

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Lý do chọn đề tài:

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

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.

Điều trị (ĐT) UTĐC phải tùy thuộc vào vị trí giải phẫu và giai đoạn bệnh. Đối với những trường hợp tổn thương lan tràn tại vùng, điều trị hóa xạ trị đồng thời với Cisplatin đem lại kết quả tốt và là chỉ định phổ biến hiện nay.

Hơn 95% UTBM vảy đầu cổ có bộc lộ yếu tố phát triển biểu bì, liên quan tới tình trạng đáp ứng kém với hóa, xạ trị. Kháng thể đơn dòng (mAb) kháng thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR) làm tăng tỷ lệ đáp ứng và sống thêm khi phối hợp với xạ trị hoặc hóa xạ trị.

Tại Việt Nam, mAb kháng EGFR Nimotuzumab đã được áp dụng ĐT phối hợp với hóa xạ trị, hoặc xạ trị cho UTĐC từ 2009, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đề cập đến hiệu quả cũng như tính an toàn của phương pháp này.

2. Mục tiêu của đề tài

- 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.***

3. Những đóng góp của luận án

- Luận án cho thấy việc kết hợp mAb kháng EGFR Nimotuzumab vào hóa xạ trị chuẩn làm tăng tỷ lệ đáp ứng. Qua đó, khi điều trị kết hợp, tỷ lệ đáp ứng của khối u tăng một cách có ý nghĩa thống kê, từ 70,4% ở nhóm đối chứng (ĐC) lên 90,6% ở nhóm can thiệp (CT). Tỷ lệ đáp ứng hạch và đáp ứng chung cũng cao hơn ở nhóm kết hợp mAb.

- Tỷ lệ sống toàn bộ và sống không tiến triển cũng gia tăng ở nhóm điều trị kết hợp. Tỷ lệ sống toàn bộ 12 tháng, 24 tháng là 75,1% và 48% ở nhóm can thiệp, 54,4% và 29% ở nhóm đối chứng. 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. Khác biệt về tỷ lệ sống thêm của hai nhóm có ý nghĩa thống kê.
- Luận án cũng khẳng định được tính an toàn của phác đồ điều trị kết hợp Nimotuzumab - Hóa xạ trị. Các tác dụng không mong muốn của hóa xạ trị bao gồm độc tính trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết không tăng lên khi kết hợp thêm mAb. Các tác dụng không mong muốn liên quan đến mAb kháng EGFR như phản ứng truyền, ban da dạng mụn gặp với tỷ lệ thấp và ở mức độ nhẹ.

4. Cấu trúc của luận án:

Luận án gồm 122 trang với 4 chương chính: Đặt vấn đề 2 trang, Chương 1 (Tổng quan) 34 trang, Chương 2 (Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu) 19 trang, Chương 3 (Kết quả nghiên cứu) 32 trang, Chương 4 (Bàn luận) 32 trang, Kết luận và Kiến nghị 3 trang.

Luận án có 37 bảng, 8 hình, ảnh và 12 biểu đồ, 109 tài liệu tham khảo (24 tài liệu tiếng Việt, 85 tài liệu tiếng Anh).

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Giải phẫu vùng đầu cổ

1.2. Yếu tố nguy cơ

Uống rượu và hút thuốc lá là hai yếu tố nguy cơ chính của bệnh.

Nhiễm vi rút sinh u nhú ở người (HPV), đặc biệt là HPV 16, 18, là một trong những nguyên nhân quan trọng của ung thư khoang miệng, họng miệng.

1.3. Dịch tễ

UTĐC đứng hàng thứ sáu về tỷ lệ mắc bệnh, chiếm khoảng 10% tổng số các loại UT. Bệnh thường được chẩn đoán ở độ tuổi sau 50. Nguy cơ mắc bệnh tăng lên cùng với tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là khoảng 2,5/1. Theo Globocan 2012, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi của Ut khoang

miệng, UT vùng họng, UT thanh quản tương ứng là 3,3/100.000, 2,7/100000, và 2,7/100000.

1.4. Tiến triển tự nhiên của bệnh

1.5. Chẩn đoán xác định

1.5.1. Chẩn đoán lâm sàng

Nếu các triệu chứng bất thường của đường hô hấp và tiêu hóa trên 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.

- Khám hệ thống hạch cổ

1.5.2. Cận lâm sàng

1.6. Chẩn đoán giai đoạn

Chẩn đoán giai đoạn bệnh dựa theo xếp loại của American Joint Committee on Cancer (AJCC) – 2010.

1.7. Điều trị

1.7.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật 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.

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 Y (Co-60), 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.

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. 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.

1.7.2.2. Liều chiếu xạ

Liều 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. Phân liều 2Gy/ngày được áp dụng phổ biến tại nhiều 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. Hóa xạ trị đồng thời

Các nghiên cứu cho thấy hóa trị làm tăng nhạy cảm của tế bào ung thư 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. Bên cạnh đó, 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.

1.7.3.2. Hóa 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.

1.7.4. Điều trị đích

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.

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.

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. 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.

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 bậc lộ thụ thể EGF như UT phổi không phải tế bào nhỏ, Glioma, UTBM vùng đầu cổ,...

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 bậc 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.

Theo báo cáo của tác giả Rodríguez, 106 BN UT tế bào vảy vùng đầu cổ giai đoạn lan rộng tại vùng được chia một cách ngẫu nhiên vào hai nhóm XT có hoặc không kết hợp với Nimotuzumab. 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 được là 17,71 và 9,47 tháng.

Theo Krishnamurthy, 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 $p=0,0011$.

Các nghiên cứu cũng chỉ ra mAb không làm tăng tác dụng phụ của xạ trị hoặc hóa xạ trị. Các phác đồ có mAb đều được dung nạp tốt.

Tại Việt Nam, vì là thuốc mới nên cho đến thời điểm này chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả điều trị mAb kháng EGFR đối với UTĐC.

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

1.7.6. Chỉ định điều trị theo giai đoạn bệnh

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 bệnh nhân

- UTBM tế bào vảy của các vị trí khoang miệng, họng miệng, hạ họng, thanh quản, giai đoạn III, IVA, IVB theo AJCC 2002.
- Tuổi 18-70
- Được khẳng định bằng kết quả MBH
- 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: Can thiệp lâm sàng có đối chứng.

2.3.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Cỡ mẫu tính được tối thiểu là 41 bệnh nhân cho mỗi nhóm. Chọn mẫu theo nguyên tắc bắt thăm ngẫu nhiên.

2.3.3. Kỹ thuật và công cụ thu thập thông tin

2.3.4. Các bước tiến hành

2.3.4.1. Đánh giá trước điều trị

- Chỉ số toàn trạng
- Xác định vị trí, kích thước, số lượng tổn thương u và hạch.
- Chẩn đoán mô bệnh học
- Xếp giai đoạn
- 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 và hạch nếu có thể.

