

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đầu cổ (UTĐC) là một nhóm bệnh ung thư (UT) xuất phát từ những vị trí khác nhau ở đường hô hấp và tiêu hoá trên. Những UT này có nhiều điểm chung về sinh bệnh học, dịch tễ, lâm sàng và điều trị. Bệnh chiếm 10% trong tổng số các loại UT. Tại Mỹ, mỗi năm có khoảng 41.000 trường hợp bệnh mới mắc và 12.000 ca chết vì bệnh [1]. Tại Việt Nam UT vòm mũi họng là bệnh hay gặp nhất trong các UTĐC và là một trong mười loại bệnh hay gặp ở nam, còn UT khoang miệng là một trong mười loại UT hay gặp ở nữ [2].

Hầu hết các khối u ác tính vùng đầu cổ xuất phát từ biểu mô bề mặt nên có tới hơn 90% số trường hợp là ung thư biểu mô (UTBM) tế bào vảy hoặc các biến thể của nó như u biểu mô dạng lymphô, UTBM tế bào hình thoi, UTBM dạng mụn cơm, UTBM không biệt hoá. Trên toàn thế giới, nguy cơ mắc UTBM tế bào vảy ở đầu cổ là khoảng 50.000 trường hợp mỗi năm. Bệnh thường gặp ở độ tuổi trên 50, với tỷ lệ nam/nữ khoảng 2,5/1. Hút thuốc, uống rượu, nhiễm virus HPV, EBV là những yếu tố nguy cơ thường gặp.

Với đặc điểm giải phẫu phức tạp, UTĐC rất khó được chẩn đoán sớm do các triệu chứng thường không đặc hiệu, bệnh nhân (BN) có khi phải điều trị kháng sinh một thời gian dài với chẩn đoán là viêm tai, viêm họng,... đến khi phát hiện ra bệnh thì thường đã ở giai đoạn muộn, rất khó khăn cho điều trị do khối u xâm lấn rộng và thể trạng suy yếu.

Điều trị (ĐT) UTĐC phải tùy thuộc vào vị trí giải phẫu và giai đoạn bệnh. Phẫu thuật (PT) và xạ trị (XT) được xem là phương thức điều trị hiệu quả cho giai đoạn I và II ở nhiều vị trí. Đối với những trường hợp tổn thương lan tràn tại vùng, điều trị đa phương thức thường được chỉ định. Những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có áp dụng hoá xạ trị (HXT) đồng thời cho

UTĐC loại tế bào vảy giai đoạn lan rộng tại vùng đầu chỉ ra một sự khác biệt có ý nghĩa về sống thêm so với XT đơn thuần [3],[4],[5]. Từ lợi ích được chứng minh, HXT có Cisplatin đã trở thành phương pháp điều trị phổ biến đối với giai đoạn không mổ được.

Hơn 90% UTBM tế bào vảy của đầu cổ có bộc lộ thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (epidermal growth factor receptor - EGFR) [6]. Sự bộc lộ thụ thể này thường liên quan với một kết quả điều trị và sống thêm kém [7],[8]. Các tác nhân chặn EGFR làm tăng nhạy cảm của khối u với XT và tăng hiệu quả của hoá trị (HT) trên các nghiên cứu tiền lâm sàng [9]. Theo một thử nghiệm lâm sàng phase III, Cetuximab kết hợp với XT đã cải thiện một cách có ý nghĩa tỷ lệ kiểm soát tại vùng và thời gian sống thêm [10].

Với cơ chế tác dụng tương tự Cetuximab, kháng thể đơn dòng Nimotuzumab là một IgG1 ở thể khảm người-chuột nên có những nghiên cứu cho thấy giảm đáng kể tác dụng không mong muốn trên da so với Cetuximab [11]. Vai trò của Nimotuzumab trong UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ đã được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng [12],[13],[14]. Qua đó cho thấy Nimotuzumab được dung nạp tốt và cho hiệu quả điều trị cao khi phối hợp với XT hoặc HXT.

Tại Việt Nam, Nimotuzumab đã được bắt đầu áp dụng điều trị từ 2009 và đã thu được những kết quả bước đầu. Vì là một thuốc mới nên cho tới nay chưa có một nghiên cứu trong nước nào đề cập đến hiệu quả và tính an toàn của thuốc đối với UTĐC. Để có thêm những đánh giá cụ thể hơn về vai trò điều trị của Nimotuzumab, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu:

- 1. Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ Nimotuzumab - hoá xạ trị đối với ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ giai đoạn III, IVA, IVB tại Bệnh viện K từ 6/2010 đến 6/2013.***
- 2. Đánh giá tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị trên.***

## Chương 1

# TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Giải phẫu vùng đầu cổ

#### 1.1.1. Khoang miệng

Khoang miệng là phần đầu của hệ tiêu hoá, chứa đựng nhiều cơ quan có chức năng quan trọng về tiêu hoá và phát âm như răng, lưỡi, và tiếp nhận dịch tiết của các tuyến nước bọt. Nó thông ở trước với bên ngoài qua khe miệng, thông ở sau với hầu qua eo họng, ngăn cách với hốc mũi ở trên bởi khẩu cái (vòm miệng), và ở dưới là nền miệng (chứa lưỡi và vùng dưới lưỡi), và môi-má ở phía trước-bên.

Các cung răng chia khoang miệng thành hai phần: phía trước là tiền đình miệng gồm môi, má và các cung răng ; phía sau là ổ miệng chính.

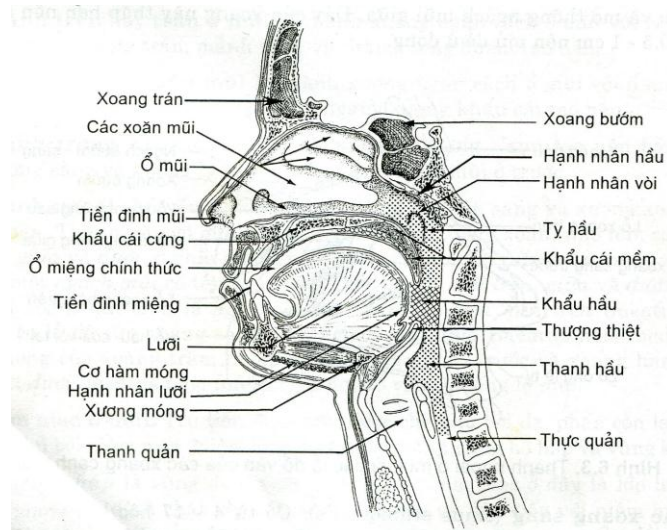
#### 1.1.2. Hầu (họng)

Hầu là một ống cơ - sụn được phủ bởi niêm mạc, dài chừng 12-14 cm, đi từ nền sọ tới đầu trên thực quản ở ngang mức đốt sống cổ VI. Hầu nằm trước cột sống cổ, nó mở thông ở phía trước vào ổ mũi, ổ miệng và thanh quản nên được chia thành ba phần là phần mũi, phần miệng và phần thanh quản.

- Phần mũi của hầu (tỵ hầu, họng mũi): Phần này nằm ngay sau lỗ mũi sau, trên họng miệng và được ngăn cách với họng miệng bằng khẩu cái mềm trong lúc nuốt. Thành trên và sau là vòm hầu, ứng với vùng niêm mạc phủ mặt dưới của thân xương bướm, phần nền xương chẩm và cung trước đốt đội.
- Phần miệng của hầu (khẩu hầu, họng miệng): Họng miệng thông ở dưới với hạ họng qua eo họng. Eo họng được giới hạn ở trên bởi lưỡi gà và hai cung khẩu cái lưỡi và ở dưới bởi mặt lưng lưỡi. Thành sau của họng miệng nằm trước các đốt sống cổ II, III. Trên

mỗi thành bên, họng miệng có hai nếp niêm mạc từ khẩu cái mềm đi xuống gọi là hai cung khẩu cái. Giữa hai cung là một hố chứa hạnh nhân khẩu cái.

- **Phần thanh quản của hầu (thanh hầu, hạ họng):** Hạ họng liên tiếp với họng miệng ở trên và thực quản ở dưới, nằm trước các đốt sống cổ III, IV, V, ở trước hạ họng là thanh quản nhưng có thể phân biệt thành hai phần: Phần trên là lỗ vào thanh quản, phần dưới ngăn cách với ổ thanh quản bằng sụn phễu, sụn nhẫn và cơ gian phễu. Khi nuốt, thượng thiệt hạ xuống đẩy lỗ vào thanh quản.



**Hình 1.1. Thiết đồ đứng dọc qua hầu [15]**

### **1.1.3. Thanh quản**

Thanh quản là phần đường dẫn khí nằm giữa hầu và khí quản, là cơ quan phát âm chính. Thanh quản được cấu tạo bởi những sụn nối với nhau bằng dây chằng, và các màng, khớp giữa các sụn được vận động bởi các cơ. Thanh quản thông với hầu tại lỗ vào thanh quản. Lỗ được giới hạn bởi bờ trên của thượng thiệt ở trước, nếp gian phễu ở sau, và các nếp phễu-thượng thiệt ở hai bên. Có hai cặp nếp niêm mạc từ thành ổ nhô vào lòng ổ: ở trên là hai nếp tiền đình giới hạn khe tiền đình, phía dưới là hai nếp thanh âm nằm ở hai bên của

phần trước khe thanh môn. Các nếp và khe chia thanh quản thành ba phần: tiền đình thanh quản (thượng thanh môn), thanh quản trung gian (thanh môn), ổ dưới thanh môn (hạ thanh môn) [15].

## **1.2. Yếu tố nguy cơ**

Uống rượu và hút thuốc là hai yếu tố nguy cơ chính của bệnh. Uống rượu nhiều làm tăng nguy cơ UTĐC từ 2-6 lần, trong khi đó thuốc lá có thể làm tăng nguy cơ lên đến 25 lần, và nếu có cả hai yếu tố này, nguy cơ UT tăng 15 đến 40 lần [1]. Không chỉ thuốc lá có khói, tiêu thụ các loại thuốc không khói cũng làm tăng nguy cơ UT khoang miệng do tăng các tổn thương ở vùng mô tiếp xúc lên tới 50 lần. Ở một số nơi của châu Á và châu Phi, thói quen nhai trầu cũng làm tăng nguy cơ xuất hiện các tổn thương tiền UT và UT khoang miệng. Hút thuốc và uống rượu thường gây tổn thương niêm mạc nhiều ổ, điều này giải thích tại sao có tới 2-6% trường hợp xuất hiện UTĐC thứ hai, đây cũng là nguyên nhân chính gây tử vong trong số các trường hợp sống sót sau điều trị UTĐC.

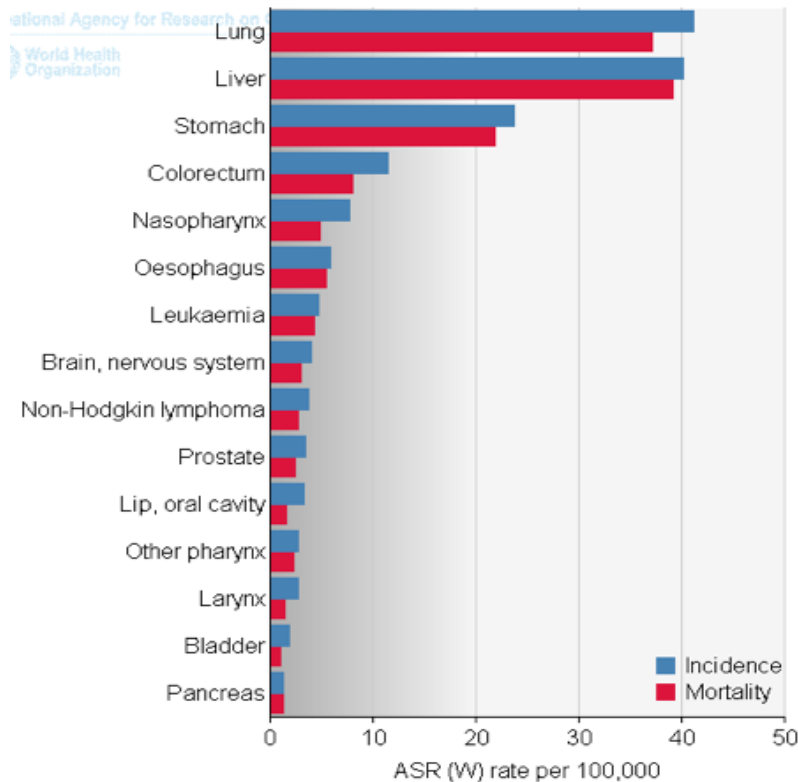
Nhiễm vi rút Epstein Barr (EBV) có mối liên quan với nguy cơ xuất hiện UT vòm mũi họng loại UTBM không biệt hoá và các loại không phải tế bào vảy. Vi rút sinh u nhú người (HPV), đặc biệt là HPV 16, 18 là một trong những nguyên nhân quan trọng của UT khoang miệng và họng miệng [1].

Ngoài ra phải kể đến một số yếu tố nguy cơ quan trọng khác như ánh nắng mặt trời (đối với UT môi), phơi nhiễm nghề nghiệp với nikel, chromium, bụi gỗ (UT mũi, xoang), nhiễm xạ (UT tuyến giáp và tuyến nước bọt), thiếu vitamin A, bất thường sửa chữa DNA (thiếu máu Fanconi), dùng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài sau ghép tạng.

## **1.3. Dịch tễ**

UTĐC đứng hàng thứ sáu về tỷ lệ mắc bệnh, chiếm khoảng 10% tổng số các loại UT. Ước tính hàng năm trên thế giới có khoảng 650.000 trường hợp

mới mắc và 350.000 trường hợp tử vong do bệnh [1]. Theo thống kê tại Hoa Kỳ năm 2006, UTĐC có 40.500 trường hợp mới mắc, chiếm 2,9% tổng số các loại UT [16]. Bệnh thường được chẩn đoán sau độ tuổi 50 ngoại trừ UT tuyến nước bọt và UT vòm mũi họng có xu hướng mắc ở người trẻ. Nguy cơ mắc bệnh tăng lên cùng với tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là khoảng 2,5/1. Theo thống kê tại Việt Nam giai đoạn 2001-2004, UT vòm mũi họng là một trong mười UT thường gặp ở nữ tại các tỉnh miền Bắc như Hà Nội, Hải Phòng, Thái Nguyên, UT miệng đứng hàng thứ bảy tại Huế với tỷ lệ 4,7% trong tổng số các loại UT. Còn đối với nam, UT vòm cũng là một trong số mười UT thường gặp ở hầu hết các thành phố được thống kê, riêng UT lưỡi có tỷ lệ cao ở hai thành phố là Hải Phòng và Huế [2]. Theo Globocan 2012, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi của UT khoang miệng, họng miệng - hạ họng, thanh quản tương ứng là 3,3/100000; 2,7/100000; 2,7/100000 [17].



**Biểu đồ 1.1. Mô hình bệnh ung thư ở Việt Nam theo Globocan 2012 [17]**

#### 1.4. Tiến triển tự nhiên của bệnh

UTBM dạng biểu bì thường xuất phát từ những tổn thương bề mặt nhưng đôi khi cũng xuất phát từ ống tuyến nước bọt phụ nên có thể bắt đầu từ lớp dưới niêm, thường thấy ở UT vùng sàn miệng, góc lưỡi và vòm. Những khối u xuất phát từ vòng Waldeyer có thể khó phân biệt với mô lymphô bình thường. Những tổn thương sớm có thể biểu hiện như một hồng ban hơi gồ cao hơn so với niêm mạc.

Thâm nhiễm cơ tương đối hay gặp. Đôi khi tổn thương lan dọc theo các cơ, lan rất xa từ vị trí nguyên phát. Khối u cũng có thể tấn công màng xương, màng sụn, nhưng thâm nhiễm vào xương và sụn thường chỉ gặp ở giai đoạn muộn. Khối u thâm nhiễm vào khoang quanh họng có thể lan ở phía trên tới nền sọ và phía dưới tới vùng cổ thấp. Các ống mũi lệ thường bị thâm nhiễm bởi khối u vùng mũi và xoang sàng. Thâm nhiễm vào bao thần kinh có thể thấy ở UTBM tế bào vảy cũng như ở các UT tuyến nước bọt, đặc biệt là UTBM tuyến nang. Thâm nhiễm bao thần kinh thường đi đôi với khó khăn trong kiểm soát tại chỗ, tại vùng với phẫu thuật đơn thuần. Tổn thương có thể thâm nhiễm dọc theo các dây thần kinh tới nền sọ và hệ thần kinh trung ương. Thâm nhiễm mạch máu cũng có thể gặp và là yếu tố làm tăng nguy cơ di căn hạch, di căn xa.

Mức độ biệt hoá, kích thước, có hay không thâm nhiễm mạch máu của khối u nguyên phát là những yếu tố liên quan trực tiếp đến tỷ lệ di căn hạch. Tổn thương tái phát có nguy cơ di căn hạch cao. Loại mô bệnh học (MBH) cũng có liên quan tới tỷ lệ di căn hạch. Chẳng hạn, UT tuyến nước bọt phụ và saccôm có nguy cơ di căn hạch thấp hơn UTBM tế bào vảy cùng vị trí. Mật độ lymphô cũng là yếu tố tiên lượng nguy cơ di căn hạch. Với hạch vùng cổ loại UTBM tế bào vảy, có một tỷ lệ cao số trường hợp không thấy u nguyên phát ở thời điểm điều trị, u nguyên phát có thể xuất hiện sau lúc đó hoặc có

khi không bao giờ tìm thấy [18]. Tổn thương ở một phía thường xâm lấn hạch cổ cùng bên, tổn thương ở gần hoặc trên đường giữa, UT ở nền lưỡi, vòm mũi họng, hoặc đôi khi những tổn thương gọn về một bên cũng có thể di căn hạch cổ đối bên. BN có tổn thương hạch cùng bên lớn hoặc đa ổ nguy cơ xâm lấn hạch cổ cả hai bên. Sự tắc nghẽn dòng bạch huyết do PT hoặc XT tạo ra các thông thương bạch mạch cũng là nguy cơ gây di căn hạch đối bên. Trong trường hợp khối u chỉ ở một bên có di căn hạch đối bên, vị trí hay gặp nhất là hạch nhóm cảnh cao, nhưng đôi khi cũng có thể là nhóm cảnh giữa, nhóm cảnh thấp. Hạch cổ không phát hiện được trên lâm sàng có thể được tìm thấy trên mẫu bệnh phẩm sau vét hạch cổ chọn lọc, hoặc trở thành nguy cơ tiềm ẩn của tái phát tại vùng sau ĐT.

Bước cuối cùng trong quá trình tiến triển của một UT là di căn xa. Tỷ lệ di căn xa của UTĐC liên quan nhiều với mức độ và vị trí di căn hạch cổ hơn là với u nguyên phát. Tỷ lệ di căn xa ở những trường hợp N0, N1 là 10%, trong đó đối với N3 là 30%. Di căn hạch cổ ở vị trí càng thấp, nguy cơ di căn xa càng cao. Di căn phổi là hay gặp nhất với hơn 50% số trường hợp. Gần một nửa số trường hợp di căn xa xuất hiện trong vòng 9 tháng, 80% trong vòng hai năm và 90% trong vòng ba năm [19].

## **1.5. Chẩn đoán xác định**

### **1.5.1. Chẩn đoán lâm sàng**

Các biểu hiện cơ năng thường gặp là:

- Khó nuốt, nuốt đau, nghẹn
- Cảm giác vướng trong miệng
- Tăng tiết nước bọt, có thể có máu
- Khạc ra đờm nhày, có lẫn máu, có mùi hôi thối
- Mất răng, răng lung lay không do bệnh răng, nướu
- Loét, mảng đỏ hoặc trắng ở niêm mạc miệng lâu liền



- Nói khàn, khó nói
- Ho
- Khó thở
- Xuất hiện khối bất thường vùng cổ

Nếu các triệu chứng trên tồn tại trong thời gian trên 3 tuần không giải thích được cần nghĩ tới UT và nên được khám bởi các nhà ung thư học có kinh nghiệm.

- Khám u nguyên phát: cần bao gồm hỏi bệnh, đánh giá cẩn thận và toàn

diện vùng tai, mũi, miệng, họng, quan sát gián tiếp qua gương, quan sát qua nội soi. Khi khám cần đánh giá:

- + Mức độ xâm lấn vào đường giữa, vào sâu, ra phía trước.
- + Mức độ xâm lấn vào lưỡi di động.
- + Mức độ xâm lấn vào phần lưỡi cố định.
- + Hệ thống răng
- + Mức độ xâm lấn vào xương hàm, và xâm nhiễm ra da.
- + Di động dây thanh
- Khám hệ thống hạch cổ
  - + Vị trí hạch: Đối với UT vùng đầu cổ, hạch vùng cổ được chia thành 6

nhóm như sau:

- I- Nhóm dưới cằm, dưới hàm
- II- Nhóm cổ cao
- III - Nhóm cổ giữa
- IV- Nhóm cổ thấp
- V - Nhóm gai sau

VI- Nhóm khu vực trung tâm (trước thanh khí quản, cạnh khí quản, khí thực quản)

+ Kích thước hạch

+ Xâm lấn của hạch vào các cấu trúc vùng cổ để xác định khả năng phẫu thuật.



**Hình 1.2. Minh họa lâm sàng 1**

*(Bệnh nhân Lâm Thị N, 64 tuổi, UT lưỡi)*

### **1.5.2. Cận lâm sàng**

#### **1.5.2.1. Xét nghiệm tế bào và sinh thiết qua chọc hút bằng kim nhỏ**

Khi tổn thương nguyên phát hoặc hạch cổ được xác định, xét nghiệm tế bào là một phương tiện hữu hiệu giúp gợi ý CD. Đây là một xét nghiệm đơn giản, dễ thực hiện, hiệu quả, an toàn, giá thành rẻ, song độ đặc hiệu chưa đủ cao để có thể là tiêu chuẩn chẩn đoán xác định:

- Đối với u: Cũng có thể quệt lấy tế bào bong ở tổn thương, nhuộm và đọc tiêu bản. Phương pháp này hiện nay ít làm vì khi đã xác định tổn thương nguyên phát thì thường chỉ định sinh thiết chẩn đoán sẽ cho độ chính xác cao hơn nhiều.

- Đối với hạch cổ: sinh thiết qua chọc hút bằng kim nhỏ (Fine needle aspiration biopsy). Đây là phương pháp thường được chỉ định để có nhận định

CD ban đầu về mặt mô học khi bệnh nhân xuất hiện với khối vùng cổ mà chưa phát hiện tổn thương nguyên phát trên niêm mạc đường hô hấp và tiêu hóa trên. Kỹ thuật này có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, độ chính xác lên đến 89- 98%. Chọc hút bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm có thể cho kết quả chính xác hơn trong việc phát hiện tổn thương hạch cổ so với chụp cắt lớp vi tính (CT scanner) và khám phát hiện bằng lâm sàng.

#### 1.5.2.2. Chẩn đoán mô bệnh học

Chẩn đoán MBH là xét nghiệm bắt buộc để chẩn đoán, qua đó cũng giúp cho việc tiên lượng và ĐT. UTBM tế bào vảy và các biến thể của nó chiếm tới 90-95% số trường hợp UTĐC, là sự biến đổi ác tính của tế bào biểu mô vảy ở khu vực này với ba mức độ biệt hoá là biệt hoá rõ, biệt hoá trung bình và kém biệt hoá. Mức độ biệt hóa của khối u cho phép tiên lượng bệnh và dự đoán mức độ đáp ứng với ĐT.

- Biệt hóa cao: Các tế bào u có hình thái gần giống biểu mô vảy bình thường với 75% tế bào sừng hóa.
- Biệt hóa vừa: Tính đa hình thái của nhân, có hoạt động nhân chia, có hình ảnh nhân chia bất thường, 27-75% còn giữ được cấu trúc sừng hóa.
- Kém biệt hóa: Các tế bào không điển hình chiếm ưu thế với nhân chia điển hình hoặc không điển hình, biệt hóa sừng tối thiểu, chiếm dưới 25%.

Những thể ít gặp hơn bao gồm ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô dạng tuyến nang, ung thư biểu mô nhày.

Sinh thiết được bấm trực tiếp từ tổn thương nguyên phát hoặc qua nội soi, cũng có thể được lấy từ hạch cổ. Tuy nhiên cần cân nhắc chỉ định sinh thiết mở đối với khối hạch vùng cổ nếu nghi ngờ là UT biểu mô tế bào vảy. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng bệnh có xu hướng lan tràn trong quá trình sinh thiết, dẫn đến tăng tỷ lệ di căn xa, tăng tỷ lệ tái phát tại vùng, và do vậy làm giảm tỷ lệ sống thêm.

### 1.5.2.3. Nội soi

Đây là một phương tiện hữu hiệu và phổ biến giúp cho CD các khối u vùng đầu cổ. Bên cạnh việc phát hiện ổ tổn thương nguyên phát, nội soi còn giúp sinh thiết tổn thương một cách chính xác và an toàn. Kỹ thuật này được chỉ định khi có các triệu chứng gợi ý hoặc thậm chí là để tìm ổ tổn thương nguyên phát đối với những trường hợp chỉ có tổn thương hạch cổ trên lâm sàng. Các chỉ định thường áp dụng là nội soi vòm mũi họng, nội soi hạ họng-thanh quản, nội soi thực quản, nội soi xoang. UT thứ hai trên các BN mắc UT biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ không phải là hiếm gặp, đặc biệt ở những BN hút thuốc. Nội soi tai mũi họng, thậm chí có thể soi thực quản hoặc phế quản là chỉ định cần thiết nếu BN có các triệu chứng liên quan nhằm tìm kiếm tổn thương UT thứ hai trên đường hô hấp và tiêu hóa.

### 1.5.2.4. Chẩn đoán hình ảnh

#### \* Chụp cắt lớp vi tính (CT scanner) và chụp cộng hưởng từ (MRI)

CT scanner và MRI cho phép phát hiện khối u nguyên phát cũng như hệ thống hạch di căn. Hơn thế nữa, phương pháp này cho phép đánh giá mức độ lan rộng của bệnh vào các cấu trúc sâu như nền sọ, các xoang mặt, khoang cạnh họng, hệ thần kinh trung ương. Chính vì vậy, những phương pháp chẩn đoán này cho phép đánh giá chính xác giai đoạn bệnh hơn so với chỉ khám lâm sàng. Bên cạnh đó, CT scanner còn giúp cho việc lập kế hoạch điều trị tia xạ, để trường chiếu xạ tập trung vào vùng cần chiếu và hạn chế tối đa ảnh hưởng lên các vùng lân cận. CT scanner cũng giúp ích rất nhiều cho việc đánh giá hiệu quả cũng như theo dõi sau ĐT. Một tổn thương trên 3,5 cm đường kính đo bởi CT scanner có nguy cơ tái phát cao nếu điều trị tia xạ đơn thuần.

CT scanner rất có giá trị để đánh giá thâm nhiễm vào vỏ xương. MRI nhạy hơn CT scanner trong việc phát hiện các khối u bề mặt, đặc biệt là các

UT khoang miệng, họng miệng. MRI cũng có giá trị hơn CT scanner trong việc đánh giá thâm nhiễm của khối u vào bao thần kinh và mạch máu, cũng như các trường hợp nghi ngờ thâm nhiễm vào nền sọ, tủy sống cổ, ổ mắt. MRI nhạy hơn nhưng lại kém đặc hiệu so với CT scanner khi đánh giá thâm nhiễm sụn thanh quản. Đây là một kỹ thuật rất có giá trị trong chẩn đoán sự xâm nhiễm của tế bào ung thư vào hệ thống hạch vùng cổ và các vùng lân cận. Một tổn thương nguyên phát dày trên 4 mm được đo bởi MRI có khả năng di căn hạch khu vực cao.

Đối với đánh giá hạch vùng cổ, CT scanner và MRI có giá trị tương tự và chính xác hơn khám lâm sàng. Chính bởi vậy, mọi BN đều nên chụp CT scanner hoặc MRI từ nền sọ tới khớp ức đòn ở thời điểm CD để đánh giá di căn hạch vùng.

CT scanner có giá trị cao trong việc xác định di căn phổi với độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn hẳn so với chụp XQ lồng ngực thông thường. Chính vì vậy CT scanner ngực nên được chỉ định, đặc biệt là ở các trường hợp có nguy cơ di căn cao như T3, T4, di căn hạch cổ, nhất là nhóm cổ thấp.

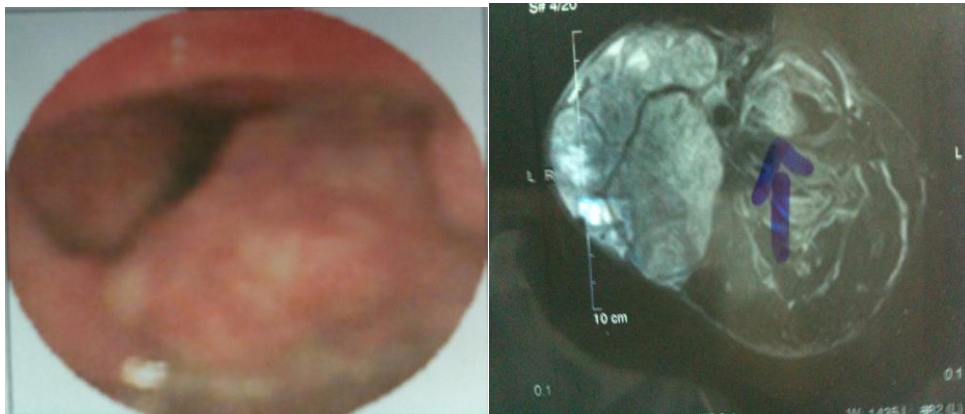
#### **\* Chụp PET/ CT**

Chụp cắt lớp vi tính bằng bức xạ Ion dương là phương pháp chẩn đoán hiện đại, kết hợp sử dụng các hoạt chất phóng xạ có đời sống cực ngắn gắn kết với các chất tham gia vào quá trình chuyển hóa của tế bào, đặc biệt hay dùng là FDG 18. Các tế bào UT hấp thụ nhiều hơn chất FDG và chuyển thành FDG - 6- F04 giữ lại trong tế bào làm cho việc ghi hình dễ dàng hơn. Các đầu dò quay quanh cơ thể BN sẽ ghi lại tất cả các thông tin về mật độ phóng xạ trên các điểm khác nhau của cơ thể. Máy tính sẽ thu nhận thông tin và dựng hình ảnh các lát cắt theo các bình diện khác nhau theo không gian 3 chiều tùy thuộc vào nhu cầu chẩn đoán. Đây là phương tiện rất hữu ích trong trường

hợp chỉ ra tổn thương nguyên phát, tổn thương hạch vùng hoặc di căn không phát hiện được trên lâm sàng hoặc bằng các phương pháp chẩn đoán khác. Ngoài ra, PET/CT cũng là phương pháp hữu hiệu để phân biệt tổn thương tái phát và các thay đổi của tổ chức liên quan đến điều trị tia xạ, giúp nhanh chóng chẩn đoán tái phát. PET/CT cũng có thể được sử dụng để xác định trường chiếu xạ một cách chính xác hơn do tránh được hạn chế được của CT scanner và MRI để đánh giá nhằm tổn thương viêm là ung thư.

### \* Siêu âm vùng cổ

Siêu âm vùng cổ cho phép đánh giá các tổn thương di căn hạch cổ với độ nhạy cao, đặc biệt là những tổn thương nhỏ, khó đánh giá bằng khám lâm sàng. Trên siêu âm, hạch cổ di căn có hình bầu dục hoặc tròn, có cấu trúc mờ rón hạch. Trên siêu âm màu có phân bố mạch máu rón hạch, không thấy tín hiệu mạch vùng vỏ hạch.



**Hình 1.3. Minh họa lâm sàng 2: Bệnh nhân Đinh Văn H, 38 tuổi, K hạ họng**

### 1.6. Chẩn đoán giai đoạn

Chẩn đoán giai đoạn bệnh dựa theo xếp loại của American Joint Committee on Cancer (AJCC) - 2010 [20]. So với phiên bản 2002, không có thay đổi gì đáng kể.

**\*T:**

Tx: Không đánh giá được u nguyên phát bằng lâm sàng

To: Không có u nguyên phát

Tis: Ung thư tại chỗ

**UT khoang miệng**

T1: Đường kính  $\leq 2\text{cm}$

T2: Đường kính  $2\text{cm} < u \leq 4\text{cm}$

T3: Đường kính  $u > 4\text{cm}$

T4: U xâm lấn sâu vào xương da hoặc cơ

T4a Môi: u đã xâm lấn qua màng xương, dây thần kinh răng dưới, sàn miệng hoặc da (cằm hoặc mũi).

T4a Khoang miệng: Khối u xâm lấn qua màng xương, vào lớp cơ sâu của lưỡi (cơ cằm lưỡi, cơ dưới lưỡi, cơ vòm miệng và cơ trâm lưỡi), xoang hàm hoặc da mặt.

T4b: Môi và khoang miệng: Khối u xâm lấn cơ nhai, các xương bướm hoặc nền sọ hoặc bao bọc động mạch cảnh trong.

**UT họng miệng**

T1: Đường kính  $\leq 2\text{cm}$

T2: Đường kính  $2\text{cm} < u \leq 4\text{cm}$

T3: Đường kính  $u > 4\text{cm}$

T4a: U xâm lấn vào thanh quản, các cơ sâu của lưỡi, chân bướm giữa, khẩu cái cứng, xương hàm

T4b: Xâm lấn vùng chân bướm và cơ chân bướm bên, thành bên họng mũi, nền sọ, động mạch cảnh

**UT hạ họng**

T1: Khối u còn khu trú ở 1 vị trí giải phẫu họng và đường kính  $\leq 2\text{cm}$

T2: Khối u đã lan ra trên 1 vị trí của hạ họng hoặc lan vào 1 cơ quan lân cận, hoặc đường kính  $2\text{cm} < u \leq 4\text{cm}$  nhưng chưa cố định vào thanh quản

T3: Đường kính  $> 4\text{cm}$  hoặc cố định vào thanh quản hoặc lan vào thực quản

T4a: Khối u đã lan vào sụn giáp, sụn nhẫn, xương móng, thực quản, hoặc tổ chức phần mềm

T4b: U xâm lấn mạc trước sống, động mạch cảnh, các cấu trúc của trung thất

**UT thanh quản****Thượng thanh môn:**

T1: U giới hạn ở một vị trí của vùng và di động dây thanh bình thường

T2: U xâm lấn vào niêm mạc hơn một vị trí của thượng thanh môn, thanh môn, hoặc vùng ngoài thượng thanh môn

T3: U giới hạn tới thanh quản có cố định dây thanh và/ hoặc xâm lấn vào một trong các vị trí sau: phía sau sụn nhẫn, mô phía trước nắp thanh quản, khoảng quanh thanh môn, và /hoặc tổn thương nhỏ vùng sụn giáp.

T4a: U xâm lấn qua sụn giáp và/ hoặc các cấu trúc ngoài thanh quản

T4b: U xâm lấn khoảng trước sống, động mạch cảnh, các cấu trúc của trung thất

**Thanh môn:**

T1: U giới hạn ở dây thanh, di động dây thanh bình thường

T1a: U ở một dây thanh

T1b: U ở cả hai dây thanh



T2: U lan tới thượng thanh môn, và/ hoặc hạ thanh môn, có ảnh hưởng đến di động dây thanh

T3: U giới hạn ở thanh quản, cố định dây thanh

T4a: U xâm lấn vào sụn nhẫn hoặc giáp, hoặc các tổ chức ngoài thanh quản

T4b: U xâm lấn khoảng trước sống, động mạch cảnh, các cấu trúc của trung thất

### **Hạ thanh môn:**

T1: U giới hạn ở hạ thanh môn

T2: U lan tới dây thanh, di động dây thanh bình thường hoặc có thể bị ảnh hưởng

T3, T4a, T4b: giống như u ở thanh môn

### **\* Hạch vùng (N)**

Nx: Không đánh giá chính xác được sự di căn hạch.

