

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**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH – NĂM 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

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

LÂM ĐỨC HOÀNG

Chuyên ngành: Ngoại - Tiêu hóa

Mã số: 62720125

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS. Cung Thị Tuyết Anh

TS. BS. Đặng Huy Quốc Thịnh

TP. HỒ CHÍ MINH – NĂM 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi.

Các số liệu và kết quả nghiên cứu nêu trong luận án này là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Ký tên

Lâm Đức Hoàng

MỤC LỤC

BẢNG ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH – VIỆT	i
BẢNG CÁC CHỮ VIẾT TẮT	ii
DANH MỤC CÁC HÌNH	iv
DANH MỤC CÁC BẢNG	vi
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ	ix
DANH MỤC SƠ ĐỒ	x
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1 - TỔNG QUAN Y VẤN.....	4
1.1. Một số đặc điểm giải phẫu và diễn tiến tự nhiên	4
1.2. Chẩn đoán	6
1.3. Điều trị ung thư lưỡi.....	10
1.4. Tổng quan xạ trị ung thư lưỡi di động	13
1.5. Hiệu quả xạ trị bảo tồn cấu trúc lưỡi.....	38
Chương 2 - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP	40
Chương 3 - KẾT QUẢ	57
3.1. Một số đặc điểm lâm sàng	57
3.2. Đáp ứng và kiểm soát tại chỗ tại vùng sau xạ trị	63
3.3. Biến chứng của xạ trị và chức năng lưỡi sau xạ trị	75
3.4. Sống còn toàn bộ và không bệnh 2 năm và 5 năm	81
Chương 4 - BÀN LUẬN.....	89
4.1. Một số đặc điểm lâm sàng	89
4.2. Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát tại chỗ tại	91
4.3. Biến chứng của xạ trị và chức năng lưỡi sau xạ trị.....	106
4.4. Sống còn toàn bộ và không bệnh 2 năm và 5 năm	115
KẾT LUẬN	126
KIẾN NGHỊ.....	127
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

BẢNG ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH – VIỆT

Tiếng Anh	Tiếng Việt
Brachytherapy	Xạ trị trong hay xạ trị áp sát
Chemotherapy	Hóa trị
Concurrent chemoradiotherapy	Hóa – xạ trị đồng thời
Dysplasia	Nghịch sản
Erythroplasia	Hồng sản
Leukoplasia	Bạch sản
Oral tongue	Lưỡi di động hoặc lưỡi miệng
Palliative chemotherapy	Hóa trị triệu chứng
Palliative radiotherapy	Xạ trị triệu chứng
Pharyngeal tongue	Lưỡi cố định hoặc lưỡi hầu
Radiotherapy	Xạ trị
Salvage surgery	Phẫu thuật cứu vớt
Squamous cell carcinoma	Carcinôm tế bào gai
Tumor thickness	Độ dày của bướu

BẢNG CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
3D-CRT	3D – Conformal Radiation Therapy	Xạ trị 3 chiều phù hợp mô đích
ABS	American Brachytherapy Society	Hội xạ trị áp sát Hoa Kỳ
AJCC	American Joint Committee on Cancer	Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ
BED	Biologically effective dose	Liều hiệu dụng sinh học
CT scan	Computed tomography scan	Chụp cắt lớp điện toán
CTV	Clinical Target Volume	Thể tích đích lâm sàng
DNR	Dose non-uniformity ratio	Tỉ số không đồng nhất liều
DOI	Depth of invasion	Độ sâu xâm lấn
EBM	Evidence Based Medicine	Y học chứng cứ
ENE	Extra – nodal extension	Xâm lấn ngoài hạch
GEC- ESTRO	Groupe Européen de Curiethérapie - European Society for Therapeutic Radiology and Oncology	Hội xạ trị áp sát ung thư Châu Âu – Hội Ung thư học và Xạ trị Châu Âu
GTV	Gross Tumor Volume	Thể tích bướu đại thể
HDR	High dose rate	Suất liều cao
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements	Ủy ban quốc tế về đơn vị và đo lượng phóng xạ
IMRT	Intensity modulated radiation therapy	Xạ trị điều biến liều
Ir-192	Iridium192	Iridium 192
KPS	Karnofsky Performance Status	Tình trạng hoạt động cơ thể
LDR	Low dose rate	Suất liều thấp
MRI	Magnetic resonance imaging	Chụp cộng hưởng từ
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	Mạng lưới Phòng chống Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ
PET	Positron emission tomography	Chụp xạ hình cắt lớp Positron
PTV	Planning Target Volume	Thể tích đích kế hoạch
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group	Hội xạ trị ung thư Hoa Kỳ
VMAT	Volumetric modulated arc therapy	Xạ trị điều biến liều thể tích

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
1.1	Cấu trúc giải phẫu của lưỡi	4
1.2	Dẫn lưu hạch bạch huyết của vùng hốc miệng	5
1.3	Diễn tiến của bướu nguyên phát và di căn hạch cổ	5
1.4	Hình ảnh độ sâu xâm lấn bướu và vỏ bao hạch	8
1.5	Độ sâu xâm lấn trên mô học	9
1.6	Máng răng bằng chì có lớp plastic phủ bên ngoài	16
1.7	Quy trình kỹ thuật cắm kim trong mô	17
1.8	Hình mô phỏng 2D và 3D xạ trị trong mô	19
1.9	Phân bố dây áp nguồn trên thể tích đích	19
1.10	Phân bố liều trên thể tích đích	20
1.11	Mô phỏng xạ trị ngoài hai chiều và ba chiều	28
1.12	Định nghĩa thể tích mô đích ICRU-62	28
1.13	Xác định thể tích mô đích ICRU-62	29
1.14	Xác định thể tích mô đích và mô lành ICRU-62	30
1.15	Biểu đồ liều - thể tích (DVH)	31
1.16	Thể tích xạ trị kỹ thuật quy ước và 3D-CRT	32
1.17	Các thể tích xạ trị điều biến liều ung thư lưỡi	34
1.18	Biến chứng sớm của xạ trị ngoài	34
1.19	Biến chứng muộn của xạ trị ngoài	35
1.20	Đánh giá mức độ vận động lưỡi sau xạ trị	38
2.21	Hình ảnh đánh giá độ sâu xâm lấn của bướu	42
2.22	Quy trình cắm kim trong mô kỹ thuật hình kẹp	48
2.23	Quy trình cắm kim trong mô kỹ thuật hình quai	49
2.24	Quy trình lập kế hoạch xạ trị trong mô	50
2.25	Quy trình tính liều xạ tương đương	51
2.26	Kết nối dây áp nguồn với hệ thống máy xạ trị trong	51
2.27	Quy trình lập kế hoạch xạ trị hai chiều	52

2.28	Quy trình lập kế hoạch xạ trị phù hợp mô đích (3D-CRT)	53
2.29	Thể tích xạ trị phù hợp mô đích (3D-CRT)	54
2.30	Quy trình lập kế hoạch xạ trị điều biến liều	55
3.31	Đáp ứng hoàn toàn sau xạ trị trong mô đơn thuần	64
3.32	Phân bố liều sát hợp với mô đích của xạ trị ngoài VMAT	66
3.33	Phân bố liều – thể tích trên mô đích và mô lành	66
3.34	Minh họa kết quả phân bố liều của xạ trị trong mô	68
3.35	Đáp ứng hoàn toàn của bứu trên lâm sàng	70
3.36	Đáp ứng hoàn toàn trên chụp cắt lớp điện toán	70
3.37	Biến chứng chảy máu sau tháo kim	77
3.38	Hiệu quả bảo tồn chức năng lưỡi sau xạ trị	80

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
1.1	Xếp hạng TNM theo AJCC phiên bản thứ 8	9
1.2	Xếp giai đoạn chung theo AJCC phiên bản thứ 8	10
1.3	Tóm tắt phương pháp phẫu thuật ung thư lưỡi	10
1.4	So sánh kết quả xạ trị trong và phẫu thuật	11
1.5	Tóm tắt chỉ định xạ trị triệt để ung thư lưỡi	12
1.6	Bảng mô tả công việc xạ trị trong mô	21
1.7	Liều xạ trị trong đơn thuần và kiểm soát tại chỗ	22
1.8	Khác nhau giữa xạ trị trong suất liều cao và suất liều theo nhịp	22
1.9	Kết quả xạ trị trong mô suất liều thấp, suất liều cao và phẫu thuật	25
1.10	Liều giới hạn trên một số mô lành vùng đầu cổ	30
1.11	Thể tích xạ trị điều biến liều ung thư lưỡi	33
1.12	Thể tích xạ trị ung thư lưỡi theo tác giả Chao	33
1.13	Xác định thể tích nguy cơ thấp ung thư hốc miệng	34
1.14	Xạ trị trong tăng cường sau xạ trị ngoài ung thư hốc miệng	36
1.15	Hiệu quả xạ trị ung thư lưỡi tại Alexis Vautrin	37
1.16	Kết quả xạ trị ngoài và xạ trị trong mô ung thư lưỡi	37
1.17	Đánh giá chức năng nuốt của hốc miệng	39
2.18	Tiêu chuẩn đánh giá chỉ số hoạt động cơ thể KPS	44
2.19	Đánh giá đáp ứng theo RECIST	44
2.20	Tiêu chuẩn đánh giá biến chứng sớm	45
2.21	Tiêu chuẩn đánh giá biến chứng muộn SOMA-LENT	46
2.22	Tiêu chuẩn đánh giá chức năng lưỡi	46
2.23	Tóm tắt cách xác định CTV-N trong ung thư lưỡi	56
3.24	Triệu chứng và vị trí khởi phát	59
3.25	Bướu xâm lấn bề mặt hoặc lan xung quanh	59
3.26	Hạch cổ di căn trên lâm sàng và hình ảnh	60
3.27	Di căn hạch cổ theo kích thước bướu nguyên phát	61

3.28	Chẩn đoán giai đoạn	62
3.29	Chỉ định chẩn đoán hình ảnh	62
3.30	Máy và kỹ thuật xạ trị ngoài	65
3.31	Tổng liều và phân liều xạ trị ngoài	65
3.32	Số dây áp nguồn cắm trong mô	67
3.33	Tiêu chuẩn phân bố liều trên mô đích	67
3.34	Tiêu chuẩn đánh giá liều giới hạn mô lành	68
3.35	Phác đồ xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô	68
3.36	Phương thức đánh giá đáp ứng	69
3.37	Đáp ứng ngay sau xạ trị	69
3.38	Đáp ứng sau xạ trị 3-6 tháng	69
3.39	Tình trạng bệnh tái phát hoặc di căn xa	71
3.40	Tương quan bệnh tiến triển - tái phát với giai đoạn	72
3.41	Tương quan bệnh tiến triển - tái phát với kỹ thuật hoặc ngưng xạ trị	72
3.42	Kiểm soát tại chỗ - tại vùng theo bước nguyên phát	73
3.43	Phẫu thuật và/ hoặc hóa trị bệnh tiến triển và tái phát	74
3.44	Phẫu thuật bệnh tiến triển	75
3.45	Biến chứng sớm khi kết thúc xạ trị	75
3.46	Biến chứng sớm sau xạ trị 3 tháng	76
3.47	Biến chứng muộn sau xạ trị 6 – 12 tháng	76
3.48	Biến chứng muộn sau xạ trị 1 – 2 năm	77
3.49	Biến chứng của xạ trị trong mô	78
3.50	Diễn biến số trường hợp sống theo nhóm tuổi	82
3.51	Diễn biến số trường hợp sống theo giới	83
3.52	Diễn biến số trường hợp sống theo dạng đại thể	84
3.53	Diễn biến số trường hợp sống theo grad mô học	85
3.54	Diễn biến số trường hợp sống theo độ sâu xâm lấn	86
3.55	Diễn biến số trường hợp sống theo giai đoạn	87
3.56	Diễn biến các trường hợp phân tích hồi quy	88
3.57	Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng sống còn	88

4.58	Vị trí bước nguyên phát của ung thư lưỡi	89
4.59	So sánh hai nhóm xạ trị trong tổng liều 60Gy và 54Gy	94
4.60	Kết quả xạ trị ngoài và xạ trị trong mô ung thư lưỡi	102
4.61	So sánh kết quả xạ trị trong mô và phẫu thuật	105
4.62	So sánh hai tiêu chí đánh giá mức độ khó nuốt	115
4.63	Nghiên cứu xạ trị trong mô đơn thuần ung thư lưỡi	121
4.64	Xạ trị ngoài có hoặc không kết hợp hóa trị ung thư lưỡi tiến xa	122
4.65	Nghiên cứu xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong ung thư lưỡi	123
4.66	Hiệu quả của phẫu thuật và xạ trị ung thư lưỡi	124

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang
3.1	Phân bố theo tuổi	58
3.2	Thói quen hút thuốc và uống rượu	58
3.3	Kích thước, độ dày và độ sâu xâm lấn của bướu trên hình ảnh	60
3.4	Thời gian từ chẩn đoán đến điều trị và gián đoạn xạ trị	63
3.5	Nguy cơ bệnh tiến triển, tái phát tại chỗ - tại vùng sau xạ trị	71
3.6	Khả năng kiểm soát tại chỗ tại vùng	73
3.7	Kiểm soát tại chỗ - tại vùng theo bướu nguyên phát	74
3.8	Ảnh hưởng thể trạng trong và sau xạ trị	78
3.9	Chức năng vận động lưỡi sau xạ trị	79
3.10	Thay đổi vị giác sau xạ trị	79
3.11	Chức năng nuốt sau xạ trị	80
3.12	Sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm	81
3.13	Sống còn không bệnh 2 năm và 5 năm	81
3.14	Sống còn toàn bộ theo tuổi	82
3.15	Sống còn toàn bộ theo giới	83
3.16	Sống còn toàn bộ theo dạng đại thể	84
3.17	Sống còn toàn bộ theo grad mô học	85
3.18	Sống còn toàn bộ theo độ sâu xâm lấn	86
3.19	Sống còn toàn bộ theo giai đoạn	87

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ	Tên sơ đồ	Trang
1.1	Hướng dẫn NCCN về điều trị ung thư hốc miệng	12
2.2	Sơ đồ quy trình nghiên cứu	47
3.3	Sơ đồ ghi nhận kết quả nghiên cứu	57

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lưỡi di động hay hai phần ba trước lưỡi là cấu trúc thuộc đường tiêu hóa trên. Ung thư lưỡi di động là một loại ung thư của hốc miệng, bệnh khá phổ biến. Theo GLOBCAN năm 2020¹ trên toàn cầu có 377.713 trường hợp ung thư hốc miệng mắc mới và 177.757 trường hợp tử vong. Riêng tại Việt Nam, có 2.152 trường hợp ung thư hốc miệng mới mắc và 1.099 trường hợp tử vong do ung thư này trong cùng năm. Ung thư lưỡi di động thường gặp nhất trong các ung thư của hốc miệng. Tác giả Piccirillo tại Hoa Kỳ (2007)² ghi nhận trong 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)³, 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)⁴ mô tả đặc điểm lâm sàng của ung thư hốc miệng giai đoạn III-IVA,B cho thấy ung thư lưỡi di động chiếm tỉ lệ trên 48% trong các loại ung thư của hốc miệng.

Trong 30 năm qua, mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị ung thư lưỡi di động, nhưng nhìn chung bệnh nhân thường nhập viện giai đoạn tiên xa, điều trị khó khăn, hiệu quả điều trị chưa cải thiện nhiều. Giai đoạn sớm ít được phát hiện do các vết loét hoặc tổn thương tiền ung như bạch sản, hồng sản... chỉ có triệu chứng nhẹ và thoáng qua làm bệnh nhân không quan tâm đi khám, đặc biệt là những bệnh nhân có tiền căn hút thuốc và uống rượu. Chỉ khi tổn thương sùi loét lớn, xâm lấn gây đau, chảy máu, ảnh hưởng đến sinh hoạt hoặc nổi cục bất thường vùng cổ mới đi khám thì đã ở giai đoạn muộn. Điều trị ung thư lưỡi di động cần phối hợp đa mô thức, trong đó phẫu thuật và xạ trị là hai mô thức điều trị chính yếu. Phẫu thuật và xạ trị đơn thuần hoặc kết hợp với mục đích tăng tỉ lệ chữa khỏi cao nhất có thể.

Phẫu thuật thường được ưu tiên lựa chọn điều trị ban đầu và cho kết quả kiểm soát tại chỗ, tại vùng tốt nhất. 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. Vai trò của phẫu thuật được đánh giá rất cao, hầu hết trường hợp sau phẫu thuật cần phải tiến hành phẫu thuật tạo hình. Phẫu thuật tạo hình để bù đắp khuyết hồng của lưỡi, nhưng vận động và cảm giác của lưỡi chưa được như bình thường. Ngoài ra, ngay tại những Trung tâm Ung thư lớn hoặc Chuyên khoa Tai mũi họng trong nước, với điều kiện nhân lực và trang thiết bị còn hạn chế, việc phẫu

thuật cắt rộng và tạo hình đúng mức ung thư lưỡi di động chưa được phổ biến và phát triển đồng bộ.^{5,6,7,8}

Đối với xạ trị, tại các Trung tâm Ung thư lớn trên thế giới, ngoài vai trò điều trị bổ túc sau mổ ung thư lưỡi giai đoạn tiến xa, xạ trị còn có vai trò điều trị triệt để ban đầu cho một số trường hợp ung thư lưỡi giai đoạn sớm không phẫu thuật. Bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nội khoa kèm theo, bệnh nhân không muốn phẫu thuật và có nguyện vọng bảo tồn lưỡi thì xạ trị triệt để là lựa chọn thay thế thích hợp nhất. Các nghiên cứu cho thấy, xạ trị đơn thuần bao gồm xạ trị ngoài và xạ trị trong mô triệt để ung thư lưỡi giai đoạn sớm cho tỉ lệ kiểm soát tại chỗ từ 80 đến 90%, bên cạnh đó còn bảo tồn được chức năng lưỡi. Bướu có kích thước lớn cần kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị trong mới có thể gia tăng liều xạ tối đa vào bướu, nhằm gia tăng kiểm soát tại chỗ tại vùng. 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%, tuy nhiên, nguy cơ hoại tử xương hàm dưới cũng gia tăng khi tăng liều xạ tại chỗ. Kỹ thuật xạ trị ung thư lưỡi luôn phát triển song hành với phẫu thuật, đã mang lại nhiều lợi ích hơn cho bệnh nhân về sống còn cũng như chất lượng sống còn.^{9,10,11,12,13}

Tại Việt Nam, một số Trung tâm điều trị ung thư trong nước áp dụng xạ trị triệt để đơn thuần như là một lựa chọn điều trị thay thế cho một số trường hợp ung thư lưỡi di động không phẫu thuật. Tại Bệnh viện K Hà Nội, tác giả Nguyễn Văn Đăng (2022)¹⁴ thực hiện hóa xạ trị ung thư hốc miệng giai đoạn III, IVA,B trong đó phân nửa là ung thư lưỡi, kết quả đáp ứng hoàn toàn là 67,4% và đáp ứng khách quan là 82,6%. Sống còn toàn bộ sau điều trị 2 năm và 3 năm lần lượt là 54,4% và 40,8%.

Tại Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh, từ thập niên 1980 đã thực hiện xạ trị triệt để bao gồm xạ trị ngoài và xạ trị trong mô ung thư lưỡi giai đoạn I, II, III. Ban đầu xạ trị trong mô sử dụng kim Radium để cắm trong mô cho bệnh nhân, sau đó chuyển dần sang kỹ thuật xạ trị trong nạp nguồn sau suất liều cao với nguồn Iridium 192. Kết quả kiểm soát tại chỗ rất tốt và giữ được cấu trúc, chức năng của lưỡi. Tuy nhiên, kết quả cụ thể về sống còn và chức năng lưỡi sau xạ trị cần được nghiên cứu và đánh giá thêm.

Câu hỏi đặt ra là “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?”. Để trả lời câu hỏi trên chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với các mục tiêu nghiên cứu sau:

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

- 1) Xác định tỉ lệ đáp ứng và kiểm soát tại chỗ tại vùng sau xạ trị triệt để ung thư lưỡi giai đoạn I, II, III.
- 2) Đánh giá biến chứng sớm, biến chứng muộn và chức năng của lưỡi sau xạ trị.
- 3) Xác định tỉ lệ sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh 2 năm, 5 năm sau xạ trị và các yếu tố ảnh hưởng tiên lượng sống còn.

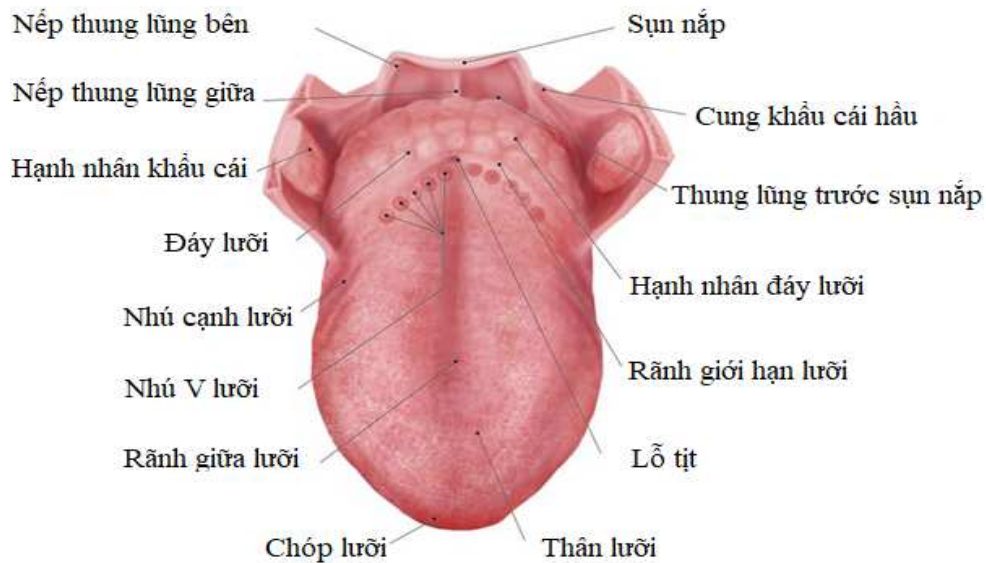
Chương 1 - TỔNG QUAN Y VĂN

1.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU VÀ DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN

1.1.1. Giải phẫu:

- *Lưỡi di động:*

Lưỡi di động được chia thành bốn phân vùng: chóp lưỡi, bờ lưỡi, lưng lưỡi và bụng lưỡi. Đỉnh của V lưỡi là lỗ tịt. Mặt lưng thân lưỡi lõm ở giữa thành rãnh giữa. Mặt dưới lưỡi hay bụng lưỡi chính giữa có hãm lưỡi; hai bên là nếp dưới lưỡi với các lỗ tiết ống dưới lưỡi và lỗ tiết ống Warthon.^{15,16,17,18,19}



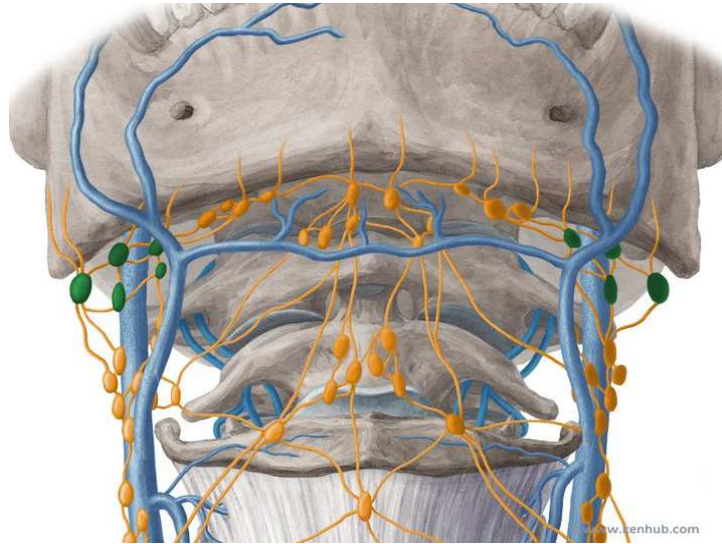
Hình 1.1: Cấu trúc giải phẫu của lưỡi

Nguồn: Crumbie L, 2022¹⁶

Lưỡi miệng đóng vai trò then chốt trong chức năng nhai, nuốt, nếm và phát âm. Lưỡi vận động được nhờ các cơ riêng của lưỡi, cấu thành bởi cơ nội tại (cơ dọc trên, dọc dưới, ngang và đứng) và cơ ngoại lai (cơ khẩu cái lưỡi, cằm lưỡi, móng lưỡi và trâm lưỡi). Tất cả các cơ được chi phối bởi thần kinh hạ thiệt, ngoại trừ cơ khẩu cái lưỡi được chi phối bởi thần kinh phế vị. Cơ cằm lưỡi chạy dọc chiều dài lưỡi đến đầu lưỡi, nhờ vậy lưỡi có thể thè ra trước được, khi cơ hai bên hoạt động cùng lúc sẽ tạo thành mặt lõm để nuốt thức ăn. Cơ móng lưỡi là cơ mỏng, hình tứ giác có chức năng hạ lưỡi xuống. Cơ trâm lưỡi có chức năng kéo lưỡi lên trên và ra sau. Cơ khẩu cái có chức năng hạ vòm khẩu cái mềm và nâng lưỡi. Khác với các cơ ngoại lai, cơ nội tại lưỡi là một phức hợp không tách rời, các thớ cơ liên kết với nhau tạo thành cơ dọc trên và cơ dọc dưới, các cơ này làm co ngắn lưỡi khi nuốt. Các thớ cơ ngang

giúp co hẹp và kéo dài lưỡi, trong khi đó các thớ cơ đứng kéo dẹt và giãn rộng lưỡi.^{15,16,17,18,19}

- *Dẫn lưu mạch máu và hạch bạch huyết:*

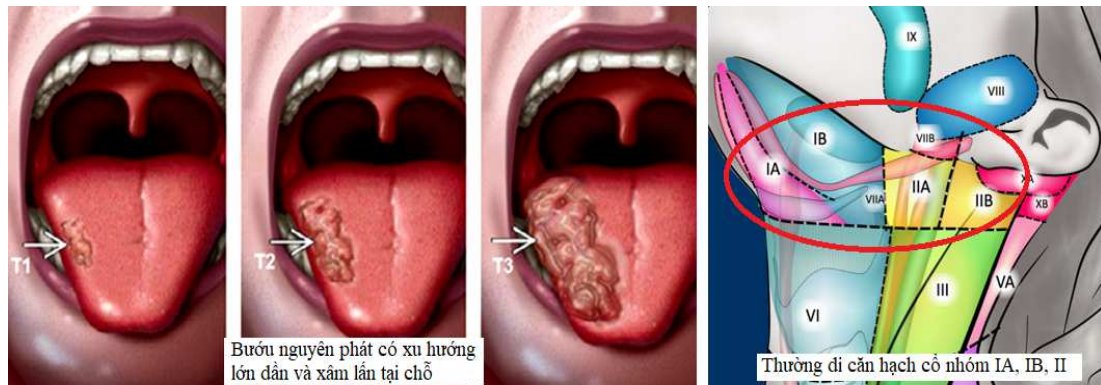


Hình 1.2: Dẫn lưu hạch bạch huyết của vùng hốc miệng

Nguồn: Sieroslawska A, 2022¹⁶

Động mạch cấp máu cho lưỡi là động mạch lưỡi, nhánh thứ hai của động mạch cảnh ngoài, phân thành nhánh dưới lưỡi và nhánh lưỡi sâu ở cạnh trước cơ móng lưỡi. Mặt lưng có nhiều tổ chức bạch huyết gọi là hạch nhân lưỡi. 2/3 trước lưỡi dẫn lưu bạch huyết đến mạng bạch huyết vùng dưới cằm và dưới hàm, sau đó theo mạng bạch huyết nông nằm dọc theo các nhánh tĩnh mạch cảnh ngoài xuống dưới đến các nhóm hạch bạch huyết vùng cảnh trên, cảnh giữa và cảnh dưới.^{15,16,17,18,19}

1.1.2. Diễn tiến tự nhiên



Hình 1.3: Diễn tiến của bướu nguyên phát và di căn hạch cổ

Nguồn: Gaffney DK, 2013¹⁸

Phần lớn ung thư lưỡi xuất phát từ các tổn thương tiền ung, sự biến đổi về lâm sàng và mô bệnh học của niêm mạc. Tổn thương tiền ung có thể diễn tiến thành ung thư xâm lấn. Bướu nguyên phát thường xâm lấn trực tiếp cấu trúc lân cận gồm sàn miệng, nướu răng, niêm mạc miệng và xương hàm. Hạch di căn thường là hạch dưới cằm (IA), dưới hàm (IB) và nhóm II; ít di căn hạch nhóm IV và V; bướu sát đường giữa có nguy cơ di căn hạch đối bên. Di căn hạch tùy thuộc mô bệnh học, bướu lớn, độ sâu xâm lấn và xâm lấn cơ sâu. Trong trường hợp di căn xa thì phổi và màng phổi thường gặp nhất (60-80%), kế đến xương (20-25%), gan (10-13%), não (1-5%) và các vị trí khác như da - mô mềm (2-5%). Bệnh nhân ung thư lưỡi hoặc hốc miệng có biểu hiện khó thở, tràn dịch màng phổi hoặc gãy xương bệnh lý cần chú ý nguyên nhân di căn xa đến các vị trí này.¹⁸

1.2. CHẨN ĐOÁN

1.2.1. Lâm sàng

Bệnh nhân có tiền sử tổn thương bạch sản hoặc hồng sản và không điều trị gì. Xuất hiện vết loét lâu lành, ban đầu không đau, sau đó nuốt vướng, nuốt đau hoặc đau tai quy chiếu. Bướu bờ lưỡi dạng chồi, loét hoặc thâm nhiễm bờ, chảy máu khi ăn. Khám lâm sàng chính xác hơn hình ảnh chẩn đoán đối với bướu nhỏ và nông. Hạn chế cử động lưỡi do bướu xâm lấn xương, mô mềm. Dấu thần kinh khu trú do bướu xâm lấn thần kinh.

1.2.2. Hình ảnh chẩn đoán

1.2.2.1. Chụp cắt lớp điện toán

Thường thấy một khối giới hạn không rõ, xâm lấn cơ sâu, bắt cản quang mạnh. Hình ảnh trán hoặc dọc giữa giúp xác định vị trí và độ sâu xâm lấn. Hạch nghi ngờ di căn nếu mất cấu trúc lớp mỡ, rốn hạch và kích thước trên 1,5cm đối với hạch dưới cơ nhị thân và trên 1cm ở vị trí khác. Hạch di căn thường có kích thước lớn, hoại tử trung tâm và bắt cản quang không đều vùng rìa. Hạch lớn hóa nang, thành rất mỏng nhưng vẫn bắt thuốc cản quang.

1.2.2.2. Chụp cộng hưởng từ

Hình ảnh rõ nét khi bướu xâm lấn mô mềm, cơ lưỡi, thần kinh ngoại vi, di căn hạch sau hầu, xâm lấn nền sọ và cơ chân bướm. Hình ảnh giả do răng thấp hơn chụp cắt lớp điện toán. Bướu lớn tăng tiết đàm nhớt gây nuốt liên tục nên hình ảnh không rõ nét. Thời gian chụp kéo dài, tối thiểu 30 phút, khó cố định lưỡi trong lúc chụp.

Chống chỉ định bệnh nhân có răng giả bằng kim loại. Chụp cộng hưởng từ có tương phản Gadolinium được khuyến cáo trừ khi chống chỉ định do dị ứng hoặc suy thận.

1.2.2.3. Chụp xạ hình cắt lớp Positron (PET-CT scan)

Phát hiện bướu nguyên phát nhỏ, dưới niêm hoặc khám lâm sàng không thấy bướu. Phát hiện di căn phổi, xương hoặc các vị trí khác mà chụp cắt lớp điện toán và cộng hưởng từ không thấy. Hạch di căn dạng nang hấp thu chất FDG (Fluoro-deoxy-glucose) kém hoặc chỉ hấp thu vùng rìa hạch. Một số cấu trúc bình thường khác vùng đầu cổ cũng hấp thu chất này như: cơ, mỡ nâu, mô lymphô bình thường, niêm mạc tiết nhày, viêm nhiễm hoặc phẫu thuật. Nên chụp xạ hình cắt lớp Positron trước sinh thiết hoặc phẫu thuật.

1.2.3. Chẩn đoán xác định

Năm 2017 Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (AJCC) áp dụng xếp giai đoạn ung thư hốc miệng theo phiên bản thứ 8, bổ sung cho phiên bản thứ 7 về độ sâu xâm lấn (DOI) và xâm lấn ngoài hạch (ENE) để phù hợp với việc điều trị và tiên lượng.

1.2.3.1. Đánh giá giai đoạn trên lâm sàng

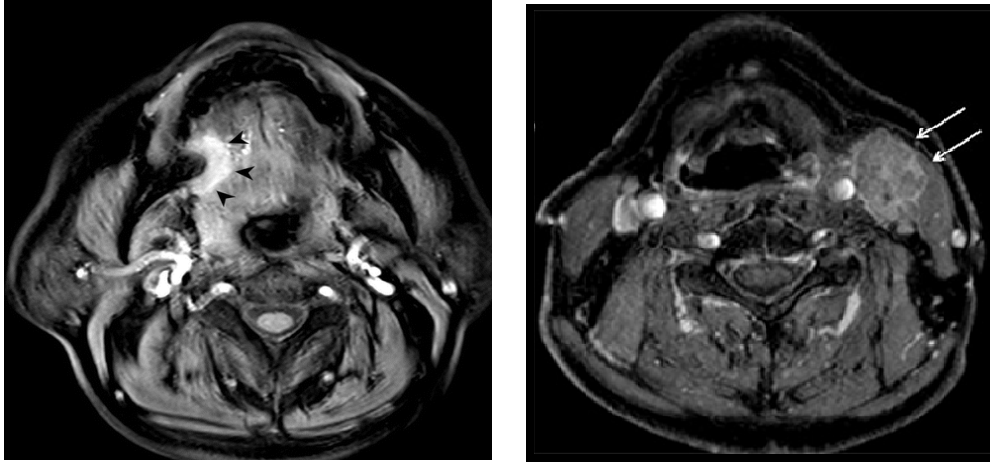
Đánh giá bướu nguyên phát cần xác định đường kính hay kích thước lớn nhất của bướu kết hợp đo độ sâu xâm lấn (DOI). Độ sâu xâm lấn được xác định dựa trên lâm sàng và hình ảnh chẩn đoán trước điều trị. Lâm sàng có thể xác định hướng lan và sờ nắn nhẹ nhàng để xác định độ sâu xâm lấn dưới niêm. Đánh giá hạch di căn dựa trên kích thước, số lượng và xâm lấn ngoài hạch. Xâm lấn ngoài hạch cũng được xác định dựa trên lâm sàng và hình ảnh chẩn đoán trước điều trị.²⁰

Đánh giá độ sâu xâm lấn và xâm lấn ngoài hạch dựa trên mô bệnh học sau mổ là cần thiết và bổ sung cho đánh giá dựa trên lâm sàng. Trong trường hợp điều trị ban đầu là hóa trị và/ hoặc xạ trị thì việc đánh giá độ sâu xâm lấn và xâm lấn ngoài hạch chỉ dựa trên lâm sàng và hình ảnh chẩn đoán. Cần phân biệt giữa độ sâu xâm lấn và độ dày của bướu.²⁰

Chứng cứ xâm lấn sâu như nuốt khó và khít hàm không do đau. Rối loạn cảm giác, vận động, tê môi, nướu răng gợi ý bướu xâm lấn thần kinh. Cộng hưởng từ cho thấy xâm lấn tủy xương, thần kinh ổ răng hay nhánh dưới hàm (V3), thần kinh khẩu cái hay nhánh hàm trên (V2).

Chứng cứ xâm lấn ngoài hạch là nhiều hạch to dính thành khối, xâm lấn da mô mềm, giảm di động hoặc cố định. Xâm lấn cơ ức đòn chũm hoặc thần kinh, hạch di động theo chiều ngang nhưng hạn chế di động theo chiều dọc. Hình ảnh hạch giới

hạch không rõ, vỏ bao bất thuốc cản quang không đều, rìa hạch dạng gai, mất lớp mỡ giữa hạch hoặc hạch không còn hình bầu dục mà tròn đều.



A. Độ sâu xâm lấn của bướu

B. Xâm lấn ngoài hạch

Hình 1.4: Hình ảnh độ sâu xâm lấn bướu và vỏ bao hạch

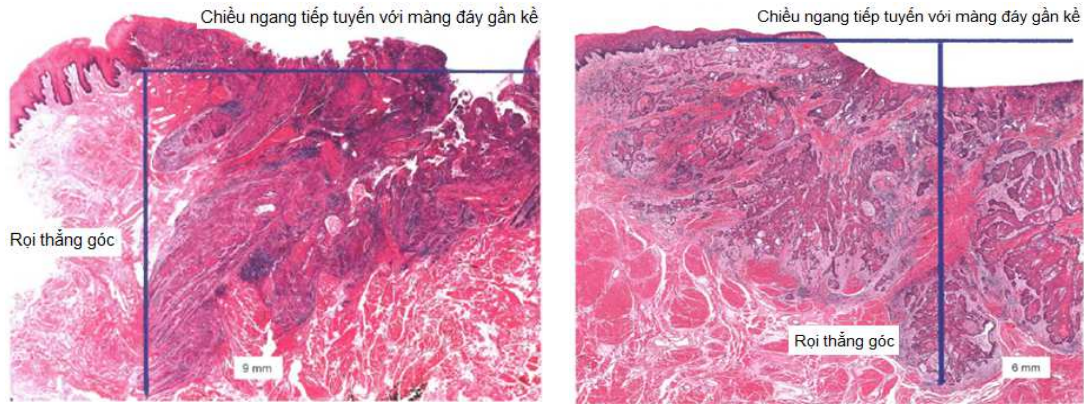
Nguồn: Ridge JA, 2017²⁰

1.2.3.2. Đánh giá giai đoạn trên mô bệnh học

Đa số ung thư lưỡi là loại mô học carcinôm tế bào gai, chiếm tỉ lệ 90 – 95%, phần lớn kèm đột biến gen p53. Ngoài ra, còn có phân nhóm mô học khác nhưng hiếm gặp hơn như: carcinôm tế bào mụn cóc, carcinôm tế bào gai dạng đáy, carcinôm tế bào nhú gai... Có thể thực hiện chọc hút bằng kim nhỏ (*FNA - fine needle aspiration*) để chẩn đoán di căn hạch cổ trước điều trị.

Theo AJCC phiên bản thứ 8, xếp giai đoạn chính xác dựa vào giai đoạn lâm sàng trước điều trị kết hợp với kết quả mô bệnh học sau mổ. Cắt toàn bộ bướu nguyên phát, nạo vét hạch vùng sau đó khảo sát lại mô bệnh học để xác định pT và pN. pT là kích thước bướu sau khi cắt rời, mô bướu có thể giảm kích thước 30% sau khi cố định bằng formal. Mô bệnh học cho nhiều thông tin quan trọng để xếp giai đoạn, tuy nhiên không thể thay thế xếp giai đoạn lâm sàng trước điều trị.

Độ sâu xâm lấn trên mô học được xác định bằng cách đo khoảng cách từ nơi màng đáy tiếp giáp với biểu mô gai bất thường, rọi thẳng góc tới điểm xâm lấn sâu nhất của bướu. Xâm lấn ngoài hạch vi thể là xâm lấn vi thể ngoài hạch nhỏ hơn hoặc bằng 2mm. Xâm lấn ngoài hạch đại thể là quan sát được bằng mắt thường hoặc xâm lấn vi thể ngoài hạch trên 2mm. Chỉ xâm lấn ngoài hạch đại thể mới là xâm lấn ngoài hạch dương tính trên mô học (pN). Để đánh giá pN cần khảo sát trên 10 hạch nếu nạo hạch chọn lọc và trên 15 hạch nếu nạo hạch tận gốc hoặc tận gốc biến đổi.²⁰



Độ sâu xâm lấn bướu dạng chồi

Độ sâu xâm lấn bướu dạng loét

Hình 1.5: Độ sâu xâm lấn trên mô học

Nguồn: Ridge JA, 2017²⁰

1.2.3.3. Xếp giai đoạn

Bảng 1.1: Xếp hạng TNM theo AJCC phiên bản thứ 8

T	Bướu nguyên phát (<i>DOI = Depth of Invasion</i>)
Tis	Carcinôm tại chỗ
T1	Bướu $\leq 2\text{cm}$ và $\text{DOI} \leq 5\text{mm}$
T2	Bướu $\leq 2\text{cm}$ và $5\text{mm} < \text{DOI} \leq 10\text{mm}$ Hoặc $2\text{cm} < \text{bướu} \leq 4\text{cm}$ và $\text{DOI} \leq 10\text{mm}$
T3	$2\text{cm} < \text{bướu} \leq 4\text{cm}$ và $\text{DOI} > 10\text{mm}$ Hoặc bướu $> 4\text{cm}$ và $\text{DOI} \leq 10\text{mm}$
T4	Bệnh tiến xa tại chỗ trung bình hoặc trầm trọng T4a: Tiến xa tại chỗ trung bình; bướu $> 4\text{cm}$ và $\text{DOI} > 10\text{mm}$ hoặc xâm lấn màng xương hoặc da mặt T4b: Tiến xa tại chỗ trầm trọng; khoang cơ nhai, chân bướm khẩu cái, đáy sọ hoặc bao quanh động mạch cảnh trong
N	Hạch di căn (<i>ENE = Extranodal Extension</i>)
N0	Không có hạch di căn
N1	Một hạch một bên, $\leq 3\text{cm}$, ENE (-)
N2	N2a: Một hạch một bên, $3\text{cm} < \text{hạch} \leq 6\text{cm}$, ENE (-) N2b: Nhiều hạch một bên, $\leq 6\text{cm}$, ENE (-) N2c: Hạch hai bên hoặc đối bên, $\leq 6\text{cm}$, ENE (-)
N3	N3a: Hạch $> 6\text{cm}$, ENE (-) N3b: Hạch kích thước bất kỳ, ENE (+)
M	Di căn xa
M0	Không có di căn xa
M1	Có di căn xa

Nguồn: Ridge JA, 2017²⁰

Bảng 1.2: Xếp giai đoạn chung theo AJCC phiên bản thứ 8

Giai đoạn	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	Bất kỳ T	N3	M0
	T4b	Bất kỳ N	M0
IVC	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

Nguồn: Ridge JA, 2017²⁰

1.3. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ LƯỖI

Giai đoạn sớm (T1-2N0), phẫu thuật cắt rộng kèm 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 lười và tạo hình bằng vật tự do kết hợp nạo hạch cổ.

Giai đoạn sớm (T1-2N0) có thể chỉ định 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 kèm theo hoặc mong muốn bảo tồn cấu trúc và chức năng có thể chỉ định xạ trị triệt để.

Ung thư lười giai đoạn tiến xa không thể phẫu thuật, có thể xạ trị kết hợp với liệu pháp toàn thân. Xạ trị đơn thuần hoặc kết hợp liệu pháp toàn thân chỉ định điều trị bổ túc sau mổ giai đoạn tiến xa (T3-4N1-2), đặc biệt mô học sau mổ có nhiều yếu tố nguy cơ như diện cắt dương tính, diện cắt sát, xâm lấn thần kinh, mạch máu, xâm lấn ngoài hạch và nhiều hạch di căn.

1.3.1. Phẫu thuật

Bảng 1.3: Tóm tắt phương pháp phẫu thuật ung thư lười

Phẫu thuật	T1-2 (\pm T3)	T3-4
Bướu	Cắt rộng tại chỗ	Cắt một phần hoặc toàn bộ
Tạo hình	Không cần tạo hình	Ghép da rời
	Ghép da rời	Vật tự do
Hạch cổ	N0 - Nạo hạch chọn lọc - Sinh thiết hạch lymphatic - Theo dõi (tùy bướu NP)	N+ - Nạo hạch chọn lọc - Nạo hạch tận gốc

- ❖ Phương pháp phẫu thuật: Cắt rộng tại chỗ không tạo hình hoặc ghép da rời. Cắt một phần hoặc toàn bộ lưỡi có tạo hình vạt da rời hoặc vạt tự do. Nạo hạch cổ chọn lọc hoặc tận gốc.
- ❖ Chỉ 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, mỏm 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 (T4) cắt lưỡi toàn phần, tạo hình và xạ trị bổ túc.
- ❖ Một số nghiên cứu trong và ngoài nước về phẫu thuật ung thư lưỡi:

Theo Mạng lưới Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ năm 2013, phần lớn tác giả ưa thích lựa chọn phẫu thuật để 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 phẫu thuật hoặc xạ trị. Tuy nhiên, trong hướng dẫn không đề cập đến lý do tại sao phẫu thuật được ưa thích lựa chọn hơn xạ trị. Theo đa số Phẫu thuật viên ung thư đầu cổ thì tỉ lệ kiểm soát đối sau xạ trị với ung thư hốc miệng T1-2 tương đương phẫu thuật.²¹

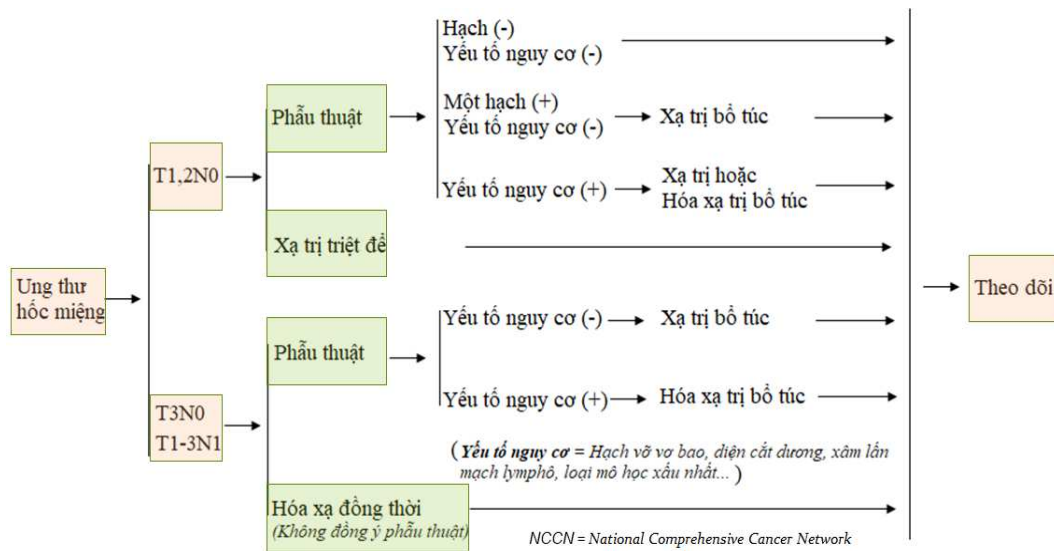
Các tác giả tại Nhật Bản cho rằng, xạ trị trong mô đã từng chứng tỏ hiệu quả đối với ung thư đầu cổ giai đoạn sớm và trở thành phương pháp điều trị thay thế quan trọng cho xạ trị quy ước.¹³ Nghiên cứu phân tích gộp một số nghiên cứu ngẫu nhiên (EBM I) cho thấy, xạ trị trong suất liều thấp (LDR) và xạ trị trong suất liều cao (HDR) có hiệu quả tương đương nhau. 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.¹² Xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô tăng kiểm soát bướu, đồng thời cũng làm tăng nguy cơ hoại tử xương hàm. Cho đến nay phẫu thuật được ưu tiên lựa chọn điều trị hơn xạ trị, ngoại trừ một số trường hợp không mổ được do quá chỉ định, bệnh kèm theo hoặc bệnh nhân mong muốn bảo tồn.

Bảng 1.4: So sánh kết quả xạ trị trong và phẫu thuật

Đặc điểm	Xạ trị trong				Phẫu thuật	
	Liều thấp		Liều cao			
Giai đoạn (n)	I (42)	II (36)	I (8)	II (18)	I (42)	II (29)
Tái phát tại chỗ (%)	14,3	19,4	25	38,9	9,5	0
Sống còn không bệnh (%)	71	69	50	56	93	97

Tại 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 để điều trị ban đầu. 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 và tất cả các trường hợp bướu cT4. Phẫu thuật cắt gần toàn bộ lưỡi 64%, cắt toàn bộ lưỡi 36%. Có 18 trường hợp được hóa xạ đồng thời 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 là rất đáng khích lệ đối với những trường hợp ung thư lưỡi di động tiến xa trầm trọng.⁸

❖ Hướng dẫn về điều trị ung thư hốc miệng của NCCN (2022)²²



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

Nguồn: Pfister DG, 2022²²

1.3.2. Xạ trị triệt để

❖ Chỉ định xạ trị triệt để ung thư lưỡi:

Bảng 1.5: Tóm tắt chỉ định xạ trị triệt để ung thư lưỡi

XẠ TRỊ NGOÀI	XẠ TRỊ TRONG MÔ
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Giai đoạn sớm, không phẫu thuật ▪ Giai đoạn sớm, phẫu thuật ảnh hưởng chức năng và thẩm mỹ ▪ Hóa - xạ trị đồng thời giai đoạn tiến xa ▪ Không thể phẫu thuật do bệnh tiến xa, thể trạng kém, bệnh kèm theo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sang thương nhỏ, nông, cách xương hàm dưới > 5mm ▪ Kết hợp với xạ trị ngoài tăng cường liệu kiểm soát bướu

Nguồn: Huang SH, 2021²³

- ❖ Xạ trị triệt để ung thư hốc niêng 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.^{10, 18, 24, 25, 26}

Xạ trị trong mô đơn thuần: 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 đơn thuần: xâm lấn sâu, kích thước lớn và nguy cơ di căn hạch cao

 - 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 (-)

1.4. TỔNG QUAN XẠ TRỊ UNG THƯ LƯỠI DI ĐỘNG

1.4.1. XẠ TRỊ TRONG MÔ

1.4.1.1. Một số khái niệm về xạ trị trong mô

Đầu thế kỷ 20, nhờ sự phát hiện Radium 226 của Bác học Marie Curie, việc ứng dụng hoạt chất phóng xạ điều trị ung thư bắt đầu hình thành và phát triển. Khởi đầu là việc đặt các kim Radium trực tiếp vào tổn thương da vùng đầu cổ. Vài thập niên sau, cấy kim Radium trong mô được áp dụng hiệu quả cho một số ung thư. Thập niên 1950, nhờ sự phát minh lò phản ứng Cyclotrons, William G Meyer chế tạo thành công nguồn phóng xạ nhân tạo có kích thước nhỏ, có thể luồn bên trong kim nhỏ hoặc dây dẫn. Điều này tạo bước đột phá cho việc phát triển và áp dụng kỹ thuật xạ trị trong mô. Đi đầu trong ứng dụng kỹ thuật này là hai nhà khoa học Ulrich Henschke và Bernard Pierquin. Hạt vàng 198, Iodine 125 và Iridium 192 ra đời thay thế hạt Radon và kim Radium 226 đối với xạ trị trong mô.^{24,25}

Nguồn phóng xạ đặt vĩnh viễn trong mô có mức năng lượng thấp, thủ thuật đặt trong mô an toàn và có thể theo dõi ngoại trú sau khi đặt. Liều xạ phụ thuộc hoạt độ phóng xạ và sự phân bố hạt phóng xạ trong mô. Thời gian điều trị thay đổi theo thời

gian bán rã của hoạt chất phóng xạ: Iodine-125 (59 ngày), palladium-103 (17 ngày) và Cesium-131 (9,7 ngày). Hạt phóng xạ phân rã gần hết sẽ yếu đi và xem như trở thành hạt kim loại cơ bản. Ưu điểm dễ thực hiện và chỉ cần đặt một lần. Nhược điểm là khó kiểm soát phân bố liều, bướt bề mặt niêm mạc hoặc mô mềm khi đã đặt vào trong mô thì rất khó điều chỉnh.²⁶

Nguồn phóng xạ đặt tạm thời trong mô thường dùng nhất là Iridium-192. Nguồn này có mức năng lượng cao nên cần thực hiện trong vùng an toàn bức xạ. Nguồn Iridium được máy nạp vào trong lõi kim hoặc dây dẫn và lấy ra ngay sau kết thúc xạ trị, còn gọi là xạ trị trong nạp nguồn sau. Phân loại xạ trị trong nạp nguồn sau theo suất liều. Xạ trị trong nạp nguồn sau suất liều thấp (LDR) là khi suất liều thấp hơn 2Gy/h. Liều xạ tùy thuộc suất liều và thời gian xạ trị, trung bình từ 1-3 ngày. Do thời gian xạ trị kéo dài nên xạ trị trong suất liều thấp gây bất lợi, bệnh nhân bị cô lập lâu, tiếp xúc với phóng xạ nhiều và khó khăn chăm sóc y tế. Xạ trị trong nạp nguồn sau suất liều cao (HDR) là khi suất liều trên 12Gy/h. Tùy thuộc phân liều và số phân liều trong ngày mà xạ trị trong suất liều cao được chia thành xạ trị trong suất liều cao (HDR) hoặc xạ trị trong suất liều theo nhịp (PDR). Xạ trị trong suất liều cao (HDR) và suất liều theo nhịp (PDR) được sử dụng ngày càng nhiều, ngược lại xạ trị trong suất liều thấp (LDR) và suất liều trung bình (MDR) được sử dụng ngày càng giảm. Đối với ung thư đầu cổ xạ trị trong suất liều cao chưa được phổ biến và có xu hướng giảm ở một số quốc gia phát triển. Theo ghi nhận tại các nước phát triển thì xạ trị trong được sử dụng khoảng 5% năm 2002, giảm xuống còn 2% năm 2007. Nguyên nhân có thể do đây là kỹ thuật xâm lấn, thiếu kinh nghiệm và cơ sở dữ liệu về xạ sinh học. Mazon cho rằng hiệu quả và an toàn xạ trị trong suất liều cao ung thư đầu cổ cần thêm nghiên cứu đánh giá trước khi áp dụng rộng rãi.^{24,25,26}

Song song sự phát triển nguồn phóng xạ là tiến bộ trong lập kế hoạch xạ trị trong mô. Thập niên 1930 - 1940, Parterson - Parker đề xuất hệ thống tính liều Manchester, phân bố liều dựa trên sự sắp xếp hình học trên mặt phẳng hoặc thể tích. Thập niên 1970, Pierquin thiết lập hệ thống lập kế hoạch điều trị Paris. Tác giả đưa ra khái niệm liều trung bình tại mặt phẳng giữa và liều tối thiểu bao phủ mô đích. Đầu thập niên 2000, xạ trị ứng dụng hệ thống lập kế hoạch xạ trị trong ba chiều bằng hình ảnh chụp cắt lớp điện toán và được phổ biến cho đến ngày nay.^{25, 26}

Năm 2009, Hội Xạ trị Ung thư Châu Âu cập nhật đồng thuận và khuyến cáo về xạ trị trong nạp nguồn sau suất liều thấp, suất liều theo nhịp và suất liều cao đối với ung

thư vùng đầu cổ. Khuyến cáo áp dụng kỹ thuật phân bố điểm nguồn và hình ảnh cắt lớp, cộng hưởng từ trong lập kế hoạch điều trị ba chiều. Thuật toán ‘lập kế hoạch điều trị nghịch’ bước đầu được áp dụng cho xạ trị trong mô.⁸

Nhìn chung, ung thư hốc miệng có xu hướng diển tiến tại chỗ tại vùng và ít di căn xa, do đó kiểm soát tốt tại chỗ tại vùng là mục tiêu hàng đầu. Vấn đề khó khăn của xạ trị ngoài là tăng liều xạ trên bướu cũng làm tăng liều xạ trên mô lành xung quanh như tủy sống, tuyến nước bọt, xương hàm dưới và cơ nhai... Xạ trị trong mô có đặc điểm nổi bật là liều xạ giảm tỉ lệ nghịch với bình phương khoảng cách xa nguồn. Phân bố liều xạ tập trung cao trên bướu nhưng giảm liều rất nhanh trên mô lành, suất liều liên tục và rút ngắn thời gian điều trị. Vai trò kiểm soát tại chỗ vượt trội của xạ trị trong mô so với xạ trị ngoài được chứng minh qua các nghiên cứu ngẫu nhiên và không ngẫu nhiên. Xạ trị trong mô được chỉ định đơn thuần hoặc kết hợp với xạ trị ngoài. Xạ trị trong mô là kỹ thuật xâm lấn tối thiểu, là cách lý tưởng nhất để tăng cường liều xạ kiểm soát tại chỗ đối với một số giai đoạn ung thư lưỡi, sàn miệng và khẩu hầu.²⁶

1.4.1.2. Chỉ định xạ trị trong mô

Xạ trị trong mô được chỉ định cho ung thư lưỡi giai đoạn sớm, bướu T1-2 không phẫu thuật hoặc mục đích bảo tồn. Giải phẫu bệnh loại carcinôm, không bao gồm carcinôm tuyến, mêlanôm, lymphôm hoặc sarcôm. Tuy nhiên, do cấu trúc giải phẫu vùng đầu cổ khá phức tạp nên chỉ định xạ trị trong mô ung thư vùng này còn hạn chế và cần trang bị phương tiện hiện đại và phù hợp mới có thể thực hiện được. Xạ trị trong mô nên áp dụng tại các trung tâm ung thư lớn, phân loại bệnh đa dạng, đội ngũ thầy thuốc chuyên sâu, nhiều kinh nghiệm và đầy đủ trang thiết bị cần thiết.

