

- Control Hosp Epidemiol.:1-2.
doi:10.1017/ice.2020.126
5. **Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al.** Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2021;27(1):83-88. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.041
 6. **Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, et al.** Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021; 40(3):495-502. doi:10.1007/s10096-020-04142-w
 7. **Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, et al.** Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. Chest. 2021;160(2):454-465. doi:10.1016/j.chest.2021.04.002
 8. **Bộ Y tế.** Quyết định 3916/QĐ-BYT Hướng dẫn giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện trong cơ sở khám bệnh, chữa bệnh. Published online 2017.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ VÂY VÙNG ĐẦU CỔ GIAI ĐOẠN TẠI CHỖ, TẠI VÙNG BẰNG HOÁ CHẤT CẢM ỨNG THEO SAU HOÁ XẠ ĐỒNG THỜI

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Văn Tài²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị của điều trị hoá chất trước phác đồ TCF sau đó hoá xạ đồng thời trên bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn tại chỗ, tại vùng chưa di căn xa tại Bệnh viện K và mô tả một số độc tính của phác đồ hoá chất TCF. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, có theo dõi dọc trên 47 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn tại chỗ, tại vùng chưa di căn xa (M0), được điều trị bằng hóa chất trước phác đồ TCF sau đó hoá xạ đồng thời phác đồ platinum tuần tại Bệnh viện K từ 01/2019 đến 12/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 76,6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 87,2%. ECOG là yếu tố liên quan đến tỷ lệ đáp ứng của phác đồ điều trị. Độc tính của phác đồ hoá chất cảm ứng: độc tính hệ tạo huyết hay gặp là hạ bạch cầu, chủ yếu độ 1-2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3-4 như tiêu chảy (4,2%); nôn (10,6%); buồn nôn (12,7%). **Kết luận:** Hoá chất cảm ứng phác đồ TCF theo sau hoá xạ đồng thời trên bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn tại chỗ, tại vùng có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao và độc tính chấp nhận được.

Từ khóa: ung thư biểu mô vảy đầu cổ, giai đoạn tại chỗ, tại vùng, hoá chất cảm ứng, TCF.

SUMMARY

TREATMENT RESULT OF INDUCTION TCF-REGIMEN CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS CELL HEAD AND NECK CANCER

Objective: Assessing treatment response of induction TCF-regimen chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in patients with locally

advanced squamous cell head and neck cancer at K Hospital and describing several toxicities of TCF chemotherapy. **Patients and method:** Retrospective and prospective analysis of 47 patients with locally advanced squamous cell head and neck cancer who were treated with induction TCF-regimen chemotherapy followed by weekly platinum-based concurrent chemoradiotherapy at K Hospital from 01/2019 to 12/2022. **Results:** Overall response rate was seen in 76.6% and disease control rate was 87.2%. Common hematologic adverse events were neutropenia, accounted for 25% grade 1 and 2,1% grade 3, respectively. The common grades 3-4 non-hematologic toxic effects were diarrhea (4.2%); nausea (12.7%), and vomiting (10.6%). **Conclusion:** Induction TCF-regimen chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell head and neck cancer had a high overall response rate with an acceptable profile of toxicities.

Keywords: squamous cell head and neck cancer, locally advanced, induction chemotherapy, TCF.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô đầu cổ là một trong 10 loại ung thư phổ biến, thường có liên quan đến hút thuốc lá và uống rượu bia và tình trạng nhiễm HPV phổ biến ở các nước phương Tây và ngày càng tăng ở Việt Nam [1]. Điều trị ung thư đầu cổ phụ thuộc vào các yếu tố liên quan đến giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học và thể trạng bệnh nhân. Đối với giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng chưa di căn xa (M0), các phương pháp lựa chọn như hoá trị cảm ứng, hoá xạ đồng thời hoặc hoá trị hỗ trợ cải thiện thời gian sống thêm, tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ, tại vùng, nhưng tỷ lệ tiến triển và thất bại sau một thời gian theo dõi vẫn là một thách thức trong thực hành lâm sàng. Vai trò của hoá chất tấn công theo sau hoá xạ đồng thời hoặc phẫu thuật làm giảm thể tích u, thuận lợi cho phẫu thuật hoặc hoá xạ trị tiếp

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.3.2023

Ngày phản biên khoa học: 20.4.2023

Ngày duyệt bài: 5.5.2023

theo, đánh giá mức độ nhạy cảm của tế bào ung thư với hoá chất. Tuy nhiên, nhược điểm có thể gặp như trường hợp bệnh tiến triển trong thời gian điều trị hoá chất cảm ứng, làm mất cơ hội điều trị triệt căn của bệnh nhân, đồng thời tăng độc tính và có thể ảnh hưởng đến phương pháp điều trị tiếp theo [2].