No: Không có hạch di căn

### **UT khoang miệng, họng miệng, hạ họng, thanh quản**

N1: 1 hạch duy nhất cùng bên đường kính  $\leq 3\text{cm}$

N2:

N2a: 1 hạch duy nhất cùng bên đường kính  $> 3\text{cm}$  và  $\leq 6\text{cm}$

N2b: Nhiều hạch cùng bên đường kính  $\leq 6\text{cm}$

N2c: Hạch 2 bên hoặc đối bên đường kính  $\leq 6\text{cm}$

N3: Hạch  $> 6\text{cm}$

Chú ý: Hạch ở giữa được coi như là hạch cùng bên

**\* Di căn xa (M)**

Mx: Không đánh giá chính xác được sự di căn xa

Mo: Chưa di căn xa

M1: Có di căn xa

**Giai đoạn:**

Giai đoạn 0: Tis No Mo

Giai đoạn I: T1 No Mo

Giai đoạn II: T2 No Mo

Giai đoạn III: T3 No Mo

T1 N1 Mo

T2 N1 Mo

T3 N1 Mo

Giai đoạn IVA: T4a No Mo

T4a N1 Mo

T1 N2 Mo

T2 N2 Mo

T3 N2 Mo

T4a N2 Mo

Giai đoạn IVB: Bất kỳ T N3 Mo

T4b Bất kỳ N Mo

Giai đoạn IVC: Bất kỳ T bất kỳ N M1

## 1.7. Điều trị

Chỉ định điều trị UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ phụ thuộc vào nhiều yếu tố như vị trí u nguyên phát, giai đoạn bệnh, độ mô học, tình trạng dinh dưỡng và thể trạng của BN,...PT và TX là hai phương pháp điều trị triệt căn, được chỉ định cho giai đoạn I,II, với 40% số trường hợp. Với kết quả sống thêm tương đương, tuy nhiên, do mỗi phương pháp có những thuận lợi và khó khăn riêng nên việc chỉ định cần cân nhắc trong từng trường hợp cụ thể. Phẫu thuật cho phép rút ngắn thời gian điều trị, tránh được những biến chứng sớm và muộn cũng như những ảnh hưởng không cần thiết lên các cơ quan lân cận của điều trị tia xạ, nhưng BN phải chịu những tai biến của PT và gây mê, có thể mất chức năng một số cơ quan hoặc mất thẩm mỹ sau một cuộc phẫu thuật tàn phá nặng nề, chưa kể tại một số vị trí u, phẫu thuật hoàn toàn không có chỉ định. Với giai đoạn III, IV, ĐT phối hợp là lựa chọn được ưu tiên.

Bên cạnh các phương pháp ĐT chính, những ĐT phối hợp là vấn đề cần được hết sức quan tâm. Đó là hỗ trợ dinh dưỡng, điều trị đau, chăm sóc triệu chứng,...BN cũng cần được khuyến khích cai thuốc và rượu vì những thói quen này làm giảm hiệu quả ĐT. Hơn nữa, để việc ĐT đạt kết quả như mong muốn, cần theo dõi chặt chẽ, ngăn chặn và xử lý kịp thời các tai biến, biến chứng sớm và muộn của các phương pháp ĐT.

### 1.7.1. Phẫu thuật

\* PT đối với u nguyên phát bao gồm cắt bỏ u và các tổ chức có liên quan. Sinh thiết tức thì là cần thiết để đảm bảo có một diện cắt sạch ở chu vi và ở đáy. Để có một diện cắt sạch, có thể phải loại bỏ cả những tổ chức bị xâm lấn như đáy lưỡi, xương hàm, thanh quản, một phần thực quản cổ... PT rộng rãi đòi hỏi đi kèm với các kỹ thuật tạo hình và phục hồi chức năng đầy đủ. Một khối u được xem là không có khả năng PT nếu đã xâm lấn rộng khiến phẫu thuật viên cho rằng không thể lấy bỏ tổ chức UT hoặc PT không thể giúp

kiểm soát bệnh ngay cả khi có điều trị hỗ trợ. Nhìn chung, khi khối u đã thâm nhiễm nền sọ, các cấu trúc cổ sâu, các mạch máu lớn, đều có kết quả điều trị PT kém. PT rộng rãi đòi hỏi đi kèm với các kỹ thuật tạo hình và phục hồi chức năng đầy đủ.

\* PT nạo vét hạch cổ bao gồm kỹ thuật vét hạch triệt căn và vét hạch chọn lọc. Vét hạch cổ triệt căn bao gồm việc vét tất cả các nhóm hạch, cơ ức đòn chũm, cơ nhị thân hoặc bó sau của nó, tĩnh mạch cảnh trong, thần kinh gai và tuyến dưới hàm, bảo vệ các thành phần sau: động mạch cảnh, dây thần kinh phế vị, thần kinh giao cảm cổ, thần kinh hoành, thần kinh dưới lưỡi, nhánh thần kinh cằm mặt. Đây là một kỹ thuật có tính chất tàn phá, nhiều tai biến, ngày nay rất hiếm khi còn được chỉ định. Thay vào đó là kỹ thuật vét hạch cổ triệt căn cải biên (vét hạch cổ chức năng) là hạn chế một cách tối đa việc cắt bỏ tĩnh mạch cảnh trong, cơ ức đòn chũm và thần kinh gai. Chỉ định này thu hẹp ở những bệnh nhân có hạch bị xâm lấn ở mức độ trung bình. Phương pháp này giữ lại một hoặc nhiều cấu trúc mà trong vét hạch triệt căn phá hủy, đồng thời vẫn lấy được các vùng hạch. Kích thước của hạch là một yếu tố rất quan trọng để tiên lượng mức độ xâm lấn và phá vỡ vỏ của hạch, từ đó quyết định phương thức nạo vét hạch thích hợp. Hạch có đường kính dưới 2cm thì rất hiếm có vỡ vỏ hạch, nhưng hạch có đường kính từ 2 đến 3cm trở lên rất hay bị phá vỡ vỏ. Khoảng 80% hạch có đường kính trên 3cm bị phá vỡ vỏ nặng. Trong trường hợp này việc bóc tách hạch ở tĩnh mạch cảnh trong hoặc ở thần kinh nhóm gai là rất nguy hiểm. Chính vì vậy, đa số các tác giả không áp dụng vét hạch cổ chức năng khi kích thước hạch trên 2cm

Vét hạch cổ chọn lọc được chỉ định khi không có hạch trên lâm sàng nhưng nguy cơ di căn hạch ước tính không dưới 30%. Trong kỹ thuật này,

phẫu thuật viên chỉ vét những nhóm hạch có nguy cơ di căn dựa trên cấu trúc bạch huyết của khối u nguyên phát.

\* Điều trị bổ trợ: Sau PT, những trường hợp nguy cơ cao cần được điều trị bổ trợ. Theo hai nghiên cứu của Hoa Kỳ (R95-01) và của Châu Âu, những trường hợp đã phá vỡ vỏ hạch hoặc diện cắt dương tính, hoá xạ trị đồng thời bổ trợ làm tăng có ý nghĩa tỷ lệ sống thêm [21],[22]. Một số yếu tố nguy cơ khác như di căn nhiều hạch, xâm lấn mạch máu, bạch huyết, vỏ thần kinh, T4a, xạ trị bổ trợ là cần thiết [22].

\* PT vớt vát: Những trường hợp còn tổn thương vùng cổ sau hóa xạ trị có thể chỉ định phẫu thuật. Trong trường hợp tái phát sau điều trị, PT cũng nên được đặt ra như một sự lựa chọn cần xem xét. Tuy nhiên, do các biến chứng muộn của hóa, xạ trị, vấn đề tạo hình có thể gặp nhiều khó khăn.

### ***1.7.2. Xạ trị***

XT là phương pháp điều trị triệt căn đối với UT giai đoạn sớm ở một số vị trí và cho kết quả tương đương với PT. Đối với giai đoạn lan tràn tại vùng, XT hoặc HXT sau mổ giúp làm giảm tỷ lệ tái phát và cải thiện về sống thêm so với phẫu thuật đơn thuần.

Bên cạnh các chỉ định điều trị triệt căn, XT cũng là một trong các phương pháp giúp giảm nhẹ triệu chứng cho UT ở giai đoạn cuối. Với vai trò giảm đau, chống chèn ép, giảm chảy máu, XT góp phần không nhỏ trong việc nâng cao chất lượng sống cho người bệnh UT.

#### ***1.7.2.1. Phương pháp chiếu xạ***

Xạ trị từ xa là phương pháp chiếu chùm tia bức xạ gồm tia  $\gamma$  (Co60), tia X (máy phát chùm điện tử) được tạo ra từ một nguồn xạ ngoài cơ thể hướng vào vùng tổn thương trong cơ thể người bệnh. Phương pháp này được chỉ định cho hầu hết các UT đầu cổ vì vậy được coi là phương pháp XT cơ bản.

Máy XT gia tốc: Là thiết bị làm tăng tốc chùm hạt (điện tử, proton, alpha) đến một giá trị năng lượng nào đó, tạo nên các tia bức xạ hãm (tia X) Photon hoặc các chùm hạt Electron có tác dụng tiêu diệt tế bào UT.

Máy gia tốc hiện đại có hai loại: Máy phát tia X và điện tử (Electrons) và máy phát tia Proton hoặc các hạt nặng.

Các máy gia tốc phổ thông thường dùng điều trị phát ra hai loại tia:

- Tia X: năng lượng thấp 4, 6, 8 Mev hoặc năng lượng cao 10, 15, 18, 25, 35 Mev
- Chùm Electrons: từ 3 đến 21 Mev

Như vậy, tùy theo vị trí tổn thương mà trong quá trình lập kế hoạch điều trị có thể lựa chọn loại tia và mức năng lượng thích hợp nhằm hạn chế tới mức thấp nhất các tác dụng không mong muốn và nâng cao tối đa hiệu quả tiêu diệt khối u của tia bức xạ.

Xạ trị áp sát được chỉ định phối hợp với xạ ngoài đối với giai đoạn sớm của một số UT như lưỡi, sàn miệng, amygdal, vòm mũi họng,... cho kết quả tốt. Phương pháp này cũng có vai trò trong điều trị các trường hợp tái phát, hoặc tiến triển sau XT.

Kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT) được ra đời từ những năm 1990, là phương pháp mới cho phép tập trung liều xạ vào diện u và giảm tối đa ảnh hưởng tới các vùng lân cận dựa trên 3 kỹ thuật:

- Chế tạo các khối che chắn (bằng cách đổ các khuôn chì).
- Máy tính điều khiển tự động hệ thống Collimator nhiều lá (MLC).
- Kỹ thuật điều biến liều lượng bằng hệ thống Collimator nhiều cửa (Multivane Intensity Modulating Collimator – MIMIC)

Trong XT đối với UT đầu cổ, kỹ thuật IMRT cho phép tránh được các biến chứng ở tủy sống và tuyến nước bọt mang tai.

Những năm gần đây kỹ thuật IMRT được áp dụng ngày càng phổ biến cho một số loại UT trong đó có UT đầu cổ.

#### *1.7.2.2. Liệu chiếu xạ*

Liệu chiếu xạ đối với u nguyên phát và hạch cổ phải đạt không dưới 70Gy. Trong trường hợp hạch cổ có nguy cơ thấp, liều xạ vùng cổ có thể giảm xuống tới 50Gy. Liều của XT bổ trợ phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ, nhưng nhìn chung liều yêu cầu là 60-65Gy. Phân liều 2Gy/ngày được áp dụng phổ biến tại nhiều trung tâm. Các kỹ thuật xạ trị với phân liều cao hơn cũng đã được nghiên cứu trên các thử nghiệm lâm sàng và bước đầu cho thấy hiệu quả. Theo các thử nghiệm của Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (EORTC), với cách trải liều 1,15Gy, 2 lần một ngày hoặc 1,6 Gy, 3 lần một ngày, tỷ lệ kiểm soát tại vùng tăng một cách có ý nghĩa, tuy nhiên tai biến sớm và muộn cũng tăng đáng kể [23]. Vì vậy, những cách trải liều cao mới chỉ hạn chế trên một số trường hợp bệnh cụ thể ở một số trung tâm.

#### *1.7.3. Điều trị hóa chất*

Hoá trị liệu ngày càng có thêm nhiều vai trò trong điều trị UTĐC. Từ chỉ định điều trị cho giai đoạn muộn, hoá trị đã chứng minh được lợi ích khi phối hợp đồng thời với xạ trị cho UT giai đoạn sớm, hay hoá trị tân bổ trợ giúp tăng tỷ lệ bảo tồn thanh quản trong UT hạ họng, thanh quản. Từ những loại hoá chất cổ điển như Cisplatin, Carboplatin, Methotrexat, 5 Fluorouracil, những hoá chất mới cũng dần dần được thử nghiệm và chứng minh tính hiệu quả trong điều trị UTĐC như Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabine, ... tạo nên ngày càng nhiều lựa chọn ĐT.

##### *1.7.3.1. Hoá xạ trị đồng thời*

Dựa trên kết quả của những thử nghiệm về tác dụng của hoá trị làm tăng nhạy cảm của tế bào UT với tia xạ khi dùng đồng thời, một số tác nhân hoá chất cũng như phác đồ đa hoá trị liệu đã được áp dụng trong điều trị hoá xạ

đồng thời và cho những kết quả khả quan. Theo Bourhis và sc, dù là đơn hay đa hoá trị liệu, dù trong phác đồ có hay không có platinum, nếu dùng đồng thời với xạ trị đều cho phép giảm nguy cơ tử vong một cách có ý nghĩa, trong đó các phác đồ có platinum cho lợi ích lớn nhất [4]. Điều này được khẳng định một lần nữa qua nghiên cứu của Adelstein và cs. Qua đó cho thấy Cisplatin 100mg/ m<sup>2</sup> ngày 1, 22, 43 đồng thời với xạ trị 70 Gy, 2Gy/ngày ở các bệnh nhân UTBMV vùng đầu cổ cho tỷ lệ sống thêm 3 năm là 37% so với 23% ở nhóm tia xạ đơn thuần với P = 0,014 [3]. Mặc dù công thức dùng Cisplatin hàng ngày, hàng tuần, hoặc mỗi 3 tuần đã đều được áp dụng nghiên cứu, công thức dùng mỗi 3 tuần được áp dụng nhiều nhất do có nhiều thuận lợi cho NB trong quá trình điều trị. Nhận xét về hiệu quả điều trị tương đương của hai thuốc thuộc họ Platinum là Cisplatin và Carboplatin khi phối hợp đồng thời với xạ trị trong nghiên cứu của Jeremic và cs không được khẳng định một cách rõ ràng trong nghiên cứu của Hellenic Cooperative Oncology Group [24],[25]. Do đó, chỉ những trường hợp chống chỉ định với Cisplatin, Carboplatin mới nên được lựa chọn. Ngoài ra, một số hoá chất và phác đồ cũng đã được áp dụng nghiên cứu và điều trị đồng thời với tia xạ như Cisplatin-5FU, Hydroxyurea-5FU, Paclitaxel-5FU, và cho hiệu quả cao hơn tia xạ đơn thuần [5]. Các nghiên cứu cũng chỉ ra việc sử dụng đồng thời hoá chất với tia xạ không làm tăng biến chứng viêm niêm mạc của tia xạ, tuy nhiên, tác dụng phụ lên hệ tạo huyết tăng đáng kể, đặc biệt là thiếu máu. Theo Ngô Thanh Tùng, biến chứng muộn trên thực quản chiếm tỷ lệ khá cao là 38,6%, tăng đáng kể khi kết hợp thêm hóa trị so với xạ trị đơn thuần [26].

#### *1.7.3.2. Hoá trị bổ trợ trước*

Hoá trị tấn công trước các phương pháp điều trị tại vùng đã được nghiên cứu nhằm mục đích bảo tồn cơ quan cho các trường hợp UT hạ họng, thanh quản lan tràn tại vùng. Theo thử nghiệm ngẫu nhiên phase III của EORTC,



với 194 bệnh nhân UT hạ họng giai đoạn lan tràn tại vùng, hai phác đồ điều trị được áp dụng là PT-XT và HT bổ trợ trước - XT. Kết quả nghiên cứu cho thấy, ở nhóm đáp ứng hoàn toàn với hoá chất, tỷ lệ sống thêm là tương đương. So với nhóm PT-XT, HT bổ trợ trước không làm tăng tai biến của XT và PT và hơn nữa có thể bảo tồn thanh quản cũng như làm giảm đáng kể tỷ lệ di căn xa [27]. Theo Lê Văn Quảng và cs, hóa trị bổ trợ trước cho UT lưỡi di động đạt những kết quả nhất định với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 12%, đáp ứng một phần là 50,4%. Có 61 trong số 117 BN chiếm tỷ lệ 52,1% chuyển được từ không mổ được thành mổ được [28]. Cho đến nay, do việc nhiều nghiên cứu đã không chỉ ra được vai trò cải thiện sống thêm của HT bổ trợ trước cho các loại UTĐC khác, chỉ định này vẫn còn gây nhiều bàn cãi và vai trò của nó chỉ được thừa nhận một cách chắc chắn cho UT hạ họng nhằm nâng tỷ lệ bảo tồn thanh quản. Ở Việt Nam, một khía cạnh cũng cần đặt ra là việc thực hiện đầy đủ phác đồ hết sức khó khăn bởi hóa trị bổ trợ trước sau đó hóa xạ trị đòi hỏi một thời gian điều trị kéo dài và tốn nhiều sức lực. Theo nghiên cứu hồi cứu tại Bệnh viện K, trong số 53 BN được HT dẫn đầu chỉ có 55,4% hoàn thành đủ liều xạ và 35,8% điều trị đủ liều hóa xạ trị [29].

#### **1.7.4. Điều trị đích**

Protein tyrosine kinase là thành phần chính của đường dẫn truyền tín hiệu tế bào. Họ thụ thể tyrosine kinase bao gồm thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (epidermal growth factor receptor - EGFR), yếu tố phát triển nguồn gốc tiểu cầu (platelet-derived growth factor), yếu tố phát triển nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor - VEGF), yếu tố phát triển nguyên bào sợi (fibroblast growth factor), yếu tố phát triển tế bào gan (Hepatocyte growth factor).

Qua việc tác động trực tiếp vào đường dẫn truyền tín hiệu tế bào, giúp tiêu diệt tế bào UT mà không làm ảnh hưởng tới các tế bào lành, do đó không gây nhiều biến chứng như các phương pháp điều trị khác như PT, XT, HT,

điều trị đích đã góp phần không nhỏ trong công cuộc điều trị UT, là một trong những tiến bộ của ung thư học lâm sàng đặc biệt trong những năm gần đây. Đối với UTĐC, điều trị đích đặc biệt nhấn mạnh vai trò của các kháng thể đơn dòng kháng EGFR.

EGFR là thụ thể yếu tố phát triển biểu bì thuộc họ thụ thể Tyrosine kinase, một Glycoprotein xuyên màng được bộc lộ trên rất nhiều tổ chức ung thư của người bao gồm UTĐC (>90%), U thần kinh đệm của não (40-50%), UT phổi không tế bào nhỏ (40-80%), UT dạ dày (33-74%), UT vú (14-91%), UT đại trực tràng (25-77%), UT tụy (30-50%),...[6]. Gần đây người ta đã tìm thấy mối tương quan giữa bộc lộ EGFR và các biến đổi trong chu trình tế bào, làm tăng khả năng xâm lấn, tăng khả năng sinh mạch và giảm khả năng tự chết của tế bào khối u, giảm nhạy cảm của tế bào u với các phương pháp điều trị [7],[8],[9]. Qua đó cho thấy tăng bộc lộ EGFR tương quan với độ ác tính cao và kết quả ĐT kém. Các tác nhân kháng EGFR làm tăng nhạy cảm của khối u với tia xạ và tăng hiệu quả của hoá trị liệu trên các nghiên cứu tiền lâm sàng.

Họ các yếu tố phát triển biểu bì HER gồm 4 thụ thể xuyên màng có mối liên quan chặt chẽ là HER-1/EGFR, HER-2, HER-3, và HER-4. Những thụ thể này có cấu trúc tương tự nhau nhưng có tính chất hoàn toàn khác biệt để có thể tạo ra những tín hiệu đặc trưng. Mỗi thụ thể có chuỗi ligand ngoài tế bào, có vùng xuyên màng tựa vào receptor của tế bào, và có chuỗi bào tương trong tế bào bao gồm một vùng tyrosine kinase và đuôi carboxy.

Cetuximab, kháng thể đơn dòng tác động vào vùng ngoài tế bào của EGFR, là tác nhân được nghiên cứu nhiều nhất. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, cetuximab đã chứng tỏ được khả năng chặn thụ thể EGF và đường dẫn truyền mà nó hoạt động.

Trong một nghiên cứu phase II, Herbst và cs đã chỉ ra vai trò của cetuximab trong việc nâng cao tỷ lệ kiểm soát bệnh cũng như tỷ lệ sống thêm

[30]. Trong một nghiên cứu trên 96 bệnh nhân UTĐC tiến triển, Baselga và cs chỉ ra tỷ lệ đáp ứng là 10% ở những trường hợp đã kháng với platinum, và thuốc cho phép cải thiện thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm [31]. Theo nghiên cứu của Vermorken, bệnh nhân UTĐC đã kháng với cisplatin có tỷ lệ đáp ứng với cetuximab là 13% [32]. Kies và cs đã tiến hành nghiên cứu trong đó sử dụng cetuximab kết hợp với phác đồ hoá trị liệu tấn công trước các phương pháp điều trị tại vùng cũng đã cho thấy một tỷ lệ đáp ứng khả quan [33]. Theo nghiên cứu phase III đa trung tâm của châu Âu thực hiện trên 442 bệnh nhân UTĐC giai đoạn III, IV tái phát hoặc di căn của Vermorken J B và cs, thêm cetuximab vào phác đồ hoá chất có cisplatin giảm nguy cơ tử vong lên đến 20%, sống thêm trung vị là 10,1 tháng so với 7,4 tháng ở nhóm điều trị hóa chất đơn thuần. Nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp cetuximab có tăng tỷ lệ nôn và tiêu chảy, các tác dụng không mong muốn khác không khác biệt giữa hai nhóm [34]. Gần đây hơn, báo cáo kết quả 5 năm của nghiên cứu phase III của Bonner và cs cho thấy, thêm cetuximab vào xạ trị chuẩn cho phép cải thiện sống thêm một cách có ý nghĩa [10].

Kháng thể đơn dòng (mAb) kháng EGFR Nimotuzumab là một mAb ở thể khảm người - chuột. Mateo và cs đã sử dụng chuỗi nặng và nhẹ của Globulin miễn dịch người là Eu và REI để tạo thành khung Globulin miễn dịch người, từ đó cấy ghép những vùng rất biến đổi của mAb chuột để tạo nên Nimotuzumab. Như vậy, Nimotuzumab là một IgG 1 của người còn giữ lại những phần của mAb chuột tại những vùng rất biến đổi (tạo bởi 3 amino acid: Ser 75, Thr 76, Thr 93). Với cơ chế tác dụng tương tự Cetuximab, Nimotuzumab nhận ra EGFR của người và ức chế gắn EGF vào thụ thể của nó, qua đó có hiệu quả điều trị cho các UT bộc lộ thụ thể EGF như UT phổi không phải tế bào nhỏ, Glioma, UTBM vùng đầu cổ,...

Vai trò và tính an toàn của Nimotuzumab trong UTBM của vùng đầu cổ đã được chứng minh qua một số thử nghiệm lâm sàng.

Theo nghiên cứu điều chỉnh liều phase I RD-EC035 của Crombet T và cs, Nimotuzumab được sử dụng ở các liều từ 50mg đến 400mg không thấy xảy ra các độc tính nghiêm trọng. Các tác dụng không mong muốn (TDKMM) xảy ra ở mức độ nhẹ và vừa, và hoàn toàn có thể kiểm soát được bằng thuốc. Những tai biến và biến chứng sớm có thể gặp là có thể là con rét run, sốt, nôn, buồn nôn, đau ngực, cơn đỏ bừng [35].

Trong thử nghiệm lâm sàng phase Ib/IIa của Cuba cũng của tác giả Crombet T, Nimotuzumab được truyền tĩnh mạch với các liều 50, 100, 200, 400mg, phối hợp với xạ ngoài ở bệnh nhân UTĐC tiến triển. Trong số 12 trường hợp nghiên cứu, 1 NB xuất hiện ngứa gà mức độ 3 sau liều mAb đầu tiên. Những TDKMM khác có thể gặp là sốt, nôn, buồn nôn, cao huyết áp, con rét run, đau đầu, mất định hướng, đau vùng trước tim, loạn ngôn, đau cơ. Kết quả thu được 8/12 NB có đáp ứng (một phần hoặc hoàn toàn). Tỷ lệ đáp ứng cũng như thời gian sống thêm ở nhóm dùng mAb liều cao cao hơn ở nhóm dùng liều thấp [13]

Tiếp tục của nghiên cứu trên, thử nghiệm lâm sàng phase I/IIa đánh giá sự kết hợp của Nimotuzumab liều 200mg và 400mg với xạ ngoài trên các bệnh nhân UTĐC tiến triển. Kết quả 9 trên 10 bệnh nhân có đáp ứng, trong đó 5 trường hợp đáp ứng hoàn toàn. 9 trên 10 bệnh nhân có TDKMM ở mức độ từ nhẹ đến vừa bao gồm run, đau đầu, sốt, đái máu, rét run, nôn, thiếu máu, tăng creatinine, hạ huyết áp, hạ bạch cầu [13].

Từ những bằng chứng ban đầu, có thể thấy Nimotuzumab khi kết hợp với XT đã bước đầu cho thấy có hiệu quả trong điều trị UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ bằng cách giảm bộc lộ EGFR, giảm tăng sinh mạch máu, giảm tăng

sinh u. Mức liều 200mg gợi ý là liều hợp lý với tác dụng tốt và độc tính chấp nhận được.

Những nhận định trên đã trở nên tiền đề cho một nghiên cứu lớn hơn nhằm đánh giá hiệu quả của Nimotuzumab khi kết hợp với xạ trị. Theo báo cáo của tác giả Rodríguez M O, từ tháng 7/ 2002 đến tháng 2/2007, 106 BN UT tế bào vảy vùng đầu cổ giai đoạn lan rộng tại vùng được chia một cách ngẫu nhiên mù đôi vào hai nhóm XT có hoặc không kết hợp với Nimotuzumab. Trong số này, 86 BN nhận được ít nhất 4 liều, 77 BN hoàn thành đủ sáu liều kháng thể. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá đáp ứng điều trị, độ an toàn, sống thêm và chất lượng sống giữa hai nhóm. Nguyên nhân chính rút BN khỏi nghiên cứu là mất theo dõi, tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, bệnh tiến triển. Đánh giá đáp ứng được ghi nhận trên 75 BN (37 ở nhóm có kháng thể và 38 ở nhóm điều trị giả dược). Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở hai nhóm tương ứng là 59,5% và 34,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,028$ . Sống thêm trung bình và trung vị lần lượt là 20,31 và 11,77 tháng. So sánh giữa hai nhóm, sống thêm của nhóm điều trị kháng thể là 21,71 và 12,5 tháng; của nhóm giả dược là 17,71 và 9,47 tháng. Thống kê về tính an toàn của điều trị bao gồm các BN nhận được ít nhất một liều kháng thể. Nhóm điều trị kháng thể, 38/54 BN có tác dụng không mong muốn chiếm 70,37%; trong khi đó, nhóm điều trị giả dược tỷ lệ này là 30/52 BN, chiếm 57,69%. Ở nhóm điều trị kháng thể, tác dụng không mong muốn có thể gây ra bởi kháng thể là 31,48%, ở độ I và II, bao gồm suy nhược (14,6%), sốt (9,8%), đau đầu (9,8%), run (7,8%), chán ăn (7,8%); không có trường hợp nào xuất hiện ban da. Các biến chứng của tia xạ ở nhóm điều trị kháng thể bao gồm viêm niêm mạc (20,1%), khô miệng (17%), khô da do tia xạ (10,3%), nuốt đau (8%); và ở nhóm giả dược là khô miệng (23%), viêm niêm mạc (16,8%), khô da do tia xạ (12,1%), nuốt đau (11,3%), từ đó có thể thấy

Nimotuzumab không làm tăng các biến chứng của xạ trị [36]. Nghiên cứu này cho thấy tính hiệu quả và an toàn của Nimotuzumab khi kết hợp với xạ trị trên UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ.

Gần đây, hóa xạ trị là điều trị phổ biến đối với UTĐC giai đoạn lan rộng tại vùng với hiệu quả vượt trội so với XT đơn thuần. Câu hỏi đặt ra là khi kết hợp Nimotuzumab vào phác đồ này có làm tăng hiệu quả ?

Nghiên cứu ngẫu nhiên phase IIb của Krishnamurthy R đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Nimotuzumab đối với UT tế bào vảy vùng đầu cổ khi kết hợp với xạ trị đơn thuần hoặc hoá xạ trị có Cisplatin. 92 BN được chọn vào nghiên cứu được chia thành hai nhóm để đánh giá độc lập hiệu quả và độ an toàn của Nimotuzumab khi kết hợp với xạ trị (46BN) hoặc hoá xạ trị (46BN). Như vậy có tất cả 4 nhóm, mỗi nhóm 23 BN, được điều trị có hoặc không có Nimotuzumab 200mg truyền tĩnh mạch hàng tuần trong 6 tuần, kết hợp với xạ trị chuẩn hoặc hoá xạ trị với Cisplatin 50mg truyền tĩnh mạch hàng tuần. Mục tiêu đầu tiên là đánh giá tỷ lệ đáp ứng; thứ hai là đánh giá sống thêm bao gồm sống thêm toàn bộ (OS), sống thêm không tiến triển (PFS), sống thêm không bệnh (DFS); ngoài ra nghiên cứu còn mục tiêu thứ ba là chỉ ra mức độ bộc lộ EGFR. Các BN nhận được đủ 6 liều Nimotuzumab và được chụp MRI vào tuần 12 và 24 được đưa vào tiêu chuẩn để đánh giá hiệu quả điều trị bao gồm đánh giá đáp ứng ở tuần 24 và đánh giá sống thêm ở thời điểm 30 tháng. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng tăng có ý nghĩa ở nhóm thêm Nimotuzumab vào hoá xạ trị chuẩn (100% so với 70%,  $p=0,02$ ) hoặc vào TX đơn thuần (76% so với 40%,  $p=0,023$ ). Sau thời gian theo dõi 30 tháng, tỷ lệ sống còn là 69,57% Nimotuzumab – hóa xạ trị; và là 21,74% ở nhóm hoá xạ trị đơn thuần, với  $p = 0,0011$ . Kết quả được chỉ ra cụ thể trong bảng sau:

**Bảng 1.1: Kết quả điều trị Nimotuzumab kết hợp xạ trị hoặc hóa xạ trị [12]**

Hiệu quả	Nhóm 1			Nhóm 2		
	N-HXT	HXT	P	N- XT	XT	P
Đáp ứng	100	70	0,02	76	40	0,023
PFS (%)	56,52	21,74	0.0157	34,78	13,04	0,0839
DFS (%)	56,52	21,74	0.0157	34,78	13,04	0,0839
OS (%)	69,57	21,74	0,0011	39,13	21,74	0,1999

Nổi ban và rét run là các TDKMM gây ra bởi kháng thể đơn dòng kháng EGFR. Ngoài ra, các TDKMM khác có thể gặp là suy nhược, hoa mắt, đái máu vi thể, nôn, sốt, ngứa, đau đầu, cao huyết áp và huyết áp dao động xảy ra ở mức độ từ nhẹ đến vừa và có thể kiểm soát được. Chỉ có một trường hợp xuất hiện phản ứng tiêm truyền ở lần truyền đầu tiên khi truyền Nimotuzumab và đây là trường hợp duy nhất có tác dụng không mong muốn ở mức độ nghiêm trọng được thông báo ở nghiên cứu này [12]. Như vậy, theo nghiên cứu này, Nimotuzumab khi được thêm vào XT hoặc HXT chuẩn sẽ cải thiện có ý nghĩa tỷ lệ đáp ứng, nâng cao tỷ lệ sống còn, sống thêm không bệnh, không tiến triển khi kết hợp với hóa xạ trị ở thời điểm 30 tháng với độ dung nạp tốt, tính an toàn cao.

Qua các nghiên cứu cho thấy Nimotuzumab được dung nạp tốt và cho hiệu quả điều trị cao khi phối hợp với XT hoặc HXT. Chính vì vậy

Tại Việt Nam, kháng thể đơn dòng kháng EGFR mới được áp dụng điều trị một số loại UT trong đó có UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ trong những năm gần đây. Kinh nghiệm điều trị chưa nhiều, nhưng các đánh giá bước đầu cũng cho thấy có sự cải thiện đáng kể về tỷ lệ đáp ứng cũng như sống còn khi kết hợp Nimotuzumab vào HXT. Và một vấn đề cũng không kém phần quan

trọng, đó là sự kết hợp này không làm tăng các độc tính cấp của phương pháp điều trị chuẩn [37],[38].

Ngoài ra, một số nghiên cứu cũng có đề cập tới các tác nhân chặn tyrosine kinase phân tử nhỏ có khả năng xuyên màng, gắn với phần bên trong màng của EGFR và làm bất hoạt thụ thể này.

Trong một nghiên cứu phase I đánh giá liều lượng của erlotinib khi kết hợp với docetaxel và xạ trị ở bệnh nhân UTĐC lan tràn tại vùng, Savvides và cs cho thấy đây là phác đồ điều trị có hiệu quả và có tính khả thi [39]. Kim và cs nghiên cứu hiệu quả của phác đồ cisplatin, docetaxel,erlotinib trên bệnh nhân UTĐC giai đoạn muộn đã chỉ ra tỷ lệ đáp ứng chung lên đến 66% [40]

Một thử nghiệm lâm sàng được thực hiện bởi Doss có áp dụng hoá trị tấn công kết hợp với gefitinib trước khi điều trị hoá xạ trị đồng thời – gefitinib trên UTĐC giai đoạn lan tràn tại vùng cho thấy có cải thiện tỷ lệ sống thêm chung và sống thêm không tiến triển [41].

Tác dụng hiệp đồng của tác nhân chặn tyrosine kinase và cetuximab được nghiên cứu bởi Jimeno và cs. Nghiên cứu kết luận rằng sự kết hợp này làm tăng hiệu quả kháng u [42]

Lapatinib là tác nhân ức chế cạnh tranh có chọn lọc đối với EGFR và HER2. Qua nghiên cứu phase I của Harrington và cs, trong đó lapatinib kết hợp với phác đồ hoá chất có cisplatin điều trị cho bệnh nhân UTĐC lan tràn tại vùng đã bước đầu cho thấy có hiệu quả lâm sàng [43]. Tuy nhiên, đối với các trường hợp tái phát và di căn, Abidoye và cs đã không chỉ ra một đáp ứng lâm sàng có ý nghĩa trong nghiên cứu phase II của họ [44].

Vai trò của bevacizumab trong UTĐC chưa được rõ ràng. Vokes và cs, trong một nghiên cứu điều trị kết hợp erlotinib với bevacizumab, cho thấy bệnh ổn định ở 31 trên 44 bệnh nhân và có sự cải thiện về sống thêm toàn bộ cũng như không bệnh [45]. Seiwert và cs không chỉ ra được hiệu quả khi kết



hợp phác đồ bevacizumab-5FU-hydroxyurea đồng thời với tia xạ trên các bệnh nhân UTĐC có tiên lượng xấu [46].