Chưa có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh trực tiếp vai trò của phẫu thuật và xạ trị đơn thuần đối với ung thư lưỡi. Mặc dù vậy, xạ trị trong mô đơn thuần vẫn được khuyến cáo và áp dụng cho những trường hợp ung thư lưỡi T1-2, bướu nông, nguy cơ di căn hạch thấp. Bướu kích thước nhỏ, nguy cơ di căn hạch thấp, xạ trị trong mô đơn thuần là phù hợp nhất. Kiểm soát tại chỗ sau xạ trị trong suất liều thấp và suất liều theo nhịp khoảng 90%. Một số nghiên cứu so sánh gián tiếp cho thấy hiệu quả của xạ trị trong tương đương phẫu thuật với bướu T1-2 không di căn hạch. Inoue và cộng sự²⁷ đưa ra tiêu chí chọn bệnh xạ trị trong mô đơn thuần như sau:

- Bướu T1-2N0 có thể cầm kim đơn thuần

- Bướu bờ lưỡi, độ dày ≤ 10 mm
- Tổng trạng khá KPS = 70-100, không bệnh nội khoa nặng

Chỉ định xạ trị trong mô đơn thuần ung thư lưỡi di động theo phân giai đoạn AJCC phiên bản thứ 8, năm 2017 như sau: T1N0M0 (bướu ≤ 2 cm và DOI ≤ 5 mm) và T2N0M0 (2cm < bướu ≤ 4 cm và DOI ≤ 5 mm).^{10, 18, 24, 25, 26}

1.4.1.3. Thủ thuật cắm kim trong mô

❖ Chuẩn bị bệnh nhân

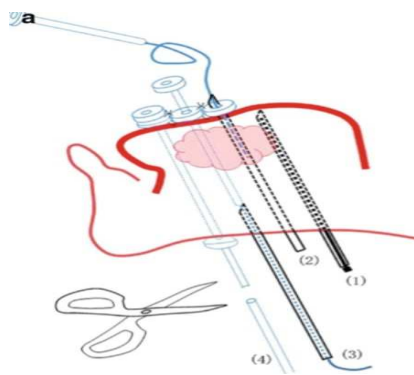
Khám răng miệng trước thủ thuật 10 đến 14 ngày. Hội chẩn gây mê đánh giá nguy cơ gây mê toàn thân và đường đặt nội khí quản. Đặt ống thông dạ dày hoặc mở dạ dày nuôi ăn và tư vấn dinh dưỡng. Máng răng hoặc nệm cổ định hàm mặt lúc xạ trị. Hai loại máng thường sử dụng là máng chì và máng Acrylic resin.



Hình 1.6: Máng răng bằng chì có lớp plastic phủ bên ngoài

Nguồn: Guedea F, 2010²⁸

❖ Quy trình cắm kim trong mô



a. Xuyên kim trong mô:

- (1) Cắm kim từ ngoài da xuyên qua sàn miệng lên trên mặt lưng lưỡi
- (2) Luồn dây dẫn (guide wire), đoạn đầu của dây áp nguồn vào trong lõi kim
- (3) Kéo dây dẫn và kim để đưa dây áp nguồn vào thay thế vị trí kim
- (4) Cắt ngắn và cố định dây áp nguồn



- ##### b. Kiểm tra đầu trong của dây áp nguồn bên trong hốc miệng sao cho vừa sát với mặt lưng lưỡi, tránh gây gập dây áp nguồn.



c. Cố định đầu ngoài và đánh dấu số thứ tự của dây áp nguồn. Đặt nguồn giả vào trong dây áp nguồn, chụp CT mô phỏng và khảo sát liều.



d. Khi xạ trị, gắn đầu ngoài dây áp nguồn với dây nối của máy tương ứng với số thứ tự đã được đánh dấu. Chỉ có bệnh nhân xạ trị trong phòng máy để đảm bảo an toàn bức xạ.

Hình 1.7: Quy trình kỹ thuật cắm kim trong mô

Nguồn: Kakimoto N, 2003 ²⁹

❖ *Kỹ thuật cắm kim trong mô*

Hai kỹ thuật thường được áp dụng nhất đối với xạ trị trong ung thư lưỡi di động là kỹ thuật hình quai (*loop*) và hình kẹp (*hairpin*). Kỹ thuật hình kẹp: Dây áp nguồn bằng nhựa tổng hợp được đặt từ ngoài da xuyên qua sàn miệng lên trên lưỡi sau đó cố định hai đầu theo hình kẹp. Hai kênh song song cách đều 1,2cm. Kỹ thuật này được chỉ định đối với bướu nhỏ. Có thể đặt kim trong tư thế ngồi dưới gây tê tại chỗ và an thần hoặc gây mê toàn thân. Đặt từ hai đến bốn dây áp nguồn sao cho phân bố liều hợp lý, nguồn phân bố thẳng, song song, cách đều và bao phủ toàn bộ thể tích mô đích. Dây áp nguồn được cắm xuyên bên trong lưỡi dưới hướng dẫn soi X quang để chắc chắn chúng đi song song cách đều.

Kỹ thuật hình quai: Dây áp nguồn được đặt từ ngoài da xuyên qua sàn miệng lên trên lưỡi, sau đó uốn cong hình quai và đi xuống dưới ra ngoài da trở lại. Kỹ thuật này cho phép khoảng cách giữa hai kênh rộng hơn, trung bình khoảng 1,2cm, áp dụng cho bướu kích thước tương đối lớn. Kỹ thuật hình quai thuận lợi cho nguồn đi trong kênh khi nạp nguồn sau, giảm nguy cơ tiếp xúc phóng xạ. Giống kỹ thuật hình kẹp, số quai, khoảng cách và độ dài ngắn được tính toán dựa trên phân bố liều trước khi đặt kim. Kỹ thuật hình quai nên được thực hiện dưới gây mê toàn thân. Kỹ thuật cắm kim khác nhau tùy vị trí bướu trong hốc miệng. Kỹ thuật hai mặt phẳng dây áp nguồn song song thường sử dụng nhiều nhất. Giữ khoảng cách từ dây áp nguồn đến xương hàm và vòm khẩu cái.^{28,30,31}

❖ *Theo dõi trong quá trình điều trị*

- Thuốc giảm đau, kháng sinh dự phòng, kháng viêm, chăm sóc răng miệng và đặt ống nuôi ăn tích cực.
- Khi kết nối hoặc ngắt kết nối dây áp nguồn với dây nối của máy, tránh làm thay đổi vị trí dây áp nguồn. Kết thúc điều trị mỗi phân liều, dây áp nguồn trong mô cần được che đậy bằng lõi bên trong, tránh gãy gập và bị nghẹt. Có thể chụp cắt lớp mỗi ngày để đánh giá độ di lệch dây áp nguồn.³²
- Kiểm tra dây áp nguồn ít nhất hai lần mỗi ngày để tránh sai lệch. Tháo dây áp nguồn phải thực hiện tại nơi có đầy đủ phương tiện như phòng mổ: máy hút đàm, máu, phương tiện xử trí chảy máu và dụng cụ khai khí đạo cấp cứu.
- Trước xạ trị phân liều đầu tiên, kiểm tra bằng tay độ thông suốt bằng sợi nguồn giả để xác định đường đi của nguồn trong dây áp nguồn không bị kẹt. Kẹt nguồn có thể dự đoán trước ở độ cong của mỗi dây áp nguồn qua hình ảnh tái lập ba chiều. Nên so sánh độ dài dây áp nguồn thực tế với độ dài trong lập kế hoạch điều trị trước khi tiến hành điều trị.

❖ *Một số điểm hạn chế khi cấy kim:*

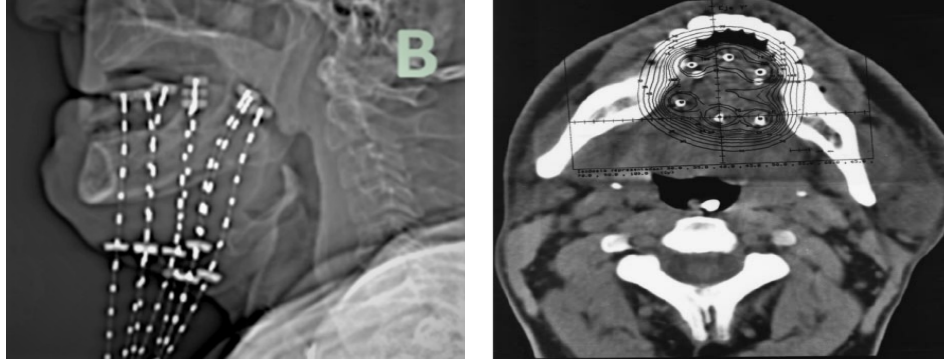
- Hạn chế số phân liều và tổng liều xạ trị
- Là kỹ thuật xâm lấn, khó tái lập lại nhiều lần
- Bệnh nhân phải nằm nội trú trong thời gian xạ trị
- Biên chứng chảy máu (thường nhẹ) khi tháo kim

1.4.1.4. Lập kế hoạch xạ trị trong mô

❖ *Mô phỏng xạ trị trong*

Để khảo sát sự phân bố liều, trước tiên bệnh nhân được mô phỏng bằng một trong hai kỹ thuật sau. Kỹ thuật mô phỏng hai chiều (2D) bằng máy soi chụp X quang, chụp tối thiểu hai phim tư thế thẳng và bên để tái lập vị trí nguồn giả. Kỹ thuật mô phỏng ba chiều (3D) bệnh nhân được chụp cắt lớp điện toán mô phỏng có thể kết hợp cộng hưởng từ. Nguồn giả được đặt bên trong dây áp nguồn để đánh dấu đường đi của dây áp nguồn trên phim mô phỏng. Đánh dấu số thứ tự từng dây áp nguồn, số thứ tự của dây áp nguồn trong lập kế hoạch điều trị phải đúng với số thứ tự dây áp nguồn thực tế trong mô. Để tái tạo chính xác vị trí dây áp nguồn, độ dày mỗi lát cắt trung bình từ 0,2 đến 0,3cm, bướu nhỏ thì độ dày lát cắt là 0,1cm. Qua hình ảnh mô phỏng có thể thấy được vị trí bướu, mô lành quanh bướu, đường đi nguồn và từ đó có sự phân bố liều xạ tối ưu nhất trên bướu và mô lành. Gần đây, một số nghiên cứu

đã thực hiện lập kế hoạch điều trị dưới hướng dẫn hình ảnh và siêu âm trong lúc thực hiện thủ thuật. Sau khi cắm kim xong bệnh nhân được mô phỏng bằng chụp cắt lớp và cộng hưởng từ. Kỹ thuật này đang được nghiên cứu và áp dụng rộng rãi cho tất cả các loại ung thư.^{33,34}



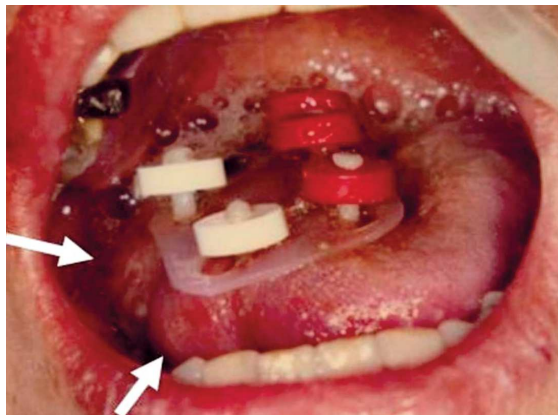
Nguồn giả trên hình mô phỏng 2D Nguồn giả trên mô phỏng 3D (CT)

Hình 1.8: Hình mô phỏng 2D và 3D xạ trị trong mô

Nguồn: Cabrera-Rodríguez JJ, 2016²⁵

❖ *Xác định thể tích mô đích (CTV)*

Khác với xạ trị ngoài, nếu giới hạn bướu (GTV) không xác định rõ ràng được thì cần chắc chắn thể tích đích lâm sàng (CTV) nhận được đủ liều theo chỉ định và không cần xác định thể tích kế hoạch điều trị (PTV) như xạ trị ngoài.



Phân bố dây áp nguồn (catheter) song song - cách đều xung quanh bướu, khoảng cách từ 1 đến 1,5cm sao cho bao phủ toàn bộ thể tích đích đích lâm sàng (CTV)

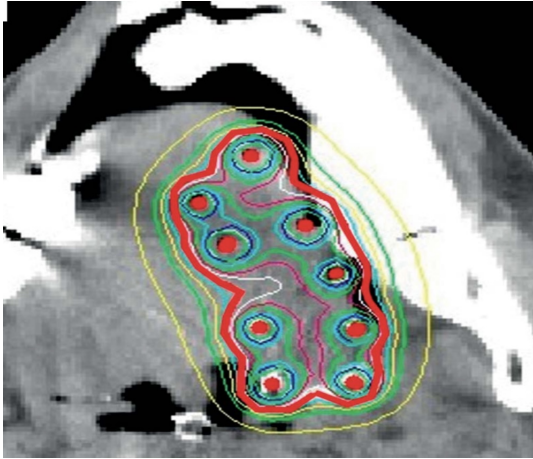
Hình 1.9: Phân bố dây áp nguồn trên thể tích đích

Nguồn: Akiyama H, 2014³⁵

Dây áp nguồn được đặt song song cách đều nhau từ 1 đến 1,5cm sao cho bao phủ toàn bộ thể tích đích lâm sàng (CTV). Số dây áp nguồn cần đủ để bao phủ toàn bộ bên ngoài thể tích đích lâm sàng. Sử dụng siêu âm hoặc soi X quang hướng dẫn trong lúc đặt. Thể tích cắm kim bao gồm cả mô lành xung quanh bướu. Theo Pernot và cộng sự, tỉ lệ ‘Diện tích bề mặt đẳng liều/ Diện tích bề mặt bướu’ tối thiểu bằng

1,2. Kết quả xạ trị trong mô cho 448 trường hợp ung thư lưỡi di động có tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 75% nhóm có tỉ lệ ‘Diện tích bề mặt đẳng liều/ Diện tích bề mặt bướu’ lớn hơn hoặc bằng 1,2 và 52% ở nhóm nhỏ hơn 1,2 ($p = 0,00001$). Một số tác giả đánh dấu bằng hạt kim loại để tối ưu hóa liều xạ vào bướu và giảm tái phát tại chỗ.

❖ *Phân bố liều xạ*



Phân bố liều trên CTV:

- Chấm đỏ là dây áp nguồn
- Đường màu đỏ là CTV
- Màu xanh dương là đường liều 200%
- Màu tím là đường liều 150%
- Màu trắng là đường liều 120%
- Màu vàng trong cùng đường liều 100%
- Màu vàng ngoài cùng đường liều 50%

Hình 1.10: Phân bố liều trên thể tích đích

Nguồn: Akiyama H, 2014 ³⁵

Đối với lập kế hoạch xạ trị hai chiều, phân bố liều điểm theo hệ thống phân bố liều Paris. Chỉ định liều được chọn là đường liều tham chiếu 85 - 90% trên mặt phẳng giữa. Đối với lập kế hoạch ba chiều phân bố liều dựa trên biểu đồ phân bố liều thể tích. Trên thực tế sự phân bố liều được xác định bởi ‘thời gian nguồn dừng’, thời gian này được tối ưu hóa sao cho đường đẳng liều đồng nhất trên thể tích đích. Phân bố liều tối ưu trên CTV thỏa những điều kiện sau.^{26,36,37,38,39,40}

Biểu đồ liều thể tích DVH (Dose-Volume Histogram) được thiết lập để đánh giá kế hoạch điều trị khi mô phỏng 3D. Đối với ung thư đầu cổ khi đánh giá liều thể tích cần thỏa tiêu chí $V100 > 90\%$ (thể tích nhận 100% liều phải trên 90%) và $D90 > 100$ (liều áp vào 90% thể tích phải trên 100%). Ngoài ra một số tác giả còn sử dụng tiêu chí $V95$, $V90$ và $D100$ khi so sánh trong các nghiên cứu. Một số tiêu chuẩn phụ đánh giá phân bố liều tối ưu bao gồm:

- CI (Coverage Index): Độ bao phủ $CI = V100/100$, là liều CTV nhận được phải lớn hơn hoặc bằng liều chỉ định trên CTV; $V100$ là thể tích nhận được 100% liều, $V100$ có liên quan thể tích mô đích.
- HI (Homogeneity Index): Độ đồng nhất (HI) là liều xạ trên CTV nhận được từ 100 – 150% liều chỉ định. Trong trường hợp chỉ có một dây áp nguồn thì độ đồng

nhất không sát hợp thể tích mô đích, nhưng đối với toàn bộ dây áp nguồn thì độ đồng nhất sát hợp thể tích mô đích, khái niệm này gọi là độ đồng nhất liều DHI (Dose Homogeneity Index) = $(V_{100} - V_{150}) / V_{100}$.

- **OI (Overdose Index):** Thể tích quá liều (OI) là liều xạ trên CTV nhận được lớn hơn hoặc bằng hai lần liều chỉ định trên CTV. Để hạn chế quá liều đối với ung thư đầu cổ, đường đẳng liều 200% mỏng hoặc càng sát dây áp nguồn càng tốt.
- **COIN (Conformal Index):** Độ sát hợp mô đích $COIN = c_1 \times c_2$, trong đó: $c_1 = CTV_{ref} / V_{CTV}$ và $c_2 = CTV_{ref} / V_{ref}$. CTV_{ref} là thể tích CTV nhận liều lớn hơn hoặc bằng liều tham khảo hay chỉ định liều. V_{CTV} là thể tích CTV và V_{ref} là thể tích nhận liều lớn hơn hoặc bằng liều tham khảo. COIN có thể được xem như liều tham khảo bảo phủ CTV (c_1) và liều xạ không mong muốn trên mô lành bên ngoài CTV (c_2). Trong trường hợp lý tưởng thì cả hai hệ số trên (c_1 và c_2) đều bằng 1. Trong thực tế, điều này không thể xảy ra vì chỉ số COIN luôn luôn nhỏ hơn 1. Sự phân bố liều là tốt nhất khi chỉ số COIN cao nhất.
- **DNR (Dose non-uniformity ratio):** Độ không đồng nhất liều ($DNR = 1 - DHI$) bằng hoặc nhỏ hơn 0,36 hoặc 0,42 đối xạ trị trong có điều biến liều. Trường hợp bướt nhỏ, khoảng cách phân bố giữa các dây áp nguồn nhỏ hơn 1cm thì DNR có thể cao hơn từ 0,5 đến 0,52.

Bảng 1.6: Bảng mô tả công việc xạ trị trong mô

Chỉ định lâm sàng: kỹ thuật, liều, GTV và CTV

Thể tích và kích thước: thể tích xạ trị, vùng liều cao, vùng liều thấp, thể tích tham khảo

OAR (Organs at risks): Mô lành nguy cơ

MCD (Mean central dose): Liều trung bình trung tâm

HI (Homogeneity Index): Độ đồng nhất

CI (Coverage Index): Độ bao phủ CTV

COIN (Conformity Index): Độ sát hợp phân bố liều

Nguồn: ICRU-58, 1997⁴¹

Chuẩn giới hạn liều thể tích mô lành đối với xạ trị trong ung thư đầu cổ chưa được nghiên cứu đầy đủ. Tuy nhiên, cần đảm bảo liều giới hạn trên xương hàm, thần kinh, mạch máu hoặc mô lành khác càng thấp càng tốt, nhưng vẫn đảm bảo liều xạ phân bố đủ trên CTV. Khuyến cáo che chắn chì hoặc ngậm hàm giả (prothèse) khi xạ trị để giảm liều xạ vào xương hàm cùng bên. Thông thường đánh giá liều xạ tối

đa trên mô lành (Dmax) trên 0,1cm³ (0,1cc) thân não hoặc tủy sống. Riêng đối với xương hàm dưới rất gần bờ lưỡi nên chọn tiêu chuẩn liều xạ tối đa (Dmax) trên 1cm² xương hàm dưới $\leq 2\text{Gy}$.

Tính liều xạ trị trong về cơ bản theo khuyến cáo TG-43, tuy nhiên phương pháp này không tính đến sự không đồng nhất mô hoặc những yếu tố khác.⁴² Ngày nay, việc tính liều dựa trên thuật toán đã trở thành thông dụng và có ý nghĩa, nhưng đối với xạ trị trong suất liều cao vai trò của các thuật toán tính liều còn hạn chế.⁴³

❖ *Liều và phân liều*

Bảng 1.7: Liều xạ trị trong đơn thuần và kiểm soát tại chỗ

Tác giả	Số ca (n)	Phân liều (Gy)	Số phân liều (lần)	Liều tương đương (2Gy)	Kiểm soát tại chỗ (%)
Dixit	3	3	20	65	
Lau	27	6,5	7	63	53
Inoue	14	6	10	80	100
Donath	13	4,5 – 5	10	54 – 63	90
Lueng	13	5,5 – 6	10	71 – 80	100

Thông thường chỉ định hai phân liều mỗi ngày. Theo khuyến cáo Hội xạ trị áp sát Hoa Kỳ, khoảng cách giữa hai phân liều xạ trị trong suất liều cao trung bình 6 giờ, là thời gian cần thiết để tế bào lành bị tổn thương dưới mức gây chết có thể sửa chữa và phục hồi. Phân liều xạ trị trong hạn chế tổn thương mô lành tối đa là 6Gy. Xạ trị trong suất liều thấp đơn thuần triệt để thì liều chỉ định thường là 65Gy ở đường đẳng liều 85%, suất liều từ 40 đến 50cGy/h. Kết quả kiểm soát tại chỗ tại vùng nhìn chung rất tốt và ít biến chứng.^{26,44}

Bảng 1.8: Khác nhau giữa xạ trị trong suất liều cao và suất liều theo nhịp

Liều xạ trị trong	Phân liều/ ngày	Số ngày	Đơn thuần	Boost	Phẫu + xạ trong	Tác giả
PDR 0,4Gy	24 nhịp/ ngày		70	30	50-70	Peiffert, Strnad
PDR 0,8Gy	12 nhịp/ ngày		60	30-35	50-60	Johansson
HDR 2,5Gy	2 PL/ ngày	5 ngày/tuần	34-36*	10-20	30-36	Strege
HDR 3Gy	2 PL/ ngày	5 ngày/tuần	-	18	54	Petera, Teckie
HDR 4Gy	2 PL/ ngày	5 ngày/tuần	36	-	32-40	Martinez-Monge
HDR 5Gy	2 PL/ ngày	5 ngày/tuần	45	-	-	Guinot
HDR 6Gy	2 PL/ ngày	5 ngày/tuần	48	21	-	Nose T

*Tùy sự không đồng nhất phân bố dây áp nguồn; HDR=High Dose Rate; PDR=Pulse Dose Rate

Nghiên cứu phân tích tổng hợp của Liu cho thấy không khác biệt có ý nghĩa giữa xạ trị trong suất liều cao và suất liều thấp, tuy nhiên dữ liệu này cần phân tích chi tiết hơn dựa vào tiêu chí phân liều khác nhau giữa suất liều cao và thấp.⁴⁵

Khuyến cáo của Hội xạ trị áp sát ung thư Châu Âu nếu chỉ có một lựa chọn thì liều xạ cho mỗi phân liều nên chọn thấp hơn 3 đến 4Gy.¹⁰ Một số thành viên trong Hội Xạ trị áp sát ung thư Hoa Kỳ cho rằng liều xạ để lại nhiều biến chứng cho ung thư hốc miệng là 6Gy.²⁶ Tuy nhiên, rất ít dữ liệu lâm sàng cho thấy phân liều nguy cơ cao là lớn hơn hoặc bằng 6Gy, do đó có thể chấp nhận kết quả dữ liệu có được từ một số nghiên cứu. Tác giả Akiyama phân tích tính hiệu quả của giảm liều xạ trị trong suất liều cao từ 60Gy/ 10 lần xuống còn 54Gy/ 9 lần đối với ung thư lưỡi di động giai đoạn sớm. Tác giả kết luận ung thư lưỡi giai đoạn sớm, tổng liều 54Gy/9 lần có thể so sánh với tổng liều 60Gy/ 10 lần.⁴⁶ Từ nghiên cứu này, tổng liều xạ trị trong suất liều cao thường chỉ định cho ung thư lưỡi di động là 54Gy/ 9 lần.

❖ *Liều xạ tương đương:*

Do chỉ định liều và phân liều xạ trị ngoài và xạ trị trong rất khác nhau, nên không thể tính tổng liều xạ bằng cách cộng dồn liều xạ của các phương thức xạ trị lại với nhau. Để thuận lợi trong thực hành xạ trị, các nhà khoa học đã chuyển đổi chỉ định liều của các phương thức xạ trị khác nhau thành liều hiệu dụng sinh học (BED). Tổng liều hiệu dụng sinh học quen thuộc hơn đối với các nhà lâm sàng và có thể chuyển đổi ngược lại thành liều xạ tương đương 2Gy (EqD₂). Mỗi tương quan liều - hiệu dụng sinh học tuân theo phương trình tuyến tính bậc hai.

$$BED = nd[1 + d/(\alpha/\beta)]$$

BED (*Biologically Effective Dose*) là liều hiệu dụng sinh học; n là số phân liều; d là phân liều và α/β là tỉ số đáp ứng xạ trị của mô. α/β có trị số lớn đối với các loại bướu hoặc mô lành đáp ứng sớm với xạ trị (tế bào chết nhanh, tái lập dân số nhanh). Trong trường hợp carcinôm tế bào gai vùng đầu cổ, thường α/β có trị số bằng 10. α/β có trị số thấp đối với các loại bướu hoặc mô lành có đáp ứng muộn với xạ trị, tế bào chết muộn, tìm cách sửa chữa gen để sống sót. Nghiên cứu thực nghiệm cho thấy đối với mô mềm đầu cổ có trị số α/β bằng 3.

Trong thực hành lâm sàng, mỗi chỉ định liều xạ trị ngoài hoặc xạ trị trong, bác sĩ xạ trị phải dùng công thức trên để tính tổng liều hiệu dụng sinh học (BED) hoặc tổng liều xạ tương đương 2Gy (EqD₂). Điều này rất bất lợi trong thực hành lâm sàng. Để

đơn giản hóa quá trình tính toán, Nag và cộng sự (2000)²⁶ đề xuất sử dụng bảng tính được lập trình sẵn thông qua phần mềm Excel. Qua đó, bác sĩ xạ trị chỉ cần nhập chỉ định phân liều, số phân liều và tỉ số đáp ứng mô của phương thức xạ trị khác nhau vào bảng tính. Máy tính sẽ cho ra ngay kết quả tổng liều hiệu dụng sinh học (BED) hoặc tổng liều xạ tương đương 2Gy (EqD₂).

Tính liều tương đương dựa vào thuật toán và phần mềm tính liều nên độ tiên đoán chính xác bị hạn chế nhất định. Đặc biệt trường hợp chỉ định phân liều cao hoặc số phân liều thấp thì phép tính cho kết quả kém chính xác. Ngoài ra, đối với từng bệnh nhân cụ thể việc sử dụng tỉ số mô (α/β) để tính toán chỉ có độ chính xác tương đối. Giá trị $\alpha/\beta = 10$ đối với bướu hoặc tác dụng sớm và $\alpha/\beta = 3$ đối với mô lành hoặc tác dụng muộn, đây là những con số mang tính thống kê và phỏng đoán.

1.4.1.5. Các nghiên cứu lâm sàng về xạ trị trong mô ung thư lưỡi

Xạ trị trong là phương pháp điều trị xâm lấn tối thiểu, có thể bảo tồn được cấu trúc và chức năng của lưỡi. Xạ trị trong đơn thuần được khuyến cáo đối với bướu nhỏ hơn 4cm và nông như T1N0 và T2N0. Đối với bướu lớn hơn 4 cm hoặc N1, mặc dù phẫu thuật được ưu tiên lựa chọn, nhưng xạ trị trong vẫn được chỉ định kết hợp sau xạ trị ngoài 40 – 45Gy vào hốc miệng và hạch cổ. Nhìn chung đối với giai đoạn sớm, xạ trị trong mô đơn thuần cho tỉ lệ kiểm soát tại chỗ từ 80 đến 90%. Đối với bướu lớn hoặc giai đoạn tiến xa, khả năng kiểm soát của xạ trị trong đơn thuần thấp hơn so với xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô.¹⁰

Tác giả Mazeron nghiên cứu 166 trường hợp ung thư lưỡi xạ trị trong đơn thuần bằng Iridium 192. Kết quả tình trạng bướu đại thể rất quan trọng, bướu có độ sâu xâm lấn cao tỉ lệ tái phát càng cao, khoảng 22%, đối với bướu nông tỉ lệ tái phát thấp, khoảng 9% ($p < 0,001$).¹⁰ Nghiên cứu tại Bệnh viện Henri Mondor, xạ trị trong mô đơn thuần 117 trường hợp ung thư hốc miệng T1-2, trong đó 50% trường hợp bướu lan nướu răng, tỉ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng đạt 86%. Bướu lan nướu răng là một trong những chống chỉ định tương đối của xạ trị trong mô. Đầu thập niên 1970, nhiều trung tâm xạ trị tại Châu Âu đã áp dụng xạ trị trong bằng Iridium-192 đơn thuần cho carcinôm tế bào gai lưỡi và sàn miệng giai đoạn I-II.¹¹

Nghiên cứu phân tích tổng hợp 607 bệnh nhân trong 6 thử nghiệm lâm sàng, trong đó bao gồm một thử nghiệm ngẫu nhiên và 5 thử nghiệm có nhóm chứng. Xạ trị trong suất liều thấp có 442 bệnh nhân và xạ trị trong suất liều cao có 160 bệnh nhân. Kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa xạ trị trong suất liều

thấp và suất liều cao về nguy cơ tái phát tại chỗ, tỉ lệ tử vong và biến chứng độ 3-4.⁴⁵ Xạ trị trong theo nhịp cũng được báo cáo cho kết quả có thể so sánh với xạ trị trong suất liều thấp.⁴⁷ Inoue và cộng sự cho thấy 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.⁴⁸ Xạ trị trong theo nhịp ung thư hốc miệng cũng cho kết quả rất tốt.⁴⁹

Bảng 1.9: Kết quả xạ trị trong mô suất liều thấp, suất liều cao và phẫu thuật

Kết quả	Suất liều thấp (n = 78)	Suất liều cao (n = 26)	Phẫu thuật (n = 71)
Tái phát tại chỗ	13 (17%)	9 (35%)	4 (6%)
Kiểm soát tại chỗ	71 (91%)	22 (85%)	71 (100%)
SCTB 5 năm/ giai đoạn I	84%	73%	95,4%
SCTB 5 năm/ giai đoạn II	72%	51,5%	93,8%

Umeda và cộng sự¹² nghiên cứu hồi cứu so sánh vai trò xạ trị trong mô suất liều thấp, suất liều cao và phẫu thuật ung thư lưỡi giai đoạn sớm I-II. Tổng số 180 trường hợp chia 3 nhóm: suất liều thấp (n=78), suất liều cao (n=26) và phẫu thuật (n=71). Kết luận phẫu thuật là lựa chọn tối ưu đối với ung thư lưỡi giai đoạn I-II (Bảng 1.9). Tuy nhiên, đây là nghiên cứu hồi cứu còn nhiều điểm hạn chế khi so sánh, cần tiến hành nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng.

Một nghiên cứu xạ trị trong đơn thuần gồm 59 bệnh nhân tại Nhật Bản, so sánh giữa xạ trị trong suất liều thấp 70Gy/4-9 ngày với xạ trị trong suất liều cao 60Gy/ 10 ngày. Tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 5 năm lần lượt là 84% và 87%.²⁷ Yamazaki và cộng sự^{50,51} 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 đơn thuần là 80% và nhóm xạ trị trong suất liều cao đơn thuần là 84%. Nếu tính riêng nhóm suất liều cao, tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 5 năm T1 là 87%, T2 là 79% và T3 là 89%.

Kakimoto và cộng sự²⁹ nghiên cứu xạ trị trong đối với bướu T3 cho kết quả kiểm soát tại chỗ 2 đến 3 năm là 67% khi xạ trị trong mô suất liều thấp và 71% khi xạ trị trong mô suất liều cao. Tác giả nhận định tỉ lệ kiểm soát tại chỗ sau xạ trị trong suất liều cao tương đương với xạ trị trong suất liều thấp.

Inoue và cộng sự²⁷ nghiên cứu pha III so sánh hai nhóm xạ trị trong suất liều cao và suất liều thấp ung thư lưỡi giai đoạn sớm. Tiêu chí chọn bệnh: bướu T1-2N0 có

thể cầm kim đơn thuần, bươu bờ lưỡi, độ dày $\leq 10\text{mm}$, tổng trạng khá và không bệnh nội khoa nặng kèm theo. Xạ trị trong mô suất liều thấp 26 trường hợp, tổng liều 70Gy/ 4-9 ngày. Xạ trị trong mô suất liều cao 25 trường hợp, tổng liều 60Gy/ 10 phân liều/ 5 ngày. Kiểm soát tại chỗ 5 năm lần lượt là 84% và 87%. Di căn hạch mỗi nhóm có 6 trường hợp, kiểm soát tại vùng 5 năm của suất liều thấp và suất liều cao lần lượt là 77% và 76% tương đương nhau.

1.4.1.6. Biến chứng xạ trị trong mô

Chảy máu là biến chứng sớm hiếm gặp nhưng cần lường trước để xử trí kịp thời. Thận trọng tránh làm tổn thương mạch máu khi rút dây áp nguồn vì đầu dây áp nguồn bằng nhựa khi cắt ngang và kéo ra ngoài có thể làm tổn thương mạch máu. Nếu có chảy máu thì thực hiện ép gạc có trọng điểm bằng hai ngón tay, một tay bên ngoài vùng dưới cằm và một tay bên trong hốc miệng, giữ trọng điểm khoảng 8 – 10 phút. Khi thực hiện thủ thuật trên phần lớn trường hợp đều tự cầm máu.⁵²

Viêm niêm mạc miệng bắt đầu tuần 1-2, tối đa tuần 3-4 và lành vết thương từ tuần 5-8 sau xạ trị trong mô. Viêm niêm mạc dạng loét bắt đầu ngày thứ 3 sau xạ trị trong suất liều cao, sau đó các vết loét thông nhau thành viêm niêm mạc độ 3. Súc miệng bằng các loại dung dịch sát trùng (Povidone-iodine 1%) kết hợp giảm đau và nuôi ăn thích hợp. Tác giả Sasaki và cộng sự cho rằng độ độc sự xuất hiện và giảm dần của viêm niêm mạc giống nhau giữa suất liều cao và suất liều thấp.⁵²

Biến chứng muộn thường gặp như hoại tử xương hàm và hoại tử mô mềm. Tỷ lệ hoại tử xương hàm tăng theo kích thước bươu và không khác biệt giữa nhóm bệnh nhân có tình trạng răng miệng tốt và xấu tại thời điểm xạ trị. Trái lại, biến chứng mô mềm nhiều và trầm trọng hơn ở bệnh nhân tiểu đường hoặc suy gan. Theo tác giả Pernot và cộng sự^{53,54} có mối liên quan có ý nghĩa giữa bệnh mạch máu ngoại biên và biến chứng trầm trọng của xạ trị trong mô ($p = 0,001$).

Để giảm tỷ lệ tái phát và hoại tử thì khoảng cách lý tưởng giữa các kênh từ 1 đến 1,4cm và liều xạ giới hạn trên 1cm^2 xương hàm dưới thấp hơn 2Gy. Sử dụng máng chì bảo vệ lúc xạ trị để giảm biến chứng hoại tử xương hàm. Pernot và cộng sự^{53,54} cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa giữa tỷ lệ thấp hoại tử xương hàm và sử dụng máng chì bảo vệ ($p = 0,004$). Tại Trung tâm Alexis Vautrin, sử dụng chì và dụng cụ che chắn một cách hệ thống làm giảm tỷ lệ biến chứng hoại tử xương hàm từ 10,5% xuống còn 5,5% ($p = 0,002$). Theo Mazoner và cộng sự¹⁰ phần lớn biến chứng xạ trị trong mô đều tự lành sau điều trị nội khoa. Tuy nhiên, khoảng 10 – 30% hoại tử mô

mềm trong vùng cấm kim và 5 – 10% hoại tử xương hàm dưới, trong đó 1 – 2% trường hợp cần can thiệp ngoại khoa. Hoại tử xương hàm tùy thuộc kích thước bướu, tổng liều, thời gian và suất liều xạ trị trong.

1.4.2. XẠ TRỊ NGOÀI

1.4.2.1. Vai trò của xạ trị ngoài

Xạ trị ngoài triệt để ung thư lưỡi giai đoạn sớm (T1-3N0-1) không phẫu thuật nhằm mục đích bảo tồn lưỡi. Xạ trị ngoài triệt để khi có tối thiểu một trong các tiêu chuẩn sau: cấu trúc cần được bảo tồn; cấu trúc có chức năng quan trọng; cấu trúc thẩm mỹ như tai, mắt, mũi, môi, lưỡi; chống chỉ định phẫu thuật và lựa chọn của người bệnh. Ngoài ra, xạ trị ngoài triệt để đối với giai đoạn sớm không phẫu thuật hoặc không thể phẫu thuật do bệnh tiến xa, thể trạng kém hoặc bệnh nội khoa. Kết hợp hóa - xạ trị đồng thời đối với giai đoạn tiến xa không phẫu thuật.

Một nghiên cứu về xạ trị ngoài ung thư lưỡi tại Bệnh viện K Hà Nội của tác giả Nguyễn Văn Đăng (2022)¹⁴ trên 46 trường hợp ung thư hốc miệng giai đoạn III, IVA,B trong đó phân nửa trường hợp là ung thư lưỡi cho kết quả như sau: Đáp ứng hoàn toàn sau điều trị 67,4%; trong đó đáp ứng khách quan là 82,6%. Thời gian theo dõi trung vị 16,5 tháng (4,86 – 38,13), sống còn toàn bộ 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là 71,3%; 54,4% và 40,8%. Phần lớn bệnh nhân có biến chứng khô miệng kéo dài sau điều trị, chiếm tỉ lệ 71,7%; khít hàm có 4 bệnh nhân (8,7%); xơ chai vùng cổ có 3 bệnh nhân (6,5%).

1.4.2.2. Chỉ định xạ trị ngoài

Một số khuyến cáo về chỉ định xạ trị ngoài triệt để ung thư lưỡi di động theo phân giai đoạn mới của AJCC phiên bản thứ 8 năm 2017 như sau:^{10,18,24,25,26}

- Bướu dày, kích thước lớn và nguy cơ di căn hạch cao
- T2N0M0: 2cm < bướu ≤ 4cm và 5mm < DOI ≤ 10mm
- T1-2N1M0: T1-2 kèm hạch nhỏ một bên, ENE (-)

1.4.2.3. Lập kế hoạch xạ trị ngoài

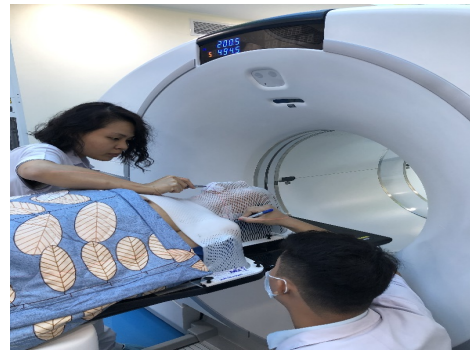
❖ *Mô phỏng xạ trị ngoài*

Soi chụp X quang nếu mô phỏng hai chiều (2D) và chụp cắt lớp nếu mô phỏng ba chiều (3D). Chụp cắt lớp có giá trị đánh giá bướu xâm lấn xương hàm trên, xương hàm dưới và hố chân bướm khẩu cái. Nên chụp cắt lớp mô phỏng có cản quang nếu

không chống chỉ định. Kết hợp chụp cộng hưởng từ mô phỏng vì thấy rõ hơn chụp cắt lớp khi đánh giá xâm lấn mô mềm và cấu trúc thần kinh.



Máy mô phỏng 2D soi X quang



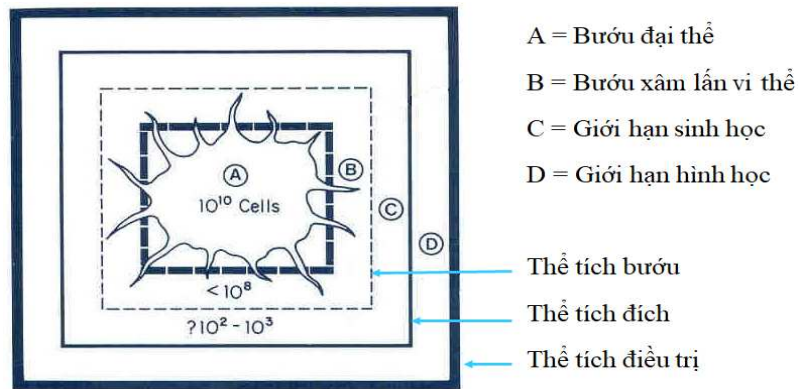
Máy mô phỏng 3D chụp cắt lớp

Hình 1.11: Mô phỏng xạ trị ngoài hai chiều và ba chiều

❖ *Xác định thể tích mô đích và mô lành*

▪ **Xác định vùng nguy cơ:**

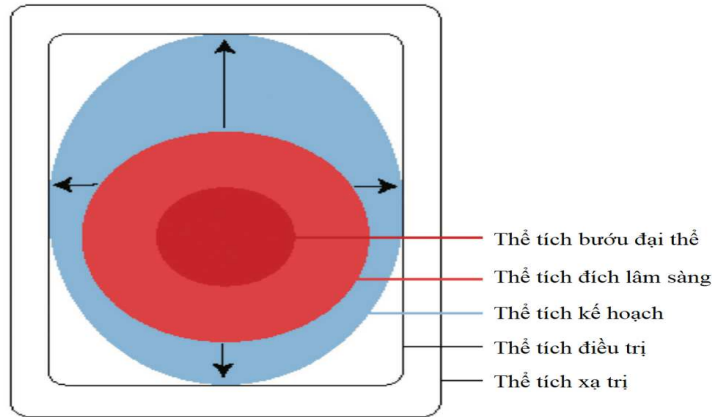
Theo giản đồ minh họa, vùng (A) là vùng bướu đại thể, nơi có trọng số tế bào ung thư cao nhất, phỏng đoán khoảng 10^{10} tế bào. Vùng có nguy cơ cao nhất, cần chỉ định liều cao nhất để đảm bảo kiểm soát tại chỗ. Vùng (B) là vùng bướu xâm lấn vi thể, mặc dù không thấy trên đại thể, nhưng trọng số tế bào ung thư phỏng đoán thấp hơn 10^8 tế bào. Vùng có nguy cơ ở mức cao nên đảm bảo phải nằm trong vùng xạ trị và nhận đủ liều chỉ định triệt để. Vùng (C) là vùng thể tích lập kế hoạch xạ trị sao cho đảm bảo không còn sót tế bào ung thư. Vùng này bao gồm những sai số vật lý như chuyển động bên trong, bên ngoài cấu trúc, kể cả sai số do đặt bệnh. Cuối cùng vùng (D) là trường chiếu xạ trị, tất cả các thể tích xác định trên phải nằm hoàn toàn trong vùng này. Như vậy, nguyên tắc thể tích bướu nhỏ nhưng thể tích xạ trị có thể rộng hơn, đối với ung thư đầu cổ trung bình mở rộng rìa ra xung quanh từ 1-2cm.



Hình 1.12: Định nghĩa thể tích mô đích ICRU-62

Nguồn: Allisy A, 1999⁵⁵

- Xác định thể tích mô đích theo ICRU:



Hình 1.13: Xác định thể tích mô đích ICRU-62

Nguồn: Allisy A, 1999⁵⁵

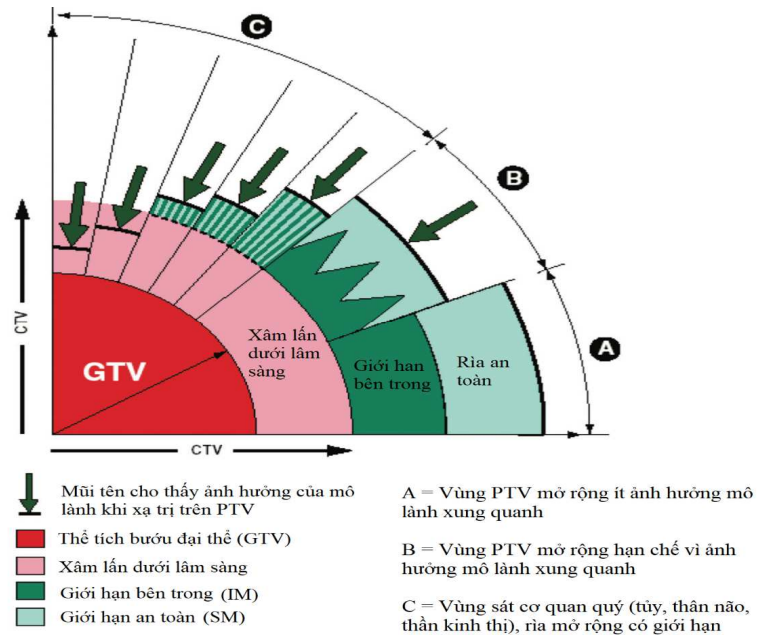
Thể tích bướu đại thể (GTV = Gross tumor volume) là tổn thương có thể nhìn, sờ hoặc tiếp cận được. GTV xác định qua lâm sàng và hình ảnh học như chụp cắt lớp, cộng hưởng từ hoặc siêu âm... (vùng đỏ đậm). Thể tích đích lâm sàng (CTV = Clinical target volume) là thể tích bướu đại thể và vùng nghi ngờ bướu hay vùng xâm lấn vi thể. CTV được xác định bao gồm GTV, rìa xung quanh và toàn bộ vùng hạch có nguy cơ di căn. CTV được xác định trên lâm sàng thuần túy về mặt cấu trúc cơ thể học. Thực tế CTV luôn thay đổi do cấu trúc cơ thể luôn chuyển động theo nhiều hướng khác nhau (vùng đỏ nhạt). Thể tích đích kế hoạch (PTV = Planning target volume) là thể tích bao phủ toàn bộ CTV và rìa đảm bảo cho sự thay đổi về kích thước, hình dạng và vị trí liên quan đến chùm tia xạ. PTV là khái niệm mang tính hình học, bao hàm những thay đổi vật lý như sự chuyển động bên trong, bên ngoài cơ quan và những sai số khi đặt bệnh. PTV là thể tích đảm bảo sao cho CTV nhận được đủ liều chỉ định. PTV phụ thuộc rất nhiều vào hệ thống cố định bệnh nhân và các thông số kỹ thuật của máy xạ trị.

- Xác định thể tích mô lành theo ICRU:

Giản đồ sau hình 1.15 cho thấy vùng (A) là vùng PTV mở rộng ít ảnh hưởng đến mô lành xung quanh. Vùng (B) là vùng có ảnh hưởng đến mô lành xung quanh nên PTV cần mở rộng hạn chế. Vùng (C) là vùng sát mô lành trọng yếu như tủy sống, thân não, thân kinh thị... nên PTV mở rộng rất hạn chế hoặc không mở rộng để bảo vệ tối đa cấu trúc này.

Đối với ung thư lưỡi, $CTV = GTV + \text{rìa } 3 - 5\text{mm}$; $PTV = CTV + \text{rìa } 3 - 5\text{mm}$. Tuy nhiên, bờ lưỡi nằm sát xương hàm dưới, nếu lấy rìa đủ rộng thì xương hàm

nhận liều cao và có nguy cơ hoại tử sau xạ trị. Trường hợp này chỉ cần lấy thêm rìa bên nhỏ hơn hoặc bằng 3mm.



Hình 1.14: Xác định thể tích mô đích và mô lành ICRU-62

Nguồn: Allisy A, 1999⁵⁵

- Liều giới hạn trên một số mô lành vùng đầu cổ:

Bảng 1.10: Liều giới hạn trên một số mô lành vùng đầu cổ

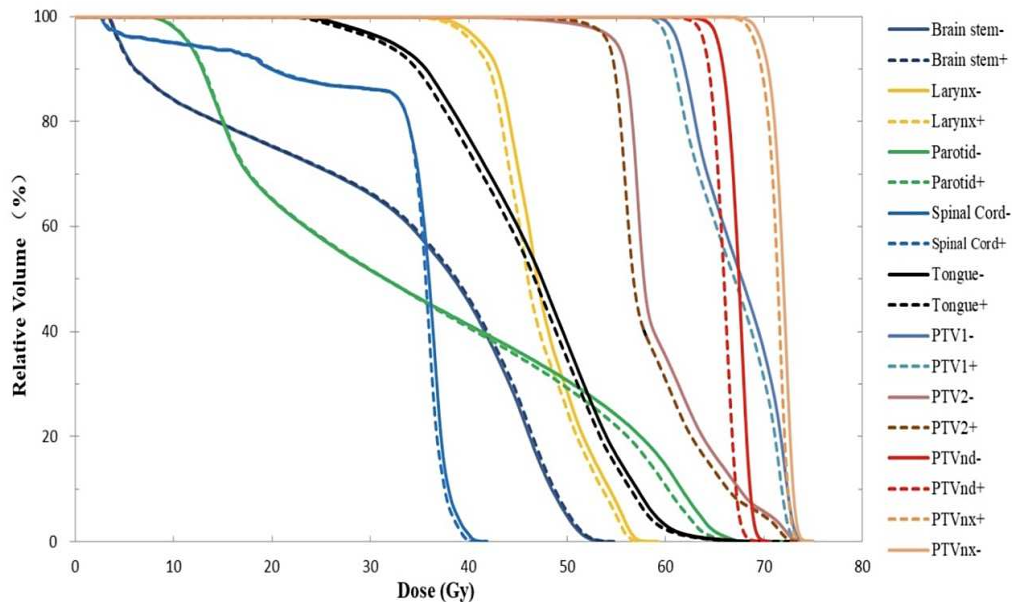
Mô lành	Lý tưởng (Gy)	Tối đa (Gy)	Di chứng
Thân não	≤ 54 ; V50 $\leq 100\%$	≤ 54	Hoại tử, nhồi máu
Tủy sống	≤ 45	≤ 50	Viêm tủy
Thần kinh thị	≤ 50	≤ 54	Mù
Giao thoa thị	≤ 50	≤ 54	Mù
Võng mạc	≤ 45	≤ 54	Viêm, mù
Thủy tinh thể	≤ 5	≤ 8	Đục thủy tinh thể
Kết, giác mạc, tuyến lệ	≤ 40	≤ 50	Viêm loét
Thần kinh tai trong	≤ 40	≤ 50	Điếc
Ốc tai	≤ 35	≤ 35	Điếc
Tuyến yên	≤ 40	≤ 54	Rối loạn nội tiết
Cơ chân bướm	≤ 60	≤ 70	Khít hàm
Tuyến mang tai	≤ 26 ; V50% < 30	< 50	Khô miệng
Xương hàm dưới	< 70		Hoại tử xương

❖ Khảo sát sự phân bố liều

Trong từng trường hợp, từ biểu đồ liều thể tích (DVH), Bác sĩ xạ trị và Kỹ sư Y vật lý sẽ đánh giá sự phân bố liều trên thể tích mô đích và mô lành. Các thông số

thường sử dụng để đánh giá phân bố liều là: Liều trung bình (D_{mean}), độ bao phủ (CR), độ đồng nhất (HI) và độ sát hợp phân bố liều (CI).

- Độ bao phủ được tính theo công thức: $CR = V_{RX} / V_T \times 100\%$
 V_T là thể tích đích, V_{RX} là thể tích đích nằm trong đường đẳng liều
- Độ đồng nhất được tính theo công thức: $HI = (D_{2\%} - D_{98\%}) / D_{50}$
 $D_{2\%}$, $D_{98\%}$ và $D_{50\%}$ lần lượt là liều trên 2%, 98% và 50% thể tích. Theo ICRU-83 thì $D_{2\%}$ và $D_{98\%}$ tương ứng cho liều gần tối đa và liều gần tối thiểu. HI càng nhỏ hay tiến về 0 thì liều càng đồng nhất và ngược lại.
- Độ sát hợp phân bố liều được tính theo công thức: $CI = V_{RX} / V_T \times V_{RX} / V_{RI}$
 V_{RI} là tổng thể tích đích nằm trong đường liều tham chiếu (100%). Giá trị CI dao động từ 0 đến 1; CI càng tiến về 1 thì phân bố càng sát hợp thể tích đích.
- Đối với thân não và tủy sống, cần khảo sát liều trung bình (D_{mean}) và liều gần tối đa $D_{2\%}$ trên thể tích mô lành kế hoạch (PRV = Planning organ at risk volume). Các mô lành khác chỉ cần khảo sát liều trung bình.



Hình 1.15: Biểu đồ liều - thể tích (DVH)

1.4.2.4. Một số kỹ thuật xạ trị ngoài phổ biến

❖ Xạ trị quy ước (2D-RT)

Xạ trị quy ước là kỹ thuật xạ trị kinh điển, được áp dụng đầu tiên. Kỹ thuật này có ưu điểm là đơn giản, dễ thực hiện và ít mất thời gian chuẩn bị. Tuy nhiên, ngày càng ít nơi sử dụng, nhất là đối với ung thư vùng đầu cổ, do để lại nhiều biến chứng và di chứng nặng nề trên bệnh nhân sau khi xạ trị.^{55,56}

❖ *Xạ trị phù hợp mô đích (3D-CRT)*

Xạ trị phù hợp mô đích là kỹ thuật phát triển trên cơ sở của xạ trị quy ước, nhưng quá trình lập kế hoạch điều trị sử dụng hình ảnh ba chiều, giúp phân bố liều phù hợp trên mô đích và giảm liều tối đa trên mô lành. Ưu điểm là nhanh, dễ thực hiện nhưng hiệu quả điều trị cao. Nhược điểm là khó bảo tồn được các cấu trúc mô lành sát bướu đặc biệt đối với ung thư vùng đầu cổ.^{55,56}

❖ *Xạ trị điều biến liều (IMRT)*

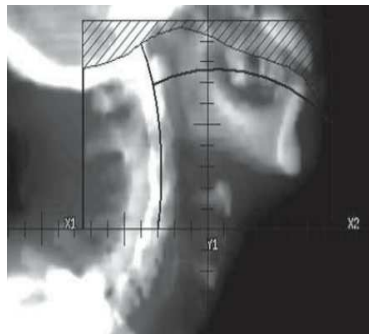
Khác kỹ thuật xạ trị phù hợp mô đích, xạ trị điều biến liều là kỹ thuật tiên tiến có nhiều ưu điểm hơn. Với sự hỗ trợ phần mềm lập kế hoạch điều trị nghịch và hệ thống chỉnh trực đa lá giúp điều biến liều chính xác và tối ưu trên mô đích đồng thời giảm liều tối thiểu trên mô lành. Hiệu quả điều trị cao, biến chứng sau xạ trị ít.^{56,57}

❖ *Xạ trị điều biến liều (VMAT)*

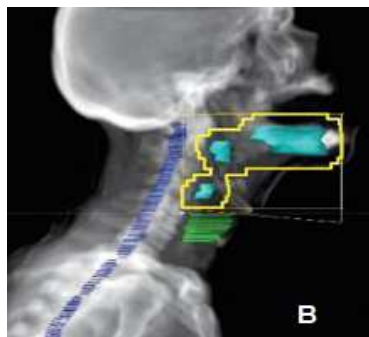
Xạ trị điều biến liều thể tích về cơ bản tương tự như xạ trị điều biến liều, nhưng sử dụng suất liều cao hơn, thời gian xạ trị nhanh hơn. Xạ trị điều biến liều thể tích cho kết quả phân bố liều tốt hơn trên mô bướu và mô lành, nhất là đối với những mô lành sát bướu. Do đó, xạ trị điều biến liều thể tích có độ chính xác và an toàn cao hơn xạ trị điều biến liều.^{57,58}

1.4.2.5. Xác định thể tích xạ trị ngoài

❖ *Xạ trị quy ước và 3D-CRT:*



Xạ trị quy ước: Hai trường chiếu đối song song toàn bộ hốc miệng, che chì bảo vệ mô lành xung quanh. Một trường chiếu thẳng vào hạch cổ thấp và trên đòn. Sau 40Gy thu nhỏ trường chiếu photon tránh tủy, kết hợp trường chiếu electron vào hạch cổ nhóm gai



Xạ trị 3D-CRT: Pha ban đầu tương tự như xạ trị quy ước. Pha khu trú bướu bằng hai hay nhiều trường chiếu tập trung vào bướu và hạch đại thể đến liều triệt để

Hình 1.16: Thể tích xạ trị kỹ thuật quy ước và 3D-CRT

- Hai trường chiếu bên đối song song vào bướu và hạch cảnh cao: giới hạn trước ngay trước xương hàm dưới, giới hạn trên 1 đến 1,5cm trên lưng lưỡi, giới hạn sau phủ mồm gai và giới hạn dưới ngay trên sụn phễu. Một trường chiếu thẳng cổ trước – sau vào hạch cảnh giữa và dưới.
 - Xạ trị khu trú hạch đại thể tùy thuộc bướu nguyên phát. Xạ trị trong mô, chùm tia electron hoặc photon cùng với bướu nguyên phát hoặc tách rời tùy vị trí hạch.²⁴
 - Chỉ định liều: bướu đại thể tổng liều 66-70Gy, xâm lấn vi thể tổng liều 50-60Gy
- ❖ *Xạ trị điều biến liều (IMRT)*

- CTV xạ trị điều biến liều ung thư lưỡi theo một số tác giả.^{58,59,60}

Bảng 1.11: Thẻ tích xạ trị điều biến liều ung thư lưỡi

Thẻ tích đích	Mô tả
GTV	Bướu nguyên phát và hạch: thẻ tích bướu và hạch đại thể được xác định dựa trên lâm sàng và hình ảnh
CTV ₇₀	GTV + rìa 5-10mm, không lấy xương nếu bướu không xâm lấn
CTV ₆₀	Bướu bao gồm CTV ₇₀ với rìa 5-10mm. Toàn bộ nhóm hạch có hạch di căn, nhóm kế cận cùng bên hoặc đối bên nguy cơ cao
CTV ₅₄	Nhóm hạch cùng bên và đối bên nguy cơ thấp

- CTV xạ trị điều biến liều ung thư lưỡi theo tác giả Chao.⁶¹

Bảng 1.12: Thẻ tích xạ trị ung thư lưỡi theo tác giả Chao

Lâm sàng	CTV1	CTV2	CTV3
T bất kỳ, N0	GTVp	Tùy chọn ^a	Hạch cổ hai bên I-V
T bất kỳ, N+	GTVp+n	Nhóm hạch kế cận hạch di căn cùng bên ^b	Hạch cùng bên, đối bên và hạch sau hầu ^c hoặc nhóm hạch còn lại

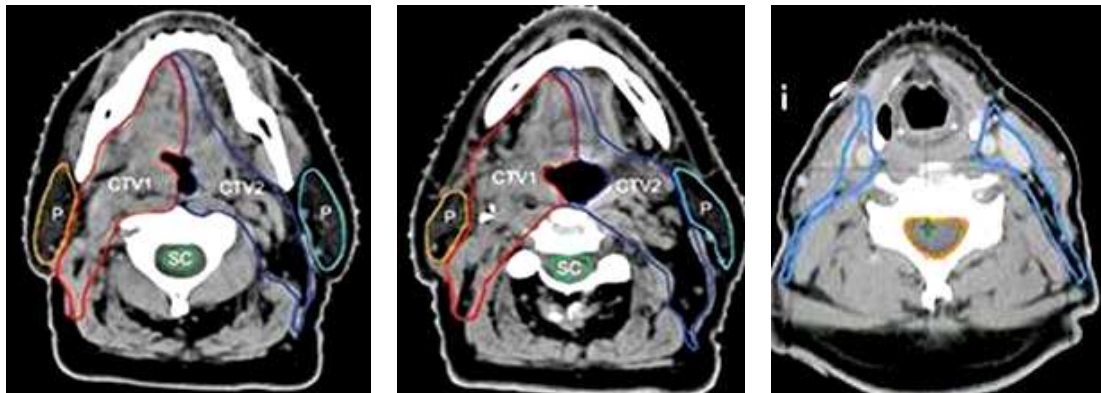
Nhóm hạch nguy cơ của ung thư hốc miệng là hạch dưới hàm (IB), hạch cảnh cao, hạch sau hầu, hạch dưới cơ nhị thân, cảnh giữa, cổ thấp và trên đòn. Hạch sau hầu và hạch cổ sau cùng bên nếu có hạch cảnh di căn.^a Có thể lấy thẻ tích CTV2 là vùng rìa bao quanh CTV1. ^b 2-3cm trên và dưới nhóm hạch di căn. ^c Có thể xạ hạch sau hầu nếu bướu lớn, lan đường giữa, khẩu cái mềm và thành sau khẩu hầu.

