

Đánh giá kết quả của phác đồ xạ trị kết hợp cetuximab trong điều trị triệt để ung thư biểu mô tế bào gai vùng đầu cổ giai đoạn III-IVB

Evaluation of the results of cetuximab combined radiotherapy in the radical treatment of head and neck squamous cell carcinoma stage III-IVB

Phạm Thành Luân, Nguyễn Thành Công,
Phạm Việt Hoạt, Vũ Văn Bắc, Nguyễn Đăng Huy,
Trần Khắc Chiến, Nguyễn Tiến Dũng, An Quang Vũ

Bệnh viện Quân y 175

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của phác đồ xạ trị kết hợp cetuximab trong điều trị triệt để ung thư tế bào gai vùng đầu cổ giai đoạn III-IVB: Tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống còn toàn bộ, thời gian sống không bệnh tiến triển, một số độc tính điều trị. *Đối tượng và phương pháp:* Bệnh nhân (BN) carcinoma tế bào gai vùng đầu cổ giai đoạn III đến IVB được điều trị triệt để bằng phác đồ xạ trị kết hợp cetuximab từ năm 2016 đến năm 2022 tại Bệnh viện Quân y 175 với các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ phù hợp. Nghiên cứu mô tả, hồi cứu. *Kết quả:* Nghiên cứu (NC) thu nhận được 74 BN với đặc điểm: Tuổi trung bình $68,4 \pm 15,1$; 93,2% là nam; 91,9% có bệnh kết hợp; 85,1% có PS1; vị trí bướu khoang miệng 17,6%, khẩu hầu 32,4%, hạ họng 17,6%, thanh quản 24,3%, hốc mũi 8,1%; giai đoạn IV 70,2%; tổng liều xạ chủ yếu là 70Gy (86,5%); kỹ thuật xạ 3D (Three Dimension - Ba chiều) (46,0%), IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy - Xạ trị điều biến cường độ liều) (54,0%); tỷ lệ tuân thủ cetuximab 91,9%; độc tính độ 3 trở lên gồm viêm da 37,8%, viêm niêm mạc 58,1%, rash da 12,1%. *Kết quả:* Thời gian theo dõi trung bình 45,4 tháng, đáp ứng điều trị hoàn toàn (57,0%), một phần (22,0%), bệnh ổn định (21,0%); trung vị sống còn không bệnh tiến triển 30,0 tháng (khoảng tin cậy 95%: 25,0 - 34,0), trung vị sống còn toàn bộ 48,0 tháng (khoảng tin cậy 95%: 46,0 - 54,0). *Kết luận:* Phác đồ xạ trị kết hợp cetuximab có hiệu quả cao, dung nạp tốt có thể áp dụng trong điều trị ung thư tế bào gai vùng đầu cổ giai đoạn III-IVB không phẫu thuật đặc biệt là nhóm BN lớn tuổi và có bệnh lý kết hợp.

Từ khóa: Ung thư vùng đầu cổ, hóa xạ đồng thời, cetuximab.

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness of radiation + cetuximab regimen: response rate, overall survival, progression-free survival. *Subject and method:* Patients with stage III to IVB H&N SCC received cetuximab combined radiotherapy from 2016 to 2022 at Military Hospital 175 with appropriate inclusion and exclusion criteria. Descriptive, retrospective study. *Result:* 74 patients were recruited with the following characteristics: mean age 68.4 ± 15.1 ; 93.2% were male; 91.9% had co-morbidities; 85.1% had PS1; tumor position in the oral cavity 17.6%, oropharynx 32.4%, hypopharynx 17.6%, larynx 24.3%, nasal cavity 8.1%; stage IV 70.2%; BED radiation dose was mainly 70Gy (86.5%); 3D (46.0%), IMRT (54.0%);

Ngày nhận bài: 27/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 17/4/2023

Người phản hồi: Phạm Thành Luân, Email: dr.phamthanhluan@gmail - Bệnh viện Quân y 175

compliance rate with cetuximab 91.9%; toxicity grade 3 or more including dermatitis 37.8%, mucositis 58.1%, skin rash 12.1%. Average follow-up time 45.4 months, response to treatment CR (57.0%), PR (22.0%), SD (21.0%); median PFS 30.0 months (95% CI: 6.0 - 60.0), median OS 48.0 months (95% CI: 12.2 - 68.3). *Conclusion:* Radiotherapy + cetuximab regimen is highly effective, well tolerated, and can be applied in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma, stage III-IVB inoperation patients, especially in the elderly and co-morbidity diseased group.