### ***1.7.5. Chỉ định điều trị theo từng vị trí u nguyên phát***

#### ***1.7.5.1. Khoang miệng***

Khoang miệng bao gồm: môi, niêm mạc má, lợi hàm trên và dưới, khe liên hàm, sàn miệng, khẩu cái cứng, 2/3 trước lưỡi. Cung cấp bạch huyết cho vùng này rất dồi dào, các nhóm hạch bị xâm nhiễm ban đầu thường là nhóm I, II, III. Tỷ lệ di căn hạch khoảng 30%, tuy nhiên có sự khác biệt giữa các vị trí. Chẳng hạn, UT vùng môi, khẩu cái cứng và niêm mạc má ít khi di căn hạch (5-10%), trái lại, UT lưỡi di căn hạch tới 50-60% trường hợp.

Bên cạnh việc khám lâm sàng, sinh thiết, chụp XQ phổi, đánh giá xâm nhiễm xương hàm, răng rất quan trọng để xếp giai đoạn và lựa chọn phác đồ điều trị đúng đắn.

Đối với tổn thương nguyên phát ở giai đoạn sớm, phẫu thuật và xạ trị là hai phương pháp điều trị triệt căn. Khi UT không còn khả năng phẫu thuật, điều trị kết hợp hoá chất, TX là chỉ định được ưu tiên. Hệ thống hạch cổ cần phải được đánh giá cẩn thận. Đối với N0, do tỷ lệ xâm nhiễm hạch cao, đặc biệt là ở một số vị trí như sàn miệng, lưỡi, cần cân nhắc chỉ định vét hạch cổ chọn lọc ở một hoặc cả hai bên, hoặc xạ trị dự phòng hệ hạch cổ liều tối thiểu 50Gy.

Các phương pháp tạo hình, phục hồi chức năng đặc biệt quan trọng sau các phương pháp điều trị triệt căn ở vùng này nhằm đảm bảo các chức năng nhai, nói, nuốt,...giúp nâng cao chất lượng sống cho NB.

#### ***1.7.5.2. Họng miệng***

UT họng miệng bao gồm các vị trí: gốc lưỡi, amygdal, khẩu cái mềm, thành sau họng. Hệ thống cung cấp bạch huyết ở vùng này rất phong phú, tỷ lệ thâm nhiễm hạch cao (15-75% tùy vị trí).

Chụp CT scanner hoặc MRI giúp đánh giá chính xác mức độ lan rộng của u nguyên phát cũng như xâm nhiễm vào hệ thống hạch. Đánh giá chức năng nhai, nuốt, và hệ thống răng cũng hết sức cần thiết. Theo một nghiên cứu gần đây, UT họng miệng có HPV dương tính tiên lượng tốt hơn các trường hợp HPV âm tính. Vì vậy, xét nghiệm HPV là chỉ định nên được cân nhắc nếu có điều kiện.

Đối với T1-2, N0-1, phương pháp điều trị là phẫu thuật hoặc TX cũng giống như UTBM tế bào vảy giai đoạn sớm ở các vị trí khác. Sau PT, các trường hợp có nguy cơ cao cần phải được TX hậu phẫu trong vòng 6 tuần. Các trường hợp T3-4, N2-3, có thể có 3 khuynh hướng điều trị:

- Hoá xạ trị đồng thời phác đồ có Cisplatin.
- PT nếu còn khả năng mổ được, theo sau bởi XT, có hoặc không kèm theo với điều trị hoá chất.
- Hoá trị tân bổ trợ, theo sau bởi HXT. Đây là phương pháp còn gây nhiều băn khoăn do các thử nghiệm lâm sàng hầu hết chưa chỉ ra được lợi ích về sống thêm cũng như kiểm soát bệnh tại vùng.

#### 1.7.5.3. Hạ họng

Di căn hạch chiếm tỷ lệ lên tới 60% ở thời điểm chẩn đoán, cộng với nguy cơ di căn xa cũng rất cao, kết quả điều trị UT hạ họng còn nhiều hạn chế.

Đối với những trường hợp còn mổ được, chỉ ở đoạn sớm (T1 hoặc T2 kích thước nhỏ, N0) mới có thể tránh được chỉ định cắt toàn bộ thanh quản. Các trường hợp ở giai đoạn muộn hơn có thể phải yêu cầu cắt thanh quản toàn bộ, cắt một phần hoặc toàn bộ họng, hiện nay trên thế giới có ba khuynh hướng điều trị như sau:

- HT tân bổ trợ theo sau bởi XT nếu đáp ứng hoàn toàn, bởi HXT nếu đáp ứng một phần, bởi PT nếu không đạt đáp ứng một phần.
- PT có điều trị bổ trợ bằng XT hoặc HXT hậu phẫu.

- HXT đồng thời.

Theo thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên 194 NB của Lefebvre J-L, HT tân bổ trợ với 5FU-Cisplatin theo sau bởi XT cho phép bảo tồn chức năng thanh quản trong khi vẫn đảm bảo thời gian sống thêm cũng như kiểm soát tại vùng, và hơn nữa, còn giúp giảm đáng kể tỷ lệ di căn xa [27]. Hiện nay, một số tác nhân được áp dụng cho điều trị tân bổ trợ là Docetaxel, Cisplatin, 5FU.

#### *1.7.5.4. Thanh quản*

UT thanh quản được chia thành 3 vùng: thượng thanh môn (30-35%), thanh môn (60-65%), hạ thanh môn (5%). Tỷ lệ xâm nhiễm hạch rất khác nhau theo từng vùng. Hơn 50% UT vùng thượng thanh môn có di căn hạch. Trong khi đó, do hệ thống cung cấp bạch huyết nghèo nàn, UT vùng thanh môn rất hiếm khi di căn hạch ở giai đoạn sớm. Mặt khác, với triệu chứng sớm là khàn tiếng, phần lớn UT thanh môn được chẩn đoán ở giai đoạn sớm nên đạt kết quả điều trị cao.

Đối với giai đoạn sớm, PT và XT cho hiệu quả điều trị tương đương. Các tổn thương lan tràn tại vùng còn mổ được có thể được điều trị bằng PT và XT bổ trợ khi có các yếu tố tiên lượng xấu. Theo kết quả nghiên cứu được thực hiện từ năm 1991 của nhóm nghiên cứu ung thư thanh quản Veterans Administration, hóa trị tân bổ trợ phác đồ Cisplatin/5FU theo sau bởi XT cho phép tăng tỷ lệ bảo tồn thanh quản lên đến 66% và không làm giảm tỷ lệ sống thêm [47]. Tới 2003, một thử nghiệm lâm sàng phase III của Mỹ (R91-11) đã cho thấy tính ưu việt vượt trội về tỷ lệ bảo tồn thanh quản của hoá xạ trị đồng thời với Cisplatin so với hoá trị tân bổ trợ/TX và TX đơn thuần. Kết quả này đã thay đổi khuynh hướng điều trị đối với UT thanh quản giai đoạn lan tràn tại vùng [48].

### **1.7.6. Chỉ định điều trị theo giai đoạn bệnh**

#### **1.7.6.1. Giai đoạn I, II ( T1, T2/N0/M0)**

Đối với tổn thương nguyên phát ở giai đoạn sớm, PT cắt rộng u kết hợp với kỹ thuật nạo vét hạch cổ thích hợp hoặc XT diện u và hạch là hai phương pháp điều trị triệt căn. Điều trị bổ trợ bằng XT, hoặc HXT là cần thiết trong những trường hợp nguy cơ cao.

#### **1.7.6.2. Giai đoạn III, IVA, IVB**

Đây là giai đoạn lan tràn tại vùng. Đối với giai đoạn này, phẫu thuật hầu như không thể thực hiện được hoặc gây tàn phá, mất thẩm mỹ và chức năng một cách nặng nề, nên thường không phải là lựa chọn điều trị tối ưu. Trái lại HXT đồng thời với Cisplatin là phương pháp điều trị phổ biến vì dễ áp dụng và cho hiệu quả cao [47]. Riêng UT hạ họng, hoá trị tân bổ trợ theo sau bởi XT cho phép bảo tồn chức năng thanh quản trong khi vẫn đảm bảo thời gian sống thêm cũng như kiểm soát tại vùng, và hơn nữa, còn giúp giảm đáng kể tỷ lệ di căn xa [27],[47].

#### **1.7.6.3. Giai đoạn IVC**

Đây là giai đoạn có di căn xa, tiên lượng bệnh thường rất xấu. Điều trị chủ yếu là dùng hoá trị vớt vát với các phác đồ có platinum. Mặc dù kết quả điều trị có được cải thiện so với nhóm điều trị triệu chứng đơn thuần nhưng thời gian sống thêm còn rất thấp.

## Chương 2

# ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư đầu cổ với chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tế bào vảy ở giai đoạn III, IVA, IVB.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- UTBM tế bào vảy của các vị trí khoang miệng, họng miệng, hạ họng, thanh quản, giai đoạn III, IVA, IVB theo AJCC 2002 [49].
- Tuổi 18-70
- Được khẳng định bằng kết quả MBH tại u và/hoặc tại hạch
- Điều trị lần đầu
- Chỉ số toàn trạng (Performance status - PS): 0-2
- Bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu, có ký giấy chấp nhận điều trị.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Ung thư của tuyến nước bọt, UT các xoang mặt, UT vòm mũi họng, UT da, UT môi, mép
- Có chỉ định phẫu thuật triệt căn
- Di căn xa
- Có tiền sử bệnh UT khác
- Đã từng điều trị hoá chất, XT hoặc điều trị các thuốc kháng EGFR
- Có bệnh mạn tính nặng phối hợp (tiểu đường, cao huyết áp, nhiễm HIV, viêm gan virus...) dẫn đến chống chỉ định điều trị hoá chất hoặc kháng thể đơn dòng kháng EGFR
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú

- Được biết hoặc nghi ngờ quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của Nimotuzumab hoặc Cisplatin.

## **2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

Bệnh nhân được điều trị tại bệnh viện K (cho phép lấy vào nghiên cứu nhóm bệnh nhân được điều trị phối hợp hóa trị tại bệnh viện Hữu Nghị do nghiên cứu viên trực tiếp thực hiện và xạ trị tại bệnh viện K).

Thời gian điều trị từ 6/2010 đến 6/2013

## **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.3.1. Thiết kế nghiên cứu**

Là một can thiệp lâm sàng có đối chứng, nhằm đánh giá kết quả điều trị UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ ở giai đoạn lan tràn tại vùng khi kết hợp mAb kháng EGFR vào HXT chuẩn. Nhóm BN được điều trị kết hợp mAb với HXT là nhóm can thiệp bằng phương pháp điều trị mới, còn nhóm HXT được coi là nhóm đối chứng điều trị bằng phương pháp chuẩn.

Thiết kế song song hai nhóm:

- Nhóm nhóm can thiệp: Điều trị Nimotuzumab - Hoá xạ trị
- Nhóm nhóm đối chứng: Điều trị hoá xạ trị

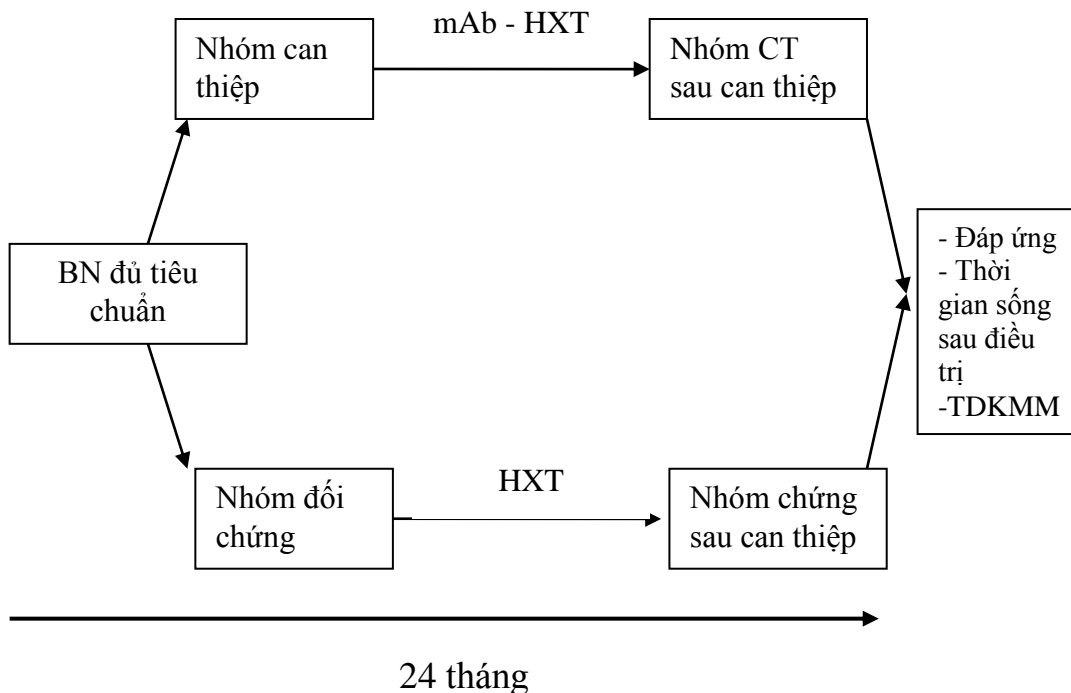
Thời điểm kết thúc (rút khỏi) nghiên cứu: Có thể là một trong các trường hợp sau:

- Thời điểm kết thúc nghiên cứu quy ước là thời điểm sống thêm 12, 24 tháng tương ứng với các tỷ lệ sống còn toàn bộ và sống còn không tiến triển tại thời điểm 12, 24 tháng.

- Ngày chết hoặc ngày xuất hiện tái phát, di căn do ung thư trước thời điểm kết thúc nghiên cứu quy ước.

- Ngày mất theo dõi: Ngày khám bệnh cuối cùng còn sống, không có biểu hiện tái phát di căn, sau đó không còn thông tin nào khác (sự kiện mất theo dõi này xảy ra trước thời điểm kết thúc nghiên cứu quy ước).

### Sơ đồ nghiên cứu



### 2.3.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu

#### 2.3.2.1. Công thức tính cỡ mẫu

Theo công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp như sau:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{\{\sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{[(p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2))]\}}^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó:

$n$  : Cỡ mẫu nghiên cứu ở nhóm can thiệp và nhóm chứng

$p_1$  : Tỷ lệ sống thêm ở thời điểm 24 tháng của nhóm bệnh nhân điều trị Nimotuzumab kết hợp với hoá xạ trị đồng thời ước lượng từ một số nghiên cứu trước là 55% [12],[36].

$p_2$  : Tỷ lệ sống thêm ở thời điểm 24 tháng của nhóm bệnh nhân điều trị hoá xạ trị đồng thời là 25% [12],[36].

$$p = 1/2 (p_1 - p_2)$$

$\alpha$ : Xác suất sai lầm loại I, chọn  $\alpha = 0,05$  tương ứng mức tin cậy 95%;

$\beta$ : Xác suất sai lầm loại II, chọn  $\beta = 0,1$  tương ứng với lực mẫu 90%.

Thay vào công thức tính được cỡ mẫu tối thiểu là 41 BN cho mỗi nhóm. Trên thực tế, chúng tôi nghiên cứu được nhóm can thiệp 43 BN, nhóm đối chứng 44 BN [50],[51].

### 2.3.2.2. Chọn mẫu

Chọn mẫu theo nguyên tắc bốc thăm ngẫu nhiên.

Những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu sẽ được bốc thăm để phân nhóm trước khi tiến hành điều trị. Hộp gồm hai tờ thăm giống hệt nhau là “can thiệp” và “đối chứng”, đảm bảo hộp thăm luôn kín khi tiến hành bốc thăm. Việc bốc thăm được thực hiện bởi một người nhà người bệnh khác hoặc người bệnh khác. Bác sỹ và bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu không được trực tiếp bốc thăm.

### 2.3.3. Các bước tiến hành

#### 2.3.3.1. Đánh giá trước điều trị

#### \* **Đánh giá toàn trạng**

Chỉ số toàn trạng PS được đánh giá theo thang điểm của ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [52]:

- 0: Hoạt động bình thường, có thể thực hiện được tất cả các hoạt động thông thường không hạn chế, không cần trợ giúp của thuốc giảm đau.
- 1: Hạn chế các hoạt động gắng sức nhưng có thể đi lại được và thực hiện được các công việc nhẹ, công việc không đòi hỏi đi lại nhiều. Nhóm này cũng gồm cả những bệnh nhân hoạt động bình thường như độ 0 nhưng với trợ



giúp của thuốc giảm đau.

- 2: Có thể đi lại được và tự chăm sóc bản thân nhưng không thể làm việc được. Có thể ngồi hoặc đi lại khoảng > 50% thời gian thức.

- 3: Chỉ chăm sóc bản thân một cách hạn chế, nghỉ tại giường hoặc ghế > 50% thời gian thức.

- 4: Mất khả năng hoàn toàn không thể thực hiện bất kỳ thao tác chăm sóc bản thân nào và hoàn toàn nằm nghỉ tại giường hoặc ghế.

**\* Hỏi bệnh sử, tiền sử và ghi nhận các dấu hiệu cơ năng**

**\* Khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cận lâm sàng**

- Xác định vị trí, kích thước, số lượng tổn thương u và hạch.

- Xác chẩn bằng MBH, xác định mức độ biệt hoá (do các bác sỹ giải phẫu bệnh, bệnh viện K đảm nhiệm)

- Đánh giá T, N, M và giai đoạn (theo UICC 2002) [49].

- Đánh giá khả năng phẫu thuật:

Một khối u được xem là không có khả năng PT nếu đã xâm lấn rộng khiến phẫu thuật viên cho rằng không thể lấy bỏ tổ chức UT hoặc PT không thể giúp kiểm soát bệnh ngay cả khi có điều trị hỗ trợ. Nhìn chung, khi khối u đã thâm nhiễm nền sọ, các cấu trúc cổ sâu, các mạch máu lớn, đều có kết quả điều trị PT kém và được cho là không có khả năng phẫu thuật. Việc đánh giá khả năng phẫu thuật được thực hiện bởi các phẫu thuật viên đầu cổ giàu kinh nghiệm của bệnh viện K.

- Xác định tổn thương đích:

Mỗi BN sẽ được chọn từ 1 đến 3 tổn thương đích. Tổn thương đích phải là tổn thương có kích thước lớn nhất đo được trên lâm sàng, hoặc có thể dễ dàng đo được kích thước bằng nội soi hoặc các phương tiện chẩn đoán hình

ảnh như CT scanner hay MRI cắt mỗi 10mm hoặc dày hơn. Những tổn thương đích ở nông được đo kích thước bằng thước, tính đơn vị mm. Ưu tiên chọn cả u hạch nếu có thể.

### 2.3.3.2. Tiến hành điều trị

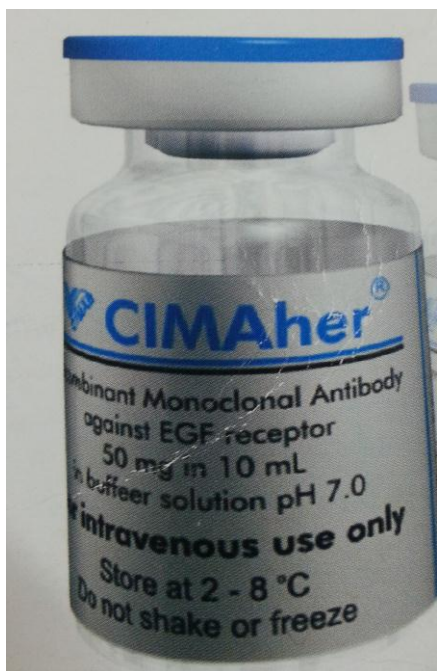
#### \* Các chế phẩm thuốc sử dụng trong nghiên cứu

- CIMAher (Nimotuzumab của hãng dược phẩm CIMAB, Cuba):

Công thức hóa học: C6566H10082N1746O2056S40

Là kháng thể đơn dòng kháng EGFR. Thuốc có tác dụng ngoại bào, gắn cạnh tranh với EGF vào thụ thể của nó, từ đó ngăn cản truyền tín hiệu của con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào, tạo nên tác dụng điều trị.

Thuốc đã qua các thử nghiệm lâm sàng pha II, được chấp thuận trong điều trị UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ ở nhiều nước trên thế giới trong đó có Việt Nam.



Mỗi lọ thuốc chứa 50mg CIMAher, nồng độ 5mg/ml. Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ 2-8<sup>0</sup>C và tuyệt đối không được lắc vì có thể làm đứt gãy protein và làm mất hoạt tính sinh học của thuốc. Không sử dụng thuốc khi thấy có vẩn đục hoặc biến màu.

*Hình 2.1. Thuốc CIMAher sử dụng trong nghiên cứu*

- Cisplatin:

Cisplatin là hợp chất của platin gồm 1 nguyên tử platin nối với 2 nguyên tử clo và 2 phân tử amoniac ở vị trí cis, có tác dụng độc với tế bào, chống u và thuộc loại các chất alkyl hóa. Cisplatin tạo thành các liên kết chéo bên trong và giữa các sợi DNA, làm thay đổi cấu trúc của DNA và ức chế tổng hợp DNA.

Mỗi lọ chứa 10 mg hoặc 50mg Cisplatin, được bảo quản ở nhiệt độ 15-25<sup>0</sup>C, tránh ánh sáng trực tiếp. Dung dịch pha truyền là natriclorid 0,9%.

**\* Phương tiện xạ trị**

- Máy gia tốc SIEMENS phát chùm photon 2 mức năng lượng 6 MV và 15 MV; chùm điện tử Electron 6 mức năng lượng: 6,9,10, 12, 15 và 18 MeV cùng với cone các kích thước từ 5x5cm đến 20x20cm.



***Hình 2.2. Máy xạ trị gia tốc SIEMENS***

- Hệ thống tính liều PROWESS Panther 4.50 (Mỹ), mạng lentis dẫn truyền số liệu.

- Hệ thống cố định đầu cổ gồm gối kê đầu, mặt nạ nhiệt, đệm gối, dây kéo tay để xuôi vai trong khi XT.
















*Hình 2.3. Chụp cắt lớp vi tính mô phỏng*

#### \* Các phác đồ điều trị

##### Nhóm can thiệp:

- CIMAher 200mg hàng tuần trong 6 tuần liên tục: được pha trong 250ml dung dịch muối đẳng trương và truyền tĩnh mạch liên tục trên 60 phút
- Cisplatin 30mg/m<sup>2</sup> hàng tuần trong 6 tuần liên tục: được pha trong dung dịch muối đẳng trương và truyền tĩnh mạch liên tục trên 2h.
- Xạ trị: 2 Gy/ngày; 5 buổi/tuần; Tổng liều đạt 70 Gy vào u và hạch di căn trên lâm sàng, dự phòng hạch cổ 50 Gy.

##### Sơ đồ điều trị

Tuần	1	2	3	4	5	6
CIMAher 200mg/ngày						
Cisplatin 30mg/ngày						
Xạ trị						

Tổng liều 70Gy u, hạch; dự phòng hạch 50Gy

**Nhóm đối chứng:**

- Cisplatin 30mg/m<sup>2</sup> hàng tuần trong 6 tuần liên tục: được pha trong dung dịch muối đẳng trương và truyền tĩnh mạch liên tục trên 2h.
- Xạ trị 2 Gy/ngày; 5 buổi/tuần; Tổng liều đạt 70 Gy vào u và hạch di căn trên lâm sàng, dự phòng hạch cổ 50 Gy

**\* Điều trị, dự phòng tai biến, chăm sóc kết hợp:**

- Dự phòng nôn hoặc buồn nôn do CIMAHer hay do hoá chất cần dự phòng bằng thuốc chống nôn kháng thụ thể 5-HT3 (Odansetron), kết hợp với corticosteroid (dexamethasone)

- Bệnh nhân được đảm bảo bù đủ dịch với ít nhất 2000ml trong ngày truyền Cisplatin.

- Những ngày tiếp theo BN có thể tiếp tục được dùng thuốc chống nôn, truyền dịch, truyền axid amin, vitamin tùy theo tình trạng của NB.

- Sử dụng các thuốc tăng tái tạo niêm mạc, corticoid tại chỗ (xông họng, miệng), thuốc hoặc kem bôi làm dịu da, kháng sinh, chống viêm, chống nấm nếu có chỉ định.

- Hỗ trợ về dinh dưỡng là hết sức quan trọng: dinh dưỡng qua xông mũi-dạ dày, hoặc mở thông dạ dày, hoặc nuôi dưỡng đường tĩnh mạch.

- Hướng dẫn vệ sinh răng miệng

**\* Xử lý tai biến điều trị:**

Dựa trên các thử nghiệm lâm sàng đã có, với liều CIMAHer như trong nghiên cứu này, có thể xảy ra một số tai biến cần xử lý như: sốt, run, đau đầu, nôn, khó thở, đau ngực, cao huyết áp, tím tái, co thắt phế quản, phù mạch...

Khi xảy ra các phản ứng trên, cần phải có những xử lý kịp thời phụ thuộc vào mức độ của phản ứng. Các xử lý được khuyến cáo là:

- Tại nơi tiêm phải có đầy đủ bộ cấp cứu shock cũng như các phương tiện xử lý shock. Trong trường hợp shock phản vệ xảy ra cần dùng thuốc ngay và xử lý theo phác đồ điều trị shock phản vệ.

- Phản ứng với truyền kháng thể đơn dòng mức độ nhẹ đến trung bình: dùng corticosteroid liều 1mg/kg methylprednisolone hoặc tương đương, kết hợp với các kháng Histamine.

- Sốt trên 38,5 °C cần dùng thuốc hạ sốt.

### \* Chuẩn bị và lập kế hoạch xạ trị

Tiến hành làm thiết bị cố định đầu - cổ, mô phỏng đánh dấu trường chiếu, trên cơ sở mô phỏng, chụp CT-scanner khảo sát từ đáy sọ đến hết trung thất trên. Lập kế hoạch điều trị cho u và hạch nguyên phát bằng các trường chiếu bên cổ đối xứng, tia xạ dự phòng hạch cổ thấp bằng trường chiếu thẳng cổ thấp lấy độ sâu 3cm; đưa số liệu vào hệ thống tính liều theo không gian 3 chiều PROWESS – 3D, khảo sát chọn các lát cắt qua vùng điều trị cần quan tâm, vẽ 5 thể tích bia: thể tích khối u thô (GTV: Gross Tumor Volume), thể tích bia lâm sàng (CTV: Clinical Target Volume), thể tích lập kế hoạch (PTV: Planning Target Volume), thể tích điều trị (TV: Treatment Volume), thể tích tia (IV: Irradiated Volume) cùng kỹ sư vật lý lập kế hoạch, đưa vào khảo sát các trường chiếu, góc chiếu, mức năng lượng thích hợp, che chắn hợp lý cho các vùng của tổ chức lành sao cho liều tối đa đạt vào khối u và hạch, tối thiểu vào tổ chức lành [53],[54],[55].

### \* Tiêu chuẩn dừng XT

- Thể trạng yếu (PS 3-4)
- Độc tính trên hệ tạo huyết hoặc ngoài hệ tạo huyết từ độ 3 trở lên
- Nguy cơ loét da vùng chiếu xạ

**\* Tiêu chuẩn dừng điều trị hóa chất hoặc mAb**

- Trường hợp có shock phản vệ xảy ra do truyền mAb cần dừng mAb ở những lần sau.

- Thể trạng yếu (Chỉ số toàn trạng PS 3-4)
- Độc tính trên hệ tạo huyết từ độ 2 trở lên
- Sốt trên 38 độ C
- Nôn độ 3 trở lên
- Creatinin huyết thanh trên 1,5mg/dl
- Men gan trên 2,5 lần mức bình thường
- Khi các độc tính hồi phục về độ I sẽ được tiếp tục truyền Cisplatin.

*2.3.3.3. Theo dõi trong và sau điều trị*

- Thăm khám trước điều trị: ghi nhận các thông tin cần thiết vào phiếu lấy thông tin, bao gồm: chẩn đoán xác định, chẩn đoán giai đoạn, bệnh phổi hợp, kích thước tổn thương đích, các xét nghiệm cận lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh trước điều trị.

- Thăm khám trong quá trình điều trị:

Trong các lần thăm khám cần:

- Hỏi cảm giác chủ quan của NB trong và sau khi truyền thuốc
- Khám phát hiện và đánh giá mức độ các TDKMM
- Đánh giá mức độ thuyên giảm của các dấu hiệu cơ năng
- Khám lâm sàng đánh giá tổn thương u và hạch

- Thăm khám sau kết thúc điều trị: thông thường là từ 8-12 tuần sau khi kết thúc xạ trị. BN được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng để đánh giá mức độ đáp ứng, tìm các tổn thương mới nếu có, các TDKMM.

- Khám lại định kỳ 2-3 tháng một lần tới kết thúc nghiên cứu

### 2.3.4. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

#### 2.3.4.1. Đặc điểm bệnh nhân (biến độc lập)

**Bảng 2.1. Các biến số và chỉ số về đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu**

STT	Biến số/ Chỉ số	Loại biến số	Kỹ thuật thu thập	Giá trị
1	Tuổi	Liên tục	Hỏi	
2	Giới	Nhị phân	Hỏi/quan sát/khám	Nam/Nữ
3	Nghiện thuốc	Nhị phân	Hỏi	Có/không
4	Thời gian nghiện thuốc	Liên tục	Hỏi	
5	Nghiện rượu	Nhị phân	Hỏi	Có/Không
6	Thời gian nghiện rượu	Liên tục	Hỏi	
7	Thời gian phát hiện bệnh	Liên tục	Hỏi	
8	Triệu chứng cơ năng	Nhị phân	Hỏi	
9	Chỉ số toàn trạng	Thứ hạng	Hỏi/ Quan sát	PS: 0, 1, 2
10	Vị trí u	Danh mục	Khám	Khoang miệng/họng miệng/ hạ họng / thanh quản
11	Kích thước u	Liên tục	Khám	
12	Mức độ xâm lấn	Danh mục	Khám/ nội soi/ CD h/ảnh	Da, phần mềm, cơ quan lân cận
13	T	Thứ hạng	Khám/ nội soi/ CD h/ảnh	T1, T2, T3, T4
14	Vị trí hạch	Danh mục	Khám	6 nhóm hạch
15	Kích thước hạch	Liên tục	Khám	
16	N	Thứ hạng	Khám	N1, N2, N3
17	Độ mô học	Thứ hạng	Xét nghiệm MBH	Gx, G1, G2, G3, G4
18	Giai đoạn bệnh	Thứ hạng	Khám/ CLS	III, IVA, IVB
19	Hgb	Liên tục	Xét nghiệm máu	
20	Số lượng BC	Liên tục	Xét nghiệm máu	



#### 2.3.4.2. Điều trị

- Số các tuần điều trị bị trì hoãn: Là biến rời rạc
- Thời gian trì hoãn điều trị: Biến liên tục
- Lý do trì hoãn điều trị: Biến danh mục; bao gồm trì hoãn do bệnh, do nguyên nhân khách quan, không rõ lý do

#### 2.3.4.3. Đánh giá kết quả điều trị

##### \* **Đánh giá đáp ứng**

Là biến thứ hạng với các giá trị: Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, không đáp ứng, bệnh tiến triển

Đánh giá độ đáp ứng được thực hiện ở lần khám sau khi kết thúc điều trị 12 tuần dựa trên tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng dành cho các khối u đặc (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.0) [56]. Trong trường hợp có nhiều hơn 1 tổn thương đích, đánh giá mức độ đáp ứng sẽ dựa trên tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương.

Trong trường hợp tổn thương có biểu hiện tiến triển sẽ được đánh giá ngay sau điều trị để có thể tiến hành các điều trị mang tính chất vớt vát một cách kịp thời.

**Bảng 2.2. Bảng đánh giá đáp ứng dành cho các khối u đặc**

<b>Độ đáp ứng</b>	<b>Đặc điểm</b>
Đáp ứng hoàn toàn	Tổn thương tan hoàn toàn kéo dài ít nhất 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới
Đáp ứng một phần	Tổn thương giảm >30% kích thước và không xuất hiện tổn thương mới trong ít nhất 4 tuần
Không đáp ứng	Kích thước tổn thương giảm <30% hoặc tăng lên <20%
Bệnh tiến triển	Kích thước tổn thương tăng >20% hoặc xuất hiện tổn thương mới
Có đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn + Đáp ứng một phần

### \* **Đánh giá sống còn**

- Thời gian sống toàn bộ (Overall Survival): Là khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị tới khi BN tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào hoặc khi có thông tin cuối cùng ở thời điểm kết thúc nghiên cứu.
  - Thời gian sống không tiến triển (Progression Free Survival): Là khoảng thời gian từ lúc bắt đầu điều trị cho tới khi bệnh tiến triển hoặc khi có thông tin cuối cùng ở thời điểm kết thúc nghiên cứu.
  - Thời gian sống trung vị: là thời gian được xác định là sau thời điểm đó 50% số BN trong nghiên cứu còn sống và 50% đã tử vong.
  - Tái phát: Khi xuất hiện khối u hoặc hạch tại diện u hoặc hạch cổ sau khoảng thời gian từ 6 tháng trở lên ở những BN được xác định lui bệnh hoàn toàn
  - Di căn: Khi xuất hiện tổn thương tổn thương mới ở một cơ quan khác được xác định là tổn thương thứ phát từ UTĐC đã điều trị. Sinh thiết chẩn đoán có thể chỉ định khi cần thiết
- Biến số là tỷ lệ sống toàn bộ, sống không tiến triển ở các thời điểm 12, 24 tháng; tỷ lệ tái phát, di căn xa; đây là các biến liên tục thu được nhờ các kỹ thuật hỏi, viết thư, khám, các xét nghiệm cận lâm sàng.

#### 2.3.4.4. *Đánh giá những tác dụng không mong muốn*

### \* **Định nghĩa**

Là tất cả những sự kiện xảy ra trong và sau khi điều trị (có thể là một triệu chứng, một bệnh, hoặc một bất thường về mặt xét nghiệm), được xác định là có liên quan đến điều trị (xảy ra ở khoảng thời gian hợp lý sau điều trị, và không có mối liên quan gì đến một bệnh khác, một thuốc hay một điều trị khác, hoặc liên quan đến môi trường hay đến các tác nhân gây độc; sự kiện sẽ chấm dứt nếu dừng điều trị).

Tác dụng không mong muốn bao gồm: tai biến điều trị, biến chứng sớm, biến chứng muộn, tử vong do điều trị

**\* Đánh giá mức độ ảnh hưởng của các tác dụng không mong muốn**

- Nhẹ: Những sự kiện mà BN dễ dàng dung nạp, chỉ gây ra những khó chịu nhỏ và không ảnh hưởng đến hoạt động bình thường hàng ngày
- Vừa: Những sự kiện gây ra những khó chịu mức độ vừa phải đủ để gây ảnh hưởng đến hoạt động bình thường hàng ngày
- Nặng: Những sự kiện khiến BN không thể thực hiện được các hoạt động bình thường hàng ngày
- Nghiêm trọng: Là những sự kiện có thể gây ra ít nhất một trong các hậu quả sau:
  - Đe dọa tính mạng
  - Kéo dài thời gian nằm viện, hoặc phải nằm viện ngoài dự kiến, hoặc phải nằm viện để giải quyết độc tính
  - Tàn tật hoặc mất khả năng kéo dài
  - Tất cả những sự kiện bất lợi khác gây nguy hiểm cho sức khỏe BN đòi hỏi phải được can thiệp kịp thời để tránh xảy ra năm hậu quả kể trên.
- Tử vong

Đây là biến thứ hạng được thu thập bằng các kỹ thuật như hỏi, quan sát.