- Khuyến cáo xác định hạch nguy cơ thấp theo Biau (2019).⁶²

Bảng 1.13: Xác định thể tích nguy cơ thấp ung thư hốc miệng

Phân nhóm hạch	CTV3-N	
	Cùng bên	Đối bên ^a
N0-1 (I,II,II)	I, II ^b , III, IVa ^c , IX ^d	I, II ^b , III, IVa ^c
N2a-b	I, II, III, IVa ^f , Va,b ^g , IX ^d	I, II ^b , III, IVa ^c
N2c	Theo tình trạng mỗi bên	Theo tình trạng mỗi bên
N3	I, II, III, IVa ^e , Va,b, VIIb, IX ^d	I, II, III, IVa ^c

^aXạ hạch một bên với N0; N2a cùng bên với bướu khu trú một bên. ^bHạch IIB không xạ nếu không có hạch cùng bên. ^cUng thư 2/3 trước lưỡi lan khẩu hầu, di căn hạch nhóm III. ^dĐối với ung thư niêm mạc má. ^eXạ hạch IVb nếu di căn IVa.



CTV1 bướu và hạch cổ
(đường đỏ đậm)

CTV2 vùng nguy cơ trung
bình (đường xanh đậm)

CTV3 vùng nguy cơ thấp
(đường xanh nhạt)

Hình 1.17: Các thể tích xạ trị điều biến liều ung thư lưỡi

Nguồn: Anshu KJ, 2011 ⁶³

1.4.2.6. Biến chứng của xạ trị ngoài

- ❖ *Biến chứng sớm*



Viêm da độ 1 do xạ trị

Viêm niêm mạc độ 3 do xạ trị

Hình 1.18: Biến chứng sớm của xạ trị ngoài

Biến chứng sớm là các biến chứng xuất hiện trong lúc xạ trị hoặc kết thúc trước 3 tháng sau hoàn tất xạ trị. Thường gặp nhất là viêm niêm mạc miệng, viêm da, chán ăn và thay đổi vị giác.^{9,37} Phần lớn trường hợp biến chứng sớm do xạ có mức độ nhẹ hoặc trung bình và tự phục hồi. Một phần ba trường hợp biến chứng sớm có mức độ nặng hoặc trầm trọng, cần tạm thời ngưng xạ trị để xử trí biến chứng, sau khi mức độ biến chứng giảm xuống thì bệnh nhân sẽ tiếp tục xạ trị lại.

❖ *Biến chứng muộn*



Khô miệng độ 2 sau xạ trị

Xơ chai mô mềm độ 2 sau xạ trị

Hình 1.19: Biến chứng muộn của xạ trị ngoài

Biến chứng muộn là biến chứng xuất hiện sau xạ trị từ 6 tháng đến vài năm. Biến chứng muộn thường gặp nhất là khô miệng kéo dài từ 2 đến 5 năm sau xạ trị.^{9,37} Khô miệng giảm dần theo thời gian hoặc có kỹ thuật xạ trị bảo tồn tuyến mang tai. Các biến chứng muộn khác hiếm xảy ra nhưng nếu có thì trầm trọng như hoại tử xương hàm, hoại tử mô mềm. Để giảm các biến chứng này, bệnh nhân phải được chăm sóc răng miệng trước xạ trị và khám răng miệng định kỳ sau xạ trị.

1.4.3. XẠ TRỊ NGOÀI KẾT HỢP XẠ TRỊ TRONG MÔ

1.4.3.1. Chỉ định và liều xạ

Chỉ định xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô theo khuyến cáo của GEC – ESTRO.^{64,65,66,67}

- Bướu T1-2 chưa di căn hạch, bệnh nhân không chọn phẫu thuật
- Bướu lan rộng T3-4 và/ hoặc N+ cần bảo tồn chức năng và thẩm mỹ
- Bướu vị trí cần lựa chọn xạ trị, xạ trị trong ban đầu không thuận lợi, cần tăng cường bằng xạ trị trong sau xạ trị ngoài.

Chỉ định xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô theo giai đoạn AJCC phiên bản thứ 8 năm 2017 như sau: T3N0M0 (bướu > 4cm hoặc DOI >10mm) hoặc T3N1M0 (bướu T3 kèm hạch nhỏ một bên, ENE âm tính).^{10,18,24,25,26}

Ung thư lưỡi di căn hạch có thể kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị trong hoặc phẫu thuật. Xạ trị trong để tăng cường sau kết thúc xạ trị ngoài từ 1 đến 2 tuần bằng kỹ thuật xạ trị điều biến liều hoặc điều biến liều thể tích (VMAT). Tổng thời gian điều trị kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị trong tương đương với xạ trị ngoài đơn thuần.

Liều xạ kết hợp xạ trị ngoài từ 45 – 50Gy và xạ trị trong suất liều thấp 15 – 20Gy hoặc tương đương với suất liều theo nhịp và suất liều cao. Đối với xạ trị trong suất liều thấp, xạ trị ngoài 50Gy sau đó tăng cường 20 – 35Gy. Đối với xạ trị trong suất liều cao, xạ trị ngoài bước nguyên phát tổng liều 40 – 50Gy sau đó tăng cường tổng liều 20 – 30Gy/ phân liều 3 – 4Gy.

Bảng 1.14: Xạ trị trong tăng cường sau xạ trị ngoài ung thư hốc miệng

Tác giả	Số ca (n)	XTN (Gy)	Phân liều HDR (Gy)	Số phân liều (lần)	Liều tương đương (Gy)	KSTC (%)	SC (%)
Yu	12	50	2,7	6	67	79	45
Dixit	18	40 - 48	3	7	63 - 71	80	

(HDR = suất liều cao, XTN = xạ trị ngoài, KSTC = kiểm soát tại chỗ, SC = sống còn) Nguồn: Nag S, 2001²⁶

Bước nguyên phát xạ trị ban đầu bằng xạ trị ngoài thì hạch cổ cũng xạ trị cùng thời điểm với liều 45 – 50Gy. Hạch N0 thì xạ trị ngoài đủ kiểm soát hầu hết các trường hợp và không cần điều trị gì thêm. Nếu có hạch đại thể thì xạ trị thêm 25 – 30Gy bằng chùm tia electron vào hạch hoặc phẫu thuật nạo hạch. Trường hợp bướu lớn, nguy cơ di căn hạch cao, tốt nhất là xạ trị ngoài liều trung bình để kiểm soát vi thể vào bướu và hạch trước, sau đó tăng cường bằng xạ trị trong vào nền bướu. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ nhìn chung khá cao khoảng 80%.

1.4.3.2. Các nghiên cứu lâm sàng xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong

Từ thập niên từ 1970 đến 1990, có một số nghiên cứu pha III kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị trong điều trị ung thư lưỡi di động. Năm 1973, Chu và Fletcher 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 trên, nhiều trung tâm xạ trị lớn tại Châu Âu đã chuyển sang áp dụng phác đồ này cho ung thư lưỡi di động T2N0. Xạ trị ngoài 45 – 50Gy bước 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 thành hai nhóm, nhóm I: xạ trị ngoài tổng liều

nhỏ hơn 40Gy sau đó xạ trị trong liều cao và nhóm II: xạ trị ngoài tổng liều lớn hơn 40Gy sau đó xạ trị trong liều thấp. Kết quả tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 2 năm nhóm I và II là 92% và 65% tương ứng ($p = 0,01$). Nghiên cứu cho thấy liều cao xạ trị trong là lựa chọn tốt nhất để đảm bảo kiểm soát bướu tại chỗ ung thư lưỡi giai đoạn sớm.

Bảng 1.15: Hiệu quả xạ trị ung thư lưỡi tại Alexis Vautrin

Kết quả	Xạ trị trong mô	Xạ trị ngoài + xạ trị trong	P
Kiểm soát tại chỗ 5 năm	90 %	50,6%	0,00002
Sống còn đặc hiệu 5 năm	62%	34,7%	0,0015

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 nhóm xạ trị trong đơn thuần có tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 5 năm là 90%, so với nhóm điều trị kết hợp là 50,6% ($p = 0,00002$) và tỉ lệ sống còn đặc hiệu 5 năm 62% so với 34,7% ($p = 0,0015$). Kiểm soát tại chỗ và sống còn không bệnh 5 năm nhóm xạ trị trong mô đơn thuần cao hơn nhóm kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị trong. Tuy nhiên, đây là nghiên cứu hồi cứu nên sự phân nhóm không đồng nhất. Các tác giả cho rằng không cần chờ đến khi có thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh giữa hai nhóm, kết quả kiểm soát tại chỗ tại vùng của hai nhóm vẫn được coi như khác biệt có ý nghĩa. Xạ trị trong mô 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 ⁶⁹	Fujita ⁷⁰
T1	94,5	92,9
T2	89,5	81,9
T3	77,8	71,8
Hoại tử xương hàm	19	8,4

Guinot và cộng sự⁶⁸ báo cáo 50 trường hợp xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô suất liều cao ung thư hốc miệng. Chia 3 nhóm, nhóm xạ trị trong mô đơn thuần giai đoạn sớm (T1-2N0) 17 trường hợp (34%), nhóm xạ trị trong mô sau xạ trị ngoài 33 trường hợp (66%) và nhóm phẫu thuật cứu vớt bướu tồn lưu sau xạ trị 14 trường

hợp. Kết quả trung vị thời gian theo dõi 44 tháng, 7 trường hợp tái phát tại chỗ. Tỷ lệ sống còn không bệnh chung 3 và 5 năm lần lượt là 81% và 74%. 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, tuy nhiên tỉ lệ hoại tử xương hàm dưới cũng gia tăng từ 9 – 22%.

1.5. HIỆU QUẢ XẠ TRỊ BẢO TỒN CẤU TRÚC LƯỖI

Sau xạ trị, bệnh nhân thường được bảo tồn gần như toàn bộ cấu trúc lưỡi với chức năng cảm giác và vận động gần như bình thường. Tuy nhiên, một số biến chứng muộn không thể tránh khỏi như khô miệng, viêm teo một bên lưỡi hoặc xơ chai các cơ nội tại của lưỡi sau xạ trị, đặc biệt bệnh nhân có bướu lớn và độ sâu xâm lấn cao. Những biến chứng này ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến chức năng của lưỡi như nói khó, nuốt khó và mất tính đối xứng của lưỡi.



Hình 1.20: Đánh giá mức độ vận động lưỡi sau xạ trị

Nguồn: Yoshioka Y, 2001 ⁷¹

Để đánh giá biến chứng muộn viêm teo lưỡi sau xạ trị, tác giả Yoshioka và cộng sự ⁷¹ thiết lập thang điểm đánh giá riêng cho xạ trị trong mô ung thư lưỡi. Tác giả nghiên cứu 49 bệnh nhân ung thư lưỡi giai đoạn sớm được xạ trị trong, trong đó có 22 trường hợp T1 và 27 trường hợp T2. Xạ trị trong suất liều thấp có 30 trường hợp, suất liều cao Ir-192 có 19 trường hợp. Vận động lưỡi sau xạ trị chia thành 4 độ. Độ 0 là lưỡi bình thường. Độ 1 lưỡi bất đối xứng từ chóp đến bờ lưỡi bên xạ trị. Độ 2 lưỡi teo một bên xạ trị. Độ 3 là không thể đưa lưỡi ra cung răng trước.

Viêm teo bên lưỡi có mối liên quan với chức năng vận động lưỡi, kích thước lưỡi và kỹ thuật xạ trị. Trung vị thời gian đánh giá sau xạ trị là 75 tháng. Đối với độ 0 là lưỡi bình thường, không rối loạn chức năng nói, nuốt, đau, co rút và vị giác sau điều trị. Teo lưỡi có xu hướng gia tăng mức độ theo kích thước hoặc xâm lấn sâu. Khác biệt có ý nghĩa về biến chứng viêm teo nửa lưỡi giữa hai nhóm độ 2-3 với độ 0-1 ($p = 0,04$), nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm xạ trị trong suất liều thấp và nhóm suất liều cao.

Tác giả Hung-Tao (2003)⁷² đề xuất thang điểm đánh giá chức năng nuốt sau điều trị ung thư hốc miệng. Đánh giá chức năng nuốt chủ yếu dựa vào lượng và tốc độ uống nước hoặc thức ăn. Bảng đánh giá chức năng nuốt thức ăn của hốc miệng được chia thành thang điểm 7. Bệnh nhân được đánh giá ngay sau điều trị 3 đến 6 tháng. Duy trì được chức năng nuốt và nói bình thường của lưỡi sau xạ trị là vấn đề hết sức quan trọng vì liên quan đến chất lượng sống của bệnh nhân. Xạ trị ít làm thay đổi chức năng nuốt và phát âm hơn so với phẫu thuật cắt lưỡi - tạo hình. Sau xạ trị bệnh nhân được khuyến cáo tập vận động tích cực vùng cổ và hàm mặt để phòng ngừa các biến chứng muộn xơ chai vùng đầu cổ ảnh hưởng chức năng nuốt và phát âm. Tuy nhiên, bệnh nhân vẫn không thể tránh khỏi ảnh hưởng ít nhiều của các biến chứng muộn, do đó cần đánh giá chức năng nuốt và phát âm của bệnh nhân sau xạ trị theo một tiêu chí khách quan và cụ thể.

Bảng 1.17: Đánh giá chức năng nuốt của hốc miệng

Mức độ	Mô tả
1	Không nuốt được gì
2	Phụ thuộc vào ống nuôi ăn, nuốt được thức ăn và nước tối thiểu
3	Phụ thuộc vào ống nuôi ăn, nuốt được thức ăn và nước
4	Nuốt thức ăn với một độ đặc nhất định bằng miệng hoàn toàn
5	Nuốt thức ăn với nhiều độ đặc bằng miệng hoàn toàn, thức ăn được lựa chọn và chuẩn bị đặc biệt
6	Nuốt thức ăn với nhiều độ đặc bằng miệng hoàn toàn, thức ăn không cần chuẩn bị đặc biệt nhưng chỉ với một số nhóm thức ăn giới hạn
7	Nuốt thức ăn bằng miệng hoàn toàn, không có bất kỳ trở ngại nào

Nguồn: Hung-Tao, 2003 ⁷²

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:
Bạch cầu trên 3000/mm³
Hb trên 10g/dl
Tiểu cầu trên 100 000/mm³
Bilirubin toàn phần thấp hơn 1,5mg/dl
AST/ALT thấp hơn 2 lần giới hạn trên hoặc bình thường
Creatinine/ máu thấp hơn 1,5mg/dl
- 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 với ung thư lưỡi
- 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 từ 01/ 01/ 2016 đến 31/ 12/ 2021.

Địa điểm nghiên cứu tại Khoa xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt - Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh.

2.4. CỠ MẪU CỦA NGHIÊN CỨU

Patra và cộng sự (2009)⁷³ nghiên cứu 33 trường hợp ung thư hốc miệng được xạ trị trong mô suất liều cao kết hợp với xạ trị ngoài. Thời gian theo dõi 18 đến 40 tháng, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 79%, đáp ứng một phần 21%. Tỉ lệ ước lượng đáp ứng hoàn toàn sau xạ trị triệt để ung thư lưỡi trong nghiên cứu khoảng 79%.

Vera-Lolnch và cộng sự (2005)⁷⁴ thực hiện nghiên cứu cắt ngang mô tả 450 trường hợp ung thư đầu cổ được điều trị xạ trị triệt để, kết quả ghi nhận biến chứng sớm viêm niêm mạc miệng là 83%. Tỷ lệ ước lượng biến chứng sớm của xạ trị triệt để ung thư lưỡi trong nghiên cứu khoảng 83%.

Theo nghiên cứu của tác giả Ihara và cộng sự (2005)⁷⁵ xạ trị triệt để cho tổng số 117 trường hợp ung thư lưỡi di động, kết quả sống còn 5 năm là 54%. Tỷ lệ ước lượng sống còn 5 năm sau xạ trị ung thư lưỡi trong nghiên cứu khoảng 54%.

Với độ tin cậy 95%, tỉ lệ sai số dự kiến là 15%, trị số phân phối chuẩn $Z(1-\alpha/2) = 1,96 \rightarrow$ cỡ mẫu dự kiến được tính theo công thức như sau:

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

Tỷ lệ ước lượng sống còn 5 năm sau xạ trị khoảng 54%, tính được $n \geq 43$. Vậy cỡ mẫu cần cho nghiên cứu này khoảng 50 trường hợp.

2.5. XÁC ĐỊNH CÁC BIẾN SỐ ĐỘC LẬP VÀ PHỤ THUỘC

- Các biến số độc lập như: Tuổi, giới, mô bệnh học, grade mô học, kích thước bướu, độ sâu xâm lấn (DOI), xâm lấn ngoài hạch (ENE), giai đoạn bệnh.
- Các biến số phụ thuộc như: đáp ứng, biến chứng sớm, biến chứng muộn, kiểm soát tại chỗ - tại vùng và sống còn 2 và 5 năm sau điều trị.
- Hiệu quả sống còn được diễn giải qua biến số trung vị thời gian sống còn và tỉ lệ sống còn toàn bộ và không bệnh sau 2 và 5 năm.
- Sống còn toàn bộ được tính từ ngày có chẩn đoán mô học tới ngày có tin tức cuối của bệnh nhân, ngày bệnh nhân tử vong hoặc ngày tổng kết nghiên cứu (31/12/2021).
- Sống còn không bệnh được tính từ ngày hoàn tất điều trị có đáp ứng hoàn toàn đến ngày ghi nhận bệnh tiến triển hoặc tái phát hoặc di căn xa.
- Bệnh nhân được theo dõi liên tục trong quá trình điều trị và tái khám định kỳ 3 - 6 tháng sau khi ra viện. Trong trường hợp bệnh nhân không khám định kỳ đều đặn, chúng tôi trực tiếp liên hệ mời bệnh nhân tái khám và ghi nhận thông tin về đáp ứng, biến chứng, kiểm soát bệnh và sống còn.

2.6. PHƯƠNG PHÁP VÀ CÔNG CỤ ĐO LƯỜNG, THU THẬP SỐ LIỆU

2.6.1. Đánh giá trước và sau điều trị

Trước điều trị:

- Bướu ăn lan hoặc xâm lấn xung quanh được đánh giá trên lâm sàng và hình ảnh
- Hạch di căn đánh giá dựa trên lâm sàng và hình ảnh (chọc hút kim nhỏ nếu cần)
- Đánh giá chức năng vận động lưỡi theo Yoshioka
- Đánh giá chức năng vị giác theo CTC-AE 5.0

Sau điều trị:

- Lâm sàng: Khám hốc miệng và hạch cổ kết hợp soi tai mũi họng trực tiếp mỗi lần tái khám. Tái khám mỗi 1-3 tháng trong năm thứ nhất, sau đó mỗi 2-4 tháng trong năm thứ hai, mỗi 6 tháng trong năm 3-5 và hàng năm từ năm 5 trở đi.
- Hình ảnh: X quang ngực, siêu âm bụng – cổ, chụp cắt lớp và/ hoặc cộng hưởng từ 3-6 tháng từ ngày kết thúc điều trị hoặc khi lâm sàng có chỉ định.

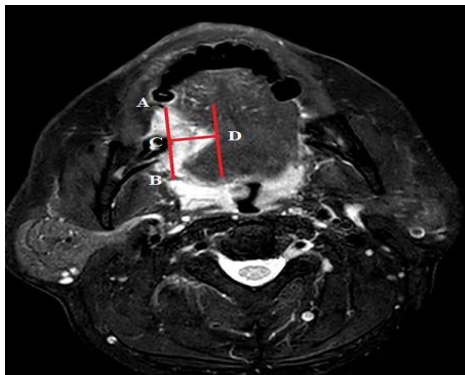
2.6.2. Đánh giá giai đoạn theo AJCC phiên bản thứ 8

Đánh giá giai đoạn theo AJCC phiên bản thứ 8 dựa trên đường kính lớn nhất và độ sâu xâm lấn (DOI) của bướu; số lượng, đường kính lớn nhất và xâm lấn ngoài hạch (ENE). Các tiêu chí này được đánh giá qua khám lâm sàng và hình ảnh chẩn đoán bao gồm chụp cắt lớp điện toán có hoặc không kết hợp cộng hưởng từ.²⁰

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không đánh giá giai đoạn dựa trên mô bệnh học sau mổ, mà chỉ đánh giá giai đoạn dựa trên lâm sàng và hình ảnh chẩn đoán trước mổ. Nếu không có sự tương đồng giữa lâm sàng và hình ảnh thì dựa vào kết quả hội chẩn giữa Bác sĩ lâm sàng và Bác sĩ chẩn đoán hình ảnh để xác định.

Vào thời điểm cập nhật chẩn đoán giai đoạn theo AJCC phiên bản thứ 8 năm 2017, những trường hợp đã xếp giai đoạn theo phiên bản cũ từ năm 2016, chúng tôi thực hiện cập nhật lại xếp giai đoạn theo phiên bản mới. Nếu không thỏa tiêu chí tuyển chọn, chúng tôi loại khỏi mẫu nghiên cứu.

Tiêu chuẩn đánh giá DOI trên lâm sàng và hình ảnh:



Nối hai điểm tiếp giáp giữa mô lành và mô bướu thấy được trên hình ảnh (AB). Kẻ đường thẳng tiếp tuyến với điểm sâu nhất, song song với AB. Khoảng cách giữa hai đường thẳng song song (CD) là độ sâu xâm lấn bướu (DOI)

Hình 2.21: Hình ảnh đánh giá độ sâu xâm lấn của bướu

Nguồn: Ridge JA, 2017²⁰

- Lâm sàng: Nuốt đau, chảy máu, khít hàm, hạn chế cử động lưỡi, mất cảm giác lưỡi hoặc tê môi. Vết loét dày, xâm nhiễm hoặc sưng cứng xung quanh.
- Hình ảnh: Xác định dựa trên hình ảnh cắt lớp theo trục và mặt phẳng trán, có thể kết hợp với hình ảnh cộng hưởng từ.

Tiêu chuẩn đánh giá ENE trên lâm sàng và hình ảnh:

- Lâm sàng: Nhiều hạch to dính thành khối, hạch cố định hoặc kém di động, xâm lấn da mô mềm, giảm di động hoặc cố định.
- Hình ảnh: Hạch giới hạn không rõ, hai hay nhiều hạch dính nhau tạo thành khối, vỏ bao bất thuốc cản quang không đều, rìa hạch dạng gai, mất lớp mỡ giữa hạch, hạch biến đổi hình dạng.

2.6.3. Tiêu chuẩn chỉ định và kỹ thuật xạ trị

- Xạ trị trong mô đơn thuần: T1N0, bướu nhỏ, nông, DOI $\leq 5\text{mm}$.^{28,30,31}
- Xạ trị ngoài đơn thuần: T2N0-1.^{28,30,31}
- Xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô: T3N0-1.^{28,30,31}
- Kỹ thuật xạ trị trong mô hình kẹp: bướu nhỏ hơn hoặc bằng 2cm, lớn tuổi.^{28,30,31}
- Kỹ thuật xạ trị trong mô hình quai: bướu trên 2cm, dưới gáy mê toàn thân.^{28,30,31}
- Kỹ thuật xạ trị ngoài: Tại Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh có thể thực hiện các kỹ thuật xạ trị ngoài, tuy nhiên, tùy điều kiện và hoàn cảnh của mỗi Bệnh nhân mà chúng tôi sử dụng một trong ba kỹ thuật bao gồm xạ trị phù hợp mô đích (3D-CRT), xạ trị điều biến liều (IMRT) và xạ trị điều biến liều thể tích (VMAT).

2.6.4. Tiêu chuẩn đánh giá sự phân bố liều xạ

- Xạ trị trong mô: Đối với mô phẳng 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 phẳng 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 lành, tính liều tối đa trên 0,1cm³ (Dmax-0,1cc) của thân não và tủy sống. Liều giới hạn tối đa trên 1cm² xương hàm dưới (Dmax-1cm) $\leq 2\text{Gy}$. Các tiêu chuẩn phụ xạ trị trong mô:

$$\text{CI (Coverage Index)} = \text{V100}/100 \text{ (CI} \leq 1, \text{ lý tưởng bằng 1)}$$

$$\text{DHI (Dose Homogeneity Index)} = (\text{V100} - \text{V150}) / \text{V100} \text{ (DHI} \leq 0,5)$$

$$\text{DNR (Dose non-uniformity ratio)} = 1 - \text{DHI} \text{ (DNR} \leq 0,5)$$

- Xạ trị ngoài: Đánh giá phân bố liều trên thể tích mô đích và mô lành dựa trên biểu đồ liều thể tích (DVH). Các tiêu chuẩn đánh giá xạ trị ngoài gồm:

$$\text{CR} = \text{V}_{\text{RX}} / \text{V}_{\text{T}} \times 100\%. \text{ V}_{\text{T}} \text{ là thể tích đích, V}_{\text{RX}} \text{ là thể tích đích trong đẳng liều}$$

$HI = (D_{2\%} - D_{98\%})/D_{50}$. ($D_{2\%}$, $D_{98\%}$, $D_{50\%}$ liều trên 2%, 98%, 50% thể tích)

$CI = V_{RX}/V_T \times V_{RX}/V_{RI}$ (V_{RI} là tổng thể tích đích trong đường liều tham chiếu)

Đối với thân não và tủy sống thì khảo sát liều Dmean và liều gần tối đa $D_{2\%}$ trên thể tích mô lành kế hoạch, các mô lành khác thì khảo sát Dmean.

2.6.5. Tiêu chuẩn đánh giá thể trạng

Bảng 2.18: Tiêu chuẩn đánh giá chỉ số hoạt động cơ thể KPS

Có thể làm việc bình thường, không cần trợ giúp	100	Bình thường, không có triệu chứng bệnh
	90	Có thể thực hiện các hoạt động bình thường, thỉnh thoảng có triệu chứng bệnh
	80	Thực hiện gắng sức các hoạt động bình thường, triệu chứng bệnh nhiều hơn
Không thể làm việc bình thường, cần trợ giúp	70	Không thể thực hiện được các hoạt động bình thường nhưng tự chăm sóc được
	60	Trợ giúp không thường xuyên, tự chăm sóc
	50	Cần trợ giúp thường xuyên
Không thể tự chăm sóc, cần chăm sóc của nhân viên y tế, bệnh diễn tiến nhanh	40	Cần trợ giúp đặc biệt của cơ sở y tế
	30	Cần nhập viện, nằm liệt giường
	20	Rất yếu, cần nhập viện, chăm sóc tích cực
	10	Bệnh diễn tiến nhanh, có nguy cơ tử vong
	0	Tử vong

2.6.6. Tiêu chuẩn đánh giá mức độ đáp ứng

Bảng 2.19: Đánh giá đáp ứng theo RECIST⁷⁶

Đáp ứng	Viết tắt	Mô tả
Đáp ứng hoàn toàn	CR	Bướu biến mất hoàn toàn. Bất kỳ hạch cổ di căn phải giảm kích thước < 10 mm
Đáp ứng một phần	PR	Giảm $\geq 30\%$ tổng khối bướu trong ít nhất 4 tuần và không xuất hiện bướu mới
Bệnh tiến triển	PD	Bướu tăng kích thước $\geq 20\%$ tổng khối bướu, Bướu tăng kích thước $\geq 20\%$ tổng khối bướu, hoặc xuất hiện một hay nhiều tổn thương mới.
Bệnh ổn định	SD	Không đủ tiêu chuẩn đáp ứng một phần hoặc bệnh tiến triển. Bướu giảm kích thước < 30% hoặc tăng kích thước < 20% tổng khối bướu.

(RECIST = Response evaluation criteria in solid tumors, CR = Complete response, PR = Partial response, PD = Progressive disease, SD = Stable disease)

2.6.7. Đánh giá bệnh tiến triển, tái phát và di căn xa

- Bệnh tiến triển ngay sau điều trị hay thất bại điều trị: bệnh không đáp ứng, đáp ứng một phần hoặc tiếp tục tiến triển sau điều trị trước 6 tháng.
- Bệnh tái phát: bệnh có đáp ứng hoàn toàn sau điều trị trong thời gian theo dõi ít nhất 6 tháng, sau đó bệnh trở lại tại chỗ hoặc tại vùng kèm bằng chứng giải phẫu bệnh chọc hút bằng kim nhỏ hoặc sinh thiết mở.
- Di căn xa: bệnh có đáp ứng hoàn toàn sau điều trị nhưng sau đó xuất hiện sang thương di căn xa dựa trên lâm sàng hoặc hình ảnh học.

2.6.8. Tiêu chuẩn đánh giá mức độ biến chứng xạ trị

Biến chứng sớm hay cấp xuất hiện trong khoảng thời gian 3 tháng. Biến chứng muộn hay mạn là biến chứng còn tồn tại dai dẳng trên 6 tháng sau điều trị.^{9,37} Khám lâm sàng mỗi tuần trong lúc xạ trị và mỗi tháng sau xạ trị để đánh giá biến chứng sớm. Mỗi lần tái khám sau xạ trị bệnh nhân được khám lâm sàng và chụp X quang, siêu âm hoặc chụp cắt lớp để đánh giá biến chứng muộn.

- Tiêu chuẩn đánh giá biến chứng sớm theo CTC-AE 5.0⁷⁷

Bảng 2.20: Tiêu chuẩn đánh giá biến chứng sớm

Biến chứng	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Chán ăn	Mất khẩu vị, không thay đổi thói quen ăn uống	Thay đổi thói quen ăn uống, không sụt ký, bỏ sung dinh dưỡng đường miệng	Sụt ký hoặc suy dinh dưỡng đáng kể, cần truyền dịch hoặc đặt ống nuôi ăn	Nặng, đe dọa tính mạng	Tử vong
Mất vị giác	Thỉnh thoảng, nhẹ	Trung bình	Dai dẳng		
Viêm niêm mạc	Đỏ niêm mạc	Những vết loét hoặc giả mạc	Vết loét rộng và sâu, chảy máu khi chần thương nhẹ	Hại tử, chảy máu tự nhiên, đe dọa tính mạng	Tử vong
Viêm da	Da đỏ, khô, tróc vảy	Đỏ da sẫm, tróc vảy ướt da vùng nhiều nếp gấp, da phù nề nhẹ	Tróc vảy ướt ngoài vùng nếp gấp, chảy máu khi cọ xát nhẹ	Da hoại tử, loét sâu hết lớp bì, chảy máu tự nhiên	Tử vong
Viêm tuyến nước bọt	Viêm mô kẽ mức độ nhẹ, teo nhẹ ống túi tuyến	Viêm mô liên kết, xơ hóa mô kẽ, chuyển sản biểu mô ống tuyến	Viêm xơ hóa kèm teo nhu mô tuyến		

(CTC-AE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)

- Tiêu chuẩn đánh giá biến chứng muộn theo RTOG.⁷⁸

Bảng 2.21: Tiêu chuẩn đánh giá biến chứng muộn SOMA-LENT

Biến chứng	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Khô miệng	Thỉnh thoảng	Vừa nhưng dai dẳng	Nhiều	Nặng, mất chức năng	
Xơ chai vùng cổ	Tăng mật độ, còn cảm giác đàn hồi	Tăng mật độ, cảm giác chắc, co rút	Tăng mật độ, cố định, cần phẫu thuật, không ảnh hưởng chức năng	Đe dọa tính mạng, tàn phế, ảnh hưởng chức năng sống	Từ vong
Sâu răng	< 25%	26 – 50%	> 50%	Gãy răng	
Hoại tử mô mềm	–	Vết thương khu trú, cần chăm sóc.	Cần phẫu thuật mô hoại tử hoặc can thiệp xâm lấn khác	Đe dọa tính mạng, cần phẫu thuật ghép mô, tạo hình	Từ vong
Hoại tử xương hàm	Không triệu chứng, chỉ thấy được trên hình ảnh	Không ảnh hưởng chức năng sống, cần cắt bỏ một phần xương	Ảnh hưởng chức năng sống, cần điều trị Oxy cao áp hoặc phẫu thuật	Tàn phế	Từ vong

(SOMA-LENT = Late Effects Normal Tissue Task Force-Subjective, Objective, Management and Analytic/ Radiation Therapy Oncology Group)

2.6.9. Tiêu chuẩn đánh giá chức năng của lưỡi

Đánh giá chức năng lưỡi dựa trên tiêu chuẩn đánh giá vận động lưỡi sau xạ của Yoshioka.⁷¹ Tiêu chuẩn đánh giá vị giác và chức năng nuốt của RTOG.⁷⁸ Thực hiện khám lâm sàng ngay sau xạ trị, sau xạ trị mỗi tháng và mỗi 3 đến 6 tháng đánh giá phục hồi chức năng lưỡi như vận động, vị giác, nuốt...

Bảng 2.22: Tiêu chuẩn đánh giá chức năng lưỡi

Tiêu chuẩn	Chức năng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Yoshioka ⁷¹	Vận động	Bình thường	Bất đối xứng từ chóp đến bờ lưỡi bên xạ trị	Teo một bên lưỡi xạ trị	Không đưa lưỡi ra trước	
SOMA-LENT ⁷⁸	Vị giác	Bình thường	Thỉnh thoảng, nhẹ	Trung bình	Dai dẳng	
	Nuốt	Bình thường	Khó nuốt thức ăn đặc	Khó nuốt thức ăn hỗn hợp	Khó nuốt thức ăn lỏng	Không nuốt được

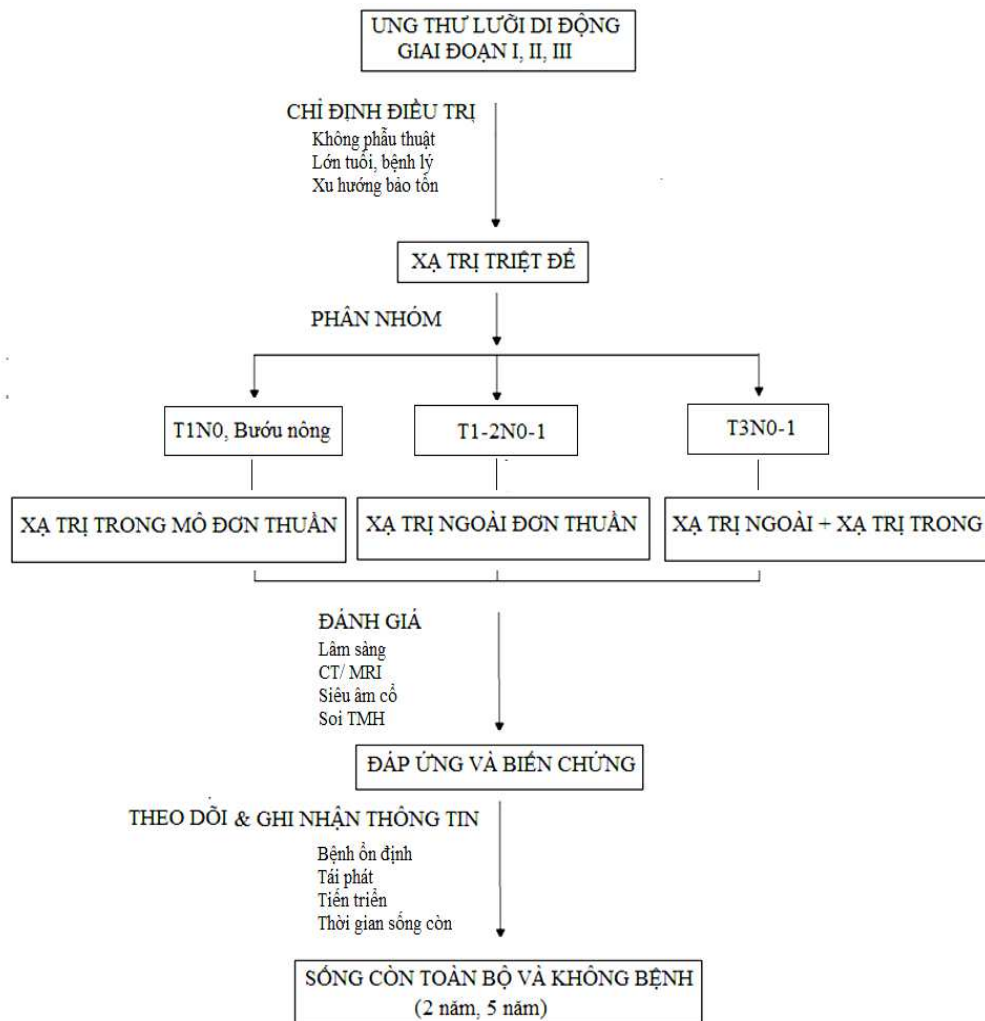
(SOMA-LENT = Late Effects Normal Tissue Task Force-Subjective, Objective, Management and Analytic/ Radiation Therapy Oncology Group)

2.6.10. Thiết bị xạ trị sử dụng trong nghiên cứu:

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng các thiết bị xạ trị và phần mềm tính liều sau:

- Máy xạ trị gia tốc tuyến tính Clinac 600CD và 2300CP với phần mềm lập kế hoạch điều trị Eclipse 13.0.
- Máy xạ trị gia tốc tuyến tính có hệ thống hướng dẫn hình ảnh (OBI) Truebeam với phần mềm lập kế hoạch điều trị Eclipse 13.6.
- Máy xạ trị gia tốc tuyến tính có hệ thống chì đa lá Precise với phần mềm lập kế hoạch điều trị Monaco version 5.11.03.
- Máy xạ trị trong nạp nguồn sau suất liều cao GammaMedplusTM iX với phần mềm lập kế hoạch điều trị Console software version 1.2.
- Máy xạ trị trong nạp nguồn sau suất liều cao Nucletron, phần mềm Ocentra 4.0.
- Máy chụp cắt lớp điện toán mô phỏng 3D với 2 lát cắt và 4D với 16 lát cắt.

2.7. QUY TRÌNH THỰC HIỆN NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.2: Sơ đồ quy trình nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu được thực hiện bao gồm các bước như chỉ định điều trị, phân nhóm phương pháp can thiệp tùy thuộc giai đoạn bướu và hạch. Đánh giá kết quả đáp ứng và biến chứng sớm ngay sau điều trị, sau điều trị 3 và 6 tháng. Đánh giá biến chứng muộn sau điều trị trên 6 tháng. Theo dõi định kỳ trong thời gian 2 đến 5 năm để ghi nhận thông tin về kiểm soát tại chỗ, tại vùng và sống còn.

2.7.1. Quy trình chẩn đoán

2.7.1.1. Lâm sàng

- Khám lâm sàng kết hợp soi tai mũi họng đánh giá vùng hầu - thanh quản
- Khám lâm sàng bằng đèn Clar toàn bộ hốc miệng và tất cả các nhóm hạch cổ
- Đo kích thước bướu và hạch bằng thước đo N-Oncol
- Sinh thiết bướu xác định mô bệnh học, chọc hút kim nhỏ (FNA) hạch khi cần

2.7.1.2. Hình ảnh chẩn đoán

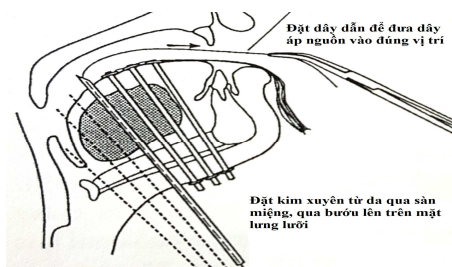
- Siêu âm cổ - bụng đánh giá tình trạng hạch cổ di căn và tình trạng ổ bụng
- Chụp cắt lớp có cản quang vùng đầu cổ, chụp ngực - bụng nếu nghi ngờ
- Chụp cộng hưởng từ tương phản nếu lưỡi có hạn chế cử động

2.7.2. Quy trình xạ trị trong mô

2.7.2.1. Chuẩn bị bệnh nhân

- Khám và chăm sóc răng miệng trước xạ trị trong mô từ 10 đến 14 ngày
- Hội chẩn gây mê đánh giá nguy cơ gây mê toàn thân, đường nội khí quản
- Làm prothèse hoặc nệm ngậm theo khuôn để bảo vệ xương hàm
- Đặt ống thông nuôi ăn và tư vấn dinh dưỡng bắt buộc

2.7.2.2. Thủ thuật cắm kim trong mô



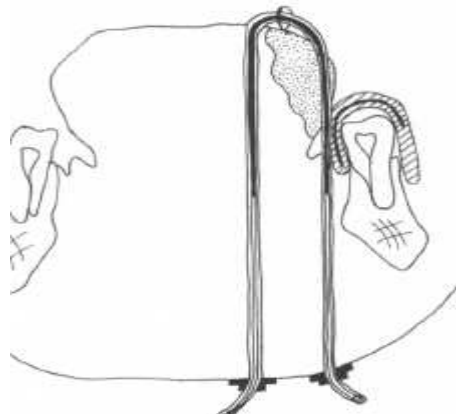
Đặt kim xuyên qua sàn miệng vào trong lưỡi, sau đó luồn dây dẫn (guide wire) để đưa dây áp nguồn vào đúng vị trí. Cắt ngắn dây áp nguồn và gắn nút cố định ngoài da hình kẹp.



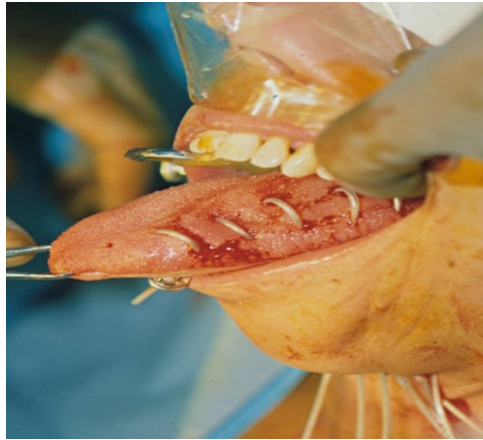
Hình ảnh cố định dây áp nguồn sau khi đặt kỹ thuật kẹp. Dây áp nguồn được phân bố thẳng, song song cách đều nhau 1cm và bao phủ toàn bộ thể tích mô đích.

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

Nguồn: Mashberg A, 1995 ⁷⁹



Dây áp nguồn được đặt từ ngoài da xuyên qua sàn miệng vào trong lưỡi, uốn cong hình quai ngược ra ngoài da và cố định hai đầu bên ngoài.



Giống kỹ thuật hình kẹp, vị trí dây áp nguồn được phân bố sao cho song song cách đều nhau 1,2cm, bao phủ xung quanh bướu. Cố định hai đầu của quai bên ngoài da.

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

Nguồn: Mashberg A, 1995 ⁷⁹

Kỹ thuật hình kẹp (hairpin): Hai kênh cách nhau 1,2cm, phân bố thẳng, song song, cách đều và bao phủ toàn bộ thể tích mô đích. Thực hiện dưới gây tê tại chỗ hoặc gây mê toàn thân.

Kỹ thuật hình quai (loop): dây áp nguồn được đặt từ ngoài da xuyên qua sàn miệng vào trong lưỡi, sau đó uốn cong hình quai ngược ra ngoài da, hai dây áp nguồn cách nhau 1,2cm, phân bố thẳng, song song, cách đều và bao phủ toàn bộ thể tích mô đích. Thực hiện dưới gây mê toàn thân.

Số kênh, khoảng cách, độ dài ngắn được tính toán trước khi tiến hành đặt. Kỹ thuật hình kẹp thường đặt 4 đến 6 kênh, kỹ thuật hình quai thường đặt 2 đến 4 kênh.

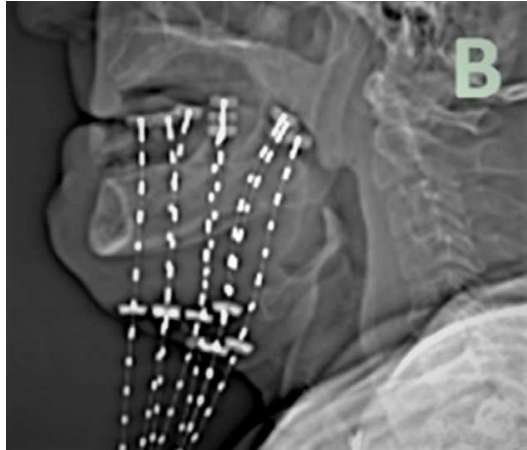
2.7.2.3. Lập kế hoạch xạ trị trong mô

Tùy điều kiện của mỗi bệnh nhân mà chúng tôi lựa chọn kỹ thuật mô phỏng hai chiều hay ba chiều.

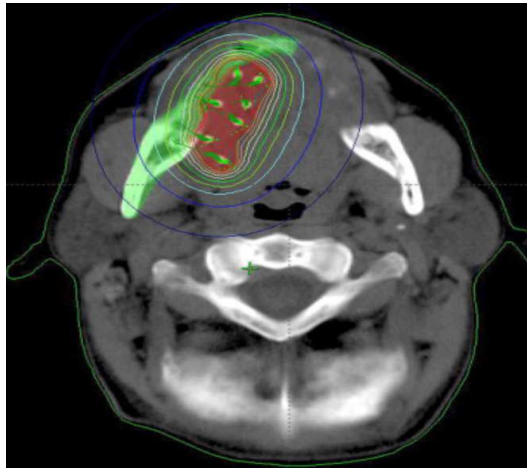
- Lập kế hoạch hai chiều: Dây áp nguồn được đặt xung quanh bướu, cách rìa bướu 0,5cm. Chụp 2 phim X quang thẳng và bên tái tạo vị trí nguồn giả. Liều xạ được

phân bố xung quanh dây áp nguồn sao cho 85 - 90% đường liều tham chiếu trên mặt phẳng giữa theo hệ thống phân bố liều Paris.

- Lập kế hoạch xạ trị ba chiều: Chụp cắt lớp mô phỏng để xác định CTV. Liều xạ được phân bố tối ưu theo các tiêu chuẩn phân bố liều thể tích. Nếu xạ trị trong mô tiếp theo sau xạ trị ngoài hoặc hóa trị thì CTV được xác định dựa trên hình ảnh cắt lớp mô phỏng lúc xạ trị trong mô kết hợp hoặc pha trộn với hình ảnh cắt lớp mô phỏng lúc xạ trị ngoài và/ hoặc hình ảnh cắt lớp chẩn đoán trước hóa trị.



Lập kế hoạch 2D: Dây áp nguồn được đặt xung quanh bướu. Chụp X quang thẳng và bên để tái tạo vị trí nguồn giả. Phân bố liều xung quanh dây áp nguồn 85 - 90% đường liều tham chiếu trên mặt phẳng giữa theo hệ thống Paris.



Lập kế hoạch 3D: Chụp CT mô phỏng để xác định CTV, xác định thể tích bướu ngay từ đầu trước khi xạ trị ngoài hoặc hóa trị. Liều xạ được phân bố tối ưu vào bướu theo các tiêu chuẩn phân bố liều thể tích (mục 2.6.4).

Hình 2.24: Quy trình lập kế hoạch xạ trị trong mô

2.7.2.4. Tính toán liều xạ trị trong mô

Để đơn giản hóa trong quá trình tính toán liều xạ thích hợp cho từng bệnh nhân, chúng tôi sử dụng bảng tính liều đã được lập trình trên phần mềm EXEL. Bảng tính liều hiện đang được áp dụng tại Khoa Xạ trị - Trường Đại học Vienna – Áo. Qua đó, chỉ cần nhập chỉ định phân liều, số phân liều và tỉ số mô của phương thức xạ trị khác nhau vào bảng tính, phần mềm ứng dụng sẽ cho ra ngay kết quả tổng liều hiệu dụng sinh học (BED) hoặc tổng liều xạ tương đương 2Gy (EqD₂).

α/β [Gy]		10		Department of Radiotherapy and Radiobiology, Medical University of Vienna			Neither the authors nor anybody else can accept any legal responsibility or liability for any errors or omissions that may be made.		
EBT 1		BED	EQD ₂	EBT 2		BED	EQD ₂	TOTAL EBT	
		[Gy _{α,β}]	[Gy]			[Gy _{α,β}]	[Gy]		
number of fractions n	25			number of fractions n					
dose / fraction d [Gy]	2	2.4	2.0	dose / fraction d [Gy]	0.0	0.0			
TOTAL	50.0	60.0	50.0	TOTAL	0.0	0.0	0.0	EBT 1+2	
								BED	EQD ₂
								[Gy _{α,β}]	[Gy]
								60.0	50.0
HDR		D	BED	EQD ₂					
		[Gy]	[Gy _{α,β}]	[Gy]					
dose fraction 1 D ₁	4	5.6	4.7						
dose fraction 2 D ₂	4	5.6	4.7						
dose fraction 3 D ₃	4	5.6	4.7						
dose fraction 4 D ₄	4	5.6	4.7						
dose fraction 5 D ₅	4	5.6	4.7						
dose fraction 6 D ₆		0.0	0.0						
TOTAL		28.0	23.3						
								TOTAL EBT + HDR	
								BED	EQD ₂
								[Gy _{α,β}]	[Gy]
								88.0	73.3
								EBT + HDR	

1. Nhập tỉ số mô: $\alpha/\beta = 10$ đối với bướu hoặc $\alpha/\beta = 3$ đối với mô lành
2. Nhập số phân liều (n) và phân liều (d) của xạ ngoài
3. Nhập số phân liều (n) và phân liều (d) của xạ trong
4. Đọc kết quả tổng liều xạ trị ngoài + xạ trị trong suất liều cao: liều hiệu dụng sinh học (BED) và liều tương đương 2 Gy (EQD₂)

Hình 2.25: Quy trình tính liều xạ tương đương

2.7.2.5. Tiến hành xạ trị trong trong mô



Hình 2.26: Kết nối dây áp nguồn với hệ thống máy xạ trị trong

Trong lúc xạ trị, dây áp nguồn đặt trong mô bệnh nhân được kết nối với dây dẫn của máy. Nguồn sẽ lần lượt theo từng dây dẫn vào trong mô bướu. Mỗi lần xạ trị bệnh nhân được chuyển vào trong phòng máy để kết nối dây áp nguồn với dây dẫn của máy. Sau khi đã kiểm tra kết nối, chỉ còn bệnh nhân trong phòng máy, cửa chì sẽ đóng lại an toàn. Vận hành viên bấm nút để nguồn phóng xạ lần lượt đi vào từng dây áp nguồn theo thời gian đã tính toán. Sau khi kết thúc xạ trị, bệnh nhân có thể trở về khu nội trú hoặc ngoại trú chờ đến lần xạ trị sau.

2.7.2.6. Theo dõi khi xạ trị trong mô

- Thuốc giảm đau, kháng viêm, kháng sinh phòng ngừa, an thần và nuôi ăn.
- Theo dõi sát hai lần mỗi ngày để phát hiện sai lệch vị trí dây áp nguồn.
- Tháo kim thực nơi có máy hút đàm nhớt và phương tiện xử trí chảy máu.
- Xử trí viêm niêm mạc miệng sau rút kim bằng cách vệ sinh răng miệng với Sodiumbicarbonat 5g hoặc Betadine 1%.

2.7.3. Quy trình xạ trị ngoài

2.7.3.1. Chuẩn bị bệnh nhân

- Khám chuyên khoa Răng Hàm Mặt trước xạ trị ngoài 10 – 14 ngày
- Ngâm bác hoặc nệm cố định khi mô phỏng xạ trị
- Làm mặt nạ và túi hơi cố định vùng đầu mặt cổ
- Khám dinh dưỡng và tư vấn đặt ống thông nuôi ăn
- Hướng dẫn bệnh nhân cách vệ sinh răng miệng và tập vận động vùng đầu cổ

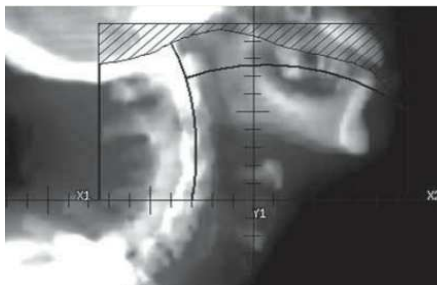
2.7.3.2. Kỹ thuật xạ trị ngoài quy ước (2D)



Làm mặt nạ đầu - cổ hoặc đầu - cổ - vai để cố định bệnh nhân trong lúc xạ trị. Sử dụng gối A-F cho phù hợp từng bệnh nhân.



Máy mô phỏng hai chiều (AXsim) có chức năng soi chụp X quang để xác định giới hạn trường chiếu dựa trên các mốc xương.



Xác định giới hạn trường chiếu dựa trên các mốc xương qua hình ảnh X quang: Giới hạn trường chiếu ban đầu, thu nhỏ và electron.

Hình 2.27: Quy trình lập kế hoạch xạ trị hai chiều

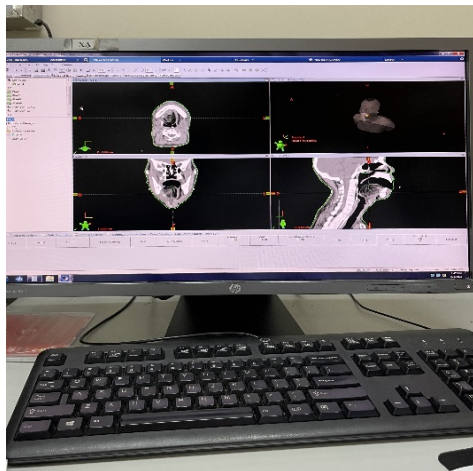
- Xác định thể tích xạ trị: Thể tích ban đầu gồm hai trường chiếu bên đối song song phủ bướu nguyên phát và hạch cảnh cao. Trường chiếu thẳng cổ trước – sau hạch cảnh giữa và dưới. Thể tích xạ trị thu nhỏ gồm hai trường chiếu bên đối song song tránh tủy sau 40Gy. Hai trường chiếu electron hai bên vào hạch nhóm gai phía sau và một trường chiếu thẳng cổ trên đòn.
- Liều xạ: Bướu nguyên phát và hạch di căn đại thể: 70Gy/ 2Gy. Xâm lấn vi thể và hạch N0: 50 Gy/ 2Gy.

