

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 VÂY VÙNG ĐẦU CỔ

Nguyễn Thị Thái Hòa¹, Bùi Diệu¹, Đỗ Anh Tú¹,
Trần Thắng¹, Nguyễn Tuyết Mai¹, Vũ Hồng Thắng¹,
Phạm Mai Phương¹, Võ Văn Xuân¹, Ngô Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng không mong muốn cấp tính của phác đồ hóa xạ trị đồng thời có hoặc không kết hợp với Nimotuzumab.

Phương pháp: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. 57 bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn III, IVA, IVB tại Bệnh viện K từ 6/2010 đến 12/2011 được chia ngẫu nhiên vào hai nhóm: nhóm thử nghiệm (A) 28 BN điều trị Nimotuzumab 200mg tĩnh mạch hàng tuần trong 6 tuần, Cisplatin 30mg/m² tĩnh mạch hàng tuần trong 6 tuần, xạ trị đồng thời tổng liều 70Gy; nhóm chứng (B) 29 BN điều trị hóa xạ trị đồng thời không kết hợp với Nimotuzumab, so sánh hai nhóm về các tác dụng phụ cấp tính.

Kết quả: Các phản ứng cấp tính ít gặp và ở mức độ nhẹ gồm ngứa, đau đầu, sốt, hạ huyết áp. Độc tính trên hệ tạo huyết phần lớn ở độ I, II bao gồm thiếu máu (nhóm A: 39,2%, nhóm B: 55,1%, $P>0,05$); giảm bạch cầu hạt (A: 21,4%, nhóm B: 37,9%, $P>0,05$). Viêm niêm mạc nhóm A: 82,1%, nhóm B: 76,9%; viêm niêm mạc mức độ nặng nhóm A: 28,6%, nhóm B: 31%. Nôn: nhóm A 21,4%, nhóm B 27,5%, $P>0,05$. Ban da 2/28 bệnh nhân nhóm A (7,1%). Tác dụng phụ không gây ảnh hưởng đáng kể đến liệu trình điều trị. Không có tử vong do điều trị.

Kết luận: Phác đồ hóa xạ trị đồng thời đối với ung thư vùng đầu cổ an toàn và có thể dung nạp tốt. Kết hợp Nimotuzumab không làm tăng độc tính của phác đồ.

Từ khóa: Nimotuzumab, hóa xạ trị, ung thư vùng đầu cổ.

ABSTRACT

ACUTE TOXICITIES OF CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY WITH OR WITHOUT NIMOTUZUMAB FOR SQUAMOUS CELL CARCINOMAS OF HEAD AND NECK CANCER

Nguyen Thi Thai Hoa¹, Bui Dieu¹, Do Anh Tu¹,
Tran Thang¹, Nguyen Tuyet Mai¹, Vu Hong Thang¹,
Pham Mai Phuong¹, Vo Van Xuan¹, Ngo Thanh Tung¹

Objectives: To evaluate acute toxicities of concurrent chemoradiotherapy with or without Nimotuzumab.

Methods: Randomized clinical trial. 57 head and neck cancer patients, stage III, IVA, IVB, in cancer Hospital,

1. Bệnh viện K Hà Nội

- Ngày nhận bài (received): 8/7/2013; Ngày phản biện (revised): 25/7/2013;
- Ngày đăng bài (accepted): 26/8/2013
- Người phản biện: PGS.TS Phạm Như Hiệp; TS Phạm Nguyên Tường
- Người phản hồi (corresponding author): Nguyễn Thị Thái Hòa
- Email: thanghoa97@yahoo.com

Đánh giá các độc tính sớm của hóa xạ trị đồng thời có hoặc không kết hợp ...

6/2010 - 12/2011 were randomly assigned to treatment with Nimotuzumab plus chemoradiotherapy (Arm A - 28 Pts) or chemoradiotherapy alone (Arm B - 29 Pts).