**\* Đánh giá độ độc tính theo tiêu chuẩn Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)**

Đây là các biến thứ hạng được thu thập bằng các kỹ thuật như hỏi, quan sát, khám, xét nghiệm máu, xét nghiệm sinh hoá.

### 2.3.5. Kỹ thuật và công cụ thu thập thông tin

#### \* Các kỹ thuật thu thập thông tin

- Phỏng vấn:

- Trước điều trị: phỏng vấn BN để thu được các thông tin về tuổi, tiền sử, thói quen sử dụng thuốc lá và rượu, bệnh sử, các triệu chứng cơ năng.
- Trong thời gian điều trị: Cần thu thập các thông tin về cảm giác của BN, các dấu hiệu cơ năng xuất hiện trong thời gian điều trị.
- Sau khi điều trị: phỏng vấn BN mỗi lần khám lại hoặc qua điện thoại để tìm hiểu các thông tin về biến chứng muộn của điều trị.

- Khám lâm sàng:

- Đối với u nguyên phát cần ghi nhận các thông tin về vị trí, kích thước, mức độ xâm lấn của khối u.
- Đối với hệ thống hạch cần xác định rõ vị trí, số lượng, kích thước, mức độ di động của hạch.
- Khám tổng thể để xác định có di căn hay chưa, bệnh phối hợp và mức độ .

- Các xét nghiệm cận lâm sàng:

- Nội soi tai mũi họng ống mềm: Xác định vị trí, mức độ xâm lấn của tổn thương.
- Chụp CTscanner, MRI vùng đầu mặt cổ giúp xác định mức độ xâm lấn, lan tràn tại vùng.
- Các xét nghiệm đánh giá bilan bao gồm: công thức máu, sinh hoá máu, điện tim, chụp XQ tim phổi thẳng, CT scanner vùng ngực, siêu âm ổ bụng, CT scanner vùng bụng, Xạ hình xương.... Mục đích của các xét nghiệm này là để trả lời hai câu hỏi là có di căn xa chưa và có bệnh phối hợp chống chỉ định điều trị không.

- Bệnh phẩm sinh thiết chẩn đoán được lấy từ tổ chức u hoặc hạch, nhuộm HE và phân độ mô học dựa theo mức độ biệt hoá (Do các bác sỹ giải phẫu bệnh, bệnh viện K thực hiện)

- Thư: Sử dụng thư lấy thông tin sau khi BN ra viện để thu được thông tin về tình trạng sống - chết, các biến chứng muộn.

#### \* Công cụ

- Bệnh án nghiên cứu
- Mẫu thư lấy thông tin

### 2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0. Phân tích sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier. Phương pháp kiểm định Log rank được sử dụng để đánh giá sự khác biệt của các tỷ lệ ở những nhóm bệnh nhân khác nhau. Test  $\chi^2$  được sử dụng cho biến số định tính và test t được sử dụng cho các biến số định lượng. Nhằm loại bỏ các yếu tố nhiễu, chúng tôi sử dụng kỹ thuật phân tích hồi quy đa biến. Các phép so sánh có  $p < 0,05$  được cho là có ý nghĩa thống kê.

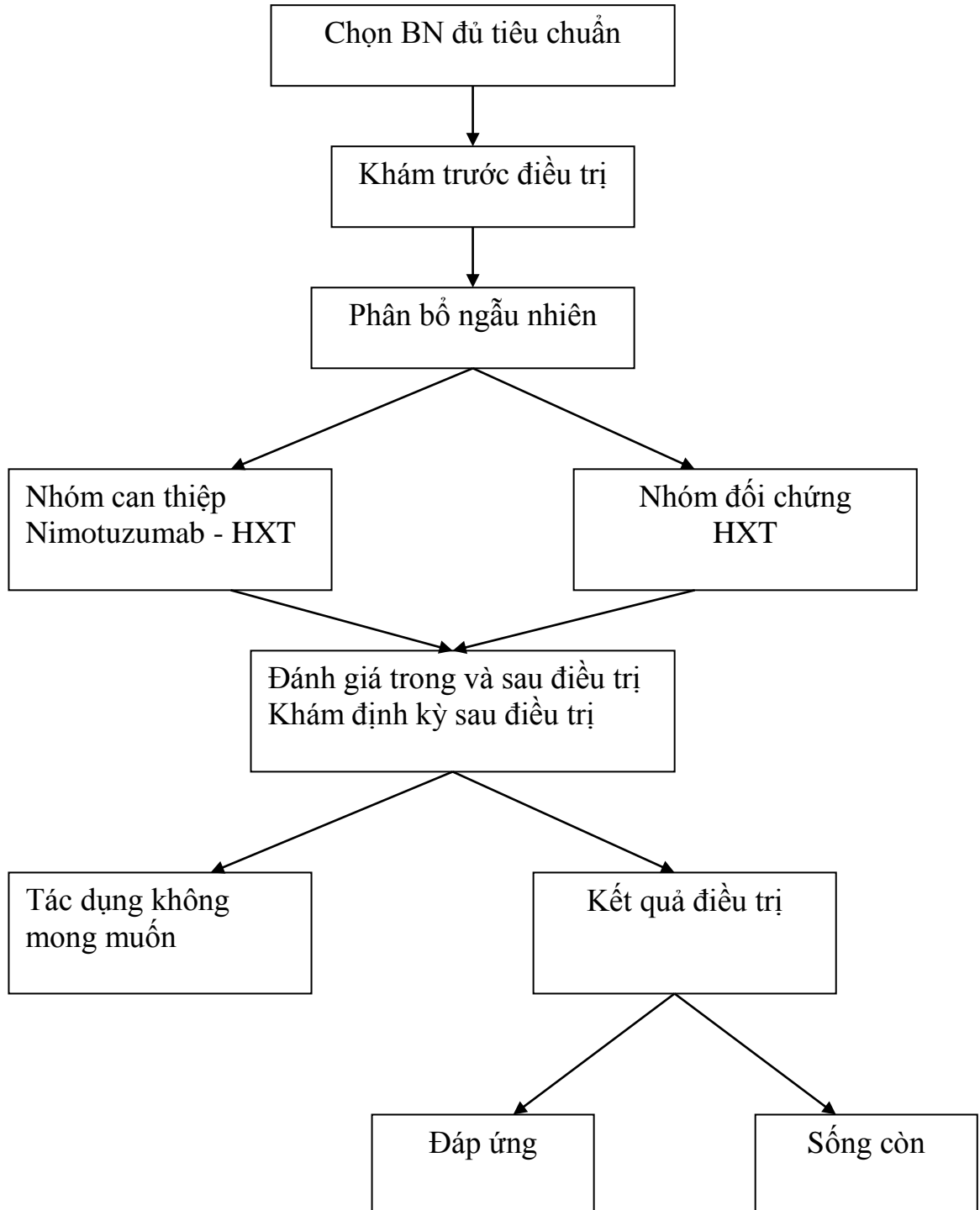
### 2.5. Hạn chế sai số trong nghiên cứu

- Chọn bệnh nhân ngẫu nhiên.
- Đặc điểm bệnh nhân tương đồng giữa hai nhóm về tuổi, nhóm giai đoạn bệnh, MBH, thể trạng.
- Các biến số nghiên cứu có định nghĩa rõ ràng.
- Kết quả nghiên cứu được sử dụng phương pháp đa biến để loại bỏ các yếu tố nhiễu.

### 2.6. Đạo đức nghiên cứu

- Cho tới nay, phác đồ HXT có Cisplatin là phác đồ điều trị phổ biến đối với UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ giai đoạn lan tràn tại vùng.

- Vai trò và tính an toàn của Nimotuzumab (CIMAher) trong điều trị UTĐC đã được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng phase I, II. Đặc biệt, theo nghiên cứu của Krishnamurthy và cs, với liều 200mg, khi kết hợp với HXT, Nimotuzumab được dung nạp tốt và phác đồ có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa so với HXT chuẩn cũng như đem lại lợi ích về sống còn.
- Người bệnh được giải thích kỹ về bệnh tật, phương pháp điều trị, và những nguy cơ có thể xảy ra. Trước khi điều trị, BN phải ký giấy cam kết.
- Người bệnh được chăm sóc, dự phòng, xử lý những TDKMM của ĐT.
- Phải dừng điều trị ngay khi thấy có dấu hiệu của bệnh tiến triển, hoặc khi có xuất hiện các TDKMM nghiêm trọng, hay khi được xác định là không dung nạp thuốc.
- Tiêu chuẩn rút khỏi nghiên cứu:
  - Mọi bệnh nhân đều có quyền rút khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào. Lý do rút khỏi nghiên cứu được ghi nhận trong phiếu ghi nhận thông tin của bệnh nhân.
  - Không tuân thủ điều trị theo phác đồ đề ra.
  - Dừng điều trị tia xạ hoặc Cisplatin trên 4 tuần liên tiếp vì bất kỳ lý do nào.
  - Có thai trong thời gian điều trị.



*Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu*

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm chung

#### 3.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới tính

*Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi, giới*

Đặc điểm	Nhóm can thiệp		Nhóm đối chứng		p
	n	%	n	%	
<b>Nhóm tuổi</b>					>0,05
30-39	4	9,3	2	4,5	
40-49	9	20,9	9	20,5	
50-59	21	48,0	25	56,8	
≥ 60	9	20,9	8	18,2	
<b>Giới</b>					>0,05
Nam	40	93	42	95,5	
Nữ	3	7	2	4,5	

#### Nhận xét:

##### - Tuổi mắc bệnh:

- Cả hai nhóm có sự phân bố tuổi giống nhau, gặp nhiều nhất là độ tuổi 50 - 59. Các nhóm tuổi 40 - 49 và 60 - 75 đứng tiếp sau. Nhóm tuổi trẻ dưới 40 chiếm tỷ lệ thấp nhất.
- Tuổi trung bình nhóm can thiệp là  $53,1 \pm 8,67$  (30-75); nhóm đối chứng là  $52,9 \pm 7,55$  (37-73).
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi ở hai nhóm bệnh nhân.

##### - Giới:

- Nam giới chiếm chủ yếu ở cả hai nhóm bệnh nhân, tỷ lệ nữ/nam là 3/40 ở nhóm can thiệp và là 2/42 ở nhóm đối chứng.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới ở hai nhóm.



**3.1.2. Tiền sử bệnh tật, hút thuốc, uống rượu**

**Bảng 3.2. Đặc điểm về bệnh phổi hợp, sử dụng thuốc lá và rượu**

Đặc điểm	Nhóm CT		Nhóm ĐC		p
	n	%	n	%	
<b>Bệnh phổi hợp</b>					>0,05
Có	9	20,9	6	13,6	
Không	34	79,1	38	86,4	
<b>Hút thuốc lá</b>					>0,05
Không	13	30,2	13	29,5	
dưới 5 năm	0	0	0	0	
5 - 10 năm	4	9,3	0	0	
trên 10 năm	26	60,5	31	70,5	
<b>Uống rượu</b>					>0,05
Không	15	34,9	13	29,5	
dưới 5 năm	0	0	1	2,3	
5 - 10 năm	3	7	0	0	
trên 10 năm	25	58,1	30	68,2	

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ mắc các bệnh phổi hợp là 20,9% ở nhóm can thiệp và 13,6% ở nhóm đối chứng. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê.
- Hút thuốc chiếm tỷ lệ cao ở cả hai nhóm với 69,8% ở nhóm can thiệp và 70,5% ở nhóm đối chứng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Phần lớn các bệnh nhân đều có thời gian hút thuốc trên 10 năm.
- Sử dụng rượu chiếm tỷ lệ lên đến 65,1% ở nhóm can thiệp và 70,5% ở nhóm đối chứng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Hầu hết các bệnh nhân có thời gian sử dụng rượu trên 10 năm.

**3.1.3. Thời gian phát hiện bệnh****Bảng 3.3. Thời gian phát hiện bệnh ở hai nhóm**

Thời gian (Tháng)	Nhóm can thiệp		Nhóm đối chứng		p
	n	%	n	%	
Dưới 3	16	37,2	20	45,5	>0,05
≥ 3 đến <6	16	37,2	21	47,7	
≥ 6 đến <12	4	9,3	1	2,3	
≥12	7	16,3	2	4,5	
<b>Tổng</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	<b>44</b>	<b>100</b>	

**Nhận xét:**

- Thời gian phát hiện bệnh trung bình của nhóm can thiệp là 4,9 tháng (1-18 tháng); nhóm đối chứng là 3,2 tháng (1-12 tháng). Khác biệt về thời gian phát hiện bệnh trung bình không có ý nghĩa thống kê.

### 3.1.4. Triệu chứng cơ năng

**Bảng 3.4. Các triệu chứng cơ năng thường gặp**

Triệu chứng	Nhóm can thiệp		Nhóm đối chứng		P
	n	%	n	%	
Đau	31	72,1	33	75,0	>0,05
Nuốt vướng	28	65,1	23	52,3	
Khạc máu	3	7,0	4	9,1	
Nói khó	4	9,3	0	0,0	
Ho	5	11,6	6	13,6	
Khó thở	3	7,0	4	9,1	
Khàn tiếng	10	23,3	8	18,2	
Chán ăn	9	20,9	12	27,3	
Gày sút	14	32,6	17	38,6	

#### **Nhận xét:**

- Triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là đau chiếm tỷ lệ là 72,1% ở nhóm can thiệp và 75% ở nhóm đối chứng.
- Nuốt vướng và khàn tiếng cũng chiếm tỷ lệ cao ở cả hai nhóm.
- Các dấu hiệu nói lên ảnh hưởng của bệnh lên toàn trạng là chán ăn và gày sút cân chiếm tỷ lệ ở nhóm can thiệp và đối chứng lần lượt là 20,9% và 32,6% so với 27,3% và 38,6%.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ của các triệu chứng cơ năng ở hai nhóm.

### 3.1.5. Đặc điểm khối u

**Bảng 3.5. Vị trí khối u**

Vị trí	Nhóm can thiệp		Nhóm đối chứng		P
	n	%	n	%	
Khoang miệng	11	25,5	15	34,1	>0,05
Họng miệng	10	23,3	8	18,1	
Hạ họng, thanh quản	22	51,2	21	47,8	
<b>Tổng</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	<b>44</b>	<b>100</b>	

#### Nhận xét:

- U ở hạ họng - thanh quản chiếm tỷ lệ cao nhất với 51,2% ở nhóm can thiệp và 47,8% ở nhóm đối chứng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê.
- Tiếp theo là vị trí khoang miệng. UT họng miệng đứng ở vị trí thứ ba.
- Ở cả hai nhóm đều thấy có sự phân bố như nhau đối với các nhóm vị trí khối u.

**Bảng 3.6. Kích thước khối u**

Kích thước	Nhóm can thiệp		Nhóm đối chứng		p
	n	%	n	%	
< 2cm	1	2,3	1	2,3	>0,05
2cm đến <3cm	10	23,3	10	22,7	
3cm đến < 4cm	28	65,1	32	72,7	
≥ 4cm	4	9,3	1	2,3	
<b>Tổng</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	<b>44</b>	<b>100</b>	

#### Nhận xét:

- Phần lớn khối u có kích thước 3-4cm với tỷ lệ ở hai nhóm lần lượt là 65,1% và 72,7%. Đứng thứ hai là khối u có kích thước 2-3cm chiếm tỷ lệ là 23,3% ở nhóm can thiệp và 22,7% ở nhóm đối chứng.
- Ở mỗi nhóm chỉ có 1 trường hợp u dưới 2 cm.
- U trên 4 cm chiếm tỷ lệ thấp.
- Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về kích thước u giữa hai nhóm.

### 1.3.6. Đặc điểm di căn hạch

**Bảng 3.7. Đặc điểm di căn hạch**

Đặc điểm	Nhóm can thiệp		Nhóm đối chứng		p
	n	%	n	%	
<b>Số lượng hạch</b>					>0,05
0	13	30,2	16	36,4	
1	16	37,2	13	29,5	
Trên 1	14	32,6	15	34,1	
<b>Vị trí hạch</b>					>0,05
Nhóm 1	17	56,7	19	67,9	
Nhóm 2,3,4	11	36,6	8	28,5	
Nhóm 5	2	6,7	1	3,6	
Nhóm 6	0	0	0	0	
<b>Kích thước</b>					>0,05
≤ 1cm	6	20	6	21,4	
>1cm đến ≤6cm	18	60	18	64,3	
>6cm	6	20	4	14,3	
<b>Hạch đôi bên</b>					>0,05
Có	7	23,3	6	21,4	
Không	23	76,7	22	78,6	

#### Nhận xét:

- Tỷ lệ di căn hạch cổ là 69,8% ở nhóm can thiệp và 63,6% ở nhóm đối chứng.

- Trong các trường hợp có di căn hạch, tỷ lệ các trường hợp di căn trên một hạch ở nhóm can thiệp và đối chứng lần lượt là 46,7% và 53,6%.

- Vị trí hạch hay gặp nhất là nhóm 1 (nhóm góc hàm, dưới cằm, dưới hàm), chiếm tỷ lệ ở nhóm can thiệp và đối chứng lần lượt là 56,7% và 67,9%. Các nhóm hạch cảnh cao, giữa, thấp chiếm tỷ lệ 36,6% so với 28,5%. Hạch ở vị trí khác ít gặp hoặc không gặp.

- Kích thước hạch 1-6cm chiếm chủ yếu với 60% ở nhóm can thiệp và 64,3% ở nhóm đối chứng. Hạch trên 6cm chiếm tỷ lệ lần lượt là 20% và 14,3%.

- Trong các trường hợp có di căn hạch, tỷ lệ các trường hợp có hạch đôi bên là 23,3% ở nhóm can thiệp và 21,4% ở nhóm đối chứng.

- Không có khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm về các đặc điểm di căn hạch.

**1.3.7. TNM, chẩn đoán giai đoạn, mô bệnh học, đánh giá toàn trạng**

**Bảng 3.8. Chẩn đoán giai đoạn, mô bệnh học và chỉ số toàn trạng**

Đặc điểm	Nhóm can thiệp		Nhóm đối chứng		p
	n	%	n	%	
<b>T</b>					
1	0	0	0	0	>0,05
2	1	2,3	1	2,3	
3	13	30,2	16	36,4	
4A	20	46,5	20	45,5	
4B	9	20,9	7	15,9	
Tổng	43	100	44	100	
<b>N</b>					
N0	13	30,2	16	36,4	>0,05
N1	12	27,9	12	27,3	
N2	12	27,9	12	27,3	
N3	6	14,0	4	9,1	
Tổng	43	100	44	100	
<b>Giai đoạn</b>					
III	7	16,3	14	31,8	>0,05
IVA	22	51,1	19	43,2	
IVB	14	32,6	11	25	
Tổng	43	100	44	100	
<b>Độ mô học</b>					
I	6	14	6	13,6	>0,05
II	29	67,4	34	77,3	
III	8	18,6	4	9,1	
Tổng	43	100	44	100	
<b>PS</b>					
0	26	60,5	21	47,7	>0,05
1	13	30,2	18	40,9	
2	4	9,3	5	11,4	
Tổng	43	100	44	100	

**Nhận xét:**

- Khối u T4A và T4B chiếm tỷ lệ cao nhất với 46,5% và 20,9% ở nhóm can thiệp so với 45,5% và 15,9% ở nhóm đối chứng. Chỉ gặp 1 trường hợp T2 ở mỗi nhóm. Không có trường hợp nào T1 ở cả hai nhóm.
- N: N1 và N2 chiếm tỷ lệ ngang nhau ở cả hai nhóm. N3 chiếm tỷ lệ 14% ở nhóm can thiệp và 9,1% ở nhóm đối chứng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê.
- Giai đoạn: Giai đoạn IVA chiếm tỷ lệ cao nhất với 51,1% ở nhóm can thiệp và 43,2% ở nhóm đối chứng. Giai đoạn IVB cũng chiếm tỷ lệ khá cao với 32,6% ở nhóm can thiệp và 25% ở nhóm đối chứng. Giai đoạn III chiếm tỷ lệ thấp nhất. Khác biệt về giai đoạn bệnh không có ý nghĩa thống kê.
- Độ mô học II hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ là 67,4% ở nhóm can thiệp và 77,3% ở nhóm đối chứng. Độ I và III chiếm tỷ lệ tương ứng là 14% và 18,6% ở nhóm can thiệp so với 13,6% và 9,1% ở nhóm đối chứng. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê.
- Bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS 0 chiếm tỷ lệ cao nhất với 60,5% ở nhóm can thiệp và 47,7% ở nhóm đối chứng. Thứ hai là PS bằng 1. PS bằng 2 chỉ chiếm tỷ lệ lần lượt là 9,3% và 11,4%. Khác biệt về chỉ số toàn trạng không có ý nghĩa thống kê.

## 3.2. Đánh giá kết quả điều trị

### 3.2.1. Đánh giá đáp ứng

#### 3.2.1.1. Tỷ lệ đáp ứng

**Bảng 3.9. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng trên hai nhóm bệnh nhân**

Độ đáp ứng	Nhóm CT		Nhóm ĐC		Hai nhóm	
	n	%	n	%	n	%
<b>Khối u</b>						
Hoàn toàn	25	58,1	17	38,6	42	48,3
Một phần	14	32,5	14	31,8	28	32,2
Không đáp ứng	2	4,7	9	20,5	11	12,6
Tiến triển	2	4,7	4	9,1	6	6,9
Tổng	43	100	44	100	87	100
<b>Hạch</b>						
Hoàn toàn	14	46,7	9	32,1	23	39,7
Một phần	11	36,7	14	50,0	25	43,1
Không đáp ứng	2	6,6	2	7,1	4	6,9
Tiến triển	3	10,0	3	10,8	6	10,3
Tổng	30	100	28	100	58	100
<b>Đáp ứng chung</b>						
Hoàn toàn	21	48,8	15	34,1	36	41,4
Một phần	16	37,2	16	36,4	32	36,8
Không đáp ứng	4	9,3	6	13,6	10	11,5
Tiến triển	2	4,7	7	15,9	9	10,3
Tổng	43	100	44	100	87	100



**Nhận xét:**

- Đáp ứng u:
  - Đáp ứng hoàn toàn của hai nhóm là 58,1% và 38,6%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .
  - Tỷ lệ đáp ứng (bao gồm đáp ứng hoàn toàn và một phần) của hai nhóm lần lượt là 90,6% và 70,4%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,029$ .
- Đáp ứng hạch và đáp ứng chung: không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm.

**3.2.1.2. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng u và một số yếu tố có liên quan***Bảng 3.10. Tỷ lệ đáp ứng u theo các đặc điểm bệnh học*

Đặc điểm	Nhóm can thiệp		Nhóm đối chứng		p
	n	%	n	%	
<b>U vùng họng</b>					0,045
Có đáp ứng	27	93,1	20	71,4	
Không đáp ứng	2	6,9	8	28,6	
Tổng	29	100	28	100	
<b>T4A, T4B</b>					0,019
Có đáp ứng	25	86,2	14	51,9	
Không đáp ứng	4	13,8	13	48,1	
Tổng	29	100	27	100	
<b>Độ mô học 2,3</b>					0,019
Có đáp ứng	34	91,9	26	68,4	
Không đáp ứng	3	8,1	12	31,6	
Tổng	37	100	38	100	
<b>Giai đoạn IV</b>					0,001
Có đáp ứng	33	91,7	17	56,7	
Không đáp ứng	3	8,3	13	43,3	
Tổng	36	100	30	100	

**Nhận xét:**

- Trong nhóm bệnh nhân u vùng họng ( bao gồm họng miệng và hạ họng) tỷ lệ đáp ứng ở nhóm can thiệp và đối chứng là 93,1% và 71,4%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,045$ .
- Trong các trường hợp T4 (bao gồm T4A và T4B), tỷ lệ đáp ứng ở nhóm can thiệp và đối chứng lần lượt là 86,2% và 51,9%; khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,019$ .
- Độ mô học 2,3 có tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 91,9% và 68,4%;  $p=0,019$ .
- Đối với các trường hợp giai đoạn IV(bao gồm IVA, IVB), nhóm can thiệp có tỷ lệ đáp ứng khối u cao hơn hẳn nhóm đối chứng (91,7% so với 56,7%,  $p=0,001$ ).

### 3.2.1.3. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng của hạch theo theo giai đoạn, độ mô học

**Bảng 3.11. Tỷ lệ đáp ứng hạch theo một số đặc điểm bệnh học**

Đặc điểm	Nhóm can thiệp		Nhóm đối chứng		p
	n	%	n	%	
<b>Độ mô học 2,3</b>					>0,05
Có đáp ứng	22	84,6	21	80,8	
Không đáp ứng	4	15,4	5	19,2	
Tổng	26	100	26	100	
<b>Giai đoạn IV</b>					0,001
Có đáp ứng	20	87,0	15	75,0	
Không đáp ứng	3	13,0	5	25,0	
Tổng	23	100	20	100	

#### Nhận xét:

- Với độ mô học 2,3, khác biệt về đáp ứng hạch của hai nhóm không có ý nghĩa thống kê.
- Đối với các trường hợp giai đoạn IV, tỷ lệ đáp ứng hạch ở hai nhóm lần lượt là 87% và 75%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,001$ .

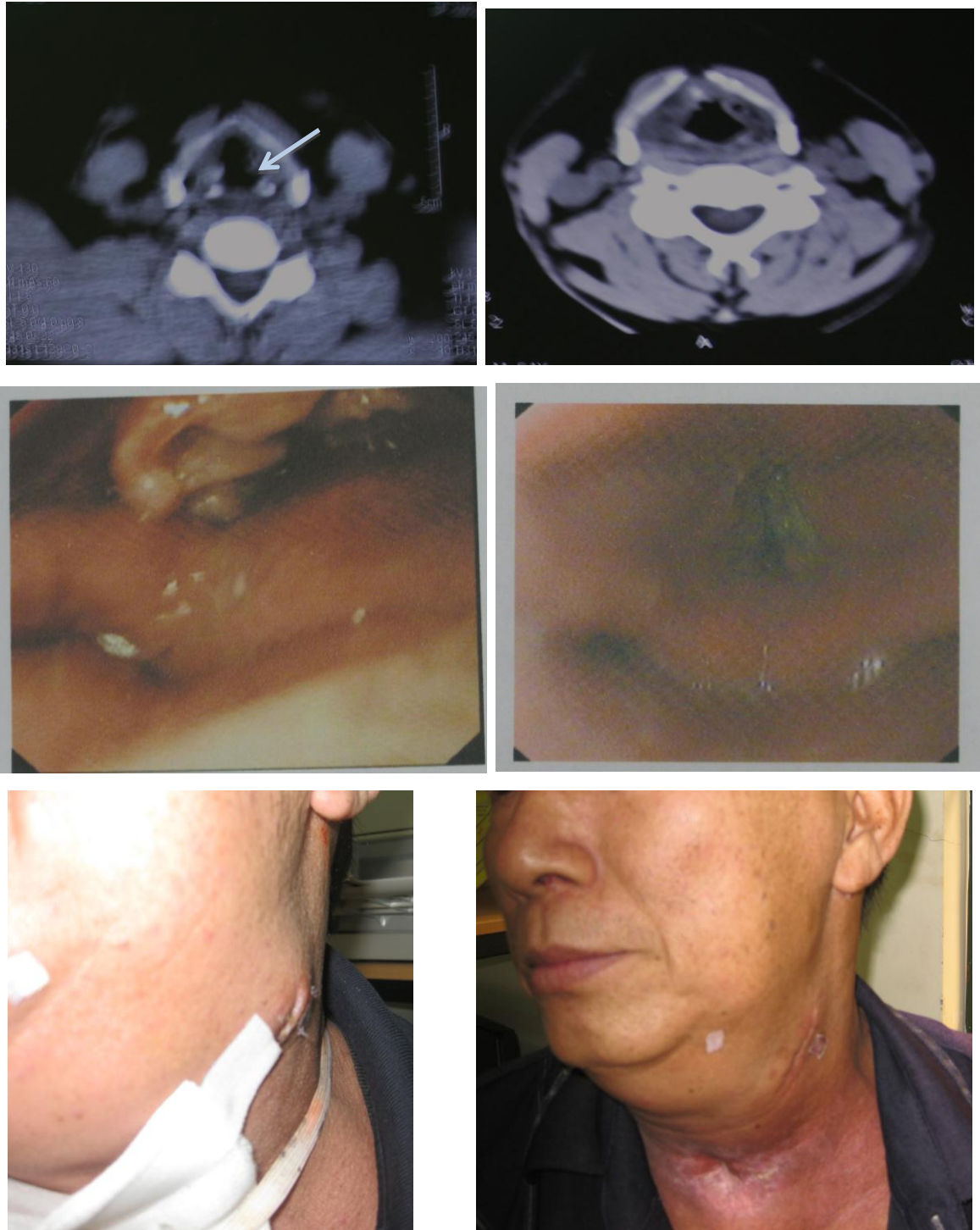
## 3.2.1.4. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng chung

**Bảng 3.12. Tỷ lệ đáp ứng chung theo các đặc điểm bệnh học**

Đặc điểm	Nhóm can thiệp		Nhóm đối chứng		p
	n	%	n	%	
<b>U vùng họng</b>					0,045
Có đáp ứng	27	93,1	20	71,4	
Không đáp ứng	2	6,9	8	28,6	
Tổng	29	100	28	100	
<b>T4A,T4B</b>					>0,05
Có đáp ứng	23	79,3	14	51,9	
Không đáp ứng	6	20,7	13	48,1	
Tổng	29	100	27	100	
<b>Độ mô học 2,3</b>					>0,05
Có đáp ứng	32	86,5	26	68,4	
Không đáp ứng	5	13,5	12	31,6	
Tổng	37	100	38	100	
<b>Giai đoạn IV</b>					0,008
Có đáp ứng	32	88,9	17	56,7	
Không đáp ứng	4	11,1	13	43,3	
Tổng	36	100	30	100	

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ đáp ứng của các trường hợp u vùng họng ở hai nhóm là 93,1% so với 71,4%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,045$ .
- Tỷ lệ đáp ứng của các trường hợp T4 là 79,3% ở nhóm can thiệp và 51,9% ở nhóm đối chứng. Mặc dù có sự chênh lệch nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.
- Tương tự như vậy, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng của hai nhóm với độ mô học 2,3.
- Ở giai đoạn IV, khác biệt về tỷ lệ đáp ứng của hai nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p=0,008$  (88,9% ở nhóm can thiệp so với 59,7% ở nhóm đối chứng).



**Hình 3.1. Minh họa lâm sàng 3 (BN Hoàng Hải L, 54 tuổi, UT hạ họng)**

### 3.2.2. Đánh giá về tái phát tại chỗ, tại vùng

**Bảng 3.13. Tỷ lệ, vị trí, thời gian tái phát u và hạch**

Tái phát	Nhóm can thiệp		Nhóm đối chứng		p
	n	%	n	%	
<b>Tỷ lệ</b>					0,038
Tái phát	17	29,5	24	54,5	
Không t/phát	26	60,5	20	45,5	
Tổng	43	100	44	100	
<b>Vị trí</b>					-
U	8	47,0	13	54,2	
Hạch	1	6,0	1	4,2	
U+Hạch	8	47,0	10	41,6	
Tổng	17	100	24	100	
<b>Thời gian (tháng)</b>					-
<6	6	35,3	13	54,1	
6 đến <12	5	29,4	7	29,2	
12 đến <18	5	29,4	3	12,5	
>=18	1	5,9	1	4,2	
Tổng	17	100	24	100	

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ tái phát ở hai nhóm lần lượt là 29,5% và 54,5%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,038$ .
- Trong số các trường hợp tái phát, tỷ lệ tái phát tại u hoặc cả u và hạch chiếm tỷ lệ cao.
- Ở cả hai nhóm, thời gian tái phát thường gặp nhất là trong năm đầu tiên. Đặc biệt, ở nhóm đối chứng, có hơn 50% số trường hợp tái phát sớm xảy ra trong vòng 6 tháng.

### 3.2.3. Đánh giá về di căn

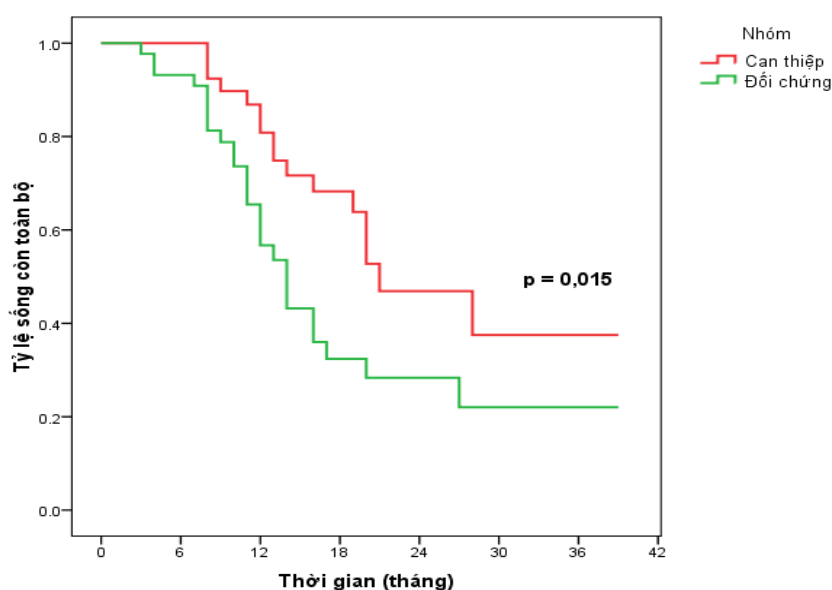
**Bảng 3.14. Vị trí di căn**

Vị trí di căn	Nhóm can thiệp	Nhóm đối chứng
Phổi	3	4
Gan	2	1
Xương	1	0
Nhiều cơ quan	0	1
Tổng	6	6

#### Nhận xét:

Ở cả hai nhóm, di căn chiếm tỷ lệ 13,5%-14%. Vị trí di căn hay gặp nhất là phổi.

### 3.2.4. Đánh giá kết quả sống còn toàn bộ



**Biểu đồ 3.1. Thời gian sống còn toàn bộ của hai nhóm**

#### Nhận xét:

Tỷ lệ sống còn toàn bộ 12 tháng và 24 tháng ở nhóm can thiệp là 75,1% và 48%; ở nhóm đối chứng là 54,4% và 29%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,015$ .

**Bảng 3.15. Thời gian sống toàn bộ trung bình và trung vị**

Nhóm	Trung bình		Trung vị		p
	Giá trị (tháng)	SD	Giá trị (tháng)	SD	
Can thiệp	24,6	2,35	20,0	3,79	0,015
Đối chứng	17,9	2,15	13,0	1,28	
Chung	21,3	1,63	18,0	2,27	

**Nhận xét:**

Sống toàn bộ trung vị lần lượt là 20 tháng ở nhóm can thiệp và 13 tháng ở nhóm đối chứng; khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,015$ .