2.7.3.3. Kỹ thuật xạ trị ngoài phù hợp mô đích (3D-CRT)

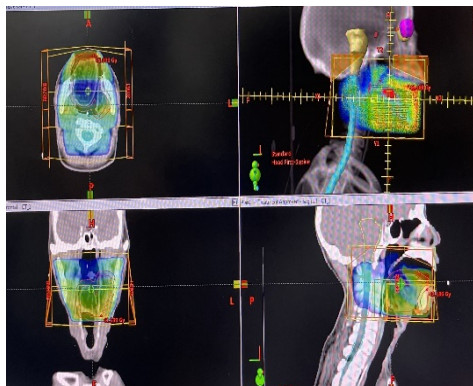
- Quy trình lập kế hoạch xạ trị ba chiều:



Làm mặt nạ (mask) đầu - cổ hoặc đầu - cổ - vai để cố định vùng đầu mặt cổ tư thế nằm ngửa. Chụp CT mô phỏng tư thế xạ trị



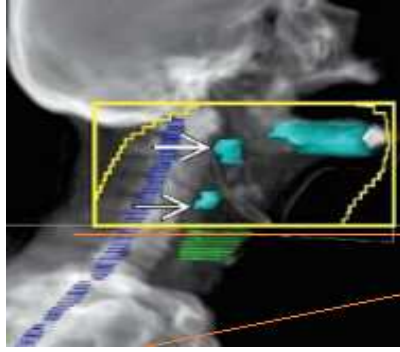
Sử dụng hệ thống lập kế hoạch điều trị 3 chiều với phần mềm Eclipse 13.0. Đăng nhập hình ảnh chụp cắt lớp mô phỏng vào hệ thống lập kế hoạch điều trị.



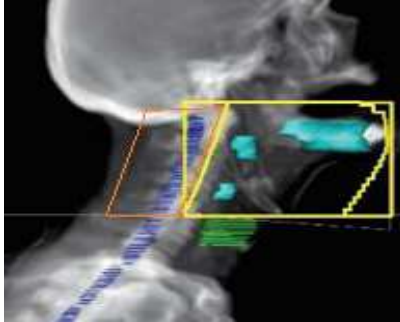
Xác định thể tích mô đích và phân bố liều xạ vào mô đích. Phân bố liều xạ vào thể tích kế hoạch điều trị, $95\% \leq \text{PTV} \leq 107\%$ liều chỉ định.

Hình 2.28: Quy trình lập kế hoạch xạ trị phù hợp mô đích (3D-CRT)

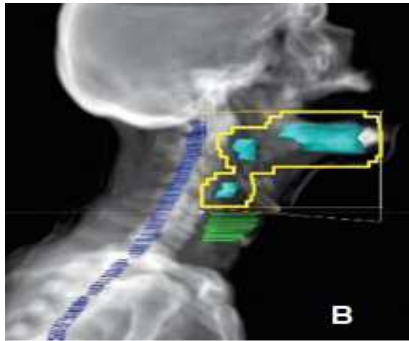
- Xác định thể tích xạ trị:



Ban đầu gồm hai trường chiếu photon bên đối song song (đường màu vàng) và một trường chiếu thẳng cổ trên đòn (đường màu cam).



Thu nhỏ tránh tủy bằng hai trường chiếu photon bên tránh tủy (đường màu vàng) và hai trường chiếu electron vào hạch cổ nhóm gai phía sau (đường màu cam).



Hai hay nhiều trường chiếu photon khu trú vào bướu và hạch đại thể đến liều triệt để.

Hình 2.29: Thể tích xạ trị phù hợp mô đích (3D-CRT)

Thể tích ban đầu: Xạ trị hai trường chiếu đối song song và một trường chiếu thẳng cổ trên đòn đến 40 Gy/ 2Gy. Kết hợp chùm tia photon và electron tránh tủy đến 50Gy hoặc 60Gy/ 2Gy.

Thể tích khu trú hoặc tăng cường (boost): Hai hoặc nhiều trường chiếu photon tập trung vào vùng bướu nguyên phát và hoặc hạch di căn đại thể. Sử dụng tấm lọc góc, vật bù hoặc sử dụng kỹ thuật ‘trường chiếu trong trường chiếu’ để phân bố liều xạ tập trung tối đa vào bướu nguyên phát. Trường chiếu electron mức năng lượng 9 - 12 MeV khu trú vào hạch cổ di căn đại thể, tránh tủy, độ sâu theo kích thước hạch.

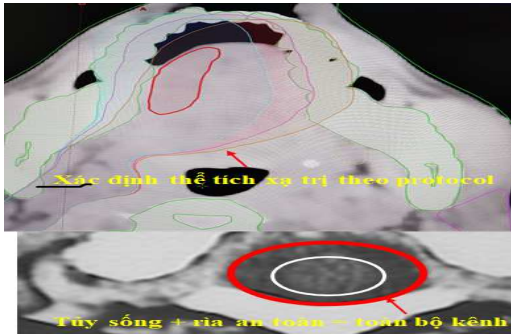
- Liều xạ: Bướu nguyên phát và hạch di căn đại thể tổng liều 66 - 70Gy/ 2Gy. Nguy cơ xâm lấn hoặc di căn cao tổng liều 60Gy/ 2Gy. Nguy cơ xâm lấn hoặc di căn thấp tổng liều 50Gy/ 2Gy.

2.7.3.4. Kỹ thuật xạ trị ngoài điều biến liều (IMRT)

- Quy trình lập kế hoạch điều trị: Làm mặt nạ đầu cổ vai kết hợp với túi hơi để cố định bệnh nhân



Nệm hút chân không cố định phía sau vùng cổ - vai - gáy, sau đó làm mặt nạ cố định phía trước vùng trán - gò má - cằm - cổ vai



Xác định thể tích xạ trị và mô lành theo protocol đã được Bệnh viện phê duyệt. CTV gồm có nguy cơ cao (đường xanh nhạt), trung bình (đường tím nhạt) và thấp (đường vàng nhạt)



Kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT hoặc VMAT) được thực hiện trên máy xạ trị thế hệ mới, có hệ thống hướng dẫn hình ảnh, chụp kiểm tra ngay lúc xạ trị (OBI)

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

- CTV1 (CTV70), thể tích bướu hoặc hạch đại thể nhận liều triệt để 70Gy:
Đối với bướu nguyên phát, CTV1 = GTV1 + rìa xung quanh 0,5 – 1,5cm. CTV1 gần mô lành, hoặc nguy cơ xâm lấn vi thể thấp thì rìa nhỏ hơn 0,5cm. CTV1 bao gồm cấu trúc xung quanh bị xâm lấn, không bao gồm da, không khí, xương và cấu trúc nguy cơ xâm lấn vi thể rất thấp. Tất cả hạch cổ di căn đều bao gồm trong CTV1. Nếu hạch nhóm II di căn thì giới hạn trên lấy hết khoang cảnh bao gồm cả nhóm IIA và IIB. Nếu hạch cổ âm tính, CTV1 bao gồm hạch sau hầu ngang mức khẩu hầu, hạch IB, IIA cùng bên.
- CTV2 (CTV60), thể tích nguy cơ cao nhận liều 60 - 66Gy:
CTV2 phải bao gồm toàn bộ hốc miệng và hạch dưới cằm khi bướu lan sàn miệng hoặc di căn nhóm IB. Hạch dưới hàm cùng bên trừ khi bướu nhỏ, chưa lan xung quanh. Hạch cảnh cao và sâu cùng bên trong tất cả các trường hợp. Hạch

dưới cơ nhị thân, hạch cảnh giữa, hạch cổ thấp và trên đòn hai bên (II – IV). Hạch cổ sau (V) khi di căn cảnh cao cùng bên. Hạch sau hầu ngang mức khẩu hầu.

- CTV3 (CTV54), thể tích nguy cơ thấp nhận liều 50 - 54Gy:

Hạch cùng bên còn lại và nhóm hạch đối bên. Nếu hạch N1 nhỏ, bướu chưa lan sàn miệng, nướu răng thì lấy hạch cùng bên và bảo tồn đối bên. Không lấy hạch IB và V đối bên nếu hạch nhỏ, nguy cơ thấp. Hạch sau hầu không nằm trong nhóm nguy cơ cao, trừ trường hợp nguy cơ di căn rất thấp. Hạch nguy cơ thấp đối bên đến 2cm phía trên khớp ức đòn.

Bảng 2.23: Tóm tắt cách xác định CTV-N trong ung thư lưỡi

CTV-N	CTV1	CTV2/3
N0	Nhóm IB, IIA cùng bên và hạch sau hầu ngang mức khẩu hầu	Nhóm IB, II, III, IV, V cùng bên Nhóm II – V đối bên
N1- 3	Nhóm IA-B, IIA-B cùng bên, hạch sau hầu ngang mức khẩu hầu và tất cả các hạch di căn	Các nhóm không di căn cùng bên Nhóm II – V đối bên

- Liều xạ trị kỹ thuật điều biến liều:

Phân liều biến đổi từ 1,6 đến 2,12Gy. CTV1 tổng liều 70Gy/ 33-35 lần, phân liều 2 – 2,12Gy. CTV2 tổng liều 63Gy/ 35 lần hoặc 59,4Gy/ 33 lần, phân liều 1,8Gy. CTV3 tổng liều 56Gy/ 35 lần hoặc 54Gy/ 33 lần, phân liều 1,6Gy.

2.8. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH DỮ LIỆU

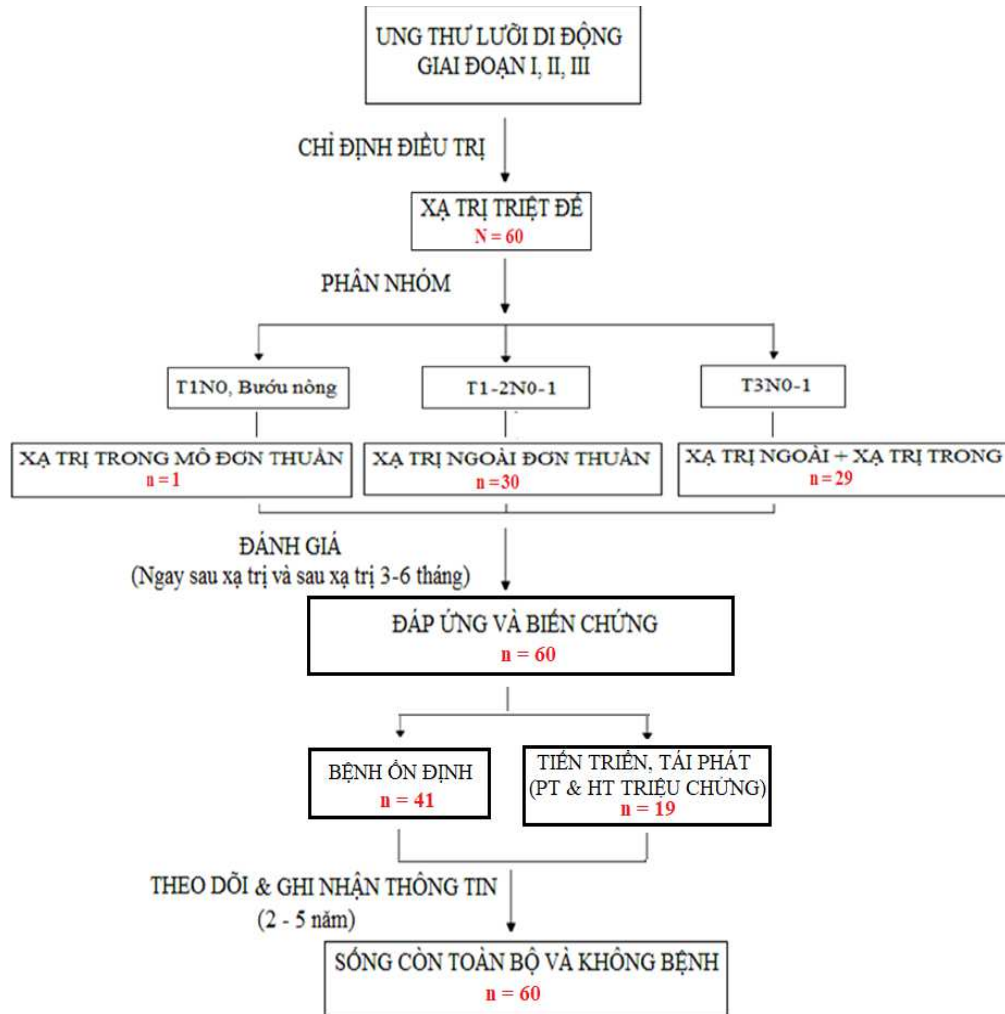
- Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.
- Sử dụng phép kiểm định Chi bình phương, lực kiểm định ý nghĩa khi $p < 0,05$.
- Phân tích sống còn bằng phương pháp Kaplan Meier.
- Phân tích mối tương quan yếu tố ảnh hưởng sống còn bằng phép hồi quy Cox.

2.9. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Bệnh nhân được biết thông tin liên quan nghiên cứu như mục đích nghiên cứu, biến chứng xạ trị và cách xử trí các biến chứng. Bệnh nhân ký cam kết đồng ý tham gia và có thể rút khỏi nghiên cứu bất cứ khi nào. Các thông tin của đối tượng tham gia nghiên cứu luôn được bảo mật.
- Chỉ định phương pháp can thiệp theo khuyến cáo về thực hành lâm sàng có uy tín trên thế giới (NCCN, ABS, GEC-ESTRO).
- Nghiên cứu được chấp thuận tại Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Chương 3 - KẾT QUẢ

Trong thời gian thực hiện nghiên cứu, chúng tôi thu nhận được tổng số 60 trường hợp ung thư lưỡi di động giai đoạn I, II, III thỏa các điều kiện đưa vào nghiên cứu. Trong đó, xạ trị trong mô đơn thuần chỉ có 1 trường hợp, xạ trị ngoài đơn thuần 30 trường hợp và xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô 29 trường hợp. Trung vị thời gian theo dõi 16 tháng, tối thiểu 3 tháng và tối đa 78 tháng. Sau đây là những kết quả chúng tôi ghi nhận được thông qua phương pháp thống kê và phân tích số liệu.



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

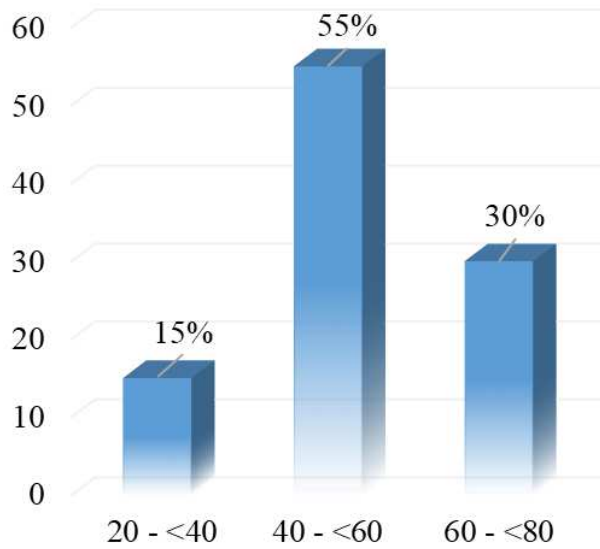
3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

3.1.1. Tuổi

Tuổi trung bình là 52 ($\pm 1,4$); trung vị 52 (± 11).

Tuổi nhỏ nhất là 26, tuổi lớn nhất là 78.

Khoảng tuổi thường gặp nhất là 40 đến 60 tuổi, chiếm 55%. Đa số trường hợp (85%) trên 40 tuổi.



Biểu đồ 3.1: Phân bố theo tuổi

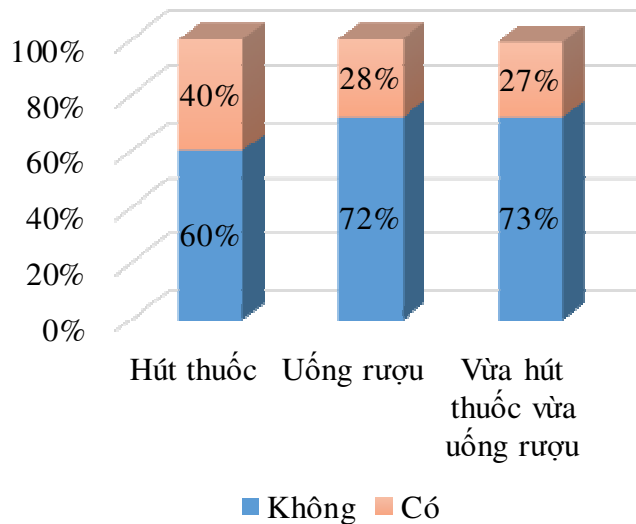
3.1.2. Giới tính

Nam giới có 38 trường hợp, chiếm tỉ lệ 63%; nữ giới có 22 trường hợp chiếm tỉ lệ 37%. Tỉ số nam / nữ = 1,7 / 1.

3.1.3. Thể trạng (KPS)

Đa số trường hợp có thể trạng khá (KPS = 90 - 100), chiếm tỉ lệ 90%. Thể trạng trung bình (KPS = 70 - 80) chiếm tỉ lệ 10%.

3.1.4. Thói quen hút thuốc và uống rượu



Biểu đồ 3.2: Thói quen hút thuốc và uống rượu

- Thói quen hút thuốc: 24 trường hợp có tiền căn hút thuốc, chiếm 40%. Trung vị số gói - năm là 20 gói - năm ($\pm 2,4$).

- Thói quen uống rượu: 17 trường hợp có tiền căn uống rượu, chiếm 28%. Trong đó, uống 250 - 500ml/ ngày chiếm 17%; uống 250 - 500ml/ tuần chiếm 17% và thỉnh thoảng mới uống chiếm 66%.
- Vừa hút thuốc uống rượu: 16 trường hợp vừa hút thuốc, uống rượu chiếm 27%.

3.1.5. Dấu hiệu khởi phát bệnh

- Thời gian khởi phát
Thời gian xuất hiện triệu chứng trước khi bệnh nhân đến bệnh viện ngắn nhất 2 tuần, dài nhất 48 tuần và trung bình 11 tuần ($\pm 1,2$).
- Triệu chứng và vị trí khởi phát

Bảng 3.24: Triệu chứng và vị trí khởi phát

Triệu chứng khởi phát	N	%
Loét lâu lành	44	73
Đau	16	27
Vị trí khởi phát	N	%
Bờ lưỡi	58	96,6
Lung lưỡi	1	1,7
Bụng lưỡi	1	1,7
Tổng	60	100

Dấu hiệu khởi phát thường gặp nhất là vết loét lâu lành ở lưỡi chiếm 73%; triệu chứng đau chiếm 27%. Đa đa số vị trí khởi phát ở bờ lưỡi chiếm 96,6%; chỉ có một số trường hợp khởi phát ở mặt lung lưỡi (1,7%) và bụng lưỡi (1,7%).

3.1.6. Đặc điểm bướu nguyên phát

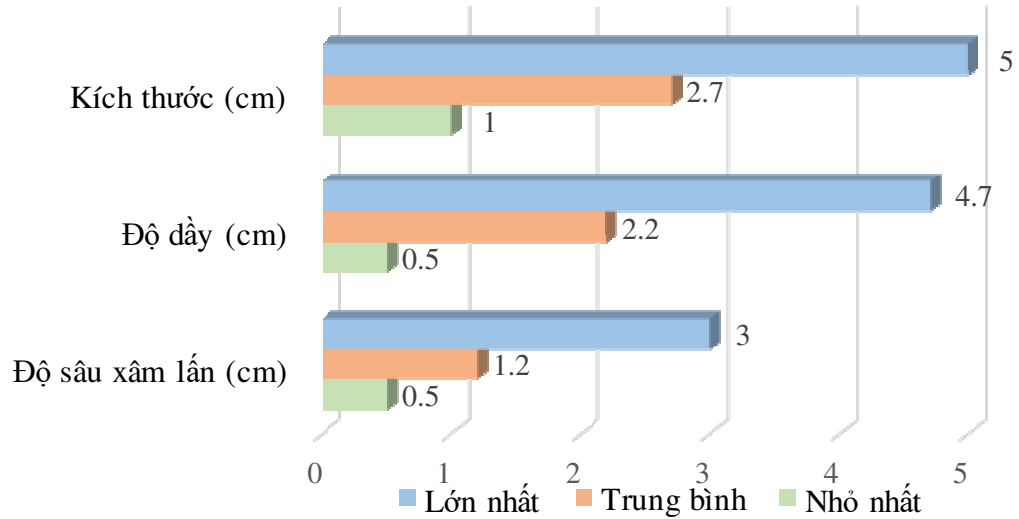
- Bướu xâm lấn bề mặt hoặc lan xung quanh

Bảng 3.25: Bướu xâm lấn bề mặt hoặc lan xung quanh

Bướu xâm lấn	N	%
Không	29	48
Có	31	52
Vị trí xâm lấn	N	%
Sàn miệng	11	35,5
Đáy lưỡi	13	42
Đường giữa	7	22,5
Cử động lưỡi	N	%
Bình thường	57	95
Hạn chế	1	2
Cố định	2	3

Trong số 31 trường hợp bướu xâm lấn trên lâm sàng thì xâm lấn đáy lưỡi chiếm 42%, sàn miệng chiếm 35% và đường giữa chiếm 22%. Đa số trường hợp cử động lưỡi còn bình thường chiếm 95%.

- Kích thước, độ dày và độ sâu xâm lấn của bướu trên hình ảnh (CT/MRI):



Biểu đồ 3.3: Kích thước, độ dày và độ sâu xâm lấn của bướu trên hình ảnh

Kết quả hình ảnh chụp cắt lớp hoặc cộng hưởng từ ghi nhận:

Kích thước nhỏ nhất 1cm, lớn nhất 5cm và trung bình 4,7cm ($\pm 0,4$)

Độ dày nhỏ nhất 0,5cm, lớn nhất 4,7cm và trung bình 2,2cm ($\pm 0,1$)

Độ sâu nhỏ nhất 0,5cm, lớn nhất 3cm và trung bình 1,2cm ($\pm 0,8$)

- Kích thước trung bình của bướu trên lâm sàng:

Qua khám lâm sàng ghi nhận kích thước bướu nhỏ nhất 1cm, lớn nhất 4,5cm và trung bình 2,5cm ($\pm 0,13$).

3.1.7. Đặc điểm hạch cổ di căn

- Tình trạng hạch cổ di căn trên lâm sàng và hình ảnh (CT/MRI):

Bảng 3.26: Hạch cổ di căn trên lâm sàng và hình ảnh

Tình trạng hạch cổ	Lâm sàng		Hình ảnh	
Hạch di căn	n	%	n	%
Có	15	25	19	32
Không	45	75	41	68
Nhóm hạch	n	%	n	%
IB	12	80	15	79
II	3	20	4	21
Kích thước hạch trung bình	1,5cm ($\pm 0,15$)		1,4cm ($\pm 0,12$)	
Xâm lấn ngoài hạch	0		0	

Nhận xét:

Có 15 trường hợp hạch cổ di căn trên lâm sàng (25%) và 19 trường hợp hạch cổ di căn trên hình ảnh (32%).

Nhóm IB: lâm sàng có 12 trường hợp (80%), hình ảnh có 15 trường hợp (79%).

Nhóm II: lâm sàng có 3 trường hợp (20%), hình ảnh có 4 trường hợp (21%).

Kích thước trung bình của hạch trên lâm sàng là 1,5cm; trên hình ảnh là 1,4cm.

Không có trường hợp nào xâm lấn ngoài hạch được ghi nhận qua lâm sàng và hình ảnh chẩn đoán.

- Di căn hạch cổ theo kích thước bướu nguyên phát:

Bảng 3.27: Di căn hạch cổ theo kích thước bướu nguyên phát

Kích thước bướu (cm)		Hạch cổ di căn		Tổng
		Có	Không	
2cm trở xuống	n	2	18	20
	%	10	90	100
Từ 2 đến ≤ 3cm	n	4	16	20
	%	20	80	100
Từ 3 đến ≤ 4cm	n	10	7	17
	%	59	41	100
Trên 4cm	n	3	0	3
	%	100	0	100
Tổng	n	19	41	60
	%	32	68	100

Nhận xét: Kích thước bướu 2cm trở xuống có tỉ lệ hạch cổ di căn 10%

Kích thước bướu từ 2 đến ≤ 3cm có tỉ lệ hạch cổ di căn 20%

Kích thước bướu từ 3 đến ≤ 4cm có tỉ lệ hạch cổ di căn 59%

Kích thước bướu lớn trên 4cm có tỉ lệ hạch cổ di căn lên đến 100%

Khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

3.1.8. Chẩn đoán giai đoạn

Bảng 3.28: Chẩn đoán giai đoạn

Xếp hạng T	n	%
T1	6	10
T2	14	23,3
T3	40	66,7
Xếp hạng N	n	%
N0	40	66,7
N1	20	33,3
Giai đoạn chung	n	%
I	4	6,7
II	14	23,3
III	42	70
Tổng	60	100

Lâm sàng ghi nhận: Đa số bướu T2-3 (90%), T1 (10%), N0 (67%) và N1 (33%).

Giai đoạn I: 6,7%; giai đoạn II: 23,3% và giai đoạn III: 70%. Trong số 6 trường hợp bướu T1 thì có 4 trường hợp là T1N0 (I) và có 2 trường hợp T1N1 (III).

3.1.9. Chỉ định chẩn đoán hình ảnh

Bảng 3.29: Chỉ định chẩn đoán hình ảnh

Chẩn đoán hình ảnh	n	%
Chụp cắt lớp điện toán	52	87
Chụp cộng hưởng từ	5	8
Kết hợp cả hai	3	5
Tổng	60	100

Trong 60 trường hợp, có 52 trường hợp chỉ chụp cắt lớp (87%), 5 trường hợp chỉ chụp cộng hưởng từ (8%) và 3 trường hợp kết hợp cả hai (5%).

3.1.10. Đặc điểm giải phẫu bệnh

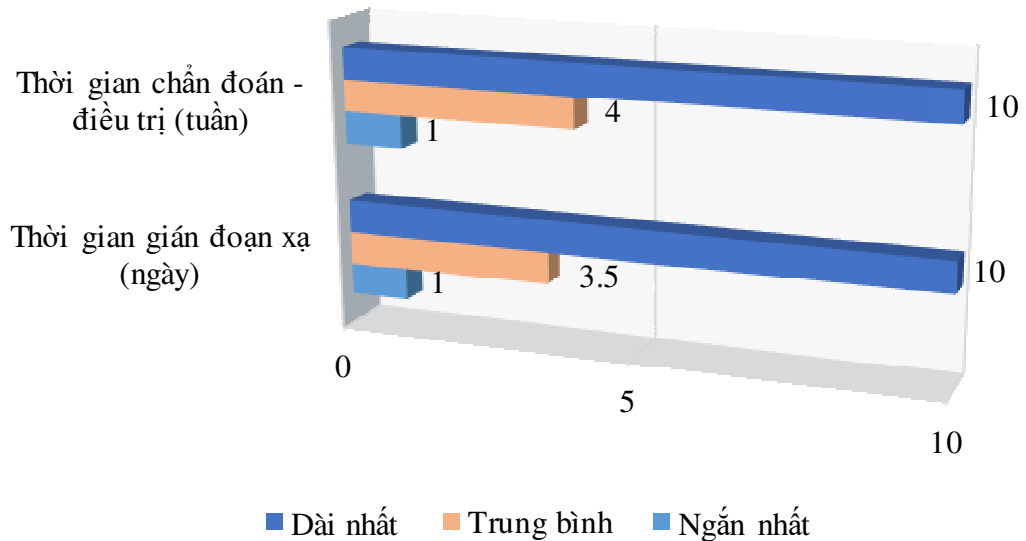
- ❖ Dạng đại thể: Chồi – sùi: 25%
Chồi – loét: 58%
Loét – thâm nhiễm: 17%
- ❖ Grade mô học: Carcinôm tế bào gai grade 1: 48%
Carcinôm tế bào gai grade 2: 47%
Carcinôm tế bào gai grade 3: 5%

Grade cao hay grade 2-3 chiếm hơn phân nửa trường hợp (52%)

3.2. ĐÁP ỨNG VÀ KIỂM SOÁT TẠI CHỖ TẠI VÙNG SAU XẠ TRỊ

3.2.1. Thời gian chuẩn bị xạ trị và gián đoạn xạ trị

- Thời gian chuẩn bị xạ trị hay thời gian từ chẩn đoán đến điều trị: Hai phần ba trường hợp (67%) có thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc điều trị ≤ 4 tuần; một phần ba trường hợp còn lại (33%) thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc điều trị trên 4 tuần.



Biểu đồ 3.4: Thời gian từ chẩn đoán đến điều trị và gián đoạn xạ trị

- Thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc điều trị (bao gồm thời gian chờ xạ trị): trung bình 4 tuần ($\pm 0,3$), ngắn nhất một tuần và lâu nhất 10 tuần.
- Thời gian gián đoạn xạ trị: đa số trường hợp (80%) có gián đoạn ngắn trong lúc xạ trị. Thời gian gián đoạn xạ trị trung bình 3,5 ngày, tối thiểu một ngày và tối đa 10 ngày. Thời gian gián đoạn này bao gồm bệnh nhân tự ý ngưng xạ do độc tính (độ 3 trở lên) hoặc ngưng do máy hư hoặc bảo trì.

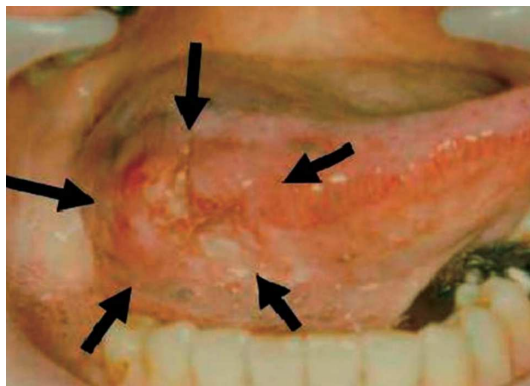
3.2.2. Phương pháp xạ trị

3.2.2.1. Xạ trị trong mô đơn thuần

Trong số 60 trường hợp chúng tôi chỉ ghi nhận được 4 trường hợp bướu nhỏ, nông, T1N0 (6,7%) có thể thực hiện phương pháp xạ trị trong mô đơn thuần triệt để theo khuyến cáo. Tuy nhiên khi hội chẩn gây mê để thực hiện thủ thuật thì chỉ có một trường hợp (3%) có thể xạ trị trong mô. Ba trường hợp còn lại có bệnh nội khoa, đánh giá nguy cơ gây mê cao nên chúng tôi chỉ định xạ trị ngoài đơn thuần. Bệnh án lâm sàng của trường hợp xạ trị trong mô như sau: Lê Phương Th., 34 tuổi, số hồ sơ 1911017320. Nhập viện với một vết loét lâu lành bờ lưỡi, bướu dạng chồi –

loét, kích thước 1,5cm, độ sâu xâm lấn (DOI) 0,5cm. Giai đoạn I – T1N0M0 theo AJCC phiên bản thứ 8. Mô học là loại carcinôm tế bào gai grade 2. Thực hiện kỹ thuật cắm kim trong mô theo kỹ thuật hình kẹp (hairpin), đặt 6 kênh song song cách đều, dưới gây mê nội khí quản đường mũi. Liệu xạ trị trong đơn thuần tổng liều 50Gy, phân liều 5Gy, 2 phân liều mỗi ngày, trong 5 ngày. Kết quả đạt tiêu chí phân bố liều xạ trên thể tích đích và thể tích mô lành.

Đối với thể tích mô đích, liều D90 = 104% (liều xạ áp vào 90% thể tích thỏa điều kiện trên 100%). Thể tích V100 = 93% (thể tích nhận 100% liều thỏa điều kiện trên 90%). Các tiêu chuẩn phụ cũng thỏa điều kiện: độ bao phủ CI = 0,93; độ đồng nhất liều DHI = 0,57 và độ không đồng nhất liều DNR = 0,43.



Ung thư tế bào gai bờ phải lưỡi cT1N0M0 (mũi tên) trước điều trị



Hình ảnh bướt đáp ứng hoàn toàn và viêm niêm mạc 4 tuần sau xạ trị trong

Hình 3.31: Đáp ứng hoàn toàn sau xạ trị trong mô đơn thuần

Đối với mô lành, liều xạ tối đa trên 1cm xương hàm dưới (D1ccXHD) là 237cGy. Liều xạ tối đa trên 0,1cc thể tích thân não và tủy sống lần lượt là 34cGy và 38cGy. Sau thời gian 2 năm theo dõi, ghi nhận bệnh ổn định tại chỗ - tại vùng, chức năng lưỡi hoạt động bình thường, vị giác phục hồi sau 3 tháng, chỉ còn biến chứng khô miệng mức độ nhẹ tồn tại dai dẳng 2 năm sau xạ trị.

3.2.2.2 Xạ trị ngoài đơn thuần

- Máy và kỹ thuật xạ trị ngoài:

Bảng 3.30: Máy và kỹ thuật xạ trị ngoài

Máy xạ trị ngoài	n	%
Gia tốc 5	4	7
Gia tốc 1-4	45	76
Gia tốc OBI	10	17
Kỹ thuật xạ trị ngoài	n	%
3D-CRT	42	71
IMRT	16	27
VMAT	1	2
Tổng	59	100

(OBI = On-Board Imaging = Hình ảnh kiểm tra lúc xạ trị, Gia tốc 1-4 = Varian, Gia tốc 5 = Elekta)

Đối với máy xạ, đa số trường hợp (76%) xạ trị bằng máy Gia tốc 1-4 (Varian); 4 trường hợp (7%) xạ trị bằng máy Gia tốc 5 (Elekta) và 10 trường hợp (17%) xạ trị bằng máy Gia tốc có hệ thống hình ảnh kiểm tra lúc xạ trị.

Đối với kỹ thuật xạ trị, đa số trường hợp (71%) xạ trị ngoài 3D phù hợp mô đích (3D-CRT), 16 trường hợp (27%) xạ trị ngoài điều biến liều (IMRT) và một trường hợp (2%) xạ trị ngoài điều biến liều thể tích (VMAT).

Đối với mô phỏng lập kế hoạch xạ trị ngoài, 100% mô phỏng xạ trị ngoài ba chiều, không có trường hợp nào mô phỏng xạ trị ngoài hai chiều.

- Tổng liều và phân liều xạ trị ngoài:

Bảng 3.31: Tổng liều và phân liều xạ trị ngoài

Bướu	Tổng liều		Phân liều	
	Khoảng (Gy)	Trung bình (Gy)	Khoảng (Gy)	Trung bình (Gy)
T1-2	50 - 70	66	2 - 2,2	2
T3	66 - 70	70	2 - 2,3	2,1
N0	50 - 60	54	1,8 - 2	1,8
N1	66 - 70	70	2 - 2,3	2

Nhận xét:

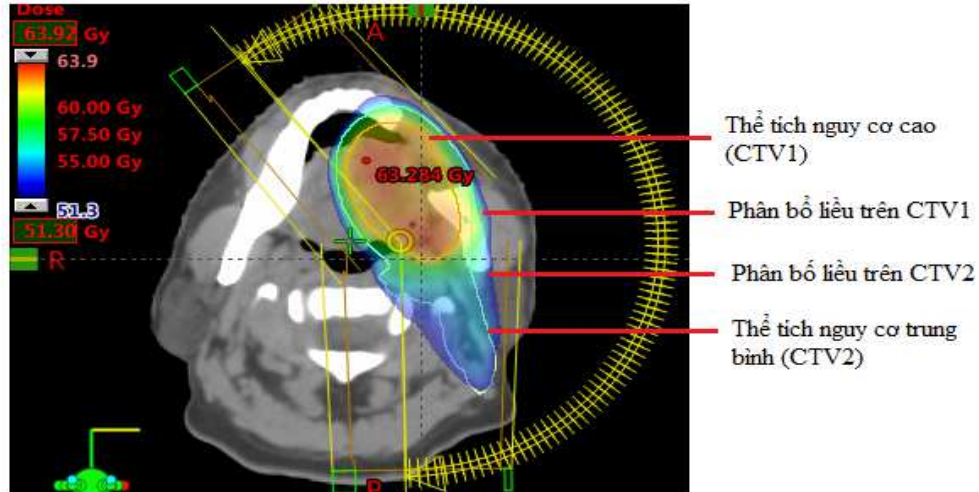
Tổng liều trung bình đối với T1-2 là 66Gy, phân liều 2 Gy

Tổng liều trung bình đối với T3 là 70Gy, phân liều 2,1Gy

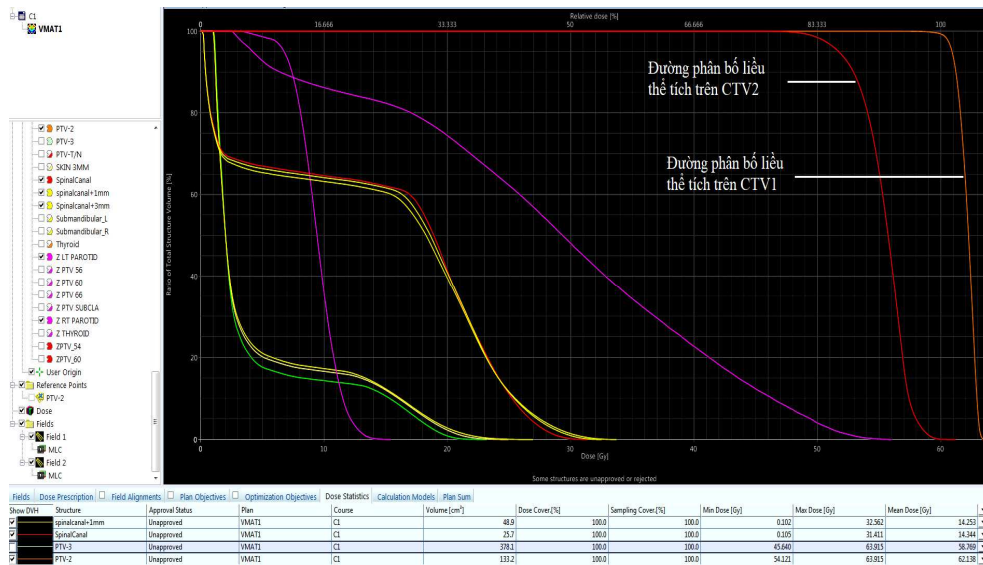
Tổng liều trung bình đối với N0 là 54Gy, phân liều 1,8Gy

Tổng liều trung bình đối với N1 là 70Gy, phân liều 2Gy

- Kết quả phân bố liều xạ trị ngoài trong nghiên cứu:



Hình 3.32: Phân bố liều sát hợp với mô đích của xạ trị ngoài VMAT



Hình 3.33: Phân bố liều – thể tích trên mô đích và mô lành

Minh họa trường hợp lâm sàng BN Đam Duy Th. nam, 42 tuổi, số hồ sơ: 1906017879. Chẩn đoán: ung thư lưỡi di động cT2N1M0. Giải phẫu bệnh: Carcinôm tế bào gai grade 2. Xạ trị ngoài kỹ thuật điều biến liều thể tích (VMAT). Kết quả phân tích biểu đồ liều thể tích (DVH) cho thấy:

Đối với CTV: 99% thể tích CTV nhận trên 93% liều; 95% thể tích CTV nhận trên 100% liều và 20% thể tích CTV nhận dưới 110% liều. Thỏa các tiêu chuẩn phụ đánh giá phân bố liều: Độ đồng nhất (HI) = 0,05; độ sát hợp (CI) = 0,86 và độ bao phủ (CR) = 98,3%.

Đối với mô lành: liều trung bình tuyến mang tai hai bên và thanh quản thấp hơn 26Gy, Dmax tủy sống và thân não thấp hơn 30Gy.

3.2.2.3. Kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị trong

❖ Xạ trị ngoài:

Như mô tả trong phần xạ trị ngoài nêu trên, chỉ khác phần tổng liều xạ trị ngoài. Tổng liều của xạ trị ngoài 50 đến 60Gy/ phân liều 2Gy tùy theo phác đồ.

❖ Xạ trị trong mô:

- Kỹ thuật cấy kim:

Tất cả các trường hợp (100%) thực hiện kỹ thuật cấy kim hình kẹp (hairpin).

Có một trường hợp bệnh nhân có bệnh hô hấp mạn nên Bác sĩ Gây mê đề nghị cho cấy kim dưới gây tê tại chỗ. Tất cả trường hợp còn lại được thực hiện dưới gây mê toàn thân qua ống nội khí quản đường mũi.

- Kỹ thuật mô phỏng:

Mô phỏng ba chiều với máy CT mô phỏng có 18/ 29 ca, chiếm 62%.

Mô phỏng hai chiều với máy soi chụp X quang có 11/29 ca, chiếm 38%.

- Số catheter hay dây áp nguồn cấy trong mô:

Bảng 3.32: Số dây áp nguồn cấy trong mô

Số kênh (catheter)	N	%
4 kênh	3	10
5 kênh	2	7
6 kênh	24	83
Tổng số	29	100

Trên 80% trường hợp sử dụng kỹ thuật 6 dây áp nguồn song song cách đều nhau.

- Khảo sát phân bố liều xạ trị trong:

Bảng 3.33: Tiêu chuẩn phân bố liều trên mô đích

Liều xạ	D90 (> 100%)	V100 (> 90%)	V150 (%)	CI (≤ 1)	DHI (≤ 0,5)	DNR (≤ 0,5)
Tối thiểu	98	88	17,7	0,88	0,17	0,3
Tối đa	135	100	83	1	0,7	0,83
Trung bình	113	96	55	0,96	0,41	0,5
Độ lệch chuẩn	10	4	16	0,04		

D90 là liều áp vào 90% thể tích; V100 là thể tích nhận 100% liều; CI (Coverage Index) độ bao phủ; DHI (Dose Homogeneity Index) độ đồng nhất liều và DNR (Dose non-uniformity ratio) độ không đồng nhất liều.

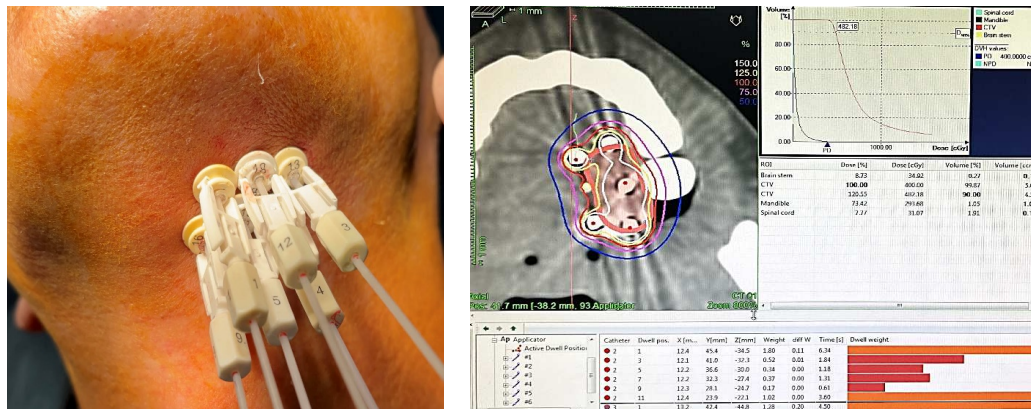
Có 19 trường hợp khảo sát phân bố liều xạ 3D kết quả phân bố liều xạ tối ưu trên mô đích: Liều trung bình của D90 = 113% và thể tích trung bình của V100 = 96%. Thỏa tiêu chí D90 > 100% (liều áp vào 90% thể tích đạt trên 100% liều chỉ định) và

V100 > 90% (thể tích nhận liều 100% đạt trên 90% thể tích). Các tiêu chuẩn phụ: Độ bao phủ (CI) = 0,96; độ đồng nhất (DHI) = 0,4; độ không đồng nhất (DNR)=0,5.

Bảng 3.34: Tiêu chuẩn đánh giá liều giới hạn mô lành

Liều xạ	D1cmXHD (≤ 200cGy)	D0,1ccTN (cGy)	D0,1ccTS (cGy)
Tối thiểu	124	24	29
Tối đa	679	53	69
Trung bình	266	37	40
Độ lệch chuẩn	117	8	12

D1cmXHD = Liều xạ trên 1cm xương hàm dưới; D0,1ccTN = Liều xạ trên 0,1cc thể tích thân não; D0,1ccTS = Liều xạ trên 0,1cc thể tích tủy sống.



A. Thủ thuật cắm kim xuyên mô B. Phân bố liều xạ ba chiều

Hình 3.34: Minh họa kết quả phân bố liều của xạ trị trong mô

Liều xạ trên mô lành: Liều xạ trung bình trên 1cm xương hàm dưới (D1cc XHD) còn cao 266cGy. Liều xạ trung bình trên 0,1cc thể tích thân não và tủy sống lần lượt là 37cGy (± 8) và 40cGy (± 12)

- Liều và phân liều xạ trị:

Sau xạ trị ngoài tổng liều 50 - 60Gy + tăng cường (boost) bằng xạ trị trong mô thêm 16 - 20Gy.

Bảng 3.35: Phác đồ xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô

Liều XTT & XTN	BED	EQD2	N	%
16Gy/4Gy & 60Gy/2Gy	94,4Gy	78,7Gy	12	41
20Gy/4Gy & 50Gy/2Gy	88Gy	73,3Gy	17	59
Tổng số			29	100

(XTN = xạ trị ngoài, XTT = xạ trị trong)

Có 41% trường hợp sử dụng phác đồ xạ trị ngoài 60Gy/ 2Gy + xạ trị trong mô 16Gy/ 4Gy, hai phân liều mỗi ngày trong 2 ngày. Liều hiệu dụng sinh học (BED) và liều tương đương 2Gy (EQD2) lần lượt là 94,4Gy và 78,7 Gy.

Có 59% trường hợp sử dụng phác đồ xạ trị ngoài 50Gy/ 2Gy + xạ trị trong mô 20Gy, phân liều 4Gy, hai phân liều mỗi ngày trong 2,5 ngày. Liều hiệu dụng sinh học (BED) và liều tương đương 2Gy (EQD2) lần lượt là 88Gy và 73,3Gy.

3.2.3. Đáp ứng sau xạ trị

3.2.3.1. Phương thức đánh giá đáp ứng

Bảng 3.36: Phương thức đánh giá đáp ứng

	Lâm sàng		Soi TMH		Siêu âm		Chụp cắt lớp		Cộng hưởng từ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Có	60	100	52	87	42	70	25	42	9	15
Không			8	13	18	30	35	58	51	85

Đánh giá đáp ứng dựa trên lâm sàng 100%, nội soi tai mũi họng 87%, siêu âm vùng cổ 70%, chụp cắt lớp điện toán 42% và chụp cộng hưởng từ 15%.

3.2.3.2. Đáp ứng ngay sau kết thúc xạ trị

Bảng 3.37: Đáp ứng ngay sau xạ trị

Đáp ứng	Bướu		Hạch		Đáp ứng chung	
	n	%	n	%	n	%
Một phần	17	28	5	26	17	28
Hoàn toàn	43	72	14	74	43	72
Tổng	60	100	19	100	60	100

Ngay sau kết thúc xạ trị: Đáp ứng hoàn toàn của bướu 72%, của hạch 74%.

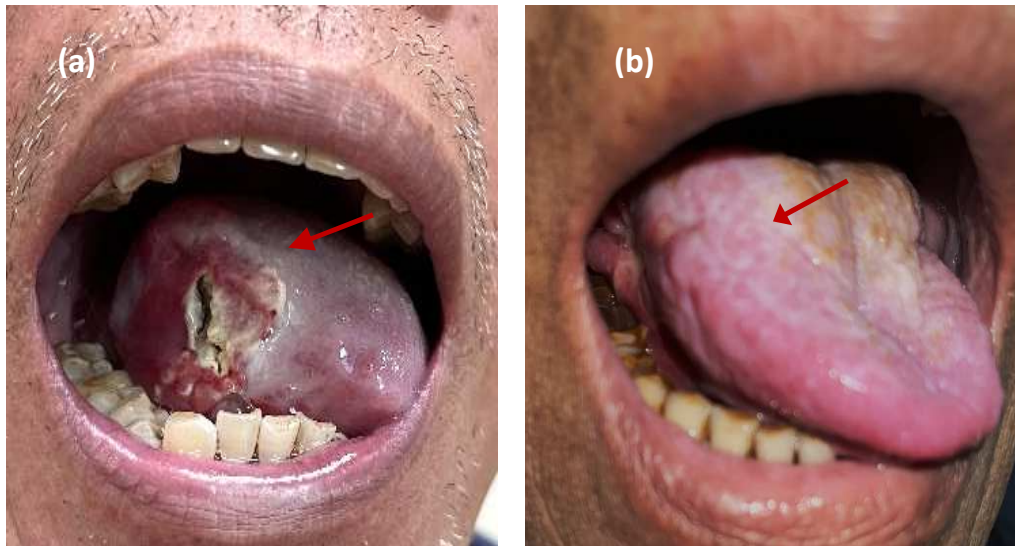
Đáp ứng hoàn toàn chung cả bướu và hạch 72%, đáp ứng một phần 28%.

3.2.3.3. Đáp ứng sau xạ trị 3-6 tháng

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

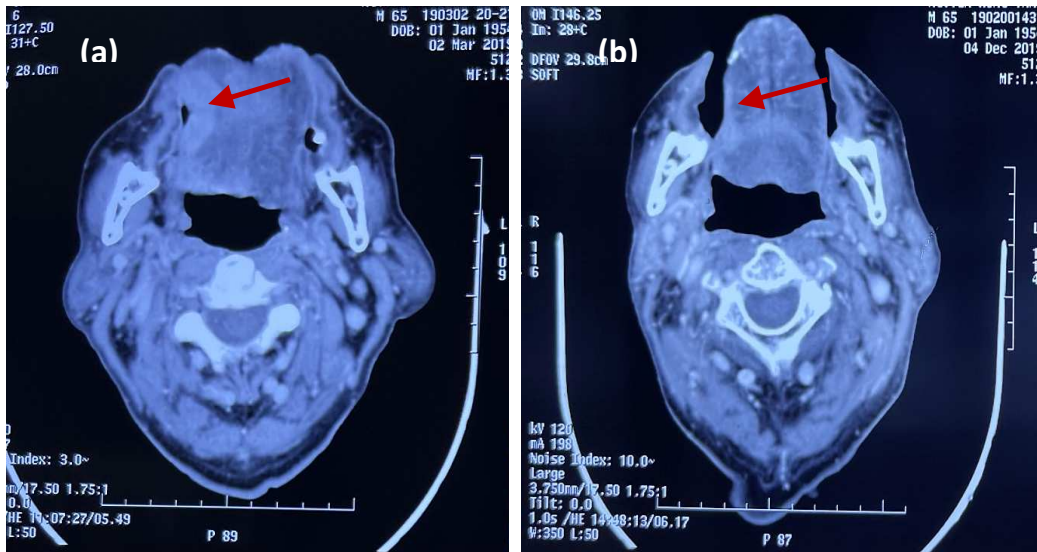
Đáp ứng	Bướu		Hạch		Đáp ứng chung	
	n	%	n	%	n	%
Tiến triển	10	17	2	10	10	17
Một phần	6	10	0	0	6	10
Hoàn toàn	44	73	17	90	44	73
Tổng	60	100	19	100	60	100

Sau xạ trị 3-6 tháng: Đáp ứng hoàn toàn bướu 73%, hạch 90%. Đáp ứng hoàn toàn chung cả bướu và hạch 73%, đáp ứng một phần 10% và bệnh tiến triển 17%.
HÌNH ẢNH MINH HỌA ĐÁP ỨNG HOÀN TOÀN



(a) Chồi loét bờ phải lưỡi trước điều trị. (b) Bờ phải lưỡi 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) Bờ phải lưỡi sau điều trị 6 tháng

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

Minh họa trường hợp lâm sàng đáp ứng hoàn toàn: Bệnh nhân Nguyễn Hồng T, 65 tuổi, SHS: 1902001431. Chẩn đoán: Ung thư bờ phải lưỡi T3N1M0 – Giai đoạn III. Giải phẫu bệnh: Carcinôm tế bào gai grade 1. Điều trị: Xạ trị triệt để tổng liều 70Gy/ 35 lần. Bệnh nhân được đánh giá lâm sàng và chụp cắt lớp điện toán trước điều trị và sau điều trị 6 tháng. Hình ảnh cho thấy đáp ứng hoàn toàn.

3.2.4. Kiểm soát tại chỗ tại vùng

3.2.4.1. Bệnh tiến triển ngay sau điều trị

Trong thời gian theo dõi dưới 6 tháng sau khi kết thúc xạ trị, có 16 trường hợp bệnh tiến triển ngay sau điều trị hay thất bại điều trị chiếm 27% và 44 trường hợp còn lại bệnh ổn định chiếm 73%.

3.2.4.2. Tái phát tại chỗ - tại vùng hoặc di căn xa

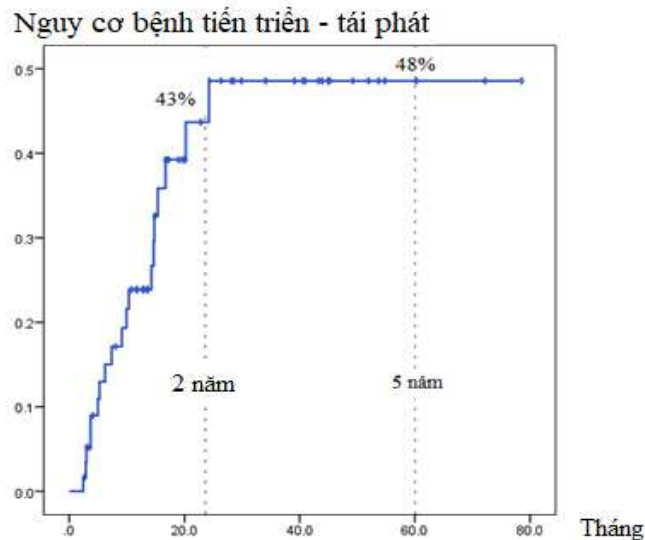
Trong 44 trường hợp bệnh ổn định được tiếp tục theo dõi, thời gian theo dõi trung vị 16 tháng, gần nhất 6 tháng, lâu nhất 78 tháng. Chúng tôi ghi nhận tình trạng tái phát tại chỗ - tại vùng hoặc di căn xa như sau:

Bảng 3.39: Tình trạng bệnh tái phát hoặc di căn xa

Tình trạng	Tái phát		Di căn xa	
	n	%	n	%
Có	3	7	0	0
Không	41	93	60	100
Tổng	44	100	60	100

- Tái phát tại chỗ - tại vùng có 3 trường hợp (7%) và 41 trường hợp bệnh tiếp tục ổn định tại chỗ - tại vùng (93%).
- Không có trường hợp nào di căn xa sau điều trị trong thời gian theo dõi.

3.2.4.3. Nguy cơ tiến triển – tái phát sau xạ trị



Biểu đồ 3.5: Nguy cơ bệnh tiến triển, tái phát tại chỗ - tại vùng sau xạ trị

Mô tả tình trạng bệnh tiến triển và tái phát sau xạ trị dưới dạng biểu đồ Kaplan Meier nghịch, chúng tôi ghi nhận nguy cơ bệnh tiến triển – tái phát tại chỗ tại vùng như sau: Số trường hợp tiến triển, tái phát là 19 ca, tỉ lệ bệnh tiến triển, tái phát là 31,7%. Nguy cơ tiến triển, tái phát tại chỗ tại vùng 2 và 5 năm là 43% và 48%.

3.2.4.4. *Tương quan bệnh tiến triển - tái phát với giai đoạn bệnh*

Bảng 3.40: Tương quan bệnh tiến triển – tái phát với giai đoạn

Giai đoạn		Tiến triển - tái phát		Tổng
		Có	Không	
I	n	0	4	5
	%	0	100	100
II	n	3	11	14
	%	21,5	78,5	100
III	n	16	26	42
	%	38	62	100
Tổng	n	19	41	60
	%	32	68	100

Tỉ lệ tiến triển - tái phát theo giai đoạn I, II và III lần lượt là 0%, 21% và 38%. Như vậy, giai đoạn càng cao tỉ lệ bệnh tiến triển - tái phát càng cao, tuy nhiên mối tương quan chưa đạt ý nghĩa thống kê với $p = 0,19$.