Keywords: Head and neck cancer, Concurrent chemoradiotherapy, Cetuximab.

1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô tế bào gai vùng đầu cổ là một nhóm bệnh lý ác tính của các cơ quan vùng đầu cổ có đặc điểm chung là xuất phát từ lớp biểu mô của đường hô hấp - tiêu hóa trên, thường bao gồm: Ung thư khoang miệng, khẩu hầu, hạ hầu, thanh quản và hốc mũi (ung thư vòm hầu được xếp riêng). Tính tổng các ung thư này theo GLOBOCAN chiếm tỷ lệ cao, thuộc nhóm 10 loại ung thư phổ biến nhất [11]. Điều trị ung thư đầu cổ thường là điển hình của việc phối hợp đa mô thức phụ thuộc chủ yếu vào giai đoạn của bệnh, bao gồm phẫu thuật, xạ trị và điều trị toàn thân. Với giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng (giai đoạn bướu T3, 4 và/hoặc có di căn hạch vùng), bên cạnh phẫu thuật thì hóa xạ trị đồng thời triệt để cũng là một lựa chọn hàng đầu đặc biệt khi việc phẫu thuật không khả thi [1], [2], [4], [7], [8]. Cho đến nay, trong phác đồ hóa xạ trị đồng thời, phác đồ xạ trị kết hợp với cisplatin liều cao (100mg/m² da mỗi 3 tuần) được nhiều hướng dẫn quốc tế khuyến cáo với mức chứng cứ cao nhất [7], [8]. Tuy vậy, độc tính và khả năng dung nạp của người bệnh là một yếu tố cần quan tâm để quyết định lựa chọn, nhiều bệnh nhân có thể trạng và chức năng cơ quan không phù hợp dẫn đến rất khó khăn trong cân nhắc lựa chọn các phác đồ hóa trị có platinum, khi đó phác đồ xạ trị kết hợp cetuximab là một lựa chọn điều trị cho nhiều bệnh nhân [9], [10].

Cetuximab là kháng thể đơn dòng gắn vào thụ thể tăng trưởng biểu bì (EGFR), dựa vào đặc điểm trên 95% các bướu tế bào gai vùng đầu cổ có sự tăng bộc lộ thụ thể này mà kháng thể ức chế đặc hiệu Cetuximab đã được sử dụng ở nhiều chỉ định. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về phác đồ xạ trị kết hợp cetuximab trong ung thư đầu cổ và chứng minh được lợi ích của phác đồ, từ đó phác đồ này đã được chấp nhận trong nhiều hướng dẫn

quốc tế, tuy vậy các nghiên cứu mới chỉ tập trung ở một số bệnh ung thư đầu cổ, nhiều bệnh lý ung thư đầu cổ chưa được lựa chọn vào nghiên cứu [5]. Ở Việt Nam chúng tôi mới thấy một nghiên cứu được công bố với cỡ mẫu nhỏ và với thời gian theo dõi ngắn đánh giá về hiệu quả của phác đồ trên. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu trên một cỡ mẫu phù hợp và thời gian theo dõi đủ dài: “Đánh giá kết quả của phác đồ xạ trị kết hợp cetuximab trong điều trị triệt để ung thư biểu mô tế bào gai vùng đầu cổ giai đoạn III-IVB” với 2 mục tiêu sau: *Đánh giá một số độc tính, tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân với phác đồ điều trị. Đánh giá sống còn của BN nghiên cứu: Thời gian sống còn toàn bộ và thời gian sống không bệnh tiến triển.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Các BN ung thư biểu mô tế bào gai vùng đầu cổ giai đoạn III đến IVB được điều trị triệt để bằng phác đồ xạ trị + Cetuximab từ năm 2016 đến năm 2022 tại Viện Ung bướu và Y học hạt nhân - Bệnh viện Quân y 175 với các tiêu chuẩn lựa chọn như sau:

Tiêu chuẩn chọn vào: Có chỉ số PS 0-1 hoặc 2; Có chẩn đoán xác định Ung thư biểu mô tế bào gai giai đoạn từ III đến IVB (có kết quả sinh thiết mô bệnh học và chẩn đoán hình ảnh cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ); BN đã được hội chẩn có chỉ định điều trị triệt để bằng xạ trị kết hợp cetuximab.

