

KHẢO SÁT ĐỘC TÍNH VÀ ĐÁP ỨNG BAN ĐẦU CỦA HÓA XẠ ĐỒNG THỜI BẰNG CISPLATIN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẦU CỔ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HỒ CHÍ MINH NĂM 2020

Nguyễn Thị Minh Linh¹, Nguyễn Trung Hậu¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Khảo sát độc tính và đáp ứng ban đầu của hóa xạ đồng thời bằng cisplatin trong điều trị ung thư đầu cổ tại Bệnh viện Ung bướu Tp. Hồ Chí Minh năm 2020.

Đối tượng, Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca: tất cả bệnh nhân carcinôm hốc miệng, khẩu hầu, thanh quản và hạ hầu giai đoạn III – IVb theo AJCC 8th đã được hóa xạ đồng thời bằng phác đồ cisplatin liều cao (100 mg/m² da/03 tuần x 03 chu kỳ) hay cisplatin liều thấp (30 mg/m² da/ tuần x 06 chu kỳ) tại khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt Bệnh viện Ung Bướu Tp HCM từ 01/01/2019 – 31/12/2020.

Kết quả: trong thời gian từ 01/01/2019 – 31/12/2020, chúng tôi thu nhận 83 đối tượng từ 02 nhóm điều trị hóa xạ đồng thời bằng cisplatin liều cao 100 mg/m² da/ 03 tuần (n = 34) và cisplatin liều thấp (n = 49) 30 mg/m² da/ tuần. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 06 tháng ở nhóm điều trị hóa xạ đồng thời với cisplatin liều thấp (73.47%) và nhóm cisplatin liều cao (82.35%) là không có khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0.622). Về độc tính huyết học, hầu hết bệnh nhân

ở hai nhóm điều trị chỉ ở mức độ nhẹ, không có trường hợp tử vong và chỉ có sự khác biệt tỷ lệ biến chứng giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4 ở nhóm cisplatin liều cao (11.76%) lớn hơn so với nhóm cisplatin liều thấp (0%) (p<0.05). Về biến chứng ngoài huyết học, bệnh nhân điều trị với cisplatin liều cao có tỷ lệ viêm loét niêm mạc miệng độ 3 (47.06%), viêm da độ 3 (11.76%) cao hơn so với nhóm cisplatin liều thấp với các tỷ lệ này lần lượt là 14.29% và 4.08% (p<0.05).

Kết luận: hóa xạ trị đồng thời với phác đồ cisplatin liều thấp có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tại chỗ tại vùng sau 06 tháng tương đương với phác đồ cisplatin liều cao nhưng có tỷ lệ biến chứng cấp nặng thấp hơn đáng kể cũng như tỷ lệ hoàn tất điều trị cao hơn hứa hẹn sẽ là phương pháp thay thế tiêu chuẩn trong điều trị ung thư đầu cổ giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng trong tương lai.

SUMMARY

TOXICITIES AND INITIAL RESPONSE TO CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY WITH CISPLATIN IN HEAD AND NECK CANCERS AT HCMC ONCOLOGY HOSPITAL IN 2020

Aim: To investigate toxicities and patient initial response to concurrent chemoradiotherapy with cisplatin in head and neck cancers at HCMC Oncology Hospital in 2020.

Subject and method of study: A retrospective descriptive study included all patients with oral, oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal carcinoma stages III-IVb

¹Khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Tác giả liên hệ: Nguyễn Trung Hậu

SĐT: 0334.160.284

Email: haunguyen4891@gmail.com

Ngày nộp bài: 20/07/2022

Ngày phản biện: 04/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

according to AJCC 8th who received concurrent chemoradiotherapy with a high-dose cisplatin regimen (100 mg/m²/3 weeks x 03 cycles) or low-dose cisplatin (30 mg/m²/week x 06 cycles) at the Department of Radiation Therapy of head, neck, ear, nose, throat, maxilla and face at Ho Chi Minh City Oncology Hospital from January 01, 2019 to December 31, 2020

Results: 83 patients were included in the study of which 34 patients were given concurrent chemoradiotherapy with high-dose cisplatin and 49 patients were given low dose cisplatin. The difference in the percentage of patients with complete response after 6 months in the low-dose cisplatin (73.47%) and high-dose cisplatin (82.35%) groups was not statistically significant ($p = 0.622$). Regarding hematologic toxicity, most patients in the two treatment groups experienced only mild adverse effects, without any deaths. The incidence of grade 3 - 4 agranulocytosis in the high-dose cisplatin group was statistically significantly higher than that of low-dose cisplatin group (11.76% and 0% respectively, $p < 0.05$). Regarding non-hematological complications, patients treated with high-dose cisplatin had a higher incidence of grade 3 oral mucositis (47.06% vs 14.29%), grade 3 dermatitis (11.76% vs 4.08%) than that of the low-dose cisplatin group ($p < 0.05$).