**3.2.4.1. Thời gian sống toàn bộ theo nhóm tuổi****Bảng 3.16. Thời gian sống của hai nhóm theo nhóm tuổi**

Nhóm tuổi	Trung bình		Trung vị		p
	Giá trị (tháng)	SD	Giá trị (tháng)	SD	
<b>&lt; 55</b>					>0,05
Can thiệp	23,5	2,44	24,0	2,69	
Đối chứng	20,9	1,98	23,0	5,95	
Chung	22,4	1,67	23,0	1,33	
<b>≥ 55</b>					>0,05
Can thiệp	14,2	1,30	18,0	1,26	
Đối chứng	22,7	4,58	18,0	7,22	
Chung	18,6	2,35	18,0	1,53	

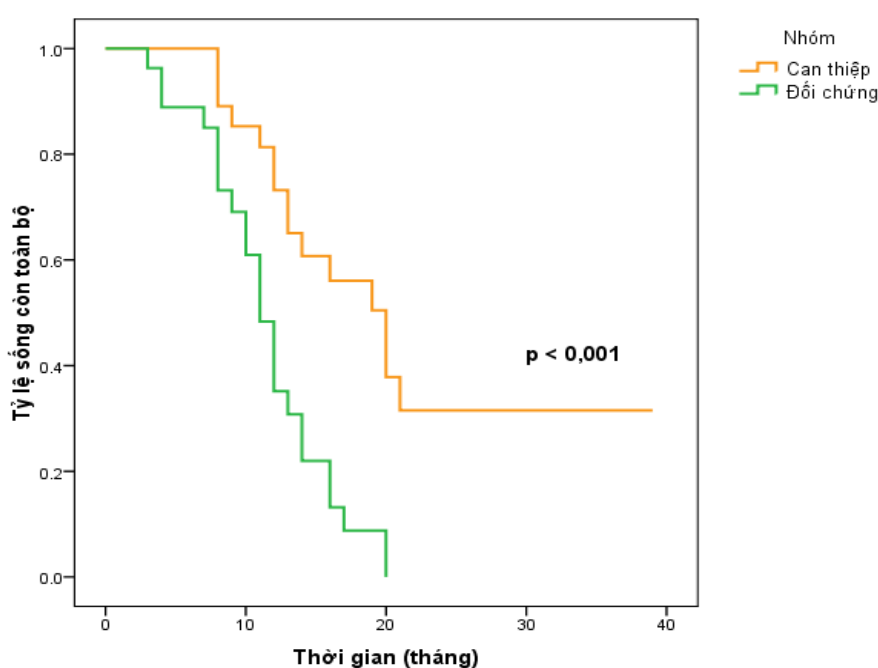
**Nhận xét:**

- Ở nhóm tuổi dưới 55 tuổi: Sống toàn bộ trung vị là 24 tháng ở nhóm can thiệp và 23 tháng ở nhóm đối chứng.
- Ở nhóm tuổi từ 55 tuổi trở lên: Sống toàn bộ trung vị ở cả hai nhóm là 18 tháng.
- Ở cả hai nhóm tuổi đều không thấy lợi ích về thời gian sống toàn bộ của việc kết hợp Nimotuzumab vào hóa xạ trị chuẩn.

## 3.2.4.2. Tỷ lệ sống toàn bộ 12 tháng theo T

**Bảng 3.17: Tỷ lệ sống toàn bộ 12 tháng theo T**

T	Can thiệp (%)	Đối chứng (%)	p
T3	100,0	93,8	-
T4	65,3	31,0	<0,001

**Biểu đồ 3.2. Thời gian sống toàn bộ ở BN T4 của hai nhóm****Nhận xét:**

- Đối với T3, sống còn 12 tháng không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm.
- Đối với T4 (bao gồm T4A và T4B), ưu thế về tỷ lệ sống toàn bộ 12 tháng nghiêng hẳn về nhóm can thiệp (65,3% so với 31%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .



## 3.2.4.3. Thời gian sống toàn bộ theo vị trí u

**Bảng 3.18. Thời gian sống toàn bộ của hai nhóm theo vị trí u**

Vị trí	Trung bình		Trung vị		p
	Giá trị (tháng)	SD	Giá trị (tháng)	SD	
<b>Khoang miệng</b>					>0,05
Can thiệp	22,7	4,62	19,0	5,92	
Đối chứng	20,3	3,32	19,0	.	
Chung	22,9	3,41	19,0	4,06	
<b>Họng miệng</b>					>0,05
Can thiệp	28,3	3,46	.	.	
Đối chứng	18,0	3,02	11,0	7,54	
Chung	24,3	2,79	26,0	.	
<b>Hạ họng-thanh quản</b>					0,03
Can thiệp	19,2	2,03	20,0	3,31	
Đối chứng	15,1	2,43	12,0	1,05	
Chung	18,2	2,06	15,0	1,35	

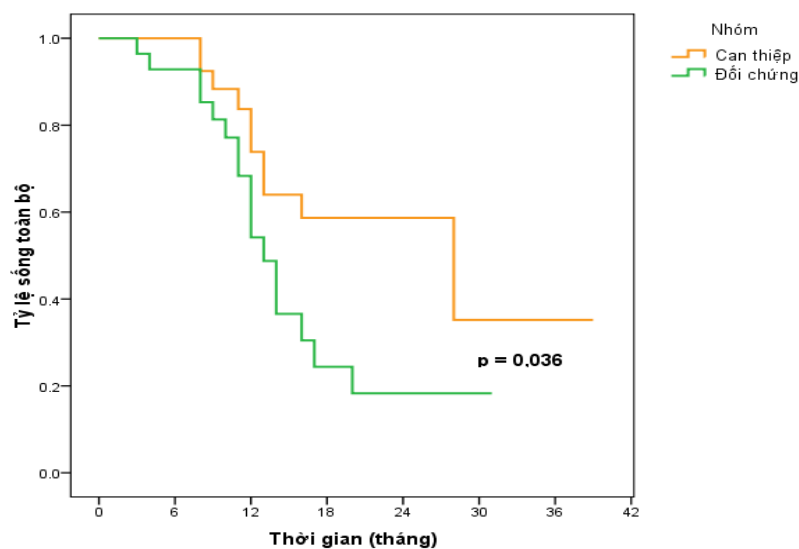
**Nhận xét:**

- U ở khoang miệng, họng miệng: Thời gian sống toàn bộ của hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê.
- U ở hạ họng - thanh quản: Thời gian sống trung vị là 20 tháng ở nhóm can thiệp, 12 tháng ở nhóm đối chứng. Ưu thế sống toàn bộ nghiêng về nhóm can thiệp,  $p=0,03$ .

### 3.2.4.4. Thời gian sống toàn bộ theo tình trạng di căn hạch

**Bảng 3.19. Thời gian sống toàn bộ của hai nhóm theo tình trạng hạch**

Di căn hạch	Trung bình		Trung vị		p
	Giá trị (tháng)	SD	Giá trị (tháng)	SD	
<b>Có</b>					0,036
Can thiệp	24,6	3,09	27,0	10,73	
Đối chứng	14,7	1,79	13,0	1,01	
Chung	20,4	2,12	15,0	2,22	
<b>Không</b>					>0,05
Can thiệp	24,1	2,80	20,0	0,98	
Đối chứng	20,3	3,66	15,0	4,08	
Chung	22,7	2,58	19,0	1,30	



**Biểu đồ 3.3. Thời gian sống toàn bộ ở bệnh nhân di căn hạch của hai nhóm**

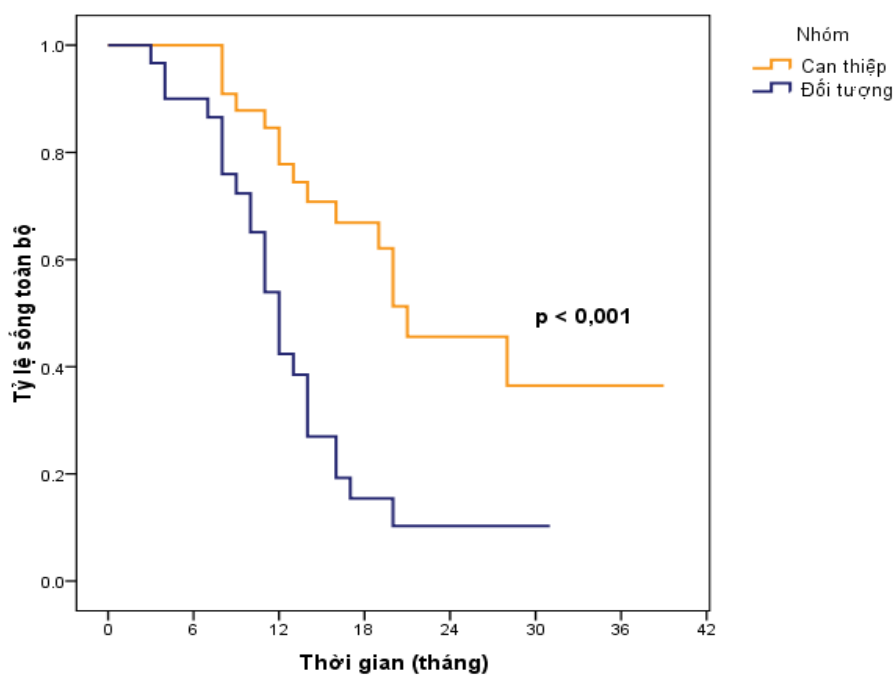
#### Nhận xét:

Ở những bệnh nhân có di căn hạch cổ, sống toàn bộ trung vị lần lượt là 27 tháng ở nhóm can thiệp và 13 tháng ở nhóm đối chứng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,036$ .

## 3.2.4.5. Thời gian sống toàn bộ theo giai đoạn bệnh

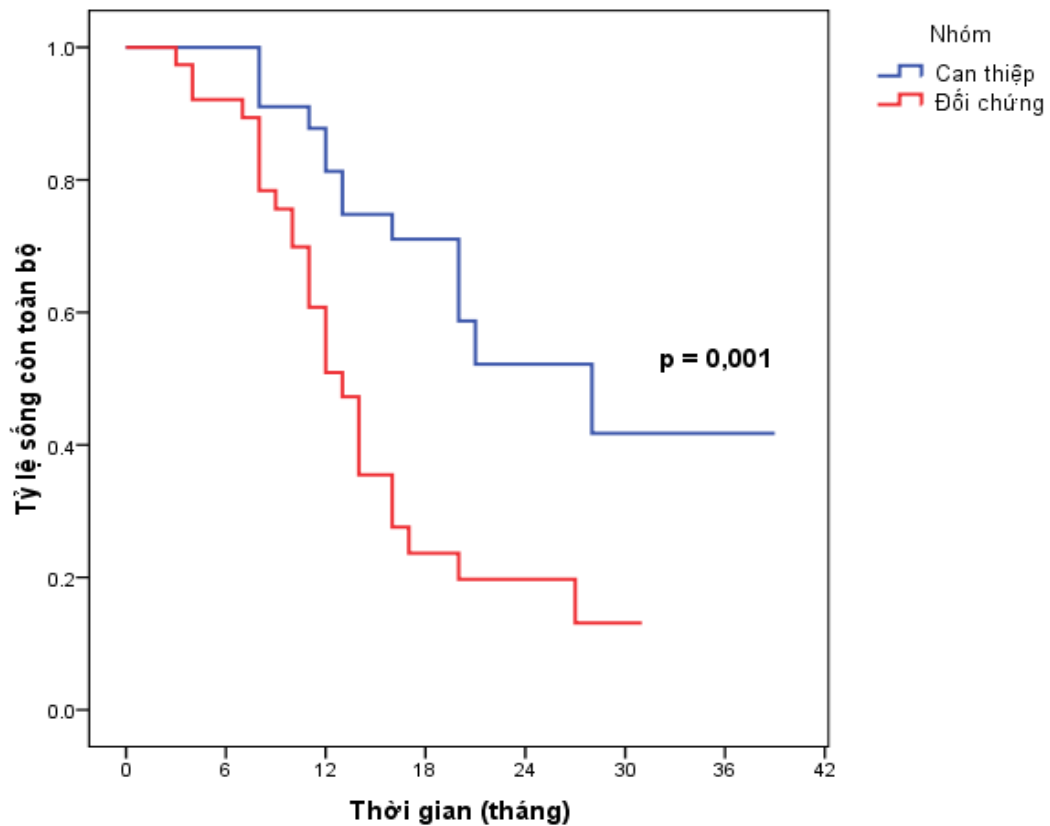
**Bảng 3.20. Thời gian sống toàn bộ đối với giai đoạn IV của hai nhóm**

Nhóm	Trung bình		Trung vị		p
	Giá trị (tháng)	SD	Giá trị (tháng)	SD	
<b>Can thiệp</b>	24,1	2,44	20,0	3,96	<0,001
<b>Đối chứng</b>	12,4	1,40	11,0	0,84	
<b>Chung</b>	19,0	1,71	15,0	1,50	

**Biểu đồ 3.4. Thời gian sống toàn bộ ở giai đoạn IV của hai nhóm****Nhận xét:**

- Giai đoạn IV, thời gian sống trung vị là 20 tháng ở nhóm can thiệp, 11 tháng ở nhóm đối chứng. Ưu thế ở nhóm kết hợp với kháng thể đơn dòng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

### 3.2.4.6. Thời gian sống toàn bộ theo độ mô học

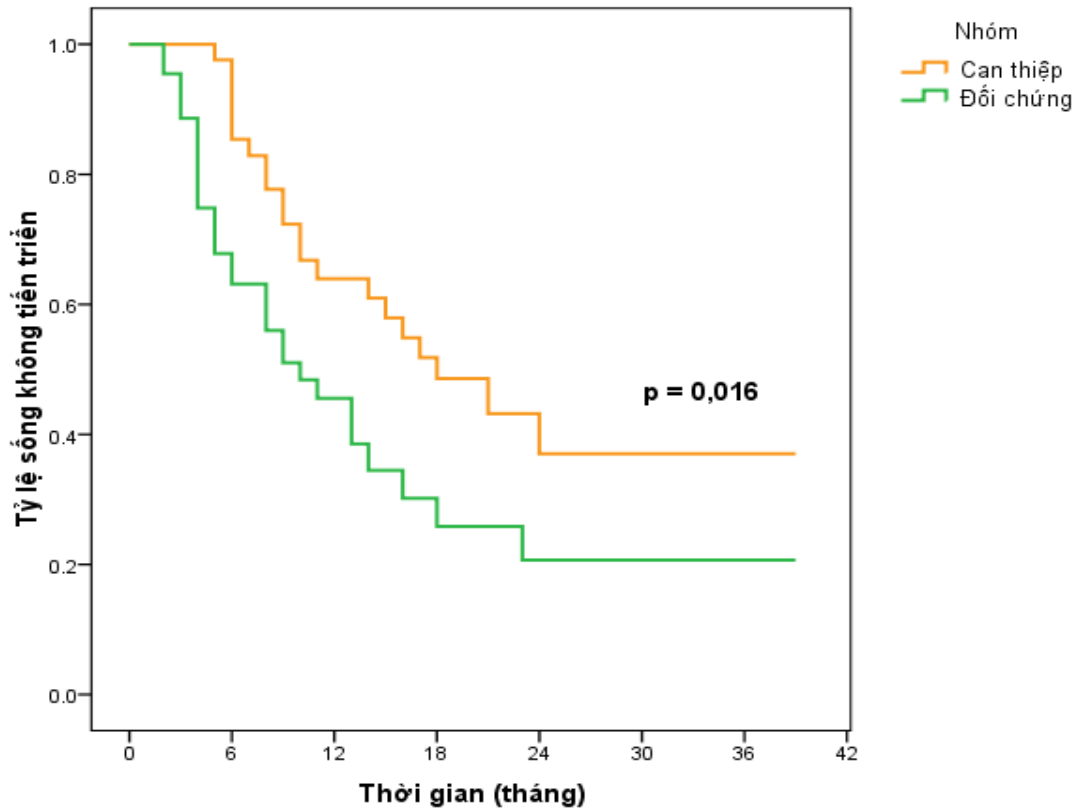


**Biểu đồ 3.5. Thời gian sống toàn bộ ở BN có độ mô học cao của hai nhóm**

**Nhận xét:**

- Ở nhóm bệnh nhân có độ mô học 2-3, tỷ lệ sống toàn bộ ở thời điểm 12 tháng và 24 tháng ở hai nhóm lần lượt là 74,9% và 52,7% ở nhóm can thiệp so với 48,1% và 20,1% ở nhóm đối chứng.
- Khác biệt về tỷ lệ sống toàn bộ có ý nghĩa thống kê với  $p=0,001$ .

### 3.2.5. Đánh giá thời gian sống không tiến triển



**Biểu đồ 3.6. Thời gian sống không tiến triển của hai nhóm**

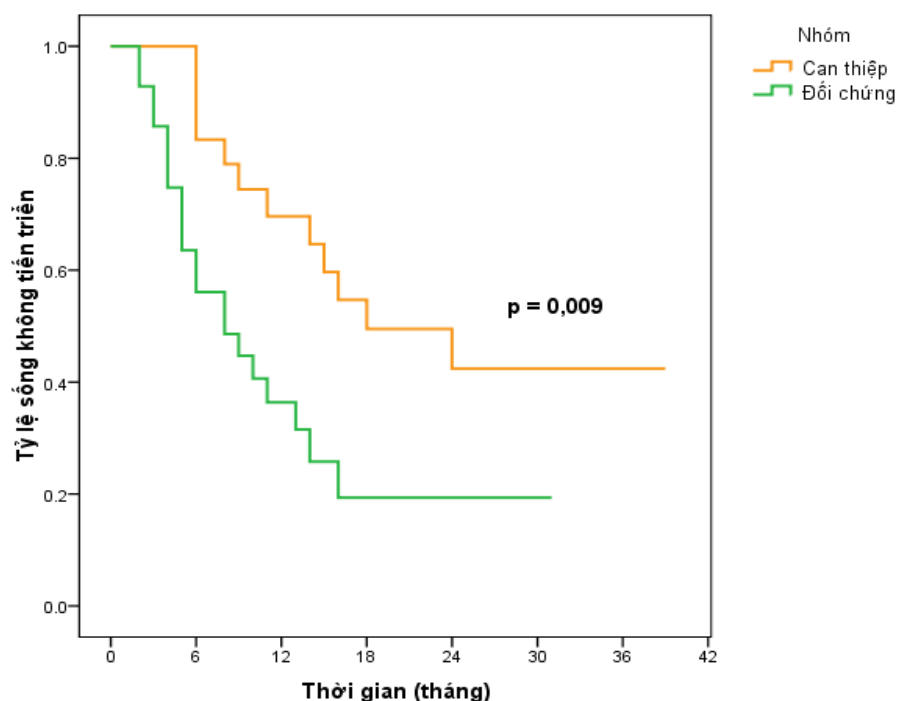
#### Nhận xét:

- Tỷ lệ sống không tiến triển của hai nhóm ở thời điểm 12 và 24 tháng lần lượt là 64,2% và 37,4% ở nhóm can thiệp so với 39,5% và 21,3% ở nhóm đối chứng.
- Khác biệt về sống không tiến triển của hai nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p=0,016$

### 3.2.5.1. Đánh giá tỷ lệ sống không tiến triển theo nhóm tuổi

**Bảng 3.21. Thời gian sống không tiến triển theo nhóm tuổi của hai nhóm**

Nhóm tuổi	Trung bình		Trung vị		p
	Giá trị (tháng)	SD	Giá trị (tháng)	SD	
<b>&lt;55</b>					0,009
Can thiệp	22,8	3,02	17,0	5,70	
Đối chứng	11,3	2,09	7,0	2,56	
Chung	17,6	2,14	12,0	2,45	
<b>≥ 55</b>					>0,05
Can thiệp	13,9	1,70	16,0	2,58	
Đối chứng	16,7	3,86	17,0	5,92	
Chung	16,6	2,76	17,0	3,38	



**Biểu đồ 3.7. Thời gian sống không tiến triển ở BN dưới 55 tuổi của hai nhóm**

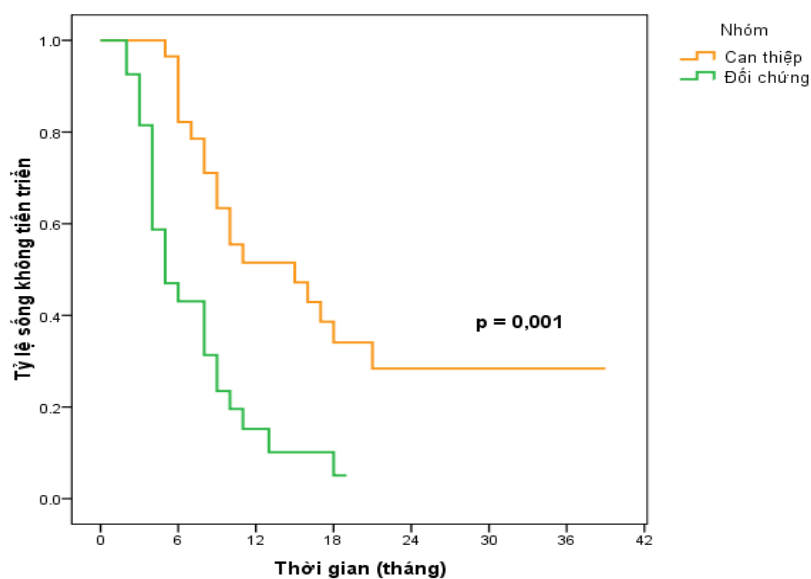
**Nhận xét:**

- Tuổi dưới 55: thời gian sống trung vị là 17 tháng ở nhóm can thiệp, 7 tháng ở nhóm đối chứng. Khác biệt về sống không tiến triển có ý nghĩa thống kê với  $p=0,009$ .
- Ở nhóm bệnh nhân trên 55 tuổi, thời gian sống trung vị là 16 tháng ở nhóm can thiệp và 17 tháng ở nhóm đối chứng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

## 3.2.5.2. Đánh giá thời gian sống không tiến triển theo T

**Bảng 3.22. Thời gian sống không tiến triển ở BN T4 của hai nhóm**

Nhóm	Trung bình		Trung vị		P
	Giá trị (tháng)	SD	Giá trị (tháng)	SD	
Can thiệp	18,0	2,69	14,0	4,67	0,001
Đối chứng	6,3	0,95	4,0	1,32	
Chung	12,9	1,78	8,0	0,78	

**Biểu đồ 3.8. Thời gian sống không tiến triển ở BN T4 của hai nhóm****Nhận xét:**

Thời gian sống không tiến triển trung vị của các bệnh nhân T4 là 14 tháng ở nhóm can thiệp và 4 tháng ở nhóm đối chứng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,001$ .

## 3.2.5.3. Đánh giá thời gian sống không tiến triển theo vị trí u

**Bảng 3.23. Thời gian sống không tiến triển theo vị trí u của hai nhóm**

Vị trí	Trung bình		Trung vị		p
	Giá trị (tháng)	SD	Giá trị (tháng)	SD	
<b>Khoang miệng</b>					>0,05
Can thiệp	17,6	4,52	9,0	2,20	
Đối chứng	18,2	3,57	17,0	8,14	
Chung	20,2	3,33	17,0	5,98	
<b>Họng miệng</b>					0,007
Can thiệp	26,6	3,63	.	.	
Đối chứng	11,5	2,38	8,0	3,64	
Chung	19,7	2,93	16,0	4,54	
<b>Hạ họng-thanh quản</b>					0,022
Can thiệp	16,2	1,94	15,0	3,59	
Đối chứng	11,5	3,02	5,0	2,29	
Chung	15,3	2,34	10,0	2,12	

**Nhận xét:**

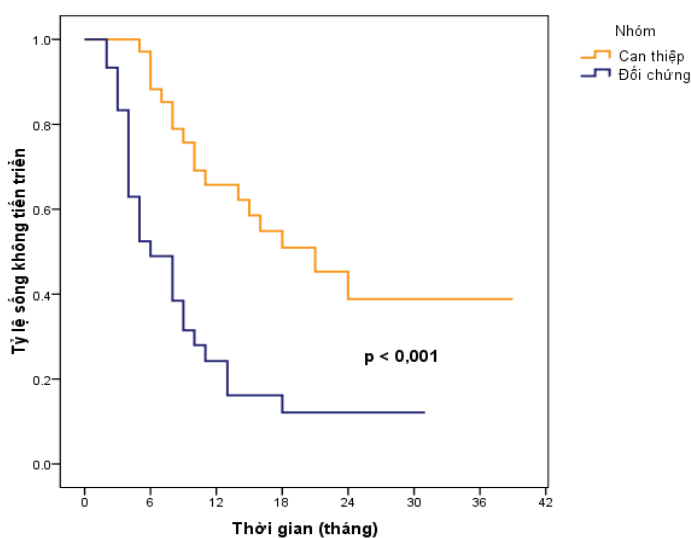
- Ung thư khoang miệng: Thời gian sống không tiến triển trung vị của nhóm can thiệp và đối chứng không có khác biệt có ý nghĩa thống kê.
- Ung thư họng miệng, hạ họng - thanh quản: Thời gian sống không tiến triển trung vị của nhóm can thiệp cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm đối chứng.



### 3.2.5.4. Đánh giá thời gian sống không tiến triển theo giai đoạn bệnh

**Bảng 3.24. Thời gian sống không tiến triển ở BN giai đoạn IV của hai nhóm**

Nhóm	Trung bình		Trung vị		p
	Giá trị (tháng)	SD	Giá trị (tháng)	SD	
Can thiệp	22,0	2,60	20,0	4,90	<0,001
Đối chứng	8,8	1,67	5,0	1,50	
Chung	16,4	1,88	10,0	2,06	



**Biểu đồ 3.9. Thời GIAN sống không tiến triển ở BN giai đoạn IV của hai nhóm**

#### Nhận xét:

Giai đoạn IV: thời gian sống không tiến triển trung vị của nhóm can thiệp là 20 tháng và nhóm đối chứng là 5 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

## 3.2.5.5. Đánh giá thời gian sống không tiến triển theo tình trạng di căn hạch

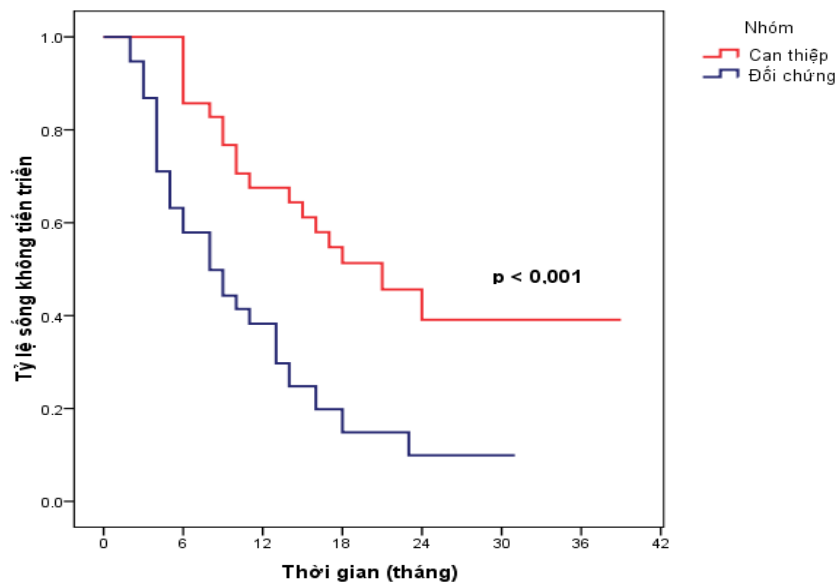
**Bảng 3.25. Thời gian sống không tiến triển theo tình trạng di căn hạch của hai nhóm**

Di căn hạch	Trung bình		Trung vị		p
	Giá trị (tháng)	SD	Giá trị (tháng)	SD	
<b>Có</b>					>0,05
Can thiệp	20,9	3,04	16,0	4,85	
Đối chứng	13,0	2,27	8,0	2,19	
Chung	18,3	2,16	12,0	2,80	
<b>Không</b>					>0,05
Can thiệp	20,9	3,38	20,0	4,64	
Đối chứng	13,8	3,46	9,0	4,78	
Chung	18,1	2,76	14,0	4,54	

**Nhận xét:**

- Ở nhóm bệnh nhân có di căn hạch cổ, thời gian sống không tiến triển trung vị là 16 tháng ở nhóm can thiệp, so với 8 tháng ở nhóm đối chứng.
- Ở nhóm bệnh nhân không di căn hạch cổ, thời gian sống không tiến triển trung vị là 20 tháng ở nhóm can thiệp, so với 9 tháng ở nhóm đối chứng.
- Theo tình trạng di căn hạch cổ, khác biệt về sống không tiến triển ở hai nhóm không có ý nghĩa thống kê.

### 3.2.5.6. Đánh giá thời gian sống không tiến triển theo độ mô học



**Biểu đồ 3.10. Thời gian sống không tiến triển ở BN độ mô học cao của hai nhóm**

#### Nhận xét:

- Tỷ lệ sống không tiến triển 12 tháng của nhóm can thiệp là 68%.
- Tỷ lệ sống còn không tiến triển 12 tháng của nhóm đối chứng là 30%.
- Khác biệt về sống còn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

### 3.2.6. Phân tích đa biến về thời gian sống toàn bộ

**Bảng 3.26. Các biến số ảnh hưởng lên kết quả sống toàn bộ**

Yếu tố ảnh hưởng	Nhóm CT (p)	Nhóm ĐC(p)	Hai nhóm (p)
Tuổi (<55/ ≥55)	0,488	0,412	0,628
T (T3/T4)	0,051	0,048	0,017
N (N0/N1-3)	0,013	0,238	0,012
Giai đoạn (III/IV)	0,934	0,165	0,252
Vị trí (ngoài họng/họng)	0,252	0,323	0,165
Độ mô học (1/2-3)	0,115	0,285	0,552

**Nhận xét:**

- Ở cả hai nhóm: T, N là các yếu tố ảnh hưởng lên sống toàn bộ của BN
- Nhóm can thiệp: N là yếu tố ảnh hưởng lên sống còn của BN, T cũng có xu thế ảnh hưởng nhưng chưa thật thuyết phục với  $p=0,051$
- Nhóm đối chứng: T là yếu tố ảnh hưởng lên sống còn với  $p=0,048$

**3.3. Đánh giá các tác dụng không mong muốn sớm****3.3.1. Phản ứng do truyền kháng thể đơn dòng****Bảng 3.27. Phản ứng do truyền kháng thể đơn dòng**

<b>TDKMM</b>	<b>Can thiệp (N)</b>	<b>Đối chứng (N)</b>	<b>Tổng (N)</b>
<b>Đau đầu</b>	2	0	2
<b>Nóng bừng</b>	2	0	2
<b>Ngứa</b>	2	0	2
<b>Sốt</b>	0	0	0
<b>Run</b>	0	0	0
<b>Shock truyền</b>	0	0	0
<b>Tổng</b>	43	44	87

**Nhận xét:**

- Các phản ứng do truyền kháng thể đơn dòng rất ít gặp, chỉ 2/43 trường hợp ở nhóm can thiệp có xảy ra đau đầu, nóng bừng, ngứa.
- Không có trường hợp nào xảy ra shock.

### 3.3.2. Độc tính trên hệ tạo huyết

**Bảng 3.28. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết**

Tác dụng không mong muốn	Độ I, II, III, IV			Độ III, IV		
	CT (%)	ĐC (%)	P	CT (%)	ĐC (%)	P
Giảm BC hạt	21	31,8	>0,05	0,0	0,0	-
Giảm Hgb	30,2	38,7	>0,05	0,0	2,3	-
Giảm tiểu cầu	2,3	6,8	-	0,0	0,0	-

#### Nhận xét:

- Độc tính thường gặp nhất là giảm Hgb với 30,2% ở nhóm can thiệp và 38,7% ở nhóm đối chứng. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .
- Giảm bạch cầu hạt chiếm tỷ lệ 21% ở nhóm can thiệp và 31,8% ở nhóm đối chứng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .
- Giảm tiểu cầu gặp với tỷ lệ thấp ở cả hai nhóm.
- Độc tính huyết học độ III, IV chiếm tỷ lệ rất thấp.

### 3.3.3. Độ tính ngoài hệ tạo huyết

**Bảng 3.29. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết**

Tác dụng không mong muốn	Độ I, II, III, IV			Độ III, IV		
	CT (%)	ĐC (%)	p	CT (%)	ĐC (%)	p
Buồn nôn	37,2	36,4	>0,05	0,0	2,3	-
Nôn	39,5	45,5	>0,05	0,0	2,3	-
Suy thận				2,3	0	-
Tăng men gan	11,6	6,8	-	0,0	0,0	-
Viêm niêm mạc	88,4	88,6	>0,05	25,6	20,5	>0.05
Viêm da vùng xạ	60,5	50,0	>0,05	2,3	0,0	-
Ban da	4,7	0,0	-	0,0	0,0	-

#### Nhận xét:

- Nôn và buồn nôn chiếm tỷ lệ 36% đến 45% ở hai nhóm, hầu hết là ở mức độ nhẹ, khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm.
- Suy thận chỉ gặp ở 1 trường hợp thuộc nhóm can thiệp, chiếm tỷ lệ 2,3% trên tổng số 43 BN thuộc nhóm này.
- Tăng men gan chiếm tỷ lệ thấp ở cả hai nhóm, tương ứng là 11,6% và 6,8%.
- Viêm niêm mạc chiếm tỷ lệ cao, tương ứng ở hai nhóm là 88,4% và 88,6%. Độ III, IV chiếm tỷ lệ tương ứng là 25,6% và 20,5%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê.
- Viêm da vùng chiếu xạ cũng chiếm tỷ lệ cao với 60,5% ở nhóm can thiệp và 50% ở nhóm đối chứng. Tuy nhiên chỉ có 1 trường hợp ở nhóm can thiệp có viêm da nặng.
- Ban da chỉ xảy ra ở nhóm can thiệp, ở mức độ nhẹ, chiếm tỷ lệ 4,7%.

### 3.3.4. Ảnh hưởng lên quá trình điều trị của tác dụng không mong muốn

**Bảng 3.30. Trì hoãn điều trị do tác dụng không mong muốn**

<b>Thời gian trì hoãn điều trị</b>	<b>Can thiệp (N)</b>	<b>Đối chứng (N)</b>
Dưới 1 tuần	37 (86%)	40 (90,1%)
1 – 2 tuần	4	4
2-3 tuần	2	0
Dừng điều trị	0	0
Tử vong	0	0
<b>Tổng</b>	<b>43</b>	<b>44</b>

#### **Nhận xét:**

- Không có dừng hoặc tử vong gây ra bởi các tác dụng không mong muốn của điều trị.
- Phần lớn là điều trị đúng chu kỳ hoặc trì hoãn điều trị dưới 1 tuần.

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm chung

UTĐC khá thường gặp, đứng hàng thứ năm trong số các bệnh UT trên toàn thế giới, ước tính nửa triệu ca mắc mới mỗi năm. Mặc dù về dịch tễ có sự khác biệt về mô hình mắc bệnh theo vị trí giải phẫu đầu cổ, nhưng lại có mối tương đồng nhất định về yếu tố bệnh sinh. Theo nhiều nghiên cứu, UT biểu mô vảy vùng đầu cổ được hình thành từ những biến đổi lâu ngày của niêm mạc đường hô hấp, tiêu hóa trên do các nguyên nhân khác nhau tùy theo từng vùng địa lý. Ba yếu tố bệnh sinh được nhắc đến nhiều nhất là thuốc lá, rượu, vi rút HPV. Nghiện thuốc lá có thể làm tăng 5-25 lần nguy cơ mắc UTĐC [57]. Trong đó số lượng thuốc sử dụng, tuổi bắt đầu hút cũng như thời gian sử dụng là những yếu tố quan trọng làm tăng nguy cơ mắc UT. Theo một nghiên cứu, lượng thuốc hút trên 1 bao/ ngày làm tăng nguy cơ mắc UTĐC lên 13 lần. Tuổi bắt đầu hút thuốc dưới 18 tuổi và thời gian hút trên 35 năm là những yếu tố quan trọng làm tăng nguy cơ [58]. Tiêu thụ rượu là một yếu tố nguy cơ độc lập. Theo hầu hết các nghiên cứu, nguy cơ phát triển UTĐC phụ thuộc rất nhiều vào mức độ và thời gian sử dụng rượu [57],[58]. Chính bởi những yếu tố nguy cơ thường gặp này giải thích về tuổi mắc bệnh thường ở độ tuổi trung niên trở lên và nam giới chiếm tỷ lệ chủ yếu. Tuy nhiên, do thói quen hút thuốc và uống rượu có phần tăng lên ở phụ nữ tại một số nơi trên thế giới nên tỷ lệ nữ mắc bệnh ngày càng tăng.