Tiêu chuẩn loại trừ: Loại mô bệnh học không phải tế bào gai; không đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn; hồ sơ bệnh án không ghi nhận được các thông tin chính của mục tiêu nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu.

Quy trình điều trị của BN nghiên cứu:

Hội chẩn đa chuyên khoa chỉ định điều trị triệt để bằng xạ trị + cetuximab; Mô phỏng bằng cắt lớp vi tính (CT 16 dãy, không sử dụng thuốc cản quang, cố định bằng mặt nạ đầu cổ, độ dày lát cắt 3mm); Lập kế hoạch xạ trị bằng phần mềm Monaco (thể tích xạ gồm bướu + hạch di căn, dự phòng nhóm hạch nguy cơ, tổng liều 60 - 70Gy, phân liều 33 - 35 lần); kiểm tra kế hoạch (QA); điều trị 1 phân liều/ngày x 5 phân liều/tuần bằng máy xạ gia tốc của hãng Elekta. Cetuximab truyền tĩnh mạch 400mg/m² da 1 tuần trước xạ, sau đó 250mg/m² da hàng tuần cùng với xạ trị ((đều pha vào 500ml TTM trong 120 phút), tổng liều dự kiến 8 tuần).

Quy trình nghiên cứu:

Từ các BN được chẩn đoán Ung thư đầu cổ được xạ trị tại Viện Ung bướu và YHHN Bệnh viện Quân y 175 chọn ra các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn. Tiến hành thu thập các số liệu dựa trên hồ sơ bệnh án, dữ liệu

về đáp ứng, OS, PFS được thu nhận dựa vào kết quả những lần tái khám. Nhập số liệu, xử lý số liệu và viết báo cáo. Báo cáo nghiệm thu.

Tiêu chuẩn đánh giá:

BN được đánh giá đáp ứng điều trị sau 3 tháng từ khi kết thúc điều trị. Bằng khám lâm sàng, nội soi, chụp CT/MRI hoặc kết hợp PET/CT.

Các độc tính đánh giá theo tiêu chuẩn của Viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ (CTCAE) phiên bản 2.1.

2.3. Xử lý số liệu

Nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.1, xử lý số liệu bằng R3.6.3 hoặc Excel; các phép kiểm được coi là có ý nghĩa thống kê nếu p≤0,05.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, không can thiệp người bệnh, hồ sơ và thông tin bệnh nhân được bảo mật theo luật y đức.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm dịch tễ và bệnh lý BN nghiên cứu

Nghiên cứu đã thu nhận được 74 bệnh nhân với các đặc điểm sau:

Bảng 1. Đặc điểm bệnh lý BN nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %	Tổng
Tuổi TB	68,4 ± 15	Nhỏ nhất 50 Lớn nhất 87	100	100%
Giới tính	Nam/ Nữ	69/5	93,2/6,8	100%
Bệnh kết hợp	Có/ Không	68/6	91,9/8,1	100%
PS	1/2	63/11	85,1/14,9	100%
Vị trí bướu	Hốc miệng Khẩu hầu Hạ họng Thanh quản Hốc mũi	13 24 13 20 06	17,6 32,4 17,6 24,3 8,1	100%
Xếp loại T	T1,2/ T3/ T4	17/43/14	23,0/58,1/18,9	100%
Xếp loại N	N0/N1/N2/N3	09/22/21/22	12,2 /29,7/28,4/29,7	100%
Giai đoạn	III/IVA/IVB	22 /24/28	29,7 /32,4/37,8	100%

Nhận xét: Chủ yếu BN là nam (93,2%), chỉ số hoạt động cơ thể đa số là PS1 (85,1%). Đa số các bệnh nhân có bệnh kèm theo (91,9%): suy thận (12,2%), tăng huyết áp (41,9%), đái tháo đường (29,7%), di chứng đột quỵ não (8,1%). Giai đoạn IV chiếm chủ yếu với 70,2%.