Conclusion: Concurrent chemoradiotherapy with low-dose cisplatin regimen had a locoregional complete response rate after 6 months similar to that of high-dose cisplatin regimen, but with significantly lower rates of severe acute complications as well as higher completion rates. It is going to be the potential standard of treatment of locally advanced head and neck cancer in the future.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những thập niên gần đây, hóa trị

bằng cisplatin liều cao (100 mg/ m² da/ 3 tuần) kết hợp đồng thời với xạ trị là một phương pháp đã được chứng minh mang lại lợi ích về thời gian sống còn toàn bộ, tỉ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng và bảo tồn cơ quan lành vượt trội trong điều trị ung thư vùng đầu cổ giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng. Tuy nhiên, sự kết hợp này làm gia tăng đáng kể độc tính của cả hóa trị và xạ trị dẫn đến gần 70% bệnh nhân xuất hiện biến chứng cấp nặng liên quan đến tổn thương của hệ tiêu hóa (nôn ói, viêm loét niêm mạc miệng...), huyết học và suy giảm chức năng thận khiến 30 - 40% bệnh nhân không hoàn tất liệu trình điều trị.

Nhiều thử nghiệm lâm sàng ghi nhận hóa xạ đồng thời với cisplatin liều cao vẫn mang lại lợi ích mặc dù tỉ lệ đối tượng nghiên cứu không hoàn tất đủ 03 chu kỳ hóa trị khá cao. Trong phân tích gộp MACH – NC (Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer) tổng hợp kết quả của 93 thử nghiệm lâm sàng thực hiện trên 17346 bệnh nhân cho thấy hóa xạ đồng thời với cisplatin tăng thời gian sống còn vượt trội so với hóa dẫn đầu và xạ trị đơn thuần ở ngưỡng liều tích lũy; 140 mg/m² da mà không phụ thuộc kiểu liệu trình hóa trị. Stojan và cộng sự cũng nhận thấy liều tích lũy của cisplatin; 200 mg/ m² da đã có thể làm tăng tỉ lệ sống còn toàn bộ khi phân tích kết quả từ hơn 11 thử nghiệm lâm sàng và 7 nghiên cứu hồi cứu về hóa xạ đồng thời vùng đầu cổ. Các kết quả trên đã thúc đẩy nỗ lực nghiên cứu phác đồ mới nhằm giảm liều cisplatin từ đó làm giảm độc tính, tăng tỉ lệ tuân thủ điều trị và chất lượng sống cho bệnh nhân mà vẫn đảm bảo mang lại lợi ích tương đương với phác đồ cisplatin

liều cao tiêu chuẩn.

Những năm gần đây, phác đồ hóa xạ đồng thời với cisplatin liều thấp (30 – 40 mg/ m² da/tuần) dần được chấp nhận rộng rãi. Mặc dù chưa có nhiều thử nghiệm lâm sàng so sánh trực tiếp với phác đồ cisplatin liều cao nhưng nhiều nghiên cứu hồi cứu lớn trên thế giới đã cho thấy kết quả rất khả quan.

Tại bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh, chúng tôi đã áp dụng song song cả hai phác đồ hóa xạ đồng thời cisplatin liều cao (100 mg/ m² da/ 03 tuần) và cisplatin liều thấp (30 mg/ m² da/ tuần) cho ung thư vùng đầu cổ giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng gần 20 năm nay. Tuy đã đạt được nhiều thành quả đáng khích lệ, chúng tôi nhận thấy tại bệnh viện Ung Bướu chưa có nghiên cứu so sánh trực tiếp mức độ độc tính cấp của 02 phác đồ hóa xạ đồng thời này cho các loại ung thư biểu mô vảy phổ biến của niêm mạc vùng đầu cổ ngoài vòm hầu (khẩu hầu, hốc miệng, thanh quản, hạ hầu) đặc biệt là trong bối cảnh nhiều kỹ thuật xạ trị tiên tiến được áp dụng như hiện nay như IMRT (Intensity modulated radiation therapy – xạ trị điều biến cường độ tia), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy - xạ trị điều biến thể tích vòng cung), SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy - Xạ trị lập thể định vị thân) Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu “khảo sát độc tính và đáp ứng ban đầu của hóa xạ đồng thời bằng cisplatin trong điều trị ung thư đầu cổ tại Bệnh viện Ung bướu Tp. Hồ Chí Minh năm 2020” với mục tiêu:

1. so sánh tỉ lệ biến chứng cấp độ 3 – 4 của bệnh nhân hóa xạ đồng thời cisplatin liều cao và cisplatin liều thấp.

