

GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA TỔNG THỂ TÍCH U Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG GIAI ĐOẠN III-IVB SAU XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN LIỀU

Hoàng Đào Chinh^{1,✉}, Lê Văn Quảng²

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu nhằm đánh giá giá trị tiên lượng của tổng thể tích u bao gồm u nguyên phát và hạch di căn cho dự đoán kết quả sống thêm ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB được xạ trị điều biến liều đồng thời với cisplatin, có hóa chất bổ trợ. Can thiệp lâm sàng không đối chứng trên 57 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB điều trị từ tháng 01/2014 đến tháng 01/2020 tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108. Phân tích đường cong ROC, ngưỡng tổng thể tích u tiên lượng cho sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, ST không di căn xa và sống thêm không tiến triển tương ứng là 77,8 cm³, 89,6 cm³ và 60 cm³. Tỷ lệ ước tính 3 năm sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng, sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ cao hơn ở bệnh nhân có tổng thể tích u ≤ 60 cm³ so với tổng thể tích u > 60 cm³ (p < 0,05). Sống thêm không di căn xa 3 năm cao hơn ở bệnh nhân có tổng thể tích u ≤ 89,6 cm³ so với tổng thể tích u > 89,6 cm³ (p = 0,001). Phân tích đa biến cho thấy tổng thể tích u là yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không tiến triển và sống thêm không di căn xa, trong khi giai đoạn lâm sàng không là yếu tố tiên lượng độc lập.

Từ khóa: Ung thư vòm mũi họng, xạ trị điều biến liều, thể tích u, tiên lượng.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC) năm 2018, ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là bệnh tương đối hiếm gặp ở các nước Âu Mỹ nhưng phổ biến ở Nam Trung Quốc và Đông Nam Châu Á.¹ Tại Việt Nam, UTVMH là bệnh đứng hàng thứ 10 ở cả hai giới với tỉ lệ mắc bệnh chuẩn theo tuổi là 5,3/100.000 dân.² Hóa xạ trị đồng thời có hóa chất bổ trợ hoặc tân bổ trợ là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho UTVMH giai đoạn III-IVB.^{3,4} Hiện nay, xạ trị điều biến liều (XTĐBL) được khuyến cáo ưu tiên

trong điều trị UTVMH nhằm cải thiện phân bố liều cho khối u và giảm liều cho mô lành xung quanh.⁴

Với xạ trị hoặc hóa chất, kích thước hoặc thể tích u là một yếu tố tiên lượng chính trong điều trị hầu hết các bệnh ung thư. Trong hệ thống giai đoạn TNM theo AJCC phiên bản mới nhất 2017 của UTVMH, giai đoạn T vẫn được phân loại trên cơ sở xâm lấn các cấu trúc giải phẫu tại vùng và xâm lấn thần kinh.⁵ Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng thể tích u nguyên phát và hạch cổ di căn là yếu tố tiên lượng độc lập và có giá trị tiên lượng cao hơn giai đoạn bệnh lâm sàng trong UTVMH.⁶⁻¹⁰ Tuy nhiên, xác định chính xác thể tích u và hạch trong UTVMH cần phải tiến hành trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ trong phần mềm lập

Tác giả liên hệ: Hoàng Đào Chinh,
Bệnh viện Trung ương Quân đội 108
Email: hoangdaochinh@gmail.com
Ngày nhận: 20/10/2020
Ngày được chấp nhận: 31/12/2020

