

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LÂM ĐỨC HOÀNG

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA XẠ TRỊ
ĐỐI VỚI UNG THƯ LƯỠI DI ĐỘNG
GIAI ĐOẠN I, II, III

Ngành: Ngoại tiêu hóa

Mã số: 62720125

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, Năm 2023

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS. CUNG THỊ TUYẾT ANH

TS. BS. ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
hợp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

LÝ DO VÀ TÍNH CẦN THIẾT CỦA NGHIÊN CỨU

Ung thư lưỡi di động là loại ung thư thường gặp nhất trong các ung thư hốc miệng. Tác giả Piccirillo tại Hoa Kỳ (2007) ghi nhận trong số 40.000 trường hợp ung thư hốc miệng có 8.637 trường hợp ung thư lưỡi. Theo Ghi nhận ung thư quần thể Thành phố Hồ Chí Minh (2019), trong năm 2016 có khoảng 200 trường hợp ung thư hốc miệng mới mắc, trong đó ung thư lưỡi di động chiếm tỉ lệ 30 đến 40%. Tại Bệnh viện K Hà Nội, tác giả Nguyễn Văn Đăng (2022) khi mô tả đặc điểm lâm sàng của ung thư hốc miệng giai đoạn III-IVA,B đã ghi nhận ung thư lưỡi di động chiếm tỉ lệ trên 48% trong các loại ung thư hốc miệng.

Trong 30 năm qua, mặc dù có nhiều tiến bộ trong điều trị ung thư hốc miệng như phẫu thuật, hóa trị và xạ trị, tuy nhiên sống còn sau điều trị nhìn chung chưa cải thiện nhiều. Phẫu thuật thường được ưu tiên lựa chọn điều trị ban đầu và cho kết quả kiểm soát tại chỗ tại vùng rất tốt. Tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM, từ năm 2016 đến năm 2021 đã có 1.042 trường hợp ung thư lưỡi di động được lựa chọn phẫu thuật là điều trị ban đầu. Hầu hết trường hợp sau phẫu thuật, hình dạng lưỡi không như ban đầu và cần phải tiến hành phẫu thuật tạo hình.

Xạ trị triệt để ban đầu đối với một số trường hợp ung thư lưỡi không phẫu thuật như bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nội khoa kèm theo, bệnh nhân không thể phẫu thuật, từ chối phẫu thuật hoặc có nguyện vọng bảo tồn lưỡi. Các nghiên cứu cho thấy, xạ trị triệt để ung thư lưỡi giai đoạn sớm cho tỉ lệ kiểm soát tại chỗ từ 80 đến 90%, với cấu trúc và chức năng lưỡi được bảo tồn. Theo tác

giả Delclos, xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong cho kết quả kiểm soát tại chỗ đối với T1 là 95%, T2 là 90% và T3 là 78%, nhưng nguy cơ hoại tử xương hàm dưới cũng tăng khi tăng liều xạ tại chỗ. Tại Việt Nam nói chung và Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh nói riêng, xạ trị triệt để đơn thuần bao gồm xạ trị ngoài và xạ trị trong mô đối với ung thư lưỡi di động giai đoạn I, II, III đã được thực hiện từ thập niên 1980. Tuy nhiên, chưa có số liệu cụ thể về hiệu quả kiểm soát tại chỗ - tại vùng, sống còn cũng như vai trò bảo tồn lưỡi của phương pháp này.

Để nhận định vai trò của xạ trị triệt để trong điều trị thay thế phẫu thuật ung thư lưỡi đối với một số trường hợp đặc biệt, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với câu hỏi: “Xạ trị triệt để bao gồm xạ trị ngoài và xạ trị trong mô có hiệu quả và tác dụng phụ như thế nào đối với bệnh nhân ung thư lưỡi di động giai đoạn I, II, III, được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh?”.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xác định tỉ lệ đáp ứng, kiểm soát tại chỗ tại vùng sau xạ trị
2. Đánh giá biến chứng sớm, biến chứng muộn và chức năng lưỡi sau xạ trị
3. Xác định tỉ lệ sống còn toàn bộ, không bệnh 2 năm, 5 năm sau xạ trị và các yếu tố ảnh hưởng sống còn

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh được chẩn đoán ung thư lưỡi, nhập Bệnh viện Ung bướu TP. HCM từ 01/ 01/ 2016 đến 31/ 12/ 2021, thỏa tiêu chí chọn bệnh nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu: Tiền cứu, mô tả loạt ca.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA NGHIÊN CỨU

Phẫu thuật là phương pháp được ưu tiên lựa chọn trong điều trị ung thư lưỡi, bên cạnh đó xạ trị được lựa chọn điều trị thay thế phẫu thuật trong một số trường hợp đặc biệt. Xạ trị triệt để bao gồm xạ trị ngoài và xạ trị trong mô có thể áp dụng đối với ung thư lưỡi di động giai đoạn sớm I, II, III khi không thể phẫu thuật, bệnh nhân lớn tuổi, có bệnh nội khoa hoặc nguyên vọng của bệnh nhân. Nghiên cứu về hiệu quả của xạ trị triệt để ung thư lưỡi trong một số trường hợp đặc biệt, đồng thời nêu lên được tính ưu việt của xạ trị trong việc bảo tồn cấu trúc và chức năng của lưỡi là những đóng góp mới của nghiên cứu.

BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dài 127 trang, gồm 4 chương: Chương 1 - Tổng quan y văn (36 trang); Chương 2 - Đối tượng và phương pháp cứu (17 trang); Chương 3 - Kết quả (32 trang); Chương 4 - Bàn luận (37 trang); hai phần đặt vấn đề (3 trang), kết luận - kiến nghị (2 trang). Trong luận án có 38 hình, 66 bảng, 19 biểu đồ, 3 sơ đồ và 120 tài liệu tham khảo.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ UNG THƯ LƯỠI

Giai đoạn sớm (T1-2N0), phẫu thuật cắt rộng và nạo hạch cổ chọn lọc. Nạo hạch tùy thuộc kích thước hoặc độ sâu xâm lấn. Giai đoạn tiến xa (T3-4N1-2) phẫu thuật cắt lưỡi và tạo hình bằng vật tự do kết hợp nạo hạch cổ.