Nhiều thử nghiệm lâm sàng (TAX-323 và TAX-324) đã chứng minh hiệu quả của phác đồ hoá chất cảm ứng TCF so với phác đồ CF trong điều trị ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng (M0), cải thiện về tỷ lệ đáp ứng, kiểm soát tại chỗ, tại vùng và thời gian sống thêm [3,4]. Tuy nhiên, phác đồ ba thuốc có nhiều tác dụng không mong muốn và là trở ngại lớn đối với thực hành lâm sàng. Với hiệu quả được chứng minh, hiện tại hoá chất cảm ứng phác đồ TCF đã được đưa vào thực hành lâm sàng [5]. Hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả phác đồ hoá chất cảm ứng TCF sau đó hoá xạ đồng thời trên nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ, do đó chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị và mô tả một số độc tính của điều trị hoá chất trước phác đồ TCF sau đó hoá xạ đồng thời trên bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn tại chỗ, tại vùng chưa di căn xa tại Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 47 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn III/IV (M0) được điều trị hoá chất trước phác đồ TCF sau đó hoá xạ đồng thời phác đồ platinum tuần từ 01/2019 đến 12/2022.

***Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- BN được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học là ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ tại u nguyên phát hoặc hạch.
- Giai đoạn III hoặc IV (M0) theo AJCC 2017.
- Chưa điều trị trước đó.
- Bệnh nhân được điều trị hoá chất trước phác đồ TCF, sau đó điều trị hoá xạ đồng thời phác đồ platinum tuần.
- Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG=0 – 1, không kể giới, tuổi >18.
- Có ít nhất 1 tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CT, MRI, ... theo tiêu chí đánh giá đáp ứng khối u RECIST 1.1

***Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Mặc bệnh ung thư thứ 2.
- Không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.
- Chức năng gan thận, tủy xương không cho

phép điều trị hoặc đang mắc các bệnh lý cấp tính, mạn tính trầm trọng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

2.3. Cỡ mẫu: mẫu thuận tiện đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

2.4. Phác đồ điều trị

Phác đồ TCF:

- Docetaxel 75mg/m² tĩnh mạch ngày 1
- Cisplatin 100mg/m² tĩnh mạch ngày 1
- Fluorouracil 750-1000mg/m² tĩnh mạch ngày 1-5

Dự phòng hạ bạch cầu sau hoá chất.

Bệnh ổn định hoặc đáp ứng một phần sẽ điều trị hoá xạ đồng thời phác đồ cisplatin 40mg/m² hoặc carboplatin AUC 1.5, hàng tuần. Xạ trị liều 66-70Gy

Đối với trường hợp xu hướng tiến triển hoặc tiến triển không có di căn xa, chuyển điều trị hoá xạ đồng thời. Đối với trường hợp tiến triển xuất hiện di căn xa, chuyển điều trị hoá chất toàn thân có thể kết hợp cetuximab hoặc pembrolizumab, hoặc điều trị chăm sóc triệu chứng.

2.5. Công cụ thu thập số liệu. Thông tin được thu thập từ hồ sơ qua bệnh án nghiên cứu đã thiết kế. Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng: trước điều trị và vào các thời điểm đánh giá, hoặc bất cứ khi nào nếu có triệu chứng bất thường. Đánh giá đáp ứng điều trị sau 3 chu kỳ hoá chất cảm ứng, sau kết thúc hoá xạ đồng thời 1 tháng hoặc khi có triệu chứng bất thường, bệnh xu hướng tiến triển trên lâm sàng, đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0.

Độc tính được ghi nhận trong quá trình điều trị theo phân độ CTCAE 4.03.

2.6. Đạo đức nghiên cứu. Tất cả BN trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những BN có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích đầy đủ, rõ ràng về các lựa chọn điều trị tiếp theo, về qui trình điều trị, các ưu, nhược điểm của từng phương pháp điều trị, các rủi ro có thể xảy ra.