3.1.3. Đặc điểm về điều trị

Bảng 2. Đặc điểm điều trị bệnh nhân nghiên cứu

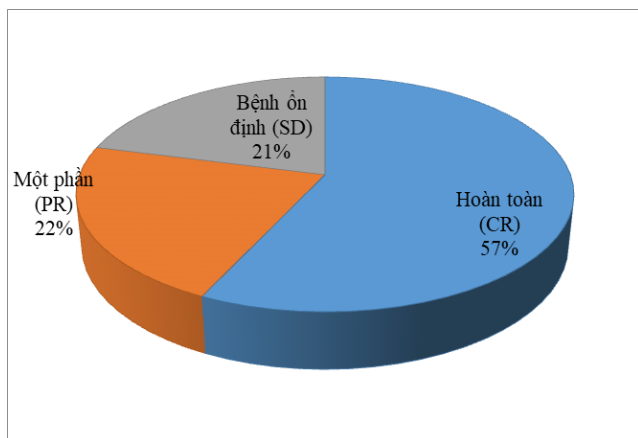
Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ	Tổng
Kỹ thuật xạ	3D/IMRT	34/40	46,0/54,0	100%
Liều xạ	69,96Gy/33Fx	33	44,6	100%
	70Gy/35Fx	31	41,9	
	66Gy/33Fx	03	4,1	
	60Gy/20Fx	07	9,5	
Cetuximab	6/7/8 (tuần)	06/08/60	8,1/10,8/81,1	100%
Viêm da	Độ 1/2/3/4	00/46/26/02	0,0/62,2/35,1/2,7	100%
Viêm niêm mạc	Độ 1/2/3/4	00/31/36/07	0,0/41,9/48,6/9,5	100%
Rash da	Độ 1/2/3/4	00/65/07/02	0,0/87,9/9,5/2,6	100%

Nhận xét: Đa số xạ trị với tổng liều 70Gy. Có 07 BN xạ trị với liều 60Gy phân liều 3Gy, tuy nhiên thể tích xạ vẫn xác định như đối với những trường hợp xạ trị triệt để.

Đa số hoàn thành 8 chu kỳ cetuximab theo phác đồ (81,1%).

3.2. Kết quả điều trị

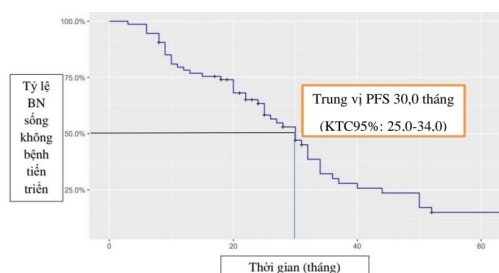
3.2.1. Đáp ứng điều trị



Biểu đồ 1. Biểu đồ tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân với phác đồ điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ khá cao, chiếm 57,0%.

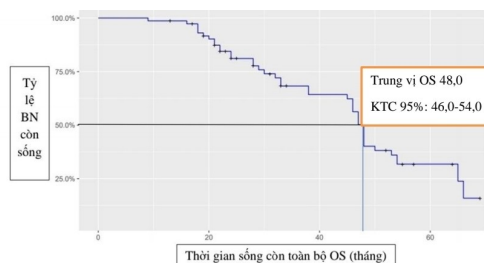
3.2.2. Thời gian sống còn không bệnh tiến triển



Biểu đồ 2. Biểu diễn thời gian sống còn không bệnh tiến triển

Nhận xét: Với thời gian theo dõi trung bình là 45,4 tháng, thì có 54,0% BN còn chưa tiến triển bệnh sau 24 tháng và 50% BN vẫn còn chưa tiến triển bệnh sau 30 tháng.

