

mức độ vừa và nặng, tỉ lệ rối loạn cương luôn cao hơn so với nhóm không rối loạn cương, rõ nhất trong nhóm biến chứng thần kinh ngoại vi mức độ nặng, tỉ lệ rối loạn cương là 28,58% so với nhóm không rối loạn cương là 10,54%. Có thể thấy rằng, biến chứng thần kinh ngoại vi của đái tháo đường càng nặng thì tần suất rối loạn cương càng cao.

V. KẾT LUẬN

Rối loạn chức năng tình dục ở người bệnh nam giới đái tháo đường týp 2 có biến chứng thần kinh trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỉ lệ 68,7%, trong đó thời gian mắc đái tháo đường càng lâu và mức độ biến chứng thần kinh ngoại vi càng nặng tần suất rối loạn cương càng cao do đó cần phát hiện sớm và tránh ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ.** The Rochester Diabetic Neuropathy Study: Reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology*. 1992;42(6):1164-1164. doi:10.1212/WNL.42.6.1164
2. **Ziaei-Rad M, Vahdaninia M, Montazeri A.** Sexual dysfunctions in patients with diabetes: a study from Iran. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8(1):50. doi:10.1186/1477-7827-8-50
3. **Agostini R, Rossi F, Pajalich R.** Myoinositol/folic acid combination for the treatment of erectile dysfunction in type 2 diabetes men: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2006;10(5):247-250.
4. **Bahar A, Elyasi F, Moosazadeh M, Afradi G, Kashi Z.** Sexual dysfunction in men with type II diabetes. *Caspian J Intern Med*. 2020;11(3):295-303. doi:10.22088/cjim.11.3.295
5. **Vũ Ngọc Linh.** Nghiên Cứu Tình Trạng Rối Loạn Cương ở Bệnh Nhân Đái Tháo Đường Typ2 Ngoại Trú Tại Bệnh Viện Bạch Mai. Đại học Y Hà Nội; 2010.
6. **OC Oguejiofor, UC Odenigbo, CB Oguejiofor.** Screening for peripheral neuropathy in diabetic patients the benefits of the united kingdom. In: *Tropical Journal of Medical Research*, Vol2, No1, 2008. ; 2008:345-431.
7. **Phạm Nam Việt, Phó Minh Tín, Nguyễn Hoàng Đức, Diệp Thị Thanh Bình, Từ Thành Trí Dũng.** Khảo sát tần suất rối loạn cương dương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Published online 2009.

1. **Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ.** The Rochester Diabetic Neuropathy Study: Reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology*.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI SỬ DỤNG KỸ THUẬT VMAT UNG THƯ KHOANG MIỆNG GIAI ĐOẠN III-IVA,B TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Văn Đăng^{1,2}, Nguyễn Thị Thu Nhung², Nguyễn Thị Hằng², Lê Văn Quảng^{1,2}, Tạ Văn Tò²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và các tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật VMAT trên bệnh nhân ung thư khoang miệng giai đoạn III-IVA,B. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Can thiệp lâm sàng không nhóm chứng ở 46 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư khoang miệng giai đoạn III-IVA,B tại tại Khoa Xạ trị đầu cổ - Bệnh viện K từ tháng 9/2018 đến 6/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 67,4%, tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng khách quan chiếm 82,6%. Thời gian theo dõi trung vị là 16,58 tháng [4,86-38,13]. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm sau 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng lần lượt là 71,3%; 54,4% và 40,8%. Thời gian sống

thêm toàn bộ trung bình là 25,0 ± 2,1 tháng. Tái phát, di căn thường xảy ra trong vòng 2 năm đầu sau điều trị. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm sau 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng tương ứng là 70,8%; 55,9% và 49,7%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình 24,8 ± 2,3 tháng. Biến chứng muộn khô miệng hay gặp nhất, chiếm 71,7%. **Kết luận:** Hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật VMAT trong ung thư khoang miệng giai đoạn III-IVA,B mang lại kết quả tốt. Các biến chứng muộn xảy ra ở mức độ thấp chứng tỏ kỹ thuật VMAT có nhiều ưu việt hơn các kỹ thuật xạ trị kinh điển.