Trong 87 BN thuộc hai nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hút thuốc và uống rượu tương đối cao. Tỷ lệ hút thuốc ở hai nhóm tương ứng là 69,8% và 70,5%. Tỷ lệ uống rượu ở hai nhóm tương ứng là 65,1% và 70,5%. Trong số các BN này, phần lớn là có thời gian sử dụng trên 10 năm. Cả về tỷ



lệ BN hút thuốc, uống rượu, cũng như thời gian sử dụng không thấy có khác biệt giữa hai nhóm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở cả hai nhóm, nhóm tuổi thường gặp nhất là 50-59 tuổi với phần lớn là các bệnh nhân trên 40 tuổi, tuổi trung bình nhóm can thiệp là  $53,1 \pm 8,67$  (30-75); nhóm đối chứng là  $52,9 \pm 7,55$  (37-73). Một số nghiên cứu trong nước về UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ cũng thấy có sự tương ứng về tuổi. Trong nghiên cứu của tác giả Trần Bảo Ngọc, tuổi trung bình là 54,5 [59]. Các nghiên cứu trong nước khác cũng cho thấy không có sự khác biệt về tuổi giữa các vị trí khác nhau của UT đầu cổ [60],[61],[62]. Và cũng tương tự như kết quả của các nghiên cứu này, nam giới chiếm phần chủ yếu trong tất cả các nhóm bệnh nhân với trên 90% số trường hợp. Do đặc điểm về sinh bệnh học đã phân tích, hút thuốc và uống rượu là hai yếu tố nguy cơ chính của bệnh, giải thích tại sao tỷ lệ nữ mắc bệnh thấp hơn rất nhiều so với nam. Tuy nhiên, do có sự gia tăng về số lượng phụ nữ hút thuốc, uống rượu, đặc biệt là ở các nước phát triển, nên số lượng phụ nữ mắc bệnh ở các quốc gia này cũng gia tăng.

Về thời gian phát hiện bệnh cho thấy ở cả hai nhóm, đa số các BN được phát hiện trong vòng 6 tháng. Tuy nhiên, số liệu này phụ thuộc lớn vào việc khai thác thông tin của người bệnh nên chỉ có tính chất tương đối.

Các dấu hiệu cơ năng thường gặp là đau (73%), nuốt vướng (58,6%), khàn tiếng (20,7%), ngoài ra có thể có ho, khó thở, khạc máu, nói khó. Các triệu chứng nói lên ảnh hưởng của bệnh lên toàn thân chiếm tỷ lệ khá cao như gày sút (35,6%), chán ăn (24,1%) cho thấy ở giai đoạn này triệu chứng toàn thân khá thường gặp. Tỷ lệ của các triệu chứng cơ năng và toàn thân tương tự nhau giữa hai nhóm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn đưa vào những bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS từ 0 đến 2. Tuy nhiên, phần lớn số bệnh nhân ở cả hai nhóm có chỉ số toàn trạng PS là 0 và 1. Chỉ có 9,3% ở

nhóm đối chứng và 11,4% số trường hợp ở nhóm can thiệp có chỉ số toàn trạng là 2. Mục đích của tiêu chí về chỉ số toàn trạng cao là để các BN ở cả hai nhóm có đủ điều kiện về thể chất để tham gia đầy đủ liệu trình hóa, xạ trị. Tỷ lệ mắc bệnh phối hợp chỉ chiếm 20,9% ở nhóm can thiệp và 13,6% ở nhóm đối chứng. Đây phần lớn là các bệnh lý hô hấp, tim mạch, nội tiết, ở mức độ nhẹ đến vừa, không ảnh hưởng đến việc lựa chọn phác đồ cũng như liệu trình điều trị.

Vị trí u được xác định rõ là nơi xuất phát của khối u. Tuy nhiên, đây là giai đoạn lan tràn tại chỗ, tại vùng, phần lớn các trường hợp khối u có kích thước lớn nên việc xác định chính xác vị trí khởi điểm của khối u có thể gặp khó khăn. Chính vì vậy, chúng tôi xếp các BN vào 3 nhóm vị trí chính mà có thể phân định một cách chính xác và rõ ràng, đó là khoang miệng, họng miệng và nhóm hạ họng - thanh quản. Theo đó, vị trí u ở hạ họng - thanh quản chiếm tỷ lệ cao nhất, với 51,2% ở nhóm can thiệp và 47,8% ở nhóm đối chứng. Ung thư khoang miệng chiếm vị trí thứ hai với 25,6% ở nhóm can thiệp và 34% ở nhóm đối chứng. UT họng miệng ít gặp hơn cả với tỷ lệ ở hai nhóm lần lượt là 23,2% và 18,2%. Xét về vị trí u, chúng tôi thấy có sự tương đồng giữa hai nhóm nghiên cứu.

Phần lớn khối u có kích thước 3-4cm đường kính lớn nhất với tỷ lệ ở hai nhóm lần lượt là 65,1% và 72,7%. Thứ hai là khối u có kích thước 2-3cm chiếm tỷ lệ là 23,3% ở nhóm can thiệp và 22,7% ở nhóm đối chứng. Đây là kích thước đo được trên lâm sàng, qua nội soi và chẩn đoán hình ảnh như CT scanner hay MRI. Kích thước lớn, kèm theo với xâm lấn rộng tại chỗ, hầu hết các trường hợp đều xếp T4A (46,5% và 45,5%) hoặc T4B (20,9% và 15,9%). T3 gặp ở 1/3 số trường hợp (30,2% và 36,4% lần lượt ở nhóm can thiệp và đối chứng). Chỉ 1 BN ở mỗi nhóm xếp T2. Khác biệt về kích thước khối u và T giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Di căn hạch chiếm tỷ lệ cao với 69,8% ở nhóm can thiệp và 63,6% ở nhóm đối chứng. Vị trí di căn hạch hay gặp nhất là ở nhóm 1, chiếm tỷ lệ ở nhóm can thiệp và đối chứng lần lượt là 56,7% và 67,9%. Kích thước hạch 1-6cm chiếm chủ yếu với 60% ở nhóm can thiệp và 64,3% ở nhóm đối chứng. Hạch trên 6cm chiếm tỷ lệ lần lượt là 20% và 14,3%. Trong các trường hợp có di căn hạch, tỷ lệ các trường hợp có hạch đối bên là 23,3% ở nhóm can thiệp và 21,4% ở nhóm đối chứng. Tỷ lệ N0-3 ở nhóm can thiệp lần lượt là 30,2%; 27,9%; 27,9%; 14% so với ở nhóm chứng là 36,4%; 27,3%; 27,3%; 9,1%. Không có khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm về các đặc điểm di căn hạch.

Do đặc điểm khối u cũng như đặc điểm di căn hạch của hai nhóm có sự tương đồng nên giai đoạn bệnh cũng tương tự nhau giữa hai nhóm. Ở nghiên cứu này giai đoạn bệnh được đánh giá theo AJCC năm 2002 do thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Với tiêu chuẩn chọn là UTĐC lan rộng tại vùng, ở cả hai nhóm, giai đoạn IV chiếm chủ yếu với giai đoạn IVA chiếm tỷ lệ cao nhất (51,1% ở nhóm can thiệp và 43,2% ở nhóm đối chứng), giai đoạn IVB chiếm 32,6% ở nhóm can thiệp và 25% ở nhóm đối chứng. Giai đoạn III chiếm tỷ lệ thấp nhất ở cả hai nhóm.

Ở cả hai nhóm, độ mô học 2 chiếm tỷ lệ chủ yếu. Độ 1 và độ 3 chỉ gặp với một tỷ lệ nhỏ, khoảng 12-20% các trường hợp. Kết quả này phù hợp với kết luận trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Thành về khảo sát độ mô học của UTBM tế bào vảy ở hốc miệng [63]. Khác biệt ở hai nhóm về tỷ lệ các độ mô học không có ý nghĩa thống kê.

Các đặc điểm về tuổi, giới, cũng như đặc điểm khối u và tình trạng căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của một nghiên cứu trước đó cũng trên nhóm đối tượng là các UTĐC không mổ được giai đoạn III, IVA, IVB của tác giả Ngô Thanh Tùng. Trong nghiên cứu này, u ở khoang miệng chiếm 24,6%, ở họng miệng chiếm 29%, ở hạ họng - thanh quản hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 46,4%. Tỷ lệ T1 đến T4 lần lượt là: 2,9%,

8,7%, 20,3%, 68,1%. Tỷ lệ N0 đến N3 lần lượt là: 29%, 23,2%, 30,4%, 17,4%. Giai đoạn IVA,B chiếm chủ yếu với 89,9% các trường hợp, giai đoạn III chỉ chiếm 10,1%. Độ mô học II chiếm tỷ lệ chủ yếu [62].

Như vậy, với đặc điểm chung về tuổi, giới, sử dụng thuốc lá và rượu, tiền sử bệnh tật, thể trạng chung cũng như những đặc điểm bệnh học về u, hạch, giai đoạn bệnh tương đồng giữa hai nhóm, việc đánh giá, so sánh kết quả và độc tính của điều trị là hoàn toàn cho phép.

#### **4.2. Phương pháp điều trị**

Cho tới thời điểm hiện tại, điều trị UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ giai đoạn lan rộng tại vùng (III, IVA, IVB) không mô được dựa vào hai phương pháp chủ yếu là XT và HT. Tuy nhiên, việc phối hợp hai phương pháp này như thế nào còn dựa vào vị trí tổn thương, thể trạng người bệnh và từng cơ sở điều trị.

Vai trò của hóa xạ trị đồng thời đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng lớn bởi hiệu quả cao và độ dung nạp tốt nên đã trở thành điều trị chuẩn đối với giai đoạn này ở những hướng dẫn điều trị uy tín trên thế giới. Gần đây nhất, phân tích gộp MACH-NC một lần nữa khẳng định hiệu quả làm giảm 19% nguy cơ tử vong với khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,0001$  so với HT tấn công trước XT [64]. Kết hợp đồng thời với XT, thay thế cho công thức HT cổ điển là Cisplatin  $100\text{mg}/\text{m}^2$  ngày 1, 22, 43, liều  $30\text{-}40\text{mg}/\text{m}^2$  hàng tuần cho phép đảm bảo hiệu quả điều trị với độ dung nạp tốt [65],[66]. XT phối hợp với tổng liều 70Gy, 2Gy/ngày vẫn được khẳng định về hiệu quả và tính dung nạp so với những thay đổi về liều và phân liều khác [67],[68].

Trừ UT hạ họng, HT tân bổ trợ đóng vai trò quan trọng trong việc nâng cao tỷ lệ bảo tồn thanh quản ở những trường hợp có chỉ định phẫu thuật, chỉ

định này chưa chứng minh được hiệu quả trong điều trị UT ở các vị trí còn lại so với hóa - xạ trị đồng thời [69]. Tại Việt Nam, đã có một số đánh giá về hiệu quả của hóa trị tân bổ trợ đối với UTBM tế bào vảy đầu cổ ở một số vị trí nhất định với số lượng BN không nhiều. Qua đó cho thấy tỷ lệ đáp ứng dao động 60-81%, trong đó đáp ứng hoàn toàn 7-26% tùy vị trí [28],[29],[70],[71],[72]. Tuy nhiên, độc tính điều trị không hề thấp cũng như thời gian điều trị kéo dài đã làm cho tỷ lệ BN bỏ dở điều trị rất cao, và do đó HT tân bổ trợ trở nên ngày càng ít được lựa chọn [29],[60].

Việc kết hợp thêm kháng thể đơn dòng kháng EGFR vào XT hoặc HXT chuẩn đã có bằng chứng cho thấy tăng hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn ở mức chấp nhận được [10],[12],[36].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu đều được đánh giá, xác định về chẩn đoán, xác chẩn bằng mô bệnh học. Là một trung tâm ung thư đầu ngành, đánh giá giai đoạn được thực hiện dựa trên khám lâm sàng bởi các bác sỹ chuyên khoa, và các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng tiên tiến, hiện đại, có độ chính xác cao. Đặc biệt, tất cả các trường hợp đều được xác định là không còn khả năng phẫu thuật triệt căn, dựa trên đánh giá của các phẫu thuật viên giàu kinh nghiệm nên có độ tin cậy cao. Chính bởi vậy, việc điều trị của cả hai nhóm dựa trên hóa xạ trị đồng thời với cisplatin  $30\text{mg}/\text{m}^2$  hàng tuần và xạ trị tổng liều 70Gy, phân liều 2Gy/ngày. Đây là công thức điều trị chuẩn hiện nay ở giai đoạn này với hiệu quả điều trị cao và độ dung nạp tốt như đã trình bày ở trên. BN được chia thành hai nhóm có và không kết hợp thêm với Nimotuzumab, một kháng thể đơn dòng kháng EGFR và được so sánh về kết quả điều trị cũng như độc tính của phác đồ.

### **4.3. Kết quả điều trị**

#### **4.3.1. Đáp ứng điều trị**

Đáp ứng điều trị được đánh giá dựa trên tiêu chuẩn đáp ứng của khối u đặc RECIST 1.0 [73]. Theo đó, chúng tôi xác định tổn thương đích trước khi điều trị để đánh giá đáp ứng. Tổn thương đích là những tổn thương đo được trên lâm sàng, qua nội soi hay qua các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như CT scan, MRI. Số tổn thương đích chúng tôi chọn tối đa là 3, ưu tiên chọn cả u và hạch nếu có thể. Đánh giá đáp ứng dựa trên thay đổi tổng các đường kính lớn nhất của các tổn thương đích và sự có hay không xuất hiện các tổn thương mới. Tuy nhiên, nhằm đánh giá cụ thể hơn, chúng tôi cũng đưa ra những kết quả về mức độ đáp ứng riêng của u và hạch.

Đáp ứng khối u của cả hai nhóm là 80,5%, với 48,3% đáp ứng hoàn toàn và 32,2% một phần. Đáp ứng hạch của hai nhóm là 82,8%, trong đó 39,7% đáp ứng hoàn toàn và 43,1% đáp ứng một phần. Đáp ứng chung của hai nhóm là 78,2% với 41,4% đáp ứng hoàn toàn và 36,8% đáp ứng một phần. Theo Krishnamurthy, trong số 40 BN được điều trị hóa xạ có hoặc không có Nimotuzumab, 34 trường hợp có đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn, chiếm tỷ lệ 85%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 32 trường hợp, chiếm tỷ lệ 80%[12]. Tỷ lệ đáp ứng của nghiên cứu này cao hơn một chút so với trong nghiên cứu của chúng tôi với khác biệt rõ rệt là tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn. Nguyên nhân có thể là do trong nghiên cứu này, nhóm tác giả chỉ thu nhận giai đoạn III, IVA (T1-4a, N0-2), loại đi T4b, N3, là những trường hợp u lớn và xâm lấn rộng, kích thước hạch lớn trên 6 cm, do vậy có đáp ứng khó khăn với điều trị tia xạ, hoặc hóa xạ trị. Một số nghiên cứu trong nước cũng đề cập đến tỷ lệ đáp ứng với điều trị hóa xạ nhưng là đối với một số vị trí u cụ thể như UT hạ họng thanh quản, UT amydan. Theo Ngô Thanh Tùng, tỷ lệ đáp ứng u lên đến 100% (đáp ứng hoàn toàn và một phần lần lượt là 71,7% và 28,3%), đáp ứng

hạch cũng cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ là 95,4% (62,8% đáp ứng hoàn toàn và 32,6% đáp ứng một phần)[26]. Trong nghiên cứu này, việc đánh giá đáp ứng được tiến hành ngay sau điều trị, có kiểm tra lại sau kết thúc điều trị 4 tuần. Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc đánh giá đáp ứng được theo dõi muộn hơn nhằm đánh giá được hết hiệu quả của việc DT tia xạ. Theo tác giả Lâm Đức Hoàng, UT amydan đạt đáp ứng cao sau điều trị hóa xạ trị với 80% đáp ứng một phần và 19% đáp ứng hoàn toàn [61]. Một mặt vì trong nghiên cứu này, các BN chủ yếu ở giai đoạn III, IVA, mặt khác UT amydan vẫn được xem là UT có kết quả điều trị cao trong nhóm UT biểu mô vảy vùng đầu cổ.

Việc kết hợp thêm mAb kháng EGFR vào XT làm tăng tỷ lệ đáp ứng trên nhiều nghiên cứu [13],[74],[75]. Theo tác giả Rodríguez, đáp ứng hoàn toàn của nhóm BN điều trị kết hợp Nimotuzumab với XT là 59,5%, so với nhóm XT - giả dược là 34,2%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,028$  cho thấy việc kết hợp thêm Nimotuzumab làm tăng đáp ứng hoàn toàn so với nhóm XT đơn thuần [36]. Tương tự như vậy, trong nghiên cứu của Krishnamurthy và cs, Nimotuzumab làm tăng đáp ứng hoàn toàn một cách có ý nghĩa khi kết hợp với XT (76% so với 37%,  $p=0,023$ ) [12].

Ở giai đoạn tái phát và di căn, khi kết hợp với hóa trị có platinum, mAb kháng EGFR cũng cho kết quả vượt trội về tỷ lệ đáp ứng. Nghiên cứu của Burtness và cs so sánh hiệu quả của Cetuximab khi kết hợp với Cisplatin trong DT bước 1 giai đoạn tái phát và di căn, chỉ ra tỷ lệ đáp ứng với nhóm có Cetuximab là 26% so với 10% ở nhóm còn lại [76]. Trong một thử nghiệm lâm sàng pha III trên 442 bệnh nhân UTĐC tái phát, di căn, các tác giả cũng chỉ ra một tỷ lệ đáp ứng hơn hẳn ở nhóm có kết hợp Cetuximab vào HT so với HT đơn thuần (36% so với 20%,  $p<0,001$ ) [32],[34].

Ngoài ra, Nimotuzumab cũng làm tăng tỷ lệ đáp ứng khi phối hợp với HXT trong nghiên cứu của Krishnamurthy và cs. Với 20 Bn mỗi nhóm, khi kết hợp thêm Nimotuzumab, đáp ứng toàn bộ (bao gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần) lên đến 100%, so với 70% ở nhóm hóa xạ trị đơn thuần,  $p=0,02$  [12].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đáp ứng u của nhóm can thiệp và đối chứng lần lượt là 90,6% và 70,4%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,029$ . Tỷ lệ đáp ứng hạch và đáp ứng chung cao hơn ở nhóm can thiệp so với nhóm đối chứng, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cũng có phần cao hơn ở nhóm can thiệp nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Với những tổn thương lan rộng, giai đoạn IV, di căn hạch việc đáp ứng với điều trị thường rất khó khăn, do vậy tỷ lệ đáp ứng thường thấp và rất ít khi đạt được đáp ứng hoàn toàn cũng như thời gian duy trì đáp ứng ngắn. Tuy nhiên, đây lại là những trường hợp cho thấy kết hợp với mAb kháng EGFR có hiệu quả rõ rệt hơn so với điều trị hóa, xạ đơn thuần [10],[32],[34].

Ngoài ra, theo các nghiên cứu này, một số yếu tố khác cũng cho thấy làm tăng hiệu quả rõ rệt của việc kết hợp với mAb đó là tuổi dưới 65, chỉ số toàn trạng Karnofsky cao trên 90, tỷ lệ % tế bào có EGFR dương tính không quá 40% hoặc 50%.

UTĐC có liên quan đến HPV thường gặp ở vùng amydan và gốc lưỡi. Ở Mỹ và các nước Tây Âu, nhiễm HPV chiếm tỷ lệ 50% khối u ở vùng này. Nhiễm HPV đã được biết đến như một yếu tố bệnh sinh quan trọng của UTĐC, đặc biệt là UT vùng họng. Biểu hiện của bệnh thường có hạch cổ di căn, đôi khi hạch phát trên một cách rầm rộ, tuy nhiên tỷ lệ di căn xa thấp, đáp ứng ĐT cao, do vậy có tiên lượng tốt hơn những trường hợp không



nhiễm HPV [77],[78]. Mặc dù có một số khác biệt về biểu hiện lâm sàng, mức độ lan rộng, tiên lượng giữa tình trạng nhiễm hay không nhiễm HPV, kế hoạch điều trị không có gì khác biệt tính đến thời điểm này. Tuy nhiên, theo nhiều nghiên cứu, tình trạng dương tính với HPV là yếu tố tiên lượng tốt, ảnh hưởng trực tiếp đến kết quả điều trị [77],[79],[80],[81]. Theo Bonner, UT họng miệng là vị trí có hiệu quả cao nhất khi kết hợp điều trị Cetuximab [10]. Nguyên nhân cũng có thể phần nào liên quan đến tình trạng nhiễm HPV cao ở vùng này. Nghiên cứu của chúng tôi không có điều kiện đánh giá tình trạng nhiễm HPV, tuy nhiên chúng tôi sẽ phân tích hiệu quả của điều trị theo vị trí khối u, đặc biệt là u vùng họng, nơi có tỷ lệ nhiễm HPV được xem là cao nhất.

Bảng 3.11, 3.12, 3.13 chỉ ra những yếu tố bệnh học có ảnh hưởng đến hiệu quả làm tăng tỷ lệ đáp ứng khi kết hợp thêm Nimotuzumab vào phác đồ hóa xạ trị chuẩn, đó là:

- Khối u ở vùng họng tăng tỷ lệ đáp ứng u và đáp ứng chung.
- T4A,B tăng tỷ lệ đáp ứng u.
- Độ mô học 2,3 tăng tỷ lệ đáp ứng u.
- Giai đoạn IVA,B tăng tỷ lệ đáp ứng u, hạch, đáp ứng chung.

Từ những kết quả này, chúng tôi mong muốn sẽ đem lại cho các nhà lâm sàng một cái nhìn khách quan về việc điều trị kết hợp và phần nào giúp ích cho việc lựa chọn phác đồ DT hợp lý.



**Hình 4.1. Minh họa lâm sàng 4**

*(BN Phan Văn H, 38 tuổi, UT hạ họng, đáp ứng một phần sau điều trị)*

#### **4.3.2. Tỷ lệ tái phát và di căn**

UTBM tế bào vảy thường có tiên lượng xấu vì đáp ứng kém với hóa xạ trị và thời gian đáp ứng thường không kéo dài. Theo Denis F và cs, trong nghiên cứu pha 3 đa trung tâm trên 226 BN UT họng miệng giai đoạn III, IV, tỷ lệ kiểm soát tại vùng chỉ đạt 48% ở nhóm hóa xạ và 25% ở nhóm XT đơn thuần [82].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau khi kết thúc điều trị, BN được hẹn khám lại định kỳ, qua đó theo dõi tình trạng bệnh, những biến chứng muộn của ĐT. Thời gian theo dõi trung bình của 87 BN là 27,4 tháng (11,8- 40,2), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm.

Qua thời gian theo dõi, có 17 BN tái phát ở nhóm can thiệp chiếm 39,5%; 24 BN tái phát ở nhóm đối chứng chiếm 54,5%; khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,038$ .

Trong các trường hợp tái phát ở cả hai nhóm, tỷ lệ tái phát ở u chiếm tỷ lệ cao. Chỉ có 1 trường hợp ở cả hai nhóm tái phát đơn thuần tại hạch.

Tỷ lệ tái phát giảm dần theo thời gian, phần lớn tái phát xảy ra trong năm đầu tiên.

Ngoài ra, ở cả hai nhóm, tỷ lệ di căn chiếm tỷ lệ tương đương, khoảng 13,5%-14% các trường hợp. Vị trí di căn phần lớn là ở phổi, tiếp đến là ở gan, xương,..

Kết quả này cho thấy một thực tế hết sức khó khăn của điều trị bởi thời gian kéo dài đáp ứng thường ngắn ở UTĐC lan rộng tại chỗ, tại vùng, đặc biệt là trong nhóm BN mà giai đoạn IV chiếm tỷ lệ cao như trong nghiên cứu này.

### ***4.3.3. Tỷ lệ sống còn***

UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ là UT có tiên lượng xấu, đặc biệt là ở giai đoạn lan rộng tại vùng không có khả năng phẫu thuật được. Để cải thiện kết quả điều trị, nhiều nghiên cứu đã tập trung vào hai khía cạnh chính, đó là thay đổi phương thức chiếu xạ và kết hợp thêm hóa trị vào XT. Qua đó cho thấy hầu hết các phác đồ HT khi kết hợp vào XT chuẩn hoặc XT tăng phân liều đều có hiệu quả hơn so với XT đơn thuần. Theo tác giả Bourhis J và cs, XT tăng phân liều làm tăng tỷ lệ kiểm soát tại vùng so với XT chuẩn, nhưng không làm tăng tỷ lệ sống còn một cách có ý nghĩa, và làm tăng độc tính cấp của XT [83]. Theo Budach W và cs, HT làm tăng thêm 12 tháng sống còn so với XT đơn thuần. Cũng theo tác giả này, hiệu quả cao nhất là phác đồ có 5FU, kể đến lần lượt là các phác đồ có Cisplatin, carboplatin, mitomycin C, với thời gian cải thiện về sống còn so với XT lần lượt là 24 tháng, 16,8 tháng, 6,7 tháng, và 4 tháng [84]. Kết luận này được khẳng định thêm bởi các nghiên cứu của Bensadoun RJ, cho thấy khi kết hợp với HT, kết quả ĐT tăng lên từ 21% sống còn toàn bộ, và 25,2% sống còn không tiến triển 3 năm thành 37,8% và 48,2%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [85]. Tương tự như vậy, Jeremic B cũng chỉ ra hiệu quả của việc điều trị kết hợp hóa trị cisplatin liều thấp hàng ngày vào XT tăng phân liều bằng việc tăng có ý nghĩa sống còn toàn bộ, sống còn không tiến triển, bên cạnh đó cũng không làm tăng độc tính cấp

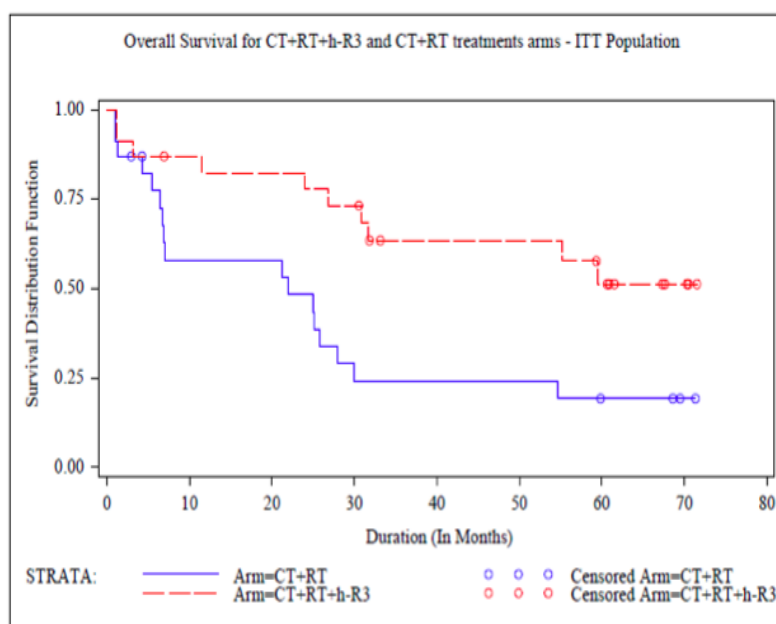
và muộn như các phác đồ HT kết hợp platinum và 5FU [86]. Nghiên cứu của Brizel và cs tuy không chỉ ra ưu thế vượt trội về sống còn của việc ĐT kết hợp bởi khác biệt về sống còn toàn bộ và sống còn không tiến triển 3 năm không có ý nghĩa thống kê nhưng cũng chỉ ra lợi ích của việc kết hợp thêm HT vào XT tăng phân liều do làm tăng tỷ lệ kiểm soát tại vùng [87]. Dựa vào kết quả những nghiên cứu sẵn có này, nghiên cứu của chúng tôi đánh giá hiệu quả khi kết hợp thêm một chế phẩm sinh học là mAb kháng EGFR vào hóa xạ đồng thời với Cisplatin hàng tuần liều nhỏ và XT chuẩn.

Theo kết quả nghiên cứu, ưu thế về sống còn toàn bộ đã khẳng định lợi ích của việc kết hợp thêm mAb kháng EGFR. Cụ thể là tỷ lệ sống còn 12 tháng và 24 tháng là 75,1% và 48% ở nhóm can thiệp so với 54,4% và 29% ở nhóm đối chứng, sống còn trung vị lần lượt là 20 tháng ở nhóm can thiệp và 13 tháng ở nhóm đối chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,015$ . Kết quả này được lặp lại đối với sống còn không tiến triển. Qua đó cho thấy tỷ lệ sống còn không tiến triển của hai nhóm ở thời điểm 12 và 24 tháng lần lượt là 64,2% và 37,4% ở nhóm can thiệp so với 39,5% và 21,3% ở nhóm đối chứng, khác biệt của hai nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p=0,016$ .

Hơn 90% UTBM tế bào vảy của đầu cổ có bộc lộ thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (epidermal growth factor receptor - EGFR) [6]. Sự bộc lộ thụ thể này thường liên quan với một kết quả điều trị và sống thêm kém [7],[8]. Các tác nhân chặn EGFR làm tăng nhạy cảm của khối u với tia xạ và tăng hiệu quả của hoá trị liệu trên các nghiên cứu tiền lâm sàng. Một số thử nghiệm lâm sàng lớn đã chỉ ra hiệu quả của các mAb kháng EGFR khi kết hợp vào XT hoặc hóa xạ trị chuẩn. Theo Bonner JA và cs, kết hợp Cetuximab vào XT tăng sống còn trung vị từ 29,3 tháng lên 49 tháng, giảm tử vong 27% với  $p=0,018$ ; sống còn 5 năm toàn bộ từ 36,4% lên 45,6%; sống còn không tiến triển trung vị tăng từ 12,4 tháng lên 17,1 tháng ( $p=0,006$ ); tỷ lệ sống không tiến triển ở

hai năm tăng từ 37% lên 46% [10],[88]. Trong nghiên cứu của mình, Rodríguez MO và cs kết hợp thêm mAb Nimotuzumab vào XT cũng thấy kết quả tương tự với sống thêm trung bình và trung vị của nhóm điều trị kháng thể là 21,71 và 12,5 tháng; của nhóm giả dược là 17,71 và 9,47 tháng [36]. Như vậy có thể nói việc làm tăng hiệu quả khi kết hợp thêm mAb kháng EGFR là rõ ràng. Kết quả sống còn toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu của Bonner được giải thích là do đối tượng nghiên cứu khác nhau về vị trí u ( nghiên cứu của Bonner không có UT khoang miệng), cũng như về giai đoạn bệnh, trong nghiên cứu của Bonner không lấy vào giai đoạn IVB, là giai đoạn u lan rộng, hạch lớn, đáp ứng ĐT hết sức khó khăn và kết quả ĐT kém.

Đối với việc kết hợp mAb kháng EGFR vào phác đồ hóa xạ trị, một nghiên cứu cũng cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi, đó là nghiên cứu pha II của Krishnamurthy R và cs [12],[89]. Qua đó sống còn 2 năm là 39,13 % ở nhóm đối chứng và 76,28% ở nhóm kết hợp thêm kháng thể,  $p=0,007$ . Sống còn trung bình là 23,69 tháng tăng lên thành 43,62 tháng khi kết hợp thêm kháng thể [12],[89]. Với tiêu chuẩn loại trừ có giai đoạn IVB, nên nghiên cứu này có kết quả sống còn cao hơn. Tuy nhiên, vai trò của Nimotuzumab khi kết hợp với hóa xạ trị chuẩn cũng được khẳng định tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi.



**Biểu đồ 4.1. Kết quả thời gian sống toàn bộ theo Krishnamurthy [12][89]**

Tuy nhiên, hiệu quả của phác đồ mAb kháng EGFR - hóa xạ trị không được khẳng định trong nghiên cứu mang số hiệu RTOG 0522 của Ang KK và cs. Trong thời gian từ 11/2005 đến 3/2009, 895 BN được chia thành hai nhóm để đánh giá. Bước đầu cho thấy không có sự khác biệt về sống còn và sống còn không tiến triển. Kết quả này được giải thích là do kháng thể đơn dòng Cetuximab dùng trong phác đồ bộ ba có liệu trình quá ngắn để đạt hiệu quả [90].

Tương tự nghiên cứu RTOG 0522, cũng chưa có nghiên cứu nào chỉ ra được ưu thế Cetuximab so với HT khi kết hợp với XT. Theo tác giả Ghi MG, kết hợp cisplatin với XT đem lại nhiều sự hài lòng hơn cho BN và ít bị gián đoạn ĐT do tác dụng phụ mà hiệu quả không thua kém phác đồ cetuximab - XT [91]. Không giống như Nimotuzumab, có vẻ như là Cetuximab chưa khẳng định được tính ưu việt khi so sánh với HT trong phác đồ kết hợp với XT, cũng như với hóa xạ trị. Chúng ta sẽ chờ đợi kết quả cập nhật của nghiên cứu RTOG 0522 và nghiên cứu chưa công bố RTOG 1016 [92].

**Bảng 4.1. Hiệu quả của mAb kháng EGFR khi kết hợp với XT hoặc hóa xạ trị trên sống còn toàn bộ**

Tác giả/NC	Thời gian theo dõi	Nhóm NC (%)	Nhóm chứng (%)	p
Bonner J A [88]	2 năm	62	55	> 0,05
Bonner J A [88]	3 năm	55	45	0,05
Bonner J A [10]	5 năm	45,6	36,4	0,018
RTOG 0522 [90]	2 năm	82,6	79,7	> 0,05
Merlackode S R [89]	30 tháng	69,6	21,8	< 0,02
N T T Hòa	1 năm	75,1	54,4	0,015
N T T Hòa	2 năm	48	29	0,015

**Bảng 4.2. Hiệu quả của mAb kháng EGFR khi kết hợp với XT hoặc hóa xạ trị trên sống còn không tiến triển**

Tác giả/NC	TG theo dõi	Nhóm NC (%)	Nhóm chứng (%)	p
Bonner J A [88]	2 năm	46	37	>0,05
Bonner J A [88]	3 năm	42	31	0,04
RTOG 0522 [90]	2 năm	63,4	64,3	> 0,05
Merlackode S R [89]	30 tháng	56,5	21,7	<0,02
N T T Hòa	1 năm	64,2	39,5	0,016
N T T Hòa	2 năm	37,4	21,3	0,016

Tuổi và thể trạng của người bệnh là những yếu tố quan trọng để lựa chọn liệu trình ĐT thích hợp. Đối với BN cao tuổi, có bệnh phối hợp hoặc thể trạng yếu, việc thực hiện đầy đủ một kế hoạch điều trị kết hợp gặp nhiều khó khăn. Đặc biệt, đối với UTĐC giai đoạn lan tràn tại vùng, việc cung cấp dinh dưỡng không đầy đủ cũng là trở ngại lớn cho điều trị hóa, xạ trị. Chính vì vậy, theo một số tác giả, tuổi và thể trạng là những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Theo Bonner J A, kết hợp thêm Cetuximab vào XT chỉ có lợi ở nhóm BN dưới 65 tuổi và chỉ số toàn trạng KPS 90-100. Đối với BN từ 65 tuổi trở lên hoặc KPS 60-80, XT đơn thuần sẽ có lợi hơn về sống còn toàn bộ [10]. Trong nghiên cứu này, do giới hạn tuổi BN đưa vào nghiên cứu trẻ hơn nên chúng tôi sẽ phân tích ảnh hưởng của nhóm tuổi lên kết quả điều trị theo hai nhóm là dưới 55 tuổi và từ 55 tuổi trở lên. Theo đó:

- Ở nhóm dưới 55: Sống thêm toàn bộ trung vị là 24 tháng ở nhóm can thiệp và 23 tháng ở nhóm đối chứng. Về sống còn không tiến triển: thời gian sống trung vị của nhóm can thiệp là 17 tháng, so với nhóm đối chứng chỉ có 7 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,009$
- Ở nhóm tuổi từ 55 tuổi trở lên: Sống còn toàn bộ và sống còn không tiến triển không khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Như vậy, nhóm BN dưới 55 tuổi có lợi ích về sống còn không tiến triển khi kết hợp thêm kháng thể đơn dòng.

