

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ Vòm MŨI HỌNG GIAI ĐOẠN TÁI PHÁT HOẶC DI CĂN BẰNG PHÁC ĐỒ GEMCITABIN - CISPLATIN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ Gemcitabine – Cisplatin trên người bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát hoặc di căn.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu kết hợp tiến cứu tiến hành trên 37 người bệnh chẩn đoán xác định ung thư vòm giai đoạn tái phát hoặc di căn được điều trị bước một phác đồ Gemcitabine - Cisplatin tại bệnh viện Ung bướu Nghệ an từ 01/2019 đến tháng 09/2022.

Kết quả: Tuổi mắc bệnh trung bình $52,27 \pm 11,8$; nam giới chiếm 70,3%; lý do vào viện chủ yếu là tai (chiếm 51,4 %); thời gian tái phát trung bình $13,43 \pm 7,1$ (tháng); 70% có tiền sử điều trị xạ trị trước đó, trong đó hóa xạ trị đồng thời chiếm tỉ lệ cao nhất 46,7%; giai đoạn tái phát chiếm 81,1%; di căn 1 vị trí chiếm 37,8%; vị trí di căn thường gặp là gan (32,4%), tiếp theo phổi (29,7%); xương (18,9%); thể mô bệnh học ung thư biểu mô không sừng hóa típ không biệt hóa chiếm chủ yếu (91,9%); phần lớn điều trị 4-6 chu kỳ hóa chất (73%). Về đáp ứng điều trị, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 78,4% trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 24,3%; đáp ứng một phần 54,1%, tỉ lệ kiểm soát bệnh 86,5%.

Kết luận: Phác đồ Gemcitabine – Cisplatin đem lại kết quả điều trị cao với tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 78,4% và tỉ lệ kiểm soát bệnh 86,5%.

Từ khóa: Ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát/di căn; phác đồ Gemcitabine – Cisplatin.

RESULTS OF TREATMENT OF RECURRENT OR METASTATIC NASOPHARYNGEAL CARCINOMA WITH GEMCITABIN-CISPLATIN REGIMEN IN NGHEAN ONCOLOGY HOSPITAL

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical and subclinical characteristics and evaluate the result

of Gemcitabine - Cisplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma.

Method: Retrospective and prospective analysis of 37 patients with recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma who received first-line treatment with Gemcitabine - Cisplatin regimen in Nghean Oncology Hospital from January 2019 to September 2022.

Results: Median age was $52,27 \pm 11,8$; male accounted for 70,3%; the main reason for hospitalization was tinnitus (51,4%); median time to recurrence was $13,43 \pm 7,1$ (months); 70% had a history of previous radiotherapy treatment, concurrent chemotherapy and radiotherapy accounted for the highest rate of 46,7%; recurrence stage accounted for 81.1%; metastasis in 1 location was 37,8%; the most common site of metastasis was the liver (32,4%), followed by the lung (29,7%); bone (18,9%); Non-keratinizing undifferentiated carcinoma was the most common histopathology type (91,1%); the overall response rate was 78,4%; the complete response rate was 24,3%; partial response 54,1%; the control disease rate 86,5%.

Conclusion: Gemcitabine - Cisplatin regimen with high overall response rate, which accounted for 78.4% and high control disease rate, 86,5%.

Keywords: Recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma; Gemcitabine – Cisplatin regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm họng là bệnh lý ác tính của tế bào biểu mô vùng vòm họng. Đây là loại ung thư thường gặp nhất ở vùng đầu cổ. Với ung thư vòm giai đoạn muộn, tái phát di căn xa, hóa trị đóng vai trò chủ đạo. Các phác đồ kết hợp 3 thuốc không làm tăng hiệu quả điều trị mà độc tính của phác đồ cao hơn so với phác đồ 2 thuốc. Nhóm hóa chất điều trị ung thư vòm họng bao gồm platinum (Cisplatin hoặc Carboplatin), 5FU, Taxan (Paclitaxel, Docetaxel), Gemcitabine, Methotrexate, Irinotecan, Vinorelbine... Phác đồ có tỉ lệ đáp ứng cao nhất được báo cáo là các phác đồ kết hợp có nhóm

1. Bệnh viện Ung bướu Nghệ An

*Chịu trách nhiệm chính: Thái Đình Hiếu

Email: Thaihieutbmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/09/2023

Ngày phản biện: 06/10/2023

Ngày duyệt bài: 08/10/2023

platinum, các nghiên cứu hồi cứu cho thấy tỉ lệ đáp ứng từ 60-74% [1–3]paclitaxel + cisplatin (TP).