Từ khóa: ung thư khoang miệng, giai đoạn III-IVA,B, hóa xạ trị đồng thời, VMAT

SUMMARY

EVALUATION OF THE TREATMENT RESULTS OF THE ORAL CAVITY CANCER STAGE III-IVA, B AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

Objectives: oral cavity cancer patients with III-IVA,B stage. **Materials and method:** Uncontrolled clinical trials in 46 patients diagnosed with III-IVA,B stage oral cavity cancer at the Head and Neck Radiotherapy Department – National Cancer Hospital

¹Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Đăng

Email: drdangnguyen@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

from September 2018 to June 2022. **Results:** The rate of complete response after treatment was 67.4%, the rate of patients with objective response accounted for 82.6%. Median follow-up was 16.58 months [4.86-38.13]. Overall survival rate at 12 months, 24 months and 36 months was 71.3%; 54.4% and 40.8%, respectively. The mean overall survival was 25.0 ± 2.1 months. Recurrence and metastasis usually occur within the first 2 years after treatment. The progression-free survival rate at 12 months, 24 months and 36 months respectively was 70.8%; 55.9% and 49.7%. The mean progression-free survival time was 24.8 ± 2.3 months. The most common late complication is dry mouth, accounting for 71.7%. **Conclusion:** Concurrent chemoradiotherapy using VMAT technique in oral cavity cancer stage III-IVA,B achieved good results. Late complications occur at a low rate, demonstrating that VMAT has many advantages over basic radiotherapy techniques.

Keywords: oral cavity cancer, III-IVA,B stage, concurrent chemoradiation, Volumetric Modulated Arc Therapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô khoang miệng bao gồm: Ung thư môi (gồm môi trên, môi dưới, mép), lợi hàm trên, lợi hàm dưới, khe liên hàm, khẩu cái cứng, lưỡi (phần di động), niêm mạc má và sàn miệng. Trên toàn thế giới, ung thư khoang miệng (UTKM) đứng thứ 16 trong số các nguyên nhân tử vong do ung thư. Tại Việt Nam, cũng theo GLOBOCAN 2020 có 2.152 ca UTKM mới mắc và 1099 ca tử vong hàng năm. Chẩn đoán UTKM cần dựa vào thăm khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và đặc biệt chẩn đoán xác định bằng kết quả mô bệnh học [1-2].

Các phương pháp điều trị UTKM bao gồm phẫu thuật, xạ trị và hóa chất. Tuy nhiên việc lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp phụ thuộc vào nhiều yếu tố trong đó giai đoạn bệnh và thể trạng bệnh nhân là những yếu tố quan trọng. Hóa xạ trị đồng thời triệt căn là chiến lược điều trị tiêu chuẩn hiện nay cho bệnh nhân ung thư khoang miệng giai đoạn tiến triển (III-IVA,B) không còn khả năng phẫu thuật. Ngày nay có nhiều tiến bộ trong lĩnh vực xạ trị, việc áp dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều hình cung theo thể tích (VMAT - Volumetric Modulated Arc Therapy) đã mang lại những lợi ích đáng kể trong điều trị. Kỹ thuật xạ trị mới này có nhiều ưu điểm, tăng tập trung liều vào u và hạch di căn do đó tăng tỷ lệ đáp ứng và giảm được liều vào các cơ quan nguy cấp do đó giảm các biến chứng do tia xạ [3-5].

Tại bệnh viện K, UTKM giai đoạn III, IVA-B điều trị bằng phác đồ hóa xạ trị triệt căn, sử dụng kỹ thuật xạ trị VMAT từng bước đã mang lại kết quả đáng khích lệ. Ở Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về UTKM giai đoạn sớm nói

chung, tuy nhiên các nghiên cứu đối với nhóm bệnh nhân giai đoạn tiến triển, sử dụng kỹ thuật VMAT trong hóa xạ trị đồng thời triệt căn còn hạn chế, do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả điều trị và các tác dụng không mong muốn của phác đồ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 46 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư khoang miệng giai đoạn III-IVA,B được hóa xạ trị triệt căn có sử dụng kỹ thuật VMAT tại Bệnh viện K từ tháng 09/2018 đến tháng 06/2022.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Có chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô vòm khoang miệng giai đoạn III-IVA,B theo TNM phiên bản 8.