kế hoạch xạ trị 3D. Hơn nữa, ngưỡng thể tích của u và hạch chưa có được sự thống nhất trong các nghiên cứu. Vì vậy, thể tích khối u trong UTMH chưa được đưa vào trong phân loại giai đoạn TNM. Hiện tại, nghiên cứu về giá trị tiên lượng của tổng thể tích u bao gồm u nguyên phát và hạch di căn có rất ít báo cáo.¹¹ Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá giá trị tiên lượng của tổng thể tích u bao gồm u nguyên phát và hạch di căn cho dự đoán kết quả sống thêm ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB được xạ trị điều biến liều đồng thời với cisplatin, có hóa chất hỗ trợ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân UTMH có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô, giai đoạn III, IVA, IVB theo AJCC 2010, tuổi từ 18 đến 70, chỉ số toàn trạng ECOG 0-1 và chức năng gan, thận, tủy xương cho phép điều trị hóa chất: bạch cầu ≥ 4 G/L, hemoglobin ≥ 100 g/L, tiểu cầu ≥ 100 G/L, creatinine ≤ 132 μ mol/L, SGOT/SGPT ≤ 80 u/L. Bệnh nhân được xạ trị đủ liều 70Gy và tạm dừng xạ trị không quá 14 ngày, hoàn thành đủ 3 chu kỳ Cisplatin đồng thời với xạ trị và ít nhất 01 chu kỳ hóa chất hỗ trợ Cisplatin – 5FU. Bệnh nhân có điều trị ung thư trước đó, phụ nữ có thai và cho con bú bị loại trừ trong nghiên cứu này.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

Thời gian nghiên cứu: Từ 01/2014 đến 01/2020.

Địa điểm nghiên cứu: Tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, bệnh nhân đủ tiêu chuẩn sẽ được chọn vào nghiên cứu. Cỡ mẫu được tính theo công thức ước tính một tỷ lệ:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{(p\varepsilon)^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu

α : mức ý nghĩa thống kê bằng 0,05 (ứng với độ tin cậy là 95%)

Z: giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị $\alpha = 0,05$ ($Z_{1-\alpha/2} = 1,96$)

p: tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng 2 năm ở bệnh nhân UTMH giai đoạn III-IVB với phác đồ tương tự RTOG 0225 là 87,5%.¹²

ε : mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể, lấy $\varepsilon = 0,10$

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu trên chúng tôi tính toán được cỡ mẫu tối thiểu là 55.

Quy trình tiến hành nghiên cứu: Bệnh nhân được XTĐBL đồng thời với 3 chu kỳ cisplatin 100 mg/m² ngày 1, 22, 43, sau đó hóa chất hỗ trợ 3 chu kỳ cisplatin 80 mg/m² ngày 1 và 5-FU 1000 mg/m² ngày 1 - 4 cách nhau mỗi 4 tuần. Chỉ định liều theo kỹ thuật nâng liều đồng thời: 70 Gy/33-35 phân liều cho khối u nguyên phát và hạch di căn; 59,4 Gy/33 phân liều hoặc 63 Gy/35 phân liều cho vùng có nguy cơ di căn cao; 54 Gy/33 phân liều hoặc 56Gy/35 phân liều cho vùng có nguy cơ di căn thấp; 5 phân liều/tuần từ thứ 2 đến thứ 6. Tiêu chuẩn giảm liều Cisplatin và 5-FU, giới hạn liều xạ trị cho các tổ chức lành theo nghiên cứu RTOG 0225.¹² Bệnh nhân được theo dõi trong quá trình điều trị, sau đó 3 tháng/lần trong 2 năm đầu tiên, 6 tháng/lần trong những năm tiếp theo. Bệnh nhân tái phát, di căn xa được tiếp tục điều trị phụ thuộc giai đoạn tái phát.

Các chỉ số nghiên cứu:

Tỷ lệ sống thêm: Ngày bắt đầu nghiên cứu là ngày hóa xạ trị đầu tiên. Sự kiện cho sống thêm (ST) không tiến triển là tái phát hoặc tiến triển tại chỗ, tại vùng, di căn xa hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào; cho ST không di căn xa là di căn xa; cho ST toàn bộ là tử vong do bất kỳ

nguyên nhân nào; cho ST không tái phát tại chỗ là tái phát hoặc tiến triển của u nguyên phát; cho ST không tái phát tại vùng là tái phát hoặc tiến triển của hạch.