2.3.4.2. Tiến hành điều trị

- * Các chế phẩm dùng trong nghiên cứu

- CIMAhер

- Cisplatin

* Phương tiện xạ trị

* Các phác đồ điều trị

- **Nhóm can thiệp:**

- CIMAhер 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/m² 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.

- Nhóm đối chứng

- Cisplatin 30mg/m² 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

* Xử lý tai biến điều trị

* Chuẩn bị và lập kế hoạch xạ trị

* Tiêu chuẩn dừng xạ trị

* Tiêu chuẩn dừng hóa chất và mAB

2.3.4.3. Theo dõi trong và sau điều trị

2.3.5. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

- **Đánh giá đáp ứng:** 8-12 tuần sau xạ trị. Tiêu chuẩn RECIST.

- **Đánh giá sống còn:** Kaplan – Meier

- **Đánh giá tác dụng không mong muốn:** theo tiêu chuẩn Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)

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 χ^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.

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.

- 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 tác dụng không mong muốn của ĐT.
- Phải dừng điều trị ngay khi thấy có dấu hiệu của bệnh tiến triển, hoặc khi có xuất hiện các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, hay khi được xác định là không dung nạp thuốc.

CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi, giới

Đặc điểm	Nhóm can thiệp		Nhóm đối chứng		p
	n	%	n	%	
Nhóm tuổi					>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	
Giới					>0,05
Nam	40	93	42	95,5	
Nữ	3	7	2	4,5	

Bảng 3.2. Vị trí khối u

n	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	
Tổng	43	100	44	100	

Bảng 3.3. Chẩn đoán giai đoạn, mô bệnh học và chỉ số toàn trạng

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

3.2.Đánh giá kết quả điều trị

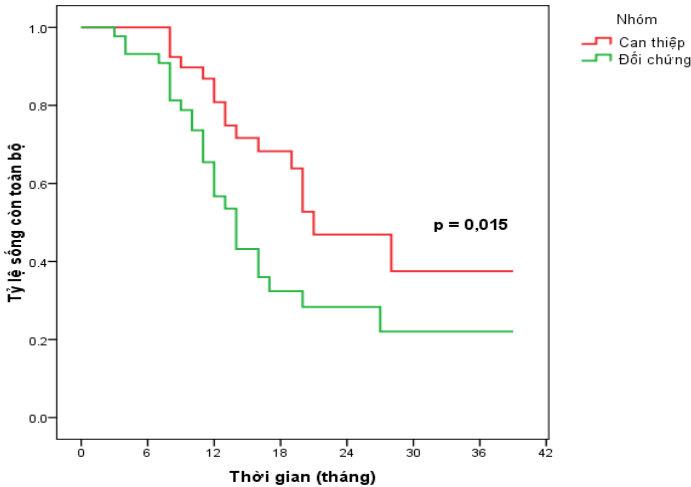
3.2.1. Tỷ lệ đáp ứng

Bảng 3.4. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng trên hai nhóm bệnh nhân

Độ đáp ứng	Nhóm CT		Nhóm ĐC		Hai nhóm	
	n	%	n	%	n	%
Khối u						
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
Hạch						
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
Đáp ứng chung						
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

Bảng 3.5. Tỷ lệ đáp ứng chung theo các đặc điểm bệnh học

Đặc điểm	Nhóm can thiệp		Nhóm đối chứng		p
	n	%	n	%	
U vùng họng					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	
T4A,T4B					>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	
Độ mô học 2,3					>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	
Giai đoạn IV					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	

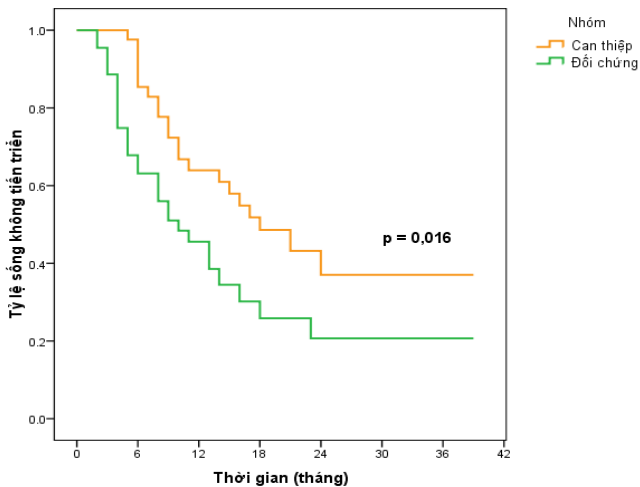
3.2.2. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ**Biểu đồ 3.1. Thời gian sống thêm toàn bộ của hai nhóm**

Bảng 3.6. Thời gian sống toàn bộ trung bình và trung vị

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

- 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.

3.2.3. Tỷ lệ sống bệnh không tiến triển



Biểu đồ 3.2. Thời gian sống không tiến triển của hai nhóm

- 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 có ý nghĩa thống kê $p=0,016$.

- 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 tiến triển ở nhóm can thiệp.

3.3. Đánh giá các tác dụng không mong muốn

Bảng 3.7. Phản ứng do truyền kháng thể đơn dòng

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

Bảng 3.8. 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	-

Bảng 3.9. 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	-

Bảng 3.10. Trì hoãn điều trị do tác dụng không mong muốn

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

CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về các đặc điểm chung như tuổi, giới, tỷ lệ mắc bệnh phối hợp, tỷ lệ nghiện rượu, thuốc lá.

Các đặc điểm bệnh học như vị trí, kích thước u, di căn hạch, T, N, giai đoạn, độ mô học, chỉ số toàn trạng: không có khác biệt có ý nghĩa thống kê.

4.2. Đánh giá kết quả điều trị

4.2.1. Tỷ lệ đáp ứng

Đáp ứng điều trị được đánh giá dựa trên tiêu chuẩn đáp ứng của khối u đặc RECIST 1.0. 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%. 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). 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 ĐT 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. 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. 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. 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%, $p=0,023$).

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, $p=0,02$.

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. Do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu còn hạn chế, những kết quả ban đầu chưa đủ sức thuyết phục cần được khẳng định thêm bởi những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn.