2. So sánh tỉ lệ đáp ứng ban đầu của 02 nhóm điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân carcinôm tế bào gai hốc miệng, khẩu hầu, thanh quản và hạ hầu (giai đoạn III – IVb theo AJCC 8th) đã được điều trị bằng hóa xạ đồng thời với cisplatin tại khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt, bệnh viện Ung Bướu từ 01/01/2019 – 31/12/2020.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Carcinôm tế bào gai tại hốc miệng, khẩu hầu, thanh quản hoặc hạ hầu.
- Bệnh tiến triển tại chỗ tại vùng (giai đoạn III – IVb theo AJCC 8th).
- Đã được điều trị triệt để ban đầu hoặc bỏ túc sau phẫu thuật bằng hóa xạ đồng thời với cisplatin liều 100 mg/m² da/3 tuần hay cisplatin liều 30 mg/m² da/tuần.
- Xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường
- Từ 18 đến 70 tuổi.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nặng đi kèm: như bệnh lí tim mạch, tiểu đường và rối loạn tâm thần không kiểm soát, nhiễm trùng cấp, ung thư thứ 2.
- Có tiền sử hóa trị hoặc xạ trị trước đây.
- Có bằng chứng di căn xa xác định bằng thăm khám lâm sàng hoặc hình ảnh học.

2.2 Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca: tất cả bệnh nhân carcinôm hốc miệng, khẩu hầu, thanh quản và hạ hầu giai đoạn III – IVb theo AJCC 8th thỏa điều kiện chọn được lọc ra từ danh sách các bệnh nhân ung thư đầu cổ đã được hóa xạ đồng thời bằng phác đồ cisplatin liều cao (100 mg/m² da/03 tuần x 03 chu kì)

hay cisplatin liều thấp (30 mg/m² da/ tuần x 06 chu kì) tại khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt Bệnh viện Ung Bướu tp HCM từ 01/01/2019 – 31/12/2020.

2.3 Phác đồ điều trị:

2.3.1 Xạ trị:

Xạ trị ngoài bằng máy gia tốc tuyến tính đa mức năng lượng kèm MLC 80 và hệ thống lập kế hoạch xạ trị Eclipse 10.0 áp dụng kỹ thuật xạ 3D hay IMRT.

Thế tích xạ trị: Các thể tích GTV, CTV, PTV được xác định trong quá trình lập kế hoạch điều trị dựa theo hướng dẫn contour trong phác đồ điều trị hiện hành của khoa xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh.

Liều xạ:

- Tổng liều xạ triệt để 66 – 70Gy vào bướu và hạch cổ trên đòn hai. Phân liều chuẩn 2Gy/lần/ngày hoặc phân liều biến đổi 1,6 – 2,2Gy/lần/ngày, xạ trị 01 lần/ ngày, 05 ngày/ tuần.

- Xạ trị bổ túc sau mổ: Thời gian chờ xạ ≤ 6 tuần từ sau khi phẫu thuật. Tổng liều 60 – 66Gy vào nền mổ nếu diện cắt (+), 50 – 60Gy vào nền mổ nếu diện cắt (-), 50 – 60Gy vào hạch cổ - trên đòn 2 bên. Phân liều chuẩn 2Gy/lần/ngày hoặc phân liều biến đổi 1,6 – 2,2Gy/lần/ngày, xạ trị 01 lần/ ngày, 05 ngày/ tuần.

2.3.2 Hóa trị

- Cisplatin liều thấp: Cisplatin 30mg/m² mỗi tuần, bắt đầu từ từ ngày đầu của xạ trị, lặp lại mỗi tuần, 6 chu kỳ (tuần 1, 2, 3, 4, 5, 6 hay tương ứng ngày xạ tia 1, 6, 11, 16, 21, 26).

- Cisplatin liều cao: Cisplatin 100mg/m² mỗi 3 tuần, bắt đầu từ ngày đầu

của xạ trị, lặp lại mỗi 3 tuần, 3 chu kỳ (hay tương ứng ngày xạ tia 1, 16, 31).

Bệnh nhân được truyền dịch đầy đủ, tổng cộng > 1500 ml dung dịch NaCl 9‰ Chống nôn bằng các chất đối kháng thụ thể 5-HT3 và dexamethasone. Xạ trị tiến hành 2 – 2,5 giờ sau khi truyền Cisplatin.

2.3.3 Theo dõi

Lần tái khám theo dõi đầu tiên là vào thời điểm 1 tháng sau kết thúc điều trị. Sau đó tái khám mỗi 3 tháng trong vòng 2 năm đầu; mỗi 6 tháng vào năm thứ 3-5. Sau đó mỗi năm 1 lần.

Việc đánh giá chủ yếu dựa vào khám lâm sàng. Tùy theo bệnh cảnh lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng sẽ được chỉ định nếu cần thiết. Vào thời điểm 6 tháng sau kết thúc điều trị, tất cả bệnh nhân được nội soi tai mũi họng, siêu âm vùng cổ và chụp CT vòm hầu có cản quang.

2.4 Tiêu chuẩn đánh giá:

- Đánh giá độc tính cấp: theo phân độ CTCAE 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0)

- Đánh giá đáp ứng: theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, vào thời điểm 6 tháng sau kết thúc điều trị dựa vào kết quả khám lâm sàng, soi tai mũi họng, CT scan, siêu âm vùng cổ và bụng chậu ghi nhận trong hồ sơ.