Phác đồ Gemcitabine - Cisplatin được coi là phác đồ bước 1 trong điều trị ung thư vòm giai đoạn tái phát hoặc di căn [1–4]paclitaxel + cisplatin (TP. Theo báo cáo nghiên cứu pha III trên 362 người bệnh ung thư vòm giai đoạn di căn được lựa chọn ngẫu nhiên điều trị với phác đồ Gemcitabine (1000mg/m² ngày 1,8) kết hợp Cisplatin (80mg/m² ngày 1) hoặc phác đồ 5FU (4g/m² truyền tĩnh mạch liên tục trong 96 giờ) kết hợp cisplatin (80mg/m² ngày 1), cả 2 phác đồ điều trị tối đa 6 chu kì. Kết quả cho thấy nhóm Gemcitabin - Cisplatin, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 8,3%; đáp ứng một phần 55,8%, bệnh giữ nguyên 25,4% và bệnh tiến triển 1,7%. Trong nhóm CF, tỉ lệ này lần lượt là 2,8%; 39,2%; 44,2% và 6,6%. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ giữa 2 nhóm lần lượt 64,1% so với 42%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Tỉ lệ kiểm soát bệnh tương đồng giữa 2 phác đồ (90% so với 86%). Tác giả Zhang L và CS (2016) cho thấy tại thời điểm 19 tháng theo dõi sau điều trị, phác đồ Gemcitabine - Cisplatin cho thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 7,0 tháng cao hơn so với 5,6 tháng của phác đồ CF. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm người bệnh được điều trị bằng phác đồ Gemcitabine - Cisplatin là 29,1 tháng cao hơn so với 20,9 tháng của nhóm người bệnh điều trị bằng phác đồ CF. Phác đồ Gemcitabine - Cisplatin cũng dung nạp tốt hơn mặc dù các tác dụng phụ hạ tiểu cầu cao hơn so với phác đồ CF [3]randomised, open-label, phase 3 trial, patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma were recruited from 22 hospitals in China. Key inclusion criteria were Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1, adequate organ function, and measurable lesions according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either gemcitabine (1 g/m² intravenously on days 1 and 8).

Vì tính hiệu quả cũng như an toàn nên phác đồ Gemcitabine - Cisplatin đã trở thành phác đồ tiêu chuẩn, lựa chọn ưu tiên trong điều trị bước một ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát, di căn được nhiều nước trên thế giới, trong đó có Việt Nam áp dụng. Tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An, phác đồ đã được áp dụng trong nhiều năm gần đây, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào thực hiện

để đánh giá kết quả điều trị của phác đồ này, do đó chúng tôi tiến hành đề tài này với hai mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát hoặc di căn tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ tháng 01/2019 đến tháng 09/2022.

2. Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ Gemcitabin – Cisplatin trên nhóm người bệnh nghiên cứu.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu có theo dõi dọc

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ tháng 01/2019 đến 09/2022.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

37 người bệnh chẩn đoán xác định ung thư vòm giai đoạn tái phát hoặc di căn và được điều trị phác đồ Gemcitabine - Cisplatin tại bệnh viện Ung bướu Nghệ an từ 01/2019 đến tháng 09/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Người bệnh được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học; không kể giới, tuổi >18; được chẩn đoán giai đoạn tái phát hoặc di căn theo AJCC 2017 (định nghĩa “tái phát” trong nghiên cứu là khi người bệnh đã được điều trị cho kết quả đáp ứng hoàn toàn bằng các phương pháp điều trị triệt căn trước đó và theo dõi định kỳ phát hiện tổn thương tái phát lại sau ít nhất 6 tháng; định nghĩa “di căn” trong nghiên cứu là những người bệnh chưa điều trị, lần đầu chẩn đoán bệnh đã ở giai đoạn di căn xa); chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG = 0; 1; 2; có các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh; điều trị hoá chất Gemcitabine - Cisplatin bước 1; tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mắc bệnh ung thư thứ 2; di căn hệ thần kinh trung ương; mắc các bệnh lý mãn tính, không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.4. Cỡ mẫu và cách chọn: Chọn cỡ mẫu thuận tiện, 37 người bệnh đủ tiêu chuẩn lựa chọn được điều trị tại bệnh viện Ung bướu Nghệ an từ tháng 01/2019 đến 09/2022.

Quy trình nghiên cứu:

Bước 1: Lựa chọn người bệnh theo các tiêu chuẩn nghiên cứu

Khai thác tiền sử và bệnh sử, khám lâm sàng.

Xét nghiệm máu: công thức máu, sinh hóa máu, EBV-DNA.

Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh đánh giá tổn thương trước điều trị: nội soi tai mũi họng, siêu âm hạch cổ, MRI vùng đầu cổ, chụp CLVT ngực, xạ hình xương.

Bước 2: Điều trị hóa chất phác đồ gemcitabin/cisplatin:

Gemcitabine 1000mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1,8. Cisplatin 80 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1; Chu kỳ 21 ngày.

Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị

Đánh giá đáp ứng:

Khám lâm sàng, xét nghiệm máu: mỗi 1 tuần 1 lần hoặc khi có triệu chứng lâm sàng bất thường.

Chẩn đoán hình ảnh: sau mỗi 3 đợt điều trị hoặc khi có triệu chứng lâm sàng bất thường.

Đánh giá đáp ứng cơ năng dựa vào sự thay đổi các triệu chứng cơ năng chia làm 4 mức độ theo WHO (Đáp ứng hoàn toàn: không còn triệu chứng cơ năng; đáp ứng một phần: khi các triệu chứng cơ năng giảm nhẹ, không xuất hiện triệu chứng mới; bệnh giữ nguyên: các triệu chứng cơ năng không thay đổi về tính chất; bệnh tiến triển: xuất hiện triệu chứng mới hoặc có ít nhất một triệu chứng nặng hơn.)

III. KẾT QUẢ

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đối tượng nghiên cứu

Kết quả cho thấy tuổi trung bình của nghiên cứu là 52,27 ± 11,8; thấp nhất là 22 và cao nhất là 69.

Tỉ lệ nam/nữ là 2,4/1 trong đó nam giới chiếm 70,3% và nữ giới chiếm 29,7 %.

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm	Số người bệnh (n)	Tỉ lệ (%)
Lý do vào viện		
Chảy máu mũi	2	5,4
Ngạt mũi	10	27
Ù tai	19	51,4
Đau đầu	4	10,8
Hạch cổ	18	48,6
Khám định kỳ	2	5,4
Thời gian tái phát (n= 30)		
Dưới 1 năm	14	46,7
Trên 1 năm	16	53,3
Triệu chứng cơ năng		
Đau đầu	15	40,5
Ù tai	22	59,5
Ngạt mũi	21	56,8

Phương pháp đánh giá đáp ứng khách quan: tiêu chuẩn RECIST 1.1 (2009).

2.5. Sai số và cách khắc phục

+ Sai số do:

Sai số thông tin

+ Khắc phục:

Tất cả các người bệnh nghiên cứu đều được lưu trữ đầy đủ bằng bệnh án nghiên cứu và máy tính.

Cán bộ y tế được tập huấn và sử dụng bệnh án nghiên cứu để phỏng vấn.

2.6. Xử lý số liệu: Các số liệu thu thập được nhập và xử lý bằng phần mềm thống kê Y học SPSS 20.0, Excel và Word.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Phác đồ này đã được Bộ Y Tế phê duyệt điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát, di căn theo quyết định số 1514/QĐ-BYT ngày 01 tháng 04 năm 2020 của Bộ trưởng Bộ Y Tế về hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu, không nhằm mục đích nào khác. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hoá các số liệu trên máy vi tính.

Đặc điểm	Số người bệnh (n)	Tỉ lệ (%)
Đau xương	8	21,6
Đau ngực	7	18,9
Đau bụng	0	0
Hạch cổ	20	54,1

Nhận xét: Đa phần người bệnh vào viện vì ù tai (chiếm 51,4 %), tiếp đến nổi hạch cổ (48,6%); các triệu chứng còn lại chiếm tỉ lệ thấp hơn, thường đi kèm với triệu chứng ù tai; thời gian tái phát trung bình $13,43 \pm 7,1$ (tháng), chủ yếu tái phát dưới 1 năm; triệu chứng cơ năng thường gặp là ù tai (59,8%) và ngạt mũi (56,8%).

Bảng 2. Phương pháp điều trị trước đó

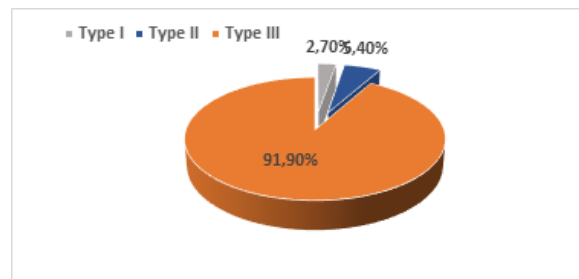
Phác đồ trước đó	Số người bệnh (n=30)	Tỉ lệ (%)
Hóa chất đơn thuần	9	30
Xạ trị đơn thuần	3	10
Hoá xạ đồng thời	14	46,7
Hoá xạ + hoá chất dẫn đầu/bổ trợ	4	13,3

Nhận xét: Trong nghiên cứu này, có 30 trường hợp tái phát cho thấy phần lớn được điều trị hóa xạ trị trước đó, chiếm tỉ lệ 46,7%; có 13,3% điều trị hóa xạ trị kết hợp hóa chất dẫn đầu phác đồ Gemcitabine - Cisplatin hoặc hóa chất bổ trợ phác đồ CF trước đó; có 9 người bệnh (30%) trước đó chỉ điều trị hóa chất đơn thuần do người bệnh từ chối xạ trị; 10% điều trị xạ trị đơn thuần.