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.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua thời gian nghiên cứu từ 01/2019 đến 12/2022, chúng tôi đánh giá trên 47 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ được điều trị

hoá chất cảm ứng phác đồ TCF và theo sau hoá xạ đồng thời với kết quả như sau:

3.1. Đánh giá kết quả điều trị

Bảng 1: Đáp ứng điều trị với phác đồ

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n=47)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	12	25,5
Đáp ứng một phần	24	51,1
Bệnh giữ nguyên	5	10,6
Bệnh tiến triển	6	12,8

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 76,6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 87,2%.

Bảng 2: Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và một số yếu tố

Đặc điểm	Đáp ứng	Không đáp ứng	p
Toàn trạng (ECOG)			
0	15	3	0,047
1	21	8	
Giai đoạn bệnh			
III	7	3	

Bảng 3: Độc tính trên hệ tạo huyết

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Huyết sắc tố	31	66,0	10	21,3	5	10,6	1	2,1	0	0
Bạch cầu hạt	29	80,9	12	25,5	3	6,4	2	4,2	1	2,1
Sốt hạ BC	45	95,7	-	-	-	-	2	4,2	0	0
Tiểu cầu	45	95,7	2	4,2	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là trên hệ tạo huyết, đặc biệt là trên dòng bạch cầu hạt. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3-4 là 6,3%. Thiếu máu độ 3 gặp 2,1%. Không gặp hạ tiểu cầu độ 3-4.

Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Bảng 4. Độc tính trên gan thận

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tiêu chảy	40	85,1	3	6,4	2	4,2	2	4,2	0	0
Nôn	19	40,4	10	21,3	13	27,7	4	8,5	1	2,1
Buồn nôn	21	44,7	11	23,4	9	19,1	5	10,6	1	2,1
Tăng AST	39	83,0	8	17,0	0	0	0	0	0	0
Tăng ALT	43	91,5	3	6,4	1	2,1	0	0	0	0
Tăng bilirubin	46	97,9	1	2,1	0	0	0	0	0	0
creatinine	44	93,6	2	4,2	1	2,1	0	0	0	0
Tăng ure	43	91,5	4	8,5	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ gặp độc tính độ 3-4 ngoài hệ tạo huyết trong nghiên cứu của chúng tôi thấp. Độc tính độ 3-4 gặp ở tiêu chảy (4,2%); nôn (10,6%); buồn nôn (12,7%).

IV. BÀN LUẬN

Ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ là một trong những ung thư thường gặp và tiên lượng xấu, điều trị khó khăn [2]. Điều trị chuẩn trong ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng chưa di căn xa là hoá xạ đồng thời, nhưng hoá chất cảm ứng theo sau hoá xạ đồng thời là lựa chọn trong nhiều trường

IV	29	8	0,212
Độ mô học			
I-II	28	7	0,154
III	8	4	
Liều hoá chất cảm ứng			
85-100%	32	10	0,088
< 85%	4	1	
Liều xạ trị			
> 60Gy	30	9	0,09
< 60Gy	6	2	

Nhận xét: Qua phân tích mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và một số yếu tố lâm sàng, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau điều trị ở nhóm ECOG 0 cao hơn so nhóm ECOG 1, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,047. Các yếu tố giai đoạn bệnh, độ mô học, liều hoá chất cảm ứng và liều xạ trị không ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng của phác đồ.

3.2. Một số độc tính của hoá chất cảm ứng phác đồ TCF

Độc tính trên hệ tạo huyết

hợp. Nhiều nghiên cứu cho thấy hoá chất cảm ứng theo sau hoá xạ đồng thời hay hoá xạ đồng thời cho kết quả tương đương nhau [6]. Ưu điểm của hoá chất cảm ứng đó là đánh giá được nhạy cảm của hoá chất, giảm thể tích u, thuận lợi cho điều trị xạ trị hoặc phẫu thuật. Tuy nhiên, nhược điểm có thể làm mất cơ hội điều trị triệt căn nếu tiến triển di căn xa, và quan trọng nhất là vấn đề