Results: Acute reactions are not very common and severe: chills, headache, fever, hypotension. The main hematological toxicities: anemia (39.2% vs 55.1%); neutropenia (21.4% vs 37.9%). The main non-hematological toxicities: mucositis (82.1% vs 76.9%), vomiting (21.4% vs 27.5%). Rash 2/28 (arm A). No significant difference in side effects. No toxicity-related death.

Conclusions: Concurrent chemoradiotherapy was safe and well tolerated. Nimotuzumab added to concurrent chemoradiotherapy was not related with increasing toxicity.

Key words: Nimotuzumab, chemoradiotherapy, head and neck cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư (UT) đầu cổ là nhóm bệnh UT khá thường gặp. Bệnh chiếm 10% trong tổng số các loại UT. Trên toàn thế giới, nguy cơ mắc UT biểu mô vảy vùng 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, UT đầu cổ rất khó được chẩn đoán sớm do các triệu chứng thường không đặc hiệu, có tới 60% các trường hợp khối u lan rộng vào thời điểm chẩn đoán khiến cho việc điều trị hết sức khó khăn mặc dù có sự kết hợp đa mô thức. Những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có áp dụng hoá xạ trị đồng thời cho giai đoạn lan rộng tại vùng đầu chỉ ra một sự khác biệt có ý nghĩa về sống thêm so với tia xạ đơn thuần [1], [2]. Từ lợi ích được chứng minh, hóa xạ trị đồng thời đã trở thành phương pháp điều trị chuẩn đối với giai đoạn không mổ được. Tuy nhiên, bên cạnh việc cải thiện kết quả điều trị thì hóa xạ trị đồng thời cũng gây ra nhiều độc tính cấp, làm ảnh hưởng đến sức khỏe người bệnh và quá trình điều trị. Theo tác giả Mazeron J.J, hóa xạ trị đồng thời có thể làm tăng độ trầm trọng của độc tính lên từ 15-25% [3]. 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 tế bào vảy. Hơn 90% UT biểu mô vảy của đầu cổ có bộc lộ thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (epidermal growth factor receptor - EGFR) [4]. Sự bộc lộ thụ thể này thường liên quan với một kết quả điều trị và sống thêm kém [5,6]. Các tác nhân chặn EGFR làm tăng nhạy cảm của khối u với tia xạ và của hoá

trị trên các nghiên cứu. Nimotuzumab là kháng thể đơn dòng thế hệ III gắn cạnh tranh với EGF vào thụ thể đã có hiệu quả nhất định đối với ung thư đầu cổ khi kết hợp với xạ trị đơn thuần hoặc hóa xạ trị. Kết quả này đã được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng phase II, III [7], [8]. Tuy nhiên, bên cạnh các tác dụng phụ của hóa xạ trị đồng thời, sự kết hợp này cũng đồng nghĩa với việc bệnh nhân phải chịu thêm độc tính của việc điều trị kháng thể đơn dòng.

Nước ta là nước đang phát triển, do điều kiện kinh tế, văn hóa, xã hội, việc điều trị gặp không ít khó khăn bởi sự hạn chế trong thể chất cũng như hiểu biết của phần lớn người bệnh, cùng với sự khó khăn trong theo dõi, chăm sóc và sử trí các độc tính liên quan đến điều trị. Chính vì vậy, việc tìm ra một phác đồ phù hợp, có hiệu quả điều trị cao với độc tính chấp nhận được là điều hết sức cần thiết.

Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: Đánh giá các tác dụng không mong muốn sớm của phác đồ hoá xạ trị đồng thời có hoặc không kết hợp với Nimotuzumab đối với UT biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn III, IVA, IVB tại Bệnh viện K từ 6/2010 đến 12/2011.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

57 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ ở giai đoạn III, IVA, IVB theo UICC 2002, điều trị tại Bệnh viện K từ 6/2010 đến 12/2011.