3.2.4.5. *Tương quan bệnh tiến triển, tái phát với kỹ thuật hoặc gián đoạn xạ trị*

Bảng 3.41: Tương quan bệnh tiến triển - tái phát với kỹ thuật hoặc ngưng xạ trị

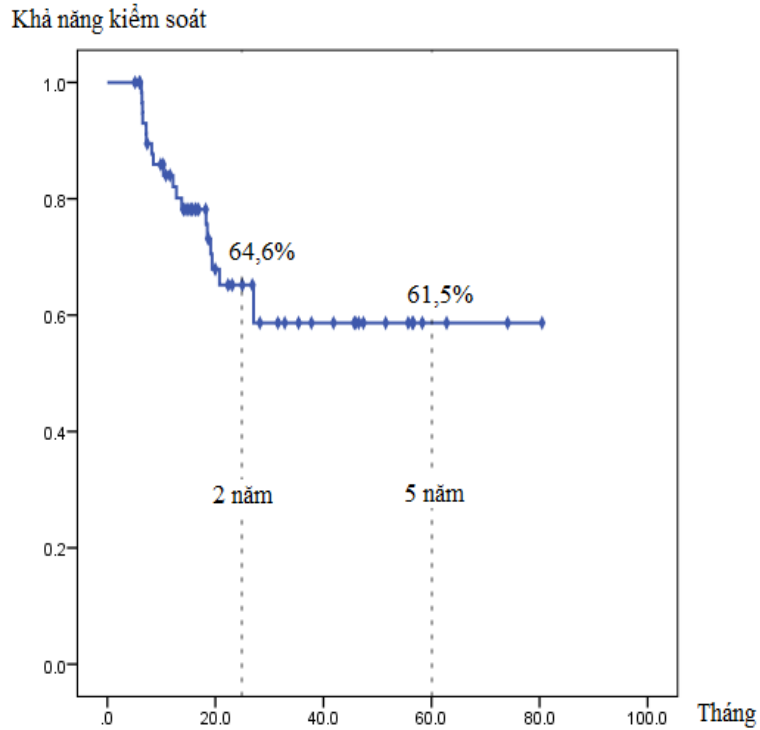
Tương quan			Tiến triển - tái phát		Tổng
			Có	Không	
Máy xạ trị	Gia tốc 5	n	2	2	4
		%	50	50	100
	Gia tốc 1-4	n	14	31	45
		%	31	69	100
	Gia tốc OBI	n	3	7	10
		%	30	70	100
Kỹ thuật xạ trị	3D-CRT	n	13	29	42
		%	31	69	100
	IMRT	n	6	10	16
		%	37,5	62,5	100
	VMAT	n	0	1	1
		%	0	100	100
Gián đoạn xạ trị	Có	n	17	31	48
		%	35,5	64,5	100
	Không	n	2	9	11
		%	18	82	100
Tổng	n	19	40	59	
	%	32	68	100	

(OBI = On-Board Imaging = Hình ảnh kiểm tra lúc xạ trị, Gia tốc 1-4 = Varian, Gia tốc 5 = Elekta)

Không có mối tương quan giữa bệnh tiến triển - tái phát đối với việc lựa chọn loại máy xạ trị, kỹ thuật xạ trị và gián đoạn thời gian xạ trị, $p > 0,05$.

3.2.4.6. Khả năng kiểm soát tại chỗ tại vùng

Số trường hợp ổn định tại chỗ tại vùng có 41 ca. Kiểm soát tại chỗ tại vùng: 68,3%. Khả năng kiểm soát tại chỗ - tại vùng sau xạ trị 2 năm và 5 năm lần lượt là 64,6% và 61,5%.



Biểu đồ 3.6: Khả năng kiểm soát tại chỗ tại vùng

3.2.4.7. Kiểm soát tại chỗ - tại vùng bươu nguyên phát

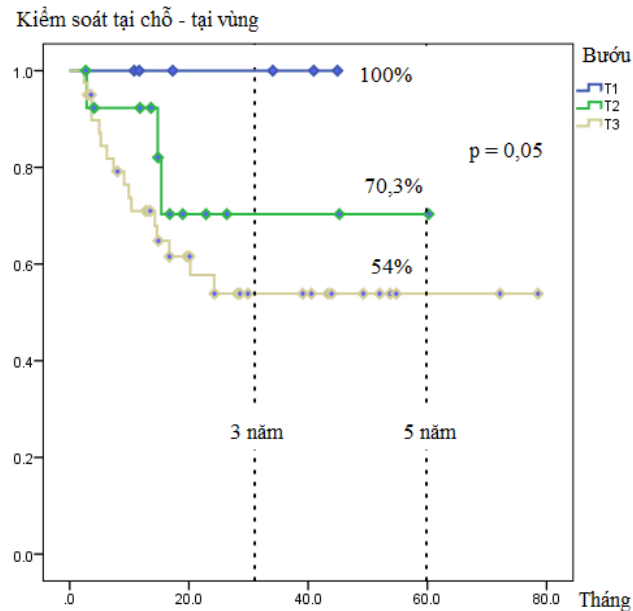
Khi so sánh kiểm soát tại chỗ - tại vùng 3 và 5 năm của bươu nguyên phát T1, T2 và T3, chúng tôi ghi nhận sau:

Bảng 3.42: Kiểm soát tại chỗ - tại vùng theo bươu nguyên phát

Bươu nguyên phát (T)	Bệnh ổn định		Độ lệch chuẩn (%)
	N	%	
T1	6	100	0
T2	14	78,6	14
T3	40	60	9

Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ - tại vùng đối với T1,2,3 lần lượt là 100%; 78,6% và 60%. Biểu đồ cho thấy khả năng kiểm soát tại chỗ tại vùng đối với T1, T2 và T3 lần lượt là 100%, 70,3% và 54%.

Log rank: $\chi^2 = 3,6$; độ tự do = 1; ứng với giá trị $p = 0,05$. Bướu xếp hạng càng cao thì xu hướng kiểm soát tại chỗ tại vùng càng giảm.



Biểu đồ 3.7: Kiểm soát tại chỗ - tại vùng theo bướu nguyên phát

3.2.5. Điều trị bệnh tái phát hoặc tiến triển

3.2.5.1. Phẫu thuật và/ hoặc hóa trị

Bảng 3.43: Phẫu thuật và/ hoặc hóa trị bệnh tiến triển và tái phát

Phẫu thuật	n	%
Phẫu thuật	3	16
Hóa trị	5	26
Phẫu + hóa trị	4	21
Không điều trị	7	37
Tổng	19	100

Trong 19 trường hợp bệnh tái phát hoặc tiến triển, có 3 trường hợp được phẫu thuật cứu vớt (16%), 5 trường hợp được hóa trị triệu chứng (26%), 4 trường hợp phẫu thuật + hoá trị (21%) và 7 trường hợp từ chối điều trị tiếp (37%).

○ Hóa trị:

Có 9 trường hợp hóa trị triệu chứng bệnh tiến triển, phác đồ là PF, TC hoặc Pacitaxel, số chu kỳ từ 2-3 chu kỳ.

○ Phẫu thuật

Trong 7 trường hợp phẫu thuật cứu vớt có 5 trường hợp cắt rộng bướu, 2 trường hợp cắt rộng cả bướu và hạch. Trung vị thời gian từ khi kết thúc xạ trị đến khi phẫu thuật 5 tháng.

Bảng 3.44: Phẫu thuật bệnh tiến triển

Lý do phẫu thuật	n	%
Bướu tái phát	2	29
Bệnh tiến triển	5	71
Phương pháp phẫu thuật	n	%
Cắt rộng bướu	5	71
Cắt rộng bướu và hạch	2	29

3.2.5.2. Kiểm soát bệnh sau hóa trị và/ hoặc phẫu thuật

Trong 12 trường hợp bệnh tiến triển được điều trị tiếp tục bằng phẫu thuật và/ hoặc hóa trị, chúng tôi ghi nhận kiểm soát tại chỗ tại vùng như sau:

- Trung vị thời gian theo dõi 9 tháng, ngắn nhất 2 tháng, dài nhất 16 tháng.
- Kiểm soát tại chỗ tại vùng 2 năm:

Bệnh ổn định sau phẫu thuật hoặc hóa trị 2 năm có 1/12 trường hợp (8%)

Bệnh tiếp tục tiến triển có 11/12 trường hợp (92%)

3.3. BIẾN CHỨNG CỦA XẠ TRỊ VÀ CHỨC NĂNG LƯỖI SAU XẠ TRỊ

3.3.1. Biến chứng sớm

Trong 60 trường hợp nghiên cứu, có 1 trường hợp xạ trị trong mô đơn thuần được mô tả trong phần biến chứng liên quan xạ trị trong mô, còn lại 59 trường hợp có xạ trị ngoài đơn thuần hoặc kết hợp được ghi nhận biến chứng sớm của xạ trị.

3.3.1.1. Biến chứng sớm khi kết thúc xạ trị

Bảng 3.45: Biến chứng sớm khi kết thúc xạ trị

Biến chứng sớm (N = 59)	Bình thường		Độ 1		Độ 2		Độ 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nôn	47	79,7	11	18,6	1	1,7		
Chán ăn	2	3,4	51	86,4	6	10,2		
Khô miệng sớm	1	1,7	58	98,3				
Viêm niêm mạc			10	17	41	69,5	8	13,5
Viêm da			50	84,8	8	13,5	1	1,7
Viêm tuyến nước bọt	55	93,3	4	6,7				

Ngay sau kết thúc xạ trị ghi nhận phần lớn có biến chứng sớm mức độ nhẹ hoặc trung bình khi vừa kết thúc xạ trị, không có trường hợp nào biến độ 4 trở lên.

Nôn và buồn nôn mức độ 1-2 chiếm 20%. Chán ăn độ 1-2 chiếm 96,6%.

Khô miệng sớm mức độ nhẹ độ 1 chiếm đại đa số 98%. Viêm niêm mạc miệng độ 1-2 chiếm 86,5% và độ 3 chiếm 13,5%. Viêm da độ 1-2 chiếm 98,3% và viêm độ 3 chiếm 1,7%. Viêm sung tuyến nước bọt hiếm gặp chỉ có 6,7% trường hợp.

3.3.1.2. Biến chứng sớm sau xạ trị 3 tháng

Bảng 3.46: Biến chứng sớm sau xạ trị 3 tháng

Biến chứng 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 sớm	3	5	48	81,5	8	13,5
Viêm niêm mạc	49	83	10	17		
Viêm da	51	86,4	8	13,6		
Viêm tuyến nước bọt	58	98,3	1	1,7		

Sau xạ trị 3 tháng ghi nhận phần lớn biến chứng sớm phục hồi về bình thường và không có trường hợp nào biến chứng độ 3 trở lên, trong đó: Nôn và buồn nôn mức độ 1 giảm còn 1,7%. Chán ăn độ 1-2 giảm còn 37%. Khô miệng sớm có xu hướng gia tăng: độ 1 có 81,5% và độ 2 có 13,5%. Viêm niêm mạc miệng độ 1 giảm còn 17%. Viêm da độ 1 giảm còn 13%. Viêm sung tuyến nước bọt mức độ 1 giảm còn 1,7%

3.3.2. Biến chứng muộn

3.3.2.1. Biến chứng muộn sau xạ trị 6 – 12 tháng

Trong 60 trường hợp chúng tôi ghi nhận biến chứng muộn xạ trị của 57 trường hợp. Ba trường hợp không ghi nhận được có một trường hợp xạ trị trong mô đơn thuần và 2 trường hợp thời gian theo dõi sau điều trị nhỏ hơn 6 tháng.

Bảng 3.47: Biến chứng muộn sau xạ trị 6 – 12 tháng

Biến chứng muộn (N = 57)	Bình thường		Độ 1		Độ 2		Độ 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Khô miệng	2	3,6	33	58	21	36,6	1	1,8
Xơ chai vùng cổ	29	50	26	46,4	2	3,6		
Sâu răng	55	96,4	2	3,6				
Khít hàm	56	98,2	1	1,8				
Hoại tử mô mềm	56	98,2	1	1,8				
Thay đổi sắc tố	57	100						
Hoại tử xương hàm	57	100						

Khô miệng nhẹ - trung bình (độ 1-2) là biến chứng thường gặp nhất, tỉ lệ 94,6%

Khô miệng nặng (độ 3) có một trường hợp, chiếm tỉ lệ 1,8%

Xơ chai vùng cổ nhẹ - trung bình (độ 1-2), chiếm tỉ lệ 50%

Biến chứng muộn hiếm gặp: sâu răng 3,6%; khít hàm 2%; hoại tử mô mềm 2%

3.3.2.2. Biến chứng muộn sau xạ trị 1 – 2 năm

Trong 60 trường hợp nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận biến chứng muộn sau xạ trị 1-2 năm của 43 trường hợp. Có 17 trường hợp không ghi nhận được biến chứng muộn sau xạ trị 1-2 năm bao gồm 1 trường hợp xạ trị trong mô đơn thuần, 5 trường hợp bệnh tiến triển hoặc tái phát được điều trị tiếp tục bằng phẫu thuật và/ hoặc xạ trị và 11 trường hợp có thời gian theo dõi nhỏ hơn 12 tháng.

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

Biến chứng 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 mềm	42	97,5	1	2,5		
Hoại tử xương hàm	42	97,5	1	2,5		
Khít hàm	43	100				
Thay đổi sắc tố	43	100				

Khô miệng nhẹ - trung bình (độ 1-2) là biến chứng thường gặp nhất, tỉ lệ 88%

Khô miệng nặng (độ 3) có hai trường hợp, chiếm tỉ lệ 5%

Xơ chai vùng cổ mức độ nhẹ - trung bình chiếm tỉ lệ 46,5%

Một trường hợp xơ chai nặng chiếm tỉ lệ 2,5%

Hoại tử mô mềm và xương hàm mỗi biến chứng có 1 trường hợp (2,5%)

3.3.3. Biến chứng liên quan xạ trị trong mô

- Hình ảnh minh họa biến chứng xạ trị trong mô



Biến chứng chảy máu sau rút kim: chảy máu thường xảy ra qua lỗ kim do catheter làm tổn thương mạch máu khi tháo. Chảy máu thường nhẹ, bên trong lưỡi hoặc ngoài da. Chảy máu tự cầm hoặc khi băng ép gạc vào lỗ kim bên trong và bên ngoài khoảng 8-10 phút.

Hình 3.37: Biến chứng chảy máu sau tháo kim

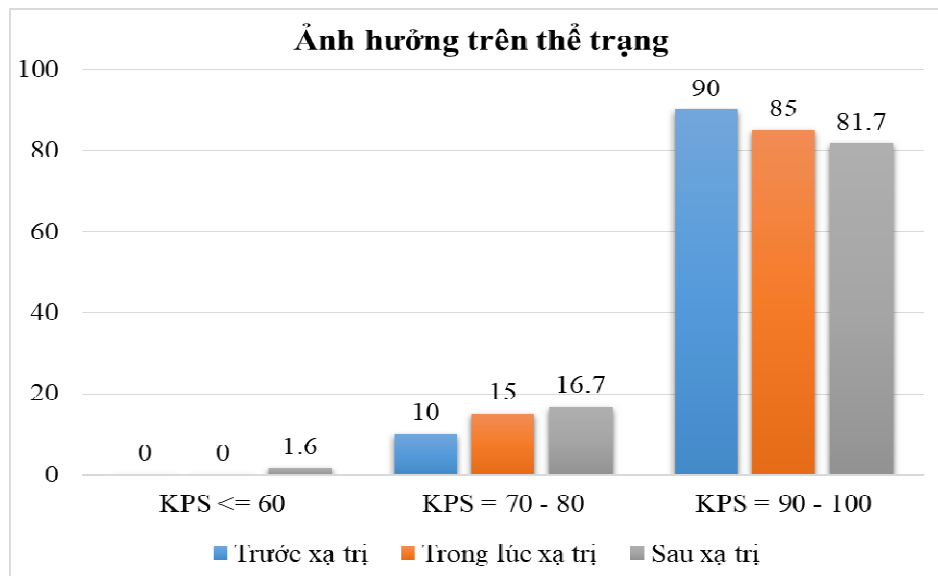
- Tỷ lệ biến chứng của xạ trị trong mô

Bảng 3.49: Biến chứng của xạ trị trong mô

Biến chứng N = 30	Có		Không	
	n	%	n	%
Chảy máu	3	10	27	90
Nhiễm trùng	1	3,3	29	96,7
Tuột catheter			30	100
Viêm loét	2	6,6	28	93,4

Biến chứng của xạ trị trong hiếm gặp, trong đó chảy máu sau tháo kim có 3 trường hợp (10%); nhiễm trùng có một trường hợp (3%) và viêm loét tại chỗ cắm kim có 2 trường hợp (7%). Không có trường hợp nào bị tuột catheter hoặc dây áp nguồn.

3.3.4. Ảnh hưởng của xạ trị trên thể trạng



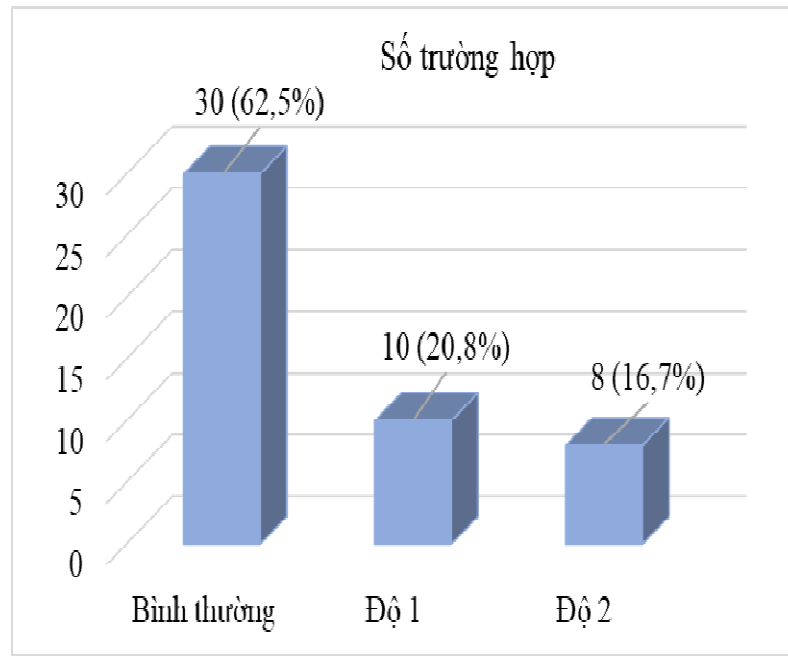
Biểu đồ 3.8: Ảnh hưởng thể trạng trong và sau xạ trị

Xạ trị ảnh hưởng trực tiếp đến thể trạng bệnh nhân, ghi nhận thể trạng trước, trong và sau xạ trị có xu hướng giảm dần: trước xạ trị thể trạng khá (KPS = 90-100) chiếm 90%, trong lúc điều trị giảm 85% và sau xạ trị 3 tháng còn 82%.

3.3.5. Bảo tồn chức năng lưỡi sau xạ trị

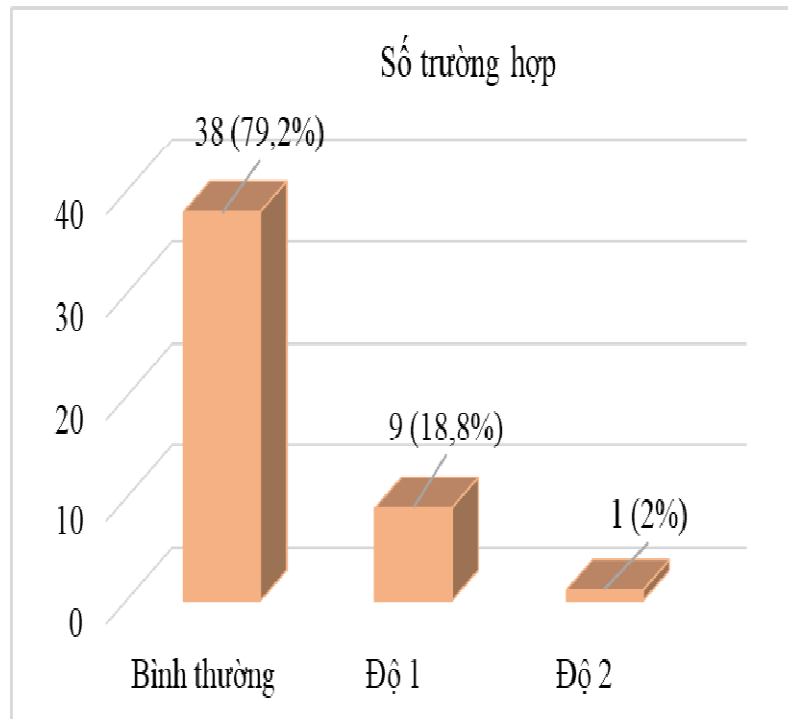
3.3.5.1. Chức năng vận động của lưỡi

Sau xạ trị, đa số trường hợp (83%) vận động lưỡi bình thường hoặc chỉ hạn chế nhẹ, trong đó, vận động lưỡi bình thường 62,5% và hạn chế vận động nhẹ (độ 1) 20,8%. Những trường hợp còn lại hạn chế mức độ trung bình (độ 2) 16,7%.



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

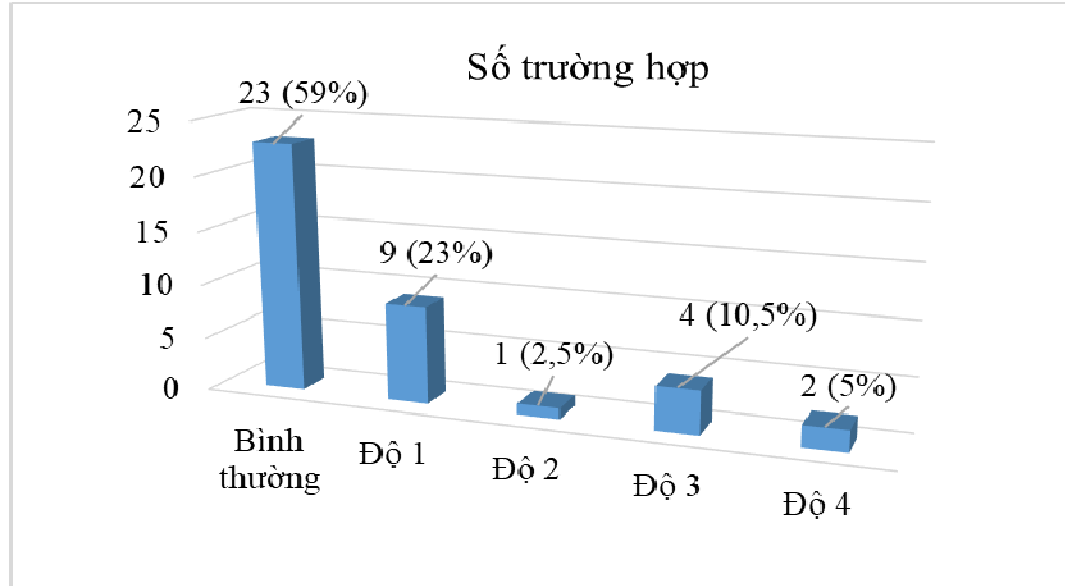
3.3.5.2. Chức năng vị giác



Biểu đồ 3.10: Thay đổi vị giác sau xạ trị

Đối với chức năng vị giác chúng tôi ghi nhận, sau xạ trị 3 – 6 tháng phần lớn trường hợp vị giác phục hồi về bình thường (80%), những trường hợp còn lại (20%) mất vị giác thoáng qua hoặc mất vị giác trung bình, những trường hợp này tiếp tục phục hồi sau xạ trị trên 6 tháng.

3.3.5.3. Chức năng nuốt



Biểu đồ 3.11: Chức năng nuốt sau xạ trị

Kết quả ghi nhận chức năng nuốt như sau:

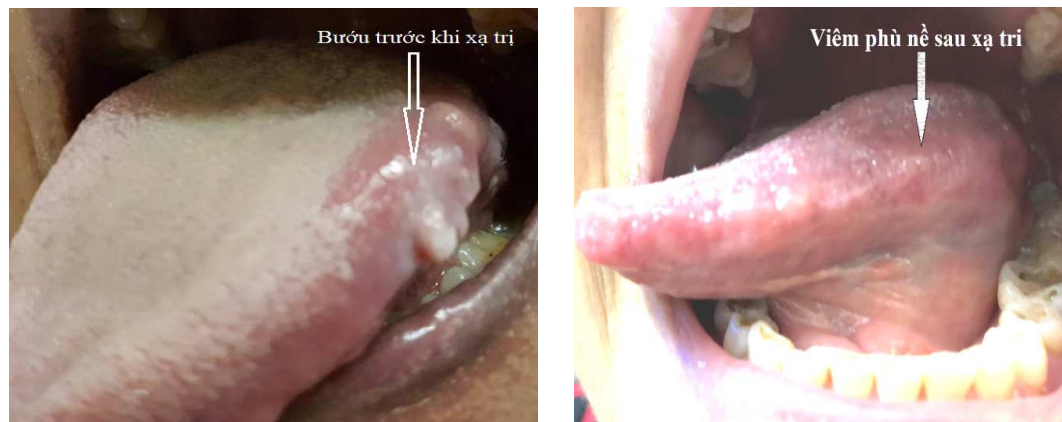
Hơn phân nửa trường hợp bệnh nhân nuốt hoàn toàn bình thường (59%).

Khó nuốt độ 1, khó nuốt thức ăn đặc, có 9 trường hợp (23%).

Khó nuốt độ 2, khó nuốt thức ăn hỗn hợp đặc và loãng, có 1 trường hợp (2,5%).

Khó nuốt độ 3, khó nuốt thức ăn lỏng, có 4 trường hợp (10,5%).

Khó nuốt độ 4, không nuốt được gì và cần nuôi ăn liên tục qua ống thông dạ dày hoặc mở dạ dày ra da, có 2 trường hợp (5%).



A. Bướu trước xạ trị

B. Đáp ứng hoàn toàn sau xạ trị

Hình 3.38: Hiệu quả bảo tồn chức năng lưỡi sau xạ trị

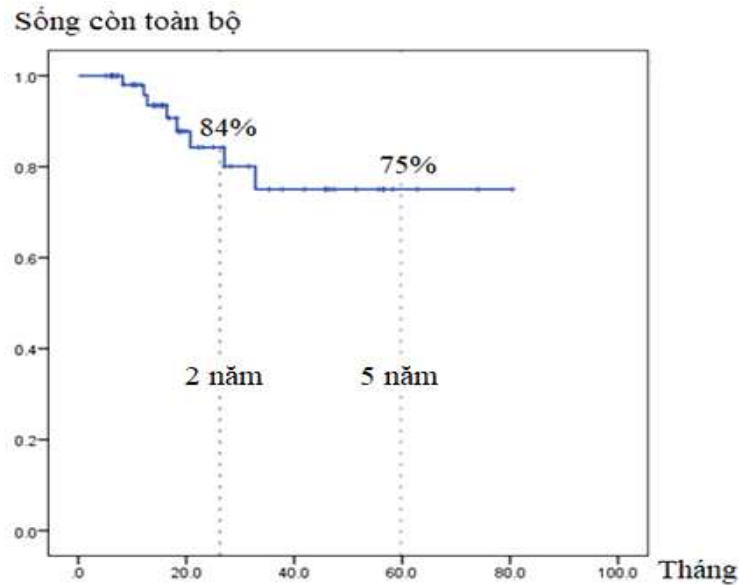
Minh họa trường hợp bảo tồn lưỡi sau xạ trị: Bệnh nhân Trần Thị Thu H. nữ, 1964. SHS: 17141903. Chẩn đoán ung thư bờ trái lưỡi T1N0. Giải phẫu bệnh: Carcinôm tế bào gai grade 2. Bướu kích thước nhỏ có khả năng xạ trị bảo tồn cao. Sau xạ trị một tháng, bướu đáp ứng hoàn toàn với chức năng lưỡi bình thường.

3.4. SỐNG CÒN TOÀN BỘ VÀ KHÔNG BỆNH 2 NĂM VÀ 5 NĂM

3.4.1. Sống còn toàn bộ

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

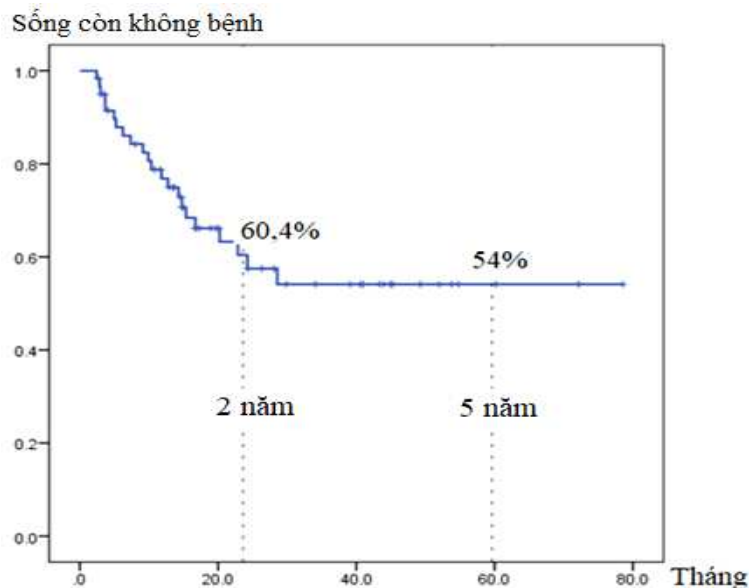
- Số trường hợp sống là 52 chiếm 86,7%, số trường hợp tử vong là 8 chiếm 13,3%
- Kết quả tỉ lệ sống còn toàn bộ 2 năm là 84% (± 6) và 5 năm là 75% (± 8)



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

3.4.2. Sống còn không bệnh

- Số trường hợp không bệnh tiến triển là 38 trường hợp chiếm 63,3%; số trường hợp tử vong hoặc sống nhưng bệnh tiến triển là 22 trường hợp chiếm 36,7%.
- Kết quả tỉ lệ sống còn không bệnh 2 năm là 60,4% (± 7) và 5 năm là 54% (± 8)



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

3.4.3. Yếu tố ảnh hưởng tiên lượng sống còn

3.4.3.1. Sống còn theo tuổi

So sánh sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm theo tuổi, chúng tôi chia hai nhóm tuổi: nhóm I nhỏ hơn hoặc bằng 50 tuổi và nhóm II trên 50 tuổi.

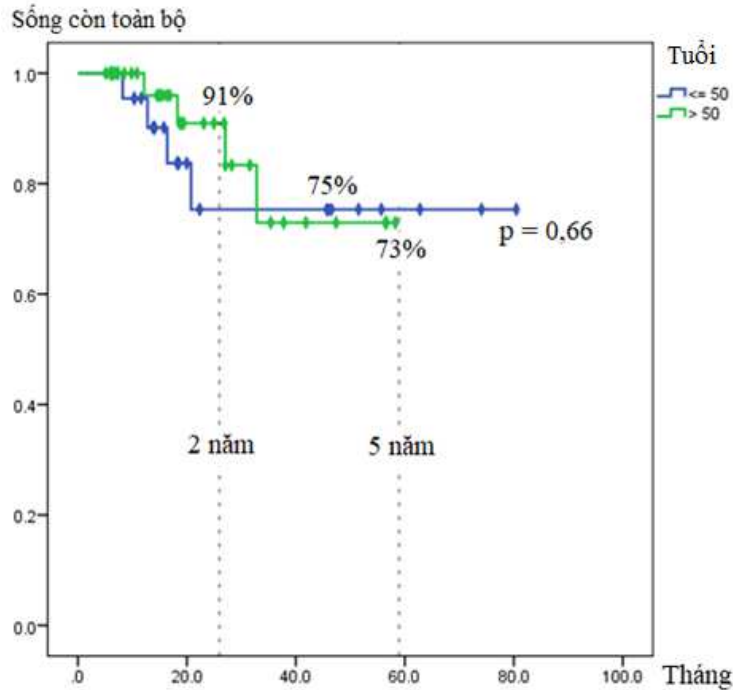
- Diễn biến số trường hợp sống theo nhóm tuổi như sau:

Bảng 3.50: Diễn biến số trường hợp sống theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số ca theo nhóm tuổi (n)	Số ca tử vong (n)	Số ca sống	
			n	%
Nhỏ hơn bằng 50	25	4	21	84
Trên 50	35	4	31	88,6
Tổng số	60	8	52	86,7

Số trường hợp sống ở nhóm nhỏ hơn bằng 50 tuổi chiếm 84% và trên 50 tuổi chiếm 88,6%. Kết quả sau khi phân tích biểu đồ Kaplan Meier:

- Sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm nhóm nhỏ hơn bằng 50 tuổi là 75,3% (± 11).
Sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm nhóm trên 50 tuổi là 91% (± 6) và 73% (± 12).
- Log rank: $\chi^2 = 0,19$; độ tự do = 1; ứng với giá trị p = 0,66. Sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm đối với nhóm nhỏ hơn bằng 50 tuổi và lớn hơn 50 tuổi khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.



Biểu đồ 3.14: Sống còn toàn bộ theo tuổi

3.4.3.2. Sống còn theo giới

So sánh sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm theo giới, chúng tôi ghi nhận:

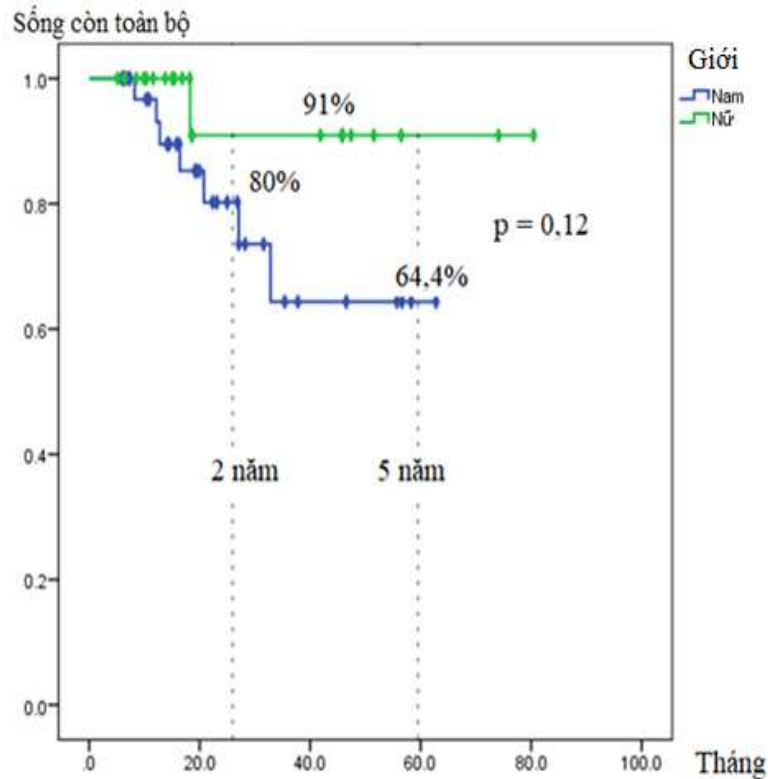
- Diễn biến số trường hợp sống theo giới:

Bảng 3.51: Diễn biến số trường hợp sống theo giới

Giới	Số ca theo giới	Số ca tử vong	Số ca sống	
	(n)	(n)	n	%
Nam	38	7	31	81,6
Nữ	22	1	21	95,5
Tổng số	60	8	52	86,7

Số trường hợp sống ở nam giới chiếm 81,6% và ở nữ giới chiếm 95,5%.

- Kết quả sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm của nam giới là 80% (± 8) và 64,4% (± 12). Sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm của nữ giới là 91% (± 9).
- Log rank: $\chi^2 = 2,36$; độ tự do = 1; ứng với giá trị $p = 0,12$. Sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm của nữ giới có xu hướng cao hơn của nam giới, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.15: Sống còn toàn bộ theo giới

3.4.3.3. Sống còn theo dạng đại thể

So sánh sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm theo dạng đại thể, chúng tôi ghi nhận:

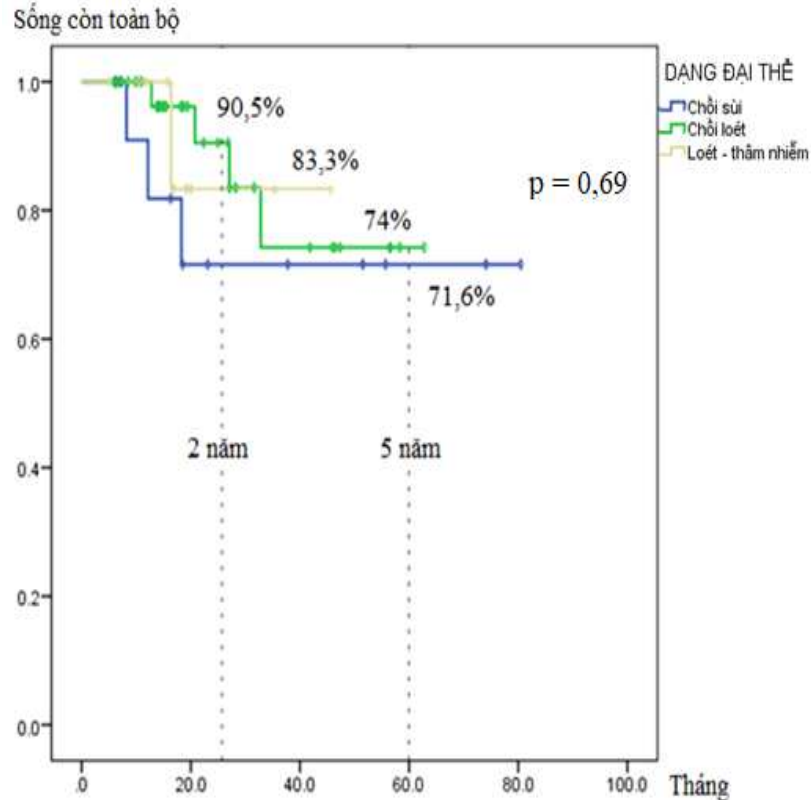
- Diễn biến số trường hợp sống theo dạng đại thể:

Bảng 3.52: Diễn biến số trường hợp sống theo dạng đại thể

Dạng đại thể	Số ca theo dạng	Số ca tử vong	Số ca sống	
	đại thể (n)	(n)	n	%
Chồi - sùi	15	3	12	80
Chồi - loét	35	4	31	88,6
Loét - thâm nhiễm	10	1	9	90
Tổng số	60	8	52	86,7

Số trường hợp sống đối với dạng chồi – sùi chiếm 80%; dạng chồi – loét chiếm 88,6% và dạng loét – thâm nhiễm chiếm 90%.

- Kết quả sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm dạng chồi – sùi là 71,6% (± 14); dạng chồi – loét là 90,5% (± 7) và 74% (± 12). Sống còn toàn bộ 2 năm dạng loét – thâm nhiễm là 83% (± 15).
- Log rank: $\chi^2 = 0,73$; độ tự do = 2; ứng với giá trị $p = 0,69$. Sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm theo các dạng đại thể khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



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

3.4.3.4. Sống còn theo grade mô học

Khi so sánh sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm theo grade mô học, chúng tôi chia hai nhóm là grade thấp (grade 1) và grade cao (grade 2 và 3).

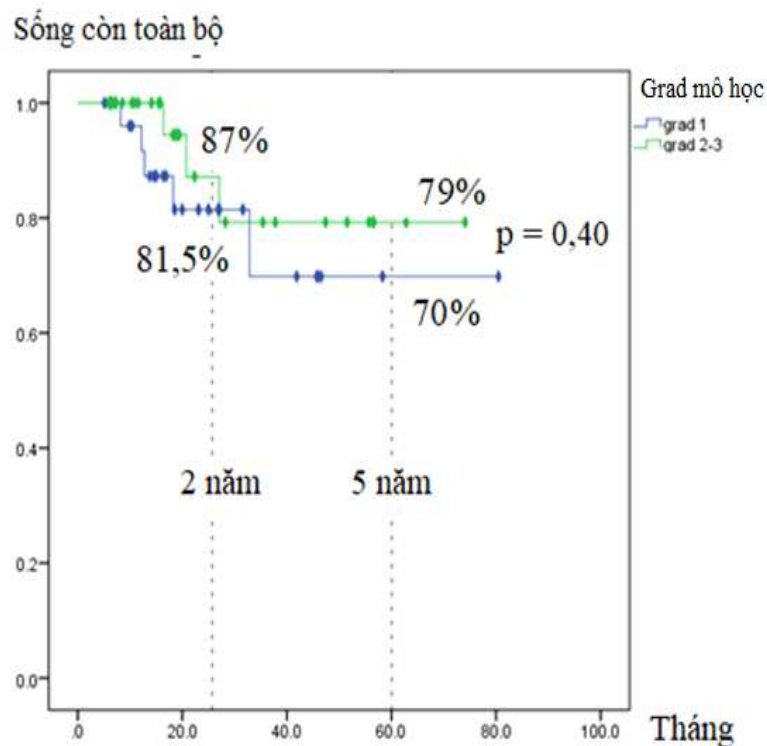
- Diễn biến số trường hợp sống theo grade mô học:

Bảng 3.53: Diễn biến số trường hợp sống theo grade mô học

Grade mô học	Số ca theo theo grade mô học (n)	Số ca tử vong (n)	Số ca sống	
			n	%
Grade thấp	29	5	24	82,8
Grade cao	31	3	28	90,3
Tổng số	60	8	52	86,7

Số trường hợp sống đối với grade thấp chiếm 82,8% và grade cao chiếm 90,3%.

- Kết quả sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm đối với grade thấp là 81,5% (± 9) và 70% (± 13); đối với grade cao là 87% (± 9) và 79% (± 11).
- Log rank: $\chi^2 = 0,68$; độ tự do = 1; ứng với giá trị $p = 0,40$. Nhóm grade cao có xu hướng tiên lượng tốt hơn nhóm grade thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



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

3.4.3.5. Sống còn theo độ sâu xâm lấn

So sánh sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm theo độ sâu xâm lấn của bướu (DOI), chúng tôi chia hai nhóm độ sâu xâm lấn:

Nhóm I: Độ sâu xâm lấn (DOI) ≤ 1 cm

Nhóm II: Độ sâu xâm lấn (DOI) > 1 cm

- Diễn biến số trường hợp sống theo độ sâu xâm lấn:

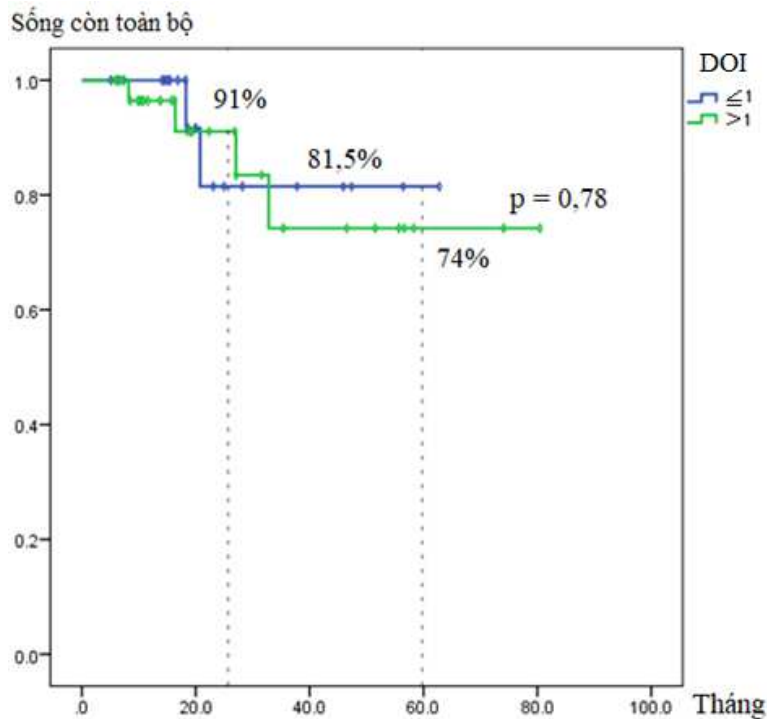
Bảng 3.54: Diễn biến số trường hợp sống theo độ sâu xâm lấn

Độ sâu xâm lấn	Số ca theo độ sâu xâm lấn (n)	Số ca tử vong (n)	Số ca sống	
			n	%
DOI ≤ 1 cm	21	2	19	90,5
DOI > 1 cm	33	4	29	88
Tổng số	54	6	48	89

(DOI = Depth of Invasion)

Số trường hợp sống đối với DOI ≤ 1 cm chiếm 90,5% và DOI > 1 cm chiếm 88%.

- Kết quả sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm của nhóm DOI ≤ 1 cm là 81,5% (± 12); nhóm DOI > 1 cm là 91% (± 6) và 74% (± 12).
- Log rank: $\chi^2 = 0,074$; độ tự do = 1; ứng với giá trị $p = 0,78$. Sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm theo độ sâu xâm lấn khác biệt không ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.



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

3.4.3.6. Sống còn theo giai đoạn

So sánh sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm theo giai đoạn I, II và III nhận thấy:

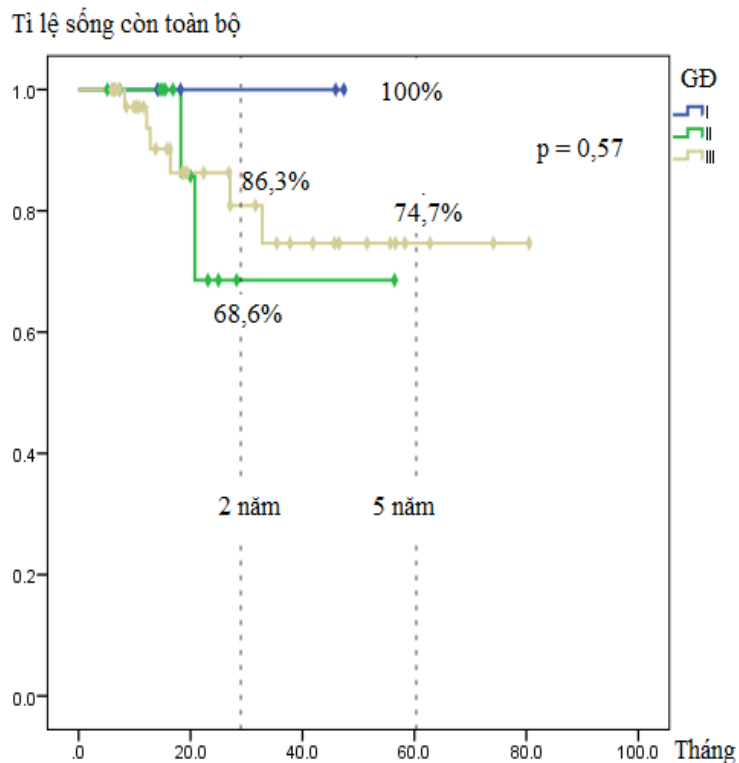
- Diễn biến số trường hợp sống theo giai đoạn:

Bảng 3.55: Diễn biến số trường hợp sống theo giai đoạn

Giai đoạn	Số ca theo giai đoạn	Số ca tử vong	Số ca sống	
	(n)	(n)	n	%
I	4	0	4	100
II	14	2	12	85,7
III	42	6	36	85,7
Tổng số	60	8	52	86,7

Số trường hợp sống ở giai đoạn I chiếm 100%, giai đoạn II chiếm 85,7% và giai đoạn III chiếm 86,7%.

- Sống còn toàn bộ 2 năm đối với giai đoạn I và II là 100% và 68,6% (± 12). Sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm đối với giai đoạn III là 86,3% (± 6) và 74,7% (± 9).
- Log rank: $\chi^2 = 0,31$; độ tự do = 1; ứng với giá trị $p = 0,57$. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm theo giai đoạn có sự chênh lệch, trong đó cao nhất là giai đoạn I (100%) tuy nhiên khác biệt không ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



3.4.3.7. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan sống còn

Khi phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn, chúng tôi tiến hành phân tích hồi quy Cox:

- Giả thiết tất các yếu tố cùng lúc ảnh hưởng sống còn bao gồm: tuổi, giới, độ sâu xâm lấn (DOI), giai đoạn bệnh, dạng đại thể và grade mô học.
- Diễn biến các trường hợp được phân tích:

Bảng 3.56: Diễn biến các trường hợp phân tích hồi quy

Phân tích đa biến		Trước phân tích		Sau phân tích	
		n	%	n	%
Số ca phân tích	Số ca tử vong	6	11	6	13
	Số ca sống còn	40	74	40	87
	Tổng	46	85	46	100
Số ca mất dấu	Tổng	8	14,8		
Tổng		54	100		

Số trường hợp có thể phân tích hồi quy là 54 (bao gồm 8 trường hợp mất dấu).

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

Yếu tố ảnh hưởng sống còn	Độ tự do	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
Grade mô học	1	0,533	0,563	0,093	3,415

Kết quả phân tích cho thấy các yếu tố bao gồm tuổi, giới, độ sâu xâm lấn (DOI), giai đoạn bệnh, dạng đại thể và grade mô học không ảnh hưởng riêng lẻ đến sống còn. Tất cả các yếu tố trên cũng không ảnh hưởng đồng thời đến sống còn, với $p > 0,05$.

Chương 4 - BÀN LUẬN

Trong tổng số 60 trường hợp ung thư lưỡi di động giai đoạn I, II và III thỏa các điều kiện thu nhận vào nghiên cứu, chỉ có 1 trường hợp xạ trị trong mô đơn thuần, 30 trường hợp xạ trị ngoài đơn thuần và 29 trường hợp xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô. Sau khi phân tích số liệu như đã trình bày trong phần kết quả, chúng tôi nhận thấy có một số vấn đề cần làm rõ hơn như sau.

4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

4.1.1. Đặc điểm bướu nguyên phát

Vị trí khởi phát thường ở bờ lưỡi chiếm hơn 95% (n = 58/ 60). Có một trường hợp ở mặt lưng lưỡi và một trường hợp ở bụng lưỡi chiếm 1,7% (n = 1/60). Tương tự trong nghiên cứu của tác giả Trần Thanh Phương (2012)⁸⁰ và Nguyễn Anh Khôi (2017)⁶ đại đa số tổn thương nguyên phát của lưỡi xuất phát từ bờ lưỡi, khác biệt rõ so với các vị trí khác như bụng lưỡi và lưng lưỡi. Tác giả Epstein (2010)⁸¹ tại Hoa Kỳ ghi nhận, bờ lưỡi là vị trí thường thấy nhất tổn thương dạng bạch sản, chiếm tỉ lệ 25%. Tổn thương này có khả năng biến đổi thành nghịch sản nặng và ung thư biểu mô lưỡi.

Bảng 4.58: Vị trí bướu nguyên phát của ung thư lưỡi

Tác giả	Bờ lưỡi		Bụng lưỡi		Lưng lưỡi	
	n	%	n	%	n	%
Trần Thanh Phương (2012)	69	94,5	4	5,5		
Nguyễn Anh Khôi (2017)	26	86,7	3	10	1	3,3
Nghiên cứu này (2021)	58	96,6	1	1,7	1	1,7

Một số đặc điểm khác của bướu nguyên phát có thể ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp chẩn đoán giai đoạn, điều trị và tiên lượng bệnh như: kích thước, ăn lan xung quanh, độ dày và độ sâu xâm lấn.

Kích thước trung bình của bướu trên lâm sàng là 2,5cm (\pm 0,13). Kích thước này thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Anh Khôi (2017)⁶, kích thước bướu trung bình là 3,5 \pm 0,8cm.

Bướu lan xung quanh trên lâm sàng chiếm hơn phân nửa trường hợp (52%). Trong đó, đáy lưỡi và sàn miệng thường gặp nhất với tỉ lệ lần lượt là 42% và 35%. Mặc dù xâm lấn xung quanh, nhưng đa số cử động lưỡi còn bình thường (95%), chỉ có một trường hợp (2%) hạn chế cử động một phần và hai trường hợp (3%) cố định

lưỡi. Platz và cộng sự⁸² thực hiện nghiên cứu lớn đa trung tâm về yếu tố ảnh hưởng tiên lượng. Trong 18 yếu tố được nghiên cứu, có 7 yếu tố liên quan có ý nghĩa. Hai yếu tố liên quan nhất là kích thước và độ sâu xâm lấn. Đối với kích thước bướu, tiên lượng tốt nhất khi bướu $\leq 2\text{cm}$; bướu 2 - 3cm tiên lượng không khác biệt so với bướu 3 - 4cm và bướu trên 4cm có tiên lượng xấu nhất. Với độ sâu xâm lấn, tác giả chia thành hai nhóm dưới 5mm và trên 5mm, trên 5mm có ảnh hưởng xấu đến tiên lượng. Tác giả kết luận kích thước bướu đơn thuần không đủ chính xác để đánh giá tiên lượng, cần bổ sung độ sâu xâm lấn vào bảng xếp giai đoạn cùng với kích thước bướu trong thực hành lâm sàng.

Chúng tôi ghi nhận độ dày và độ sâu xâm lấn của bướu trung bình trên hình ảnh lần lượt là 2,2cm và 1,2cm. Giữa thập niên 1980, Spiro và cộng sự⁸³ đã đưa ra khái niệm: ‘tương tự như ung thư da, tiên lượng của ung thư hốc miệng xấu hơn nếu bướu phát triển theo độ sâu’. Tác giả Ridge và cộng sự (2017)²⁰ dựa trên lâm sàng để xác định đặc điểm bướu nguyên phát. Đo kích thước lớn nhất kết hợp sờ nắn nhẹ nhàng đánh giá kích thước và độ sâu xâm lấn dưới niêm. Phần niêm mạc cứng chắc xung quanh là do bướu xâm lấn nhưng cũng có thể là phản ứng viêm, cần kết hợp thêm hình ảnh để khẳng định. Độ sâu xâm lấn là yếu tố dự đoán nguy cơ di căn hạch cổ ý nghĩa nhất. Yếu tố tiên quyết để xếp giai đoạn là độ sâu xâm lấn dưới lớp bề mặt dựa trên lâm sàng và hình ảnh chẩn đoán.

4.1.2. Đặc điểm hạch cổ di căn

Có 25% trường hợp hạch cổ nghĩ di căn trên lâm sàng và 32% trường hợp nghĩ di căn hạch trên hình ảnh chẩn đoán. Trong đó, hạch nhóm IB thường gặp nhất, chiếm tỉ lệ 80% kể đến là nhóm II, chiếm tỉ lệ 20%. Thông thường bướu nguyên phát vùng hốc miệng thường di căn đến nhóm hạch gần nhất là nhóm IB hay còn gọi là nhóm hạch ‘lính gác’. Nhưng với trường hợp bướu nguyên phát quá lớn, trên 4cm thì nguy cơ di căn âm thầm bất kỳ nhóm nào, thậm chí hạch cổ đối bên hoặc hai bên.

Kích thước hạch trung bình 1,5cm và không có trường hợp nào ghi nhận xâm lấn ngoài hạch. Hơn nữa, khi phân tích tỉ lệ di căn hạch cổ theo kích thước bướu nguyên phát, chúng tôi nhận thấy kích thước bướu nhỏ hơn bằng 2cm có tỉ lệ hạch cổ di căn thấp (10%); kích thước bướu từ 2 đến $\leq 3\text{cm}$ có tỉ lệ hạch cổ di căn 20%; kích thước bướu từ 3 đến $\leq 4\text{cm}$ có tỉ lệ hạch cổ di căn 59% và kích thước bướu lớn trên 4cm có tỉ lệ hạch cổ di căn 100%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy bướu có kích thước càng lớn thì nguy cơ di căn hạch càng cao, khác biệt rõ nhất khi bướu

trên 4cm. Khác với các ung thư vùng đầu cổ khác như ung thư vòm hầu, ung thư khẩu hầu... nguy cơ di căn hạch cổ rất sớm, có khi bệnh nhân đến khám vì hạch cổ sờ thấy được trên lâm sàng nhưng bướu vẫn chưa xuất đầu lộ diện. Tác giả Moore và cộng sự⁸⁴ cho rằng nguy cơ di căn xa của ung thư lưỡi tùy thuộc tình trạng hạch cổ hơn là tình trạng bướu. Bướu nhỏ hơn 2cm thì nguy cơ di căn hạch thấp, bướu trên 2cm thì nguy cơ di căn hạch không tương ứng với kích thước bướu, trái lại khi bướu kích thước quá lớn, trên 4cm thì nguy cơ di căn hạch rất cao.

4.1.3. Hình ảnh chẩn đoán

Trong 60 trường hợp nghiên cứu, có 52 trường hợp chụp cắt lớp (87%), 5 trường hợp chụp cộng hưởng từ (8%) và 3 trường hợp kết hợp vừa chụp cắt lớp điện toán vừa chụp cộng hưởng từ (5%).

Thông thường chụp cắt lớp điện toán và/ hoặc cộng hưởng từ cho ung thư lưỡi tùy điều kiện của bệnh nhân và tình trạng dị ứng thuốc cản quang hay cản từ hay không. Hình ảnh cắt theo mặt phẳng trán của cộng hưởng từ; hình ảnh coronal và tái tạo giúp đánh giá rất rõ tình trạng xâm lấn trong hốc miệng. Siêu âm không dùng để đánh giá bướu nguyên phát nhưng giúp xác định hạch cổ di căn rất tốt. Thực tế cho thấy lâm sàng kết hợp với cắt lớp điện toán, cộng hưởng từ và siêu âm đã có kết quả chẩn đoán bệnh rất chính xác.^{20,21}

Ridge và cộng sự (2017)²⁰ cho rằng cần kết hợp lâm sàng, hình ảnh và mô bệnh học để đánh giá kích thước và độ sâu xâm lấn của bướu. Cộng hưởng từ cho thấy độ sâu xâm lấn rõ và chính xác hơn chụp cắt lớp. Khi có xâm lấn ngoài hạch thì cả hai phương tiện chụp cắt lớp và cộng hưởng từ đều có độ nhạy thấp 65 – 80% nhưng độ đặc hiệu cao 86 – 93%. Hình ảnh không xác định được tế bào ung thư bên trong hạch, không phân biệt được hạch viêm hay di căn nên cần khảo sát thêm mô bệnh học để có bằng chứng chính xác.