3.2.3. Thời gian sống còn toàn bộ



Biểu đồ 3. Biểu diễn thời gian sống còn toàn bộ OS

Nhận xét: OS khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm có rash độ 2 trở lên với nhóm có độ thấp hơn HR=0,53; 95%CI: 0,27-1,0; p=0,05). OS ở các BN giai đoạn III cao hơn BN ở giai đoạn IV (HR=0,32; 95%CI: 0,15-0,71; p=0,005). OS với một số yếu tố khác: không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê: BN dùng đủ 8 chu kỳ cetuximab hoặc thấp hơn (HR=0,99; 95%CI: 0,39-2,56; p=0,99); BN có độ mô học bướu độ 3 so với độ 1+2 (HR=0,68; 95%CI: 0,34-1,36; p=0,27); BN được xạ trị bằng kỹ thuật IMRT so với kỹ thuật 3D (HR=0,72; 95%CI: 0,28-1,38; p=0,34).

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm dịch tễ, bệnh lý và điều trị của nhóm BN nghiên cứu

NC này chúng tôi thu thập bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ khá đa dạng, gồm 5 bệnh lý khác nhau (hốc miệng, khẩu hầu, thanh quản, hạ họng và hốc mũi), khác với nghiên cứu được cho là kinh điển khi đánh giá tác dụng của cetuximab của Bonner và CS (RCT pha 3) khi đánh giá về hiệu quả của phác đồ xạ trị + cetuximab chỉ lựa chọn 3 vùng (không lựa chọn các BN ung thư hốc miệng và hốc mũi) [5].

Tuổi trung bình BN trong NC của chúng tôi là 68,4 ± 15, BN cao tuổi nhất là 87, cao hơn đáng kể so với NC của tác giả Lâm Đức Hoàng và cộng sự [2] là 60,0, của Bonner [5] là 56,0 ở nhóm dùng cetuximab. Trong các yếu tố tiên lượng và chỉ định điều trị triệt để của BN ung thư đầu cổ thì tuổi chính là một trong các yếu tố cần quan tâm, đặc biệt khi sử dụng phác đồ hóa xạ đồng thời với cisplatin liều cao (phác đồ tiêu chuẩn trong hóa xạ đồng thời triệt để ung thư đầu cổ không phẫu thuật được). Nhiều khuyến cáo đã chỉ ra nhóm BN không phù hợp sử dụng cisplatin liều cao (100mg/m² da mỗi 3 tuần trong thời gian xạ trị) trong đó có những bệnh nhân trên 70 tuổi, đặc biệt khi có bệnh kèm theo. Ở nhóm BN này việc thay thế cisplatin bằng cetuximab là một lựa chọn phù hợp được khuyến cáo do các độc tính liên quan đến hóa chất độc tế bào (suy thận, độc thần kinh, độc thính giác, suy tim, độc tính huyết học lên 3 dòng tế bào máu, buồn nôn- nôn) hầu như không có hoặc tỷ lệ và mức độ trầm trọng rất thấp khi dùng cetuximab [10].

Trong NC của chúng tôi có 14,9% BN có chỉ số hoạt động cơ thể PS=2, và có đến 91,9% BN có bệnh

lý kết hợp kèm theo (THA, suy thận, ĐQN cũ, ĐTD), cũng giống như tuổi trung bình, điều này cũng phù hợp với các cân nhắc khi lựa chọn cetuximab thay thế cho hóa chất độc tế bào cho các nhóm BN có bệnh lý kết hợp và chỉ số hoạt động cơ thể thấp theo nhiều các khuyến cáo hiện hành [7], [8], [10].

NC này chúng tôi chỉ thu nhận các BN giai đoạn III, IVA, IVB, đây là những giai đoạn việc chỉ định phẫu thuật hạn chế hơn so với các giai đoạn I/II, chỉ định HXĐT có xu hướng được lựa chọn nhiều hơn do hiệu quả cao và khả thi hơn, đặc biệt là khả năng bảo tồn được cơ quan cao hơn đáng kể [1], [2], [7], [8]. NC này có phần lớn BN (70,2%) ở giai đoạn IV (IVA và IVB) tương đồng với NC của Bonner [5] là 74,0% và của tác giả Nguyễn Thị Thái Hòa [3] là 83,7%.