Thể tích u nguyên phát và hạch di căn được tính toán sau khi bác sỹ xạ trị vẽ các thể tích xạ trị trong kỹ thuật xạ trị điều biến liều. Thể tích u nguyên phát và hạch di căn được xác định trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính mô phỏng có tiêm thuốc cản quang có lồng ghép hình ảnh cộng hưởng từ ở phần mềm lập kế hoạch xạ trị Eclipse 13.6 của hãng Varian.

3. Xử lý số liệu

Tỷ lệ sống thêm được tính theo phương pháp Kaplan-Meier, so sánh sự khác biệt về tỷ lệ

sống thêm sử dụng kiểm định log-rank. Đường cong ROC được sử dụng để xác định ngưỡng tổng thể tích u (TTTU) tối ưu cho các kết quả sống thêm. Phân tích đa biến sử dụng hồi quy Cox theo phương pháp Firth do số sự kiện cho sống thêm của nghiên cứu dưới 10.¹³ Giá trị p là kiểm định 2 phía, $p \leq 0,05$ được xem có ý nghĩa thống kê. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0. Riêng phân tích đa biến được thực hiện trên phần mềm R 4.0.2 sử dụng coxph package.

4. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài được chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội số 11/HĐĐĐHYHN ngày 06/01/2017.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm	Số BN (n = 57)	%
Trung vị tuổi (năm)	44 (18 - 70)	
Giới tính		
Nam	39	68,4
Nữ	18	31,6
Chỉ số toàn trạng		
ECOG 0	35	61,4
ECOG 1	22	38,6
Giải phẫu bệnh (WHO 2005)		
Ung thư tế bào vảy không sừng hóa	3	5,3
Ung thư biểu mô không biệt hóa	54	94,7
Giai đoạn T		
T1	15	26,3
T2	5	8,8
T3	18	31,6
T4	19	33,3

Đặc điểm	Số BN (n = 57)	%
Giai đoạn N		
N0	0	0
N1	15	26,3
N2	30	52,6
N3a	3	5,3
N3b	9	15,8
Giai đoạn M0	57	100
Giai đoạn bệnh		
III	27	47,4
IVA	18	31,6
IVB	12	21,1
Chụp PET chẩn đoán giai đoạn	52	91,2
Tổng thể tích u trung bình (cm ³)	56,3 (6,8 - 184,6)	
Hoàn thành phác đồ điều trị		
Hóa xạ trị đồng thời với 3 đợt Cisplatin	57	
Hóa chất bổ trợ 3 đợt CF	53	
Hóa chất bổ trợ 2 đợt CF	3	
Hóa chất bổ trợ 1 đợt CF	1	

Trung vị tuổi của bệnh nhân là 44 (giới hạn 18 - 70), nam giới chiếm đa số (76,2%). Bệnh nhân giai đoạn IV chiếm 52,7% trong đó T3-4 là 64,9% và N2-3 là 73,7%, không có N0. Tổng thể tích u trung bình là 56,3 cm³ (6,8 – 184,6 cm³). Trung bình TTTU cho giai đoạn III và IVAB tương ứng là 41 cm³ (6,8 – 120,9 cm³) và 70 cm³ (10,5 – 184,6 cm³). TTTU có sự khác biệt giữa giai đoạn III và IVAB ($p = 0,004$, kiểm định Mann-Whitney U).