Bảng 3. Đặc điểm giai đoạn bệnh

Đặc điểm	Số người bệnh (n)	Tỉ lệ %
Giai đoạn		
Giai đoạn di căn	7	18,9
Giai đoạn tái phát	30	81,1
Số cơ quan di căn xa		
0	16	43,2
1	14	37,8
2	2	5,4
>2	5	13,5
Vị trí cơ quan di căn		
Phổi	11	29,7
Xương	7	18,9
Hạch trung thất	2	5,4
Gan	12	32,4
Hạch ổ bụng	1	2,7

Nhận xét: Hầu hết người bệnh trong nghiên cứu thuộc giai đoạn tái phát (81,1%). Trong số 30 người bệnh chẩn đoán bệnh tái phát, có 16 trường hợp tái phát tại chỗ tại vùng và 14 trường hợp tái phát di căn; trong các trường hợp có di căn, đa phần di căn 1 vị trí (37,8%); vị trí di căn thường gặp là gan (32,4%), tiếp theo lần lượt phổi (29,7%); xương (18,9%).

**Biểu đồ 1. Phân bố mô bệnh học**

Nhận xét: Hầu hết người bệnh trong nghiên cứu có mô bệnh học là ung thư biểu mô không sừng hóa thể không biệt hóa (Type III – theo phân loại của WHO), chiếm tỉ lệ 91,9%.

3.2. Đánh giá đáp ứng điều trị phác đồ Gemcitabine - Cisplatin

Bảng 4. Số chu kỳ hoá trị

Số chu kỳ	Số người bệnh (n)	Tỉ lệ %
≤ 3 chu kỳ	10	27
4-6 chu kỳ	27	73
Tổng – trung bình	Tổng số 182 chu kỳ - trung bình 4,9 ± 1,5 chu kỳ	
Tổng	37	100

Nhận xét: Phần lớn người bệnh trong nghiên cứu điều trị 4-6 chu kỳ chiếm 73%; tổng số có 182 chu kỳ được truyền, trung bình 4,9 ± 1,5 chu kỳ.

Bảng 5. Đáp ứng cơ năng

Phân loại đáp ứng		n	%	
Có đáp ứng (ORR)	Hoàn toàn	10	27	70,2
	Một phần	16	43,2	
Không đáp ứng	Ổn định	9	24,4	29,8
	Tiến triển	2	5,4	

Nhận xét: Đa số người bệnh sau điều trị đều có đáp ứng cơ năng hoàn toàn hoặc một phần với tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 70,2%. Có hai trường hợp triệu chứng tiến triển (5,4%).

Bảng 6. Đáp ứng khách quan

Phân loại đáp ứng		n	%	
Có đáp ứng (ORR)	Hoàn toàn	9	24,3	78,4
	Một phần	20	54,1	
Không đáp ứng	Ổn định	3	8,1	21,6
	Tiến triển	5	13,5	
Tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR)		37	86,5	

Nhận xét: Tỉ lệ đáp ứng khách quan đạt 78,4% trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 24,3%; đáp ứng một phần đạt 54,1%. Kết quả sau điều trị, hầu hết người bệnh đều được kiểm soát bệnh với tỉ lệ là 86,5%.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, tuổi mắc bệnh trung bình là 52,27 ± 11,8, nhóm tuổi hay gặp là 51-60 chiếm 46%, tuổi cao nhất là 69 và thấp nhất là 22 tuổi. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Anh (2021) với độ tuổi trung

bình là 51,6 ± 11, nhóm tuổi mắc cao nhất là 41-60 chiếm 60% [6]; nghiên cứu của Trần Thị Kim Phượng (2018) với độ tuổi trung bình 46,9 ± 10,5, tỉ lệ mắc cao nhất 40-59 tuổi [7]. Tuy nhiên kết quả này cao hơn nghiên cứu của Zhang Y năm 2019