2.5 Thống kê

Phần mềm xử lý dữ liệu là SPSS 20.0 for Windows. Dùng phép kiểm thống kê χ^2 khi xét mối tương quan giữa 2 biến định tính, phép kiểm T-student cho biến định lượng, ngưỡng có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$ với độ tin cậy 95%.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu:

Bảng 1: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Cisplatin liều thấp (n= 49)		Cisplatin liều cao (n= 34)		Giá trị P
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	
Giới					0.11
Nam	39	79.59	32	94.12	
Nữ	10	20.41	2	5.88	
KPS					0.679
80	7	14.29	6	17.65	
90	42	85.71	28	82.35	
Vị trí bướu					
Hốc miệng	12	24.49	21	61.76	<0.01
Khẩu hầu	23	46.94	2	5.88	
Thanh quản	7	14.29	7	20.59	
Hạ hầu	7	14.29	4	11.76	
Bệnh mạn tính kèm theo					0.609
Không	35	71.43	26	76.47	
Có	14	28.57	8	23.53	
T					0.07
1	1	2.04	1	2.94	
2	12	24.49	4	11.76	
3	19	38.78	8	23.53	
4	17	34.69	21	61.76	
N					0.526
0	9	18.37	11	32.35	
1	6	12.24	4	11.76	
2	24	48.98	13	38.24	
3	10	20.41	6	17.65	
Giai đoạn					0.367
III	16	32.65	8	23.53	
IV	33	67.35	26	76.47	

Nhìn chung, 02 nhóm điều trị có các đặc điểm tương đối đồng nhất. Tuy nhiên, ung thư khẩu hầu chiếm tỉ lệ cao nhất ở nhóm dùng cisplatin liều thấp (46.94%), kể đến là ung thư

hốc miệng (24.49%) còn trong nhóm dùng cisplatin liều cao thì ung thư hốc miệng lại chiếm tỉ lệ cao nhất (61.76%) còn ung thư khẩu hầu lại chiếm tỉ lệ ít nhất (5.88%) ($p < 0.05$)

Bảng 2: Chỉ số BMI và tuổi của 02 nhóm điều trị

Đặc điểm	Cisplatin liều thấp (n= 49)		Cisplatin liều cao (n= 34)		Giá trị P
	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	
Tuổi	54.76	7.94	50.59	10.71	0.0451
BMI (kg/m ²)	21.58	3.64	22.21	3.68	0.4442

3.2 Đặc điểm điều trị:

Bảng 3: kỹ thuật xạ và mục tiêu điều trị

Đặc điểm	Cisplatin liều thấp (n= 49)		Cisplatin liều cao (n= 34)		Giá trị P
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	
Mục tiêu điều trị					0.007
Hóa xạ đồng thời triệt để	36	73.47	15	44.12	
Hóa xạ đồng thời bổ túc	13	26.53	19	55.88	
Kỹ thuật					0.098
3D – CRT	43	87.76	25	73.53	
IMRT	6	8.9	9	26.47	

Tỉ lệ bệnh nhân được áp dụng hóa xạ đồng thời với cisplatin liều thấp với mục tiêu điều trị triệt để đơn thuần (73.47%) cao hơn nhóm cisplatin liều cao (44.12%). Ngược lại, tỉ lệ sử dụng cisplatin liều cao trong nhóm hóa xạ đồng thời bổ túc sau mổ lại cao hơn (55.88% so với 26.53%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm phác đồ với $p = 0.007$.

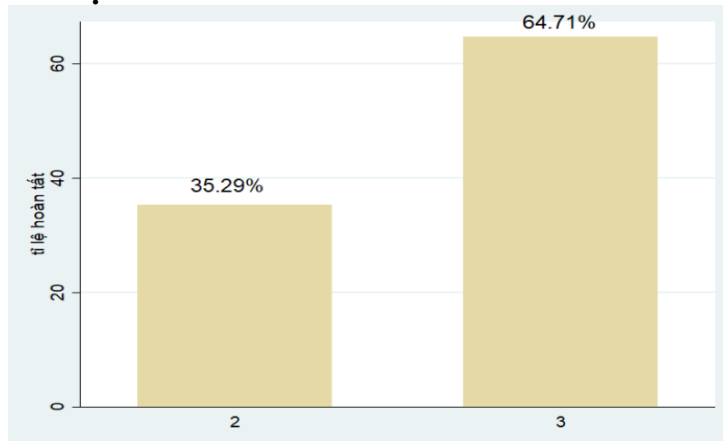
Bảng 4: thời gian điều trị

Đặc điểm	Cisplatin liều thấp (n= 49)			Cisplatin liều cao (n= 34)			Giá trị P
	Trung bình (ngày)	Độ lệch chuẩn	Khoảng biến thiên	Trung bình (ngày)	Độ lệch chuẩn	Khoảng biến thiên (ngày)	
Tổng thời gian hóa xạ đồng thời	52	8.29	22 – 76	53.32	8.93	35 - 78	0.49
Thời gian hóa trị	38.5	10.5	5 – 58	43.79	12.72	22 – 70	0.04
Thời gian xạ trị	51.5	8.66	22 – 76	52.24	9.24	35 – 78	0.72

Thời gian hóa trị của cisplatin liều thấp trung bình là 38.5 ngày, còn thời gian hóa trị của phác đồ cisplatin liều cao trung bình là 43.8 ngày. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của thời gian hóa trị giữa 2 nhóm phác đồ (giá trị $p=0.0415$).