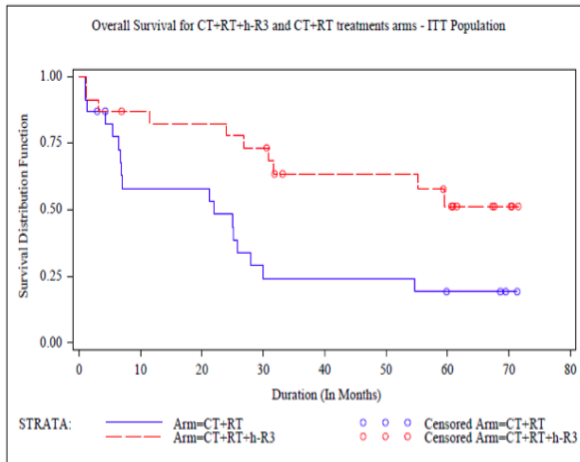
4.2.2. Tỷ lệ sống còn

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 $p=0,016$.

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%. 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. 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. 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. 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

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 ba có liệu trình quá ngắn để đạt hiệu quả.

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. 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.

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	2 năm	62	55	> 0,05
Bonner J A	3 năm	55	45	0,05
Bonner J A	5 năm	45,6	36,4	0,018
RTOG 0522	2 năm	82,6	79,7	> 0,05
Merlackode S R	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	2 năm	46	37	>0,05
Bonner J A	3 năm	42	31	0,04
RTOG 0522	2 năm	63,4	64,3	> 0,05
Merlackode S R	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

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. 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.

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.

4.3. Đánh giá tác dụng không mong muốn

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 Chấn Hùng, độc tính huyết học của nhóm BN hóa xạ trị đồng thời chủ yếu độ ở 2, giảm Hgb thường gặp nhất. Trong nghiên cứu của Ngô Thanh Tùng với liều Cisplatin 100mg/m² mỗi 3 tuần, tỷ lệ các độc tính trên hệ tạo huyết cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên, tương tự nghiên cứu của chúng tôi, các độc tính trên hệ tạo huyết chỉ gặp ở mức độ nhẹ và vừa.

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%. Tỷ lệ nôn cao ở nghiên cứu này có thể là do tác giả sử dụng liều Cisplatin 100mg/ m² mỗi 3 tuần.

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.

Phản ứng truyền là TDKMM của mAb cần được lưu tâm. 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 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. 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.

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 kem bôi tại chỗ, 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.

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 khỏi 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.

- 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 tiến 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 và ngoài hệ tạo huyết tương tự giữa hai nhóm, chủ yếu là độ I,II.
- Ban da: 4,7% ở nhóm can thiệp, mức độ nhẹ

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.

INTRODUCTION

1. Reason of study:

Head and Neck Cancer (HNC) is a group of cancers derived from different locations in the upper respiratory and digestive tracks. These cancers have common pathogenesis, epidemiology, clinical signs and treatment. They account for 10% of all types of cancer.

Most malignant tumors of the head and neck are derived from epithelial surfaces, so more than 90% of cases are squamous cell carcinoma or its variants.

Management of HNC must depend on the anatomical location and stage of the disease. For the case of local widespread lesion, chemotherapy with cisplatin combined with radiotherapy gives good results and is commonly indicated nowadays.

More than 95% of HNC with squamous cell carcinoma presents epidermal growth factor, related to a poor response to radiotherapy and chemotherapy. Monoclonal antibodies (mAb) anti - epidermal growth factor receptor (EGFR) increase response rates and survival when combined with radiotherapy or chemotherapy.

In Vietnam, anti-EGFR mAb Nimotuzumab was applied in combine therapy with chemotherapy or radiotherapy for HNC since 2009, so far no studies have addressed the effectiveness and safety of this method.

2. Objectives

1. Evaluate the outcomes of Nimotuzumab combined with chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck stage III, IVA, IVB at Hospital K from 6/2010 to 6/2013.

2. Assess the adverse drug reaction.

3. Contributions of the thesis

- The thesis shows that the anti-EGFR mAb Nimotuzumab combined with standard radiotherapy and chemotherapy increases response rates. Thereby, with the combination therapy, the rate of tumour response have increased significantly, from 70.4% in the control group (CG) to 90.6% in the intervention group (IG). The lymph node response and general response rates are also higher in the group with mAb.
- Percentage of overall survival and non-progression survival has increased in the combination therapy group. Overall survival rate of 12 months, 24 months was 75.1% and 48% in the intervention group, 54.4% and 29% in the control group. Percentage of non-progression survival of 12 months and 24 months was 64.2 % and 37.4% in the intervention group; 39.5% and 21.3% in the control group. Differences in survival rates of the two groups is statistically significant.
- The thesis also confirmed the safety of combination therapy Nimotuzumab – radiotherapy and chemotherapy. Unwanted effects of radiation and chemical treatment including toxicity to hematopoietic system and other systems does not increase when combined with mAb. The undesirable effects related to anti-EGFR mAb such as infusion reactions, skin rashes are presented with a low rate and mild level.

4. Structure of the thesis:

The thesis consists of 122 pages with 4 main chapters: Introduction 2 pages, Chapter 1 (Overview) 34 pages, Chapter 2 (Subjects and Methods) 19 pages, Chapter 3 (Results) 33 pages, Chapter 4 (Discussion) 32 pages, Conclusions and Recommendations 3 pages.

The thesis has 37 tables, 8 pictures and photos and 12 graphs, 109 references (24 in Vietnamese and 85 in English).

CHAPTER 1 OVERVIEW

1.1. Head and neck anatomy

1.2. Risk factors

Drinking and smoking are the main risk factors of the disease.

Human papilloma virus infection (HPV), especially HPV 16, 18, is one of the important causes of oral cavity and oropharynx cancer.

1.3. Epidemiology

HNC stands at the sixth place of all cancers' morbidity, accounting for about 10% of all types of cancers. The disease is usually diagnosed after the age of 50. The risk increases with age. The ratio male/female is about 2.5/1. According to Globocan 2012, the age-standardized incidence of oral cavity cancer, throat cancer, larynx cancer is 3.3/100,000 and 2.7/00,000 and 2.7/100,000.

1.4. Natural progression of the disease

1.5. Positive diagnosis

1.5.1. Clinical diagnosis

If symptoms of the upper respiratory and digestive tracts exist over 3 weeks without explanation, cancer need to be mentioned and should be examined by an experienced oncologist.

- Assess the primary tumor: include asking patients, thorough and overall evaluation of the ear, nose, mouth, throat, indirect observation through mirrors and endoscopic observation.

- Assess neck lymph node system.

1.5.2. Ancillary tests

1.6. Staging

The stage diagnosis is based on classification of American Joint Committee on Cancer (AJCC) - 2010.

1.7. Treatment

1.7.1. Surgery

Surgery for primary tumor includes tumour resection and involved tissues. Instant biopsy is necessary to ensure a clean cut in the perimeter area and at the bottom. To get a clean cut interface, it may be necessary to incise invaded tissues such as tongue's base, jaw, larynx, part of neck esophagus... Extensive surgery requires full reconstruction techniques and function restoration. A tumor was considered incapable of being operated when it has made such extensive invasion that surgeons cannot remove involved tissues or surgery cannot help control the disease even if there are additional treatments. Generally, when the tumor infiltrates skull's base, deep neck structures, large blood vessels, surgery have poor treatment outcomes.