với tuổi trung vị là 46 tuổi, kéo dài từ 18-64 tuổi [3] randomised, open-label, phase 3 trial, patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma were recruited from 22 hospitals in China. Key inclusion criteria were Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1, adequate organ function, and measurable lesions according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either gemcitabine (1 g/m² intravenously on days 1 and 8, cao hơn nghiên cứu của Sun Y (2016) với tuổi trung vị 42 (từ 36-49 tuổi) [8] fluorouracil, and docetaxel (TPF. Lí do có sự khác biệt này do người bệnh trong nghiên cứu có sự khác nhau về vùng dịch tễ và đối tượng trong nghiên cứu này là người bệnh giai đoạn tái phát hoặc di căn tại thời điểm chẩn đoán. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ nam/nữ là 2,4/1. Kết quả này cũng tương tự với một số tác giả như Ngô Thanh Tùng tỉ lệ nam/nữ là 2,7/1 [9]. Có thể giải thích điều này do thói quen sinh hoạt của nam giới nhiều nguy cơ hơn nữ giới: hút thuốc, uống rượu nhiều, lao động trong môi trường độc hại nặng nhọc nhiều hơn nữ giới nên tỉ lệ ung thư vòm cao hơn so với nữ giới.

Trong nghiên cứu này, phần lớn người bệnh vào viện vì ù tai (chiếm 51,4 %), tiếp đến nổi hạch cổ (48,6%) (Bảng 1). Các triệu chứng khác như đau đầu, chảy máu mũi ít gặp hơn, thường đi kèm với triệu chứng ù tai. Trong nghiên cứu của Bùi Vinh Quang có 69,4% người bệnh có ù tai, 59,2% người bệnh có đau đầu, 44,9% ngạt mũi, 40,8% chảy máu mũi, 18,4% người bệnh có tổn thương dây thần kinh sọ [10]. Nghiên cứu của Phạm Tiến Chung, triệu chứng cơ năng hay gặp nhất của người bệnh là ù tai (57,7%); đau đầu (55,3%); chảy máu mũi (37,7%); ngạt mũi (34,1%); chỉ có 12,9% người bệnh gặp phải các dấu hiệu thần kinh [11]. Đây đều là các nghiên cứu liên quan ung thư vòm chưa điều trị nên khác nhau về triệu chứng.

Thời gian tái phát trung bình trong nghiên cứu này là $13,43 \pm 7,1$ (tháng), chủ yếu tái phát sau 1 năm (Bảng 1). Theo Jin Y (2012), thời gian tái phát chủ yếu > 6 tháng (59,2%), tỉ lệ tái phát trong vòng 6 tháng chiếm 40,8% [1] paclitaxel + cisplatin (TP. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Anh cho thấy trung vị thời gian tái phát di căn là 19,5 tháng, ngắn nhất là 8 tháng, dài nhất là 97 tháng [6].

Hạch cổ xuất hiện trong UTMH rất hay gặp và xuất hiện sớm, thường là hạch cổ cùng bên ở vị trí

cảnh cao, muộn hơn người bệnh nổi nhiều hạch cổ 2 bên. Theo Ngô Thanh Tùng (2001) triệu chứng nổi hạch cổ là 53,7% [9], Trần Thị Kim Phượng (2018) là 33,9% [7], Bùi Vinh Quang (2012) 60,3% [10]. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ nổi hạch cổ chiếm 54,1% (Bảng 1). Các biểu hiện lâm sàng của bệnh còn phụ thuộc vào tình trạng xâm lấn của u, và vị trí di căn xa. Triệu chứng mũi thời kỳ đầu thường biểu hiện ngạt tắc mũi một bên, không thường xuyên, thời gian sau xuất hiện liên tục, có thể kèm theo chảy máu mũi, xì ra nhầy máu do u hoại tử. Triệu chứng tai cũng thường gặp ở 1 bên với triệu chứng nghe kém do tràn dịch tai giữa gây ra do tắc nghẽn ống Eustachian. Các triệu chứng cơ quan di căn xa tùy thuộc vào vị trí di căn. UTMH thường gặp di căn xương, phổi, gan, hạch. Do đó triệu chứng khá đa dạng: ho, ho máu, đau ngực, đau xương, đau bụng... Trong nghiên cứu này, các triệu chứng đau đầu, ù tai, ngạt mũi, đau xương, đau ngực gặp với tỉ lệ lần lượt là 40,5%, 59,5%, 50,8%, 21,6% và 18,9% (Bảng 1). Triệu chứng đau bụng không gặp trường hợp nào.