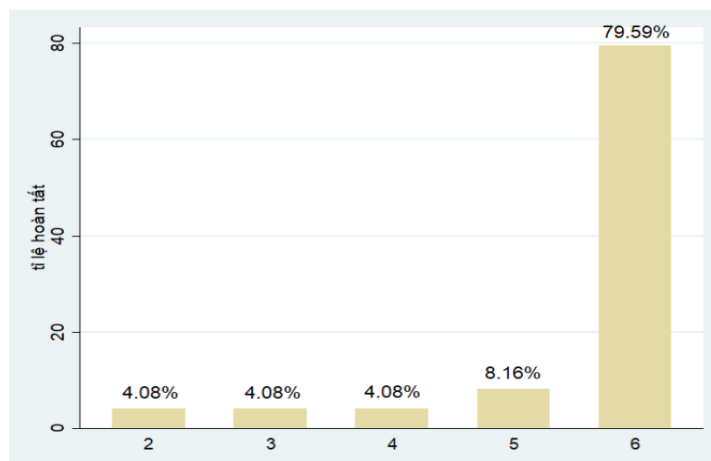
Thời gian hóa xạ đồng thời của nhóm cisplatin liều thấp là 52 ngày so với 53.32 ngày của nhóm cisplatin liều cao là không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0.4904$). Tương tự, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của thời gian xạ trị giữa 2 nhóm phác đồ ($p=0.7238$).

3.3 Tuân thủ điều trị:



Hình 2: tỷ lệ hoàn tất hóa trị trong phác đồ hóa xạ đồng thời với cisplatin liều cao

Trong tổng số 34 bệnh nhân được hóa xạ đồng thời với cisplatin liều cao có 22 bệnh nhân hoàn tất cả 03 chu kỳ hóa trị chiếm 64.71%, 12 bệnh nhân còn lại đều hoàn tất 02 chu kỳ cisplatin chiếm 35.29%.



Hình 3: tỷ lệ hoàn tất hóa trị trong phác đồ hóa xạ đồng thời với cisplatin liều thấp

Ở nhóm bệnh nhân được dùng phác đồ cisplatin liều thấp, số bệnh nhân hoàn tất đầy đủ 6 chu kỳ cisplatin là 39 bệnh nhân, chiếm 79.59%. Có 04 bệnh nhân (8,16%) ngưng điều trị ở chu kỳ thứ 5 và 6 bệnh nhân chỉ hoàn tất 2 – 4 chu kỳ chiếm 12.24%.

3.4 Đánh giá biến chứng:

3.4.1 Độc tính huyết học

Bảng 5: tỉ lệ độc tính huyết học

Đặc điểm	Cisplatin liều thấp (n= 49)		Cisplatin liều cao (n= 34)		Giá trị P
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	
Giảm bạch cầu					0.001
Độ 1 – 2	14	28.57	18	52.94	
Độ 3 – 4	0	0	4	11.76	
giảm hemoglobine					0.093
Độ 1 – 2	14	28.57	17	50	
Độ 3 – 4	1	2.04	1	2.94	
Giảm tiểu cầu					
Độ 1 – 2	3	6.12	6	17.65	0.104
Độ 3 – 4	0	0	1	2.94	

Ở cả 2 nhóm, không có trường hợp nào bị độc tính huyết học gây tử vong. Sự khác biệt về tỉ lệ giảm bạch cầu hạt giữa 2 nhóm bệnh nhân điều trị theo phác đồ cisplatin liều thấp và liều cao là có ý nghĩa thống kê (giá trị p = 0,001). Ngoài ra, tỉ lệ mắc độc tính huyết học khác như giảm Hb, giảm tiểu cầu là tương đương giữa 02 nhóm.

3.4.2 Độc tính ngoài huyết học.