kiểm soát độc tính của phác đồ trong quá trình điều trị hoá chất cảm ứng cũng như ảnh hưởng đến quá trình hoá xạ đồng thời. Các nghiên cứu cho thấy, điều trị hoá chất cảm ứng theo sau hoá xạ đồng thời làm tăng tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát tại chỗ, tại vùng hơn so với hoá xạ đồng thời. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 76,6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 87,2%, trong đó có 12 bệnh nhân (25,5%) đáp ứng hoàn toàn. Nghiên cứu TAX-324 điều trị hoá chất cảm ứng phác đồ TCF 3 chu kì trên nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô vảy đầu cổ, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 17%, đáp ứng một phần 55%, và khi kết hợp hoá xạ đồng thời, chỉ có 7% tiến triển sau kết thúc điều trị [3]. Nghiên cứu TAX-323 sử dụng hoá chất cảm ứng phác đồ TCF 4 chu kì theo sau xạ trị đơn thuần trong ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 33%; đáp ứng một phần 39%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 72%. Đối với phác đồ CF, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 19,9%; đáp ứng một phần 38,7%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 59%. Phác đồ TCF có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với phác đồ CF [4]. Các nghiên cứu này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân ECOG 0 có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn so nhóm ECOG 1 điểm, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể giải thích rằng, nhóm bệnh nhân thể trạng tốt có thể nhận liệu điều trị hoá chất và xạ trị tối đa, ít gặp các tác dụng không mong muốn và ít trì hoãn trong quá trình điều trị. Khi phân tích các yếu tố như giai đoạn bệnh, độ mô học, liệu hoá chất cảm ứng và liệu xạ trị không ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng của phác đồ.

Như chúng tôi đã phân tích ở trên, độc tính của hoá chất cảm ứng theo sau hoá xạ đồng thời là một yếu tố ảnh hưởng đến lựa chọn điều trị của bác sĩ lâm sàng, và là nhược điểm của hoá chất cảm ứng, đặc biệt phác đồ mạnh phối hợp 3 thuốc như TCF. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là trên hệ tạo huyết, đặc biệt là trên dòng bạch cầu hạt. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3-4 là 6,3%. Thiếu máu độ 3 gặp 2,1%. Không gặp hạ tiểu cầu độ 3-4. Tỷ lệ gặp độc tính độ 3-4 ngoài hệ tạo huyết trong nghiên cứu của chúng tôi thấp. Độc tính độ 3-4 gặp như tiêu chảy (4,2%); nôn (10,6%); buồn nôn (12,7%). Tỷ lệ gặp độc tính độ 3-4 trong nghiên cứu của chúng

tôi thấp hơn, bởi vì phác đồ có nhiều nguy cơ tác dụng không mong muốn như hạ bạch cầu, tiêu chảy, viêm miệng, nôn-buồn nôn,... do đó chúng tôi đã dự phòng chủ động như thuốc G-CSF sau hoá trị và các thuốc chống nôn, chống sốc, đảm bảo đủ dịch trong ngày truyền hoá chất, soi dạ dày thực quản đánh giá tổn thương viêm loét nếu có, đánh giá cẩn thận và điều trị các bệnh lý nền của bệnh nhân (tăng huyết áp, đái tháo đường, viêm gan,...), hướng dẫn và theo dõi bệnh nhân sát trong 7-10 ngày điều trị nhằm phát hiện sớm và xử lý kịp thời. Các độc tính thường gặp là nôn và buồn nôn, tuy nhiên đa phần độ 1 và kiểm soát tốt bằng các thuốc dự phòng, không có trường hợp nặng và biến chứng do tác dụng không mong muốn gây ra.

V. KẾT LUẬN

Qua đánh giá 47 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn III/IV (M0) được điều trị hoá chất cảm ứng phác đồ TCF theo sau là hoá xạ đồng thời platinum tuần, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 76,6% và độc tính phác đồ chấp nhận được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021, 71, 209-249, doi:10.3322/caac.21660.
2. **Nguyễn Văn Hiếu.** Ung Thư Học. Nhà xuất bản Y học, 2015.
3. **Posner, M.R.; Hershock, D.M.; Blajman, C.R.; Mickiewicz, E.; Winquist, E.; Gorbounova, V.; Tjulandin, S.; Shin, D.M.; Cullen, K.; Ervin, T.J.; et al.** Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2007, 357, 1705-1715, doi:10.1056/NEJMoa070956.
4. **Vermorken, J.B.; Remenar, E.; van Herpen, C.; Gorlia, T.; Mesia, R.; Degardin, M.; Stewart, J.S.; Jelic, S.; Betka, J.; Preiss, J.H.; et al.** Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2007, 357, 1695-1704, doi:10.1056/NEJMoa071028.
5. **National comprehensive Cancer network (NCCN)** NCCN Practice Guideline for Head and Neck Cancer, Version 2022; 2022;
6. **Gau, M.; Karabajakian, A.; Reverdy, T.; Neidhardt, E.-M.; Fayette, J.** Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancers: Results and Controversies. *Oral Oncology* 2019, 95, 164-169, doi:10.1016/j.oraloncology.2019.06.015.