Nghiên cứu 30 người bệnh tái phát cho thấy, 70% các người bệnh điều trị xạ trị trước đó, trong đó hóa xạ trị đồng thời đơn thuần chiếm tỉ lệ cao nhất 46,7%; tỉ lệ điều trị hoá chất bổ trợ CF sau hoá xạ đồng thời hoặc hoá chất dẫn đầu trước hóa xạ trị chiếm 13,7% (Bảng 2). Theo Wang J (2007), điều trị trước đó đa phần là xạ trị (chiếm 65,3%), còn xạ trị kết hợp hoá chất bổ trợ chiếm 34,7% [2] randomised, open-label, phase 3 trial, patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma were recruited from 22 hospitals in China. Key inclusion criteria were Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1, adequate organ function, and measurable lesions according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either gemcitabine (1 g/m² intravenously on days 1 and 8. Theo Li Zhang (2016), điều trị hoá chất trước đó có thể là hoá chất dẫn đầu (41%), hoá xạ đồng thời (37%), hoá chất bổ trợ (12%); có 37% không điều trị hoá chất trước đó. Phác đồ hoá chất trước đó đa phần platinum (59%), 5FU (30%); docetaxel (10%) và paclitaxel (17%) [3] randomised, open-label, phase 3 trial, patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma were recruited from 22 hospitals in China. Key inclusion criteria were Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1, adequate organ function, and

measurable lesions according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either gemcitabine (1 g/m² intravenously on days 1 and 8).

Nghiên cứu này cho thấy, đa phần người bệnh tái phát tại thời điểm vào viện (chiếm 81,1% - Bảng 3). Di căn gan chiếm tỉ lệ cao nhất (32,4%), tiếp đến di căn phổi (29,7%) và xương (18,9%) (Bảng 3). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Jin Y (2012) với tỉ lệ di căn phổi 58,5%; di căn gan 39,3%; di căn xương 62%; di căn hạch 53,6% [1]paclitaxel + cisplatin (TP; nghiên cứu Zhang Li (2016), người bệnh di căn ngay thời điểm chẩn đoán là 25%; tái phát di căn xa chiếm 72% và tái phát tại vùng chiếm 3%. Trong đó, di căn chủ yếu là phổi (45%), tiếp đến gan (37%) và xương 30% [3]randomised, open-label, phase 3 trial, patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma were recruited from 22 hospitals in China. Key inclusion criteria were Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1, adequate organ function, and measurable lesions according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either gemcitabine (1 g/m² intravenously on days 1 and 8. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Anh cho tỉ lệ di căn phổi thường gặp nhất chiếm 45,5%, theo sau là di căn xa tại hạch 39,4%, di căn xương 36,4% và di căn gan 27,3%, không gặp di căn ở các vị trí khác [6]. Về số lượng vị trí di căn, Bảng 3 cho thấy di căn 1 cơ quan chiếm đại đa số (37,8%). Tương tự nghiên cứu của Li Zhang và CS (2016) tỉ lệ di căn 1 cơ quan: 53%, 2 cơ quan 29%, ≥ 3 cơ quan 18,5% [3]randomised, open-label, phase 3 trial, patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma were recruited from 22 hospitals in China. Key inclusion criteria were Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1, adequate organ function, and measurable lesions according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either gemcitabine (1 g/m² intravenously on days 1 and 8. Ngoài ra, chúng tôi còn quan sát thấy tỉ lệ di căn đa ổ là cao hơn di căn đơn ổ. Đây là một yếu tố tiên lượng quan trọng ở người bệnh UTMH di căn tại thời điểm chẩn đoán, đã được phân tích trong nhiều nghiên cứu. Người bệnh có

di căn đơn ổ tiên lượng sống thêm toàn bộ dài hơn nhóm di căn đa ổ.