Giai đoạn sớm (T1-2N0) có thể xạ trị triệt để bằng xạ trị ngoài đơn thuần hoặc xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô, kiểm soát tại

chỗ tại vùng có thể so sánh với phẫu thuật. Bệnh nhân không phẫu thuật vì lớn tuổi, bệnh nội khoa hoặc mong muốn bảo tồn cấu trúc và chức năng có thể chỉ định xạ trị triệt để.

Phẫu thuật

❖ Chi định phẫu thuật:

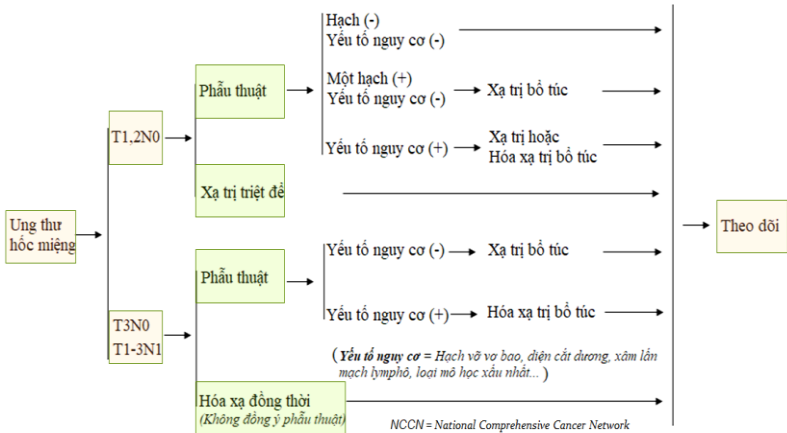
Bướu lan đến xương hàm dưới, xoang hàm trên, sàn miệng, da hoặc mô mềm có thể phẫu thuật. Bướu không thể phẫu thuật nếu lan khoang cơ nhai, mòm chân bướm khẩu cái, đáy sọ, bao động mạch cảnh trong. Bướu nhỏ (T1-2) cắt lưỡi một phần. Bướu tiến xa trung bình (T2-3) cắt lưỡi một phần và xạ trị bổ túc. Bướu tiến xa trầm trọng (T4) cắt lưỡi toàn phần, tạo hình và hóa - xạ trị bổ túc sau mổ.

❖ Một số nghiên cứu phẫu thuật trong và ngoài nước:

Theo Mạng lưới Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCCN – 2013), phần lớn tác giả ưa thích lựa chọn phẫu thuật ban đầu điều trị ung thư hốc miệng hơn là xạ trị, ngay cả đối với bướu giai đoạn tiến xa. Đối với giai đoạn sớm, khuyến cáo lựa chọn hoặc phẫu thuật hoặc xạ trị. Theo đa số tác giả, tỉ lệ kiểm soát sau xạ trị ung thư hốc miệng T1-2 tương đương phẫu thuật. Theo các tác giả tại Nhật Bản, xạ trị trong mô có hiệu quả đối với ung thư đầu cổ giai đoạn sớm I-II. Nghiên cứu hồi cứu (EBM II) so sánh hiệu quả của xạ trị trong và phẫu thuật đối với ung thư lưỡi giai đoạn I-II, kết quả phẫu thuật tốt hơn xạ trị trong. Xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong tăng kiểm soát bướu, nhưng cũng tăng nguy cơ hoại tử xương hàm. Như vậy, phẫu thuật được ưu tiên lựa chọn hơn xạ trị, ngoại trừ một số trường hợp không mổ được do quá chi định, có bệnh nội khoa hoặc bệnh nhân mong muốn bảo tồn.

Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh từ năm 2016 đến năm 2021 có 1.042 trường hợp ung thư lưỡi được lựa chọn phẫu thuật điều trị ban đầu. Một nghiên cứu về phẫu thuật 47 trường hợp ung thư lưỡi tại Khoa Ngoại Đầu cổ - Hàm mặt cho kết quả: kích thước bướu trung bình 7cm, tất cả các trường hợp bướu cT4. Phẫu thuật cắt gân toàn bộ lưỡi 64%, cắt toàn bộ lưỡi 36%. Có 18 trường hợp được hóa - xạ trị đồng thời bổ túc (38%), 29 trường hợp được xạ trị bổ túc (62%). Trung vị thời gian theo dõi 7 tháng, tỉ lệ tái phát 55%, sống còn toàn bộ 3 năm là 51% và sống còn không bệnh 3 năm là 42%. Kết quả trên rất đáng khích lệ đối với những trường hợp ung thư lưỡi tiến xa trầm trọng.

❖ Hướng dẫn của Mạng lưới Phòng chống Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCCN v1.2023) điều trị ung thư hốc miệng:



Sơ đồ 1.1: Hướng dẫn NCCN về điều trị ung thư hốc miệng

Xạ trị triệt để

❖ Xạ trị triệt để ung thư hốc miệng nếu có tối thiểu một trong các tiêu chuẩn sau:

- Mục đích bảo tồn cấu trúc

- Cấu trúc có chức năng quan trọng
 - Cấu trúc thẩm mỹ tai, mắt, mũi, môi và lưỡi
 - Chống chỉ định phẫu thuật triệt để
 - Lựa chọn của người bệnh
- ❖ Ung thư lưỡi không phẫu thuật, giai đoạn I, II, III (T1-3N0-1M0), lựa chọn xạ trị triệt để như sau:
- Xạ trị trong mô đơn bướu nông, nguy cơ di căn hạch thấp:
- T1N0M0: Bướu $\leq 2\text{cm}$ và DOI $\leq 5\text{mm}$
 - T2N0M0: $2\text{cm} < \text{Bướu} \leq 4\text{cm}$ và DOI $\leq 5\text{mm}$
- Xạ trị ngoài bướu xâm lấn sâu, lớn và nguy cơ di căn hạch:
- T2N0M0: $2\text{cm} < \text{bướu} \leq 4\text{cm}$ và $5\text{mm} < \text{DOI} \leq 10\text{mm}$
 - T1-2N1M0: T1-2 kèm hạch nhỏ một bên, ENE (-)
- Xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô:
- T3N0M0: Bướu $> 4\text{cm}$ hoặc DOI $> 10\text{mm}$
 - T3N1M0: T3 kèm hạch nhỏ một bên, ENE (-)

1.2. HIỆU QUẢ XẠ TRỊ UNG THƯ LƯỠI

Xạ trị trong mô

Xạ trị trong mô là phương pháp xâm lấn tối thiểu, bảo tồn cấu trúc và chức năng của lưỡi. Xạ trị trong mô đơn thuần được khuyến cáo đối với bướu nhỏ hơn 4cm và nông như T1N0 và T2N0. Nhìn chung đối với giai đoạn sớm, xạ trị trong mô đơn thuần cho tỉ lệ kiểm soát tại chỗ từ 80 đến 90%.