- Được hóa xạ trị triệt căn có sử dụng kỹ thuật VMAT theo phác đồ nghiên cứu.

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ, theo dõi được thông tin sau điều trị.

- Tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có tiền sử điều trị ung thư khác hoặc ung thư đồng thì

- Bệnh nhân bỏ dở điều trị.

- Mắc bệnh cấp, mạn tính có nguy cơ tử vong trong thời gian ngắn (<6 tháng).

Phương pháp nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng không đối chứng

Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu có chủ đích. Lấy tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

Thu thập và xử lý số liệu: Theo mẫu bệnh án, xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0

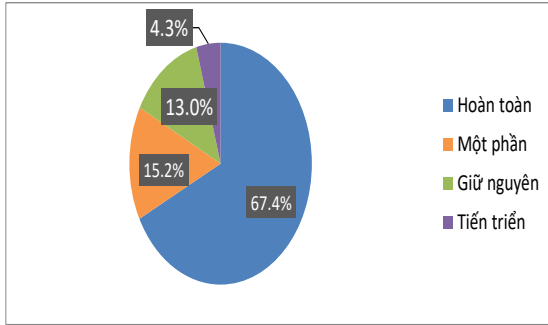
Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được hội đồng đạo đức bệnh viện K thông qua.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

	Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Vị trí u	Bờ lưỡi	22	47,8
	Sàn miệng	13	28,3
	Khác	11	23,9
Kích thước	≤ 2cm	8	17,4
	2-4 cm	30	65,2
	≥ 4cm	8	17,4
Hạch cổ trên siêu âm	Có hạch nghi ngờ	35	76,1
	Không có hạch	11	23,9
Giai đoạn bệnh	III	5	10,9
	IVA	38	82,6
	IVB	3	6,5

Nhận xét: Vị trí khối u chủ yếu ở bờ lưỡi, chiếm 47,8%, tiếp theo là sàn miệng với 13 bệnh nhân. Kích thước u chủ yếu từ 2-4cm, chiếm 65,2%. Có 35 bệnh nhân có hạch cổ nghi ngờ trên siêu âm, chiếm 76,1%. Giai đoạn IVA chiếm đa số với 82,6%.



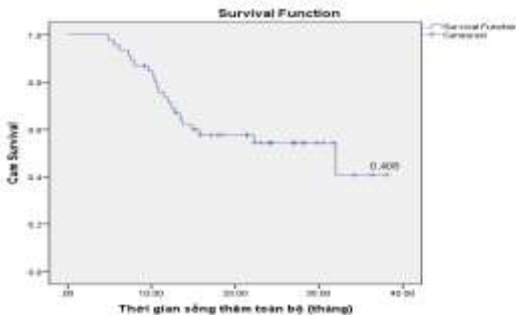
Biểu đồ 1: Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị

Nhận xét: Dựa vào kết quả PET/CT sau điều trị, so sánh đối chiếu trước điều trị, đánh giá đáp ứng theo tiêu chí EORTC cho thấy: tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng khách quan (ORR -Objective response rate) chiếm 82,6% trong đó có 31 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và 7 bệnh nhân đáp ứng một phần; 6 bệnh nhân đánh giá bệnh giữ nguyên và 2 bệnh nhân (4,3%) đánh giá bệnh tiến triển sau điều trị. Tỷ lệ kiểm soát bệnh tính theo PET/CT là 95,7%.

Bảng 2: Kết quả theo dõi sau điều trị

Tình trạng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tiến triển tái phát	19	41,3
Chưa tái phát di căn	27	58,7
Đã tử vong	21	45,7
Còn sống	25	54,3
Thời gian theo dõi trung vị (tháng)		16,58
Thời gian theo dõi ngắn nhất (tháng)		4,86
Thời gian theo dõi dài nhất (tháng)		38,13

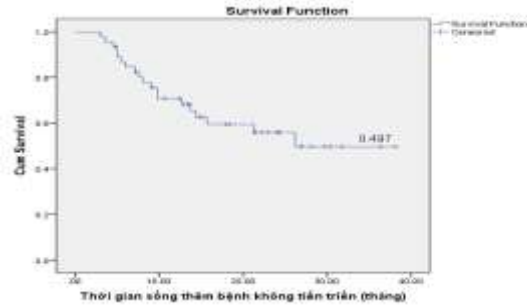
Nhận xét: Trong 46 bệnh nhân, có 19 bệnh nhân tiến triển tái phát, di căn và 21 bệnh nhân đã tử vong. Thời gian theo dõi trung vị là 16,58 tháng.