Chỉ số toàn trạng được đánh giá theo độ PS. Trong nghiên cứu này chúng tôi đưa vào những BN có thể trạng tương đối tốt, chỉ số PS từ 0 - 2 để có thể tuân thủ phác đồ ĐT. Kết quả cho thấy phần lớn BN có chỉ số toàn trạng cao 0 và 1 nên chúng tôi không tập trung phân tích kết quả ĐT theo yếu tố này.

Cũng theo tác giả Bonner JA, việc kết hợp thêm Cetuximab chỉ có lợi về sống còn ở nhóm BN nam giới [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số



lượng BN còn hạn chế, nữ giới chiếm số lượng rất ít nên khía cạnh này không được phân tích sâu hơn nữa.

Mặc dù đặc điểm về bệnh học khá giống nhau nhưng đáp ứng và kết quả điều trị của các vị trí u có những điểm riêng [93]. UT họng miệng chiếm tỷ lệ nhiễm HPV cao nhất do vậy cũng là nơi có đáp ứng tốt với ĐT. Theo Bonner JA, UT họng miệng là nơi có hiệu quả cao nhất khi điều trị kết hợp Cetuximab và XT. Kết quả của chúng tôi cho thấy thời gian sống không tiến triển trung vị của UT họng miệng ở nhóm can thiệp và đối chứng có khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,007$ . UT hạ họng - thanh quản cũng thấy ưu thế về sống còn nghiêng về nhóm can thiệp. Trái lại, đối với UT khoang miệng, kết quả sống còn không có khác biệt khi kết hợp thêm Nimotuzumab. Mặc dù không có điều kiện xác định nhiễm vi rút HPV trong các mẫu bệnh phẩm, nhưng tỷ lệ nhiễm HPV cao ở một số vị trí ung thư đầu cổ cũng có thể là một giả thiết giải thích sự khác biệt trong kết quả điều trị như trên.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN có di căn hạch, T4A-B, giai đoạn IV A-B có kết quả ĐT cải thiện rõ khi kết hợp thêm Nimotuzumab vào hóa xạ trị. Đây là những trường hợp có khối u lớn, xâm lấn rộng, hạch dương tính nên có tiên lượng xấu, khó đạt đáp ứng hoàn toàn và dễ tái phát. Chính vì vậy, việc có cải thiện sống còn toàn bộ hoặc sống còn không tiến triển hoặc cả hai đã mở ra một hướng nghiên cứu mới để có phương pháp điều trị thích hợp có thể cải thiện kết quả điều trị cho nhóm BN này. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận định của Bonner JA về cải thiện hiệu quả khi thêm Cituximab vào xạ trị ở nhóm BN có di căn hạch cổ [10].

Độ mô học cao thể hiện mức độ biệt hóa thấp của khối u, thường biểu hiện lâm sàng nặng nề, dễ di căn xa, nhưng lại đáp ứng hơn với hóa, xạ trị. Như đã đề cập đến ở trên, độ mô học 2, 3 có tỷ lệ đáp ứng u tăng có ý nghĩa ở nhóm can thiệp so với đối chứng. Theo nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm

bệnh nhân có độ ác tính trung bình và cao, sống còn toàn bộ ở thời điểm 12 tháng và 24 tháng ở hai nhóm lần lượt là 74,9% và 52,7% ở nhóm can thiệp so với 48,1% và 20,1% ở nhóm đối chứng, khác biệt về sống còn có ý nghĩa thống kê với  $p=0,001$ . Tương tự như vậy, sống còn không tiến triển ở thời điểm 12 tháng của nhóm can thiệp là 68%, của nhóm đối chứng là 30%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,001$ . Theo Vermokken JB, dù là độ mô học nào cũng thấy có lợi ích khi thêm Cetuximab vào hóa trị ở UTĐC giai đoạn muộn [32].

Như vậy, các kết quả cho thấy việc kết hợp thêm kháng thể đơn dòng kháng EGFR vào HXT bước đầu có hiệu quả, thể hiện bằng tỷ lệ sống còn toàn bộ, sống còn không tiến triển tăng một cách có ý nghĩa thống kê ở nhóm can thiệp. Phân tích đơn biến cũng đã chỉ ra một số nhóm bệnh nhân có lợi ích về mặt sống còn khi điều trị kết hợp kháng thể, đó hầu hết là các trường hợp tiên lượng xấu như T4, di căn hạch cổ, giai đoạn IV, độ mô học cao. Đối với những trường hợp này, tỷ lệ đáp ứng u cũng thấy cao hơn có ý nghĩa ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng, nhưng sự khác biệt chưa thật sự thuyết phục đối với đáp ứng hạch và đáp ứng chung. Chúng tôi hy vọng với cỡ mẫu lớn hơn, nghiên cứu sẽ có câu trả lời chính xác hơn về kết quả của điều trị kết hợp kháng thể đơn dòng kháng EGFR với HXT so với HXT chuẩn.

#### ***4.3.4. Tác dụng không mong muốn***

Phương pháp điều trị hóa, xạ trị đồng thời dựa trên nguyên lý là hóa chất có khả năng giảm sự phục hồi tế bào u sau mỗi phân liều XT. Cũng có khả năng HT có thể đưa các tế bào UT vào một pha nhạy cảm xạ hơn của chu kỳ tế bào, hạn chế được sự phục hồi tổn thương gần chết do XT gây nên [94]. Trên thực nghiệm và lâm sàng, những tác nhân có thể làm tăng nhạy cảm của xạ trị bao gồm: Cisplatin, 5FU, Mitomycin C, Hydroxyurea, bleomycin, taxan. Bên cạnh việc kiểm soát tại chỗ và tại vùng, ĐT đồng thời hóa chất và

tia xạ còn kiểm soát vi di căn. Ngoài ra, việc có thể rút ngắn thời gian của liệu trình điều trị so với hóa xạ tuần tự đã làm giảm tỷ lệ BN bỏ điều trị. Tuy nhiên, cũng do kết hợp đồng thời cả hai phương pháp ĐT ung thư, các tác dụng không mong muốn cũng như biến chứng muộn là vấn đề cần được hết sức quan tâm. Đối với điều trị phối hợp phác đồ kết hợp 5FU-platinum, hầu hết các tác giả đều chỉ ra độc tính cao hơn có ý nghĩa so với XT đơn thuần, thậm chí tác giả Taylor chỉ ra tỷ lệ tử vong cao trên số BN nghiên cứu với nhiều nguyên nhân khác nhau [95]. Theo tác giả Calais, ĐT kết hợp phác đồ 5FU-Carbopatin với XT cho thấy độc tính cấp tăng đáng kể, bao gồm: độc tính huyết học, viêm niêm mạc độ III-IV, viêm da, sút cân [96]. Theo Denis F, phác đồ phối hợp làm tăng độc tính độ III-IV từ 30% lên 56% [82]. Phác đồ điều trị kết hợp XT với Cisplatin cho phép giảm thiểu độc tính, tuy nhiên vẫn tăng độc tính cấp so với XT đơn thuần, đặc biệt là độc tính huyết học. Theo Bensadoun RJ, viêm niêm mạc độ III-IV tăng từ 69,5% lên 82,6%; hạ bạch cầu độ III-IV tăng từ 24% lên 33%,  $p < 0,05$  [85]. Jeremic B chỉ ra điều trị kết hợp với Cisplatin liều thấp hàng ngày không làm tăng độc tính cấp và muộn của XT, nhưng tăng đáng kể độc tính huyết học [86].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, TDKMM sớm của phác đồ được ghi nhận trong quá trình ĐT, bao gồm các phản ứng truyền của hóa chất và mAb, các độc tính trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết. Các TDKMM gây ra bởi hóa xạ trị có thể gặp là nôn, buồn nôn, độc tính trên gan, thận, da, niêm mạc, hệ tạo huyết.

Độc tính trên hệ tạo huyết bao gồm giảm bạch cầu và bạch cầu hạt, giảm Hemoglobin (Hgb), giảm tiểu cầu, chủ yếu là ở độ I,II. Giảm Hgb hay gặp nhất với 30,2% ở nhóm can thiệp và 38,7% ở nhóm đối chứng. Chỉ có 2,3% ở nhóm đối chứng giảm Hgb độ III. Giảm bạch cầu hạt chỉ ở mức độ I,II, với 21% BN nhóm can thiệp và 31,8% BN nhóm đối chứng. Giảm tiểu cầu ít gặp

với tỷ lệ 2,3% nhóm can thiệp và 6,8% nhóm đối chứng. Tương tự như kết quả của chúng tôi, theo Nguyễn Chân Hùng, độc tính huyết học của nhóm BN hóa xạ trị đồng thời chủ yếu độ ở 2, giảm Hgb thường gặp nhất, kể đến là hạ bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu rất ít gặp [97]. Trong nghiên cứu của Ngô Thanh Tùng với liều Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần, tỷ lệ các độc tính trên hệ tạo huyết cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ hạ bạch cầu hạt là 23%, giảm huyết sắc tố 61,6%, giảm tiểu cầu 10%, tuy nhiên, tương tự nghiên cứu của chúng tôi, các độc tính trên hệ tạo huyết chỉ gặp ở mức độ nhẹ và vừa [26].

Các TDKMM ngoài hệ tạo huyết do hóa trị bao gồm:

- Nôn và buồn nôn chiếm tỷ lệ 36% đến 45% ở hai nhóm, hầu hết là ở độ I,II.
- Suy thận chỉ gặp ở một trường hợp thuộc nhóm can thiệp. Tuy nhiên, chức năng thận có hồi phục và BN chỉ bị trì hoãn điều trị trong thời gian ngắn
- Tăng men gan chiếm tỷ lệ thấp ở cả hai nhóm, tương ứng là 11,6% và 6,8%, chỉ gặp ở mức độ nhẹ.

Tỷ lệ nôn của chúng tôi thấp hơn của tác giả Lâm Đức Hoàng với 51,5% trường hợp có nôn, trong đó chủ yếu là nôn độ I với 45,3% các trường hợp, nôn độ II chỉ chiếm 6,2% [61]. Tỷ lệ nôn cao ở nghiên cứu này có thể là do tác giả sử dụng liều Cisplatin 100mg/ m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần. Nghiên cứu của chúng tôi dùng Cisplatin hàng tuần liều thấp nên tỷ lệ nôn thấp hơn trong nghiên cứu này. Theo tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh, liều thấp cisplatin hàng tuần cho tỷ lệ nôn thấp hơn với 27% các trường hợp [98],[99].

Mặc dù Cisplatin có độc tính trên thận, tuy nhiên với liều thấp dùng hàng tuần và kinh nghiệm điều trị, tỷ lệ tăng ure và creatinin huyết sau điều trị không đáng kể, và chỉ gặp ở mức độ nhẹ. Chỉ có 1 trường hợp, chiếm tỷ lệ 2,3% ở nhóm đối chứng có suy thận độ III, tuy nhiên độc tính có hồi phục và BN chỉ bị trì hoãn điều trị trong thời gian ngắn.

Tăng men gan cũng là một trong những TDKMM của hóa trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, TDKMM này gặp với tỷ lệ thấp ở cả hai nhóm và chỉ gặp ở mức độ nhẹ, bệnh nhân không có triệu chứng và không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Ngô Thanh Tùng, với tỷ lệ tăng men gan là 6,7% và 11,7% [26].

Biến chứng trên da và niêm mạc của XT tăng cao khi kết hợp thêm HT. Theo Ngô Thanh Tùng, tỷ lệ viêm da là 100% với 53% ở độ III và 3,3% ở độ IV; viêm niêm mạc chiếm tỷ lệ 95% [26]. Theo Đặng Huy Quốc Thịnh, 100% số BN hóa xạ đồng thời có viêm niêm mạc, trong đó độ 1-2 chiếm 75,2%; độ 3 chiếm 24,8%, không có trường hợp nào độ 4 [100]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ viêm da vùng xạ là 50% ở nhóm đối chứng và 60,5% ở nhóm can thiệp; tỷ lệ viêm niêm mạc tương ứng ở hai nhóm là 88,4% và 88,6%, trong đó độ III, IV chiếm tỷ lệ tương ứng là 25,6% và 20,5%. Tỷ lệ viêm niêm mạc của các tác giả nước ngoài cũng rất cao và không thấp hơn trong nước. Theo Bourhis J, độc tính niêm mạc độ III-IV lên đến 69%, và có 60% các BN phải ăn qua ống thông [101].

So sánh giữa hai nhóm về các TDKMM sớm của hóa xạ trị, chúng tôi thấy có sự tương đồng về tần suất, cũng như về mức độ của độc tính. Ở tất cả các TDKMM sớm được phân tích, khác biệt giữa hai nhóm là không có ý nghĩa thống kê. Thậm chí, cả độc tính viêm da vùng xạ và viêm niêm mạc cũng tương tự giữa hai nhóm, mặc dù có một số nghiên cứu đã chỉ ra tác dụng phụ trên da và niêm mạc của mAb kháng EGFR là vấn đề cần lưu tâm khi điều trị [12],[36], [88],[102],[103]. Những kết quả này cho thấy kết hợp thêm Nimotuzumab không làm tăng TDKMM sớm của hóa xạ trị.

Điềm lại các nghiên cứu có kết hợp mAb kháng EGFR với XT hoặc hóa xạ trị, chúng tôi thấy hầu hết các tác giả đều có nhận định rằng việc kết hợp thêm mAb kháng EGFR không làm tăng các độc tính của hóa, xạ trị. Theo

Bonner, ngoại trừ phản ứng tiêm truyền và ban da, các TDKMM của hai nhóm có và không kết hợp Cetuximab vào XT tương đương nhau cả về tỷ lệ và mức độ [88]. Theo Lefebvre, các độc tính trên thận, huyết học, viêm miệng không tăng khi kết hợp Cetuximab vào XT. Tuy nhiên, tổn thương da trong trường chiếu độ III-IV tăng một cách có ý nghĩa ở nhóm có Cetuximab [101]. Theo Rodríguez, các biến chứng của tia xạ ở nhóm điều trị kháng thể bao gồm viêm niêm mạc (20,1%), khô miệng (17%), khô da do tia xạ (10,3%), nuốt đau (8%); và ở nhóm giả dược là khô miệng (23%), viêm niêm mạc (16,8%), khô da do tia xạ (12,1%), nuốt đau (11,3%), có thể thấy về TDKMM của XT, không có khác biệt một cách có ý nghĩa khi kết hợp thêm Nimotuzumab [36]. Khi kết hợp với HT cho UTĐC giai đoạn muộn, Cetuximab cũng không làm tăng độc tính của HT, bao gồm cả độc tính huyết học và ngoài hệ tạo huyết. Theo Vermorken, ở nhóm kết hợp Cetuximab-HT, trong các TDKMM độ III-IV được thống kê, chỉ có phản ứng da là tăng một cách có ý nghĩa [34]. Theo Krishnamurthy R, Nimotuzumab không làm tăng TDKMM của cả hóa xạ trị và XT đơn thuần [12].

Phản ứng truyền là TDKMM của mAb cần được lưu tâm. Theo Bonner phản ứng truyền Cetuximab là 15%, trong đó độ III-V là 3%. Cũng theo tác giả này, 4 trong 211 BN thuộc nhóm nghiên cứu phải dừng ĐT Cetuximab do phản ứng quá mức với liều tải. Ngoài ra, các phản ứng nhẹ hơn như rùng mình ớn lạnh, sốt, ngứa cũng khá thường gặp với tỷ lệ tương ứng là 11%, 26%, 16%, tuy nhiên chủ yếu là gặp ở độ I-II [88]. Theo Oneil BH, tỷ lệ phản ứng quá mẫn với Cetuximab độ III-IV là 22% [104]. Tác giả Chung CH, tỷ lệ này lên đến 32,9% [105]. Ở các nghiên cứu có sử dụng Nimotuzumab, các phản ứng quá mẫn có thể gặp với một tỷ lệ nhỏ và hoàn toàn có thể kiểm soát được. Theo nghiên cứu điều chỉnh liều phase I RD-EC035, Nimotuzumab được sử dụng ở các liều từ 50mg đến 400mg không thấy xảy ra các độc tính

nghiêm trọng. Các TDKMM xảy ra ở mức độ nhẹ và vừa, và hoàn toàn có thể kiểm soát được bằng thuốc. Những tai biến và biến chứng sớm có thể gặp là có thể là cơn rét run, sốt, nôn, buồn nôn, đau ngực, cơn đỏ bừng [35]. Theo Crombet T, những TDKMM xảy ra ngay sau truyền Nimotuzumab có thể gặp là sốt, nôn, buồn nôn, cao huyết áp, cơn rét run, đau đầu, mất định hướng, đau vùng trước tim, loạn ngôn, đau cơ. Cũng theo tác giả này, chỉ có 1 trường hợp trong số 12 BN nghiên cứu có dấu hiệu ngủ gà liên quan đến truyền Nimotuzumab. Các TDKMM trên đều được kiểm soát tốt và không ảnh hưởng đến ĐT [13]. Theo Rodríguez, các TDKMM liên quan đến Nimotuzumab chỉ gặp ở độ I,II, bao gồm sốt (9,8%), đau đầu (9,8%), run (7,8%) [36]. Theo Krishnamurthy R, những TDKMM cấp tính liên quan đến Nimotuzumab bao gồm rét run, sốt, ngứa, đau đầu, cao huyết áp và huyết áp dao động xảy ra ở mức độ từ nhẹ đến vừa và có thể kiểm soát được. Chỉ có một trường hợp xuất hiện phản ứng tiêm truyền ở lần truyền đầu tiên Nimotuzumab và đây là trường hợp duy nhất có tác dụng không mong muốn ở mức độ nghiêm trọng được thông báo ở nghiên cứu này [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các phản ứng quá mẫn do truyền Nimotuzumab rất ít gặp, chỉ 2/43 trường hợp ở nhóm can thiệp có xảy ra đau đầu, nóng bừng, ngứa, chiếm tỷ lệ 4,7% cho mỗi loại. Không có trường hợp nào xảy ra phản ứng mức độ nặng trong lúc truyền như shock phản vệ. Kết quả này một lần nữa khẳng định kết luận của các nghiên cứu đi trước về độ an toàn cao của Nimotuzumab.

**Bảng 4.3. Phản ứng khi tiêm truyền mAb kháng EGFR**

Tác giả	Năm	mAb	Dấu hiệu	Mức độ	Tần suất
Crombet T [35]	2003	Nimotuzumab	Rét run, sốt, đau ngực, bốc hỏa	Nhẹ	Hiếm
Crombet T [13]	2004	Nimotuzumab	Ngủ gà	III	1/12
			Nôn, cao HA, đau ngực, rét run, đau đầu, đau cơ	Nhẹ	Hiếm
Krishnamurthy R [12]	2009	Nimotuzumab	Rét run, sốt, ngứa, đau đầu, tăng HA	Nhẹ	Hiếm
			Shock		1/46
Rodriguez MO [36]	2010	Nimotuzumab	Sốt	Nhẹ	9,8%
			Đau đầu		9,8%
			Run		7,8%
Bonner JA [10]	2010	Cetuximab	Phản ứng truyền	I-IV	15%
				III-IV	3%
Vermorken JB [34]	2008	Cetuximab	Phản ứng truyền	III	3/222
				IV	2/222
Nghiên cứu	2014	Nimotuzumab	Đau đầu, nóng bừng, ngứa	Nhẹ	4,7%

Từ tất cả các kết quả nghiên cứu nêu trên có thể thấy phản ứng tiêm truyền đối với kháng thể đơn dòng kháng EGFR thường xảy ra ở mức độ nhẹ, với tỷ lệ thấp. Tỷ lệ xảy ra shock theo y văn chỉ vào khoảng 1-3%. Mặc dù vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, các TDKMM này đều được trao đổi kỹ trước khi tiến hành điều trị. Các lần truyền mAb, BN đều được theo dõi sát



sao, sẵn sàng trí nếu xảy ra shock. Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng quá mẫn gặp ở mức độ nhẹ, chỉ ở 2/43 BN có sử dụng mAb, hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới.

Độc tính trên da cũng là TDKMM hay gặp của các tác nhân sinh học kháng EGFR. Mặc dù cơ chế chưa thực sự rõ ràng, nhưng một điều chắc chắn là độc tính trên da gây ra bởi các tác nhân ức chế EGFR liên quan tới việc ức chế dẫn truyền tín hiệu EGFR trong da [106]. Với Cetuximab, tác giả Bonner chỉ ra tỷ lệ phản ứng trên da lên đến 98,1%, trong đó độ 3-4 chiếm tỷ lệ 37%; tỷ lệ ban da dạng trứng cá là 83,7% [10]. Theo Vermoken J B, có tới 9% là ban da độ 3 [34]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Bonner cũng cho thấy sống còn tăng một cách có ý nghĩa ở nhóm BN có ban da mức độ trung bình đến nặng. Theo đó, nhóm BN có nổi ban mức độ 2-4 giảm 51% nguy cơ tử vong, khác biệt về sống còn giữa hai nhóm ban da độ 2-4 và ban da độ 0-1 có ý nghĩa thống kê với  $p=0,002$  [10]. Tương tự như vậy, một số tác giả khác cũng chỉ ra tỷ lệ gây ban da cao của Cetuximab, cũng như chỉ ra mối tương quan giữa mức độ ban da và hiệu quả ĐT của Cetuximab về đáp ứng và sống còn [107],[108]. Khác với Cetuximab, Nimotuzumab có tỷ lệ ban da rất thấp, chỉ từ 0-8,6% theo các nghiên cứu, và do vậy chưa có bằng chứng để nói rằng sống còn tỷ lệ thuận với mức độ ban da do Nimotuzumab [12],[36]. Điều này được giải thích là do khác nhau ở vị trí gắn vào thụ thể, Nimotuzumab có ái tính cao ở mô ung thư so với một số mAb kháng EGFR khác [36]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ban da chỉ gặp ở 2 trong số 43 BN ở nhóm can thiệp, chiếm tỷ lệ 4,7%, cả hai BN đều ở độ 1, có thể kiểm soát bằng thuốc bôi, và không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với những nghiên cứu khác trên thế giới có sử dụng Nimotuzumab.

**Bảng 4.4. Tỷ lệ ban da do mAb kháng EGFR từ các nghiên cứu**

Tác giả	Năm	mAb	Tỷ lệ (%)
Xu Guozhen [109]	2004	Nimotuzumab	1,43
Krishnamurthy R [12]	2009	Nimotuzumab	8,6
Rodriguez MO [36]	1010	Nimotuzumab	0
Bonner JA [10]	2010	Cetuximab	83,7
Vermorken JB [34]	2008	Cetuximab	9% ( độ 3)
Nghiên cứu	2014	Nimotuzumab	4,7

Với những kết quả nghiên cứu về TDKMM, có thể thấy các BN được điều trị phác đồ kết hợp kháng thể đơn dòng Nimotuzumab - Hóa xạ trị đều có dung nạp tốt. Thuốc kết hợp là Nimotuzumab không làm tăng các TDKMM của HXT. Các TDKMM đặc trưng của kháng thể đơn dòng kháng EGFR như phản ứng truyền, ban da rất hiếm gặp và chỉ gặp ở mức độ nhẹ, không làm ảnh hưởng đến điều trị. Các kết quả hoàn toàn phù hợp với kết luận của những nghiên cứu trên thế giới về vấn đề này.

#### **4.4. Phương pháp nghiên cứu**

Trong các thiết kế nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng là loại nghiên cứu cung cấp những kết quả đáng tin cậy và có giá trị nhất. Do những ưu điểm này, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng thường được các tác giả trong và ngoài nước sử dụng để đánh giá hiệu quả của hai phương pháp điều trị. Tuy nhiên, để có được sự chính xác của kết quả, loại nghiên cứu này đòi hỏi những yêu cầu ngặt nghèo về tính ngẫu nhiên, số lượng BN phải đủ lớn, thời gian theo dõi đủ dài để thấy được hiệu quả và

TDKMM. Chính vì vậy, thực hiện được một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đòi hỏi nhiều thời gian, công sức.

Hiện nay, chỉ định ĐT chính đối với UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ giai đoạn lan tràn tại vùng không mổ được là hóa xạ trị đồng thời. Việc kết hợp thêm Nimotuzumab vào HXT làm tăng tỷ lệ đáp ứng và sống còn mà không tăng TDKMM của HXT đã được thể hiện qua kết quả nghiên cứu của tác giả Krishnamurthy R [12]. Luận án của chúng tôi chọn phương pháp nghiên cứu là can thiệp lâm sàng có đối chứng nhằm tiến tới mục tiêu so sánh hiệu quả ĐT và TDKMM của hai nhóm có hoặc không kết hợp mAb kháng EGFR Nimotuzumab vào phác đồ hóa xạ trị chuẩn, trên nhóm BN ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ giai đoạn III, IVA, IVB. Do một số nguyên nhân khách quan, việc tiến hành mù đơn hay mù đôi không thể thực hiện được để đảm bảo đầy đủ được tính chất ngẫu nhiên của một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. Tuy nhiên, ngay từ đầu chúng tôi định ra các tiêu chuẩn chọn và tiêu chuẩn loại trừ hết sức chặt chẽ để nhóm BN thu nhận vào nghiên cứu được thuần nhất, cũng như tiến hành bốc thăm ngẫu nhiên để xác định nhóm ĐT, nên có thể tăng tối đa tính chất ngẫu nhiên của nghiên cứu. Chính bởi vậy, hai nhóm BN của nhóm can thiệp và nhóm đối chứng tương đồng về các đặc điểm chung như tuổi, giới, tiền sử bệnh tật, sử dụng rượu và thuốc lá, cũng như những đặc điểm về bệnh học như vị trí u, đặc điểm di căn hạch, độ mô học, giai đoạn bệnh, chỉ số toàn trạng,...Chính vì vậy, chúng tôi hoàn toàn có thể so sánh được kết quả điều trị cũng như các TDKMM của hai nhóm một cách khách quan.

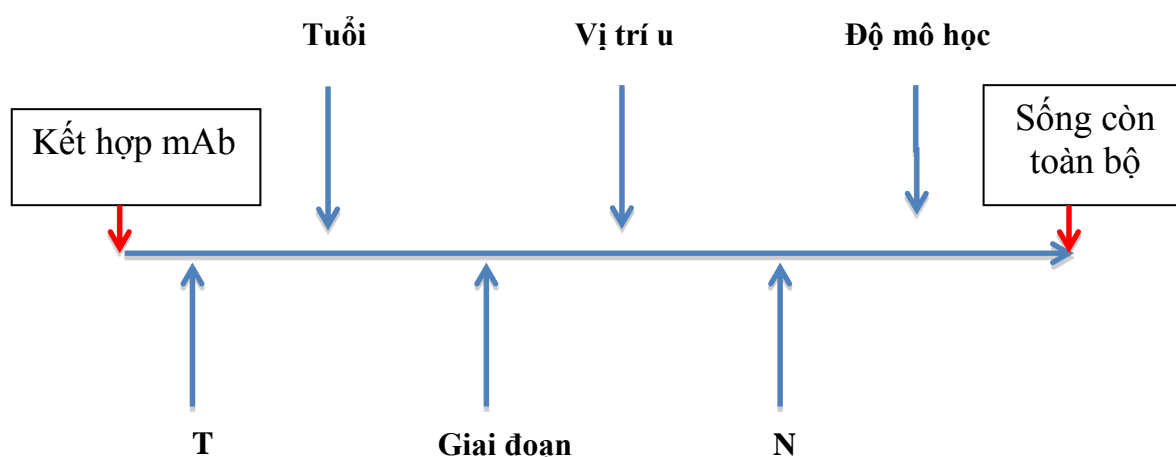
Về việc tính cỡ mẫu, chúng tôi áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp. Trong công thức, chúng tôi có sử dụng kết quả của một số nghiên cứu có sẵn với thiết kế nghiên cứu tương tự. Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên pha II, trong đó có so sánh kết quả ĐT của hai nhóm có hoặc

không kết hợp thêm Nimotuzumab vào HXT. Theo đó, ước tính sống còn 2 năm ở nhóm HXT đơn thuần là 25%, và là 55% nếu có kết hợp thêm Nimotuzumab [12], [36]. Để kết quả có độ tin cậy cao, chúng tôi chọn mức tin cậy 95% và lực mẫu 90%. Từ công thức, chúng tôi có được số lượng BN cần lấy vào nghiên cứu ở mỗi nhóm là 41 BN. Đây là một nghiên cứu can thiệp lâm sàng dựa trên một thuốc mới cần đánh giá nên việc lấy đủ mẫu vào nghiên cứu cần thời gian tương đối dài và cũng gặp không ít những khó khăn khách quan. Trên thực tế, sau một khoảng thời gian ba năm, chúng tôi đã thu nhận số lượng BN là 43 cho nhóm can thiệp và 44 cho nhóm đối chứng. Những kết quả nghiên cứu về đáp ứng, sống còn, TDKMM tương đối phù hợp với y văn cho thấy cỡ mẫu trong nghiên cứu là phù hợp và có thể đạt được mức độ tin cậy cần thiết.

Tại Bệnh viện K, việc điều trị UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ được chuẩn hóa theo phác đồ HXT trên thế giới cả về XT cũng như HT. Về XT, chúng tôi sử dụng liều và cách phân liều chuẩn, 100% BN được tia xạ gia tốc. Về HT, chúng tôi sử dụng Cisplatin 30mg/m<sup>2</sup> hàng tuần trong 6 tuần. Đây là phác đồ HT có hiệu quả và được dung nạp tốt khi kết hợp với XT [86],[98],[99]. Là một nghiên cứu tiến cứu hoàn toàn, ưu điểm lớn của nghiên cứu này là chúng tôi trực tiếp tham gia vào điều trị hóa chất, mAb, trực tiếp theo dõi người bệnh trong và sau truyền hóa chất, cũng như thường xuyên trao đổi về tiến trình ĐT với bác sỹ XT. Ngoài ra, mọi diễn biến của BN đều được ghi nhận vào hồ sơ bệnh án và phiếu theo dõi điều trị theo mẫu. Để đạt được hiệu quả ĐT tốt nhất, chúng tôi đề cao việc dự phòng tai biến và cố gắng xử lý khi có TDKMM xảy ra, hạn chế tối đa việc gián đoạn hoặc dừng ĐT. Theo bảng 3.30, mặc dù việc trì hoãn ĐT do TDKMM gặp ở 100% số BN ở cả hai nhóm, nhưng chủ yếu là chỉ bị trì hoãn không quá 1 tuần điều trị. Chỉ có 4 BN ở mỗi nhóm bị trì hoãn 1-2 tuần, 2 trường hợp ở nhóm can thiệp có trì hoãn 2-3

tuần, trong đó chỉ 1 trường hợp là do ảnh hưởng chức năng thận, trường hợp còn lại do nguyên nhân không liên quan đến tai biến điều trị. Tất cả các trường hợp đều hồi phục các TDKMM, không có trường hợp nào phải dừng ĐT hoặc tử vong do ĐT. Điều này chứng tỏ phác đồ ĐT có hoặc không có nimotuzumab kết hợp với HXT được dung nạp tốt, các TDKMM thường ở độ nhẹ và vừa, không gây ảnh hưởng đến ĐT và không gây tử vong.

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kỹ thuật phân tích số liệu phù hợp với thử nghiệm lâm sàng với mục tiêu đánh giá sống còn và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả ĐT, đó là phân tích bảng sống Kaplan-Meier và phân tích đa biến. Phân tích bảng sống là kỹ thuật phân tích mạnh nhất cho việc theo dõi thời gian sống ngắn của các bệnh nhân UTĐC. Kỹ thuật này không chỉ cho biết thời gian sống còn trung bình, trung vị, mà còn cho biết tỷ lệ sống còn theo từng giai đoạn sau ĐT. Phân tích đa biến là phân tích mối liên quan giữa các yếu tố ảnh hưởng và hiệu quả ĐT, cụ thể là hiệu quả của việc kết hợp thêm Nimotuzumab vào HXT. Như vậy, để đánh giá mối liên quan giữa việc ĐT kết hợp Nimotuzumab và sống còn sau ĐT, đề tài phân tích một số yếu tố có thể ảnh hưởng mối liên quan này như tuổi, vị trí u, tình trạng di căn hạch cổ, T, giai đoạn, độ mô học. Phân tích đa biến cung cấp các kết quả mang tính chính xác và độ tin cậy cao do loại bỏ được các yếu tố nhiễu làm ảnh hưởng đến kết quả ĐT. Từ phân tích đa biến mới có thể khẳng định được các yếu tố được đưa vào phân tích có hay không là yếu tố ảnh hưởng đến mối liên quan giữa việc kết hợp thêm mAb vào phác đồ HXT chuẩn, hay nói cách khác là chỉ ra trường hợp nào việc ĐT kết hợp sẽ là có lợi.



#### Sơ đồ 4.1. Nội dung phân tích đa biến

Kết quả của phân tích đa biến cho thấy di căn hạch là yếu tố có ảnh hưởng lớn nhất tới kết quả điều trị phối hợp Nimotuzumab vào phác đồ HXT chuẩn, đồng nghĩa với việc các trường hợp có di căn hạch cổ có lợi ích khi kết hợp mAb kháng EGFR vào điều trị hiện hành.

#### 4.5. Điểm mới và khả năng áp dụng thực tế của luận án

Việc kết hợp mAb kháng EGFR vào các phác đồ ĐT của UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ đã chứng minh được tính hiệu quả và an toàn qua nhiều nghiên cứu trên thế giới [10],[12],[36]. Đối với giai đoạn lan rộng tại vùng, Nimotuzumab kết hợp với hóa xạ trị đã giúp làm tăng cả tỷ lệ đáp ứng và sống còn [12],[89]. Tuy nhiên, do mới chỉ qua thử nghiệm lâm sàng pha 2 với số BN còn khiêm tốn nên kết quả chưa thực sự thuyết phục và phác đồ ĐT này chưa được phổ biến. Chính vì vậy, ĐT ở giai đoạn này vẫn dựa vào hóa xạ trị, và kết quả ĐT không cao vẫn đang là một khó khăn rất lớn.

Với mục tiêu đánh giá hiệu quả và tính an toàn khi kết hợp Nimotuzumab vào ĐT hóa xạ trị chuẩn, trên một cỡ mẫu 43-44 BN, trong thời gian theo dõi dọc 2 năm, nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra việc ĐT kết hợp này đã bước đầu cho thấy hiệu quả về sống còn toàn bộ, sống còn không tiến

triển, cũng như cho thấy có ưu thế về tỷ lệ đáp ứng mặc dù chưa có ý nghĩa thống kê. Đặc biệt, phân tích đa biến của nghiên cứu cũng đã chỉ ra rất rõ một số nhóm BN thực sự có hiệu quả khi kết hợp thêm mAb, đó là các trường hợp T4, giai đoạn IV, di căn hạch cổ, UT hạ họng-thanh quản, độ mô học 2-3.