Đầu thập niên 1970, nhiều trung tâm xạ trị tại Châu Âu đã áp dụng xạ trị trong mô bằng Iridium-192 đơn thuần cho carcinôm tế bào gai của lưỡi và sàn miệng giai đoạn I-II. Nghiên cứu tại Bệnh viện Henri Mondor - Pháp, xạ trị trong mô đơn thuần 117 trường hợp ung thư hốc miệng T1-2, trong đó 50% trường hợp bướu lan nước răng, tỉ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng đạt 86%.

Theo Inoue, kiểm soát tại chỗ 5 năm đối với ung thư lưỡi và sàn miệng đạt 94% khi áp dụng xạ trị trong suất liều cao.

Umeda hồi cứu 180 trường hợp để so sánh vai trò xạ trị trong suất liều thấp, suất liều cao và phẫu thuật ung thư lưỡi giai đoạn sớm I-II. Tác giả kết luận phẫu thuật là lựa chọn tối ưu đối với ung thư lưỡi giai đoạn I-II. Yamazaki hồi cứu phân tích gộp 648 trường hợp ung thư lưỡi T1-3N0, điều trị bằng xạ trị trong có hay không có kết hợp với xạ trị ngoài. Kiểm soát tại chỗ 5 năm đối với nhóm xạ trị trong suất liều thấp là 80% và nhóm xạ trị trong suất liều cao là 84%.

Xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong

Chu và Fletcher (1973) xạ trị ngoài 50Gy sau đó tăng cường xạ trị trong mô 30Gy bằng kim Radium-226. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng đối với T1 và T2 lần lượt là 94% và 83%. Sau nghiên cứu này, nhiều trung tâm xạ trị lớn tại Châu Âu chuyển sang áp dụng phác đồ này cho ung thư lưỡi di động T1-2N0. Xạ trị ngoài 45 đến 50Gy bứt nguyên phát và hạch cổ sau đó tăng cường xạ trị trong mô thêm 30Gy bằng Iridium-192.

Tại Trung tâm MD Anderson có 103 trường hợp carcinôm tế bào gai lưỡi di động giai đoạn I-II được xạ trị triệt để. Chia hai nhóm: nhóm xạ trị ngoài tổng liều nhỏ hơn 40Gy sau đó xạ trị trong liều cao và nhóm xạ trị ngoài tổng liều lớn hơn 40Gy sau đó xạ trị trong liều thấp. Kết quả tỷ lệ kiểm soát tại chỗ 2 năm lần lượt là 92% và 65% tương ứng ($p = 0,01$).

Trung tâm xạ trị Alexis Vautrin nghiên cứu 147 trường hợp ung thư lưỡi di động, trong đó 70 trường hợp xạ trị trong mô đơn thuần và 77 trường hợp xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong. Kết quả tỷ lệ kiểm soát tại chỗ 5 năm nhóm xạ trị trong đơn thuần là 90%,

so với nhóm điều trị kết hợp là 50,6% ($p = 0,00002$); tỉ lệ sống còn đặc hiệu 5 năm là 62% so với 34,7% ($p = 0,0015$). Xạ trị trong mô đơn thuần triệt để được khuyến cáo như là điều trị ban đầu ung thư lưỡi và sàn miệng giai đoạn sớm T1-2N0, khuyến cáo này được Hội xạ trị áp sát ung thư Hoa Kỳ ủng hộ.

Bảng 1.16: Kết quả xạ trị ngoài và xạ trị trong mô ung thư lưỡi

Giai đoạn	Kiểm soát tại chỗ	
	Delclos	Fujita
T1	94,5	92,9
T2	89,5	81,9
T3	77,8	71,8
Hoại tử xương hàm	19	8,4

Guinot báo cáo 50 trường hợp xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô suất liều cao ung thư hốc miệng. Trung vị thời gian theo dõi 44 tháng. Tỉ lệ sống còn không bệnh 3 và 5 năm lần lượt là 81% và 74%. Kết luận xạ trị ngoài và xạ trị trong mô cho kết quả tốt nhất đối với ung thư hốc miệng T1-3 không phẫu thuật.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

Đây là nghiên cứu tiền cứu, mô tả loạt ca.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư lưỡi thỏa tiêu chí chọn bệnh nghiên cứu sau:

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai
- Giai đoạn bệnh I, II, III theo AJCC 8th

- Tuổi từ 18 trở lên
- KPS trên 70
- Không tiền căn hóa trị hay xạ trị vùng đầu cổ
- Không bệnh lý nội khoa nặng, không suy chức năng tủy xương, gan, thận
- Bệnh nhân đồng ý và ký cam kết tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân đã bị ung thư bất kỳ trước đó
- Bệnh nhân có ung thư nguyên phát thứ hai đồng thời
- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu hoặc bỏ điều trị

2.3. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Thời gian thực hiện nghiên cứu: 01/ 01/ 2016 - 31/ 12/ 2021.

Địa điểm nghiên cứu: Khoa xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt

- Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh.

2.4. CỖ MẪU

Độ tin cậy 95%, tỉ lệ sai số dự kiến là 15%, trị số phân phối chuẩn $Z(1-\alpha/2) = 1,96$. Tỉ lệ ước lượng sống còn 5 năm sau xạ trị 54%. Cỡ mẫu dự kiến được tính theo công thức, kết quả $n \geq 43$.

$$n \geq Z^2_{(1-\alpha/2)} \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

2.5. PHƯƠNG PHÁP VÀ ĐO LƯỜNG, THU THẬP SỐ LIỆU

Chỉ định xạ trị triệt để:

Xạ trị triệt để ung thư lưỡi di động giai đoạn I, II, III không chỉ định phẫu thuật, bệnh nhân lớn tuổi, có bệnh nội khoa không thể phẫu thuật hoặc mong muốn của bệnh nhân. Xạ trị triệt để theo khuyến cáo của NCCN, ABS, GEC-ESTRO:

- T1N0 (bướu nông): Xạ trị trong mô đơn thuần

- T1-2N0-1 (bướu dây hơn): Xạ trị ngoài đơn thuần
- T3N0-1 (tiến xa trung bình): Xạ trị ngoài + xạ trị trong mô