2. Kết quả điều trị

Trung vị thời gian theo dõi là 37,4 tháng (5,0 - 78,4). Tỷ lệ ST không tái phát tại chỗ, ST không tái phát tại vùng, ST không tái phát tại chỗ-tại vùng 3 năm là 91,4%, 96,2%, 89,4%. Trong đó, 5 bệnh nhân tái phát: 4 tại chỗ, 1 tại vùng, 1 tại chỗ và tại vùng. Tỷ lệ ST không di căn xa, ST không tiến triển và ST toàn bộ 3 năm là 92,8%, 76,6% và

83,0%. Trong đó, 4 bệnh nhân di căn xa: 1 di căn xương, 2 di căn gan, 1 di căn phổi; 8 bệnh nhân tử vong: 3 di căn xa, 2 tái phát tại chỗ, 2 chảy máu sau hoại tử vòm, 1 tắc động mạch cảnh trong. Thời điểm xảy ra tái phát, di căn xa chủ yếu xảy ra trong 2 năm đầu tiên, chỉ có 1 bệnh nhân tái phát sau 33 tháng.

3. Ngưỡng tổng thể tích u tiên lượng cho kết quả sống thêm

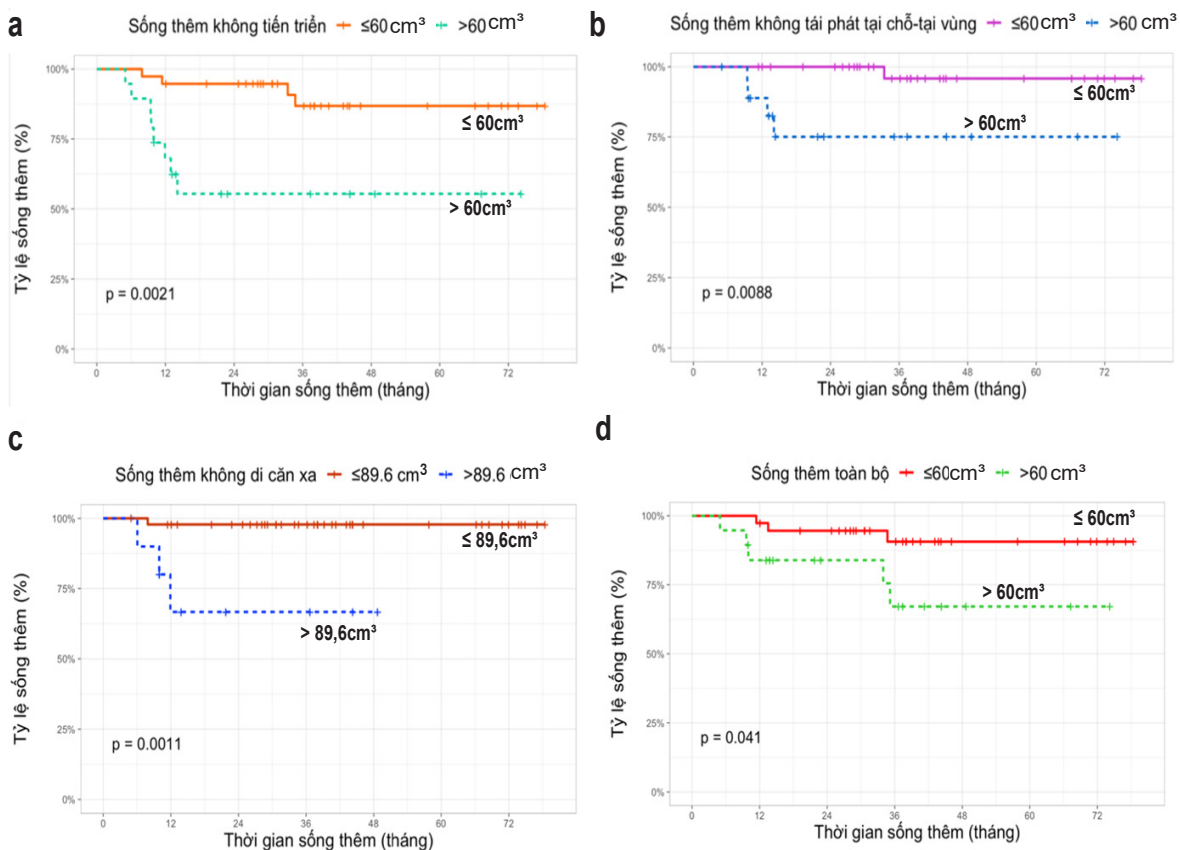
Phân tích đường cong ROC, ngưỡng TTTU tối ưu là 60 cm³ tiên lượng cho ST không tiến triển với độ nhạy 68,7% và độ đặc hiệu 75,6%; 77,8 cm³ cho ST không tái phát tại chỗ-tại vùng với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 80,8%; 89,6 cm³ cho ST không di căn xa với độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 86,8%. Trong phân tích đa biến, ngưỡng 60 cm³ được chọn để phân tích cho ST không tái phát tại