4.2. TỈ LỆ ĐÁP ỨNG VÀ KIỂM SOÁT TẠI CHỖ TẠI VÙNG

4.2.1. Thời gian chuẩn bị xạ trị và gián đoạn xạ trị

Thời gian từ khi chẩn đoán đến bắt đầu điều trị, bệnh nhân thường phải qua quy trình chuẩn bị xạ trị gồm: xét nghiệm cơ bản, chăm sóc răng miệng và mô phỏng lập kế hoạch xạ trị. Thời gian này trung bình từ 2 đến 4 tuần kể từ ngày nhập viện. Thời gian tốt nhất để bệnh nhân được bắt đầu xạ trị trung bình là 2 đến 4 tuần. Bệnh nhân nhổ răng và chờ nướu răng lành trung bình 2 tuần mới bắt đầu xạ trị. Nếu thời gian chuẩn bị xạ trị kéo dài trên 4 tuần thì có nguy cơ bệnh tiến triển thêm. Thực tế chúng

tôi ghi nhận thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc điều trị trung bình 4 tuần, sớm nhất 1 tuần và cá biệt có trường hợp kéo dài 10 tuần do phải điều trị nội nha kéo dài. Thời gian từ lúc chẩn đoán đến điều trị kéo dài cũng có thể do bệnh nhân quá tải và tình trạng trang thiết bị xạ trị chưa thể đáp ứng kịp thời số lượng bệnh nhân.

Theo Abdo và Gervásio tại Brazil thời gian từ lúc chẩn đoán ban đầu đến lúc điều trị kể cả phẫu thuật hoặc xạ trị trung bình 6 tuần. Thời gian này dài hơn so với thời gian ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi. Khác biệt này có thể do định nghĩa về thời gian chuẩn bị xạ trị của tác giả khác với nghiên cứu của chúng tôi. Thời gian chuẩn bị xạ kéo dài trên 6 tuần có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị, bệnh có thể diễn tiến nặng thêm và cần tiến hành đánh giá lại giai đoạn ban đầu.^{85,86}

Về gián đoạn xạ trị chúng tôi ghi nhận có 20% trường hợp tuân thủ đúng quy trình xạ trị, còn lại 80% trường hợp ít nhiều có gián đoạn xạ trị. Thời gian gián đoạn xạ trị trung bình 3,5 ngày, tối thiểu 1 ngày và tối đa 10 ngày. Gián đoạn xạ trị là vấn đề thường gặp đối với các bệnh nhân đang xạ trị. Lý do khách quan là máy bảo hành, bảo trì hoặc hư hỏng phải ngưng để sửa chữa. Lý do chủ quan là bệnh nhân tự ngưng do tác dụng phụ của xạ trị, bệnh nhân ăn uống kém, sụt ký nên bệnh nhân tự ý ngưng xạ trị. Thông thường khi có gián đoạn xạ trị khoảng một tuần trở lên thì chúng tôi tính toán để bù liều cho bệnh nhân.

Các Trung tâm xạ trị ở nước ngoài, việc gián đoạn tạm thời trong lúc xạ trị với lý do tương tự cũng thường gặp. Manzoor và cộng sự (2017)⁸⁷ tại Trung tâm Ung thư Khu vực của Ấn Độ cho rằng tổng thời gian xạ trị kéo dài với bất cứ lý do gì có thể ảnh hưởng xấu đến tiên lượng. Gián đoạn trong lúc xạ trị có thể làm tăng hiện tượng tái phân bố dân số tế bào ung thư, dẫn đến ảnh hưởng tỉ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng. Độc tính liên quan xạ trị, máy hỏng hoặc bảo trì là nguyên nhân thường gặp nhất làm gián đoạn xạ trị. Tác giả mô tả chi tiết tổng thời gian xạ trị trung bình 50 ngày bao gồm cả thời gian gián đoạn xạ trị. Gián đoạn xạ trị chiếm 47% trong tổng số các trường hợp xạ trị, trong đó 71,5% liên quan độc tính xạ trị và 28,5% liên quan phương tiện xạ trị. Gián đoạn xạ trị nên được bù liều vào những phân liều còn lại theo công thức tính bù liều hoặc bù liều vào ngày cuối tuần thứ bảy. Ohri và cộng sự (2016)⁸⁸ tại Trung tâm Ung thư Albert Einstein Hoa Kỳ, nghiên cứu 1.227 trường hợp xạ trị ngoài triệt để. Kết quả bệnh nhân bỏ lỡ trên 2 phân liều xạ trị có kết quả xấu hơn bệnh nhân tuân thủ đủ và liên tục phác đồ xạ trị.

4.2.2. Phương pháp xạ trị

Tổng số 60 trường hợp ung thư lưỡi di động giai đoạn I, II và III có chỉ định xạ trị triệt để, chúng tôi chia thành ba nhóm theo khuyến cáo đối với từng giai đoạn cụ thể. Nhóm thứ nhất xạ trị trong mô đơn thuần có 4 trường hợp có chỉ định, nhưng chỉ thực hiện được một trường hợp (3%), 3 trường hợp còn lại không thực hiện được do bệnh nội khoa không thể gây mê. Nhìn chung, số trường hợp giai đoạn bước nhỏ và nông (T1N0) rất hiếm gặp, bệnh nhân thường đến khám giai đoạn muộn, một số trường hợp được ưu tiên lựa chọn phẫu thuật trước. Nhóm thứ hai xạ trị ngoài đơn thuần, có 30 trường hợp chiếm tỉ lệ 50%. Nhóm thứ ba xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô, có 29 trường hợp chiếm tỉ lệ 48%.

Đối với kỹ thuật xạ trị chúng tôi thực hiện một trong các kỹ thuật gồm xạ trị phù hợp mô đích (3D-CRT), xạ trị điều biến liều (IMRT) hoặc xạ trị điều biến liều thể tích (VMAT) tùy theo điều kiện và lựa chọn của bệnh nhân. Xạ trị trong mô có 2/3 trường hợp được lập kế hoạch điều trị ba chiều, 1/3 trường hợp còn lại do điều kiện kinh tế của bệnh nhân không cho phép nên chúng tôi thực hiện xạ trị trong mô với lập kế hoạch điều trị hai chiều. Việc lựa chọn kỹ thuật xạ trị không làm thay đổi đáng kể về kết quả kiểm soát tại chỗ - tại vùng cũng như biến chứng sớm. Tuy nhiên, áp dụng kỹ thuật xạ trị cao thì hạn chế các biến chứng muộn cho bệnh nhân.

4.2.2.1. Xạ trị trong mô đơn thuần

Trong số 60 trường hợp chọn vào trong nghiên cứu, chỉ có một trường hợp (3%) có thể thực hiện phương pháp xạ trị trong mô đơn thuần. Kết quả lập kế hoạch điều trị đạt các tiêu chí phân bố liều xạ trên thể tích đích và thể tích mô lành. Sau thời gian 2 năm theo dõi, ghi nhận bệnh ổn định tại chỗ - tại vùng, chức năng lưỡi hoạt động bình thường, vị giác phục hồi sau 3 tháng, chỉ còn biến chứng khô miệng mức độ nhẹ tồn tại dai dẳng 2 năm sau xạ trị.

Đối với chỉ định liều xạ trị trong mô đơn thuần, một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy xạ trị trong suất liều cao 60Gy/ 10 lần làm tăng 14% liều hiệu dụng sinh học (BED) so với suất liều thấp ($\alpha/\beta = 10$), nhưng cũng làm tăng 54% phản ứng muộn trên mô lành, điều này dẫn đến biến chứng nhiều và trầm trọng. Theo Mochizuki và cộng sự, suất liều cao 6,5Gy/ 7 lần tương đương tổng liều 60Gy của suất liều thấp. Liều hiệu dụng tương đương của xạ trị trong mô suất liều cao đối với tổng liều 70 Gy suất liều thấp là 48Gy đáp ứng muộn ($\alpha/\beta=3,8$) và 54Gy đáp ứng sớm ($\alpha/\beta=10$).^{10,26}

Nghiên cứu giảm liều hoặc tổng liều xạ trị trong mô, Akiyama và cộng sự⁴⁶ phân tích tính hiệu quả của giảm liều xạ trị trong suất liều cao từ 60Gy/10 lần xuống còn 54Gy/ 9 lần đối với ung thư lưỡi di động giai đoạn sớm. Tác giả thực hiện nghiên cứu phân tích bắt cặp ung thư lưỡi giai đoạn sớm T1-2N0M0 được xạ trị với liều 60Gy (n=34) và 54Gy (n=17) từ năm 1996 đến 2004. Kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa kiểm soát tại chỗ, sống còn 2 năm và biến chứng muộn giữa hai nhóm. Tác giả kết luận ung thư lưỡi giai đoạn sớm, tổng liều 54Gy/ 9 lần có thể so sánh với tổng liều 60Gy/ 10 lần. Từ nghiên cứu này, tổng liều xạ trị trong suất liều cao thường áp dụng cho ung thư lưỡi là 54Gy/ 9 lần.

Bảng 4.59: So sánh hai nhóm xạ trị trong tổng liều 60Gy và 54Gy

Kết quả	60Gy/ 10 lần (n = 34)	54Gy/ 9 lần (n = 17)	p
Tái phát tại chỗ	14,7%	11,7%	
Kiểm soát tại chỗ 2 năm	88%	88%	> 0,05
Sống còn toàn bộ 2 năm	88%	82%	> 0,05
Không biến chứng 2 năm	91%	83%	> 0,05

Bệnh viện Đại học Osaka, nơi thực hiện nghiên cứu xạ trị triệt để cho hơn 1.450 trường hợp ung thư lưỡi di động trong 30 năm. Các tác giả rút ra một số kinh nghiệm thực tiễn khi áp dụng xạ trị trong suất liều cao đơn thuần. Tổng liều thường được chỉ định từ 50 đến 60Gy, 2 phân liều mỗi ngày, trong 10 phân liều. Xạ trị trong suất liều thấp thường đạt tổng liều cao hơn so với xạ trị trong suất liều cao.

4.2.2.2 Xạ trị ngoài đơn thuần

Đối với kỹ thuật xạ trị, đa số trường hợp (71%) xạ trị ngoài 3D phù hợp mô đích (3D-CRT), 16 trường hợp (27%) xạ trị ngoài điều biến liều (IMRT) và một trường hợp (2%) xạ trị ngoài điều biến liều thể tích (VMAT). 100% trường hợp mô phỏng lập kế hoạch xạ trị ngoài ba chiều (3D). Việc lựa chọn kỹ thuật xạ trị quy ước, kỹ thuật 3D-CRT, kỹ thuật IMRT, lập kế hoạch điều trị hai chiều (2D) hay ba chiều (3D) đều cho kết quả xạ trị tương đương nhau. Hiệu quả về kiểm soát tại chỗ - tại vùng và sống còn khác biệt không ý nghĩa. Nếu có sự khác biệt thì xạ trị kỹ thuật cao thường có độ chính xác hơn và ít độc tính sớm hoặc muộn hơn, khả năng bảo tồn cấu trúc mô lành cao hơn.

Tổng liều và phân liều xạ trị ngoài được chỉ định khác nhau tùy trường hợp. Đối với T1-2 liều chỉ định trung bình là 66Gy và phân liều 2Gy, đối với T3 liều chỉ định trung bình là 70Gy và phân liều 2,1Gy. Đối với N0 liều chỉ định trung bình là 54Gy và phân liều 1,8Gy; N1 liều chỉ định trung bình là 70Gy và phân liều 2Gy. Bourhis và cộng sự (2003)⁸⁹ tiến hành nghiên cứu phân tích gộp cho thấy tỉ số nguy cơ của hai nhóm xạ trị phân liều quy ước và xạ trị phân liều biến đổi là như nhau. Tuy nhiên, theo nghiên cứu RTOG 90-03 của Konski và Fu (2009)⁹⁰ so sánh giữa xạ trị đa phân liều với xạ trị phân liều quy ước cho thấy có sự khác biệt về kiểm soát tại chỗ - tại vùng giữa hai nhóm. Nghiên cứu ngẫu nhiên gồm 4 nhóm, ung thư đầu cổ giai đoạn II, III và IV.

- Nhóm 1: Phân liều quy ước 70Gy/ 35 lần, mỗi phân liều 2Gy. Kiểm soát tại chỗ tại vùng 2 năm là 46%.
- Nhóm 2: Đa phân liều 81,6Gy/ 68 lần, phân liều 1,2Gy, hai phân liều ngày. Kiểm soát tại chỗ tại vùng 2 năm 54%, tăng độc tính sớm, không tăng độc tính muộn.
- Nhóm 3: Phân liều ngắt quãng 67,2Gy/ 42 lần, phân liều 1,6Gy, hai phân liều mỗi ngày, nghỉ hai tuần sau 38,4Gy. Kiểm soát tại chỗ tại vùng 2 năm là 47%.
- Nhóm 4: Xạ trị kết hợp đồng thời đến 72Gy, chỉ định liều 54Gy/ 30 lần, mỗi phân liều 1,8Gy kết hợp đồng thời 18Gy/ 12 lần, mỗi phân liều 1,5Gy, hai phân liều mỗi ngày. Kiểm soát tại chỗ tại vùng 2 năm là 54%, gia tăng độc tính sớm nhưng không tăng độc tính muộn.

Nghiên cứu trên kết luận, xạ trị đa phân liều hoặc xạ trị tăng cường đồng thời có cải thiện kiểm soát tại chỗ tại vùng so với xạ trị phân liều quy ước. Nhưng không cải thiện sống còn toàn bộ và không bệnh. Từ những chứng cứ trong các nghiên cứu trên cho thấy xạ trị theo phân liều quy ước, đa phân liều hay phân liều biến đổi thì tổng liều xạ trị để đạt hiệu quả kiểm soát tại chỗ - tại vùng ung thư hốc miệng trung bình từ 66 đến 70Gy đối với đại thể và từ 50 đến 60Gy đối với xâm lấn vi thể. Mặc dù khác nhau về phân liều, số phân liều và kiểu cách bố trí phân liều, nhưng kết quả chung về mặt sống còn tương đương nhau và chỉ khác nhau về biến chứng sớm, biến chứng muộn, kiểm soát tại chỗ - tại vùng.

4.2.2.3. Kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị trong

Đối với phác đồ xạ trị ngoài kết hợp với xạ trị trong thì xạ trị ngoài được tiến hành trước. Kỹ thuật và chỉ định xạ trị ngoài kết hợp tương tự như trong phần xạ trị

ngoài đơn thuần nêu trên. Tuy nhiên, tổng liều của xạ trị ngoài thấp hơn, trung bình từ 50 đến 60Gy/ phân liều 2Gy.

Sau xạ trị ngoài 1-2 tuần, bệnh nhân được tiếp tục xạ trị trong mô kết hợp. Khi thực hiện cấy kim trong mô, chúng tôi áp dụng kỹ thuật cấy kim hình kẹp (hairpin) cho tất cả các trường hợp. Kỹ thuật này dễ thực hiện và hạn chế tình trạng gãy gập dây áp nguồn. Có một trường hợp bệnh hô hấp mạn được cấy kim dưới gậy tê tại chỗ, còn lại tất cả trường hợp được thực hiện dưới gậy mê toàn thân. Đối với kỹ thuật mô phỏng, tùy điều kiện kinh tế của bệnh nhân mà chúng tôi lựa chọn kỹ thuật mô phỏng khác nhau. Trong đó, mô phỏng ba chiều bằng CT mô phỏng có 18 trường hợp (62%); mô phỏng hai chiều bằng máy soi chụp X quang có 11 trường hợp (38%). Mô phỏng ba chiều bằng máy CT mô phỏng có chi phí cao hơn so với soi chụp X quang mô phỏng. Nếu chi phí vượt quá khả năng của một số bệnh nhân thì chúng tôi lựa chọn kỹ thuật mô phỏng hai chiều.

Về phân bố số kim cấy, tùy theo hình dạng, vị trí và kích thước bướu trước hoặc sau xạ trị ngoài mà chúng tôi thực hiện số kim xuyên mô khác nhau. Trong đó, 6 kim xuyên mô song song cách đều thường được áp dụng nhiều nhất (83%). Nếu bướu còn lại nhỏ, chúng tôi sử dụng 4 kim (10%). Theo đa số các chuyên gia, việc phân bố số lượng và vị trí kim cấy tùy thuộc tình trạng bướu và kinh nghiệm từng bác sĩ xạ trị, sao cho sự phân bố liều xạ tối ưu trên bướu và giảm liều tối thiểu trên mô lành. Điều hết sức quan trọng là cần cố định dây áp nguồn luôn ở vị trí chính xác. Luôn thực hiện việc kiểm tra, giám sát sự sai lệch hoặc gãy gập dây áp nguồn trong suốt quá trình xạ trị.

Về chỉ định liều và phân liều xạ trị trong mô kết hợp xạ trị ngoài, chúng tôi xạ trị ngoài tổng liều 50 - 60Gy sau đó tăng cường (boost) thêm bằng xạ trị trong mô 16 - 20Gy. Áp dụng ngẫu nhiên hai phác đồ được nhiều nghiên cứu khuyến cáo nhất. Trong đó, 41% trường hợp xạ trị ngoài 60Gy/ 2Gy và xạ trị trong mô 16Gy/ 4Gy, hai phân liều mỗi ngày, số ngày xạ trị 2 ngày. Liều hiệu dụng sinh học (BED) và liều tương đương 2Gy (EQD2) lần lượt là 94,4Gy và 78,7 Gy. 59% trường hợp áp dụng phác đồ xạ trị ngoài 50Gy/ 2Gy và xạ trị trong mô 20Gy, phân liều 4Gy, hai phân liều mỗi ngày, số ngày xạ trị 2,5 ngày. Liều hiệu dụng sinh học (BED) và liều tương đương 2Gy (EQD2) lần lượt là 88Gy và 73,3Gy.

Theo khuyến cáo Hội xạ trị áp sát ung thư Châu Âu (GEC-ESTRO), nếu chỉ có một lựa chọn duy nhất thì liều xạ cho mỗi phân liều nên chọn thấp hơn 3-4Gy. Một

số thành viên Hội xạ trị áp sát ung thư Hoa Kỳ (ABS) cho rằng phân liều xạ trị trong mô để lại nhiều biến chứng cho ung thư hốc miệng là khoảng 6Gy. Mặt khác, rất ít dữ liệu lâm sàng cho thấy phân liều nguy cơ cao là bằng hoặc trên 6Gy, do đó có thể chấp nhận các kết quả có được từ một số nghiên cứu trên.^{10,26}

Khi khảo sát sự phân bố liều của xạ trị trong mô, chúng tôi chụp cắt lớp mô phỏng và khảo sát liều xạ trị ba chiều cho 19 trường hợp. Phân bố liều xạ trung bình của 19 trường hợp này như sau: D90 (liều xạ áp vào 90% thể tích) là 113%, thỏa điều kiện trên 100%. V100 (thể tích nhận 100% liều) là 96% thỏa điều kiện trên 90%. Các tiêu chuẩn phụ có giá trị trung bình: Độ bao phủ (CI) = 0,96; độ đồng nhất liều (DHI) = 0,4 và độ không đồng nhất liều (DNR) = 0,5.

Tác giả Yoshida và cộng sự⁹¹ xạ trị trong suất liều cao cho 47 trường hợp, trong đó có 32 trường hợp ung thư đầu cổ, bằng lập kế hoạch điều trị ba chiều (3D) có hướng dẫn hình ảnh chụp cắt lớp, đánh dấu CTV bằng hạt kim loại. Trong lập kế hoạch điều trị, liều triệt để bao phủ toàn bộ bướu nhưng liều trên mô lành xung quanh giảm đến mức tối thiểu. Liều giới hạn tối đa trên mô lành như xương hàm dưới, da và mạch máu lớn tương ứng là 100%, 50% và 200%. Liều giới hạn này có thể so sánh với liều giới hạn lý thuyết theo hệ thống Paris. Tác giả khảo sát liều chỉ định vào CTV, độ không đồng nhất (DNR) là $0,31 \pm 0,05$; đường kính tối đa của đường liều cao 4-49mm (trung vị 7mm). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chỉ định liều trên CTV so với chỉ định liều dựa trên hệ thống Paris ($0,28 \pm 0,08$; 3-99 mm, trung vị 6 mm; $p < 0,002$). Trong 42 trường hợp điều trị liều cao hơn liều diệt bướu có 2 trường hợp tái phát tại chỗ; trong đó nếu điều trị dưới liều diệt bướu thì có 4-7 trường hợp tái phát ($p < 0,0001$).

Đối với mô lành, chúng tôi ghi nhận liều xạ trung bình trên 1cm xương hàm dưới (D1ccXHD) là 266cGy. Liều xạ trung bình trên 0,1cc thể tích thân não và tủy sống lần lượt là 37 ± 8 cGy và 40 ± 12 cGy. Kết quả cho thấy liều giới hạn xương hàm dưới còn vượt ngưỡng cho phép, 1cm xương hàm dưới chỉ được nhận liều thấp hơn 200 cGy. Điều này có thể lý giải vị trí bờ lưỡi sát cạnh nướu răng và xương hàm dưới. Khi tăng liều xạ vào bướu đồng nghĩa tăng liều xạ trên xương hàm dưới vượt ngưỡng cho phép. Để khắc phục tình trạng này, chúng tôi cho bệnh nhân ngâm máng chì bảo vệ xương hàm hoặc chèn gạc giữa nướu răng và bờ lưỡi làm tăng khoảng cách từ bướu đến xương hàm dưới. Theo các chuyên gia xạ trị trong, ngâm máng chì làm giảm 50% liều xạ trên xương hàm dưới. Ngoài ra, việc chèn gạc làm

tăng khoảng cách từ bưôu đến xương hàm dưới chỉ thực hiện trong lúc xạ trị và không chèn gạc trong lúc mô phỏng, nên mặc dù kết quả khảo sát liều giới hạn xương hàm vượt ngưỡng, nhưng thực tế xương hàm dưới vẫn được bảo vệ.^{10,26}

Bước đầu áp dụng và triển khai kỹ thuật xạ trị trong tại Osaka - Nhật Bản, các tác giả nêu lên một số kinh nghiệm nghiên cứu về xạ trị trong hết sức quý báu. Tại Bệnh viện Đại học Osaka,⁹² có hơn 1.450 trường hợp ung thư lưỡi di động tham gia nghiên cứu trong 30 năm. Trong những năm đầu tiên, xạ trị trong mô được thực hiện bằng cắm kim với nguồn Cobalt 60. Từ năm 1968 đến 1987, xạ trị trong mô bằng nguồn Cobalt 60 được thay thế bằng nguồn Ra-226. Đến năm 1973, bắt đầu sử dụng nguồn Ir-192 với hệ thống nạp nguồn sau bằng tay và kỹ thuật cắm kim có khung hướng dẫn. Đến nay, xạ trị trong mô suất liều thấp bằng nguồn Cesium -137 hoặc xạ trị trong mô nạp nguồn sau suất liều cao bằng nguồn Ir-192. Kỹ thuật cắm kim theo hình kẹp (hairpin) hoặc hình quai (loop).

Inoue và cộng sự năm 1991 bắt đầu sử dụng hệ thống xạ trị trong nạp nguồn sau suất liều cao nguồn Ir-192 cực nhỏ, gọi là hệ thống MicroSelectron-HDR. Tác giả thực hiện nghiên cứu pha I/II cho ung thư đầu cổ để xác định kế hoạch điều trị tối ưu xạ trị trong suất liều cao đa phân liều vì trước đây chưa có một kế hoạch xạ trị trong chuẩn nào được báo cáo.^{91,93} Ban đầu các tác giả chuyển đổi suất liều thấp sang suất liều cao từ 0,5 – 0,6Gy/h dựa trên kết quả các nghiên cứu trước về ung thư cổ tử cung.^{26,94} Tổng thời gian xạ trị trong suất liều cao là một tuần tương đương suất liều thấp. Dùng phân liều chuẩn, hai phân liều mỗi ngày, cách nhau ít nhất 6 tiếng.⁹⁵ Kết quả ba trong số bốn bệnh nhân sống còn không bệnh 7 năm sau điều trị; biến chứng cấp liên quan xạ trị khá an toàn. Không có trường hợp nào dùng hàm giả hoặc miếng đệm bảo vệ hàm vì bưôu sát 1/3 sau lưỡi. Từ các chứng cứ trong nghiên cứu trên, có thể rút ra những kinh nghiệm thực tế khi áp dụng xạ trị trong suất liều cao như sau:

- Kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị trong mô, liều xạ trị trong càng cao thì khả năng kiểm soát tại chỗ tại vùng càng cao. Tổng liều xạ trị ngoài trung bình từ 30 đến 50Gy và tổng liều xạ trị trong mô trung bình từ 20 đến 50Gy.
- Phân liều tốt nhất và ít để lại biến chứng đối với xạ trị trong suất liều cao là 3-5Gy, trung bình 4Gy, hai phân liều mỗi ngày. Phân liều xạ trị trong mô để lại biến chứng cao cho ung thư hốc miệng lớn hơn hoặc bằng 6Gy.

4.2.3. Tỷ lệ đáp ứng sau xạ trị

4.2.3.1. Phương thức đánh giá đáp ứng

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng tiêu chí đánh giá đáp ứng sớm đối với bướu đặc (RECIST) năm 2019.⁷⁶ Thời điểm ngay sau kết thúc xạ trị, phương thức đánh giá chủ yếu là khám lâm sàng (100%) kết hợp với soi tai mũi họng trực tiếp (87%). Tuy nhiên sau xạ trị 3 đến 6 tháng, phương thức đánh giá như trên kết hợp với hình ảnh chẩn đoán chụp cắt lớp điện toán (42%) hoặc chụp cộng hưởng từ (15%) và siêu âm đánh giá tình trạng hạch cổ (70%). Không có trường hợp nào sử dụng PET-CT scan đánh giá sau xạ trị. Đối với bướu nông, lâm sàng, nội soi và siêu âm đủ rõ để đánh giá đáp ứng. Không cần chụp cắt lớp hoặc cộng hưởng từ ngay sau xạ trị mà sau 6 tháng mới chụp. Về phương diện xạ sinh học, trong khoảng 3 tháng sau xạ trị, tia xạ vẫn tiếp tục phát huy tác dụng sinh hóa trên bướu và duy trì quá trình diệt tế bào ung thư. Do đó, ngay sau xạ trị việc đánh giá bằng hình ảnh chẩn đoán chưa thật sự cần thiết và dễ cho hình ảnh giả bướu.

Theo Brown và Mukherji đối với ung thư lưỡi di động, bên cạnh khám lâm sàng là cách tốt nhất để đánh giá tình trạng bề mặt sang thương thì hình ảnh chẩn đoán là cách tốt nhất phát hiện mức độ lan rộng và xâm lấn sâu của bướu. Chụp cắt lớp điện toán cung cấp nhiều thông tin nhất về tình trạng bướu và hạch di căn với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 85%. Cộng hưởng từ có độ nhạy cao hơn chụp cắt lớp nhưng độ đặc hiệu thấp hơn. PET-CT giúp đánh giá tình trạng bướu tái phát hay tiến triển rất tốt, tuy nhiên chưa được chỉ định thường quy để đánh giá đáp ứng sau điều trị ung thư lưỡi, đặc biệt là đối với giai đoạn sớm.^{96,97,98}

4.2.3.2. Thời gian đánh giá đáp ứng

Đánh giá tại thời điểm ngay sau kết thúc xạ trị, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn của bướu là 72%, của hạch là 74% và đáp ứng chung là 72%. Đánh giá tại thời điểm 3 đến 6 tháng sau xạ trị, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn của bướu là 73%, của hạch là 90% và đáp ứng chung là 73%. Như vậy, nếu so sánh tỉ lệ đáp ứng của bướu tại hai thời điểm ngay sau kết thúc xạ trị và sau xạ trị 3 đến 6 tháng thì không có sự khác biệt rõ ràng, 72% so với 73%. Nhưng khi so sánh tỉ lệ đáp ứng của hạch tại hai thời điểm trên thì có sự khác biệt 74% so với 90% ($p < 0,05$). Tại hai thời điểm ngay sau xạ trị và sau xạ trị 3 đến 6 tháng, bướu không giảm kích thước thêm nhưng hạch vẫn tiếp tục giảm kích thước. Trên thực nghiệm thấy rằng, tác động tia xạ trên bướu và hạch là nhắm vào DNA trong nhân tế bào, làm gãy các mối nối liên kết của DNA. Kết quả tế bào ung thư không có khả năng sửa chữa DNA sẽ chết dần theo thời gian. Điều này giải thích tại sao sau điều trị khoảng 3 tháng, bướu và hạch tiếp tục giảm

kích thước. Tỷ lệ đáp ứng của bướu và hạch ở hai thời điểm trên khác nhau do đó những trường hợp đáp ứng một phần ngay sau xạ trị thì sau thời gian theo dõi 3 đến 6 tháng sẽ trở thành đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chung khoảng 80%.

Tại trường Đại học Y khoa Kolkata - Ấn Độ, Patra và cộng sự⁷³ nghiên cứu 33 trường hợp ung thư khẩu hầu và hốc miệng được điều trị bằng xạ trị trong mô suất liều cao kết hợp với xạ trị ngoài. Trong đó, giai đoạn sớm I-II có 15 trường hợp và giai đoạn tiến xa III-IV có 18 trường hợp. Xạ trị ngoài với tổng liều trung vị 50Gy (46-66Gy) vào bướu nguyên phát và hạch cổ trước khi xạ trị trong. Tổng liều xạ trị trong 14 – 21Gy/ phân liều 3 – 3,5Gy/ hai phân liều mỗi ngày. Hạch cổ tồn lưu sau đó được nạo hạch. Thời gian theo dõi 18 – 40 tháng. Kết quả đáp ứng hoàn toàn 79%, đáp ứng một phần 21%. Kết quả tương đương với nghiên cứu chúng tôi, nhóm xạ trị ngoài kết hợp với xạ trị trong mô đáp ứng hoàn toàn là 76,6% và một phần là 6,7%. Teshima và cộng sự⁹⁵ tại Đại học Osaka – Nhật Bản, nghiên cứu pha I-II về phân liều tăng cường cho một số trường hợp ung thư hốc miệng T1-3. Xạ trị ngoài tổng liều 32 – 52Gy kết hợp xạ trị trong mô suất liều cao phân liều 3,5 – 6Gy x 10 phân liều. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 100% và không có trường hợp nào xuất hiện biến chứng sớm. Tác giả kết luận xạ trị trong mô suất liều cao phân liều 6Gy x 10 phân liều có mang lại lợi ích cho bệnh nhân.

4.2.4. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ - tại vùng

4.2.4.1. Bệnh tiến triển và tái phát sau điều trị

Khảo sát về tình trạng bệnh tiến triển hay thất bại điều trị trong vòng 6 tháng từ khi kết thúc xạ trị, chúng tôi ghi nhận có 16 trường hợp bệnh tiến triển chiếm 27%; 44 trường hợp còn lại bệnh ổn định, chiếm 73%. Những trường hợp ổn định được tiếp tục theo dõi với thời gian theo dõi trung vị 16 tháng, chúng tôi ghi nhận 3 trường hợp tái phát tại chỗ - tại vùng, chiếm 7% và không có trường hợp nào di căn xa được ghi nhận. Khi phân tích số trường hợp tiến triển - tái phát bằng phương pháp Kaplan Meier chúng tôi ghi nhận được biểu đồ mô tả tỉ số nguy cơ (HR) hay nguy cơ tiến triển – tái phát sau điều trị. Có 19 trường hợp tiến triển – tái phát, chiếm tỉ lệ 31,7%. Biểu đồ biểu diễn cho thấy nguy cơ bệnh tiến triển – tái phát 2 năm và 5 năm lần lượt là 43% và 48%.

Phân tích sâu hơn mối tương quan giữa bệnh tiến triển - tái phát với giai đoạn bệnh, máy xạ trị, kỹ thuật xạ trị và gián đoạn thời gian xạ trị chúng tôi nhận thấy: Tỷ lệ tiến triển - tái phát theo giai đoạn I, II và III lần lượt là 0%, 21% và 38%. Giai

đoạn càng cao tỉ lệ bệnh tiến triển - tái phát càng cao, tuy nhiên mối tương quan không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,19$. Tương tự, tình trạng bệnh tiến triển - tái phát theo loại máy xạ trị, kỹ thuật xạ trị và gián đoạn thời gian xạ trị có mối tương quan không ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Tác giả Leung và cộng sự^{99,100} tiến hành nghiên cứu hồi cứu phân tích 117 trường hợp ung thư lưỡi di động (trong đó 67% T1-2) được xạ trị triệt để từ năm 1979 đến 1990. Kết quả cho thấy tỉ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng nhóm xạ trị trong đơn thuần có 10% ($n = 5/50$), tỉ lệ này rất cao ở nhóm xạ trị ngoài đơn thuần 81% ($n = 13/16$) và nhóm kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị trong mô 67% ($n = 8/12$). Trong số những trường hợp kiểm soát tại chỗ, tác giả ghi nhận không có trường hợp nào tái phát trong vùng hạch xạ trị chọn lọc trước đó, nhưng có tới 33% ($n = 15/46$) tái phát nhóm hạch không xạ trị chọn lọc trước đó. Tác giả cho rằng, tỉ lệ tái phát hạch tùy kích thước bướu nguyên phát và lựa chọn xạ trị nhóm hạch nguy cơ cao. Tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng nhóm xạ trị ngoài đơn thuần và xạ trị ngoài kết hợp với xạ trị trong cao hơn so với nghiên cứu chúng tôi. Ngoài ra, ngay trong nghiên cứu tác giả còn thấy có sự khác biệt khá lớn về tỉ lệ tái phát giữa nhóm xạ trị trong mô đơn thuần và xạ trị ngoài đơn thuần hoặc xạ trị ngoài kết hợp với xạ trị trong. Sự khác biệt có thể do phân nhóm nhóm điều trị chưa tương đồng, phần lớn bướu kích thước nhỏ, nông và thuận lợi thì được ưu tiên xạ trị trong mô đơn thuần.

4.2.4.2. Khả năng kiểm soát tại chỗ tại vùng

Khi phân tích xu hướng kiểm soát tại chỗ tại vùng dựa trên biểu đồ Kaplan Meier, chúng tôi thu nhận được khả năng kiểm soát tại chỗ tại vùng như sau. Trong thời gian theo dõi có 41 trường hợp bệnh ổn định tại chỗ - tại vùng, chiếm tỉ lệ 68%. Khả năng kiểm soát tại chỗ - tại vùng sau xạ trị 2 năm và 5 năm lần lượt là 64,6% và 61,5% (± 7).

Nghiên cứu pha III của Chu & Fletcher¹⁰¹ khẳng định vai trò kiểm soát tại chỗ tại vùng của xạ trị ngoài kết hợp với xạ trị trong. Tác giả xạ trị ngoài tổng liều 50Gy và tăng cường xạ trị trong bằng cấy kim Radium-226 trong mô tổng liều 30Gy cho ung thư lưỡi di động T1-2. Kết quả kiểm soát tại chỗ tại vùng đạt 94% và 83% tương ứng với bướu T1 và T2. Từ kết quả của nghiên cứu này, nhiều Trung tâm Ung thư Châu Âu đã áp dụng phác đồ này cho ung thư lưỡi di động giai đoạn sớm T1-2N0. Xạ trị ngoài tổng liều 45 đến 50Gy bướu nguyên phát và hạch cổ tăng cường bằng xạ trị trong mô Iridium-192 tổng liều 30Gy.

Patra và cộng sự (2009)⁷³ nghiên cứu về kết hợp xạ trị ngoài sau đó xạ trị trong mô suất liều cao. Trong 33 trường hợp ung thư hốc miệng và khẩu hầu, giai đoạn sớm có 15 trường hợp và giai đoạn tiến xa có 18 trường hợp. Xạ trị ngoài trung vị 50Gy vào bướu nguyên phát và hạch cổ; xạ trị trong 14 – 21Gy/ phân liều 3 – 3,5Gy/ hai phân liều mỗi ngày. Thời gian theo dõi 18 – 40 tháng. Kết quả tỉ lệ kiểm soát tại chỗ khá cao, 100% đối với giai đoạn sớm và 78% đối với giai đoạn tiến xa. Kết quả này cao hơn có ý nghĩa so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Khi tìm hiểu thêm về nghiên cứu trên, những trường hợp tái phát sau xạ trị được tác giả tiến hành phẫu thuật cứu vớt và như vậy sẽ làm gia tăng thêm tỉ lệ kiểm soát tại chỗ.

4.2.4.3. Kiểm soát tại chỗ - tại vùng bướu nguyên phát

Khảo sát kết quả kiểm soát tại chỗ - tại vùng của xạ trị của bướu nguyên phát, chúng tôi nhận thấy: đối với T1 là 100%, T2 là 70,3% và T3 là 54%. Bướu xếp hạng càng lớn thì khả năng kiểm soát tại chỗ tại vùng càng giảm, $p = 0,05$.

Guinot và cộng sự (2010)⁶⁸ tại Valencia – Tây Ban Nha xạ trị cho 50 trường hợp, gồm 42 trường hợp T1-2 và 8 trường hợp T3. Trong đó, 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 và cộng sự (2016)²¹ 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%, tuy nhiên nguy cơ hoại tử xương hàm dưới cũng gia tăng khi tăng liều xạ tại chỗ.

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

Bướu	Kiểm soát tại chỗ (%)			p
	Delclos (1976) ⁶⁹ (n = 46)	Fujita (1999) ⁷⁰ (n = 80)	Nghiên cứu 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

Nếu so sánh gián tiếp kết quả của hai tác giả Delclos⁶⁹ và Fujita⁷⁰, 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 so với của tác giả Delclos và Fujita.

Khác với các nghiên cứu nêu trên, Leung và cộng sự^{99,100} xạ trị đơn thuần triệt để cho ung thư lưỡi tiến xa. Tác giả nhận định, xạ trị chỉ có thể kiểm soát được ung thư lưỡi tiến xa tại chỗ (T3-4) khoảng 13% ($n = 5/39$) và tại vùng đối với hạch cổ N1-3 khoảng 43% ($n = 12/28$). Xạ trị đơn thuần có vai trò kiểm soát tại chỗ - tại vùng thấp đối với ung thư lưỡi tiến xa, nên đẩy mạnh điều trị kết hợp phẫu thuật cắt rộng với xạ trị hoặc hóa xạ trị đồng thời bổ túc sau mổ.

Thông qua chứng cứ từ các nghiên cứu lâm sàng trình bày trên, có thể rút ra những nhận định sau: Xạ trị đơn thuần bao gồm xạ trị ngoài và xạ trị trong mô ung thư lưỡi di động chỉ nên áp dụng cho những trường hợp giai đoạn sớm (giai đoạn I, II và một số trường hợp giai đoạn III) không phẫu thuật. Đối với giai đoạn tiến xa tại chỗ - tại vùng, khả năng kiểm soát của xạ trị thấp, nếu gia tăng liều xạ cũng không gia tăng kiểm soát tại chỗ - tại vùng mà ngược lại còn gia tăng biến chứng cho bệnh nhân. Giai đoạn này nên đẩy mạnh phẫu thuật kết hợp với điều trị bổ túc sau mổ như xạ trị hoặc hóa - xạ trị bổ túc sau mổ mới hy vọng gia tăng tối đa kiểm soát tại chỗ tại vùng.

Nghiên cứu của Guinot và cộng sự (2010)⁶⁸, xạ trị 50 trường hợp trong đó 33 trường hợp 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 của xạ trị trong mô đơn thuần (100%) cao hơn có ý nghĩa so với xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong (69%), $p = 0,04$.

Trong quá trình thực hiện nghiên cứu, phần lớn trường hợp được xạ trị ngoài đơn thuần hoặc xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong. Xạ trị trong đơn có một trường hợp được chỉ định với bướu nhỏ, nông, nguy cơ di căn hạch thấp và không chống chỉ định gây mê toàn thân. Một nghiên cứu pha III so sánh kết quả kiểm soát tại chỗ giữa xạ trị trong mô đơn thuần với xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô của Pernot tại Trung tâm Ung thư Alexis Vautrin.⁵⁴ Nghiên cứu gồm 147 bệnh nhân ung thư lưỡi di động, được chia hai nhóm. Nhóm I gồm 70 trường hợp xạ trị trong mô đơn thuần. Nhóm II gồm 77 trường hợp xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô. Kết quả cho thấy kiểm soát tại chỗ 5 năm nhóm I là 89,8% so với của nhóm II là 50,6%. Khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,001$.

Leung và cộng sự báo cáo 8 trường hợp, trong đó 5 trường hợp T1N0 và 3 trường hợp T2N0, được xạ trị trong mô suất liều cao kết quả cho thấy rất tốt. Liều xạ trung vị 60Gy/ 10 phân liều trong 6 ngày. Sử dụng hàm giả che chắn xương hàm. Thời gian viêm niêm mạc miệng kéo dài từ 6 - 10 tuần, trung vị 6 tuần. Trung vị thời gian theo dõi 26 tháng. Không có trường hợp nào thất bại tại chỗ trong thời gian theo dõi. Một trường hợp cắm kim với hai mặt phẳng có hiện tượng hoại tử xương hàm và mô mềm độ 3. Tác giả kết luận xạ trị trong mô suất liều cao ung thư lưỡi rất có lợi, tỉ lệ kiểm soát tại chỗ lên đến 100% và biến chứng có thể chấp nhận được. Một nghiên cứu khác cũng của tác giả được thực hiện năm 2002, xạ trị trong 5,5Gy/ 10 phân liều cho 10 trường hợp T1 và 9 trường hợp T2. Kết quả ghi nhận rất khả quan, tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 4 năm 94% và không có biến chứng trầm trọng.^{99,100}

Về vấn đề so sánh vai trò của phẫu thuật và xạ trị, cho đến nay chưa có một nghiên cứu ngẫu nhiên nào so sánh đối đầu hai phương pháp trên. Mặc dù theo hướng dẫn của NCCN phiên bản 2 (2013), phần lớn tác giả ưa thích lựa chọn phẫu thuật cho ung thư hốc miệng hơn xạ trị, ngay cả đối với bước giai đoạn tiến xa; còn đối với giai đoạn sớm, khuyến cáo có thể lựa chọn hoặc phẫu thuật hoặc xạ trị, nhưng phẫu thuật vẫn chiếm ưu thế. Tuy nhiên, trong hướng dẫn không thấy đề cập đến lý do tại sao phẫu thuật được ưa thích lựa chọn hơn xạ trị. Theo thông tin được cung cấp từ các phẫu thuật viên ung thư đầu cổ, tỉ lệ kiểm soát đối với ung thư hốc miệng T1-2 khi xạ trị tương đương với phẫu thuật.²¹

Tác giả Yamazaki tại Nhật Bản cho rằng, xạ trị trong đã từng chứng tỏ hiệu quả đối với ung thư đầu cổ giai đoạn sớm và trở thành phương pháp thay thế điều trị quan trọng cho phương pháp xạ trị quy ước đối với ung thư hốc miệng. Trong khi đó nghiên cứu phân tích gộp các nghiên cứu ngẫu nhiên (EBM I) cho thấy, xạ trị trong suất liều thấp và xạ trị trong suất liều cao hiệu quả tương đương nhau, chỉ có một nghiên cứu hồi cứu (EBM II) so sánh hiệu quả của xạ trị trong và phẫu thuật đối với ung thư tế bào gai của lưỡi giai đoạn I-II. Kết quả cho thấy vai trò kiểm soát tại chỗ vượt trội của phẫu thuật. Đối với kiểm soát tại chỗ - tại vùng, phẫu thuật được ưu tiên lựa chọn điều trị cho ung thư hốc miệng và lưỡi ngay cả với giai đoạn tiến xa, còn đối với việc bảo tồn chức năng và thẩm mỹ thì lựa chọn điều trị tùy thuộc nhiều yếu tố và cần thêm quyết định lựa chọn của bệnh nhân.^{12,13}

Bảng 4.61: So sánh kết quả xạ trị trong mô và phẫu thuật

Phương pháp điều trị	Xạ trị trong mô				Phẫu thuật	
	Suất liều thấp		Suất liều cao			
Giai đoạn (n)	I (42)	II (36)	I (8)	II (18)	I (42)	II (29)
Tái phát tại chỗ (%)	14,3	19,4	25	38,9	9,5	0
Sống còn không bệnh (%)	71	69	50	56	93	97

4.2.5. Điều trị bệnh tiến triển - tái phát

Với đặc điểm của ung thư lưỡi thường tiến triển tại chỗ - tại vùng nên việc kiểm soát tốt tại chỗ - tại vùng là mục tiêu hàng đầu và tiên quyết giúp cải thiện sống còn toàn bộ và chất lượng sống. Trong nghiên cứu, những trường hợp bệnh tiến triển sau xạ trị, chúng tôi vẫn xem xét khả năng có thể tiếp tục điều trị cho bệnh nhân được hay không. Phương pháp điều trị là phẫu thuật cứu vớt, hóa trị hoặc cả hai.

Trong 19 trường hợp bệnh tái phát hoặc tiến triển, có 3 trường hợp được phẫu thuật cứu vớt (16%), 4 trường hợp phẫu thuật và hoá trị (21%), 5 trường hợp chỉ hóa trị triệu chứng (26%) và 7 trường hợp từ chối điều trị tiếp (37%). Trong 7 trường hợp phẫu thuật cứu vớt có 5 trường hợp cắt rộng bướu, 2 trường hợp cắt rộng bướu và hạch. Trung vị thời gian từ khi kết thúc xạ trị đến khi phẫu thuật là 5 tháng. 9 trường hợp bệnh tiến triển được hóa trị triệu chứng với phác đồ PF, TC hoặc Pacitaxel trong 2-3 chu kỳ. Kết quả 12 trường hợp bệnh tiến triển được điều trị tiếp tục bằng phẫu thuật và/ hoặc hóa trị, trung vị thời gian theo dõi 9 tháng, ngắn nhất 2 tháng, dài nhất 16 tháng. Kiểm soát tại chỗ tại vùng 2 năm là 8%. Nếu cộng dồn tỉ lệ kiểm soát tại chỗ - tại vùng ban đầu và tỉ lệ kiểm soát tại chỗ - tại vùng sau điều trị bệnh tiến triển - tái phát thì tỉ lệ kiểm soát tại chỗ - tại vùng 2 năm nhìn chung khoảng 80%.

Patra và cộng sự⁷³ xạ trị ngoài kết hợp với xạ trị trong ung thư hốc miệng. Sau xạ trị, những trường hợp bướu tiến triển tại chỗ hoặc hạch cổ tồn lưu được tác giả tiếp tục điều trị bằng phẫu thuật cứu vớt, cắt rộng bướu và/ hoặc nạo hạch. Kết quả trong thời gian theo dõi 18 đến 40 tháng, tỉ lệ kiểm soát tại chỗ bao gồm cả phẫu thuật cứu vớt là 100% đối với giai đoạn sớm và 78% đối với giai đoạn tiến xa và không có trường hợp nào di căn xa.

Một số nghiên cứu khác về hóa trị ung thư hốc miệng cho thấy các loại thuốc hóa trị như Cisplatin, 5 - Fluorouracil và Docetaxel có vai trò kiểm soát bệnh trong một

số trường hợp nhất định. Nghiên cứu cho rằng khi kết hợp Docetaxel với Cisplatin và 5FU (TPF) sẽ làm giảm diễn tiến nặng, tăng thời gian sống còn toàn bộ và không bệnh. Nghiên cứu thử nghiệm pha II (2019) của Hội xạ trị ung thư đầu cổ Châu Âu⁶² đánh giá độc tính và hiệu quả của phác đồ TPEX (Docetaxel, Cisplatin và Cetuximab) trong điều trị ung thư đầu cổ tiến triển và di căn xa. Tổng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 539 bệnh nhân, tuổi trung vị 60. Trung vị thời gian theo dõi 30 tháng có 406 bệnh nhân tử vong. Độc tính do hóa trị độ 4 trở lên có 30 – 50% trường hợp. Thời gian sống còn toàn bộ trên 13 tháng. Tỷ lệ sống còn toàn bộ khoảng 20 – 30%. Mặc dù kết quả ban đầu các nghiên cứu về phẫu thuật cứu vớt, hóa trị và/ hoặc xạ trị triệu chứng ung thư hốc miệng tiến triển còn rất khiêm tốn, khả năng kiểm soát tại chỗ hoặc duy trì bệnh ổn định chỉ khoảng 20 – 30%. Nhưng kết quả này rất đáng khích lệ và cần có thử nghiệm lâm sàng để khẳng định thêm.

4.3. BIẾN CHỨNG CỦA XẠ TRỊ VÀ CHỨC NĂNG LƯỖI SAU XẠ TRỊ

4.3.1. Biến chứng sớm

Độc tính cấp hoặc biến chứng sớm của xạ trị là tình trạng tổn thương da, niêm mạc hoặc mô mềm xảy ra trong quá trình tiếp xúc trực tiếp với tia xạ. Mô lành kế cận bướu nằm trong thể tích xạ trị có thể bị tổn thương tùy theo mức độ. Trong số 59 trường hợp có xạ trị ngoài đơn thuần hoặc kết hợp, chúng tôi ghi nhận đa số biến chứng sớm ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. Trong đó, biến chứng nôn và buồn nôn ít gặp khi xạ trị vùng hốc miệng nhưng nếu có thì mức độ nhẹ và không ảnh hưởng nhiều sinh hoạt của bệnh nhân. Khi kết thúc xạ trị, biến chứng nôn mức độ nhẹ hoặc trung bình (độ 1-2) chiếm tỷ lệ 20%. Sau xạ trị 3 tháng, tỷ lệ này giảm xuống đáng kể chỉ còn 1,7%. Tia xạ là tác nhân gián tiếp gây buồn nôn và nôn thông qua cơ chế kích thích niêm mạc đường tiêu hóa trên, gây rối loạn hoặc mất vị giác, chán ăn, tăng cảm giác buồn nôn và nôn. Ngoài ra, trung tâm nôn nằm tại vị trí tiếp giáp giữa thân não và tủy sống cổ, nếu trung tâm này nhận liều xạ trên 40Gy, sẽ bị kích thích trực tiếp gây buồn nôn hoặc nôn dữ dội. Khảo sát của chúng tôi năm 2007¹⁰² trên bệnh nhân xạ trị ung thư amidan cho thấy, biến chứng nôn do xạ trị đơn thuần chiếm tỷ lệ 12,6% và chủ yếu mức độ nhẹ đến trung bình. So sánh kết quả hai nghiên cứu cho thấy khác biệt không ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Chán ăn cũng là biến chứng sớm thường gặp ở bệnh nhân xạ trị vùng đầu cổ. Trong khoảng thời gian 1 đến 2 tuần đầu của xạ trị, bệnh nhân thường than phiền ăn uống mất mùi vị, ăn không ngon hoặc chán ăn. Chúng tôi ghi nhận chán ăn mức độ

nhẹ đến trung bình (độ 1-2) chiếm tỉ lệ 96,6%. Tuy nhiên, sau khi kết thúc xạ trị 3 tháng, tỉ lệ này giảm xuống còn 37% và phục hồi hoàn toàn cảm giác ngon miệng sau xạ trị 6 tháng. Về nguyên nhân gây chán ăn, theo đa số tác giả là do tác động tia xạ trên hốc miệng, gây tình trạng viêm phù nề toàn bộ gai lưỡi, dẫn đến rối loạn chức năng tế bào thần kinh vị giác của lưỡi và niêm mạc hầu họng. Bệnh nhân bị rối loạn vị giác ăn uống không có mùi vị gây chán ăn, ăn không ngon. Zackrisson và cộng sự (2003)⁹ ghi nhận, ung thư vùng đầu cổ hóa – xạ trị thì biến chứng sớm rối loạn vị giác và chán ăn chiếm tỉ lệ lần lượt khoảng 90% và 85%. Kết quả này khác biệt không ý nghĩa thống kê so với trong nghiên cứu chúng tôi, $p > 0,05$. Triệu chứng chán ăn rất quan trọng vì thường kèm tình trạng suy dinh dưỡng và ảnh hưởng gián tiếp chất lượng điều trị. Nhiều khi cần sự trợ giúp nuôi ăn cho bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị. Mở dạ dày ra da qua nội soi, đặt ống thông mũi - dạ dày và nuôi ăn tạm thời qua đường truyền tĩnh mạch là những phương pháp cần thiết giúp duy trì tình trạng dinh dưỡng và hoàn thành phác đồ điều trị.

Tương tự biến chứng chán ăn, khô miệng sớm lúc xạ trị hiện diện trong hầu hết các trường hợp xạ trị ung thư đầu cổ. Chúng tôi ghi nhận khô miệng sớm mức độ nhẹ (độ 1) chiếm tỉ lệ 98%. Khô miệng nhẹ mặc dù ít ảnh hưởng sinh hoạt nhưng có thể làm tăng cảm giác chán ăn và nuốt khó. Bệnh nhân khô miệng thấy họng bị khô, hốc, nóng rát, phải ăn thức ăn loãng hoặc uống nước nhâm nhi liên tục. Nguyên nhân gây khô miệng là tình trạng giảm tiết nước bọt trong hốc miệng. Tuyến dưới hàm bị tổn thương, bệnh nhân bị khô miệng về ban đêm, lúc ngủ. Tuyến mang tai bị tổn thương, bệnh nhân khô miệng trong lúc ăn và nuốt khó. Tình trạng khô miệng thường bắt đầu từ tuần thứ hai và có xu hướng tăng vào những tuần cuối của xạ trị. Chúng tôi ghi nhận vào thời điểm sau xạ trị 3 tháng, khô miệng độ 1 và 2 chiếm tỉ lệ lần lượt 81,5% và 13,5%. Khô miệng sớm đa số phục hồi sau kết thúc xạ trị 3 đến 6 tháng, một số trường hợp khô miệng tiếp tục diễn tiến thành khô miệng muộn sau xạ trị 2-5 năm.

Song song tình trạng khô miệng, viêm niêm mạc miệng là biến chứng rất thường gặp ở hầu hết các bệnh nhân xạ trị hốc miệng. Đây là biến chứng làm bệnh nhân quan tâm nhiều nhất. Viêm niêm mạc nhẹ thì ít ảnh hưởng sinh hoạt nhưng viêm loét nặng gây đau nhiều và ảnh hưởng tình trạng dinh dưỡng. Viêm niêm mạc bắt đầu xuất hiện từ tuần thứ nhất đến thứ hai của xạ trị. Tia xạ gây tổn thương lớp tế bào đáy phân chia nhanh, tổn thương lớp biểu mô niêm mạc miệng, tế bào niêm mạc

lành ngừng sinh sản, teo đi và hình thành vết loét. Nguy cơ viêm niêm mạc tùy thuộc nhiều yếu tố như tổng liều, phân liều, kiểu cách phân liều, thể tích xạ trị, tổng thời gian xạ trị và kết hợp hóa – xạ trị. Tại thời điểm kết thúc xạ trị, viêm niêm mạc miệng nhẹ và trung bình (độ 1-2) chiếm tỉ lệ 86,5%; viêm niêm mạc nặng (độ 3) chỉ có 8 trường hợp, chiếm tỉ lệ 13,5%. Sau xạ trị 3 tháng, viêm niêm mạc giảm xuống chỉ còn mức độ nhẹ (độ 1) chiếm tỉ lệ 17% và không còn trường hợp nào viêm niêm mạc trung bình và nặng (độ 2-3). Tác giả Patra và cộng sự (2009)⁷³ xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong cho 33 trường hợp ung thư hốc miệng, ghi nhận viêm niêm mạc độ 3 chiếm tỉ lệ 12%, tương đương với tỉ lệ viêm niêm mạc độ 3 trong nghiên cứu chúng tôi là 13,5%.

Thêm một biến chứng sớm không mong muốn nhưng không thể tránh khỏi khi xạ trị nữa là viêm da. Viêm da do xạ về cơ chế giống viêm niêm mạc do xạ. Trong nghiên cứu này, khi kết thúc xạ trị ghi nhận viêm da nhẹ chiếm đa số 84,8%; viêm da trung bình chiếm tỉ lệ thấp hơn khoảng 13,5%; trong khi đó viêm da nặng chỉ có 1 trường hợp, chiếm tỉ lệ 1,7%. Không có trường hợp nào viêm da độ 4. Sau xạ trị 3 tháng, mức độ viêm da giảm xuống còn mức độ nhẹ (độ 1), chiếm tỉ lệ 13%. Viêm da do xạ thường nhẹ và ít ảnh hưởng sinh hoạt của bệnh nhân. Bệnh nhân cảm giác nóng rát da vùng cổ, khô bong vảy và sau đó tự phục hồi hoàn toàn. Viêm da mức độ trung bình ít gặp hơn nhưng có hình thành bóng nước và gây khó chịu cho bệnh nhân. Viêm da bóng nước có thể tự phục hồi hoặc biến chuyển thành viêm loét da nặng hơn. Viêm loét da mức độ nặng hiếm gặp nhưng khi xảy ra gây đau, loét da, nhiễm trùng, chảy máu và thậm chí phải ngưng xạ trị. Viêm da độ 3 để lại di chứng mất sắc tố và xơ chai trên da vùng cổ.

Viêm tuyến nước bọt là biến chứng hiếm gặp, chúng tôi ghi nhận chỉ có 6,7% trường hợp. Bệnh nhân thường than phiền vùng mang tai bị đau và sưng nề sau vài ngày xạ trị. Có khi bệnh nhân hoang mang do nhầm lẫn với khối hạch cổ đang tăng kích thước. Tuy nhiên, tình trạng này chỉ thoáng qua và tự phục hồi sau vài ngày hoặc sau khi sử dụng thuốc kháng viêm.

4.3.2. Biến chứng muộn

Biến chứng muộn do xạ trị là những biến chứng xuất hiện sau xạ trị tối thiểu 6 tháng. Biến chứng muộn đôi khi trầm trọng, ảnh hưởng đến chất lượng sống và có thể là nguyên nhân gây tử vong không do ung thư. Theo nghiên cứu của Argiris và cộng sự (2004)¹⁰³ 15% trường hợp tử vong do điều trị có liên quan đến biến chứng,

trong đó biến chứng sớm 9% và biến chứng muộn 6%. Biến chứng muộn có thể gây tử vong khoảng 40 tháng sau điều trị, là nguyên nhân tử vong đứng thứ 3 sau bệnh tiến triển và bệnh kèm theo. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biến chứng muộn thường gặp nhất là khô miệng và xơ chai vùng cổ; hiếm gặp hơn như sâu răng, khít hàm, hoại tử mô mềm và hoại tử xương hàm dưới.