Tiêu chuẩn đánh giá phân bố liều xạ:

- Xạ trị trong mô:

Đối với mô phỏng hai chiều, chỉ định liều được chọn là đường liều tham chiếu 85 - 90% trên mặt phẳng giữa, liều trung bình tại đường giữa. Đối với mô phỏng ba chiều, dựa trên biểu đồ phân bố liều thể tích (DVH) để tính các tiêu chuẩn chính: $V100 > 90\%$ (thể tích nhận 100% liều phải trên 90%) và $D90 > 100$ (liều áp vào 90% thể tích phải trên 100%). Đối với mô lạnh tính liều tối đa trên $0,1\text{cm}^3$ ($D_{\text{max}}-0,1\text{cc}$) của thân não và tủy sống. Liều giới hạn tối đa trên 1cm^2 xương hàm dưới ($D_{\text{max}}-1\text{cm}$) $\leq 2\text{Gy}$. Các tiêu chuẩn phụ như độ bao phủ (CI), độ đồng nhất liều (DHI) và độ không đồng nhất liều (DNR).

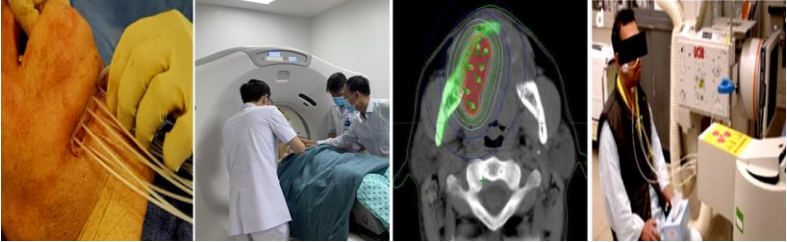
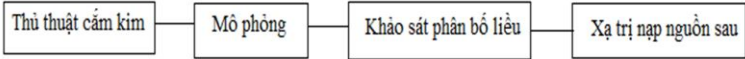
- Xạ trị ngoài:

Từ biểu đồ liều thể tích (DVH) chúng tôi đánh giá sự phân bố liều thể tích trên mô đích và mô lành. Các thông số đánh giá sự phân bố liều bao gồm liều trung bình (D_{mean}), độ bao phủ (CR), độ đồng nhất (HI) và độ sát hợp phân bố liều (CI). Đối với thân não và tủy sống, cần khảo sát liều D_{mean} và liều gằn tối đa $D2\%$ trên PRV, mô lành khác cần khảo sát D_{mean} .

Các tiêu chuẩn đánh giá khác:

- Đánh giá giai đoạn ung thư lưỡi theo AJCC 8th năm 2017
- Đánh giá đáp ứng theo RECIST 2019
- Đánh giá biến chứng sớm theo CTC-AE 5.0
- Đánh giá biến chứng muộn theo SOMA-LENT
- Đánh giá chức năng vị giác và nuốt theo SOMA-LENT
- Đánh giá chức năng lưỡi sau xạ theo tác giả Yoshioka

Quy trình xạ trị trong mô:



Quy trình kỹ thuật xạ trị trong mô:



Đặt kim xuyên qua sàn miệng vào trong lưỡi, đặt dây áp nguồn song song cách đều 1cm và bao phủ toàn bộ thể tích mô đích. Thực hiện dưới gây tê tại chỗ/ gây mê.

Hình 2.22: Quy trình cắm kim trong mô kỹ thuật hình kẹp



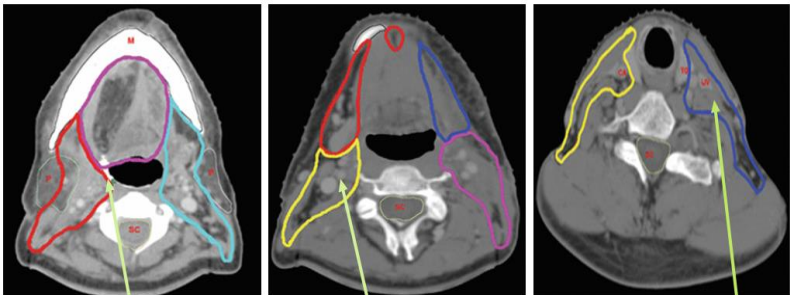
Dây áp nguồn ngoài da xuyên qua sàn miệng vào trong lưỡi, uốn cong hình quai ngược ra ngoài da, song song, cách đều 1,2cm và bao phủ toàn bộ thể tích đích.

Hình 2.23: Quy trình cắm kim trong mô kỹ thuật hình quai

Quy trình xạ trị ngoài:



Hình 2.30: Quy trình lập kế hoạch xạ trị điều biến liều



CTV1 bướu, hạch cổ

CTV2 nguy cơ trung bình

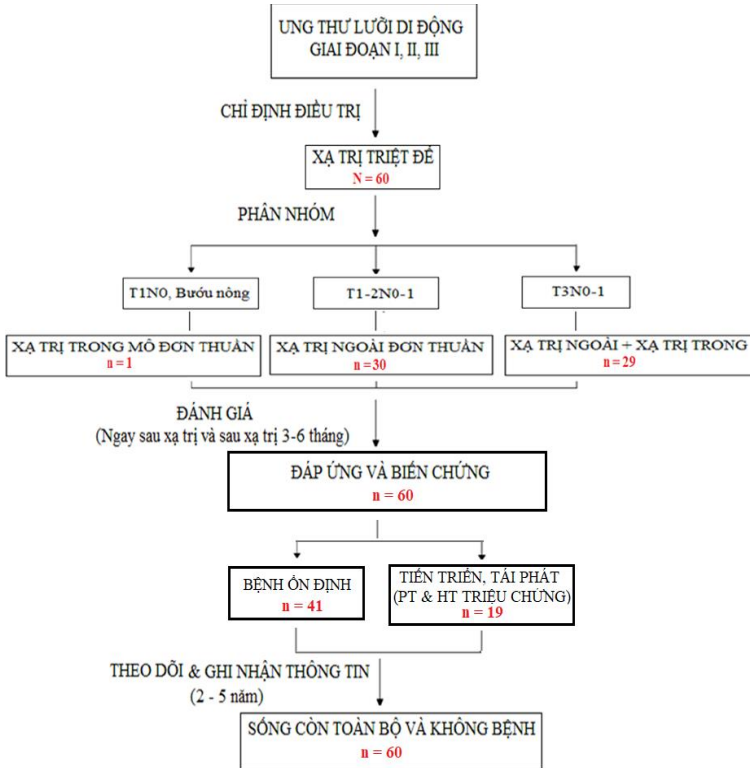
CTV3 nguy cơ thấp

Hình 1.18: Các thể tích xạ trị điều biến liều ung thư lưỡi

2.6. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH DỮ LIỆU

- Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.
- Sử dụng phép kiểm định Chi bình phương, lực kiểm định ý nghĩa khi $p < 0,05$.
- Phân tích sống còn bằng phương pháp Kaplan Meier.
- Phân tích mối tương quan của các yếu tố ảnh hưởng sống còn bằng phép hồi quy Cox.