chỗ-tại vùng với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 71,2% . TTTU ít có giá trị dự báo cho ST toàn bộ với AUC = 0,684 ($p = 0,098$). Tuy nhiên, ngưỡng giá trị tối ưu 60 cm³ với độ nhạy 62,5% và độ đặc hiệu 71,4% vẫn được đưa vào phân tích đa biến cho ST toàn bộ.

Bảng 2. Độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong (AUC) của giá trị ngưỡng tổng thể tích u cho kết quả sống thêm

	Ngưỡng TTTU	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC
ST không tiến triển	60 cm ³	66,7	75,6	0,765 ($p = 0,005$)
ST không tái phát tại chỗ-tại vùng	77,8 cm ³	80	80,8	0,819 ($p = 0,019$)
ST không di căn xa	89,6 cm ³	75,0	86,8	0,840 ($p = 0,024$)
ST toàn bộ	60 cm ³	62,5	71,4	0,684 ($p = 0,098$)

4. Sống thêm theo tổng thể tích u và giai đoạn bệnh



Hình 1. Đường cong sống thêm theo ngưỡng tổng thể tích u

(a) ST không tiến triển, (b) ST không tái phát tại chỗ-tại vùng, (c) ST không di căn xa, (d) ST toàn bộ.

Bảng 3. Tỷ lệ sống thêm 3 năm theo tổng thể tích u và giai đoạn bệnh

	Tổng thể tích u (cm ³)				p	Giai đoạn bệnh		
	≤ 60	> 60	≤ 89,6	> 89,6		III	IVAB	p
ST không tiến triển (%)	86,8	55,4	-	-	0,002	91,2	62,6	0,009
ST không tái phát tại chỗ-tại vùng (%)	95,8	75,0	-	-	0,009	100	77,7	0,017
ST toàn bộ (%)	90,6	67,1	-	-	0,041	91,2	74,6	0,123
ST không di căn xa (%)	-	-	97,9	66,7	0,001	100	85,9	0,046

So sánh tỷ lệ ST không tiến triển, ST không tái phát tại chỗ-tại vùng, ST toàn bộ ở ngưỡng TTTU là 60 cm³, ST không di căn xa ở ngưỡng 89,6 cm³. Tỷ lệ ước tính 3 năm cho sống thêm theo ngưỡng TTTU và giai đoạn bệnh được liệt kê trong bảng 3. ST không tiến triển, ST không tái phát tại chỗ-tại vùng, sống thêm toàn bộ là cao hơn ở nhóm bệnh nhân có TTTU ≤ 60 cm³ so với nhóm TTTU > 60 cm³ (p < 0,05) và giai đoạn III so với giai đoạn IVAB (p < 0,05). ST không di căn xa cũng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có TTTU ≤ 89,6 cm³ so với nhóm TTTU > 89,6 cm³ (p = 0,001). Tuy nhiên, ST toàn bộ không có sự khác biệt ở giai đoạn III và IVAB (p = 0,123).