Bảng 6: tỉ lệ độc tính ngoài huyết học

Đặc điểm	Cisplatin liều thấp (n= 49)		Cisplatin liều cao (n= 34)		Giá trị P
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	
Nôn ói					0.226
Không	33	67.5	17	50	
Độ 1	10	20.41	8	23.53	
Độ 2	5	10.2	5	14.71	
Độ 3	1	2.04	4	11.76	
Độ 4	0	0		0	
Viêm da					0.0099
Độ 1	28	57.14	11	32.35	
Độ 2	19	38.78	19	55.88	
Độ 3	2	4.08	4	11.76	
Độ 4	0	0	0	0	
Viêm niêm mạc					0.002

Độ 1	8	16.33	1	2.94	
Độ 2	34	69.39	17	50	
Độ 3	7	14.29	16	47.06	
Độ 4	0	0	0	0	
Sụt cân					0.6
Không	27	55.10	21	61.76	
Độ 1	18	36.73	9	26.47	
Độ 2	4	8.16	4	11.76	
Độ 3	0	0	0	0	

Không có trường hợp độc tính nặng có nguy cơ đe dọa tính mạng nào xảy ra, hầu hết các độc tính ngoài huyết học cấp đều là độ 1 và độ 2. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độc tính nôn ói ($p = 0.226$) và sụt ký ($p = 0.6$ giữa 02 nhóm. Riêng triệu chứng viêm da và viêm niêm mạc miệng độ 2 – 3 xảy ra nhiều hơn ở nhóm dùng cisplatin liều cao, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.5 Đánh giá đáp ứng:

Bảng 7: tỉ lệ đáp ứng sớm sau điều trị

Đặc điểm	Cisplatin liều thấp (n= 49)		Cisplatin liều cao (n= 34)		Giá trị P
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	
Đáp ứng hoàn toàn	36	73.47	28	82.35	0.622
Đáp ứng một phần	8	16.33	5	14.71	
Bệnh ổn định	3	6.12	0	0	
Bệnh tiến triển	2	4.08	1	2.94	

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm điều trị hóa xạ đồng thời với cisplatin liều thấp (73.47%) và nhóm cisplatin liều cao (82.35%) là không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0.622$). Trong nhóm cisplatin liều thấp ghi nhận 01 trường hợp bướu tiến triển xâm lấn rộng hơn ban đầu, 01 trường hợp có di căn xa ở phổi, còn trong nhóm dùng cisplatin liều cao thì có 01 trường hợp ung thư hốc miệng đã phẫu thuật phát hiện hạch cổ di căn sau xạ trị bổ túc.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm điều trị:

Trong nghiên cứu này, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ áp dụng các kỹ thuật xạ giữa 2 nhóm đối tượng trong nghiên cứu ($p = 0.098$). Đa phần các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được áp dụng kỹ thuật xạ trị 3D CRT. Dù kỹ thuật IMRT hiện nay đã dần trở nên phổ biến tại nhiều trung tâm điều trị ung thư trong và ngoài nước nhưng nói chung chi phí điều trị vẫn còn là rào cản khiến số bệnh nhân tiếp cận được với kỹ thuật này còn hạn chế.

Một số tác giả nước ngoài như Al-Sarraf báo cáo trung vị thời gian điều trị dao động

từ 45-54 ngày, với khoảng biến thiên tối đa là 58 ngày. So sánh với nghiên cứu của chúng tôi, thì trung vị tổng thời gian điều trị không có sự khác biệt, nhưng khoảng biến thiên tổng thời gian điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi rộng hơn so với nhiều nghiên cứu khác và thời gian hóa trị trung bình của phác đồ cisplatin liều cao (43.79 ngày) dài hơn hơn so với nhóm cisplatin liều thấp (38.5 ngày) ($p = 0.04$). Sự khác biệt này có thể do nhiều yếu tố như độc tính của điều trị, sự tuân thủ của bệnh nhân, tình trạng máy xạ trị hư hỏng ngoài ý muốn...

4.2 Sự tuân thủ điều trị:

Toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều hoàn tất liệu trình xạ trị. Không có trường hợp nào ngưng xạ trị do độc tính cấp của điều trị, mà thời gian xạ trị kéo dài thường do rơi vào ngày nghỉ lễ, máy hư và chờ chuyển máy xạ trị.

Tỉ lệ hoàn tất đủ liệu trình hóa trị cisplatin liều cao trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự khi so sánh với một số nghiên cứu khác như nghiên cứu RTOG 0129 của Phuc Felix Nguyen-Tan và cộng sự cho thấy chỉ 69% bệnh nhân ung thư đầu cổ có kết hợp cisplatin liều cao với xạ trị phân liều chuẩn hoàn tất cả ba chu kỳ hóa trị và 23.8% chỉ hoàn tất 02 chu kỳ. Nghiên cứu EORTC của tác giả Jacques Bernier khi so sánh 02 nhóm ung thư đầu cổ giai đoạn III – IV sau phẫu thuật được điều trị bổ túc bằng xạ trị đơn thuần hay hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều cao cũng chỉ ghi nhận khoảng 64% bệnh nhân hoàn tất được cả 03 chu kỳ hóa trị.

Ở nhóm bệnh nhân được dùng phác đồ cisplatin liều thấp, chúng tôi ghi nhận số bệnh nhân hoàn tất đầy đủ 6 chu kỳ cisplatin

chiếm gần 80. Tỉ lệ này tương đối cao hơn nhiều nghiên cứu khác trên thế giới vốn có khoảng 65 – 70% hoàn tất toàn bộ 06 chu kỳ hóa trị.