Chương 3. KẾT QUẢ



Sơ đồ 3.3: Sơ đồ ghi nhận kết quả nghiên cứu

3.1. Đáp ứng sau xạ trị 3-6 tháng

Bảng 3.38: Đáp ứng sau xạ trị 3-6 tháng

Đáp ứng	Bướu		Hạch		Chung	
	n	%	n	%	n	%
Tiến triển	10	17	2	10	10	17
Một phần	6	10	0	0	6	10
Hoàn toàn	44	73	17	90	44	73
Tổng	60	100	19	100	60	100

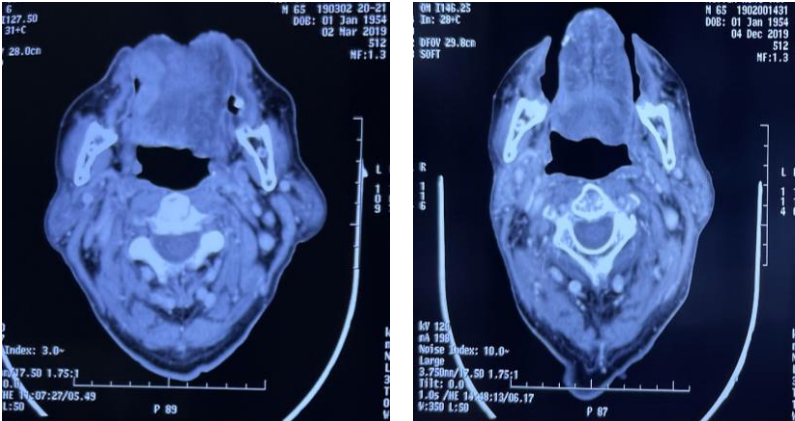
Đáp ứng hoàn toàn 73% (Đáp ứng bướu 73%, hạch 90%), đáp ứng một phần 10% và bệnh tiến triển 17%.

HÌNH ẢNH MINH HỌA ĐÁP ỨNG HOÀN TOÀN



(a) Bướu bờ phải lưỡi trước điều trị. (b) Sau điều trị 6 tháng

Hình 3.35: Đáp ứng hoàn toàn của bướu trên lâm sàng



(a) Bướu bờ phải lưỡi trước điều trị. (b) Sau điều trị 6 tháng

Hình 3.36: Đáp ứng hoàn toàn trên chụp cắt lớp điện toán

3.2. Biến chứng sau xạ trị

Bảng 3.46: Biến chứng sớm sau xạ trị 3 tháng

BC sớm N = 59	Bình thường		Độ 1		Độ 2	
	n	%	n	%	n	%
Nôn	58	98,3	1	1,7		
Chán ăn	37	62,7	21	35,6	1	1,7
Khô miệng	3	5	48	81,5	8	13,5
Viêm NM	49	83	10	17		
Viêm da	51	86,4	8	13,6		
Viêm TNB	58	98,3	1	1,7		

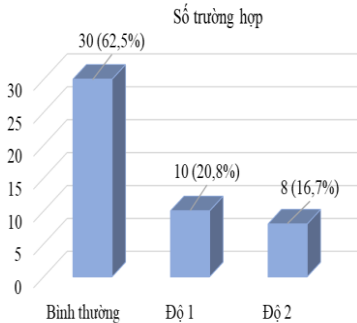
Sau xạ trị 3 tháng phần lớn biến chứng sớm phục hồi về bình thường, không có trường hợp nào biến chứng độ 3-4.

Bảng 3.48: Biến chứng muộn sau xạ trị 1 đến 2 năm

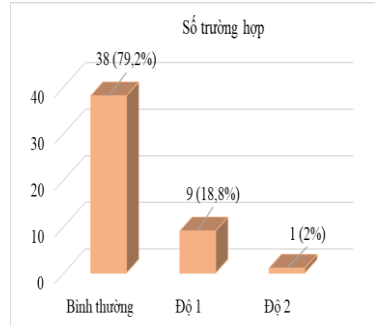
BC muộn N = 43	Bình thường		Độ 1-2		Độ 3-4	
	n	%	n	%	n	%
Khô miệng	3	7	38	88	2	5
Xơ chai vùng cổ	22	51	20	46,5	1	2,5
Sâu răng	41	95	2	5		
Hoại tử mô	42	97,5	1	2,5		
Hoại tử xương	42	97,5	1	2,5		
Khít hàm	43	100				
Thay đổi sắc tố	43	100				

Khô miệng nhẹ hoặc trung bình thường gặp nhất (88%). Biến chứng nặng hoại tử mô mềm và xương hàm hiếm gặp (2,5%).

3.3. Chức năng lưỡi sau xạ trị

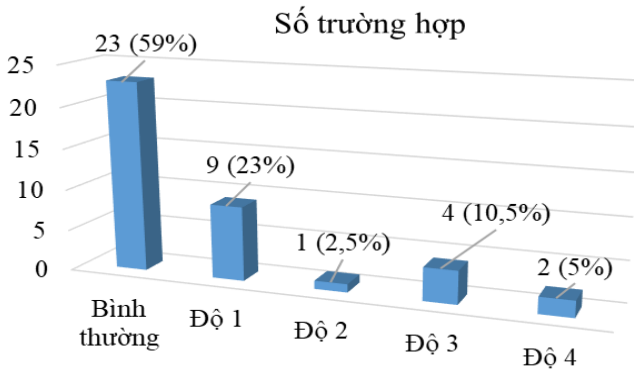


Biểu đồ 3.9: Chức năng vận động lưỡi sau xạ trị



Biểu đồ 3.10: Thay đổi vị giác sau xạ trị

Sau xạ trị, vận động lưỡi bình thường hoặc hạn chế nhẹ, chiếm 83%. Vận động lưỡi hạn chế trung bình hoặc độ 2, chiếm 17%. Phần lớn trường hợp vị giác phục hồi bình thường, chiếm 80%. Mất vị giác thoáng qua chiếm 20%.