*Tiêu chuẩn lựa chọn

- Vị trí u: khoang miệng, họng miệng, hạ họng, thanh quản
- Giai đoạn III, IVA, IVB

- Tuổi 18-70
- Được khẳng định bằng kết quả MBH
- Điều trị lần đầu
- Không có chỉ định phẫu thuật
- Thích hợp cho chỉ định hoá xạ trị đồng thời: không suy chức năng tủy, gan, thận (bạch cầu $\geq 3000/\text{mm}^3$, bạch cầu hạt trung tính $\geq 1500/\text{mm}^3$, Hgb $\geq 10\text{g/dl}$, tiểu cầu $\geq 100000/\text{mm}^3$, bilirubin toàn phần $\leq 1,5\text{ mg/dl}$, AST/ALT ≤ 2 lần bình thường, creatinin huyết thanh $\leq 1,5\text{ mg/dl}$).
- Chỉ số toàn trạng (Performance status-PS): 0,1,2.
- Ước tính sống thêm trên 6 tháng
- Bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu, có ký giấy chấp nhận điều trị.

***Tiêu chuẩn loại trừ:**

- 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. Phương pháp nghiên cứu

*** Thiết kế nghiên cứu**

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng
Thiết kế song song hai nhóm:

- Nhóm A (nhóm can thiệp): Điều trị Nimotuzumab - Hoá xạ trị đồng thời.
- Nhóm B (nhóm đối chứng): Điều trị hoá xạ trị đồng thời.

*** Chọn mẫu**

Bắt thăm ngẫu nhiên

*** Các bước tiến hành**

- **Đánh giá trước điều trị:** Toàn trạng (PS), U, hạch, đánh giá giai đoạn theo UICC 2002, mô

bệnh học, các đánh giá bilan.

- Tiến hành điều trị

+ Các phác đồ điều trị

Nhóm A: - CIMAhcr 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 $30\text{mg}/\text{m}^2$ hàng tuần trong 6 tuần liên tục: được pha trong dung dịch muối đẳng trương và truyền tĩnh mạch liên tục trên 2h. Trong quá trình truyền, bệnh nhân được phòng ngừa nôn ói bằng thuốc chống nôn, bồi phụ nước và điện giải. Hóa trị tạm ngừng khi số lượng bạch cầu $\leq 3000/\text{mm}^3$, bạch cầu hạt trung tính $\leq 1500/\text{mm}^3$, Hgb $\geq 10\text{g/dl}$, tiểu cầu $\leq 75000/\text{mm}^3$, bilirubin toàn phần $\geq 1,5\text{ mg/dl}$, AST/ALT $\geq 2,5$ lần bình thường, creatinin huyết thanh $\geq 1,5\text{ mg/dl}$, nôn độ III, PS >2 .

- Xạ trị đồng thời: Xạ trị gia tốc $2\text{ Gy}/\text{ngày}$; 5 buổi/tuần; Tổng liều đạt 70 gy vào u và hạch di căn trên lâm sàng, dự phòng hạch cổ 50 Gy

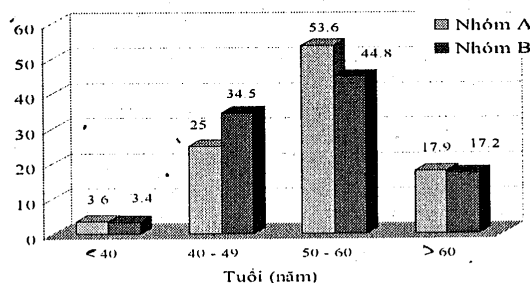
Nhóm B: Điều trị hóa xạ trị đồng thời như trên, không kết hợp Nimotuzumab.

- Đánh giá những tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn của WHO

Bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ trong và sau truyền mAb cũng như hóa chất để phát hiện và xử trí kịp thời những tai biến xảy ra. Trước mỗi đợt điều trị hàng tuần, bệnh nhân được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm đánh giá bilan để xác định độ dung nạp và khả năng tiếp tục điều trị. Các thông tin về tác dụng không mong muốn được ghi nhận đầy đủ vào phiếu đánh giá.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân



Biểu đồ 1. Tuổi

Nhóm A: 30-67 tuổi, trung bình 50,5 tuổi; Nhóm B: 37-62 tuổi; trung bình 51 tuổi; Giới: nữ /nam: 4/53