Đặc điểm BN trong NC này của chúng tôi có điểm khác biệt lớn về giới tính so với các NC khác, tỷ lệ BN nam chiếm 93,2%, điều này khác biệt so với dịch tễ học ung thư đầu cổ và trong các NC các tỷ lệ nam:nữ thường dao động khoảng 3:1 [5]. Điều này có thể giải thích do cơ cấu bệnh tật tại BVQY 175 đối tượng BN thuộc lĩnh vực hoạt động quân sự chiếm tỷ lệ cao và thường là nam giới.

Về đặc điểm điều trị xạ trị, liều và phân liều xạ trị được chỉ định nhiều nhất là 69,96Gy/33 phân liều (44,6%) và 70Gy/35 phân liều (hai phân liều này được coi là tương đương, liều 69,96Gy thường được sử dụng khi dùng kỹ thuật điều biến liều IMRT và 70Gy thường dùng cho xạ trị 3D), có 3 BN sử dụng liều 66Gy/33 phân liều, các chỉ định liều này là phù hợp với các khuyến cáo quốc tế về xạ trị, tổng liều xạ trị triệt để cho các bệnh lý ung thư đầu cổ thường là 66-70Gy [7], [8]. Trong NC này có 7 BN được xạ trị liều và phân liều biến đổi 60Gy/20 phân liều (khi xạ trị vẫn vào các thể tích điều trị như điều trị triệt để liều 70Gy), các BN này đều có tuổi trên 80, có bệnh lý kèm theo (tăng huyết áp, đái tháo đường, đột quỵ não di chứng) do đó việc chỉ định phác đồ biến đổi 30Gy/10 phân liều x 2 lần đã được hội đồng ung bướu đa chuyên khoa lựa chọn là phù hợp với thể trạng người bệnh.

Về sự tuân thủ số chu kỳ điều trị cetuximab hàng tuần trong thời gian kết hợp với xạ trị có 91,9% BN tuân thủ liều chỉ định, chỉ có 8,1% (6 BN) chỉ điều trị được 6 chu kỳ đều viêm niêm mạc miệng nặng có bội nhiễm (độ 4). NC này của chúng tôi tuổi trung bình của BN lớn hơn và nhóm BN có bệnh lý kết hợp

nhiều hơn, nhưng sự tuân thủ điều trị cũng tương tự như NC của Bonner (90%) [5].

Đánh giá về tình trạng độc tính tổn thương niêm mạc do xạ trị (chủ yếu là đánh giá tại khoang miệng) tỷ lệ bệnh nhân tổn thương từ độ 3 trở lên là 58,1%, trong đó có 9,5% BN độ 4 cần phải điều trị dài ngày (thời gian chăm sóc sau xạ trị từ 12-18 ngày, cần dùng kháng sinh phối hợp), không có BN nào tổn thương độ 5. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Bonner [5] với 56% ở nhóm xạ trị kết hợp cetuximab và 52% ở nhóm chỉ xạ trị đơn thuần ($p=0,44$), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê chứng tỏ việc kết hợp cetuximab không làm trầm trọng thêm độc tính niêm mạc. Tuy nhiên trong quá trình đánh giá chúng tôi nhận thấy tổn thương niêm mạc chỉ đơn thuần do xạ trị hay do cả cetuximab kết hợp (vì niêm mạc miệng cũng có nhiều thụ thể tăng trưởng biểu bì EGFR, bên cạnh việc ức chế đặc hiệu thụ thể trên bước thì tác dụng phụ đặc trưng của cetuximab là tổn thương các cơ quan khác có nhiều thụ thể này trong đó có niêm mạc và da).

Về độc tính da do xạ trị, tổn thương da từ độ 3 + 4 (không có BN tổn thương độ 5) chiếm 37,8%, kết quả này cao hơn đáng kể khi so với NC của Bonner [5] với 18% ở nhóm chỉ xạ trị và 23% ở nhóm xạ trị kết hợp cetuximab (sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,27$). Nguyên nhân tỷ lệ viêm da cao hơn có thể do trong NC của chúng tôi tỷ lệ BN được sử dụng kỹ thuật xạ trị 3D-CRT (gồm cả 3D-FIF) khá cao (46%), tại sơ sở điều trị của chúng tôi mới chỉ áp dụng kỹ thuật xạ trị IMRT từ năm 2018. Kỹ thuật xạ trị hiện đại (Điều biến cường độ liều, Proton,...) đã được đưa vào sử dụng và khuyến cáo điều trị cho BN ung thư đầu cổ ngoài việc làm tăng hiệu quả điều trị còn giúp giảm đáng kể tỷ lệ các tác dụng phụ nặng trong đó có tình trạng tổn thương da.