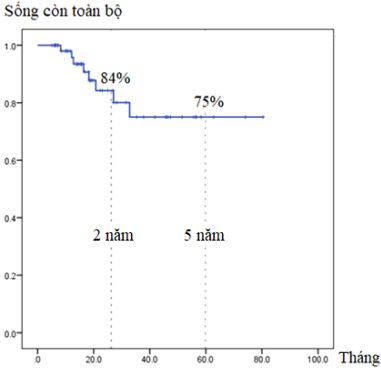


Biểu đồ 3.11: Chức năng nuốt sau xạ trị

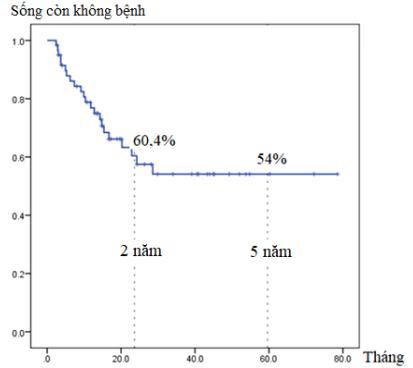
Nuốt hoàn toàn bình thường 59%; khó nuốt thức ăn đặc 23%; khó nuốt thức ăn hỗn hợp 2,5%; khó nuốt thức ăn lỏng 10,5%; không nuốt được gì, cần mở dạ dày ra da có 2 trường hợp 5%.

3.4. Sống còn 2 năm và 5 năm sau xạ trị

Chúng tôi nhận được tin tức về sống còn tại thời điểm tổng kết nghiên cứu như sau:



Biểu đồ 3.12: Sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm



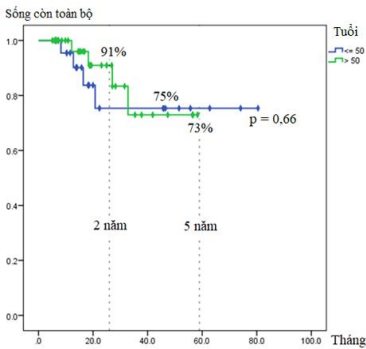
Biểu đồ 3.13: Sống còn không bệnh 2 năm và 5 năm

Tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm 84% (± 6) và 5 năm 75% (± 8)

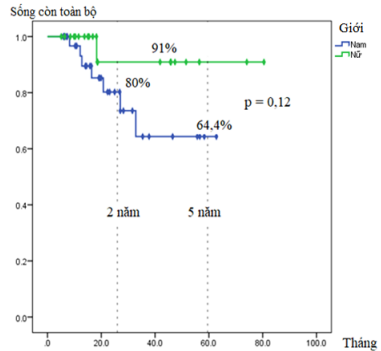
Tỷ lệ sống còn không bệnh 2 năm 60,4% (± 7) và 5 năm 54% (± 8)

3.5. Các yếu tố ảnh hưởng sống còn

- Sống còn theo tuổi và giới:



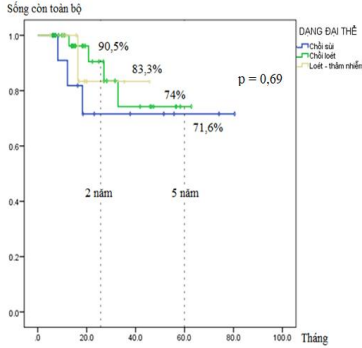
Biểu đồ 3.14: Sống còn toàn bộ theo tuổi



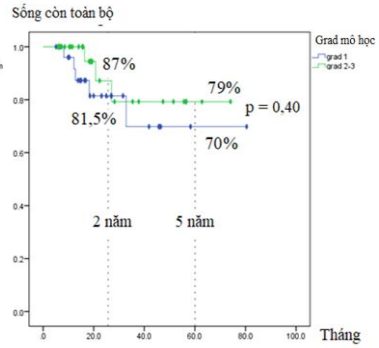
Biểu đồ 3.15: Sống còn toàn bộ theo giới

Sống còn 2 năm, 5 năm ở nhóm tuổi ≤ 50 và nhóm > 50 khác biệt không ý nghĩa thống kê, $p = 0,66$. Nữ giới xu hướng tiên lượng tốt hơn nam giới, khác biệt không ý nghĩa thống kê, $p = 0,12$.

- Sống còn theo dạng đại thể và grad mô học:



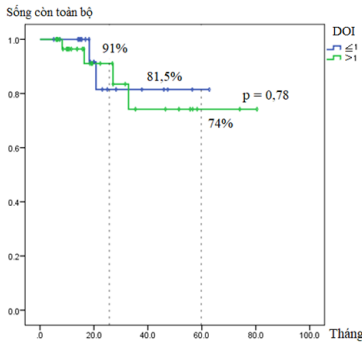
Biểu đồ 3.16: Sống còn toàn bộ theo dạng đại thể



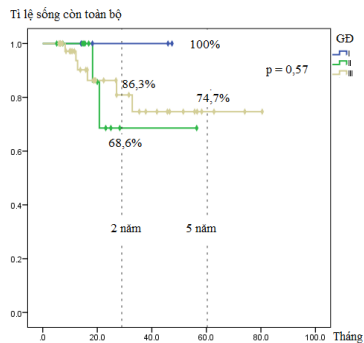
Biểu đồ 3.17: Sống còn toàn bộ theo grad mô học

Sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm theo dạng đại thể khác biệt không ý nghĩa thống kê, $p = 0,69$. Grad cao xu hướng tiên lượng tốt hơn grad thấp, khác biệt không ý nghĩa thống kê, $p = 0,4$.

- Sống còn theo độ sâu xâm lấn và giai đoạn:



Biểu đồ 3.18: Sống còn toàn bộ theo độ sâu xâm lấn



Biểu đồ 3.19: Sống còn toàn bộ theo giai đoạn

Sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm theo độ sâu xâm lấn khác biệt không ý nghĩa thống kê, $p = 0,78$.

Giai đoạn I có tiên lượng sống còn cao nhất (100%) so với giai đoạn khác, tuy nhiên khác biệt không ý nghĩa thống kê, $p = 0,57$.