Neck lymphadenectomy includes radical lymphadenectomy and selective lymphadenectomy techniques.

1.7.2. Radiotherapy

Radiotherapy is a radical treatment for early stage cancer in some locations and has equivalent outcomes to surgery. For local invasion stage, radiotherapy or combination with chemotherapy reduces postoperative recurrence rate and improves survival compared with surgery alone.

Besides the radical indication, radiotherapy is also one of the methods to help relieve symptoms for end-stage disease. As analgesic, anti-compression and reducing bleeding treatment, radiotherapy contributes significantly to improving the quality of life for patients.

1.7.2.1. Method of radiation

External beam radiotherapy consists of a ray beam γ (Co60), X-rays (electron beam generator) is generated from a radiation source outside the body towards lesions in the human body. This method is indicated for most of the HNC and is considered the basic method of radiation.

Accelerator for radiotherapy: A device that accelerates the beam (electron, proton, alpha) to a value of energy that makes up the braking radiation (X-rays). Photon or electron beam kills cancer cells.

Thus, depending on the location of the lesion, treatment is planned to select the appropriate type of radiation and energy levels to reduce to a minimum the adverse effects and maximize tumour destruction effects of radiation.

Approaching radiation is indicated to combined with external radiation for early stages of some cancer of the tongue, oral floor,

amygdal, nasopharynx.. with good outcomes. This method also has a role in the treatment of recurrence or progression after radiotherapy.

Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) was brought into application in the 1990s. It is a new method allowing to focus the radiation dose to the tumor area and minimize the impact to the neighborhood area. In radiotherapy for HNC, IMRT technique allows to avoid complications in spinal cord and parotid salivary glands.

1.7.2.2. Dose of radiation

Radiation dose to the primary tumor and neck lymph nodes must not be less than 70Gy. In the case of low-risk neck lymph nodes, neck radiation dose can be reduced to 50Gy. 2Gy dosage / day is commonly applied in many centers.

1.7.3. Chemotherapy

Chemotherapy has more and more role in the treatment of HNC. From being reserved for late-stage, chemotherapy has proven benefits in combination with radiotherapy for early stage, or neoadjuvant chemotherapy increases larynx preservation rate in the lower throat and larynx cancer. From the classic chemicals as cisplatin, carboplatin, Methotrexate, 5-Fluorouracil, the new agents have gradually been tested and proven effective in treating HNC, such as paclitaxel, docetaxel, Gemcitabine... creating more treatment choices.

1.7.3.1. Concomitant chemo-radiotherapy

Study showed that chemotherapy increases the sensitivity of cancer cells to radiation when used concurrently. Some chemical agents as well as multiple chemotherapy protocol have been used in concomitant chemotherapy and radiation, with positive outcomes. Besides, the simultaneous use of chemicals and radiation does not increase complications of radiation mucositis, however, adverse effects on the hematopoietic system increase significantly, especially anemia.

1.7.3.2. Complementary chemotherapy

Chemotherapy before local treatments was studied in order to reserve organs for lower pharynx and larynx cancer with regional spread.

1.7.4. Targeted therapy

Recently, we have found a correlation between EGFR overexpression and changes in the cell cycle, which increases the likelihood of invasion, angiogenesis and decreases the apoptosis of tumor cells, decreases sensitivity of tumor cells to treatment.

Cetuximab, a monoclonal antibody, which acts on extracellular region of EGFR, is the agent the most studied. In preclinical studies, Cetuximab has demonstrated the ability to block EGF receptors and pathways in which it operates.

According to the phase III multicenter European study performed on 442 patients of HNC stage III, IV metastasis or recurrence of Vermorken JB et al, Cetuximab added to the chemotherapy of cisplatin reduced the risk of death to 20%, the median survival was 10.1 months compared with 7.4 months in the chemotherapy group alone. The 5-year results of the phase III study of Bonner et al showed that Cetuximab added to standard radiotherapy improved survival significantly.

With the same mechanism with Cetuximab, Nimotuzumab recognizes EGFR and inhibits EGF from linking to its receptor, thereby effectively treats the EGF receptor expressing cancers such as non-small cell lung cancer, Glioma, head and neck epithelial carcinoma...

From the initial evidences, Nimotuzumab when combined with the radiotherapy was initially shown to be effective in treating head and neck squamous cell carcinoma by reducing expression of EGFR, reducing vascular proliferation and decreasing tumour proliferative. Dose of 200 mg is reasonable to produce good outcomes and acceptable toxicity.

As reported by Rodríguez, 106 patients with head and neck squamous cell carcinoma at regional spreading stage were divided randomly into two groups of radiotherapy with or without Nimotuzumab. Complete response rate in the two groups respectively 59.5% and 34.2%, the difference was statistically significant with $p = 0.028$. Survival mean and median were respectively 20.31 and 11.77 months. When compared between the two groups, survival of antibody treatment group was 21.71 and 12.5 months; of placebo group was 17.71 and 9.47 months.

According to Krishnamurthy, response rates increased significantly in groups treated with Nimotuzumab added to standard chemoradiotherapy (100% versus 70%, $p = 0.02$) or in radiotherapy alone (76% versus 40%, $p = 0.023$). After the follow-up period of 30 months, survival was 69.57% Nimotuzumab - chemoradiotherapy; and 21.74% in the group of radiotherapy alone, with $p = 0.0011$.

Studies also showed mAb did not increase the side effects of radiotherapy or chemoradiotherapy. The mAb protocols were well tolerated.

In Vietnam, as this is a new agent, to this point no studies has evaluated the outcomes of anti-EGFR mAb treatment on HNC.

1.7.5. Treatment indication depending on location of primary tumours

1.7.6. Treatment indication depending on stage of disease

CHAPTER 2

SUBJECTS AND METHOD

2.1. Subjects

Head and neck cancer patients with histopathological diagnosis of squamous cell carcinoma at stage III, IVA, IVB.

2.1.1. Selection criteria

- Squamous cell carcinoma of oral cavity, oral pharynx, lower pharynx and larynx at stage III, IVA, IVB according to the AJCC 2002.
- Age 18-70
- Diagnosed confirmed histopathologically
- Treated for the first time
- Performance status - PS: 0-2
- Patients accepted to participate in the study, with informed consent.