Về tình trạng rash trên da do cetuximab, tỷ lệ BN bị rash độ 3 và 4 (không có độ 5) chiếm 12,1%, có thấp hơn nhóm dùng cetuximab trong NC của Bonner (17%) [5]. Việc điều trị độc tính da và rash là đồng thời với điều trị viêm niêm mạc, thường ít nặng nề hơn và sẽ hồi phục trước viêm niêm mạc.

Hạn chế của NC là không ghi nhận được các độc tính khác như nôn - buồn nôn, huyết học, gan, thận,... do thiết kế NC là hồi cứu, khi tra cứu hồ sơ bệnh án các thông tin này không được ghi nhận đầy đủ.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Đáp ứng điều trị (response)

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ với phác đồ điều trị trong NC này là 79% (hoàn toàn 57,0% và một phần là 22%), thời gian đánh giá của chúng tôi là sau 3 tháng kể từ khi kết thúc điều trị. Tỷ lệ này cao hơn so với NC của Lâm Đức Hoàng (tỷ lệ đáp ứng của phác đồ là 55,6%, không đáp ứng 33,3%, không rõ 11,1%) [2], tuy nhiên nghiên cứu của tác giả trên có cỡ mẫu nhỏ ($n = 18$). Kết quả này của tương đồng với NC Bonner [5] (RCT phase 3) nhằm so sánh hiệu quả điều trị giữa 2 nhóm xạ trị kết hợp Cetuximab ($n = 211$) với nhóm chỉ xạ trị đơn thuần ($n = 213$), tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở nhóm điều trị kết hợp là 74% so với 64% ở nhóm chỉ xạ trị (Odds = 0,57; $p=0,02$). Một NC của Nguyễn Thị Thái Hòa [3] trên nhóm BN tương tự thì tỷ lệ đáp ứng chung lên tới 90,6% (hoàn toàn 58,1%) tuy nhiên trong NC này tác giả đã dùng xạ trị + hóa chất + Nimotuzumab (một kháng thể đơn dòng có cơ chế tác dụng giống cetuximab), NC của chúng tôi phác đồ điều trị không kết hợp hóa trị.

4.2.2. Thời gian sống còn

Sống còn không bệnh tiến triển (PFS- Progression-free survival)

Trung vị PFS trong NC của chúng tôi sau trung bình 45,4 tháng theo dõi là 30,0 tháng (95%CI: 25,0-34,0) tháng cao hơn khá nhiều so với NC của Bonner [5], sau trung bình 54,0 tháng theo dõi, trung vị PFS ở nhóm được điều trị kết hợp cetuximab là 17,1 tháng (và 12,4 tháng ở nhóm chỉ xạ trị đơn thuần HR 0,70; $p=0,006$).

Tỷ lệ BN sống không bệnh tiến triển sau 24 tháng trong NC này là 54,0%, cao hơn so với nhiều NC của các tác giả khác: Nguyễn Thị Thái Hòa (nhóm hóa xạ kết hợp nimotuzumab là 37,4% và nhóm hóa xạ là 21,3%) [3]; NC của Bonner [5] nhóm xạ trị+cetuximab là 46,0% (so với nhóm chỉ xạ trị là 37,0%); Patil [9] PFS 2 năm lần lượt là 30,3% ở nhóm xạ trị đơn thuần và 42% ở nhóm xạ trị + docetaxel (HR=0,673; $p= 0,002$).

Sống còn toàn bộ (OS - Overall survival)

Trung vị OS của BN trong NC này của chúng tôi là 48,0 tháng (95%CI: 46,0-54,0), tương đồng với NC của Bonner (RCT, phase 3, cập nhật theo dõi 5 năm), trung

vị OS nhóm BN điều trị bằng xạ trị + cetuximab (giống NC của chúng tôi) là 49,0 tháng so với 29,3 tháng ở nhóm chỉ xạ trị (HR = 0,73; p=0,018) [5], [6].