- Phân tích đa biến các yếu tố liên quan sống còn:

Khi phân tích hồi quy Cox tất cả các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn bao gồm tuổi, giới, độ sâu xâm lấn, giai đoạn, dạng đại thể và grad mô học chúng tôi ghi nhận kết quả sau:

Bảng 3.57: Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng sống còn

Yếu tố ảnh hưởng	df	p	OR	KTC 95%	
				Dưới	Trên
Tuổi	1	0,517	0,567	0,102	3,153
Giới	1	0,449	0,392	0,035	4,421
Độ sâu xâm lấn	1	0,852	0,843	0,139	5,124
Giai đoạn bệnh	1	0,474	1,843	0,346	9,833
Dạng đại thể	1	0,941	1,062	0,216	5,217
Grad mô học	1	0,533	0,563	0,093	3,415

Kết quả phân tích yếu tố tuổi, giới, độ sâu xâm lấn, giai đoạn, dạng đại thể, grade mô học không ảnh hưởng sống còn ($p > 0,05$).

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Kiểm soát tại chỗ sau xạ trị

Tác giả Guinot (2010) tại Valencia – Tây Ban Nha xạ trị cho 50 trường hợp, trong đó có 42 trường hợp T1-2 và 8 trường hợp T3. 33 trường hợp được xạ trị ngoài 50Gy kết hợp xạ trị trong tổng liều 12-24Gy/ 6 phân liều và 17 trường hợp xạ trị trong mô đơn thuần. Kết quả kiểm soát tại chỗ 5 năm đối với T1 là 94%,

T2 là 84% và không có trường hợp nào T3. Medina (2016) cho rằng việc kết hợp giữa xạ trị ngoài và xạ trị trong mô cho kết quả điều trị tốt nhất đối với ung thư lưỡi và sàn miệng T1-3 không phẫu thuật. Xạ trị ngoài sau đó tăng cường bằng xạ trị trong mô cho tỉ lệ kiểm soát tại chỗ lên đến 90%.

Nếu so sánh gián tiếp kết quả của hai tác giả Delclos và Fujita, chúng tôi nhận thấy: đối với T1, kết quả của chúng tôi cao hơn của tác giả Delclos và Fujita ($p < 0,05$); đối với T2, kết quả của chúng tôi thấp hơn của tác giả Delclos ($p = 0,02$) và tương đương của tác giả Fujita ($p = 0,12$); đối với T3, kết quả của chúng tôi thấp hơn của cả hai tác giả trên.

Bảng 4.60: Kết quả xạ trị ngoài và xạ trị trong mô ung thư lưỡi

Bướu	Kiểm soát tại chỗ (%)			p
	Delclos (n = 46)	Fujita (n = 80)	NC này (n = 60)	
T1	94,5	92,9	100	0,00/ 0,03
T2	89,5	81,9	70,3	0,02/ 0,12
T3	77,8	71,8	54	0,01/ 0,04

4.2. Biến chứng và chức năng lưỡi sau xạ trị

Một số biến chứng muộn như khô miệng, viêm teo một bên lưỡi và xơ chai cơ nội tại của lưỡi ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp chức năng vận động. Tác giả Yshioka và cộng sự thiết lập thang điểm đánh giá riêng cho xạ trị trong mô ung thư lưỡi. Xạ trị trong suất liều thấp có 30 trường hợp, suất liều cao Ir-192 có 19 trường hợp. Trung vị thời gian theo dõi 75 tháng. Độ 0 là lưỡi bình thường, không có tình trạng rối loạn chức năng nói, nuốt, đau, co rút và vị giác sau xạ trị. Viêm teo nửa bên lưỡi có mỗi

liên quan với kích thước bướu, độ sâu xâm lấn, kỹ thuật xạ trị và chức năng vận động. Khác biệt có ý nghĩa về biến chứng viêm teo nửa lưỡi giữa hai nhóm độ 2-3 với độ 0-1 ($p = 0,04$).

Đối với chức năng vị giác, tác giả Page (2016) thực hiện nghiên cứu xác định những yếu tố ảnh hưởng mức độ thay đổi vị giác do xạ trị, thông qua việc phỏng vấn bệnh nhân để xác định phần trăm tương đối bảo tồn vị giác trong và sau xạ trị. Phương pháp nghiên cứu tiền cứu tập hợp dữ liệu dựa trên bảng kiểm chăm sóc *Oncospace* của bệnh viện. Kết quả ghi nhận gồm 164 bệnh nhân xạ trị vùng đầu cổ được đánh giá chức năng vị giác. Thay đổi vị giác nặng nhất vào thời điểm kết thúc xạ trị với điểm trung bình thấp hơn 14%. Vị giác phục hồi dần sau xạ trị, mỗi 10 ngày cải thiện 8% ($p < 0,001$). Tác giả kết luận giai đoạn hạch tiến xa, liều trung bình trên tuyến mang tai ảnh hưởng có ý nghĩa đến tình trạng phục hồi vị giác sau xạ.

Đối với chức năng nuốt, tác giả Hung-Tao (2003) đánh giá chức năng nuốt dựa vào lượng và tốc độ nuốt thức ăn hoặc uống nước. Thời điểm đánh giá thích hợp nhất là sau điều trị 3 đến 6 tháng. Tiêu chí đánh giá chức năng nuốt thức ăn của hốc miệng được tác giả chia thành thang điểm 7. Nếu so sánh mức độ khó nuốt theo tiêu chí đánh giá độc tính muộn (SOMA-LENT) của Hội xạ trị ung thư (RTOG) và theo tiêu chí của tác giả Hung-Tao, chúng tôi nhận thấy có nhiều đặc điểm tương đồng.

4.3. Sống còn 2 năm và 5 năm sau xạ trị

Ihara và cộng sự (2005) xạ trị cho tổng số 117 trường hợp ung thư lưỡi di động. Phác đồ xạ trị ngoài tổng liều 30Gy kết hợp với xạ trị trong suất liều thấp tổng liều 65Gy hoặc xạ trị trong mô đơn thuần tổng liều 70Gy. Kết quả tỉ lệ kiểm soát tại chỗ và sống

còn 5 năm lần lượt là 59% và 54%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với tác giả Ihara.

Nghiên cứu của Guinot và cộng sự (2010) trên tổng số 50 trường hợp ung thư lưỡi, trong đó có 33 trường hợp được xạ trị ngoài tổng liều 55Gy/ 2Gy kết hợp xạ trị trong mô tổng liều 18Gy, phân liều 3Gy và 17 trường hợp chỉ xạ trị trong mô đơn thuần tổng liều 44Gy, phân liều 4Gy. Kết quả tỉ lệ kiểm soát tại chỗ và sống còn 5 năm lần lượt là 79% và 74%. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu chúng tôi.