2.1.2. Exclusion criteria

- Cancer of the salivary glands, sinuses, nasopharynx, skin, lips
- Indication for radical surgery
- Distant metastases
- History of other cancer
- History of chemotherapy, radiotherapy or anti-EGFR treatment
- History of severe chronic diseases (diabetes, hypertension, HIV, viral hepatitis ...) resulting in contraindication of chemotherapy or anti-EGFR monoclonal antibodies
- Pregnant or breastfeeding women
- Known or suspected hypersensitivity to any component of Nimotuzumab or cisplatin.

2.2. Venue and time of study

Location and time study

Patients treated at hospital K (including patients treated with chemotherapy at Huu Nghi Hospital by researchers and radiotherapy in hospitals K).

Time of treatment from 6/2010 to 6/2013

2.3. Method:

2.3.1. Study design: Controlled clinical trial.

2.3.2. Sample size and sampling

The sample size was calculated to be at least 41 patients per group. Sampling on the principle of randomization.

2.3.3. Data collecting techniques and instruments

2.3.4. Protocol

2.3.4.1. Pre-treatment assessment

- Performance status
- Determining the location, size, number of lesions and lymph nodes.
- Histopathological diagnosis
- Stage classification
- Assessment of surgical possibility
- Identify the target lesion: For each patient, 1 to 3 target lesions were selected.

2.3.4.2. Treatment protocol

- * Agents used in the study
 - CIMAh_{er}
 - Cisplatin
- * Radiotherapy
- * Treatment regimens
- **Intervention group:**
 - CIMAh_{er} 200mg every week in 6 continuous weeks: diluted in 250ml BSS with intravenous administration in over 60 minutes
 - Cisplatin 30mg/m² every week in 6 continuous weeks: diluted in 250ml BSS with intravenous administration in over 2 hours
 - Radiotherapy: 2 Gy/section; 5 sections/week; total dose 70 gy to the tumour and clinically involved lymph nodes, neck lymph nodes prophylaxis 50 Gy.
- **Control group: without CIMAh_{er}**
 - * Complications prevention, supplementary care
 - * Management of complications
 - * Radiotherapy planning and preparation
 - * Criteria to stop radiotherapy

*Criteria to stop chemotherapy and mAB

2.3.4.3. *Follow-up during and after treatment*

2.3.5. *Study variables and indicators*

- **Evaluation of Response:** 8-12 weeks after radiotherapy. RECIST criteria.

- **Evaluation of Survival:** Kaplan - Meier

- **Evaluation of undesirable effects:** Common Terminology Criteria Standard for Adverse Events v3.0 (CTCAE)

2.4. **Data analysis**

The data were processed using SPSS 16.0 statistical software. Analysis of survival was done with Kaplan-Meier method. Log rank test was the method used to assess differences in the proportion of different groups. χ^2 tests were used for qualitative variables and t test was used for quantitative variables. To eliminate confounding factors, we used the technique of multivariable regression analysis.

2.5. **Bias prevention**

- Randomization.

- Similar characteristics of patients between the two groups in age, stage of disease, MBH, overall status

- The variables are clearly defined.

- Multivariable methods was used to eliminate confounding factors

2.6. **Ethical Issue**

o To date, chemoradiotherapy with cisplatin is a common treatment regimen for head and neck squamous cell carcinoma at regional spreading stage.

o Role and safety of Nimotuzumab (CIMAher) in the treatment of HNC has been proven through clinical trials.

o The patient was explained about the disease, treatments and risks. Before treatment, the patients must sign an informed consent.

o The patients were managed with prevention and treatment of undesirable effects of therapy.

o Stop treatment immediately if there are signs of progression, or in the presence of serious undesirable effects, or in intolerant cases.

CHAPTER 3 RESULTS

3.1. General characteristics

Table 3.1. Age and gender

Characteristics	Intervention group		Control group		p
	n	%	n	%	
Age group					>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	
Gender					>0,05
Male	40	93	42	95,5	
Female	3	7	2	4,5	

Table 3.2. Position of tumour

Position	Intervention group		Control group		P
	n	%	n	%	
Oral cavity	11	25,5	15	34,1	>0,05
Oral pharynx	10	23,3	8	18,1	
Lower pharynx, larynx	22	51,2	21	47,8	
Total	43	100	44	100	

Table 3.3. Stage, Histopathology and performance status

Characteristics	Intervention group		Control group		p
	N	%	N	%	
T					>0,05
1	0	0	0	0	
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	>0,05
N					
N0	13	30,2	16	36,4	
N1	12	27,9	12	27,3	
N2	12	27,9	12	27,3	
N3	6	14,0	4	9,1	>0,05
Stage					
III	7	16,3	14	31,8	
IVA	22	51,1	19	43,2	
IVB	14	32,6	11	25	>0,05
Histopathology					
I	6	14	6	13,6	
II	29	67,4	34	77,3	
III	8	18,6	4	9,1	>0,05
PS					
0	26	60,5	21	47,7	
1	13	30,2	18	40,9	
2	4	9,3	5	11,4	

3.2. Treatment outcomes

3.2.1. Response rate

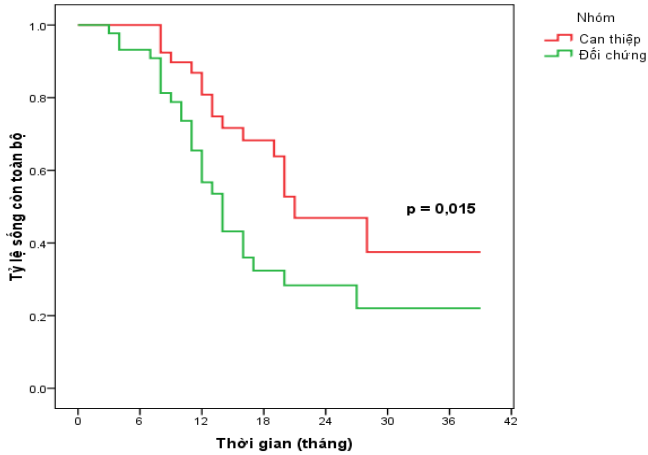
Table 3.4. Response rate in two groups

Response	Intervention group		Control group		Both groups	
	n	%	n	%	n	%
Tumour						
Complete	25	58,1	17	38,6	42	48,3
Partial	14	32,5	14	31,8	28	32,2
No response	2	4,7	9	20,5	11	12,6
Progress	2	4,7	4	9,1	6	6,9
Total	43	100	44	100	87	100
Lymph nodes						
Complete	14	46,7	9	32,1	23	39,7
Partial	11	36,7	14	50,0	25	43,1
No response	2	6,6	2	7,1	4	6,9
Progress	3	10,0	3	10,8	6	10,3
Total	30	100	28	100	58	100
General response						
Complete	21	48,8	15	34,1	36	41,4
Partial	16	37,2	16	36,4	32	36,8
No response	4	9,3	6	13,6	10	11,5
Progress	2	4,7	7	15,9	9	10,3
Total	43	100	44	100	87	100