Đối với biến chứng khô miệng, tuyệt đại đa số các trường hợp khô miệng nhẹ và trung bình (độ 1-2) chiếm tỉ lệ 94,6%, trong đó khô miệng nhẹ (độ 1) 57% và khô miệng trung bình (độ 2) 37,6%. Chỉ có một trường hợp khô miệng nặng (độ 3) chiếm tỉ lệ 1,8%. Theo Perez (2004)¹⁰⁴ biến chứng khô miệng do xạ trị rất thường gặp và khó tránh khỏi, chiếm tỉ lệ trên 90%. Do ảnh hưởng tia xạ, tế bào tuyến nước bọt có hiện tượng xâm nhập viêm cấp, bán cấp, lâu ngày mô liên kết, ống tuyến và mạch máu thành tổn thương xơ hóa. Tình trạng này dẫn đến giảm lưu lượng tiết nước bọt và khô miệng kéo dài. Bệnh nhân khô miệng có cảm giác họng bị khô, khó nuốt, ăn không ngon ảnh hưởng dinh dưỡng và chất lượng sống của bệnh nhân. Mazon và cộng sự¹⁰⁵ cho rằng lưu lượng tiết nước bọt giảm rõ rệt khi liều xạ tuyến nước bọt trên 30Gy. Tác giả Patra⁷³ ghi nhận xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong có biến chứng khô miệng nặng hoặc trầm trọng (độ 3-4) có thể lên đến 15% qua thời gian theo dõi 18 – 40 tháng. Biến chứng khô miệng vẫn tồn tại dai dẳng một thời gian dài sau xạ trị và bắt đầu giảm mạnh hoặc phục hồi dần sau 2 đến 5 năm. Eisbruch và cộng sự¹⁰⁶ cho rằng để giảm tối thiểu biến chứng này, việc áp dụng kỹ thuật xạ trị có khả năng bảo tồn tuyến nước bọt mang tai và dưới hàm là hết sức cần thiết. Kỹ thuật xạ trị điều biến liều là kỹ thuật có thể giảm liều xạ tuyến nước bọt mang tai xuống thấp hơn 20Gy, giúp bệnh nhân bớt khô miệng sau xạ.

Xơ chai vùng cổ sau xạ trị cũng là biến chứng muộn bệnh nhân hay than phiền. Mức độ nhẹ hoặc trung bình thì không ảnh hưởng nhiều, tuy nhiên xơ chai vùng cổ mức độ nặng có thể cản trở sinh hoạt của bệnh nhân. Bệnh nhân bị hạn chế cử động vùng cổ, khít hàm, ăn uống khó khăn, nuốt khó với thức ăn đặc và nói khó. Chúng tôi ghi nhận phân nửa trường hợp (50%) bệnh nhân có xơ chai vùng cổ mức độ nhẹ và trung bình. Kết quả này tương tự nghiên cứu trước đây của chúng tôi năm 2007¹⁰² về biến chứng muộn do xạ trị, xơ chai vùng cổ mức độ nhẹ và trung bình sau xạ trị chiếm 60%, khác biệt không ý nghĩa, $p = 0,16$.

Đồng thời với xơ chai vùng cổ có thể là biến chứng khít hàm. Thời gian xuất hiện biến chứng này sau xạ trị ít nhất 2 năm. Bệnh nhân bị hạn chế há miệng một phần hoặc hoàn toàn. Mức độ nhẹ và vừa thì ít ảnh hưởng chức năng nhai, nuốt và chăm sóc răng miệng. Nhưng mức độ nặng hơn bệnh nhân bị khít hàm hoàn toàn, không

thể ăn uống và nhai nuốt được, lúc này bệnh nhân cần được hỗ trợ dinh dưỡng qua ống thông mũi dạ dày. Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận một trường hợp (2%) khít hàm nhẹ vào thời điểm kết thúc xạ trị, nhưng 1 đến 2 năm sau thì không ghi nhận trường hợp nào. Có thể lý giải trường hợp này không phải khít hàm do xạ trị, mà là dấu hiệu giả khít hàm. Bệnh nhân vừa kết thúc xạ trị còn đau, viêm loét niêm mạc, viêm cơ và phần mềm dưới hàm gây hạn chế há miệng, hơn nữa biến chứng khít hàm chỉ xuất hiện ít nhất 2 năm sau xạ trị. Một số trường hợp bướu lớn xâm lấn cơ chân bướm và khoang cơ nhai gây khít hàm trước điều trị; sau điều trị tình trạng khít hàm không thay đổi, khi đó dễ nhầm lẫn giữa khít hàm do bướu hoặc do xạ trị. Dù vậy theo các tác giả nước ngoài, khít hàm sau xạ trị là điều khó tránh khỏi, đặc biệt đối với kỹ thuật xạ trị quy ước như trước đây. Morrison (2000)¹⁰⁷ ghi nhận tỉ lệ khít hàm sau xạ trị trung bình 29%. Tác giả Chao (2001)¹⁰⁸ cho rằng tỉ lệ khít hàm trung bình sau xạ trị quy ước chỉ khoảng 2%.

Tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM, từ khi được trang bị máy xạ trị gia tốc và máy xạ trị thể hệ mới có hướng dẫn hình ảnh, chúng tôi đã cải tiến kỹ thuật xạ trị cho các bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ. Kỹ thuật xạ trị phù hợp mô đích, điều biến liều và điều biến liều thể tích kết hợp với lập kế hoạch xạ trị ba chiều đã đạt được liều xạ trị chính xác trên mô đích và hạn chế tối đa tổn thương mô lành như xương hàm, cơ chân bướm, cơ khít hầu... Vì vậy, các biến chứng nêu trên ngày càng giảm, góp phần cải thiện ngày càng tốt hơn chất lượng sống bệnh nhân sau điều trị.

Một số biến chứng muộn khác tuy hiếm gặp, nhưng nếu xảy ra sẽ ảnh hưởng không nhỏ đến chất lượng sống của bệnh nhân sau điều trị. Hoại tử xương hàm và mô mềm được đa số tác giả quan tâm và hạn chế đến mức tối đa không để xảy ra. Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có 1 trường hợp hoại tử xương hàm (2,5%), 1 trường hợp hoại tử mô mềm (2,5%) và 2 trường hợp sâu răng (2-5%) mức độ nhẹ hoặc trung bình. Không có trường hợp nào bị hoại tử mức độ trầm trọng hoặc tử vong do các biến chứng này. Kết quả này tương tự các tác giả nước ngoài. Theo Zackrisson và cộng sự⁹, tỉ lệ hoại tử xương hàm và mô mềm do xạ thay đổi từ 5% đến 15%. Mendenhall và cộng sự¹⁰⁹ thực hiện xạ trị ngoài đơn thuần cho 400 trường hợp ung thư khẩu hầu, có 8 trường hợp hoại tử xương hàm cần cắt bỏ xương hàm, 3 trường hợp hoại tử xương hàm cần điều trị nội khoa kết hợp ôxy cao áp và 1 trường hợp dò hốc miệng ra da. Guinot và cộng sự⁶⁸ báo cáo 50 trường hợp xạ trị ung thư hốc miệng. Nhóm xạ trị trong mô suất liều cao đơn thuần giai đoạn sớm (T1-2N0) có 17 trường hợp (34%), trung vị tổng liều xạ 44Gy, phân liều 4Gy. Nhóm xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô có 33 trường hợp (66%), tổng liều xạ trị ngoài 50Gy

kết hợp xạ trị trong mô 18Gy, phân liều 3Gy. Kết quả ghi nhận biến chứng hoại tử mô mềm 6% và xương hàm dưới 4%. Theo tác giả Delclos⁶⁹ và Fujita⁶⁹ sự kết hợp giữa xạ trị ngoài và xạ trị trong mô cho kết quả điều trị tốt nhất ung thư lưỡi và sàn miệng T1-3 không phẫu thuật, nhưng tỉ lệ hoại tử xương hàm dưới cũng tăng, khoảng 9-22%.

Tất cả bệnh nhân xạ trị vùng đầu cổ phải được chăm sóc răng miệng, điều trị sâu răng và bệnh nha chu. Sau xạ trị tiếp tục ngâm máng Flour bảo vệ răng và theo dõi định kỳ mỗi 3 tháng. Liều giới hạn tối đa trên xương hàm là 70Gy và hốc miệng là 40Gy, cần tính toán giảm liều xương hàm và hốc miệng đến mức thấp nhất nếu có thể, nhằm giảm nguy cơ xảy ra các biến chứng muộn nêu trên.

4.3.3. Biến chứng của xạ trị trong mô

Biến chứng của xạ trị trong mô nhìn chung hiếm gặp. Trong 30 trường hợp cắm kim trong mô, chúng tôi ghi nhận có 3 trường hợp chảy máu khi tháo kim chiếm tỉ lệ 10%, một trường hợp nhiễm trùng tại chỗ chiếm tỉ lệ 3% và 2 trường hợp viêm loét kéo dài chiếm tỉ lệ 7%. Chảy máu động mạch do xạ trị trong mô mặc dù hiếm xảy ra nhưng cần phải lường trước để xử trí kịp thời. Thận trọng tránh tổn thương mạch máu khi rút dây áp nguồn vì đầu dây áp nguồn bằng nhựa khi cắt ngang và rút ra có thể làm tổn thương mạch máu. Trong trường hợp chảy máu, cần ép gạc có trọng điểm bằng hai ngón tay, một tay bên trong hốc miệng, một tay bên ngoài vùng dưới cằm, giữ chặt vùng hàm dưới trong thời gian 8 đến 10 phút. Khi thực hiện thủ thuật trên, phần lớn các trường hợp đều tự cầm máu.

Trong nghiên cứu, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào bị hoại tử xương hàm hay mô mềm liên quan đến xạ trị trong mô, có thể số trường hợp thực hiện còn ít và thời gian theo dõi ngắn chưa đủ để xuất hiện các biến chứng muộn hoại tử xương hàm và mô mềm.

Patra và cộng sự (2009)⁷³ ghi nhận biến chứng của xạ trị trong mô suất liều cao gồm chảy máu 9% (n = 3/33), nhiễm trùng tại chỗ 3% (n = 1/33) và nuốt khó trầm trọng 3% (n = 1/33). Ohga và cộng sự (2003)¹¹⁰ xạ trị trong mô suất liều cao tổng liều 16 - 20Gy, kết hợp tiêm Bleomycin tại chỗ cho 28 trường hợp ung thư lưỡi N0. Biến chứng của xạ trị trong mô bao gồm viêm loét bờ lưỡi 11% (n = 3/28), loét sàn miệng 4% (n = 1/28) và hoại tử xương hàm 4% (n = 1/28). Inoue và cộng sự (2001)²⁷ thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha III, xạ trị trong mô đơn thuần cho 51 trường hợp ung thư hốc miệng. Kết quả cho thấy mặc dù kiểm soát tại chỗ cao trên

84% nhưng biến chứng khá cao, khoảng 12%, trong đó có 2 trường hợp hoại tử xương và 2 trường hợp hoại tử mô mềm. Để tránh các biến chứng trên xương hàm dưới, các tác giả đề xuất liều xạ giới hạn trên 1cm^2 xương hàm dưới thấp hơn 2Gy.

Mazeron và cộng sự¹⁰ cho rằng phần lớn trường hợp biến chứng sau cấy kim trong mô đều tự lành sau điều trị nội khoa. Tuy nhiên, khoảng 10 – 30% hoại tử mô mềm vùng cấy kim và 5 – 10% hoại tử xương hàm dưới, trong đó 1 – 2% cần can thiệp ngoại khoa. Hoại tử xương hàm do xạ trị trong mô tăng theo kích thước bướu, ngoài ra còn liên quan mật thiết với tổng liều, thời gian và suất liều của xạ trị trong. Tác giả báo cáo từ năm 1970 đến 1988, có 279 trường hợp ung thư lưỡi di động và sàn miệng T1-2 được xạ trị trong mô bằng Iridium 192. Khoảng cách giữa các kênh hay dây áp nguồn là 0,9 - 2cm, số lượng kênh 1 - 6 kênh, độ dài rải nguồn 6 - 43cm. Chia thành 4 nhóm với số ca, tổng liều và suất liều như sau: Nhóm I: n = 130, $\geq 62,5\text{Gy}$ và $\geq 0,5\text{Gy/h}$; Nhóm II: n = 36, $\geq 62,5\text{Gy}$ và $< 0,5\text{Gy/h}$; Nhóm III: n = 81, $< 62,5\text{Gy}$ và $\geq 0,5\text{Gy/h}$; Nhóm IV: n = 32, $< 62,5\text{Gy}$ và $< 0,5\text{Gy/h}$. Tỷ lệ biến chứng hoại tử sau 5 năm lần lượt là 33%, 24% , 37% và 5%.

4.3.4. Bảo tồn chức năng lưỡi sau xạ trị

Chất lượng sống là mục tiêu không kém phần quan trọng so với hiệu quả sống còn không bệnh tại chỗ tại vùng của bệnh nhân ung thư lưỡi sau điều trị. Phương pháp điều trị để lại nhiều biến chứng hoặc khiếm khuyết cấu trúc và chức năng sẽ ảnh hưởng rất lớn đến chỉ số chất lượng sống, người bệnh có cảm giác lo âu, trầm cảm và khó khăn trong tái hòa nhập cộng đồng. Xạ trị triệt để là phương pháp điều trị bảo tồn tốt nhất về cấu trúc, chức năng và thẩm mỹ của lưỡi. Bệnh nhân được bảo tồn gần như toàn bộ lưỡi với chức năng vị giác và vận động gần như bình thường. Trong khuôn khổ của nghiên cứu này, chúng tôi chỉ khảo sát một số chức năng quan trọng của lưỡi sau xạ trị như: vận động lưỡi, vị giác và nuốt thức ăn.

4.3.4.1. Chức năng vận động lưỡi

Về chức năng vận động lưỡi sau xạ trị, nhận thấy đa số trường hợp (83%) vận động lưỡi bình thường hoặc hạn chế nhẹ, còn lại tất cả hạn chế ở mức độ trung bình (17%). Một số biến chứng muộn khô miệng, viêm teo một bên lưỡi và xơ chai cơ nội tại lưỡi sau xạ trị có thể gặp, đặc biệt bệnh nhân có bướu lớn và độ sâu xâm lấn cao. Biến chứng này ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến chức năng vận động và mất tính đối xứng của lưỡi. Để đánh giá biến chứng muộn teo nửa lưỡi do xạ trị trong mô, tác giả Yshioka và cộng sự⁷¹ thiết lập thang điểm đánh giá riêng cho xạ

trị trong mô ung thư lưỡi. Tác giả nghiên cứu 49 bệnh nhân ung thư lưỡi giai đoạn sớm (22 trường hợp T1, 27 trường hợp T2) được xạ trị trong từ năm 1980 - 1998. 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 (8 – 219 tháng). Độ 0 là lưỡi bình thường, không có tình trạng rối loạn chức năng vận động, nuốt, viêm teo và vị giác sau xạ trị. Viêm teo nửa bên lưỡi có mối 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 ($p = 0,04$), nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm xạ trị trong suất liều thấp và nhóm xạ trị trong suất liều cao.

4.3.4.2. Chức năng vị giác

Đối với chức năng vị giác chúng tôi ghi nhận, sau xạ trị 3 đến 6 tháng phần lớn trường hợp vị giác phục hồi về bình thường chiếm tỉ lệ 80%. Những trường hợp còn lại mất vị giác thoáng qua hoặc trung bình chiếm tỉ lệ 20%, những trường hợp này tiếp tục phục hồi sau 6 tháng kết thúc xạ trị.

Tác giả Page và cộng sự (2016)¹¹¹ thực hiện nghiên cứu xác định những đặc điểm có thể 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. Đối tượng là bệnh nhân xạ trị ung thư vùng đầu cổ. Bệnh nhân tự cho điểm trên thang 100 để xác định phần trăm bảo tồn chức năng vị giác tại thời điểm trước xạ trị, mỗi tuần xạ trị và mỗi 3 tháng sau xạ trị cho đến 24 tháng. Phân tích đa biến đánh giá yếu tố người bệnh, bướu hoặc phương pháp điều trị ảnh hưởng đến chức năng vị giác. Kết quả ghi nhận gồm 164 bệnh nhân xạ trị vùng đầu cổ được đánh giá chức năng vị giác. Tuổi trung bình 59 tuổi, nam giới chiếm 77%, bướu T3-4 chiếm 46%, hạch N2-3 chiếm 55%, không phẫu thuật 51% và kết hợp hóa trị 74%. 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% ($p < 0,001$). Bệnh nhân xạ trị bỏ túc sau mổ chậm cải thiện vị giác nhất. Liều xạ trung bình trên tuyến mang tai và hạch cổ giai đoạn tiến xa ảnh hưởng có ý nghĩa chức năng vị giác ($p = 0,01$). Liều xạ càng cao càng liên quan đến chậm phục hồi vị giác, tăng thêm 1Gy thì vị giác phục hồi thấp hơn 4%. 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. Tuy nhiên nghiên cứu trên đơn giản chỉ dựa trên việc trả lời câu hỏi của bệnh

nhân nên không tránh khỏi tình trạng chủ quan. Cần có nghiên cứu với những phương pháp đánh giá khách quan khác về vấn đề này.

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá chức năng vị giác sau xạ trị dựa trên tiêu chí đánh giá độc tính muộn của RTOG. Tiêu chí đánh giá này gồm có 3 độ: độ 1 mất vị giác thỉnh thoảng và nhẹ; độ 2 mất vị giác trung bình và có thể phục hồi; độ 3 mất vị giác dai dẳng khó phục hồi. Tiêu chí đánh giá chức năng vị giác trong nghiên cứu chúng tôi và của tác giả Page khác nhau, do đó việc so sánh kết quả giữa hai nghiên cứu là không tương đồng. Tuy nhiên, qua các nghiên cứu có thể rút ra những nhận định sau: (1) Thay đổi vị giác khi xạ trị mặc dù nhẹ nhưng ảnh hưởng đến chất lượng sống bệnh nhân. (2) Kết hợp phẫu thuật và xạ trị ảnh hưởng chức năng vị giác nhiều hơn. (3) Hạch cổ càng to càng khó bảo tồn tuyến nước bọt dẫn đến ảnh hưởng chức năng vị giác. (4) Áp dụng kỹ thuật xạ trị bảo tồn tuyến nước bọt mang tai như xạ trị điều biến liều hoặc xạ trị trong mô giúp giảm liều trên tuyến nước bọt mang tai, làm tăng khả năng phục hồi vị giác.

4.3.4.3. Chức năng nuốt

Khi khảo sát chức năng nuốt, chúng tôi sử dụng tiêu chí đánh giá độc tính muộn của Hội xạ trị ung thư (RTOG) để đánh giá tình trạng khó nuốt của bệnh nhân. Tiêu chí đánh giá gồm có 4 mức độ nuốt khó, nuốt khó độ 5 bệnh nhân có thể tử vong do không ăn uống được gì.⁷⁸ Kết quả ghi nhận bệnh nhân nuốt hoàn toàn bình thường có 23 trường hợp chiếm 59%. Độ 1 là khó nuốt thức ăn đặc, có 9 trường hợp chiếm 23%. Độ 2 là khó nuốt thức ăn hỗn hợp đặc và loãng, có một trường hợp chiếm 2,5%. Độ 3 là khó nuốt thức ăn lỏng, có 4 trường hợp chiếm 10,5%. Độ 4 là không nuốt được gì và cần nuôi ăn liên tục qua ống thông dạ dày hoặc mở dạ dày ra da, có 2 trường hợp chiếm 5%.

Tác giả Hung-Tao và cộng sự (2003)⁷² 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 của Hội xạ trị ung thư (RTOG) với tiêu chí của tác giả Hung-Tao, chúng tôi nhận thấy có nhiều đặc điểm tương đồng.

Đánh giá chức năng nuốt sau phẫu thuật tạo hình khuyết hồng ung thư lưỡi của tác giả Nguyễn Anh Khôi (2017)⁶ mức độ khó nuốt được đánh giá theo thang điểm của tác giả Hung-Tao, kết quả điểm trung bình mức độ khó nuốt sau phẫu thuật 1

tháng và 6 tháng tương ứng là 6 và 6,8. Theo tác giả chức năng nuốt sau phẫu thuật ung thư lưỡi vẫn được duy trì rất tốt. Tuy nhiên, không so sánh chức năng nuốt sau phẫu thuật với chức năng nuốt sau xạ trị được, vì mẫu của hai nghiên cứu không tương đồng và trong thiết kế nghiên cứu không có nhóm chứng.

Nhìn chung việc duy trì chức năng của lưỡi sau xạ trị là vấn đề hết sức quan trọng. Mặc dù xạ trị là phương pháp ít làm thay đổi cấu trúc và chức năng của lưỡi hơn so với phẫu thuật cắt lưỡi, nhưng sau xạ trị bệnh nhân cần tập vận động tích cực vùng cổ và hàm mặt để phòng ngừa các biến chứng muộn xơ chai vùng đầu cổ, để hạn chế ảnh hưởng đến chức năng lưỡi. Đánh giá chức năng của lưỡi sau xạ trị nên theo một tiêu chí khách quan và thống nhất. Để so sánh vai trò bảo tồn lưỡi của xạ trị và phẫu thuật, cần có thêm nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên có nhóm chứng mới có được kết luận chính xác về vấn đề này.

Bảng 4.62: So sánh hai tiêu chí đánh giá mức độ khó nuốt

SOMA-LENT (RTOG) ⁷⁸		Tác giả Hung-Tao (2003) ⁷²	
Mức độ	Biểu hiện	Điểm	Biểu hiện
Độ 0	Bình thường	7	Ăn bằng miệng hoàn toàn, không có bất kỳ trở ngại nào
Độ 1	Khó nuốt thức ăn đặc	6	Nuốt thức ăn nhiều độ đặc bằng miệng hoàn toàn, không cần chuẩn bị đặc biệt, một số thức ăn giới hạn
Độ 2	Khó nuốt thức ăn hỗn hợp	5	Nuốt thức ăn với nhiều độ đặc bằng miệng hoàn toàn, thức ăn chuẩn bị đặc biệt
		4	Nuốt thức ăn với một độ đặc nhất định bằng miệng hoàn toàn
Độ 3	Khó nuốt thức ăn lỏng	3	Phụ thuộc vào ống nuôi ăn, nuốt được thức ăn nước đặc
		2	Phụ thuộc vào ống nuôi ăn, nuốt được thức ăn nước tối thiểu
Độ 4	Không nuốt được	1	Không nuốt được gì

(SOMA-LENT = Late Effects Normal Tissue Task Force-Subjective, Objective, Management and Analytic/ Radiation Therapy Oncology Group)

4.4. SỐNG CÒN TOÀN BỘ VÀ KHÔNG BỆNH 2 NĂM VÀ 5 NĂM

Đánh giá sống còn rất quan trọng thông qua đó có thể rút ra được nhận định về hiệu quả của từng phương pháp điều trị ung thư lưỡi, từ đó đưa ra những kiến nghị lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp cho từng đối tượng bệnh nhân. Để đánh giá sống

còn, chúng tôi tiến hành theo dõi định kỳ và liên tục trong suốt quá trình điều trị và sau khi kết thúc điều trị. Khi khảo sát về sống còn toàn bộ và không bệnh 2 năm và 5 năm sau điều trị và phân tích các yếu tố ảnh hưởng lên sống còn, chúng tôi nhận định về kết quả như sau.

4.4.1. Sống còn toàn bộ và không bệnh

Trong tổng số 60 trường hợp nhận được thông tin về sống còn toàn bộ có 52 trường hợp còn sống chiếm tỉ lệ 86,7% và 8 trường hợp tử vong chiếm tỉ lệ 13,3%. Tỉ lệ sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm lần lượt là 84% và 75%.

Đối với sống còn không bệnh ghi nhận có 38 trường hợp sống không bệnh tiến triển, chiếm tỉ lệ 63,3% và 22 trường hợp tử vong hoặc còn sống nhưng có bệnh tiến triển chiếm tỉ lệ 36,7%. Tỉ lệ sống còn không bệnh 2 năm và 5 năm lần lượt là 60,4% và 54%.

Ihara và cộng sự (2005)⁷⁵ 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 của tác giả Ihara.

Nghiên cứu của Guinot và cộng sự (2010)⁶⁸ 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 của chúng tôi.

Kakimoto và cộng sự (2011)²⁹ 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 và xạ trị trong mô suất liều cao 60Gy có 14 trường hợp; nhóm II xạ trị ngoài 30Gy và 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)¹¹² 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 và 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. Đến lúc này, cần phải phối hợp đa mô thức phẫu thuật và/ hoặc hóa – xạ trị bổ túc mới hy vọng đạt hiệu quả cao về kiểm soát tại chỗ - tại vùng.

4.4.2. Yếu tố ảnh hưởng tiên lượng sống còn

4.4.2.1. Sống còn theo tuổi và giới

Để đánh giá mối liên quan sống còn theo tuổi, chúng tôi chia thành hai nhóm, tuổi nhỏ hơn hoặc bằng 50 và trên 50. Tỷ lệ sống còn 2 năm và 5 năm nhóm nhỏ hơn hoặc bằng 50 tuổi là 75,3%; trong khi đó nhóm trên 50 tuổi là 91% và 73%, khác biệt không ý nghĩa thống kê với $p = 0,66$. Tương tự như đối với sống còn theo giới, tỷ lệ sống còn 2 năm và 5 năm ở nam là 80% và 64,4% trong khi đó ở nữ là 91%, khác biệt không ý nghĩa với $p = 0,12$.

Zhao và cộng sự (2003)¹¹³ phân tích hồi quy đa biến các dữ liệu lâm sàng của 109 trường hợp ung thư lưỡi N0. Kết quả cho thấy bệnh nhân lớn tuổi, grade mô học thấp và di căn hạch âm thầm thường có tiên lượng xấu. Yamazaki và cộng sự (2007)⁵¹ tại Đại học Osaka - Nhật Bản xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô cho 648 trường hợp ung thư lưỡi T1-3. Tác giả chia thành hai nhóm 65 tuổi trở lên và nhỏ hơn 65 tuổi. Kết quả nhóm 65 tuổi trở lên có tỷ lệ sống còn không bệnh tái phát là 67% (T1 là 72%, T2 là 68% và T3 là 59%); trong khi đó, nhóm nhỏ hơn 65 tuổi là 79% (T1 là 86%, T2 là 77% và T3 là 69%). Tác giả kết luận nhỏ hơn 65 tuổi có tỷ lệ sống còn kiểm soát tại chỗ cao hơn có ý nghĩa so với 65 tuổi trở lên, $p = 0,004$.

Zhu và cộng sự (2019)¹¹⁴ phân tích sống còn ung thư lưỡi sau điều trị theo đặc điểm dịch tễ học. Tổng số 9.474 trường hợp thỏa tiêu chí đưa vào nghiên cứu. Kết quả ghi nhận sống còn cao nhất ở nhóm điều trị kết hợp phẫu thuật và xạ trị. Các yếu tố khác ảnh hưởng xấu đến sống còn gồm tuổi, giới tính, tình trạng kết hôn, dân tộc, di căn xa và phẫu thuật đơn thuần ($p < 0,001$). 50 tuổi trở lên là yếu tố nguy cơ có ý nghĩa (HR: 1,7; 95% CI: 1,55 – 1,89). Phân tích đa biến cho thấy dưới 50 tuổi, giới tính, tình trạng chưa kết hôn, da màu, di căn xa và phẫu thuật đơn thuần là những

yếu tố liên quan tiên lượng xấu ($p < 0,001$). Tuy nhiên, giới tính không phải là yếu tố tiên lượng độc lập.

4.4.2.2. Sống còn theo đặc điểm giải phẫu bệnh

Về sống còn theo đặc điểm mô bệnh học, chúng tôi nhận thấy đại thể dạng chồi – sùi có tỉ lệ sống còn 2 năm và 5 năm là 71,6%; dạng chồi – loét là 90,5% và 74%; dạng loét – thâm nhiễm là 83,3%. Dạng chồi – loét có tỉ lệ sống còn cao hơn so với các dạng đại thể khác, khác biệt không ý nghĩa thống kê với $p = 0,69$. Khi khảo sát sống còn theo grade mô học, chúng tôi chia hai nhóm grade thấp (grade 1) và grade cao (grade 2-3). Tỉ lệ sống còn 2 năm và 5 năm grade thấp là 81,5% và 70%; trong khi grade cao là 87% và 79%. Mô bệnh học thuộc nhóm grade cao xu hướng có tiên lượng tốt hơn nhóm grade thấp, tuy nhiên khác biệt không ý nghĩa với $p = 0,4$.

Để đánh giá yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng của ung thư lưỡi, Zhao và cộng sự (2003)¹¹³ phân tích hồi quy Cox các dữ liệu lâm sàng của 109 trường hợp ung thư lưỡi N0. Kết quả ghi nhận, tỉ lệ sống còn 3 năm và 5 năm là 74,5% và 69,3% tương ứng. Tiên lượng bệnh liên quan có ý nghĩa thống kê với xếp hạng bước, phương pháp điều trị, grade mô học, tuổi và hạch di căn âm thầm. Trong đó, bước là yếu tố liên quan tiên lượng quan trọng nhất. Phối hợp đa mô thức phẫu - xạ - hóa có tiên lượng tốt hơn điều trị đơn thuần. Bệnh nhân có grade mô học thấp, lớn tuổi, hạch di căn âm thầm có tiên lượng xấu hơn.

Liu và cộng sự (2017)¹¹⁵ cho rằng đặc điểm mô bệnh học một số vị trí ung thư của hốc miệng có liên quan tiên lượng. Nghiên cứu hồi cứu dựa trên hồ sơ bệnh án của 1.383 bệnh nhân thông qua ghi nhận các đặc điểm dịch tễ, bệnh học và kết quả điều trị. Sử dụng tỉ số nguy cơ trong hồi quy Cox để đánh giá mức ảnh hưởng các đặc điểm mô bệnh học trên tiên lượng một số vị trí ung thư hốc miệng. Kết quả cho thấy, xâm lấn thần kinh liên quan tiên lượng xấu ung thư lưỡi giai đoạn sớm; xâm lấn mạch lymphô liên quan tiên lượng xấu ung thư lưỡi giai đoạn trễ. Nghiên cứu chúng tôi không khảo sát các yếu tố mô bệnh học này được, vì muốn khảo sát cần phải xét nghiệm mô bệnh học các bệnh phẩm sau mổ. Hơn nữa, các yếu tố này nhằm xác định nguy cơ tái phát sau mổ và giúp chỉ định điều trị bổ túc sau mổ.

Zhu và cộng sự (2019)¹¹⁴ phân tích đa biến số lượng lớn bệnh nhân ung thư lưỡi cho thấy grade mô học không phải yếu tố tiên lượng độc lập. Grade cao khả năng đáp ứng với hóa – xạ trị tốt hơn grade thấp, nhất là trường hợp bổ túc sau mổ. Khả

năng kiểm soát tại chỗ tại vùng của grade cao trội hơn grade thấp, mặc dù grade cao là loại mô học dễ cho di căn xa.

Cheng và cộng sự (2020)¹¹⁶ hồi cứu 199 trường hợp ung thư lưỡi T1-2N0, phẫu thuật đơn thuần từ tháng 2 năm 2007 đến tháng 01 năm 2015. Qua phân tích đa biến cho thấy các yếu tố mô học loại biệt hóa kém, xâm lấn thần kinh và độ sâu xâm lấn trên 5mm có ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ và không bệnh. Bệnh nhân không có bất kỳ yếu tố nào có tỉ lệ sống còn toàn bộ và không bệnh 5 năm cao hơn bệnh nhân có bất kỳ một yếu tố nêu trên. Tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm 92% so với 72,7% với $p = 0,0001$. Tỉ lệ sống còn không bệnh 5 năm 76,8% so với 66,6%, $p = 0,03$. Tác giả kết luận, yếu tố ảnh hưởng tiên lượng của ung thư lưỡi là mô học loại biệt hóa kém, xâm lấn thần kinh và độ sâu xâm lấn trên 5mm, tuy nhiên cần thêm thử nghiệm điều trị bổ túc đối với trường hợp có hiện diện các yếu tố này.

4.4.2.3. Sống còn theo độ sâu xâm lấn và giai đoạn

Phân tích sống còn theo độ sâu xâm lấn gồm hai nhóm DOI ≤ 1 cm và DOI > 1 cm. Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ sống còn 2 năm và 5 năm đối với nhóm DOI ≤ 1 cm là 81,5%; trong khi đó nhóm DOI > 1 cm là 91% và 74%. Bướu có độ sâu xâm lấn lớn hơn thì sống còn 5 năm thấp hơn, 81,5% so với 74%, khác biệt không ý nghĩa thống kê với $p = 0,78$. Khi đánh giá sống còn theo giai đoạn, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ sống còn 2 năm và 5 năm giai đoạn I là 100%; giai đoạn II là 68,6% và giai đoạn III là 86,3% và 74,7%. Tỉ lệ sống còn toàn bộ giai đoạn I cao hơn giai đoạn II và III, nhưng khác biệt không ý nghĩa thống kê với $p = 0,57$.

Từ giữa thập niên 1980, Platz và cộng sự thực hiện nghiên cứu lớn đa trung tâm những yếu tố ảnh hưởng tiên lượng bệnh. Trong 18 yếu tố được nghiên cứu thì 7 yếu tố liên quan có ý nghĩa. Hai yếu tố liên quan nhất là kích thước và độ sâu xâm lấn của bướu. Tác giả kết luận kích thước bướu đơn thuần không đủ chính xác để đánh giá tiên lượng, cần kết hợp độ sâu xâm lấn của bướu. Tác giả đề nghị cần bổ sung độ sâu xâm lấn cùng với kích thước bướu vào bảng xếp giai đoạn trong thực hành lâm sàng.^{82,117} Đồng quan điểm trên, Spiro và cộng sự đưa ra khái niệm ‘tương tự ung thư da, tiên lượng của ung thư hốc miệng xấu hơn nếu bướu phát triển theo độ sâu’.⁸³ Cheng và cộng sự (2020)¹¹⁶ hồi cứu 199 trường hợp ung thư lưỡi T1-2N0, phẫu thuật đơn thuần từ tháng 2 năm 2007 đến tháng 01 năm 2015. Kết quả phân tích cho thấy độ sâu xâm lấn trên 5mm ảnh hưởng xấu đến sống còn toàn bộ và không bệnh. Để trả lời cho câu hỏi tình trạng di căn hạch và tái phát tại chỗ có ảnh

hường tiên lượng hay không. Faisal và cộng sự (2018)¹¹⁸ tìm ra mối liên quan giữa nguy cơ di căn hạch và tái phát tại chỗ với độ sâu xâm lấn của bướu trong ung thư lưỡi di động giai đoạn sớm. Nghiên cứu gồm 179 trường hợp từ năm 2006 đến 2015, tuổi trung bình 58, phẫu thuật đơn thuần 26%, phẫu thuật kết hợp xạ trị bổ túc 64% và hóa - xạ trị đồng thời 10%. Độ sâu xâm lấn được chia 3 nhóm, nhóm A: 1 - 5mm (35%), nhóm B: 6 - 10mm (47%) và nhóm C: trên 10mm (18%). Kết quả nguy cơ tái phát tại chỗ và di căn hạch nhóm A là 15% (10/63) và 23% (15/63); nhóm B là 20% (17/84) và 34% (29/84); nhóm C là 40% (13/32) và 53% (17/32). Tác giả đi đến kết luận, độ sâu xâm lấn trên 10mm liên quan có ý nghĩa với nguy cơ tái phát tại chỗ và di căn hạch. Nạo hạch phòng ngừa nên được đặt ra đối với bướu có độ sâu xâm lấn trên 5mm.

Các nghiên cứu tại nước ngoài đều cho thấy tiên lượng bệnh phụ thuộc vào tình trạng bướu, đặc biệt là kích thước và độ sâu xâm lấn. Umeda và cộng sự (2005)¹² báo cáo nghiên cứu hồi cứu trên tổng số 180 trường hợp ung thư lưỡi giai đoạn I và II, chia 3 nhóm điều trị: suất liều thấp (n = 78), suất liều cao (n = 26) và phẫu thuật (n = 71). Kết quả cho thấy giai đoạn I có sống còn toàn bộ nhóm xạ trị trong suất liều thấp, suất liều cao và phẫu thuật lần lượt là 84%, 73% và 95,4%. Giai đoạn II có sống còn toàn bộ nhóm xạ trị trong suất liều thấp, suất liều cao và phẫu thuật lần lượt là 72%, 51,5% và 93,8%. Giai đoạn bệnh liên quan đến sống còn, giai đoạn càng sớm sống còn càng cao. Tuy nhiên, đây là nghiên cứu hồi cứu còn nhiều hạn chế khi so sánh, cần tiến hành thêm nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên.

Khi nói đến giai đoạn bệnh thường nhắc đến tình trạng bướu (T), là yếu tố tiên lượng độc lập và liên quan sống còn mạnh nhất. Bên cạnh đó tình trạng hạch (N) được cho là có liên quan đến di căn xa cũng như tiên lượng. Hosni và cộng sự (2020)²³ nghiên cứu 108 trường hợp ung thư hốc miệng không phẫu thuật, xạ trị triệt để bằng kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT). Trong đó 63% trường hợp T3-4, 35% trường hợp N2-3 và 35% trường hợp cần phối hợp hóa xạ đồng thời. Hạch cổ N2-3 có tỉ lệ di căn xa cao hơn hạch cổ N0-1, 24% so với 3% với $p = 0,001$. Phân tích đa biến cho thấy hạch cổ là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa đến sống còn toàn bộ và không bệnh ($p < 0,05$).

4.4.3. Nhận định về sống còn theo phương pháp điều trị

Khi nhận định về sống còn theo phương pháp điều trị, một số hướng dẫn uy tín trên thế giới cho rằng lựa chọn điều trị tốt nhất ung thư lưỡi thường đề cập trước tiên

đến phẫu thuật hơn là xạ trị, ngay cả đối với bướu giai đoạn tiên xa. Với giai đoạn sớm, khuyến cáo có thể lựa chọn một trong hai, hoặc phẫu thuật hoặc xạ trị nhưng phẫu thuật vẫn chiếm ưu thế. Đối với xạ trị triệt để ung thư lưỡi di động, chúng tôi có một số nhận định như sau:

Lau và cộng sự (1996)¹¹⁹ thực hiện xạ trị trong suất liều cao đơn thuần 27 trường hợp ung thư lưỡi với tổng liều 45,5Gy và phân liều 6,5Gy. Kết quả kiểm soát tại chỗ và sống còn 5 năm lần lượt là 53% và 92%. Tương tự, Pernot và cộng sự (1996)⁵³ thực hiện xạ trị trong suất liều thấp đơn thuần cho 552 trường hợp ung thư lưỡi với tổng liều 66-75Gy. Kết quả kiểm soát tại chỗ và sống còn 5 năm lần lượt là 90,5% và 71,5%. Nghiên cứu gần đây nhất về xạ trị trong mô được thực hiện bởi Tuček và cộng sự (2014)³¹ có 20 trường hợp ung thư lưỡi được xạ trị trong suất liều cao tổng liều 54Gy và phân liều 3Gy. Kết quả kiểm soát tại chỗ và sống còn 5 năm lần lượt là 85% và 75%. Trong nghiên cứu chúng tôi chỉ có một trường hợp được xạ trị trong mô đơn thuần, hiện ổn định trong thời gian theo dõi 36 tháng.

Các nghiên cứu cho thấy xạ trị trong mô đơn thuần từ lâu đã được áp dụng điều trị triệt để ung thư lưỡi T1-2, kết quả kiểm soát tại chỗ và sống còn khá cao, trung bình trên 80%. Đến nay, một số trung tâm điều trị ung thư trên thế giới vẫn áp dụng phương pháp này, tuy nhiên cần lựa chọn giai đoạn và đặc điểm bướu nguyên phát sao cho phù hợp, bướu nguy cơ di căn hạch thì xạ trị trong mô kém hiệu quả.

Bảng 4.63: Nghiên cứu xạ trị trong mô đơn thuần ung thư lưỡi

Tác giả	Số ca (n)	Kỹ thuật	Phác đồ xạ trị	KS - 5 năm (%)	SC - 5 năm (%)
Lau (1996) ¹¹⁹	27	HDR	45,5Gy/ 6,5Gy	53	92
Pernot (1996) ⁵³	552	LDR	66-75Gy	90,5	71,5
Yamazaki (2003) ⁵⁰	58	HDR	60Gy/ 6Gy	84	
	341	LDR	70Gy	80	
Akiyama (2012) ⁴⁶	51	HDR	54 - 60Gy/ 6Gy	88	
Tuček (2014) ³¹	20	HDR	54Gy/ 3Gy	85	75

(HDR = xạ trị trong suất liều cao, LDR = xạ trị trong suất liều thấp, KS = kiểm soát tại chỗ, SC = sống còn)

Đối với nhóm xạ trị ngoài đơn thuần, nghiên cứu chúng tôi có 30 trường hợp. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm lần lượt 91,5% và 82%. Hosni và cộng sự (2020)²³ nghiên cứu 108 trường hợp ung thư hốc miệng tiên xa được xạ trị triệt để bằng xạ trị ngoài kỹ thuật điều biến liều. Trong đó có 63% trường hợp T3-4, 35% trường hợp N2-3 và 35% trường hợp cần phối hợp hóa – xạ trị đồng thời. Qua thời

gian theo dõi trung vị 52 tháng, sống còn toàn bộ 5 năm là 50%. Kết quả nghiên cứu chúng tôi cao hơn so với của tác giả Hosni, 82% so với 50%. Sự khác biệt có thể do nghiên cứu của tác giả Hosni trên đối tượng bao gồm bệnh tiến xa tại chỗ - tại vùng, 50% giai đoạn III-IV, nghiên cứu chúng tôi chỉ áp dụng cho giai đoạn I-III.

Bourhis và cộng sự (2012)⁸⁹ kết hợp xạ trị ngoài và hóa trị cho ung thư lưỡi. Kết quả kiểm soát tại chỗ, sống còn toàn bộ và không bệnh 3 năm lần lượt là 58%, 37,6% và 34%. Tương tự, Nguyen-Tan và cộng sự (2014)¹²⁰ so sánh xạ trị ngoài quy ước đơn thuần với hóa - xạ trị đồng thời. Kết quả kiểm soát tại chỗ 3 năm là 37% so với 39%; sống còn toàn bộ 8 năm cả hai là 48% và sống còn không bệnh 8 năm là 42% so với 41%.

Nhìn chung các nghiên cứu cho thấy xạ trị ngoài ung thư lưỡi giai đoạn tiến xa cho kết quả kém. Mặc dù có hay không kết hợp với hóa trị nhưng kết quả kiểm soát tại chỗ và sống còn cải thiện không đáng kể, trung bình khoảng 40 – 50%. Đối với giai đoạn này nên áp dụng phương pháp mạnh tay hơn hoặc kết hợp đa mô thức bao gồm phẫu thuật sau đó xạ trị hoặc hóa xạ trị bổ túc sau mổ. Cần dựa vào những yếu tố cảnh báo không thuận lợi sau mổ như diện cắt, hạch vỡ vỏ bao, xâm lấn mạch máu - mô lymphô để có quyết định lựa chọn điều trị bổ túc thích hợp.

Bảng 4.64: Xạ trị ngoài có hoặc không kết hợp hóa trị ung thư lưỡi tiến xa

Tác giả	Phương pháp	Kỹ thuật	KS (%)	SCTB (%)	SCKB (%)
Hosni (2020) ²³	XTN & hóa trị	IMRT		50/5ys	
Bourhis (2012) ⁸⁹	XTN gia tốc	Quy ước	50/3ys	32/3ys	32/3ys
	XTN & hóa trị	3D-CRT	58,3	37,6	37,6
	XTN & hóa trị		54,6	34,1	34,1
Nguyen-Tan (2014) ¹²⁰	XTN đơn thuần	Quy ước	37/8ys	48/8ys	42/8ys
	XTN & hóa trị	3D-CRT	39	48	41

(XTN = xạ trị ngoài, IMRT = xạ trị điều biến liều, CRT = xạ trị phù hợp mô đích, KS = kiểm soát tại chỗ, SCTB = sống còn toàn bộ, SCKB = sống còn không bệnh)

Đối với nhóm xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô nghiên cứu chúng tôi có 29 trường hợp. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm và 5 năm lần lượt là 77,5% và 69%. Nghiên cứu pha III của tác giả Pernot⁵⁴ tại Trung tâm Ung thư Alexis Vautrin gồm 147 bệnh nhân ung thư lưỡi di động, chia hai nhóm. Nhóm I gồm 70 trường hợp xạ trị trong mô đơn thuần. Nhóm II gồm 77 trường hợp xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô. Kết quả sống còn không bệnh 5 năm nhóm I là 62,2% so với nhóm II là 34,7%,

khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,001$. Sống còn không bệnh 5 năm trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn, 54% so với 34,7%.

Yamazaki và cộng sự (2007)⁵¹ tại Đại học Osaka - Nhật Bản, xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô cho 648 trường hợp ung thư lưỡi T1-3, chia 3 nhóm sử dụng nguồn phóng xạ khác nhau. Kết quả sống còn 5 năm với bệnh kiểm soát tại chỗ theo tình trạng bướu ở cả 3 nhóm đều khá cao. Nhóm sử dụng suất liều thấp nguồn Ra-226 có tỉ lệ T1 là 85%, T2 là 75% và T3 là 62%. Nhóm sử dụng suất liều thấp nguồn Ir-192 có tỉ lệ T1 là 79% T2 là 73% và T3 là 64%. Nhóm sử dụng suất liều cao nguồn MicroSelectron có tỉ lệ T1 là 87%, T2 là 79% và T3 là 89%. Tác giả kết luận, sống còn với bệnh kiểm soát tại chỗ không phụ thuộc suất liều và nguồn phóng xạ của xạ trị trong mô.

Bảng 4.65: Nghiên cứu xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong ung thư lưỡi

Tác giả	Số ca (n)	Phương pháp xạ trị	Kỹ thuật	KS 5 năm (%)	SC 5 năm (%)
Ihara (2005) ⁷⁵	117	XTN 30Gy + XTT 65Gy	LDR	59,2	54
Yamazaki (2007) ⁵¹	80	XTN37Gy + XTT36-60Gy	HDR	85	
	217	XTN29Gy + XTT59-94Gy	Ra226	74	
	351	XTN29Gy + XTT59-94Gy	LDR	72	
Guinot (2010) ⁶⁸	33	XTN55Gy + XTT18Gy	HDR	79	74
Kakimoto (2011) ²⁹	14	XTN 30Gy + XTT 60Gy	HDR	71(2ys)	
(Tất cả bướu T3)	61	XTN 30Gy + XTT 72Gy	LDR	62	
Matsumoto(2013) ¹¹²	67	XTN 20Gy + XTT 50Gy	HDR	94	88,7

(XTN = xạ trị ngoài, XTT = xạ trị trong, KS = kiểm soát tại chỗ năm năm, SC = sống còn 5 năm)

Ihara và cộng sự (2005)⁷⁵ xạ trị ngoài tổng liều 30Gy kết hợp với xạ trị trong suất liều thấp tổng liều 65Gy. Kết quả kiểm soát tại chỗ và sống còn 5 năm lần lượt là 59% và 54%. Tương tự Guinot và cộng sự (2010)⁶⁸ xạ trị ngoài tổng liều 55Gy kết hợp xạ trị trong mô tổng liều 18Gy, phân liều 3Gy. Kết quả tỉ lệ kiểm soát tại chỗ và sống còn 5 năm lại cao hơn, lần lượt là 79% và 74%. Các nghiên cứu trên cho thấy xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô thường được chỉ định đối với bướu T1-3. Kết quả khá tốt với tỉ lệ kiểm soát và sống còn trung bình khoảng 70 đến 75%.

Đối với phẫu thuật ung thư lưỡi, tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM có hai nghiên cứu về phẫu thuật và tạo hình ung thư lưỡi di động được công bố. Nghiên cứu phẫu thuật và tạo hình 73 trường hợp ung thư lưỡi của tác giả Trần Thanh Phương năm

2012⁸⁰ và nghiên cứu tạo hình khuyết hồng sau phẫu thuật ung thư lưỡi của tác giả Nguyễn Anh Khôi năm 2017.⁶ Kết quả tỉ lệ sống còn không bệnh 2 năm của hai nghiên cứu trên lần lượt là 86% và 78%. Tỉ lệ sống còn không bệnh 2 năm trong nghiên cứu chúng tôi là 60,4%. Trong hai nghiên cứu về phẫu thuật trên, 50% trường hợp bệnh nhân được chỉ định xạ trị bổ túc sau mổ để tăng kiểm soát tại chỗ tại vùng. Xạ trị bổ túc sau mổ là phương pháp giúp cải thiện tiên lượng.

Tương tự, tác giả Cheng và cộng sự (2020)¹¹⁶ tại Đài Loan thực hiện phẫu thuật đơn thuần 199 trường hợp ung thư lưỡi T1-2N0. Kết quả qua thời gian theo dõi trung vị 89 tháng, tỉ lệ sống còn toàn bộ và không bệnh 5 năm lần lượt là 84% và 72%. Tỉ lệ sống còn toàn bộ và không bệnh 5 năm trong nghiên cứu chúng tôi lần lượt là 75% và 54%. Như vậy, hiệu quả điều trị ung thư lưỡi của phẫu thuật cao hơn so với xạ trị. Tuy nhiên, các so sánh chủ yếu là gián tiếp, chưa có nghiên cứu so sánh đối đầu nào giữa phẫu thuật và xạ trị được thực hiện.

Bảng 4.66: Hiệu quả của phẫu thuật và xạ trị ung thư lưỡi

Nghiên cứu/ tác giả	Giai đoạn (n)	SCTB 2 năm (%)	SCKB 2 năm (%)
Xạ trị triệt để			
Nghiên cứu này	I-III (60)	84	60,4
EBM II ¹²	I-II (26)		50 – 56
Phẫu thuật (\pm xạ trị bổ túc)			
EBM II ¹²	I-II (71)		93 – 97
Cheng (2020) ¹¹⁶	I-II (199)	84	72
Trần Thanh Phương (2012) ⁸⁰	I-III (73)	86	86
Nguyễn Anh Khôi (2017) ⁶	I-III (30)		78

(SCTB = sống còn toàn bộ, SCKB = sống còn không bệnh, EBM = Y học chứng cứ)

Mặc dù nhiều nghiên cứu xạ trị triệt để đối với bướu T1-2 có kết quả kiểm soát tại chỗ - tại vùng tương đương với phẫu thuật, nhưng phẫu thuật vẫn được ưu tiên lựa chọn điều trị đầu tiên hơn là xạ trị. Tại một số quốc gia như Nhật Bản và Hoa Kỳ, xạ trị trong mô từng chứng tỏ hiệu quả đối với ung thư hốc miệng giai đoạn sớm và là phương pháp điều trị thay thế quan trọng ung thư hốc miệng không phẫu thuật. Giai đoạn tiến xa cần phải kết hợp cả hai, phẫu thuật và hóa – xạ trị mới hy vọng kiểm soát bệnh tối đa cho bệnh nhân.¹³

Nhìn chung xạ trị triệt để cho kết quả có thể so sánh với phẫu thuật, hơn nữa tỉ lệ kiểm soát tại chỗ - tại vùng của phẫu thuật cao hơn có thể do một phần bệnh nhân

được xạ trị bổ túc trường hợp nguy cơ cao sau mổ. Hơn nữa, cũng có một số nghiên cứu khuyến cáo lựa chọn xạ trị triệt để thay thế phẫu thuật trong một số tình huống cá biệt như bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nội khoa hoặc sự mong muốn bảo tồn của bệnh nhân. Qua nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy: đối với bướu nhỏ (T1), nguy cơ di căn hạch thấp, có thể áp dụng xạ trị trong mô đơn thuần. Đối với bướu lớn hơn (T2-3), nguy cơ cao di căn hạch, có thể áp dụng xạ trị ngoài đơn thuần có hay không kết hợp xạ trị trong mô tăng cường.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Cách đánh giá độ sâu xâm lấn (DOI) và xâm lấn ngoài hạch (ENE) trong nghiên cứu chúng tôi dựa trên lâm sàng và hình ảnh học (CT và/ hoặc MRI), nên kết quả đánh giá giai đoạn có thể khác biệt so với cách đánh giá dựa trên mô bệnh học.

Đa phần bệnh nhân ung thư lưỡi được ưu tiên chỉ định phẫu thuật điều trị ban đầu, nên cỡ mẫu được tuyển chọn vào trong nghiên cứu này là rất hạn chế. Vì vậy không đủ cỡ mẫu để phân nhóm kỹ thuật xạ trị và có thể kết quả khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn có thể chưa đạt sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Thực chất nghiên cứu của chúng tôi còn trong khuôn khổ của một nghiên cứu mô tả cắt ngang không có nhóm chứng nên số liệu so sánh chỉ là gián tiếp. Các kết quả chính xác hơn cần những nghiên cứu sau này với cỡ mẫu lớn hơn và thiết kế ngẫu nhiên có nhóm chứng.

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 CÁC CÔNG TRÌNH

ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN

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>.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, and Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J.* 2021;71(3):209-49.
2. Piccirillo JF, Costas I, Reichman ME. Cancer of the Head and Neck. In: Ries LAG YJ, Keel GE, Eisner MP, eds. *SEER Survival Monograph, Cancer Survival Among Adults, US SEER Program, 1988 – 2001. Patient and Tumor Characteristics.* Bethesda MD, National Cancer Institutes, SEER Program, NIH; 2007.
3. Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng và cs. Dịch tễ và chương trình phòng chống ung thư: Kết quả ghi nhận ung thư quản thể Thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam.* 2019; số 5:16-23.
4. Nguyễn Văn Đăng, Nguyễn Thị Thu Nhung, Nguyễn Thị Hằng, Lê Văn Quảng, Tạ Văn Tờ. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư khoang miệng giai đoạn III, IVA,B và kiểm chuẩn kế hoạch xạ trị VMAT tại Bệnh viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2022;520(1):147-50.
5. Panwar A, Lindau R, and Wieland A, et al. Management for premalignant lesions of the oral cavity. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2014;14(3):349-57.
6. Nguyễn Anh Khôi, Bùi Xuân Trường, Nguyễn Văn Huệ. Kết quả chức năng của lưỡi được tái tạo bằng vạt căng tay quay tự do. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh.* 2015; 4:42-47.
7. Trần Thanh Phương, Lê Hành, Lê Trường Giang. Kết quả tạo hình sau điều trị ung thư lưỡi. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh.* 2010; 14(4):92-98.
8. Nguyen KA, Nguyen CQ, Nguyen TA, Ngo TX, et al. Use of the double-paddle anterolateral thigh flap for locally advanced tongue carcinoma requiring second site reconstruction. *Surg Oncol.* 2002;44:1018-38.
9. Hu K, Harrison LB, et al. Cancer of the oral cavity and oropharynx. In: Lu J.J, Brady L.W Eds. *Radiation oncology, an evidence-based approach.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Mauer – Germany; 2008: 37-60.
10. Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C, Kovács G, Levendag P, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiotherapy and Oncology,* Elsevier Ireland Ltd. 2009;91:150-6.

11. Mazon JJ, Noël G, and Simon JM, et al. Head and Neck Brachytherapy. *Seminars in Radiation Oncology*. 2002;12(1):95-108.
12. Umeda M, Komatsubara H, Ojima Y, et al. A comparison of brachytherapy and surgery for the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34:739-44.
13. Yamazaki H, Yoshida K, Yoshioka Y, et al. High dose rate brachytherapy for oral cancer. *J Radiat Res*. 2013;54:1-17.
14. Nguyễn Văn Đăng, Nguyễn Thị Thu Nhung, Nguyễn Thị Hằng, Lê Văn Quảng, Tạ Văn Tờ. 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. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022;520(1):82-85.
15. Phạm Đăng Diệu. Ô miệng - Lưỡi. Trong: Phạm Đăng Diệu. *Giải phẫu Đầu Mặt Cổ*. Nhà xuất bản Y học; 2014.
16. Sieroslawska A., Mytilinaios D. Lymphatic drainage of the oral and nasal cavities. *Anatomy of Head and Neck. KEN HUB*. 2022. Accessed April 22th, 2022. <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/lymphatic-drainage-of-the-oral-cavities>.
17. Dentistry Book. Structures In The Oral Cavity. *The Teeth Anatomy And Physiology Of The Head, Neck And Chewing System*; 2021. Accessed October 1st, 2022. https://www.osmosis.org/learn/Anatomy_of_the_oral_cavity.
18. Gaffney DK, Anker CJ, Shrieve D, Kong FM, et al. *Radiation Oncology: Imaging and treatment*. 1st ed. Amirsys Publishing Inc; 2013: 2-148.
19. Moyer JS, Chepeha DB, et al. Reconstruction of the Tongue. In: John W. Werning, eds. *Oral Cancer Diagnosis, Management, and Rehabilitation*. 2007:200-8.
20. Ridge JA, Lydiatt WM, Patel SG, et al. Lip and Oral cavity cancer. In: Amin MB, et al. eds. *American Joint Committee Cancer 2017*. 8th ed. AJCC Cancer Staging Manual; 2017:79-94.
21. Medina JE, Vasani NR, et al. *Cancer of the Oral Cavity, Pharynx and Larynx: Evidence-Based Decision Making*. Springer International Publishing, Switzerland; 2016: 3-21.
22. Pfister DG, Spencer S, Adkins D, Birkeland AC, Brizel DM, Busse PM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers Version 1.2023. *National Comprehensive Cancer Network*. December 20, 2022.