Kakimoto và cộng sự (2011) xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô cho tổng số 75 trường hợp ung thư lưỡi T3. Chia hai nhóm, nhóm I xạ trị ngoài 30Gy + xạ trị trong mô suất liều cao 60Gy có 14 trường hợp và nhóm II xạ trị ngoài 30Gy + xạ trị trong mô suất liều thấp 72Gy có 61 trường hợp. Kết quả ghi nhận kiểm soát tại chỗ 2 năm nhóm I là 71% và kiểm soát tại chỗ 5 năm nhóm II là 62%.

Tương tự các nghiên cứu trên, tác giả Matsumoto và cộng sự (2013) áp dụng xạ trị ngoài tổng liều thấp kết hợp xạ trị trong mô tổng liều cao cho 67 trường hợp ung thư lưỡi. Xạ trị ngoài 20Gy + xạ trị trong mô suất liều cao 50Gy. Kết quả tỉ lệ kiểm soát tại chỗ và sống còn 5 năm khá cao, lần lượt là 94% và 88,7%.

Mặc dù kết quả nghiên cứu có khác nhau, nhưng các nghiên cứu đều có chung nhận định là xạ trị đơn thuần bao gồm xạ trị trong mô đơn thuần, xạ trị ngoài đơn thuần hoặc xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong ngay từ đầu đã được dùng để điều trị triệt để ung thư lưỡi di động giai đoạn I, II và III. Kết quả kiểm soát tại chỗ và sống còn nhìn chung rất khả quan. Kết quả kiểm soát tại chỗ 5 năm trung bình 80 – 90% và sống còn 5 năm trung bình 75 –

80%. Nếu phân tích riêng từng giai đoạn cụ thể thì xạ trị đơn thuần cho kết quả cao nhất đối với giai đoạn sớm, đặc biệt là giai đoạn I và II, còn đối với giai đoạn tiến xa III-IV hiệu quả xạ trị đơn thuần giảm. Cần phối hợp đa mô thức phẫu thuật và/ hoặc hóa - xạ trị mới đạt hiệu quả cao kiểm soát tại chỗ - tại vùng.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu về xạ trị triệt để bao gồm xạ trị ngoài và xạ trị trong mô đối với ung thư lưỡi di động giai đoạn I, II và III, chúng tôi có những kết luận như sau:

1. Ung thư lưỡi đáp ứng với xạ trị triệt để khá cao (73%), trong đó đáp ứng hoàn toàn của hạch (90%) cao hơn đáp ứng của bướu (73%). Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ - tại vùng sau xạ trị 2 năm và 5 năm là 65 và 60%. Kiểm soát tại chỗ - tại vùng giảm theo tình trạng bướu, đối với T1, T2 và T3 lần lượt là 100%, 70% và 55%. Bệnh thường diễn tiến tại chỗ - tại vùng, không có trường hợp nào di căn xa trong thời gian theo dõi.
2. Biến chứng sớm do xạ trị ở mức độ nhẹ và trung bình chiếm đa số, thường nhất là viêm da (98%), kế đến là chán ăn (96%) và viêm niêm mạc miệng (86,5%). Chảy máu vị trí cắm kim trong mô, nhiễm trùng và viêm loét khoảng 5 đến 10%. Biến chứng muộn mức độ nhẹ và trung bình như khô miệng và xơ chai vùng cổ lần lượt là 88% và 46,5%. Khít hàm, hoại tử xương hàm và hoại tử mô mềm hiếm gặp (2%). Chức năng lưỡi sau xạ trị được duy trì khá tốt: 80% vị giác phục hồi hoàn

toàn, 83% vận động lưỡi bình thường hoặc hạn chế nhẹ, 59% nuốt hoàn toàn bình thường và chỉ có 2 trường hợp (5%) cần mở dạ dày ra da nuôi ăn do khó nuốt.

3. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm lần lượt là 84% và 75%. Tỷ lệ sống còn không bệnh 2 năm và 5 năm lần lượt là 60,4% và 54%. Các yếu tố tuổi, giới, độ sâu xâm lấn, dạng đại thể và grade mô học có xu hướng ảnh hưởng đến sống còn, nhưng trong loạt bệnh nhân này những mối tương quan đều không đạt ý nghĩa thống kê.

Qua nghiên cứu chúng tôi đã áp dụng được xạ trị triệt để bao gồm xạ trị ngoài và xạ trị trong mô cho bệnh nhân ung thư lưỡi di động giai đoạn I, II và III. Đây là phương pháp có thể thay thế phẫu thuật trong một số tình huống bệnh nhân không thể phẫu thuật hoặc có mong muốn bảo tồn lưỡi. Xạ trị triệt để ung thư lưỡi cho tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát tại chỗ - tại vùng khá cao; hiệu quả sống còn toàn bộ và không bệnh đáng khích lệ; bảo tồn được cấu trúc và chức năng của lưỡi, giúp ổn định chất lượng sống của bệnh nhân sau điều trị. Ngoài ra, đây là phương pháp an toàn và dễ thực hiện, đa số các biến chứng sớm đều nhẹ và có thể phục hồi, các biến chứng muộn hiếm gặp.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu chúng tôi kiến nghị: Xạ trị triệt để đơn thuần trong đó bao gồm xạ trị ngoài và/ hoặc xạ trị trong mô nên được áp dụng đối với ung thư lưỡi di động giai đoạn sớm I, II và III không phẫu thuật, đặc biệt trong trường hợp bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật và có nguyện vọng bảo tồn lưỡi.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ
CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Lâm Đức Hoàng, Nguyễn Thị Minh Linh, Trần Lan Phương, Nguyễn Thị Bích Hiền. Khảo sát tình hình điều trị ung thư lưỡi tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM. *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108. 2022; 17(5):66-71. doi: <https://doi.org/10.52389/ydls.v17i5.1358>
2. Lâm Đức Hoàng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Trần Lan Phương, Nguyễn Thị Bích Hiền. Đánh giá kết quả ban đầu xạ trị trong mô điều trị ung thư lưỡi di động giai đoạn I, II và III. *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108.2022;17 (5):78-86. doi: <https://doi.org/10.52389/ydls.v17i5.1360>