Về tính an toàn của phác đồ, kết quả nghiên cứu cho thấy việc kết hợp thêm Nimotuzumab không làm tăng các TDKMM của hóa, xạ trị. Bên cạnh đó, các TDKMM đặc trưng của mAb kháng EGFR cũng gặp với tỷ lệ rất thấp và ở mức độ nhẹ và vừa; không làm ảnh hưởng lớn đến liệu trình ĐT.

Đây là một đề tài mang ý nghĩa thực tiễn, áp dụng một phương pháp mới nhằm cải thiện kết quả ĐT của một giai đoạn bệnh UT có tiên lượng xấu và ĐT khó khăn. Kết quả của đề tài mở ra một hướng mới trên lâm sàng, là một lựa chọn ĐT đem lại lợi ích, đặc biệt là trên những nhóm BN cụ thể đã được chứng minh có hiệu quả cao với phương pháp ĐT kết hợp này.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 87 bệnh nhân UTBM tế bào vảy của đầu cổ được điều trị tại Bệnh viện K từ 6/2010 đến 6/2013 bằng phác đồ HXT có hoặc không kết hợp với kháng thể đơn dòng Nimotuzumab, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

### 1. Kết quả điều trị

#### - Tỷ lệ đáp ứng:

- Tỷ lệ đáp ứng khối u: nhóm can thiệp 90,6% (đáp ứng hoàn toàn 58,1%), nhóm đối chứng 70,4% (đáp ứng hoàn toàn 38,6%).
- Tỷ lệ đáp ứng hạch: nhóm can thiệp 83,4% (đáp ứng hoàn toàn 46,7%), nhóm đối chứng 73% (đáp ứng hoàn toàn 23%).
- Tỷ lệ đáp ứng chung: nhóm can thiệp 86% (đáp ứng hoàn toàn 48,8%), nhóm đối chứng 68% (đáp ứng hoàn toàn 36%).

#### - Sống còn toàn bộ:

- Tỷ lệ sống toàn bộ 12 tháng: 75,1% nhóm can thiệp, 54,4% nhóm đối chứng; 24 tháng: 48% và 29%.
- Thời gian sống toàn bộ trung vị: 20 tháng nhóm can thiệp và 13 tháng ở nhóm đối chứng.
- Các trường hợp T4, u ở hạ họng-thanh quản, di căn hạch cổ, giai đoạn IV, độ mô học 2,3: có ưu thế về sống còn toàn bộ ở nhóm can thiệp.
- Phân tích đa biến cho thấy tình trạng di căn hạch là yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị khi kết hợp kháng thể đơn dòng vào HXT.

#### - Sống còn không tiến triển:

- Tỷ lệ sống không tiến triển 12 tháng và 24 tháng là 64,2% và 37,4% ở nhóm can thiệp ; 39,5% và 21,3% ở nhóm đối chứng.



- Ở các nhóm bệnh nhân dưới 55 tuổi, T4, giai đoạn IV, di căn hạch cổ, độ mô học 2,3: Ưu thế về sống còn không tiên triển ở nhóm can thiệp.

## **2. Tác dụng không mong muốn**

- Phản ứng do truyền kháng thể đơn dòng: gặp mức độ nhẹ ở 2/43 trường hợp nhóm can thiệp, không có trường hợp nào xảy ra shock.
- Độc tính tạo huyết: giảm Hgb ở nhóm can thiệp 30,2%, nhóm đối chứng 38,7%; giảm bạch cầu hạt ở nhóm can thiệp 21%, nhóm đối chứng 31,8%; giảm tiểu cầu nhóm can thiệp 2,3%, nhóm đối chứng 6,8%.
- Độc tính ngoài hệ tạo huyết ở nhóm can thiệp và đối chứng: Buồn nôn 37,2% và 36,4%; nôn 39,5% và 45,5%; suy thận 2,3% và 0%; tăng men gan 11,6% và 6,8%; viêm da vùng xạ 60,5% so với 50%; viêm niêm mạc 88,4 % và 88,6% (độ III,IV: 25,6% so với 20,5%); ban da 4,7% và 0%.
- Các độc tính chủ yếu ở mức độ nhẹ hoặc vừa.

## KIẾN NGHỊ

1. Hóa xạ trị đồng thời với Cisplatin là điều trị phổ biến đối với UTBM tế bào vảy vùng đầu cổ giai đoạn lan tràn tại vùng.
2. Việc điều trị kết hợp kháng thể đơn dòng kháng EGFR Nimotuzumab vào phác đồ HXT bước đầu cho thấy có hiệu quả và dung nạp tốt. Tuy nhiên, do giá thành cao, cỡ mẫu của nghiên cứu còn nhỏ nên cần thêm nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để khẳng định lợi ích của việc điều trị kết hợp cũng như áp dụng điều trị trên lâm sàng.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU

1. Nguyễn Thị Thái Hòa, Bùi Diệu, Đỗ Anh Tú và cs (2012). Đánh giá bước đầu kết quả điều trị của phác đồ Nimotuzumab - Hóa xạ trị đối với ung thư tế bào vảy vùng đầu cổ giai đoạn III, IVA, IVB. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 1 – 2012, 163-169.
2. Nguyễn Thị Thái Hòa, Bùi Diệu, Đỗ Anh Tú và cs (2013). Đánh giá các độc tính sớm của hóa xạ trị đồng thời có hoặc không kết hợp với kháng thể đơn dòng nimotuzumab đối với ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ. *Tạp chí y học lâm sàng*, số 17 – 2013, 37-42.
3. Bùi Diệu, Ngô Văn Toàn, Nguyễn Thị Thái Hòa và cs (2013). Đánh giá kết quả sống còn sau điều trị ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn III, IVA, IVB bằng phác đồ Nimotuzumab - Hóa xạ trị. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, số 4-2013, 67-74.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pakin DM, Bray F, Ferlay J, et al (2005). Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin*, 55, 2005, 74-108.
2. Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Thị Hoài Nga (2007). Dịch tễ học mô tả bệnh ung thư. *Chẩn đoán và điều trị ung thư*, Nhà xuất bản Y học, 1-15.
3. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al (2003). An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21- 92.
4. Bourhis J, Le Maitre A, Baujat B, et al (2007). Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*, 2007, 19-188.
5. Garden AS, Harris J, Vokes EE, et al (2004). Preliminary result of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: a randomized phase II trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol*, 2004, 22-2856.
6. Grandis JR, Melhem MF, Gooding WE, et al (1998). Levels of TGF- $\alpha$  and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(11), 824-832.
7. Ang KK, Berkey BA, Tu X, et al (2002). Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res*, 2002, 62, 7350-7356.
8. Dassonville O, Formento JL, Francoual M, et al (1993). Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol*, 1993,10, 1873-1878.

9. Huang SM, Harari PM (2000). Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: Inhibition of damage repair, cell cycle kinetics and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res*, 2000, 6:2166-2174.
10. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, 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. *Lancet Oncol*, 2010 Jan,11-14.
11. Alicia VP, Tania C, Serge J, et al (2001). Acquired Resistance to the Antitumor Effect of Epidermal Growth Factor Receptor-blocking Antibodies in Vivo: A Role for Altered Tumor Angiogenesis. *Cancer Research*, July 1, 2001, 5090-5101.
12. Krishnamurthy R, Kamalaksh S, Vidyasaga MS (2006). *An open-label, randomized, multicentric study to assess the safety and efficacy of h-R3 in combination with chemotherapy and radiotherapy or radiotherapy alone in patients with advanced (stage III or IVA) histologically documented Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (SCCHN)*, Clinigene International Pvt Ltd Version No: 3.00, 15 November 2006, Bangalore, India, 1-116.
13. Crombet T, Osorio M, Cruz T, et al (2004). Use of the Humanized Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody h-R3 in Combination With Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*, Volume 22, Number 9 , May 1 2004, 1646-1654.
14. Soehartati G,<sup>1</sup> Abdul M,<sup>2</sup> Siti K, et al (2009). Nimotuzumab combined with radiotherapy reduces primary tumor and nodal volume in advanced undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2009, 5, 175–180.

15. Trường đại học Y Hà Nội (2007). *Bài giảng giải phẫu học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội 2007, 180-186.
16. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al (2006). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2006, 56-106.
17. GLOBOCAN 2012 (IARC) *Section of Cancer Information*.
18. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, et al (1998). Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck*, 1998, 20-739.
19. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (2008). Cancer of Head and Neck. *Principle and Practice of Oncology*, 8<sup>th</sup> Edition 2008, Lippincott William & Wilkins, 800-885.
20. Edge S, Byrd D, Compton C, et al (2010). *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
21. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al (2004). Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Eng J Med*, 2004, 350, 1945-1952.
22. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al (2004). Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Eng J Med*, 2004, 350, 1937-1944.
23. Horiot JC, Bontemps P, Lagarde C, et al (1997). Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancer: Results of EORTC 22851 trial. *Radiother Oncol* 1997, 44, 111-121.
24. Fountzilas G, Ciuleanu E, Dafni U, et al (2004). Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. *Med Oncol*, 2004, 21-95

25. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, et al (1997). Radiation therapy alone or with concurrent low-dose unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol*, 1997, 43-129.
26. Ngô Thanh Tùng (2011). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả Hóa - Xạ trị gia tốc đồng thời ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn (III – IVB) không mổ được tại bệnh viện*. Luận án tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội, 2011.
27. Lefebvre J-L, Chevalier D, Luboinski B, et al (1996). Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88, 890-899.
28. Lê Văn Quảng, Nguyễn Tuyết Mai, Phạm Huy Tần, et al (2012). Đánh giá đáp ứng của hóa trị bổ trợ trước trong điều trị ung thư lưỡi phần di động giai đoạn III, IV (M0). *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 1 - 2012, 212 - 218.
29. Trần Hùng, Nguyễn Tuyết Mai, Ngô Thanh Tùng (2012). Đánh giá kết quả hóa trị trước và hóa xạ trị đồng thời cho ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ không mổ được tại bệnh viện K năm 2009. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 1 - 2012, 170 - 175.
30. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al (2005). Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*, Aug 20 2005, 23(24), 5578-87.
31. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, et al (2005). Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*, Aug 20 2005, 23, 5568-77.

32. Vermorken JB, Mesia R, Vega-Villegas ME, et al (2006). Cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and 5-fluorouracil (5-FU) in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2006, 24-289.
33. Kies MS, Garden AS, Holsinger C, et al (2006). Induction chemotherapy with weekly paclitaxel, carboplatin, and cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2006, 24-285.
34. Vermorken J B, Mesia R, Rivera F, et al (2008). Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine* , 2008, 359, 1116-1127.
35. Crombet T, Torres L, Neningen E, et al (2003). Pharmacological Evaluation of Humanized Anti-Epidermal Growth Factor Receptor, Monoclonal Antibody h-R3, in Patients With Advanced Epithelial-Derived Cancer. *Journal of Immunotherapy*, 2003, 26(2), 139-148.
36. Rodríguez M O, Rivero T C, Bahi R d C, et al (2010). Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of head and neck. *Cancer Biology & Therapy* , 9:5, 343-349.
37. Nguyễn Thị Thái Hòa, Bùi Diệu, Đỗ Anh Tú, và cs (2012). Đánh giá bước đầu kết quả điều trị của phác đồ nimotuzumab - hóa xạ trị đối với ung thư tế bào vảy vùng đầu cổ giai đoạn III, IVA, IVB. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số 1- 2012, 163 - 169.
38. Nguyễn Thị Thái Hòa, Bùi Diệu, Đỗ Anh Tú, và cs (2013). Đánh giá độc tính sớm của hóa xạ trị đồng thời có hoặc không kết hợp với kháng thể đơn dòng nimotuzumab đối với ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ. *Tạp chí Y học lâm sàng*, Số 17 - 2013, 37 - 43.
39. Savvides P, Agarwala SS, Greskovich J, et al (2006). Phase I study of the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib in combination with docetaxel and radiation in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2006, 24-291.



40. Kim ES, Kies MS, Glisson BS, et al (2006). Phase II study of combination cisplatin, docetaxel and erlotinib in patients with metastatic/recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2006, 24-285.
41. Doss HH, Greco FA, Meluch AA, et al (2006). Induction chemotherapy + gefitinib followed by concurrent chemotherapy/radiation therapy/gefitinib for patients with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck: a phase I/II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2006, 24-290.
42. Jimeno A, Rubio-Viqueira B, Amador ML, et al (2005). Epidermal growth factor receptor dynamics influences response to epidermal growth factor receptor targeted agents. *Cancer Res*, Apr 15 2005, 65(8), 3003-3010.
43. Harrington KJ, Bourhis J, Nutting CM, et al (2006). A phase I, open-label study of lapatinib plus chemoradiation in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2006, 24-293.
44. Abidoye OO, Cohen EE, Wong SJ, et al (2006). A phase II study of lapatinib (GW572016) in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2006,24-297.
45. Vokes EE, Cohen EEW, Mauer AM, et al (2005). A Phase I study of erlotinib and bevacizumab for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005;23-5504.
46. Seiwert TY, Haraf DJ, Cohen EE, et al (2006). A phase I study of bevacizumab with fluorouracil and hydroxyurea with concomitant radiotherapy for poor prognosis head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2006, 24-287.

47. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (1991). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer”, *N Engl J Med*, 1991,324,1685-1690.
48. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al (2003). Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 2003,349, 2091-2098.
49. American Joint Committee on Cancer (2002). *AJCC Cancer Staging Manual*, Sixth edition, Springer, USA, 27-57.
50. Dương Đình Thiện và cs (1995). *Dịch tễ học Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, 1995.
51. Trường Đại học Y Hà Nội - Khoa Y tế công cộng (2004). *Phương pháp nghiên cứu khoa học trong y học và sức khỏe cộng đồng*. Nhà xuất bản Y học, 2004.
52. [http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf\\_stat.html](http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html).
53. Bùi Công Toàn, Bùi Diệu (2010). *Một số hiểu biết cơ bản về xạ trị xa*, Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội, 2010, 94-151.
54. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử (2012). *Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2012, 191-205.
55. Nguyễn Xuân Kử, Bùi Diệu (2011). *Cơ sở vật lý và những tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2011, 284-360.
56. RECIST -1.0- Criteria-ICON- Medical-Imaging, [www.iconplc.com](http://www.iconplc.com)
57. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al (1988). Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*, 1988, 48-3282.
58. Andre K, Schraub S, Mercier M, et al (1995). Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: A case-control study in the Doubs region of France. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 1995, 31B-301.

59. Trần Bảo Ngọc, Lê Văn Quảng (2013). Kết quả hóa trị tuần tự 66 bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn III, IV (M0), được xét nghiệm HPV. *Tạp chí Y học lâm sàng*, số 17/2013, 57-62.
60. Lê Văn Quảng (2013). Nhận xét một số độc tính và tác dụng không mong muốn của hóa chất hỗ trợ trước phẫu thuật và/hoặc xạ trị trong điều trị ung thư lưỡi phần di động giai đoạn III, IV (M0). *Tạp chí Y học lâm sàng*, số 17/2013, 51-56.
61. Lâm Đức Hoàng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Cung Thị Tuyết Anh (2010). Hóa xạ trị đồng thời carcinôm amidan giai đoạn tiến xa tại chỗ, tại vùng. *Y học Thành Phố Hồ Chí Minh, Chuyên đề Ung bướu học*, 14/4/2010, 150-159.
62. Ngô Thanh Tùng, Trần Hùng, Lại Minh Bách (2010). Đánh giá kết quả bước đầu hóa xạ trị đồng thời có hóa trị trước cho ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ không mổ được tại bệnh viện K. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số 1/2010, 221-227.
63. Nguyễn Văn Thành, Nguyễn Thị Hồng, Lê Văn Xuân (2002). Khảo sát độ mô học của carcinôm tế bào gai ở hốc miệng. *Tạp chí Y học thực hành*, Số (431) 10/2002, 19- 24.
64. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al (2009). Meta - analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*, 2009, 92-94.
65. Newlin HE, Amdur RJ, Riggs CE, et al (2010). Concomitant weekly cisplatin and altered fractionation radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Cancer* , 2010, 4520-4533.
66. Sharma A, Mohanti BK, Thakar A, et al (2010). Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: a phase II randomized trial. *Ann Oncol*, 2010, 2221-2272.

67. Ang K, Zhang Q, Wheeler RH, et al (2010). A phase III trial (RTOG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC): Impact of radiation and cisplatin intensity on outcome. *J Clin Oncol*, 2010, Abstract # 5507.
68. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al (2012). 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.
69. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, et al (2014). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*, 2014; 25-216.
70. Phạm Tuấn Anh (2012). Đánh giá kết quả điều trị ung thư lưỡi giai đoạn không mổ được ba bằng hóa chất trước phác đồ CF kết hợp hóa xạ trị đồng thời tại bệnh viện K năm 2009 – 2012. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số 4/2012, 45-49.
71. Nguyễn Minh Phương, Nguyễn Thị Mai Lan (2008). Đánh giá hiệu quả điều trị hóa chất tân bổ trợ trên bệnh nhân ung thư đầu-mặt-cổ tại bệnh viện U Bướu Hà Nội 9/2005 – 10/2007. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số 1/2008, 72-76.
72. Từ Thị Thanh Hương, Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Tuyết Mai, và csm(2008). Đánh giá hiệu quả của phác đồ cisplatin và fluorouracil kết hợp với xạ trị trong điều trị tân bổ trợ ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn III-IV (M0) tại Bệnh viện K 2002-2005. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số 1/2008, 112-120.
73. Patrick Therasse, Susan G. Arbuck, Elizabeth A, et al (2000). New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, Volume 92, Issue 3 Feb, 2000, 205-214.

74. Ramakrishnan M, Eswaraiah A, Crombet T, et al (2009). Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin. *mAbs*, 2009, 1,41-48.
75. Winkquist E, Nabid A, Sicheri A, et al (2002). A phase I dose escalation study of a humanized monoclonal antibody to EGFR (hR3) in patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) treated with radiotherapy (RT). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21-926.
76. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al (2005). Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005, 23, 8646-8654.
77. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al (2010). Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010, 363 (1), 24.
78. Huang SH, Perez-Ordóñez B, Liu FF, et al (2012). Atypical clinical behavior of p16-confirmed HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012; 82:276.
79. Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al (2010). Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28:4142.
80. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al (2011). Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2011; 12:153.

81. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, et al (2011). Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol*, 2011, 22,1071.
82. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al (2004). Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol*, 2004, 22, 69-76.
83. Bourhis J, Calais G, Lapeyre M, et al (2004). Concomitant radiochemotherapy or accelerated radiotherapy: analysis of two randomized trials of the French Head and Neck Cancer Group (GORTEC0. *Semin Oncol*, 2004, 31, 822-826.
84. Budach W, Hehr T, Budach V, et al (2006). A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* , 2006, 6-28.
85. Bensadoun RJ, Benezery K, Dassonville O, et al (2006). French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64, 983-994.
86. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al (2000). Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*, 2000, 18:1458-1464.
87. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al (1998). Hyperfractionated Irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 1998, 338:1798-1804.

88. Bonner J A, Harari P M, Giralt J, et al (2006). Radiotherapy plus cetuximab for Squamous - Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* , 9, 2006, 567-578.
89. BioconLimited (2011),  
*Open label, randomized, multicentric study, to asses safety and efficacy of h-R3 in combination with chemotherapy and radiotherapy or radiotherapy alone in patients with advanced (stage III or IVA) histologically documented Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (SCCHN). Verson 1.0, 1-16.*
90. Ang KK, Zhang QE, Rosenthal DI, et al (2011). A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC). *ASCO 2011*, abstract 5500, Oral Session June 6, 2011
91. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al (2013). A phase II-III study comparing concomitant chemoradiotherapy (CRT) versus cetuximab/RT (CET/RT) with or without induction docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LASCCHN): Efficacy results (NCT01086826)” [Abstract 6003], Presented at the *American Society of Clinical Oncology 2013 annual meeting*.
92. NIH Clinical trials database. <http://www.clinicaltrials.gov/>.
93. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al (2011). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*, 2011, 33-100.
94. Kinsella TJ (1996). An approach to the radiosensitization of human tumors. *Cancer J Sci Am*, 1996, 2, 184-193.

95. Taylor SG, Murthy AK, Vannetzel JM, et al (1994). Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 1994, 12 (2), 385-395.
96. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al (1999). Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynxcarcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(24), 2081-2086.
97. Nguyễn Chấn Hùng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Lê Phước Thu Thảo, và cs (2009). Bước đầu đánh giá đáp ứng và độc tính cấp của hóa xạ đồng thời trong ung thư amidan giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 13/6/2009, 91- 97.
98. Đặng Huy Quốc Thịnh, Nguyễn Chấn Hùng, Lâm Đức Hoàng và cs (2012). Hóa-xạ trị đồng thời carcinôm vòm hầu giai đoạn tiến xa tại chỗ -tại vùng bằng cisplatin liều thấp mỗi tuần: đánh giá độc tính, đáp ứng, sống còn. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số 4/2012, 88-103.
99. Đặng Huy Quốc Thịnh (2010). Lợi ích và độc tính cấp của hóa-xạ trị đồng thời với cisplatin mỗi tuần trong ung thư vòm hầu giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng. *Y học Thành Phố Hồ Chí Minh, Chuyên đề Ung bướu học*, 14/4/2010, 167-172.
100. Đặng Huy Quốc thịnh (2010). Viêm niêm mạc miệng trong hóa xạ trị đồng thời ung thư vòm hầu. *Y học Thành Phố Hồ Chí Minh, Chuyên đề Ung bướu học*, 14/4/2010, 173-178.
101. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al (2012). 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.



102. Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland F, et al (2009). Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPLIN study. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl 15):Abstract 6010.
103. Walsh L, Gillham C, Dunne M, et al (2011). Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). *Radiother Oncol*, 2011; 98-38.
104. O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, et al (2007). High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol*, 2007; 3625-3644.
105. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al (2008). Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med*, 2008; 358-1109.
106. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, et al (2006). Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 655-657.
107. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al (2007). Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2040-2048.
108. Saltz LB, Kies MS, Abbruzzese JL, et al (2003). The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003; 21 (suppl): abstract 817.
109. Xu Guozhen, Gao Li, Huang Xiaodong, et al (2004). Phase II Trial of Recombinant Humanized Anti-human Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody (h-R3). *SFDA Clinical Trial Approval No. 2002SL0008*.

## LỜI CẢM ƠN

**Tôi xin chân thành bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:**

PGS.TS. Bùi Diệu, Giám đốc Bệnh viện K, Phó trưởng bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã tận tình bảo ban, hướng dẫn, quan tâm giúp đỡ và động viên tôi trong suốt quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu và hoàn thành luận án.

PGS.TS. Tạ Văn Tờ, người thầy đã cho tôi những ý kiến quý báu để tôi có thể hoàn thành luận án.

PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu, Trưởng bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y Hà Nội, phó giám đốc Bệnh viện K, người thầy đã hết lòng giúp đỡ, chỉ bảo hướng dẫn tôi trong quá trình học tập.

PGS.TS. Bùi Công Toàn, Phó giám đốc Bệnh viện K; PGS.TS. Nguyễn Tuyết Mai, trưởng khoa Nội 1 Bệnh viện K, những người thầy đã hướng dẫn tận tình để tôi hoàn thành các chuyên đề trong quá trình học tập, cho tôi những góp ý quý báu để tôi hoàn thành luận văn.

PGS.TS. Ngô Văn Toàn, Phó trưởng phòng Nghiên cứu khoa học - Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã chỉ bảo tận tình, hướng dẫn tôi về phương pháp nghiên cứu khoa học.

PGS.TS. Trịnh Quang Diện; PGS.TS. Nguyễn Đại Bình, phó giám đốc Bệnh viện K; PGS.TS. Trần Văn Thuận, phó giám đốc Bệnh viện K, TS. Lê Chính Đại, TS. Lê Văn Quảng, phó trưởng Bộ môn Ung thư - Đại học Y Hà Nội, những người thầy, người anh, đã hướng dẫn, cho tôi những góp ý quý báu trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Các thầy, các cô trong bộ môn Ung thư, trường Đại học Y Hà Nội, các thầy cô trong các hội đồng chấm luận án đã giúp đỡ tôi từ những bài giảng cơ bản cho đến phương pháp nghiên cứu.

**Tôi xin trân trọng cảm ơn sự giúp đỡ của:**

Ban giám hiệu, Phòng đào tạo sau đại học - Trường Đại học Y Hà Nội.

Ban giám đốc, phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện K.

Ban giám đốc, khoa Ung bướu-Xạ trị Bệnh viện Hữu Nghị.

Tập thể y bác sỹ khoa Nội 3, Nội 1, Xạ 4, Xạ 1- Bệnh viện K.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới những người bệnh, người nhà người bệnh đã đồng ý tham gia vào nghiên cứu; cũng như xin bày tỏ sự chia sẻ với những nỗi đau đớn, mất mát mà người bệnh và gia đình họ không may phải trải qua.

Tôi vô cùng biết ơn công lao sinh thành, dưỡng dục của Cha, Mẹ, đã cho tôi ngày hôm nay.

Tôi vô cùng trân trọng, biết ơn những tình cảm, sẻ chia của gia đình, chồng và các con, anh chị em, bạn bè, người thân trong suốt quá trình học tập, công tác.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành tới toàn thể các anh chị em đồng nghiệp, bạn bè về những tình cảm tốt đẹp, những động viên, giúp đỡ trong suốt thời gian qua.

*Hà Nội, ngày tháng năm 2015*

**Tác giả**

**Nguyễn Thị Thái Hòa**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Thái Hòa, nghiên cứu sinh khóa 29, trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Bùi Diệu và PGS.TS. Tạ Văn Tờ.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, Ngày tháng năm 2015*

**Người viết**

**Nguyễn Thị Thái Hòa**

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	: Ủy ban phòng chống ung thư Hoa Kỳ (American Joint Committee on Cancer)
BN	: Bệnh nhân
CT Scanner	: Chụp cắt lớp vi tính
ĐT	: điều trị
EGFR	: Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (epidermal growth factor receptor)
HER	: Yếu tố phát triển biểu bì người (Human epithelial receptor)
HPV	: Vi rút sinh ú nhú ở người (Human papillomavirus)
HT	: Hóa trị
HXT	: Hóa xạ trị
IMRT	: Xạ trị điều biến liều
M	: Di căn xa (Metastasis)
mAb	: Kháng thể đơn dòng (monoclonal antibody)
MRI	: Chụp cộng hưởng từ
N	: Hạch (Node)
PT	: Phẫu thuật
T	: Khối u (Tumor)
TDKMM	: Tác dụng không mong muốn
UT	: Ung thư
UTĐC	: Ung thư đầu cổ
XT	: Xạ trị

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>	<b>3</b>
1.1. Giải phẫu vùng đầu cổ .....	3
1.1.1. Khoang miệng .....	3
1.1.2. Hầu .....	3
1.1.3. Thanh quản.....	4
1.2. Yếu tố nguy cơ.....	5
1.3. Dịch tế.....	5
1.4. Tiến triển tự nhiên của bệnh .....	7
1.5. Chẩn đoán xác định .....	8
1.5.1. Chẩn đoán lâm sàng .....	8
1.5.2. Cận lâm sàng .....	10
1.6. Chẩn đoán giai đoạn .....	14
1.7. Điều trị .....	19
1.7.1. Phẫu thuật.....	19
1.7.2. Xạ trị.....	21
1.7.3. Điều trị hóa chất .....	23
1.7.4. Điều trị đích.....	25
1.7.5. Chỉ định điều trị theo từng vị trí u nguyên phát.....	33
1.7.6. Chỉ định điều trị theo giai đoạn bệnh .....	36
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>37</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	37
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn .....	37
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	37
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	38
2.3. Phương pháp nghiên cứu .....	38
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	38
2.3.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu.....	39
2.3.3. Các bước tiến hành.....	40

2.3.4. Các biến số và chỉ số nghiên cứu .....	48
2.3.5. Kỹ thuật và công cụ thu thập thông tin .....	52
2.4. Xử lý số liệu.....	53
2.5. Hạn chế sai số trong nghiên cứu.....	53
2.6. Đạo đức nghiên cứu.....	53
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>56</b>
3.1. Đặc điểm chung .....	56
3.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới tính.....	56
3.1.2. Tiền sử bệnh tật, hút thuốc, uống rượu .....	57
3.1.3. Thời gian phát hiện bệnh.....	58
3.1.4. Triệu chứng cơ năng.....	59
3.1.5. Đặc điểm khối u .....	60
3.1.6. Đặc điểm di căn hạch .....	61
3.1.7. TNM, chẩn đoán giai đoạn, mô bệnh học, đánh giá toàn trạng .....	62
3.2. Đánh giá kết quả điều trị.....	64
3.2.1. Đánh giá đáp ứng .....	64
3.2.2. Đánh giá về tái phát tại chỗ, tại vùng.....	69
3.2.3. Đánh giá về di căn.....	70
3.2.4. Đánh giá kết quả sống còn toàn bộ .....	70
3.2.5. Đánh giá thời gian sống không tiến triển .....	77
3.2.6. Phân tích đa biến về thời gian sống toàn bộ.....	83
3.3. Đánh giá các tác dụng không mong muốn.....	84
3.3.1. Phản ứng do truyền kháng thể đơn dòng.....	84
3.3.2. Độc tính trên hệ tạo huyết .....	85
3.3.3. Độc tính ngoài hệ tạo huyết .....	86
3.3.4. Ảnh hưởng lên quá trình điều trị của tác dụng không mong muốn.....	87
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>88</b>
4.1. Đặc điểm chung .....	88
4.2. Phương pháp điều trị.....	92
4.3. Kết quả điều trị .....	94
4.3.1. Đáp ứng điều trị.....	94

4.3.2. Tỷ lệ tái phát và di căn .....	98
4.3.3. Tỷ lệ sống còn .....	99
4.3.4. Tác dụng không mong muốn.....	106
4.4. Phương pháp nghiên cứu .....	114
4.5. Điểm mới và khả năng áp dụng thực tế của luận án.....	118
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>120</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>122</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Kết quả điều trị Nimotuzumab kết hợp xạ trị hoặc hóa xạ trị ..	31
Bảng 2.1.	Các biến số và chỉ số về đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.....	48
Bảng 2.2.	Bảng đánh giá đáp ứng dành cho các khối u đặc.....	49
Bảng 3.1.	Đặc điểm về tuổi, giới.....	56
Bảng 3.2.	Đặc điểm về bệnh phối hợp, sử dụng thuốc lá và rượu .....	57
Bảng 3.3.	Thời gian phát hiện bệnh ở hai nhóm .....	58
Bảng 3.4.	Các triệu chứng cơ năng thường gặp .....	59
Bảng 3.5.	Vị trí khối u.....	60
Bảng 3.6.	Kích thước khối u .....	60
Bảng 3.7.	Đặc điểm di căn hạch.....	61
Bảng 3.8.	Chẩn đoán giai đoạn, mô bệnh học và chỉ số toàn trạng .....	62
Bảng 3.9.	Đánh giá tỷ lệ đáp ứng trên hai nhóm bệnh nhân .....	64
Bảng 3.10.	Tỷ lệ đáp ứng u theo các đặc điểm bệnh học.....	65
Bảng 3.11.	Tỷ lệ đáp ứng hạch theo một số đặc điểm bệnh học.....	66
Bảng 3.12.	Tỷ lệ đáp ứng chung theo các đặc điểm bệnh học.....	67
Bảng 3.13.	Tỷ lệ, vị trí, thời gian tái phát u và hạch.....	69
Bảng 3.14.	Vị trí di căn .....	70
Bảng 3.15.	Thời gian sống toàn bộ trung bình và trung vị .....	71
Bảng 3.16.	Thời gian sống của hai nhóm theo nhóm tuổi .....	71
Bảng 3.17:	Tỷ lệ sống toàn bộ 12 tháng theo T .....	72
Bảng 3.18.	Thời gian sống toàn bộ của hai nhóm theo vị trí u .....	73
Bảng 3.19.	Thời gian sống toàn bộ của hai nhóm theo tình trạng hạch.....	74
Bảng 3.20.	Thời gian sống toàn bộ đối với giai đoạn IV của hai nhóm .....	75
Bảng 3.21.	Thời gian sống không tiến triển theo nhóm tuổi của hai nhóm .....	78
Bảng 3.22.	Thời gian sống không tiến triển ở BN T4 của hai nhóm .....	79
Bảng 3.23.	Thời gian sống không tiến triển theo vị trí u của hai nhóm.....	80

Bảng 3.24.	Thời gian sống không tiến triển ở BN giai đoạn IV của hai nhóm.....	81
Bảng 3.25.	Thời gian sống không tiến triển theo tình trạng di căn hạch của hai nhóm.....	82
Bảng 3.26.	Các biến số ảnh hưởng lên kết quả sống toàn bộ.....	83
Bảng 3.27.	Phản ứng do truyền kháng thể đơn dòng .....	84
Bảng 3.28.	Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết .....	85
Bảng 3.29.	Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết.....	86
Bảng 3.30.	Trì hoãn điều trị do tác dụng không mong muốn .....	87
Bảng 4.1.	Hiệu quả của mAb kháng EGFR khi kết hợp với XT hoặc hóa xạ trị trên sống còn toàn bộ.....	103
Bảng 4.2.	Hiệu quả của mAb kháng EGFR khi kết hợp với XT hoặc hóa xạ trị trên sống còn không tiến triển .....	103
Bảng 4.3.	Phản ứng khi tiêm truyền mAb kháng EGFR.....	112
Bảng 4.4.	Tỷ lệ ban da do mAb kháng EGFR từ các nghiên cứu.....	114

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Mô hình bệnh ung thư ở Việt Nam theo Globocan 2012 [17] .	6
Biểu đồ 3.1.	Thời gian sống toàn bộ của hai nhóm.....	70
Biểu đồ 3.2.	Thời gian sống toàn bộ ở BN T4 của hai nhóm .....	72
Biểu đồ 3.3.	Thời gian sống toàn bộ ở bệnh nhân di căn hạch của hai nhóm ...	74
Biểu đồ 3.4.	Thời gian sống toàn bộ ở giai đoạn IV của hai nhóm .....	75
Biểu đồ 3.5.	Thời gian sống toàn bộ ở BN có độ mô học cao của hai nhóm....	76
Biểu đồ 3.6.	Thời gian sống không tiến triển của hai nhóm .....	77
Biểu đồ 3.7.	Thời gian sống không tiến triển ở BN dưới 55 tuổi của hai nhóm..	78
Biểu đồ 3.8.	Thời gian sống không tiến triển ở BN T4 của hai nhóm.....	79
Biểu đồ 3.9.	Thời gian sống không tiến triển ở BN giai đoạn IV của hai nhóm .....	81
Biểu đồ 3.10.	Thời gian sống không tiến triển ở BN độ mô học cao của hai nhóm .....	83
Biểu đồ 4.1.	Kết quả thời gian sống toàn bộ theo Krishnamurthy.....	102

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Thiết đồ đứng dọc qua hầu .....	4
Hình 1.2.	Minh họa lâm sàng 1 .....	10
Hình 1.3.	Minh họa lâm sàng 2 .....	14
Hình 2.1.	Thuốc CIMAher sử dụng trong nghiên cứu .....	42
Hình 2.2.	Máy xạ trị gia tốc SIEMENS .....	43
Hình 2.3.	Chụp cắt lớp vi tính mô phỏng .....	44
Hình 3.1.	Minh họa lâm sàng 3 .....	68
Hình 4.1.	Minh họa lâm sàng 4 .....	98

6,10,14,42,43,44,68,70,72,74-79,81,83,98,102-103,114,118

1-5,7-9,11-13,15-41,45-67,69,71-73,80,82,84-97,99-101,104-113,115-  
117,119-148