23. Hosni A, Chiu K, Huang SH, Irish JC, Goldstein DP, Hope A, et al. Non-operative management for oral cavity carcinoma: Definitive radiation therapy as potential alternative treatment approach. *Radiotherapy & Oncology*. 2021; 154:70-75.
24. Ang KK, Garden AS, et al. Oral cavity Cancers. In: Ang KK, eds. *Indications and Techniques of Radiotherapy Head and Neck cancer*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012: 59-265.
25. Cabrera-Rodríguez JJ, et al. The role of radiotherapy in the treatment of oral cavity cancer. *Plast Aesthet Res*. Published by OAE Publishing Inc. 2016; 3:158-66.
26. Nag S, Cano ER, Demanes DJ, Puthawala AA, Vikram B, et al. The American brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Elsevier Science Inc., USA. 2001;50(5):1190-98.
27. Inoue Ta, Inoue To, Yoshida K, et al. Phase III trial of high vs. LDR interstitial radiotherapy mobile tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:171-75.
28. Guedea F, Venselaar J, Hoskin P, et al. Patterns of care for brachytherapy in Europe: updated results. *Radiother Oncol*. 2010; 97:514-20.
29. Kakimoto N, Inoue Ta, Inoue To, Murakami S, Yoshida K, et al. Results of low and high-dose-rate interstitial brachytherapy for T3 mobile tongue cancer. *Radiother Oncol*. 2003;68:123-128.
30. Nag S, Martinez-Monge R, Zhang H, et al. Simplified non-looping functional loop technique for HDR brachytherapy. *Radiother Oncol*. 1998;48:339-41.
31. Tuček L, Petera J, Sirák I, Vošmik M, Doležalová H, et al. Hyperfractionated high-dose rate brachytherapy in the treatment of oral tongue cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2011;16:243-47.
32. Mikami M, Yoshida K, Takenaka T, et al. Daily computed tomography measurement of needle applicator displacement during high-dose-rate interstitial brachytherapy for previously untreated uterine cervical cancer. *Brachytherapy*. 2011;10:318-24.
33. Nag S. High dose rate brachytherapy: its clinical applications and treatment guidelines. *Technol Cancer Res Treat*. 2004;3(3):269-87.
34. Yoshida K, Yamazaki H, Takenaka T, et al. A dose-volume analysis of magnetic resonance imaging-aided high-dose-rate image-based interstitial brachytherapy for uterine cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77:765-72.

35. Akiyama H, Yoshida K, Yamazaki H, Takenaka T, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer: preliminary results of a dose reduction trial. *J Contemp Brachytherapy*. 2014; 6(1): 10-14.
36. Brady LW, Combs SE, Lu JJ, et al. Head and neck Brachytherapy: A Description of Methods and a Summary of Results. *Brachytherapy*. Springer Nature, Series Editors, Switzerland. 2016; pp.71-143.
37. Harrison LB, Sessions RB, Merrill K. *Head and neck cancer: A multidisciplinary approach*. 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 19103 USA; 2014; 335-56.
38. Pierquin B, Wilson JF, et al. *Modern brachytherapy*. Masson New York; 1997.
39. Siebert FA, Born T, Haring S, Seefeld F, Kovacs G, et al. A dosimetric analysis of interstitial intensity modulated implants for pelvic recurrences, base of tongue and orbita tumors with specific references to the ICRU-58. *Radiother Oncol*. 2006;79:298-303.
40. Strnad V, Kovács G, et al. ENT Tumors. In: Strnad V, Pötter R, Kovács G, editors. *Practical handbook of brachytherapy*. Bremen-London-Boston, UNI-MED Verlag; 2014:166-83.
41. ICRU 58. *Dose and volume specification for reporting interstitial therapy*. Bethesda, USA: International Commission on Radiation Units and Measurements; 2023.
42. Rivard MJ, Coursey BM, De Werd LA, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys*. 2004;31:633-74.
43. Beaulieu L, Carlsson TÅ, Carrier JF, et al. Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: Current status and recommendations for clinical implementation. *Med Phys*. 2012; 39: 6208-36.
44. Brenner DJ, Hall EJ, et al. Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 20:181-90.
45. Liu Z, Huang S, Zhang D, et al. High dose rate versus low dose rate brachytherapy for oral cancer: a meta-analysis of clinical trials. *PLoS ONE*. 2013; 8(6):e65423.

46. Akiyama H, Yoshida K, Shimizutani K, et al. Dose reduction trial from 60 Gy in 10 fractions to 54 Gy in 9 fractions schedule in high-dose-rate interstitial brachytherapy for early oral tongue cancer. *J Radiat Res.* 2012; 53:722-26.
47. Strnad V, Lotter M, Kreppner S, Fietkau R, et al. Interstitial pulsed-dose-rate brachytherapy for head and neck cancer – single institution long-term results of 385 patients. *Brachytherapy.* 2013;12:521-27.
48. Inoue Ta, Inoue To, Yamazaki H, et al. High dose rate versus LDR interstitial radiotherapy for carcinoma of the floor of mouth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 41:53-58.
49. Peiffert D, Castelain B, Thomas L, et al. Pulsed dose rate brachytherapy in head and neck cancers: Feasibility study of a French cooperative group. *Radiother Oncol.* 2001;58:71-75.
50. Yamazaki H, Inoue T, Yoshida K, et al. Brachytherapy for early oral tongue cancer: low dose rate to high dose rate. *J Radiat Res.* 2003;44:37-40.
51. Yamazaki H, Inoue T, Yoshida K, Yoshioka Y, Furukawa S, et al (2007). “Comparison of three major radioactive sources for brachytherapy used in the treatment of node negative T1-T3 oral tongue cancer: Influence of age on outcome”. *Anticancer Res.* 2007;27:491-97.
52. Sasaki S, Teshima T, Murayama S, et al. Comparison of radiation mucositis after interstitial brachytherapy between LDR and HDR. *Head and Neck Cancer.* 2014;19:197-200.
53. Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, Aletti P, Lapeyre M, et al. Role of interstitial brachytherapy in oral and oropharyngeal carcinoma: reflection of a series of 1344 patients treated at the time of initial presentation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;115:519-26.
54. Pernot M, Malissart L, Aletti P, et al. Iridium-192 brachytherapy in the management of 147 T2N0 oral tongue carcinomas treated with irradiation alone; comparison of two treatment techniques. *Radiother Oncol.* 1992; 23:223-8.
55. Allisy A, Wambersie A, Caswell RS, Adams GE, et al. eds. *ICRU Report 62, The International Commission On Radiation Units And Measurements.* 7910 Woodmont Avenue Bethesda, Maryland, 20814 US, 1999.

56. Chao Clifford KS. Oropharynx. In: Chao Clifford KS, eds. *Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy*. 3rd ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2013:324-50.
57. Soto D, Piert M, Eisbruch A, et al. Correlation between pretreatment FDG-PET biological target volume and anatomical location of failure after radiation therapy Head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2008;12.
58. Grègoire V, Daisne JF, Geets X, et al. Selection and delineation of target volumes. *Head and neck cancer*. Rays. 2003; 28:217-24.
59. Lee NY, Poon I, Hu K, et al. *Target Volumes delineation and Field Setup*. Springer; 2013: 35-44.
60. Lee SU, Cho KH, Moon SH, Choi SW, Park JY, et al. Clinical outcome of high-dose-rate interstitial brachytherapy in patients with oral cavity cancer. *Radiat Oncol J*. 2014; 32(4):238-46.
61. Chao Clifford KS et al. Determination and delineation of nodal target volumes for head and neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2002;53(5):1174-84.
62. Biau J, Lapeyre M, Bourhis J, Grègoire V, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: A 2019 Update Guidelines. *Radiotherapy & Oncology*. 2019; 134:1-9.
63. Anshu KJ, Nicole MH, Clifford Chao KS, et al. Oral Cavity: Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy, 3 Ed; 2011. Accessed October 15th, 2022. <https://doctorlib.info/therapy/intensity-modulated-radiation-therapy/8.html>.
64. Caudell JJ, Schaner PE, Desmond RA, et al. Dosimetric factors associated long-term dysphagia after definitive radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2010;76:403-09.
65. Jensen K, Lambertsen K, Grau C, et al. Late swallowing dysfunction and dysphagia after radiotherapy for pharynx cancer: correlation with dose and volume parameters. *Radiother Oncol*. 2007; 85:74-82.
66. Lapeyre M, Coche-Dequéant B, Moreira JF, Bourhis J, et al. Curiethérapie des cancers des voies Aérodigestives supérieures. *Cancer Rad*. 2003;17:130-35.
67. Levendag PC, Teguh DN, Voet P, et al. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx. *Radiother Oncol*. 2007; 85:64-73.

68. Guinot JL, Santos M, Tortajada MI, Carrascosa M, Estellés E, et al. Efficacy of high dose rate interstitial brachytherapy in patients with oral tongue carcinoma. *Brachytherapy*. 2010; 9:227-34.
69. Delclos L, Lindberg RD & Fletcher GH, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue and floor of mouth: Evaluation of interstitial radium therapy. *Am J Roentgenol*. 1996;126:223-28.
70. Fujita M, Hirokawa Y, Kashiwado K, et al. Interstitial brachytherapy for stage I and II squamous cell carcinoma of the oral tongue: factors influencing local control and soft tissue complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 44:767-75.
71. Yoshioka Y, Yoshida K, Shimizutani K, et al. Proposal of a new grading system for evaluation of tongue hemiatrophy as a late effect of brachytherapy for oral tongue cancer. *Radiother Oncol*. 2001;61:87-92.
72. Tao HH, Shing LY, Ching LC, et al. Tongue reconstruction with Free Radial Forearm Flap After Hemiglossectomy: A Functional Assessment. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2003;19(3):137-42.
73. Patra NB, Goswami J, Basu S, et al. Outcomes of high dose rate interstitial boost brachytherapy after external beam radiation therapy in head and neck cancer – an Indian learning experience. *Brachytherapy*. 2009;8:248-54.
74. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S, et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2005;106(2):329-36.
75. Ihara N, Shibuya H, Yoshimura R, Oota S, Miura M, et al. Interstitial brachytherapy and neck dissection for Stage III squamous cell carcinoma of the mobile tongue. *Acta Oncol*. 2005; 44:709-16.
76. Litière S, Isaac G, De Vries GE, Bogaerts J, Chen A, Dancey J, et al. RECIST 1.1 for Response Evaluation Apply Not Only to Chemotherapy - Treated Patients But Also to Targeted Cancer Agents: A Pooled Database Analysis. *J Clin Oncol*. 2019; 37(13):1102-10.
77. National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Version 5.0. NCI, USA; 2017;13-155.
78. Mornex F, Pavy JJ, Denekamp J, Bolla M, et al. Système d'évaluation des effets tardifs des radiations sur les tissus normaux: l'échelle SOMA-LENT (Late effects

- of normal tissues - LENT scoring system: the SOMA scale). *Cancer Radiother.* Published by Elsevier Masson SAS. 1997;1(6):622-27.
79. Mashberg A, Samit AM, et al. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal cancer. *CA: Cancer J Clin.* 1995; 45:328-51.
 80. Trần Thanh Phương, Lê Hành, Lê Trường Giang. Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư lưỡi. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh.* 2010; 14(4):99-103.
 81. Epstein JB, Silverman SJ, Epstein JD, et al. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. Submitted January 2007.
 82. Platz H, Fries R, Hudec M, Tjoa AM, Wagner RR, et al. The prognostic relevance of various factors at the time of the first admission of the patient. *JMaxillofac Surg.* 1983;11:3-12.
 83. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *The American Journal of Surgery.* 1986;152(4):345-50.
 84. Moore C, Flynn MB, Greenberg RA, et al. Evaluation of size in prognosis of oral cancer. *Cancer.* 1986; 58:158-62.
 85. Abdo EN, de Almeida Garrocho A, Barbosa AA, et al. Time elapsed between the first symptoms, diagnosis and treatment of oral cancer patients in Belo Horizonte, Brazil. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007; 12(7): 469-73.
 86. Gervásio OL, Dutra RA, Tartaglia SM, Vasconcellos WA, et al. Oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 740 cases in a Brazilian population. *Braz Dent J.* 2001;12(1):57-61.
 87. Manzoor NA, Ahmad SS, Tariq RM, Shaq-ul-Qamar W, Yasmeen J, et al. Unplanned Interruption of Radiotherapy in Head and Neck Cancers: report from a Regional Cancer Centre. *JMSCR.* 2017;5(4):20294-300.
 88. Ohri N, Rapkin BD, Guha C, Kalnicki S, Garg M, et al. Radiotherapy Noncompliance and Clinical Outcomes in an Urban Academic Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(2):563-70.
 89. Bourhis J, Graff P, Grégoire V, Calais G, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): An open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:145-53.

90. Konski AA, Winter K, Cole BF, Ang KK, Fu KK, et al. Quality-adjusted survival analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 90-03: phase III randomized study comparing altered fractionation to standard fractionation radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Head & Neck*, Wiley Periodicals, LLC. 2009;31(2):207-12.
91. Yoshida K, Nose T, Koizumi M, et al. The usefulness of metal markers for CTV-based dose prescription in high-dose-rate interstitial brachytherapy. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol*. 2020;13:253-60.
92. Shigematsu Y, Masaki N, Ikeda H, et al. Current status and future of brachytherapy. *Gan No Rinsho*. 1983; 29:695-701.
93. Inoue To, Inoue Ta, Teshima T, et al. High dose rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer: Phase I/II study of HDR hyperfractionated interstitial brachytherapy for oral cancer. *Jpn J Cancer Chemother*, 2000; 27(2):287-90.
94. Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A, et al. Comparison of high and LDR remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:1425-34.
95. Teshima T, Inoue T, Ikeda H, et al. Phase I/II study of highdose rate interstitial radiotherapy for head and neck cancer. *Strahlenther Onkol*. 1992;168:617-21.
96. Brown AE, Langdon JD, et al. Management of oral cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 1995; 77:404-08.
97. Mukherji SK, Isaacs DL, Creager A, Shockley W, Weissler M, et al. CT detection of mandibular invasion by squamous cell carcinoma of the oral cavity. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 177:237-43.
98. Steinkamp HJ, Mäurer J, Heim T, Knöbber D, Felix R, et al. Magnetic resonance tomography and computerized tomography in tumor staging of mouth and oropharyngeal cancer. *NHO*. 1993;41:519-25.
99. Leung TW, Wong VY, Kwan KH, Ng TY, Wong CM, et al. High Dose Rate Brachytherapy for Carcinoma of the Oral Tongue. *Head Neck*. Wiley Periodicals Inc. 2002; 24(3):274-81.
100. Leung TW, Wong VY, Wong CM, et al. High dose rate brachytherapy for carcinoma of the oral tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 39:1113-20.

101. Benk V, Mazon J, Grimard L, et al. Comparison of curietherapy versus external irradiation in Stage II squamous cell carcinoma of the mobile tongue. *Radiother Oncol.* 1990; 18:339-47.
102. Lâm Đức Hoàng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Cung Thị Tuyết Anh và cs. Hóa – xạ trị đồng thời ung thư Amidan giai đoạn tiến xa tại chỗ - tại vùng. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh.* 2010; 14(4):150-159.
103. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA, et al. An image-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classification. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:388-96.
104. Perez CA, Brady LW. Oropharynx: tonsillar fossa, faucial arch, and base of tongue. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and practice of radiation oncology.* 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2004:1022-70.
105. Mazon JJ, Le Buorgeois JP, Cosset JM, et al. Traduction française des échelles de toxicité SOMA: EORTC/ RTOG. *Cancer radiothérapie/ Journal de la société française de radiothérapie oncologique.* Elsevier, Paris.1997;1(6):629-68.
106. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, et al. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head and neck cancer. *International journal of radiation oncology biology physics.* Elsevier, New York. 2021;50:695-704.
107. Morrison WH, Garden AS, Ang KK, et al. Oropharyngeal cancer. In: Gunderson LL, Tepper JE, eds. *Clinical radiation oncology.* Churchill Livingstone, New York; 2000:454-71.
108. Chao Clifford KS, Deasy JO, Markman J, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancers receiving intensity modulated or three dimensional radiotherapy: initial report. *International journal of radiation oncology biology physics.* Elsevier, New York. 2001;49:907-16.
109. Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, et al. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: A preferred alternative to surgery. *Journal of Clinical Oncology.* ASCO. 2000;18(11):2219-25.
110. Ohga S, Uehara S, Miyoshi M, et al. High-dose-rate brachytherapy with local injection of bleomycin for N0 oral tongue cancer – possibilities of the control of tumor implant by inserting applicators and the decrease in tumor dose. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 2003;63:47-50.

111. Page BR, Cheng Z, Zhou XC, Hu C, Thompson A, et al. Decoding Dysgeusia: Taste Dysfunction in Head and Neck Cancer Patients Receiving Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, Published by Elsevier Inc. 2017;99(2):2864.
112. Matsumoto K, Sasaki T, Shioyama Y, Nakamura K, et al. Treatment outcome of high-dose-rate interstitial radiation therapy for patients with stage I and II mobile tongue cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43:1012-17.
113. Zhao H, Zeng ZY, Chen FJ, Xu GP, et al. Multivariate analysis for prognostic predictors in the cN0 squamous cell carcinoma of the tongue. *Article in Chinese.* 2003;22(2):206-9.
114. Zhu Y, Zhou C, He Q, et al. Radiation therapy's efficacy on tongue cancer: a population based survival analysis. *Oncol Targets and Therapy.* 2018; 11:7271-76.
115. Liu SA, Wang CC, Jiang RS, Lee FY, Lin WJ, et al. Pathological features and their prognostic impacts on oral cavity cancer patients among different subsites – A single institute's experience in Taiwan. *Scientific Reports.* 2017; 7:7451.
116. Cheng HS, Liu SA., Lin IC, et al. Survival outcome and prognostic factor analyses in early tongue cancer patients treated surgery alone. *Ther Radiol Oncol.* 2020;4:1-7.
117. Muhammad Rashed DB. *Assessment of new real-time in-situ optical coherence tomography instrumentation and techniques for diagnosing and monitoring oral and cutaneous lesions.* Doctoral thesis. UCL. 2015;133-145.
118. Faisal M, Bakar MA, Sarwar A, Adeel M, Batool F, et al. Depth of invasion as a predictor of cervical nodal metastasis and local recurrence in early stage squamous cell carcinoma of oral tongue. *Plos One.* Mohammad O. Hoque Editor. 2018;13(8):2026-32.
119. Lau HY, Hay JH, Flores AD, Threlfall WJ, et al. Seven fractions of twice daily high dose-rate brachytherapy for node-negative carcinoma of the mobile tongue results in loss of therapeutic ratio. *Radiother Oncol.* 1996; 39:15-18.
120. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, Weber RS, Silverman C, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in: Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32:3858-66.

PHỤ LỤC

TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ BIẾN CHỨNG XẠ TRỊ

- Biến chứng chung bao gồm biến chứng sớm và muộn được đánh giá theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính chung của CTC-AE 5.0 (phần I).
- Một số biến chứng muộn được đánh giá theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính muộn – SOMA-LENT của Hội xạ trị ung thư RTOG (phần II).

Bảng tiêu chuẩn đánh giá mức độ biến chứng của xạ trị

TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ BIẾN CHỨNG CỦA XẠ TRỊ						
MÔ LÀNH	YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG	ĐỘ I	ĐỘ II	ĐỘ III	ĐỘ IV	ĐỘ V
I. BIẾN CHỨNG SỚM						
Da	Rụng tóc	Tóc mỏng hoặc rụng thành mảng	Rụng tóc toàn bộ	–	–	–
	Khô da	Không triệu chứng	Có triệu chứng, không ảnh hưởng chức năng sống	Có triệu chứng, có ảnh hưởng chức năng sống	–	–
	Đỏ da, tróc vảy	Nổi dát, sần, ban hoặc hồng ban không kèm triệu chứng	Nổi dát, sần, ban kèm theo ngứa hoặc triệu chứng khác. Tróc vảy khu trú hoặc < 50% diện tích bề mặt cơ thể.	Dát, sần, hồng ban, bóng nước nặng toàn thân. Tróc vảy ≥ 50% diện tích bề mặt cơ thể.	Tróc vảy toàn thân hoặc viêm da bóng nước	Từ vong
	Viêm da	Da đỏ, khô, tróc vảy	Đỏ da sẫm, tróc vảy ướt (thường ở da có nhiều nếp gấp), da phù nề nhẹ.	Tróc vảy ướt (ngoài vùng da nhiều nếp gấp), chảy máu khi chấn thương nhẹ, cọ xát	Da hoại tử/ loét sâu hết lớp bì, chảy máu tự nhiên	Từ vong
Tiêu hóa	Chán ăn	Mất khẩu vị, không thay đổi thói quen ăn uống	Thay đổi thói quen ăn uống, không sụt ký nhiều, cần bổ sung dinh dưỡng đường miệng	Sụt ký hoặc suy dinh dưỡng đáng kể, cần truyền dịch hoặc đặt ống nuôi ăn	Nặng, đe dọa tính mạng	Từ vong
	Khó nuốt	Nuốt khó nhưng vẫn có thể ăn uống được	Ảnh hưởng thói quen ăn uống và cần nuôi ăn qua đường tĩnh mạch < 24h	Ảnh hưởng thói quen ăn uống trầm trọng, cần đặt ống hoặc nuôi ăn qua đường TM ≥ 24h	Không nuốt được gì, đe dọa tính mạng cần nuôi ăn liên tục	Từ vong

	Nôn ói	1 lần/ ngày, vẫn ăn uống được	2 – 5 lần/ ngày, ăn uống giảm, cần truyền dịch < 24h	6 – 10 lần/ ngày, cần truyền dịch, đặt ống nuôi ăn	> 10 lần/ ngày, cần truyền dịch, đặt ống nuôi ăn	Tử vong
	Tiêu chảy	< 4 lần/ ngày (nhiều hơn thói quen hằng ngày)	4 – 6 lần/ ngày, cần truyền dịch < 24h	≥ 7 lần/ ngày, cần truyền dịch ≥ 24h, ngày càng trầm trọng, nhập viện	Nặng đe dọa tính mạng, thay đổi huyết động	Tử vong
Tuyến nước bọt	Viêm tuyến nước bọt	Viêm mô kẽ mức độ nhẹ và teo nhẹ ống tụy tuyến	Viêm mô liên kết, xơ hóa mô kẽ kèm chuyển sản biểu mô ống tuyến	Viêm xơ hóa kèm teo nhu mô tuyến	–	–
	Giảm tiết nước bọt	Nước bọt dày dính nhẹ, thay đổi khẩu vị nhẹ.	Nước bọt dày, dai, dính. Thay đổi khẩu vị đáng kể, giảm tiết nước bọt không ảnh hưởng chức năng sống	Hoại tử tuyến nước bọt cấp, giảm tiết nước bọt kèm ảnh hưởng chức năng sống	–	–
Hốc miệng	Khô miệng	Khô miệng, nước bọt dính, không thay đổi ăn uống, nước bọt tiết > 0,2ml /min	Có triệu chứng, thay đổi ăn uống (nhiều nước, trơ, lỏng và mềm), nước bọt tiết 0,1 – 0,2ml /min	Triệu chứng nặng, không ăn được qua đường miệng, truyền dịch, ống nuôi ăn, nước bọt tiết < 0,1 ml/ min	–	–
	Viêm niêm mạc miệng	Đỏ niêm mạc	Những vết loét hoặc giả mạc	Vết loét sâu hoặc giả mạc, chảy máu khi chẩn thương nhẹ	Hoại tử mô, chảy máu tự nhiên, đe dọa tính mạng	Tử vong
	Hàm giả	Gây khó chịu, không hạn chế hoạt động	Gây khó chịu, hạn chế hoạt động nhai, nhưng không hạn chế hoạt động khác như nói	Không thể dùng răng hay hàm giả bất cứ lúc nào	–	–
	Bệnh nha chu	Viêm nướu, chảy máu, hủy xương nhẹ	Viêm nướu vừa, chảy máu nhiều chỗ, hủy xương vừa	Chảy máu tự nhiên, hủy xương nặng, hoại tử xương hàm	–	–
	Phát triển răng	Giảm sản răng, men răng, không ảnh hưởng chức năng	Ảnh hưởng chức năng, có thể phẫu thuật được	Ảnh hưởng chức năng, không thể phẫu thuật được	–	–
	Viêm cơ (Đau+tăng CreatinPhos phokinase)	Đau nhẹ, không ảnh hưởng chức năng	Đau nhưng không ảnh hưởng chức năng sống	Đau làm ảnh hưởng chức năng sống	Tàn phế	–

Mô mềm	Đau	Ít, thỉnh thoảng	Vừa, chịu đựng được	Nặng và dai dẳng	Dữ dội, không thể chịu nổi	
	Rối loạn chức năng	Khi chơi thể thao	Khi làm việc	Hoạt động hàng ngày	Tất cả hoạt động trên	
	Phù nề	Không triệu chứng	Có triệu chứng	Ảnh hưởng chức năng trung bình	Liệt cơ	
Xương – khớp	Viêm khớp	Sưng nóng đỏ đau ít, không ảnh hưởng chức năng	Sưng nóng đỏ đau vừa, không ảnh hưởng chức năng sống	Sưng nóng đỏ đau nặng, ảnh hưởng chức năng sống	Tàn phế	Từ vong
	Khít hàm	Giảm biên độ cử động, ăn uống còn bình thường	Giảm biên độ cử động, chỉ nhai được miếng nhỏ, thức ăn mềm, loãng.	Giảm biên độ cử động, mất khả năng ăn uống qua đường miệng.	-	-
	Cứng cột sống cổ	Hạn chế nhẹ cử động gập, xoay đầu từ 60 – 70 độ	Cử động gập và xoay đầu < 60 độ	Cứng khớp cột sống cổ không thể xoay đầu được	-	-
II. BIẾN CHỨNG MUỘN						
Da	Khô tróc vảy	Không triệu chứng	Có triệu chứng	Cần chăm sóc		
	Rối loạn cảm giác	Tăng cảm giác, ngứa	Đau trung bình	Đau dai dẳng	Không thể chịu đựng	
	Phù nề	Hiện diện, không triệu chứng	Rối loạn chức năng nhẹ	Rối loạn chức năng trung bình	Rối loạn chức năng nặng	
	Hói tóc	Tóc thưa thớt	Hói thành mảng	Hói toàn bộ		
	Loạn sắc	Nhẹ, chuyển tiếp	Lâu dài, để lại dấu			
	Loét, hoại tử	Giới hạn ở lớp bì	Tổn thương lớp bì	Tổn thương dưới da	Lộ xương	
	Dãn mạch máu xa	Nhẹ	Trung bình	Nhiều và phân nhánh		
	Xơ/ sẹo	Không triệu chứng	Rối loạn chức năng nhẹ	Rối loạn chức năng trung bình	Rối loạn chức năng nặng	
	Teo cơ/ co thắt	Không triệu chứng	Rối loạn chức năng nhẹ	Rối loạn chức năng trung bình	Rối loạn chức năng nặng	
Mắt	Giác mạc	Chảy nước mắt	Viêm giác mạc không nhiễm trùng	Viêm giác mạc nhiễm trùng, loét giác mạc	Thủng, viêm mù toàn mắt, mất thị lực	
	Thủy tinh thể	Đục không đối xứng, không giảm thị lực	Tổn thương mức độ trung bình, giảm thị lực nhẹ đến trung bình	Tổn thương mức độ trung bình, giảm thị lực trầm trọng	Tổn thương trầm trọng	
	Thần kinh thị	Tổn thương gai thị, dây thần kinh thị bình	Nhạt ≤ ¼ gai thị, giảm thị trường không triệu chứng	Nhạt > ¼ gai thị, ám điểm trung tâm	Teo thần kinh thị trầm trọng, mù	

		thường				
	Võng mạc	Vi phình mạch, xuất tiết, tổn thương biểu mô nhưng không tổn thương hoàng điểm	Nốt cotton	Xuất tiết hoàng điểm, bong võng mạc khu trú	Xuất huyết nội nhãn, bong võng mạc toàn bộ, mù	
Tuyển nước bọt	Khô miệng	Thỉnh thoảng	Vừa nhưng dai dẳng	Nhiều	Nặng, mất chức năng	
	Giảm tiết nước bọt	Độ ẩm hốc miệng bình thường	Nước bọt giảm	Mất độ ẩm, nước bọt dai dính	Mất độ ẩm, loét niêm mạc	
Hốc miệng	Đau	Đau ít, thỉnh thoảng	Đau vừa, chịu đựng được	Đau nhiều dai dẳng	Đau dữ dội, không chịu nổi	
	Khó nuốt	Khó nuốt thức ăn đặc	Khó nuốt thức ăn hỗn hợp	Khó nuốt thức ăn lỏng	Không nuốt được	
	Mất vị giác	Thỉnh thoảng, nhẹ	Trung bình	Dai dẳng		
	Niêm mạc	Teo từng mảng hoặc dẫn mạch máu xa	Teo hoặc dẫn mạch máu lan tỏa, loét nông	Loét sâu, không tới xương hay sụn	Loét sâu, tới xương hay sụn	
	Đau răng	Ít, thỉnh thoảng	Nhiều, chịu đựng được	Nặng và dai dẳng	Dữ dội, không thể chịu nổi	
	Sâu răng	< 25%	26 – 50%	> 50%	Gãy	
Cơ và mô mềm	Xơ chai mô mềm vùng cổ	Tăng mật độ, còn cảm giác đàn hồi	Tăng mật độ, cảm giác chắc, co rút	Tăng mật độ, mô bị cố định, cần phẫu thuật, không ảnh hưởng chức năng sống	Đe dọa tính mạng, tàn phế, ảnh hưởng chức năng sống	Từ vong
	Cử động	Không triệu chứng	Có triệu chứng	Ảnh hưởng chức năng trung bình	Liệt cơ	
	Xơ hóa	Có thể nhận biết	< 20% thể tích cơ bị xạ	21-50% thể tích cơ bị xạ	> 50% thể tích cơ bị xạ	
	Teo cơ	Có thể nhận biết	< 20% thể tích cơ bị xạ	21 - 50% thể tích cơ bị xạ	> 50% thể tích cơ bị xạ	
	Co thắt	-	< 10% chiều dài ban đầu	11 - 30% chiều dài ban đầu	> 30% chiều dài ban đầu	
	Hại tử mô mềm	-	Vết thương khu trú, cần chăm sóc.	Cần phẫu thuật mô hoại tử hoặc can thiệp xâm lấn khác	Đe dọa tính mạng, cần thiếp phẫu thuật ghép mô, tạo hình	Từ vong
	Nhai	-	Nhai khó thức ăn đặc	Nhai khó thức ăn hỗn hợp		
	Khít hàm	Giới hạn ít	Ăn khó, khoảng	Ăn rất khó,	Ăn uống qua	

Xương hàm dưới			cách hai cung răng 1 – 2 cm	khoảng cách hai cung răng 0,5 – 1 cm	đường miệng không đủ, phải đặt ống, khoảng cách cung răng 0,5 cm	–
	Lộ xương		≤ 2 cm	> 2 cm hoặc hủy xương giới hạn	Gãy xương	
	Hoại tử xương	Không triệu chứng, chỉ thấy được trên hình ảnh	Triệu chứng, không ảnh hưởng chức năng sống, cần cắt bỏ một phần xương	Triệu chứng ảnh hưởng chức năng sống, cần điều trị Oxy cao áp hoặc phẫu thuật can thiệp	Tàn phế	Từ vong
	Gãy xương	Không triệu chứng, chỉ thấy được trên hình ảnh	Có triệu chứng, cần phải cố định	Có triệu chứng, vết thương hở lộ xương, cần can thiệp phẫu thuật	Tàn phế	Từ vong
Tủy sống	Dị cảm	Ít, thỉnh thoảng	Trung bình, có thể chịu được	Nhiều, nặng	Kinh khủng, không thể chấp nhận được	
	Giảm cảm giác	Ít, thay đổi	Giảm cảm giác nhẹ, khó khăn khi làm việc	Giảm cảm giác một phần, một bên, cần sự trợ giúp	Mất cảm giác toàn bộ, gây vết thương nguy hiểm	
	Vận động	Ít, thay đổi khi vận động gắng sức	Giảm vận động nhẹ, khó khăn khi làm việc	Giảm vận động trầm trọng, cần sự trợ giúp	Liệt	
	Cơ thắt	Thỉnh thoảng không kiểm soát được	Không kiểm soát mức độ trung bình	Không kiểm soát thường xuyên	Không kiểm soát hoàn toàn và mạn tính	
Thần kinh ngoại biên	Đau	Nhẹ, thỉnh thoảng	Trung bình, chịu đựng được	Nặng, dai dẳng	Kinh khủng, không thể chịu được	
	Yếu liệt	Thỉnh thoảng	Giảm ≤ 50% so với hoạt động bình thường	Giảm > 50% so với hoạt động bình thường	Liệt hoàn toàn	
	Sức cơ	Mất < 20%	Mất 21 – 30%	Mất 31 – 50%	Mất > 50%	
	Rối loạn cảm giác	Dị cảm	Giảm cảm giác đối với rung	Giảm cảm giác đối với châm chích	Tê liệt	
	Phản xạ gân xương	Giảm	Mất			

THÔNG TIN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu: ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA XẠ TRỊ NGOÀI VÀ XẠ TRỊ TRONG MÔ ĐỐI VỚI UNG THƯ LƯỠI DI ĐỘNG GĐ I, II, III.

Nghiên cứu viên chính: ThS. BS. LÂM ĐỨC HOÀNG

Đơn vị chủ trì: ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HCM

Nhà tài trợ: TIẾN HÀNH CHO CHƯƠNG TRÌNH HỌC NGHIÊN CỨU SINH

I. THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

1. Mục đích và tiến hành nghiên cứu

❖ MỤC ĐÍCH:

Đánh giá hiệu quả của xạ trị bao gồm xạ trị ngoài và xạ trị trong mô đối với ung thư lưỡi giai đoạn I, II, III bên cạnh phương pháp kinh điển là phẫu thuật. Ngoài ra với mong muốn xạ trị sẽ giữ lại nguyên vẹn cấu trúc và chức năng của lưỡi sau điều trị, giúp bệnh nhân dễ dàng tái hòa nhập cộng đồng.

❖ NGHIÊN CỨU ĐƯỢC TIẾN HÀNH DỰA TRÊN CÁC CHỈ ĐỊNH SAU:

Bệnh nhân ung thư lưỡi giai đoạn I, II, III (T1-3 N0-1) không phẫu thuật được hoặc mong muốn bảo tồn lưỡi được chỉ định xạ trị triệt để như sau:

- Xạ trị trong mô đơn thuần khi: T1N0; T2N0 (nguy cơ di căn hạch thấp)
- Xạ trị ngoài đơn thuần khi: T2N0 (bướu dây, nguy cơ di căn hạch cao); T1,2N1
- Xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong mô: T3N0-1; bướu còn tồn lưu sau xạ trị ngoài

❖ THỜI GIAN TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU:

- Thời gian thực hiện nghiên cứu: 01/01/2016 – 31/12/2021.
- Từ 01/01/2016 đến 01/06/2016: thông qua đề cương nghiên cứu.
- Từ 01/06/2016 đến 01/06/2021: bắt đầu thu nhận bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tiến hành điều trị và theo dõi sau điều trị. Sau 01/06/2021 kết thúc thu nhận bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu.
- Từ 01/06/2021 đến 01/09/2021: thu thập và xử lý số liệu nghiên cứu.
- Từ 01/09/2021 đến 31/12/2021: viết luận án và báo cáo kết quả nghiên cứu.

❖ TIÊU CHUẨN TUYỂN CHỌN ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU:

- Giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai
- Giai đoạn bệnh I, II, III (T1-3N0-1M0)
- Không có bằng chứng di căn xa
- KPS >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:
Bạch cầu > 3000/mm³
Hb > 10g/dl
Tiểu cầu > 100 000/mm³
Bilirubin toàn phần <1,5mg/dl
AST/ALT < 2 lần giới hạn trên hoặc bình thường
Creatinine/ máu < 1,5mg/dl
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu
Tiêu chuẩn loại trừ là không thỏa các điều kiện trên.
- ❖ SỐ NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU: khoảng 50 người
- ❖ BẢN CHẤT, MỨC ĐỘ CỦA NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU:
 - Người tham gia nghiên cứu là người thành niên, không phải là người bị thiếu năng trí tuệ, tâm thần hoặc quan hệ lệ thuộc/ không bình đẳng khác.
 - Người tham gia nghiên cứu được tuyển chọn ngẫu nhiên tại Khoa Khám bệnh của Bệnh viện.
 - Kết quả hoặc đầu ra của nghiên cứu sẽ được thông báo cho người tham gia nghiên cứu khi có yêu cầu bằng hình thức gửi thư báo cáo kết quả tóm tắt.

2. Các nguy cơ và bất lợi:

- ❖ Các biến chứng chung của xạ trị:
 - Biến chứng sớm: viêm da - niêm, nuốt đau, nôn, ăn qua sonde mũi...
 - Biến chứng muộn: xơ chai vùng cổ, hoại tử xương hàm, mô mềm...
- ❖ Các biến chứng do thủ thuật:
 - Tai biến do gây mê: suy hô hấp, suy tim... tỉ lệ rất thấp
 - Nhiễm trùng: kháng sinh phòng ngừa
 - Chảy máu: tự cầm khi băng ép
- ❖ Lợi ích của người tham gia nghiên cứu:
Khi tham gia nghiên cứu, Ông/ bà có thể có những lợi ích là điều trị ung thư lưỡi có hiệu quả mà không phẫu thuật, bảo tồn được cấu trúc lưỡi, chức năng lưỡi có thể vẫn hoạt động bình thường như nuốt, nói, phát âm...
- ❖ Chi phí chi trả cho đối tượng nghiên cứu:
Khi tham gia nghiên cứu Ông/ bà sẽ được chi trả chi phí mua catheter hay dây áp nguồn khi có thực hiện thủ thuật cắm kim trong mô (khoảng 5 triệu đồng một dây). Các chi phí khác, Ông/ bà sẽ phải chi trả theo quy định khám chữa bệnh của Bệnh viện. Chi phí đi lại, ăn uống thường ngày không được chi trả trong nghiên cứu.

3. Bồi thường/ điều trị khi có tổn thương liên quan đến nghiên cứu:

- ❖ Ông/bà sẽ được điều trị miễn phí trong trường hợp xảy ra các tai biến hoặc tổn thương (không bao gồm các biến chứng chung của xạ trị) do việc tham gia vào nghiên cứu gây ra.
- ❖ Ông/ bà sẽ không được điều trị miễn phí hoặc chỉ được hỗ trợ một phần trong trường hợp xảy ra tổn hại sức khỏe do việc không tuân thủ nghiên cứu gây ra.

4. Người liên hệ:

- ❖ Họ tên: BS. LÂM ĐỨC HOÀNG
- ❖ Số điện thoại liên hệ: 0908208332
- ❖ Email: lamduchoang0112@gmail.com

5. Sự tự nguyện tham gia:

Ông/ bà được quyền tự quyết định tham gia hoặc không tham gia nghiên cứu.

Ông/ bà có thể rút lui không tham gia nghiên cứu nữa ở bất kỳ thời điểm nào mà không bị ảnh hưởng gì đến việc điều trị và chăm sóc tại Bệnh viện.

6. Tính bảo mật:

Các thông tin mà Ông/ bà đã cung cấp, cũng như các kết quả xét nghiệm và dữ liệu ghi trong hồ sơ bệnh án sẽ được tuyệt đối giữ bí mật.

II. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

1. Chữ ký của người tham gia nghiên cứu:

Tôi đã đọc và hiểu các thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. **Tôi chấp thuận tham gia nghiên cứu này với mong muốn xạ trị và không muốn phẫu thuật.** Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

Họ tên: _____ Chữ ký _____

Ngày tháng năm: _____

2. Chữ ký của Nghiên cứu viên/ người lấy chấp thuận:

Tôi, người ký tên dưới đây, xác nhận rằng bệnh nhân/ người tình nguyện tham gia nghiên cứu ký bản chấp thuận đã đọc toàn bộ bản thông tin trên đây, các thông tin này đã được giải thích cặn kẽ cho Ông/Bà và Ông/Bà đã hiểu rõ bản chất, các nguy cơ và lợi ích của việc Ông/Bà tham gia vào nghiên cứu này.

Họ tên: LÂM ĐỨC HOÀNG Chữ ký _____

Ngày tháng năm: _____

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU XẠ TRỊ UNG THƯ LƯỠI

1. Hành chánh:

Tên: _____ Tuổi: _____ Giới: _____ SHS: _____
Địa chỉ liên lạc: _____
Số điện thoại: _____
Ngày NV: _____

2. Tiền căn:

Bệnh lý: _____
Hút thuốc: _____ (điều/ngày × năm)
Uống rượu: _____ (ml/tuần × năm)
Khác: _____

3. Lâm sàng:

Thời gian khởi bệnh đến lúc nhập viện: _____ tuần

Triệu chứng:	Tr/chứng khởi phát	Thời gian
Đau	<input type="checkbox"/>	tuần
Chảy máu khi nhai	<input type="checkbox"/>	tuần
Vết loét bờ lưỡi	<input type="checkbox"/>	tuần
Hạch cổ	<input type="checkbox"/>	tuần
Khác	<input type="checkbox"/>	tuần
KPS:	90 - 100 <input type="checkbox"/>	70 - 80 <input type="checkbox"/>

Bướu:

- Kích thước: _____ cm
- Dạng đại thể: Chồi Sùi
Loét Xâm nhiễm
- Vị trí ban đầu: Chóp lưỡi
Bụng lưỡi
Lung lưỡi
- Ăn lan: Sàn miệng
Nướu răng
Niêm mạc má
Đáy lưỡi
Quá đường giữa
- Cử động lưỡi: Bình thường Hạn chế Có định lưỡi
Hạch cổ: Có Không
Cùng bên Hai bên
Số lượng hạch: _____
Kích thước hạch: _____ cm
Độ di động: Bình thường Hạn chế Dính cứng
Vị trí hạch: I II III IV V VI

4. Giải phẫu bệnh:

Carcinôm TB gai Grad 1 Grad 2 Grad 3
Carcinôm kém biệt hoá
Carcinôm không biệt hoá

5. Cận lâm sàng:

Sinh hóa:

- Công thức máu:
Bạch cầu: Bình thường Giảm Tăng
Bạch cầu hạt: Bình thường Giảm Tăng
Hemoglobin: Bình thường Giảm Tăng
Tiểu cầu: Bình thường Giảm Tăng

- Chức năng thận: Bình thường Suy thận
- Chức năng gan: Bình thường Suy gan

Hình ảnh:

- Siêu âm cổ:
 - Hạch cổ: Có Không
 - Cùng bên Hai bên
 - Vị trí hạch: I II III IV V VI
 - Số lượng hạch:
 - Kích thước hạch: cm

- CT scan/ MRI:
 - Kích thước bướu: cm
 - Xâm lấn:
 - Hạch cổ: Có Không
 - Cùng bên Hai bên
 - Số lượng hạch: Kích thước hạch:
 - DOI: cm
 - TT: cm
 - ENE: Có Không
- PET/ CT: Có Không

Xếp giai đoạn (AJCC 8th):

<i>Xếp giai đoạn theo AJCC 8th (2017)</i>			
Giai đoạn	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0

6. Điều trị:

- THỜI GIAN TỪ LÚC CHẨN ĐOÁN ĐẾN LÚC ĐIỀU TRỊ: tuần
- XẠ TRỊ NGOÀI:
 - Ngày bắt đầu xạ trị:
 - Ngày kết thúc xạ trị:
 - Máy xạ trị:
 - Máy XHH 3D-CRT IMRT
 - Máy gia tốc 1-4 3D-CRT IMRT
 - Máy TrueBeam 3D-CRT IMRT
 - Liều xạ trị ngoài:
 - T1-2 TL: Gy PL: Gy
 - T3-4 TL: Gy PL: Gy
 - No TL: Gy PL: Gy
 - N1-3 TL: Gy PL: Gy
 - Liều giới hạn mô lành: XHD:Gy Thân não:Gy Tùy sống:Gy
 - Ngưng xạ trị: Có Không
 - Thời gian ngưng xạ trị:
- XẠ TRỊ TRONG:
 - Phương pháp vô cảm: Gây mê Gây tê
 - Thủ thuật: Trong mô Áp sát bề mặt
 - Tổng liều: Gy Phân liều: Gy
 - Số kênh: Số PL/ ngày: Số ngày: ngày
 - CTV: Tiêu chuẩn chính (D90 > 100%, V100 > 90%)
 - Tiêu chuẩn phụ (D90 > 90%, liều OAR càng nhỏ càng tốt)

Giới hạn mô lành: XHD:Gy Thân não:Gy Tủy sống:Gy
($1\text{cm}^2 \text{XHD} \leq 2\text{Gy}$)

- **PHẪU THUẬT:** Có Không
Chi định: Tái phát Tiến triển Di căn xa
Phương pháp: Cắt rộng bướu
Cắt rộng hạch
Nạo hạch
Thời gian từ khi kết thúc xạ trị đến lúc mổ: Tháng
- **HÓA TRỊ:**
Chi định: Tái phát Tiến triển Di căn xa
Phác đồ:
Số chu kỳ:
Ngày bắt đầu: Ngày kết thúc:
Ngưng hóa trị: Có Không
Chu kỳ:
Thời gian ngưng hóa trị:
Do độc tính Tiêu hóa
Da
Huyết học
Toàn thân
Khác

7. Đánh giá đáp ứng:

Phương thức đánh giá:

- Khám lâm sàng
Soi Tai mũi họng
CT scan/ MRI
Siêu âm cổ

Ngay sau điều trị:

Bướu:

- Không thay đổi/tăng Giảm 25-50%
Giảm 50 – 75% Tan hoàn toàn

Hạch:

- Không thay đổi/tăng Giảm 25-50%
Giảm 50 – 75% Tan hoàn toàn

Sau điều trị 2 tháng:

Bướu:

- Tiến triển Giảm 25-50%
Giảm 50 – 75% Tan hoàn toàn

Hạch:

- Không thay đổi/tăng Giảm 25-50%
Giảm 50 – 75% Tan hoàn toàn

8. Theo dõi sau điều trị:

Thời gian theo dõi gần nhất:

- < 6 tháng 6 - <12 tháng 12 – < 24 tháng
2 - <3 năm 3 – <4 năm 4 – 5 năm

Phương thức theo dõi:

Nhiễm trùng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Viêm phù nề dưới hàm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sút ống catheter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biến chứng khác	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Biến chứng muộn:

6 – 12 tháng:

Khô miệng	BT	<input type="checkbox"/>	Độ 1 <input type="checkbox"/>	Độ 2 <input type="checkbox"/>	Độ 3 <input type="checkbox"/>	Độ 4 <input type="checkbox"/>
Xơ chai vùng cổ		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thay đổi sắc tố da		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Khít hàm		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sâu răng		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hoại tử xương hàm		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hoại tử mô mềm		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biến chứng khác		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1 – 2 năm:

Khô miệng	BT	<input type="checkbox"/>	Độ 1 <input type="checkbox"/>	Độ 2 <input type="checkbox"/>	Độ 3 <input type="checkbox"/>	Độ 4 <input type="checkbox"/>
Xơ chai vùng cổ		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thay đổi sắc tố da		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Khít hàm		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sâu răng		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hoại tử xương hàm		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hoại tử mô mềm		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biến chứng khác		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Ngày nhân được tin cuối:

Ngày	tháng	năm	→	tháng	
Khỏe mạnh:	Có	<input type="checkbox"/>		Không	<input type="checkbox"/>
Bệnh nặng thêm:	Có	<input type="checkbox"/>		Không	<input type="checkbox"/>
Tử vong:	Có	<input type="checkbox"/>		Không	<input type="checkbox"/>
Nguyên nhân tử vong:			Do bệnh nặng thêm		<input type="checkbox"/>
			Do biến chứng		<input type="checkbox"/>
			Nguyên nhân khác		<input type="checkbox"/>

PHIẾU THEO DÕI BỆNH NHÂN SAU XẠ TRỊ

Đã xạ: tuần

KPS:

Đáp ứng bướu:

Không thay đổi hoặc tăng kích thước Giảm 25 – 50%
Giảm 50 – 75% Giảm > 75%

Đáp ứng hạch:

Không thay đổi hoặc tăng kích thước Giảm 25 – 50%
Giảm 50 – 75% Giảm > 75%

Biến chứng sớm:

Chán ăn độ

Khô miệng độ

Viêm niêm mạc miệng độ

Viêm TNB mang tai độ

Viêm da độ

Mất vị giác độ

Biến chứng muộn:

Khô miệng độ:.... Khít hàm độ:....

Xơ chai vùng cổ độ:.... Hoại tử xương hàm độ:....

Sâu răng độ:.... Hoại tử mô mềm độ:....

Thay đổi sắc tố da độ:.... Khác độ:....

BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP HCM
KHOA XẠ TRỊ ĐẦU CỔ - TMH - HM

* * *

Tp HCM, Ngày tháng năm 2022

Kính gửi: Quý vị thân nhân của bệnh nhân:

Kính thưa Ông (bà):

Vào ngày. tháng. năm. , bệnh nhân:

có nhập viện và điều trị tại Khoa Xạ trị Đầu cổ - Tai mũi họng – Hàm mặt - Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh, với chẩn đoán Ung thư lưỡi di động.

Nay chúng tôi gửi thư này đến gia đình, xin quý vị thân nhân vui lòng cho chúng tôi được biết tin tức của bệnh nhân

Điều này giúp các Bác sĩ Bệnh viện Ung bướu TP HCM có thêm kinh nghiệm để điều trị cho các bệnh nhân.

Xin Ông (bà) vui lòng điền vào “**Phiếu Tin Tức Của Bệnh Nhân**” và gửi về Bệnh viện Ung bướu bằng phong bì đã ghi địa chỉ và dán sẵn tem dính kèm.

Thay mặt nhóm nghiên cứu về “Hiệu quả Xạ trị Ung thư lưỡi di động”, chân thành cảm ơn quý Ông (bà).

Chúng tôi rất mong thư của Ông, Bà.

ThS.BS. LÂM ĐỨC HOÀNG

PHIẾU TIN TỨC CỦA BỆNH NHÂN

Bệnh nhân:

(Mỗi câu xin gạch chéo X vào một ô tương ứng)

Câu 1: Tình trạng sức khỏe:

1. Trở lại sinh hoạt bình thường, làm việc bình thường
2. Sinh hoạt bình thường, nhưng không làm việc được
3. Mọi sinh hoạt phải có người giúp

Câu 2: Tình trạng cử động lưỡi:

1. Lưỡi cử động bình thường
2. Hạn chế cử động nhẹ
3. Hạn chế vừa
4. Hạn chế nhiều hoặc cố định

Câu 3: Tình trạng vị giác:

1. Phục hồi bình thường
2. Mất vị giác nhẹ thoáng qua
3. Mất vị giác dai dẳng

Câu 4: Tình trạng nuốt:

1. Nuốt bình thường
2. Nuốt khó thức ăn đặc
3. Nuốt khó thức ăn hỗn hợp
4. Nuốt khó thức ăn lỏng
5. Không nuốt được gì

Câu 5: Tình trạng xơ chai hoặc hạn chế cử động vùng cổ:

1. Bình thường
2. Hạn chế nhẹ
3. Hạn chế vừa
4. Hạn chế nặng

Câu 6: Tình trạng khô miệng:

1. Bình thường
2. Khô miệng nhẹ, không ảnh hưởng ăn uống
3. Khô miệng vừa, thay đổi thói quen ăn uống
4. Khô miệng nặng, khó ăn qua đường miệng

Câu 7: Hạn chế há miệng (tình trạng khít hàm)

1. Không có
2. Hạn chế nhẹ
3. Hạn chế vừa
4. Hạn chế nặng

Câu 8: Các vấn đề khác:

.....
.....

Câu 9: Trong trường hợp không may, bệnh nhân đã mất, xin vui lòng cho biết:

Bệnh nhân mất ngày. tháng năm

Lý do tử vong:

- Vì bệnh Ung thư lưỡi nặng thêm
- Mất vì một bệnh khác
- Vì một lý do khác

Xin chân thành cảm ơn quý vị!

DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Stt	Mã bệnh nhân	Họ và tên	Năm sinh	Địa chỉ
1	2012002914	NGUYỄN VĂN L.	1966	BẾN TRE
2	2796916	NGUYỄN VĂN D.	1968	GIA LAI
3	2008011237	TRƯƠNG QUỐC TH.	1970	ĐỒNG NAI
4	1901009774	NGUYỄN THANH S.	1958	TP. HCM
5	2002011363	TRẦN HỮU H.	1959	VŨNG TÀU
6	2016316	LÊ VĂN CH.	1946	HUẾ
7	1906017879	ĐÀM DUY TH.	1977	TP. HCM
8	1902001431	NGUYỄN HỒNG T.	1954	TP. HCM
9	2003002332	LÊ THỊ T.	1959	TIỀN GIANG
10	17077246	TRẦN VĂN PH.	1962	ĐẮK LẮK
11	1806006541	NGUYỄN VĂN M.	1974	TP. HCM
12	1804008042	NGUYỄN VĂN S.	1962	KIÊN GIANG
13	1804014275	LÂM THẾ V.	1974	TP. HCM
14	273916	LƯƠNG HOÀNG TR.	1990	TP. HCM
15	830817	DƯƠNG VĂN N.	1942	KIÊN GIANG
16	1803003231	NGUYỄN THỊ TUYẾT NH.	1980	AN GIANG
17	1902009355	NGUYỄN THÀNH L.	1961	ĐỒNG THÁP
18	1446415	LÊ THỊ UYÊN L.	1969	TP. HCM
19	667216	NGUYỄN VĂN TH.	1981	ĐỒNG NAI
20	1812003898	HÀ VĂN PH.	1964	TÂY NINH
21	1805018446	ĐINH THẾ H.	1955	TP. HCM
22	1808005481	NGUYỄN VIỆT TH.	1977	AN GIANG
23	2722716	TRẦN THỊ N.	1979	ĐỒNG NAI
24	454916	VĂN CÔNG NG.	1954	LÂM ĐỒNG
25	1912009882	GIÁP VĂN TH.	1968	TP. HCM
26	1910018324	VŨ THỊ NGỌC Đ.	1959	TP. HCM
27	2009008546	LÊ T.	1965	ĐỒNG NAI
28	1910000332	TRƯƠNG VĂN TR.	1954	ĐỒNG NAI
29	17141903	TRẦN THỊ THU H.	1964	LONG AN
30	29306	NGUYỄN VĂN T.	1971	ĐỒNG NAI
31	2884217	LÊ THỊ ÚT H.	1972	ĐỒNG NAI
32	2677816	CHIÊU VĂN S.	1955	BÌNH PHƯỚC
33	1463416	VÕ VĂN H.	1965	LONG AN

34	2715714	HOÀNG VŨ NGỌC H.	1983	LÂM ĐỒNG
35	2010002540	LÊ VĂN KH.	1960	BẾN TRE
36	1151117	PHẠM THỊ M.	1977	ĐỒNG NAI
37	1810016536	PHAN THỊ THU H.	1965	BẾN TRE
38	2203616	TRẦN THỊ NG.	1961	TIỀN GIANG
39	1911008690	PHẠM THỊ BÍCH L.	1984	AN GIANG
40	1743017	NGUYỄN VĂN H.	1967	TRÀ VINH
41	2090916	PHẠM VĂN T.	1969	KIÊN GIANG
42	1901012615	ĐOÀN QUỐC TH.	1968	AN GIANG
43	2001004522	TRẦN THỊ Đ.	1954	BẾN TRE
44	1911017320	LÊ PHƯƠNG TH.	1985	GIA LAI
45	1659917	TRẦN THỊ ÁI L.	1965	LÂM ĐỒNG
46	2011004379	HOÀNG MINH Q.	1959	TP. HCM
47	16062891	BÙI THỊ TH.	1985	BÌNH ĐỊNH
48	1674616	LƯU VĂN PH.	1963	TÂY NINH
49	2798216	NGUYỄN VĂN TH.	1967	LONG AN
50	1904012317	TRẦN N.	1957	QUẢNG NGÃI
51	1804015766	NGUYỄN HỌC TH.	1960	TP. HCM
52	2089617	HỒ THỊ KIM CH.	1976	TP. HCM
53	340017	BÙI THỊ H.	1953	BÌNH THUẬN
54	1221117	NGUYỄN THỊ S.	1951	LONG AN
55	12006538	NGUYỄN THỊ B.	1940	LONG AN
56	13003954	NGUYỄN VĂN TH.	1971	LONG AN
57	1901000555	TRẦN QUANG H.	1960	TP. HCM
58	85417	LÊ THỊ MỘNG TH.	1983	BẾN TRE
59	2101011638	PHAN HÙNG A.	1970	VĨNH LONG
60	2007016142	PHẠM HOÀNG N.	1973	TP. HCM

XÁC NHẬN CỦA PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP
Trưởng phòng