5. Giá trị tiên lượng của tổng thể tích u

Bảng 4. Phân tích đa biến của các yếu tố tiên lượng trong 57 bệnh nhân

Sống thêm	Biến	HR	95% CI	p
ST không tiến triển	TTTU (≤ 60 cm ³ , >60 cm ³)	5,170	1,564 - 19,433	0,007
	Giai đoạn bệnh (III, IVAB)	3,807	0,998 - 20,798	0,050
	Tuổi (≤ 45, > 45)	1,429	0,413 - 4,687	0,560
	Giới (Nam, Nữ)	2,045	0,599 - 6,779	0,244
ST không tái phát tại chỗ-tại vùng	TTTU (≤ 60 cm ³ , >60 cm ³)	8,909	1,282 - 115,427	0,026
	Giai đoạn bệnh (III, IVAB)	7,369	0,660 - 1012,561	0,114
	Tuổi (≤ 45, >45)	0,802	0,074 - 4,970	0,824
	Giới (Nam, Nữ)	3,769	0,655 - 26,963	0,134
ST không di căn xa	TTTU (≤ 89,6 cm ³ , >89,6 cm ³)	8,223	1,296 - 90,281	0,026
	Giai đoạn bệnh (III, IVAB)	4,250	0,311 - 597,954	0,299
	Tuổi (≤ 45, > 45)	0,777	0,074 - 4,889	0,796
	Giới (Nam, Nữ)	2,326	0,349 - 16,049	0,362
ST toàn bộ	TTTU (≤ 60 cm ³ , > 60 cm ³)	3,183	0,815 - 14,190	0,095
	Giai đoạn bệnh (III, IVAB)	2,226	0,498 - 12,966	0,299
	Tuổi (≤ 45, > 45)	0,864	0,194 - 3,371	0,835
	Giới (Nam, Nữ)	1,237	0,272 - 5,070	0,769

Phân tích đa biến được điều chỉnh theo các yếu tố có ảnh hưởng đến tiên lượng là tuổi, giới, giai đoạn bệnh, kết quả được liệt kê trong bảng 4. TTTU ($\leq 60 \text{ cm}^3$, $> 60 \text{ cm}^3$) là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST không tiến triển (tỷ số rủi ro HR = 5,170, $p = 0,007$), ST không tái phát tại chỗ-tại vùng (HR = 8,909, $p = 0,026$). TTTU ($\leq 89,6 \text{ cm}^3$, $> 89,6 \text{ cm}^3$) là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST không di căn xa (HR = 8,223, $p = 0,026$). Các yếu tố giai đoạn bệnh, tuổi, giới không phải là yếu tố tiên lượng độc lập. Với ST toàn bộ, TTTU không phải là yếu tố tiên lượng độc lập mặc dù có xu hướng ảnh hưởng lớn nhất (HR = 3,183, $p = 0,095$) trong các yếu tố phân tích đa biến.

IV. BÀN LUẬN

Kích thước khối u là một yếu tố tiên lượng quan trọng và được sử dụng để phân chia giai đoạn bệnh trong hầu hết các bệnh ung thư. Với xạ trị và hóa chất, khối u có thể tích lớn hơn có tiên lượng xấu hơn do hiện tượng thiếu oxy trong khối u và có nhiều dòng tế bào u hơn.¹⁴ Thể tích u nguyên phát và hạch cổ di căn được chứng minh là yếu tố tiên lượng độc lập và có giá trị tiên lượng cao hơn giai đoạn bệnh lâm sàng trong nhiều nghiên cứu UTMH.⁶⁻¹¹ Tuy nhiên, thể tích khối u vẫn chưa được sử dụng để phân chia giai đoạn bệnh trong UTMH do chưa có sự thống nhất về ngưỡng thể tích để tiên lượng kết quả sống thêm trong các nghiên cứu và cũng như khó khăn trong phương pháp đo thể tích khối u trong thực hành lâm sàng.⁵