Phân loại mô bệnh học của UTMH có sự thay đổi qua những lần cập nhật. Hiện nay phân loại dựa theo WHO 2005 là phiên bản sửa đổi gần nhất. Theo đó, UTMH vẫn chia 3 típ là UTBM vảy sừng hóa (típ I), UTBM vảy không sừng hóa chia làm 2 nhóm: loại biệt hóa (típ II) và không biệt hóa (típ III) nhưng có thêm một nhóm hiếm gặp hơn là UTBM tế bào vảy dạng đáy. Sự phân bố các nhóm mô bệnh học có sự khác biệt theo vùng nguy cơ dịch tễ. Ở các nước có tỉ lệ mắc bệnh thấp như Bắc Mỹ, Ấn Độ UTMH WHO típ I chiếm 25- 43,4% [12]. Còn ở các nước tỉ lệ mắc bệnh cao hơn như miền Nam Trung Quốc hay các nước Đông Nam Á, UTMH WHO típ III chiếm chủ yếu. Tại Việt Nam qua các nghiên cứu Ngô Thanh Tùng (2001) tỉ lệ thể MBH WHO típ III là 92,9% [9], Trần Thị Kim Phượng (2018) là 96,7% [7]. Có sự khác biệt này là do đặc điểm thể mô bệnh học liên quan tới các nhóm yếu tố nguy cơ khác nhau. MBH WHO típ I là nhóm duy nhất có mối liên quan với rượu, thuốc lá và fomaldehyde, thường gặp ở độ tuổi cao hơn, không có yếu tố gia đình. MBH WHO típ II, III trái lại cho thấy sự liên quan rõ ràng tới phơi nhiễm EBV hơn WHO típ I [13]. Về mặt tiên lượng, di căn thường gặp nhiều ở nhóm MBH WHO típ III (41%) hơn so với thể MBH WHO típ I, II với tỉ lệ di căn xa lần lượt là 21% và 6% (p=0,007) [14] 4 to 6 MV X rays, and 18 to 25 MV X rays to the primary tumor and the upper necks, excluding the spinal cord at 4000 to 4500 cGy to total doses of 6000 to 7000 cGy. At 10 years the actuarial primary tumor failure rate was 15% in T1, 25% in T2, 33% in T3, and 60% in T4 lesions. The corresponding failure rate in the neck was 18% for N0, 14% for N1, and 33% for N2 and N3 lymphadenopathy. The incidence of distant metastasis was related to the stage of the cervical lymphadenopathy: 16% in patients with N0-N1 nodes compared with 40% in the N2-3 node group. The actuarial 10-year disease-free survival rate was 55% to 60% for T1-3N0-1 tumors, 45% for T1-3N2-3 tumors, 35% for T4N0-1, and 20% for T4N2-3 lesions. The overall 10-year survival rate was about 40% for patients with T1-2N0-1 tumors, 30% for those with T3 any N stage tumors, and only 10% for the patients with T4 lesions. Multivariate analysis showed that tumor stage and histological type, cranial nerve involvement, patient age, and doses of irradiation to the nasopharynx were significant prognostic factors for local/regional

tumor control. Increasing doses of irradiation resulted in nasopharynx tumor control in 80% of the patients receiving 6600 to 7000 cGy and 100% of those receiving over 7000 cGy in the T1, T2, and T3 tumors. However, the tumor control rate did not rise above 55% even for doses over 7000 cGy in the T4 lesions. Local tumor control was higher in patients who had simulation (55/78 = 71%. Người bệnh có thể MBH WHO cấp II, III có tiên lượng tốt hơn so với nhóm thể MBH là WHO cấp I. Kết quả nghiên cứu này cho thấy 91,9% có mô bệnh học là không sừng hóa cấp không biệt hóa (Biểu đồ 1), tương đồng với đặc điểm khu vực và các nghiên cứu trước đó.

Phác đồ Gemcitabine - Cisplatin thường được sử dụng trong lâm sàng tối đa 6 chu kỳ. Trong thử nghiệm pha II, Ngan & CS (2002), 44 người bệnh UTVMH tái phát di căn, điều trị đủ 6 chu kỳ hoặc nhiều hơn. Trong đó có 3 người bệnh dùng 7 chu kỳ và 1 người bệnh dùng 8 chu kỳ cho tới khi đạt đáp ứng, nhận thấy kết quả khi điều trị nhiều hơn 6 chu kỳ giúp cải thiện thời gian đáp ứng nhưng nguy cơ tích lũy độc tính và dung nạp kém hơn [15]. Nghiên cứu tổng hợp của Jin Y (2012) cho thấy số chu kỳ trung bình gemcitabin/cisplatin là 4,0 (dao động từ 1-12) [1]paclitaxel + cisplatin (TP. Trong nghiên cứu này, có 10 trường hợp điều trị dưới 3 chu kỳ vì bệnh tiến triển và bỏ trị, 27 người bệnh điều trị 4-6 chu kỳ. Tổng số 182 chu kỳ với số chu kỳ trung bình 4,9 (Bảng 5).

Việc giảm triệu chứng cơ năng thể hiện phần nào hiệu quả của điều trị cũng như khả năng dung nạp phác đồ điều trị. Khi phân tích hiệu quả của phác đồ trên triệu chứng lâm sàng, đa phần các người bệnh có cải thiện triệu chứng (chiếm 70,2% - Bảng 6). Trong nghiên cứu của Phạm Tiến Chung, tại thời điểm sau hóa trị trước, đa số người bệnh đáp ứng cơ năng một phần (90,7%), chỉ có 9,3% người bệnh đáp ứng cơ năng hoàn toàn [11]. Về mặt đáp ứng khách quan, theo nghiên cứu Zhang Li (2016), nhóm Gemcitabine - Cisplatin có tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 8,3%; đáp ứng một phần 55,8%, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 64,1%, tỉ lệ kiểm soát bệnh của phác đồ Gemcitabine - Cisplatin là 90% [3]randomised, open-label, phase 3 trial, patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma were recruited from 22 hospitals in China. Key inclusion criteria were Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1, adequate organ function, and measurable lesions according to