Table 3.5. General response according to pathological characteristics

Characteristics	Intervention group		Control group		p
	n	%	n	%	
Pharynx tumours					0,045
Response	27	93,1	20	71,4	
No response	2	6,9	8	28,6	
Total	29	100	28	100	
T4A,T4B					>0,05
Response	23	79,3	14	51,9	
No response	6	20,7	13	48,1	
Total	29	100	27	100	
Pathological classification 2,3					>0,05
Response	32	86,5	26	68,4	
No response	5	13,5	12	31,6	
Total	37	100	38	100	
Stage IV					0,008
Response	32	88,9	17	56,7	
No response	4	11,1	13	43,3	
Total	36	100	30	100	

3.2.2. Total survival



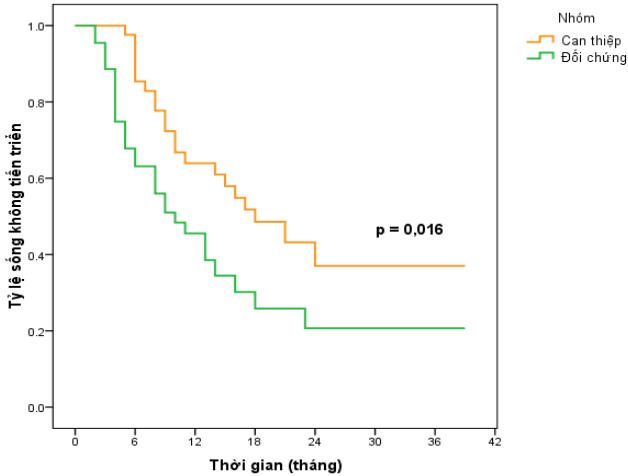
Graph 3.1. Total survival of two groups

Table 3.6. Total survival mean and median

Group	Mean		Median		p
	Value (month)	SD	Value (month)	SD	
Intervention	24,6	2,35	20,0	3,79	0,015
Control	17,9	2,15	13,0	1,28	
Total	21,3	1,63	18,0	2,27	

- T4, tumour in lower pharynx - larynx, metastasis in neck lymph nodes, stage IV, histological classification 2, 3: has advantage of total survival in intervention group.
- Multivariable analysis shows that metastasis in lymph nodes is a risk to treatment outcomes when combining monoclonal antibody with radio - chemotherapy.

3.2.3. Non-progression survival



Graph 3.2. Non – progression survival of two groups

- Non - progression survival of the two groups at 12 and 24 months was respectively 64.2% and 37.4% in the intervention group compared with 39.5% and 21.3% in the control group. The difference was statistically significant with $p = 0.016$.

- In the group under 55 years, T4, stage IV, neck lymph nodes metastasis, histological classification of 2.3: Advantages of non-progression survival in the intervention group.

3.3. Undesirable effects

Table 3.7. Effects of monoclonal antibody

Effects	Intervention group (N)	Control group (N)	Total (N)
Headache	2	0	2
Heat	2	0	2
Itching	2	0	2
Fever	0	0	0
Shiver	0	0	0
Shock	0	0	0
Total	43	44	87

Table 3.8. Undesirable effects in hematopoietic system

Effects	Stage I, II, III, IV			Stage III, IV		
	IG (%)	CG (%)	P	IG (%)	CG (%)	P
Decrease granular leucocytes	21	31,8	>0,05	0,0	0,0	-
Decrease Hgb	30,2	38,7	>0,05	0,0	2,3	-
Decrease platelets	2,3	6,8	-	0,0	0,0	-

Table 3.9. Undesirable effects outside hematopoietic system

Effects	Stage I, II, III, IV			Stage III, IV		
	IG (%)	CG (%)	P	IG (%)	CG (%)	P
Nausea	37,2	36,4	>0,05	0,0	2,3	-
Vomit	39,5	45,5	>0,05	0,0	2,3	-
Renal failure				2,3	0	-
Increase liver enzymes	11,6	6,8	-	0,0	0,0	-
Mucositis	88,4	88,6	>0,05	25,6	20,5	>0.05
Dermatitis	60,5	50,0	>0,05	2,3	0,0	-
Rash	4,7	0,0	-	0,0	0,0	-

Table 3.10. Treatment delay due to undesirable effects

Delay time	Intervention group (N)	Control group (N)
< 1 week	37 (86%)	40 (90, 1%)
1 – 2 weeks	4	4
2-3 weeks	2	0
Stop treatment	0	0
Death	0	0
Total	43	44

CHAPTER 4 DISCUSSION

4.1. Characteristics of patients

No difference was statistically significant between the two groups on the general characteristics such as age, gender, co-morbidity, alcoholism, smoking.

The pathological characteristics such as location, tumor size, lymph node metastasis, T, N, stage, histological classification, performance status: no difference was statistically significant.

4.2. Evaluation of treatment outcomes

4.2.1. Response rate

Response to treatment was evaluated based on the standard response of solid tumors RECIST 1.0. Accordingly, we define the target lesion before treatment to assess response. Target lesions was lesions measured on clinical examination, endoscopy, or by means of diagnostic imaging such as CT scan, MRI. The number of target lesions was maximum of 3, priorities to select both tumour and lymph nodes if impossible. Review response based on change in total diameter of the largest target lesion and the presence of new lesions. However, in order to evaluate in more detail, we also give the results of tumour responses and lymph nodes response seperately.

Tumor response rate of both groups was 80.5%, with 48.3% complete response and 32.2% partial response. Lymph node response of the two groups was 82.8%, 39.7% was complete response and 43.1% was partial response. General response of the two groups was 78.2% with 41.4% complete response and 36.8% partial response. According to Krishnamurthy, among 40 patients treated with radio - chemotherapy with or without Nimotuzumab, 34 cases had partial or complete response, accounting for 85%, with complete response in 32 cases, accounting for 80%. The response rate in this study was slightly higher than in our study with the obvious difference is the complete response rate. The reason may be in this study, the authors only took phase III, IVA (T1-4a, N0-2) and excluded T4B, N3, which are the cases of large

and invasive tumors that spread, lymph node larger than 6 cm, thus difficult to respond with radiotherapy, or radio - chemotherapy.

Several domestic studies also mentioned the response rate to radio-chemotherapy but only for some specific tumor location such as the lower pharynx larynx, tonsil cancer. According to Ngo Thanh Tung, tumor response rates was as high as 100% (complete and partial response was respectively 71.7% and 28.3%), lymph node response was also higher than in our study with 95.4% (62.8% complete response and 32.6% partial response). In this study, the assessment of response was conducted immediately after treatment, follow-up 4 weeks after the end of treatment. In our study, the assessment of response was later in order to fully assess the effectiveness of radiotherapy. According to Lam Duc Hoang, tonsil cancer had high response after radio - chemotherapy with 80% partial response and 19% complete response. On one hand because in this study, the patients were mainly in stage III, IVA, on the other hand tonsil cancer is still considered a cancer with good treatment outcomes among the head and neck squamous cell carcinoma group.