Nghiên cứu này cho thấy TTTU dao động rất lớn trong UTMH giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng, từ 6,8 đến 184,6 cm^3 và khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giai đoạn III và IVAB ($p = 0,004$). Tương tự kết quả nghiên cứu này, Liang báo cáo trung bình TTTU cho giai đoạn III và IVAB tương ứng là 40,6 cm^3 (3,2 – 129,2 cm^3) và 77,5 cm^3 (7,1 – 284,1 cm^3) với 316 bệnh nhân UTMH giai đoạn tiến triển.¹¹ Khoảng dao động

lớn của TTTU ngay trong từng giai đoạn bệnh có thể dẫn đến kết quả tiên lượng rất khác nhau ở các bệnh nhân có cùng giai đoạn.

Trong nghiên cứu này, ST toàn bộ 3 năm không có sự khác biệt giữa giai đoạn III và IVAB ($p = 0,123$), ST không tiến triển, ST không tái phát tại chỗ-tại vùng, ST không di căn xa 3 năm cao hơn ở giai đoạn III so với giai đoạn IVAB ($p < 0,05$). Tuy nhiên, tất cả các kết quả sống thêm có sự khác biệt ở 2 nhóm theo ngưỡng TTTU. Tỷ lệ ước tính 3 năm ST không tiến triển, ST không tái phát tại chỗ-tại vùng, ST toàn bộ cao hơn ở bệnh nhân có TTTU $\leq 60 \text{ cm}^3$ so với TTTU $> 60 \text{ cm}^3$ và ST không di căn xa 3 năm cao hơn ở bệnh nhân có TTTU $\leq 89,6 \text{ cm}^3$ so với TTTU $> 89,6 \text{ cm}^3$ ($p < 0,05$). Trong phân tích đa biến, TTTU là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST không tiến triển, ST không tái phát tại chỗ-tại vùng và ST không di căn xa. Với ST toàn bộ, TTTU không phải là yếu tố tiên lượng độc lập mặc dù có xu hướng ảnh hưởng lớn nhất trong các yếu tố phân tích đa biến. Trong khi đó, giai đoạn bệnh không là yếu tố tiên lượng độc lập trong nghiên cứu này. Thể tích khối u dự đoán kết quả sống thêm tốt hơn giai đoạn bệnh cũng được chứng minh trong phân tích đa biến của nhiều nghiên cứu UTMH giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng.⁶⁻¹¹

Giá trị ngưỡng thể tích u cho tiên lượng kết quả điều trị thay đổi khác nhau trong các nghiên cứu do sự khác biệt về giai đoạn bệnh, phác đồ điều trị và phương pháp xác định thể tích. Giá trị ngưỡng TTTU trong nghiên cứu của Liang là 28 cm^3 , thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi.¹¹ Nguyên nhân có thể do nghiên cứu của Liang có cả giai đoạn I-II, 288/314 bệnh nhân giai đoạn III-IVAB được điều trị hóa chất và tác giả không cung cấp rõ thông tin về số bệnh nhân được hóa chất tân bổ trợ hoặc bổ trợ, tỷ lệ hoàn thành phác đồ hóa chất. Ngưỡng TTTU của nghiên cứu này tương tự nghiên cứu của He với đặc điểm bệnh nhân tương đồng. He chỉ

ra ngưỡng thể tích u nguyên phát cho tiên lượng ST toàn bộ, ST không tái phát tại vùng, ST không di căn xa và ST không tiến triển là 46,4, 57,9, 75,4 và 46,4 cm³ trong nhóm bệnh nhân UTMH tiến triển được điều trị theo phác đồ tương tự.⁷

Nghiên cứu này có hạn chế là số lượng mẫu nhỏ chỉ 57 bệnh nhân, thời gian theo dõi chưa đủ dài để phát hiện tái phát, di căn. Vì vậy, nghiên cứu chưa tìm ra được giá trị ngưỡng TTTU chung để tiên lượng cho tất cả các kết quả sống thêm.