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Hầu hết các trường hợp tử vong

xảy ra trong hai năm đầu tiên (42,4%), tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm sau 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng lần lượt là 71,3%; 54,4% và 40,8%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 25,0 ± 2,1 tháng.



Biểu đồ 3: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Nhận xét: Tái phát, di căn thường xảy ra trong vòng 2 năm đầu sau điều trị. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm sau 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng tương ứng là 70,8%; 55,9% và 49,7%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình 24,8 ± 2,3 tháng.

Bảng 3: Biến chứng muộn

Biến chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Khô miệng	33	71,7
Khít hàm	4	8,7
Xơ cứng cổ	3	6,5

Nhận xét: Hầu hết các bệnh nhân đều có biểu hiện khô miệng trong thời gian dài theo dõi sau điều trị, chiếm 71,7%. Có 4 bệnh nhân khít hàm (8,7%) và 3 bệnh nhân xơ cứng cổ (6,5%).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, để đánh giá kết quả đáp ứng sau điều trị, chúng tôi sử dụng cả 2 phương pháp là MRI và PETCT. Đáp ứng điều trị thay đổi sau chụp PET ở 14 bệnh nhân (tương ứng 30,43%). Trong đó có 11 BN chuyển từ đáp ứng một phần thành đáp ứng hoàn toàn, 2 bệnh nhân chuyển từ đáp ứng hoàn toàn trên MRI thành đánh giá đáp ứng một phần, 1 bệnh nhân chuyển từ đáp ứng một phần sang đánh giá bệnh ổn định trên PET/CT.

Đây là một kết quả tương đối tốt khi gần như toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu đều đạt được lợi ích lâm sàng, đặc biệt với giai đoạn bệnh tiến triển. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Peddi (2015) trên 24 bệnh nhân ung thư vòm hầu họng giai đoạn III, IV được điều trị cetuximab và xạ trị, có 4 bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn (17,3%). Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu của Peddi khá tương đồng với 30 bệnh nhân của

chúng tôi với 25% bệnh nhân có điểm toàn trạng PS 2, và tình trạng dinh dưỡng cũng không đạt được mức bình thường với nồng độ albumin trung bình là 32 g/L và nồng độ Hemoglobin trung bình là 11,5 g/L (thiếu máu độ 1). [6].

Trong nghiên cứu này, thời gian theo dõi trung vị là 16,58 tháng, ngắn nhất là 4,86 tháng, dài nhất là 38,13 tháng. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, trong 46 bệnh nhân, có 19 bệnh nhân tiến triển tái phát trong thời gian theo dõi (chiếm 41,3%). Trong các bệnh nhân tái phát có 1 bệnh nhân vừa tái phát tại chỗ và di căn phổi, 1 bệnh nhân tái phát tại hạch cổ và di căn phổi. Có 1 bệnh nhân tái phát tại thời điểm cách kết thúc điều trị dưới 12 tháng, 2 bệnh nhân tái phát sau kết thúc điều trị >1 năm. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo tỷ lệ tái phát trong ung thư khoang miệng nói chung và ung thư lưỡi nói riêng. Nghiên cứu của Ngô Xuân Quý, tỷ lệ tái phát là 24,6%, trong đó tái phát tại hạch 78,1%, tại u là 12,5% và cả u và hạch chiếm 9,4%, chưa ghi nhận trường hợp di căn xa [7].

Thời gian sống thêm toàn bộ (Overall survival - OS) được tính từ thời điểm bệnh nhân được chẩn đoán bệnh đến khi bệnh nhân tử vong. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $25,0 \pm 2,1$ tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Strom (2015) và nghiên cứu của Ou (2016). Nghiên cứu của Strom trên 38 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy đầu cổ giai đoạn tiến triển tại chỗ điều trị cetuximab phối hợp xạ trị cho kết quả tỉ lệ sống thêm tại thời điểm 2 năm là 89%. Nghiên cứu của Ou trên 71 bệnh nhân ghi nhận tỉ lệ sống thêm tại thời điểm 5 năm là 51,9% [8-9].