4.3 Đánh giá độc tính:

Ở cả 2 nhóm, không có trường hợp nào bị độc tính huyết học cấp độ 4. Đa số bệnh nhân có chỉ số cận lâm sàng (bach cầu trung tính, hồng cầu, hematocrit, hemoglobin, tiểu cầu) bình thường hoặc giảm mức độ nhẹ đến trung bình. Sự khác biệt về tỉ lệ giảm bạch cầu hạt giữa 2 nhóm bệnh nhân điều trị theo phác đồ cisplatin liều thấp và liều cao là có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$). Ngoài ra, tỉ lệ mắc độc tính huyết học khác như giảm Hb, giảm tiểu cầu là tương đương giữa 02 nhóm. Các nghiên cứu của nhiều tác giả cho thấy độc tính giảm bạch cầu hạt là biến cố làm tăng nguy cơ tử vong, trong khi đó độc tính thiếu máu có thể góp phần làm giảm độ đáp ứng của tế bào ung thư với xạ trị do tình trạng thiếu oxy ở tế bào bước đi kèm. Đối với độc tính giảm tiểu cầu, tuy ít gặp nhưng nếu không may xảy ra ở mức độ nặng 3-4 thì phải đề phòng nguy cơ chảy máu ồ ạt từ bước nguyên phát ở vòm hầu.

Hầu hết các độc tính ngoài huyết học cấp đều là độ 1 và độ 2. Không có trường hợp độc tính nặng có nguy cơ đe dọa tính mạng nào xảy ra. Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độc tính nôn ói ($p = 0.226$) và sụt ký ($p = 0.6$) giữa 02 nhóm. Riêng triệu chứng viêm da và viêm niêm mạc miệng độ 2 – 3 xảy ra nhiều hơn ở nhóm dùng cisplatin liều cao ($p < 0,05$).

Theo nhiều tác giả phác đồ cisplatin liều cao gây biến chứng cấp nặng lên đến 77 – 85% và phác đồ cisplatin liều thấp có mức độ

biến chứng và độc tính thấp hơn đáng kể tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Trong đó, viêm da và niêm mạc miệng là biến chứng ngoài huyết học thường gặp nhất. Tỷ lệ viêm niêm mạc trong nhóm cisplatin liều thấp và liều cao của chúng tôi lần lượt là 14.29% và 47.06% là gần tương đồng với nghiên cứu của tác giả Fayette J và cộng sự trong đó tỷ lệ viêm niêm mạc nặng 12.1% so với 34% và thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu của Sahoo (40% so với 53.33%) và Rawat và cộng sự (70% so với 72.9%).

4.4 Đánh giá đáp ứng:

Khi phân tích tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tính chung cho bước và hạch, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm điều trị hóa xạ đồng thời với cisplatin liều thấp (73.47%) và có khuynh hướng cao hơn ở nhóm cisplatin liều cao (82.35%) tuy khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ($p = 0.622$). Điều này tương đồng với nhận xét của tác giả Sahoo khi nhận thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm cisplatin liều thấp và liều cao lần lượt là 73.33% và 85.71%. Tác giả Mitra D và cộng sự cũng nhận thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn khi dùng cisplatin liều thấp kết hợp xạ trị đồng thời là 67% và tỷ lệ này ở nhóm cisplatin liều cao là 73%.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này chúng tôi rút ra một số kết luận như sau, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của nhóm bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng được hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều thấp (30 mg/m²da/ tuần) là tương đương với nhóm dùng cisplatin liều cao (100 mg/m²da/ 3 tuần). Về mức độ độc tính, đa phần tỷ lệ biến

chứng huyết học và ngoài huyết học là không khác biệt giữa hai nhóm điều trị. Tuy nhiên, tỷ lệ giảm bạch cầu hạt, viêm da và viêm niêm mạc miệng mức độ nặng cao hơn đáng kể ở nhóm dùng cisplatin liều cao. mức độ độc tính cao có thể chính là nguyên nhân làm tỷ lệ hoàn tất hóa trị trong nhóm cisplatin liều cao thấp hơn nhóm dùng cisplatin liều thấp.

Nghiên cứu hiện thời của chúng tôi thực hiện với cỡ mẫu còn khiêm tốn và chủ yếu thu thập số liệu hồi cứu nên dù cho thấy hóa xạ đồng thời bằng cisplatin liều thấp có thể là phương án lựa chọn thay thế hợp lý cho phác đồ cisplatin liều cao với hiệu quả tương đương và ít độc tính hơn nhưng vẫn cần có các nghiên cứu thực nghiệm lâm sàng khác trong tương lai để nhằm đánh giá chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf, G. T., Fisher, S. G., Hong, W. K (1991). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The New England journal of medicine, 324(24), 1685–1690. <https://doi.org/10.1056/NEJM199106133242402>.
2. Adelstein, D. J., Li, Y., Adams, G. L., Wagner, H., Jr, Kish, J. A., Ensley, J. F., Schuller, D. E., & Forastiere, A. A. (2003). An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 21(1), 92–98. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.008>