V. KẾT LUẬN

Tổng thể tích u là một yếu tố tiên lượng quan trọng cho kết quả sống thêm ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB được điều trị xạ trị điều biến liều đồng thời với cisplatin có hóa chất hỗ trợ. Ngưỡng tổng thể tích u tối ưu là 60 cm³ tiên lượng cho sống thêm không tiến triển, 77,8 cm³ cho sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng và 89,6 cm³ cho sống thêm không di căn xa.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Viện ung thư – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã tạo điều kiện giúp đỡ để hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394 - 424.
2. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. GLOBOCAN 2020: Viet Nam - Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-factsheets.pdf>. Published December, 2020. Accessed December 27, 2020.
3. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al.

Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 1998; 16(4): 1310 - 1317.

4. Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2019; 394 (10192): 64 - 80.

5. Tang LL, Chen YP, Mao YP, et al. Validation of the 8th Edition of the UICC/AJCC Staging System for Nasopharyngeal Carcinoma From Endemic Areas in the Intensity-Modulated Radiotherapy Era. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15(7): 913 - 919.

6. Qin L, Wu F, Lu H, et al. Tumor Volume Predicts Survival Rate of Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 155(4): 598 - 605.

7. He YX, Wang Y, Cao PF, et al. Prognostic value and predictive threshold of tumor volume for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy. *Chin J Cancer.* 2016; 35(1): 96 - 106.

8. Ni W, Qi W, Xu F, et al. Prognostic value of nasopharynx tumour volume in local-regional advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Transl Med.* 2020; 8(5): 223 - 234.

9. Chen C, Fei Z, Huang C, et al. Prognostic value of tumor burden in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 3169 - 3175.

10. Chen FP, Zhou GQ, Qi ZY, et al. Prognostic value of cervical nodal tumor volume in nasopharyngeal carcinoma: Analysis of 1230 patients with positive cervical nodal metastasis. *PLoS One.* 2017; 12(5): e0176995.

11. Liang SB, Teng JJ, Hu XF, et al. Prognostic value of total tumor volume in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy.

BMC Cancer. 2017; 17(1): 506 - 516.

12. Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol*. 2009; 27(22): 3684 - 3690.

13. Heinze G, Schemper M. A solution to

the problem of monotone likelihood in Cox regression. *Biometrics*. 2009; 57(1): 114 - 119.

14. Johnson CR, Thames HD, Huang DT, et al. The tumor volume and clonogen number relationship: tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 33(2): 281 - 287.

Summary

PROGNOSTIC VALUE OF TOTAL TUMOR VOLUME FOR PATIENTS WITH STAGE III-IVB NASOPHARYNGEAL CARCINOMA AFTER INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY

The study was conducted to evaluate the prognostic value of total tumor volume (TTV) in the primary tumor and in lymph nodes for predicting survival outcomes in patients who had stage III-IVB nasopharyngeal carcinoma (NPC) and received intensity-modulated radiotherapy concurrently with cisplatin followed by adjuvant chemotherapy. From January 2014 to January 2020, 57 stage III-IVB NPC patients were treated with an uncontrolled clinical intervention at 108 Central Military Hospital. In receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, the cut-off values of TTV for predicting locoregional relapse-free survival (LRRFS), distant metastasis-free survival (DMFS) and progression-free survival (PFS) were 77.8 cm³, 89.6 cm³ and 60 cm³, respectively. The 3 - year estimated rates of LRRFS, PFS and OS were higher in patients with TTV ≤ 60 cm³ than in those with TTV > 60 cm³ (p < 0.05). The 3-year DMFS was higher in patients with TTV ≤ 89.6 cm³ than in those with TTV > 89.6 cm³ (p = 0.041). Multivariate analysis indicated that TTV was a significant independent prognostic factor for LRRFS, DMFS and PFS, while AJCC stage classification was not a significant independent prognostic factor.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, intensity-modulated radiotherapy, tumor volume, prognosis.