The anti-EGFR mAb incorporated into radiotherapy increased response rates across multiple studies. According to Rodríguez, complete response of patients treated with Nimotuzumab combined with radiotherapy was 59.5%, compared with 34.2% of radiotherapy - placebo. Difference was statistically significant with $p = 0.028$, which showed that the combination of Nimotuzumab gave more complete response than only radiotherapy. Similarly, in the study by Krishnamurthy et al, Nimotuzumab increased complete response significantly when combined with radiotherapy (76% versus 37%, $p = 0.023$).

Besides, Nimotuzumab also increased response rates when combined with radio - chemotherapy, which is reported by Krishnamurthy et al. With 20 patients in each group, when combining with Nimotuzumab, total response (including complete response and partial response) rised up to 100%, compared with 70% in the group of radiotherapy alone, $p = 0, 02$.

In our study, tumor response rate of intervention and control groups was respectively 90.6% and 70.4%, the difference was statistically significant with $p = 0.029$. The lymph node response rate and general

response rate was higher in the intervention group compared with the control group, but the difference was not statistically significant. Complete response rate is somewhat higher in the intervention group but the difference was not statistically significant. Because the number of patients in the study was limited, the early results are not convincing enough and need to be confirmed by further studies with larger sample sizes.

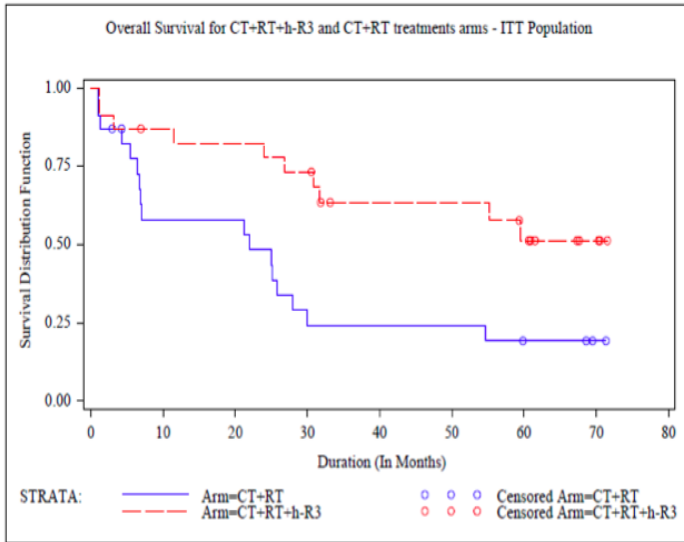
4.2.2. Survival rate

According to the research results, the advantage of overall survival confirmed the benefits of anti-EGFR mAb combination. Specifically, the survival of 12 months and 24 months was 75.1% and 48% in the intervention group compared with 54.4% and 29% in the control group, the survival median was 20 months in the intervention group and 13 months in the control groups, the difference with statistical significance $p = 0.015$. This result was repeated for non-progression survival. The rate of non-progression survival of the two groups at 12 and 24 months was respectively 64.2% and 37.4% in the intervention group compared with 39.5% and 21.3% in the control group, difference of the two groups was statistically significant with $p = 0.016$.

Several large clinical trials have shown the effectiveness of anti-EGFR mAb in combination with radiotherapy or standard radio-chemotherapy. According to Bonner JA et al, Cetuximab in combination with radiotherapy increased survival median from 29.3 months to 49 months, decrease mortality rate by 27% with $p = 0.018$; total 5-year survival from 36.4% to 45.6%; non - progression survival from 12.4 months to 17.1 months ($p = 0.006$); non - progression survival at two years increased from 37% to 46%. In their study, MO Rodríguez et al when incorporating mAb Nimotuzumab into radiotherapy also found similar results with survival mean and median of antibody group was 21.71 and 12.5 months; of placebo group was 17.71 and 9.47 months. Thus the efficiency of the anti-EGFR mAb combination is clear. Rate of overall survival in our study was lower than in the study by Bonner, which can be explained by different tumour location (study of Bonner did not include oral cavity cancer), as well as different stage disease, the study did not take IVB stage, in

which the tumor spreads with large lymph nodes, treatment response is extremely difficult with poor results.

For anti-EGFR mAb combination with radio - chemotherapy, a research also showed similar results with our study, which is a Phase II study of R Krishnamurthy et al. 2-year survival was 39.13% in the control group and 76.28% in the combination group, $p = 0.007$. Survival mean was increased from 23.69 months to 43.62 months when combining with antibody. With the exclusion criteria of stage IVB, the results of this study had higher survival. However, the role of Nimotuzumab in combination with standard radio - chemotherapy treatment was also confirmed, similarly in our study.



Graph 4.1. Total survival by Krishnamurthy

However, the effectiveness of anti-EGFR mAb – chemoradiotherapy combination was not confirmed in the RTOG study bearing number 0522 of Ang KK et al. In the period from 11/2005 to 3/2009, 895 patients were divided into two groups for evaluation. Initial results showed no difference in survival and non-progression survival. This result may be due to the reason that the monoclonal antibody Cetuximab therapy used in the triple therapy was too short to be effective.

Similar to RTOG 0522 study, no study has shown the superiority of Cetuximab in combination with radiotherapy compared to chemotherapy. According to Ghi MG, combining cisplatin with radiotherapy brought more satisfaction for patients and less interruptions due to side effects with outcomes not inferior to Cetuximab - radiotherapy. Unlike Nimotuzumab, it seems that Cetuximab in combination with radiotherapy or chemoradiotherapy has not confirmed the superiority when compared to chemotherapy. We will wait for the update results of the study RTOG 0522 and unpublished RTOG 1016.