OS trung vị NC của chúng tôi cao hơn của Lâm Đức Hoàng [2] (xạ trị + cetuximab không nhóm chúng) và Nguyễn Thị Thái Hòa [3] (so sánh HXĐT với HXĐT + nimotuzumab), Patil [9] (so sánh xạ trị đơn thuần so với xạ trị + docetaxel) lần lượt là 19,7 tháng, 20,0 tháng (ở nhóm HXĐT + nimotuzumab) và 25,5 tháng (ở nhóm xạ trị+ docetaxel), tuy nhiên thời gian theo dõi trung bình của cả 3 tác giả đều ngắn hơn NC của chúng tôi.

Tỷ lệ BN còn sống tại thời điểm 36 tháng trong NC của chúng tôi là 61,0%, cao hơn so với NC của Bonner [5] (55,0% ở nhóm xạ trị + cetuximab), tuy nhiên NC của tác giả đã cập nhật tỷ lệ OS 5 năm là 45,6% [6], NC của chúng tôi chưa tính được tỷ lệ này do thời gian theo dõi ngắn hơn.

Ngoài ra, trong NC của Bonner ở nhóm được xạ trị + cetuximab, OS được cải thiện đáng kể ở những BN bị rash ít nhất độ 2 so với những bệnh nhân không bị rash da hoặc rash độ 1 (HR=0,49; p=0,002) [6]. Trong NC của chúng tôi sự khác biệt cũng có ý nghĩa giữa nhóm có rash độ 2 trở lên với nhóm độ 1 + độ 0 với HR=0,53; 95%CI: 0,27-1,0; p=0,05).

5. Kết luận

Phác đồ Xạ trị + cetuximab có hiệu quả cao (tỷ lệ đáp ứng chung 79,0%, PFS trung vị 30,0 tháng, OS trung vị 48,0 tháng), tuân thủ tốt, có thể áp dụng trong điều trị ung thư tế bào gai vùng đầu cổ giai đoạn III-IVB không phẫu thuật đặc biệt là nhóm BN lớn tuổi và có bệnh lý kết hợp.

Tài liệu tham khảo

- Bộ Y tế (2020) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu*. Nhà xuất bản Y học, tr. 174-184 và tr. 198-207.
- Lâm Đức Hoàng và cộng sự (2022) *Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư đầu cổ loại tế bào vảy bằng xạ trị ngoài kết hợp thuốc nhắm trúng đích*. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 519, tháng 10- số chuyên đề - 2022, tr .31- 40.
- Nguyễn Thị Thái Hòa (2015) *Đánh giá kết quả điều trị kết hợp kháng thể đơn dòng Nimotuzumab-Hóa xạ trị ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn lan tràn tại vùng đầu cổ*. Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
- Blanchard P, Landais C, Petit C, Zhang Q, Grégoire V, Tobias J et al (2016) *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 100 randomized trials and 19,248 patients, on behalf of MACH-NC Group*. Ann Oncol. 27(Suppl 6): 950.
- Bonner J A, Harari P M, Giralt J, Azarnia N et al (2006) *Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck*. New England Journal of Medicine 354 (6): 567-578.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB et al, (2010) *Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival*. The Lancet Oncology, 11 (1): 21-28.
- Keam B, Machiels J P, Kim H R, Licitra L et al (2021) *Pan-Asian adaptation of the EHSN𠄾SMO𠄾STRO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck*. ESMO Open, 6 (6).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Head and Neck Cancers V1*. (2023). Available online at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (accessed Jan 30, 2023).
- Patil V M, Noronha V, Menon N S, Laskar S et al (2022) *Results of phase 3 randomized trial for use of docetaxel as a radiosensitizer in patients with head and neck cancer unsuitable for cisplatin-based chemoradiation*. Journal of Clinical Oncology, 40 (17_suppl), pp. LBA6003-LBA6003.
- Porceddu S V, Scotté F, Aapro M, Salmio S et al (2020) *Treating Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Unsuitable to Receive Cisplatin-Based Therapy*. Frontiers in Oncology, 9 pp.
- Sung H, Ferlay J, Siegel R L, Laversanne M, et al, (2021) *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71 (3): 209-249.