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either gemcitabine (1 g/m² intravenously on days 1 and 8. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn (78,4% - Bảng 7), tỉ lệ kiểm soát bệnh là 86,5%. Lý giải cho điều này có thể do sự khác biệt về dịch tễ, hơn nữa có thể do nghiên cứu này có sự khác biệt về liều điều trị: liều trung bình điều trị > 90%, đa phần người bệnh nhận đủ 6 chu kỳ là cao hơn so với một số nghiên cứu trước đó. Ngoài ra, trong nghiên cứu này >90% người bệnh thể mô bệnh học là ung thư biểu u mô không biệt hóa - thể bệnh có tiên lượng tốt hơn so với nhóm UTBM sừng hóa và UTBM biệt hóa không sừng hóa.

V. KẾT LUẬN

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng:

Tuổi mắc bệnh trung bình 52,27 ± 11,8 tuổi, tỉ lệ nam/nữ là 2,4/1

Lý do vào viện phần lớn vì ù tai (51,4 %), nổi hạch cổ (48,6%)

Thời gian tái phát trung bình là 13,43 ± 7,1 (tháng)

Triệu chứng lâm sàng hay gặp: hạch cổ (39,4%), đau đầu (21,2%), ù tai (21,2%)

Giai đoạn tái phát chiếm 81,1%; di căn 1 vị trí chiếm 37,8%; vị trí di căn thường gặp là gan (32,4%), tiếp theo phổi (29,7%); xương (18,9%)

70% có tiền sử điều trị xạ trị trước đó, trong đó hóa xạ trị đồng thời chiếm tỉ lệ cao nhất 46,7%;

Thể mô học: 91,9% là nhóm ung thư biểu mô không sừng hóa cấp không biệt hóa

Đánh giá đáp ứng điều trị:

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 78,4% trong đó đáp ứng hoàn toàn 24,3%, đáp ứng một phần 54,1%

Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 86,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jin Y, Shi YX, Cai XY, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(10):1717-1725.
2. Wang J, Li J, Hong X, et al. Retrospective case series of gemcitabine plus cisplatin in the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol. 2008;44(5):464-470.
3. Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma.

- ma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10054):1883-1892.
4. **Wang TL, Tan YO.** Cisplatin and 5-fluorouracil continuous infusion for metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Acad Med Singap*. 1991;20(5):601-603.
 5. **Hong S, Zhang Y, Yu G, et al.** Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(29):3273-3282.
 6. **Nguyễn Thị Phương Anh.** Kết quả điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn muộn bằng phác đồ gemcitabine-cisplatin tại Bệnh viện K. Luận án thạc sĩ y học. 2021.
 7. **Trần Thị Kim Phượng.** Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn II tại Bệnh viện K. Luận án tiến sĩ y học. 2018.
 8. **Sun Y, Li WF, Chen NY, et al.** Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1509-1520. 7
 9. **Ngô Thanh Tùng.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả xạ trị ung thư biểu mô vòm họng tại bệnh viện K giai đoạn 1993-1995. Luận văn thạc sĩ y học. 2001.
 10. **Bùi Vinh Quang.** Nghiên cứu điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IV (M0) bằng hóa xạ trị gia tốc 3 chiều (3D) theo hình dạng khối u. Luận án tiến sĩ y học. 2012.
 11. **Phạm Tiến Chung.** Nghiên cứu phác đồ hóa xạ đồng thời có hóa trị trước cho ung thư vòm mũi họng giai đoạn N2,3 M0 tại Bệnh viện K, Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại Học Y Hà Nội. 2018
 12. **Wei W, Sham J. Wei WI, Sham JS.** Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 365: 2041-2054. *Lancet*. 2005;365:2041-2054.
 13. **Feng BJ.** Descriptive, Environmental and Genetic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. In: Busson P, ed. *Nasopharyngeal Carcinoma*. Vol 778. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York; 2013:23-41. 3
 14. **Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, Marks JE, Simpson JR, Kucik N.** Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(2):271-280.
 15. **Ngan RKC, Yiu HHY, Lau WH, et al.** Combination gemcitabine and cisplatin chemotherapy for metastatic or recurrent nasopharyngeal carcinoma: report of a phase II study. *Ann Oncol*. 2002;13(8):1252-1258.