Table 4.1. Outcomes of anti-EGFR mAb when combining with radiotherapy or radio – chemotherapy in total survival

Authors/Studies	Follow-up time	Study group (%)	Control group (%)	P
Bonner J A	2 years	62	55	> 0,05
Bonner J A	3 years	55	45	0,05
Bonner J A	5 years	45,6	36,4	0,018
RTOG 0522	2 years	82,6	79,7	> 0,05
Merlackode S R	30 months	69,6	21,8	< 0,02
N T T Hòa	1 year	75,1	54,4	0,015
N T T Hòa	2 years	48	29	0,015

Table 4.2. Outcomes of anti - EGFR mAb when combining with radiotherapy or chemoradiotherapy in non – progression survival

Authors/Studies	Follow-up time	Study group (%)	Control group (%)	P
Bonner J A	2 years	46	37	>0,05
Bonner J A	3 years	42	31	0,04
RTOG 0522	5 years	63,4	64,3	> 0,05
Merlackode S R	2 years	56,5	21,7	<0,02
N T T Hòa	30 months	64,2	39,5	0,016
N T T Hòa	1 year	37,4	21,3	0,016

Although pathological features are quite similar, but response and clinical outcomes of different tumor locations were different. Oral pharynx cancer account for the highest proportion of HPV infection, therefore responses better to treatment. According to Bonner JA, oral pharynx cancer had the best outcomes when combining Cetuximab and radiotherapy. Our results showed differences with statistical significance between non - progression lifetime median of oropharynx cancer in the intervention group and the control group with $p = 0.007$. Lower pharynx – larynx cancer also had advantages in survival in favor of the intervention group. In contrast, for oral cavity cancer, there was no difference in survival when combined Nimotuzumab. Although we could not identify HPV infection in the sample, but the high rate of HPV infection at some HNC locations can be a hypothesis to explain the difference in treatment outcome as above.

In our study, patients with lymph node metastasis, T4A-B, Phase IV A-B had clearly improved treatment outcomes when combining Nimotuzumab to radio - chemotherapy. These are cases with large tumors, broad invasion, positive lymph nodes, so they should have a poor prognosis, are difficult to achieve a complete response and easy to recur. Therefore, the improvement in overall survival or non - progression survival, or both has opened a new research direction for appropriate treatments to improve treatment outcomes for this patient group. The results of our study are consistent with the statement of Bonner JA on improving efficiency while adding Cituximab to radiotherapy in patients with lymph node metastasis group.

Higher histological grades present the lower degree of tumor differentiation, often with severe clinical manifestations, predilected to distant metastases, but more responsive to chemotherapy and radiation. As mentioned above, the histological grade 2, 3 had higher tumor response rate with significant difference in the intervention group compared to control group. According to our study, among patients with middle and high malignancy, overall survival at 12 months and 24 months respectively was 74.9% and 52.7% in the intervention group versus 48.1% and 20.1% in the control group, there was a statistically significant difference with $p = 0.001$. Similarly, non - progression

survival at 12 months of the intervention group was 68%, of the control group was 30%, the difference was statistically significant with $p = 0.001$. According to Vermokken JB, whichever the histological grade was, there were benefits when added Cetuximab to chemotherapy in late stage HNC.

4.3. Undesirable effects

Hematopoietic system toxicity including neutropenia and decrease in granulocytes, decreased hemoglobin (Hgb), thrombocytopenia, mainly at the level I and II. Reduced Hgb was most common with 30.2% in the intervention group and 38.7% in the control group. Only 2.3% in the control group had decreased Hgb level III. Neutropenia was only at level I, II with 21% for the intervention group and 31, 8% of for the control group. Thrombocytopenia was rare at the rate of 2.3% for the intervention group and 6.8% for the control group. Similar to our results, according to Nguyen Chan Hung, hematological toxicity in radio - chemotherapy group was mainly at level 2, decreased Hgb was most common. In the study by Ngo Thanh Tung with cisplatin 100 mg/m² every 3 weeks, the rate of the hematopoietic system toxicity was higher than the results of our study, however, similar to our study, the toxicity on the hematopoietic system was only mild and moderate.

The rate of vomiting in our study was lower than that of Lam Duc Hoang with 51.5% of cases with vomiting, most of which was level I with 45.3%, level II accounted for only 6.2% II. The high rate of vomiting in this study may be due to high dose of cisplatin 100 mg / m² every 3 weeks.

Although cisplatin is nephrotoxic, with low-dose weekly use and experience of treatment, the rate of increase in blood urea and creatinine was not significant after treatment, and was only mild. Only 1 case, accounting for 2.3% in the control group had grade III renal failure, however toxicity was reversible and treatment was only delayed in a short time.

The reaction of mAb transmission needed special attention. In studies using Nimotuzumab, hypersensitivity reactions may present with a small percentage and can be fully controlled. According to Crombet T, this undesirable effect occurred immediately after

transmission of Nimotuzumab. Patients may experience fever, nausea, vomiting, high blood pressure, chills, headache, disorientation, chest pain, speech disturbances, muscle aches. In our study, the hypersensitivity reactions were very rare, only 2/43 cases in the intervention group had headache, flushing, itching, accounting for 4.7% for each type of effect . No case had severe reaction such as anaphylactic shock during transmission. This result again confirmed the conclusions of the previous studies of the safety of Nimotuzumab.

In our study, skin rash occurs in only 2 of the 43 patients of the intervention group, accounting for 4.7%, both patients are at level 1 and can be controlled with topical cream, the course of therapy was not disturbed. This result was entirely consistent with other studies around the world which have used Nimotuzumab.

CONCLUSIONS

By studying 87 patients with head and neck squamous cell carcinoma treated in hospital by K from 6/2010 6/2013 chemoradiotherapy with or without combination of monoclonal antibody Nimotuzumab, we draw the following conclusions:

1. Treatment outcomes

-Response rates:

- Tumour response rate: intervention group 90,6% (complete response 58,1%), control group 70,4% (complete response 38,6%).
- Lymph node response rate: intervention group 83,4% (complete response 46,7%), control group 73% (complete response 23%).
- General response rate: intervention group 86% (complete response 48,8%), control group 68% (complete response 36%).

- Total survival:

- 12-month total survival: 75,1% intervention group, 54,4% control group; 24-month: 48% và 29%. Total survival median: 20 months in intervention group and 13 months in control group.

- T4, lower pharynx – larynx, neck lymph node metastases, stage IV, histological grade 2,3: advantage of total survival in intervention group.
- **Non – progression survival:**
- Non – progression survival at 12 months and 24 months was 64,2% and 37,4% in intervention group; 39,5% and 21,3% in control group.
 - In patients under 55 years old, T4, stage IV, neck lymph node metastases, histological grade 2,3: advantage of non – progression survival in intervention group.
- 2. Undesirable effects**
- Reaction during infusion of monoclonal antibodies: presented mildly in 2/43 cases of the intervention group, no shock occurred.
 - Hematopoietic and outside the hematopoietic system toxicity was similar between the two groups, mainly at level I, II.
 - Skin rashes: 4.7% in the intervention group, mild

RECOMMENDATION

1. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin is a common treatment for head and neck squamous cell carcinoma at regionally advanced stage.
2. The combination EGFR monoclonal antibody Nimotuzumab with chemoradiotherapy initially showed effective and well tolerated. However, due to the high cost, the small sample size, so more research is needed with a larger sample size to confirm the benefits of combination therapy as well as application in clinical practise.