3. Forastiere, A. A., Goepfert, H., Maor, M., Pajak, T. F., Weber, R., Morrison, W., Glisson, B., Trotti, A., Ridge, J. A., Chao, C., Peters, G., Lee, D. J., Leaf, A., Ensley, J., & Cooper, J. (2003). Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *The New England journal of medicine*, 349(22), 2091–2098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031317>
4. Cooper, J. S., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., Campbell, B. H., Saxman, S. B., Kish, J. A., Kim, H. E., Cmelak, A. J., Rotman, M., Machtay, M., Ensley, J. F., Chao, K. S., Schultz, C. J., Lee, N., Fu, K. K., & Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup (2004). Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine*, 350(19), 1937–1944. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032646>
5. Ang K. K. (2004). Concurrent radiation chemotherapy for locally advanced head and neck carcinoma: are we addressing burning subjects?. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(23), 4657–4659. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.07.962>
6. Bernier, J., Dometge, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefèbvre, J. L., Greiner, R. H., Giralt, J., Maingon, P., Rolland, F., Bolla, M., Cognetti, F., Bourhis, J., Kirkpatrick, A., van Glabbeke, M., & European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931 (2004). Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England journal of medicine*, 350(19), 1945–1952. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032641>
7. Pignon, J. P., le Maître, A., Maillard, E., Bourhis, J., & MACH-NC Collaborative Group (2009). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 92(1), 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>
8. Concomitant chemoradiation in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A literature-based meta-analysis on the platinum concomitant chemotherapy. M. G. Ghi, A. Paccagnella, I. Floriani, and D. Garavaglia. *Journal of Clinical Oncology* 2011 29:15_suppl, 5534-5534
9. Strojan, P., Vermorken, J. B., Beitler, J. J., Saba, N. F., Haigentz, M., Jr, Bossi, P., Worden, F. P., Langendijk, J. A., Eisbruch, A., Mendenhall, W. M., Lee, A. W., Harrison, L. B., Bradford, C. R., Smees, R., Silver, C. E., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2016). Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head & neck*, 38 Suppl 1, E2151–E2158. <https://doi.org/10.1002/hed.24026>
10. Helfenstein, S., Riesterer, O., Meier, U. R., Papachristofilou, A., Kasenda, B., Pless, M., & Rothschild, S. I. (2019). 3-weekly or weekly cisplatin concurrently with radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck - a multicentre, retrospective analysis. *Radiation oncology (London, England)*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1235-y>
11. Osman, N., Elamin, Y. Y., Rafee, S., O'Brien, C., Stassen, L. F., Timon, C., Kinsella, J., Brennan, S., & O'Byrne, K. J. (2014). Weekly cisplatin concurrently with radiotherapy in head and neck squamous cell

- cancer: a retrospective analysis of a tertiary institute experience. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 271(8), 2253–2259. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2749-9>
- 12.Sahoo, T. K., Samanta, D. R., Senapati, S. N., & Parida, K. (2017).** A Comparative Study on Weekly Versus Three Weekly Cisplatin Based Chemoradiation in Locally Advanced Head and Neck Cancers. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 11(1), XC07–XC11. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24765.9293>
- 13.Homma, A., Inamura, N., Oridate, N., Suzuki, S., Hatakeyama, H., Mizumachi, T., Kano, S., Sakashita, T., Onimaru, R., Yasuda, K., Shirato, H., & Fukuda, S. (2011).** Concomitant weekly cisplatin and radiotherapy for head and neck cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, 41(8), 980–986. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyr086>
- 14.Mashhour, K., & Hashem, W. (2020).** Cisplatin Weekly Versus Every 3 Weeks Concurrently with Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: What Is the Best Dosing and Schedule?. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 21(3), 799–807. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.3.799>
- 15.Fayette, J., Molin, Y., Lavergne, E., Montbarbon, X., Racadot, S., Poupert, M., Ramade, A., Zrounba, P., Ceruse, P., & Pommier, P. (2015).** Radiotherapy potentiation with weekly cisplatin compared to standard every 3 weeks cisplatin chemotherapy for locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Drug design, development and therapy*, 9, 6203–6210. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S81488>
- 16.Rawat, S., Srivastava, H., Ahlawat, P., Pal, M., Gupta, G., Chauhan, D., Tandon, S., & Khurana, R. (2016).** Weekly versus Three-Weekly Cisplatin-based Concurrent Chemoradiotherapy as definitive treatment in Head and Neck Cancer- Where do we stand?. *The Gulf journal of oncology*, 1(21), 6–11.
- 17.Al-Sarraf, M., Pajak, T. F., Marcial, V. A., Mowry, P., Cooper, J. S., Stetz, J., Ensley, J. F., & Velez-Garcia, E. (1987).** Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. An RTOG Study. *Cancer*, 59(2), 259–265. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870115\)59:2<259::aid-cncr2820590214>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870115)59:2<259::aid-cncr2820590214>3.0.co;2-1)