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progression free survival - PFS) được tính từ thời điểm bệnh nhân bắt đầu được chẩn đoán đến khi bệnh nhân xuất hiện bệnh tiến triển (đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.0) hoặc đến khi bệnh nhân tử vong do mọi nguyên nhân. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình $24,8 \pm 2,3$ tháng. Kết quả của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Peddi (2015) trên 24 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy đầu cổ. Trong nghiên cứu này tại trung vị theo dõi là 11,48 tháng, trung vị PFS là 4,3 tháng và tỉ lệ đạt PFS tại thời điểm 2 năm là 20%. Sự khác biệt lớn này có thể đến từ nhiều yếu tố. Cụ thể, đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu của Peddi nhìn chung có thể trạng kém hơn các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi [6].

Độc tính muộn thường xảy ra sau vài tháng hoặc vài năm sau xạ trị. Độc tính muộn thường

gặp là do làm chậm quá trình phân chia tế bào ở các tế bào lành như các tế bào nội mạc máu và các mô liên kết. Độc tính muộn thường liên quan đến tổng liều xạ trị, phân liều và loại thuốc dùng kết hợp. Độc tính muộn hay gặp là khô miệng, xơ cứng cổ, khít hàm, hoại tử xương hàm, ... Trong quá trình theo dõi bệnh nhân chúng tôi nhận thấy: hầu hết các bệnh nhân đều có biểu hiện khô miệng trong thời gian dài theo dõi sau điều trị, chiếm 71,7%. Có 4 bệnh nhân khít hàm, chiếm 8,7%; 3 bệnh nhân xơ cứng cổ chiếm 6,5%. Qua nghiên cứu cho thấy các tác dụng không mong muốn của phác đồ ở mức chấp nhận được, ít ảnh hưởng đến quá trình điều trị và sinh hoạt của bệnh nhân. Đây là một trong những ưu điểm vượt trội của kỹ thuật xạ trị VMAT so với các kỹ thuật xạ trị khác như 2D, 3D [4-5].

V. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật VMAT trong ung thư khoang miệng giai đoạn III-IVA,B mang lại kết quả tốt. Các biến chứng muộn xảy ra ở mức độ thấp chứng tỏ kỹ thuật VMAT có nhiều ưu việt hơn các kỹ thuật xạ trị kinh điển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Globocan (2020)**. v1.0, Cancer Incidence and Mortality, Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France.
2. **Gupta N, Gupta R, Acharya AK, et al. (2016)**. Changing Trends in oral cancer - a global scenario. *Nepal J Epidemiol*. 6(4), 613-619.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2022)**, head and neck cancer.
4. **Joaquín J. Cabrera-Rodríguez. (2016)**. The role of radiotherapy in the treatment of oral cavity cancer, *Plast Aesthet Res*. 3, 158-66.
5. **Reema Goel, William Moore, Baran Sume, et al. (2017)**. Clinical Practice in PET/CT for the Management of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *American Journal of Roentgenology*. 209(2), 289-303
6. **Peddi, P., Shi, R., Nair, B., et al. (2015)**. Cisplatin, cetuximab, and radiation in locally advanced head and neck squamous cell cancer: a retrospective review. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 9, CMO-S18682.
7. **Ngô Xuân Quý (2020)**, Nghiên cứu kết quả hóa trị bổ trợ trước phác đồ TC và tỷ lệ bộc lộ một số dấu ấn liên quan đến ung thư lưỡi giai đoạn III-IV(M0), Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
8. **Strom, T. J., Trotti, A. M., Kish, J et al. (2015)**. Comparison of every 3 week cisplatin or weekly cetuximab with concurrent radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Oral oncology*, 51(7), 704-708. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.04.012>
9. **Ou, D., Levy, A., Blanchard, P. et al. (2016)**. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin or cetuximab for locally advanced head and neck squamous cell carcinomas: does human papilloma virus play a role?. *Oral oncology*, 59, 50-57.