Bảng 1: Đặc điểm bệnh học

Đặc điểm		Nhóm A (n/%)		Nhóm B (n/%)	
T	T3	13	46,4	14	48,3
	T4	12	42,9	9	31,0
N	N0	11	39,3	10	34,5
	N1	3	10,7	4	13,8
	N2	10	35,7	10	34,5
	N3	4	14,3	5	17,2
Giai đoạn	III	6	21,4	11	37,9
	IVA	18	64,3	13	44,8
	IVB	4	14,3	5	17,2
Độ mô học	I	3	10,7	4	13,8
	II	17	60,7	22	75,9
	III	8	28,6	3	10,3

KM: khoang miệng; HM: họng miệng; HH: hạ họng; TQ: thanh quản

3.2. Đánh giá tác dụng không mong muốn

Bảng 2: Các phản ứng cấp tính

TDKMM	Độ I, II, III, IV			Độ III, IV		
	A	B	p	A	B	p
Đau đầu	3,6	0,0	-	0,0	0,0	-
Ngứa	10,7	0,0	-	0,0	0,0	-
Sốt	3,6	0,0	-	0,0	0,0	-
Run	0,0	0,0	-	0,0	0,0	-
Hạ huyết áp	3,6	0,0	-	0,0	0,0	-

Chỉ có một trường hợp phải dùng truyền CIMAher do đau đầu và tụt huyết áp, và một trường hợp do sốt. Tuy nhiên cả hai trường hợp này đều được tiếp tục truyền sau khi xử lý các tác dụng ngoại ý.

Bảng 3: Các tác dụng không mong muốn khác

TDKMM	Độ I, II, III, IV			Độ III, IV		
	A (%)	B (%)	p	A (%)	B (%)	p
Giảm bạch cầu hạt	21,4	37,9	>0,05	3,6	3,4	-
Giảm Hgb	39,2	55,1	>0,05	0,0	10,3	-
Giảm tiểu cầu	3,6	0,0	-	0,0	0,0	-
Tăng Ure	10,7	6,9	-	0,0	0,0	-
Tăng Creatinin	17,8	31	>0,05	3,6	0,0	-
Tăng men gan	3,6	6,9	-	0,0	0,0	-
Nôn	21,4	27,5	>0,05	7,1	3,4	-
Ban da	7,1	0,0	-	0,0	0,0	-
Viêm niêm mạc	82,1	76,9	>0,05	28,6	31,0	>0,05
Gây sút cân	17,9	21,1	>0,05	14,3	17,2	>0,05

Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết gặp chủ yếu là độ I, II. Tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết hay gặp là viêm niêm mạc, tăng creatinin, nôn, giảm cân. Ban da độ I gặp ở 2 bệnh nhân nhóm A (7,1%).

Bảng 4: Ảnh hưởng của các tác dụng không mong muốn

Hậu quả	A		B		p
	n	%	n	%	
Giảm liều hóa xạ trị	0	0,0	0	0,0	-
Tạm ngừng điều trị	9	32,1	11	37,9	>0,05
Dừng điều trị	0	0,0	1	3,4	-
Tử vong	0	0,0	0	0,0	-

Có 9 BN nhóm A và 11 BN nhóm B phải tạm dừng điều trị 1 – 2 tuần do tác dụng không mong muốn, phần lớn là do viêm niêm mạc miệng mức độ nặng.

IV. BÀN LUẬN

Hiện nay, việc điều trị ung thư đầu cổ giai đoạn sớm chủ yếu dựa vào phẫu thuật và xạ trị. Đối với giai đoạn lan tràn tại vùng, chỉ định phẫu thuật rất hạn chế do tàn phá nặng nề, chất lượng sống kém và ít cải thiện về sống thêm. Những năm gần đây hóa xạ trị trở thành điều trị chuẩn đối với giai đoạn này với hiệu quả tương đối và tính dung nạp cao. Tuy nhiên kết quả điều trị còn nhiều hạn chế nói lên mức độ khó khăn trong thực tế điều trị, và do vậy đòi hỏi những tìm tòi mới để cải thiện sống thêm, chất lượng sống cho người bệnh. Các kháng thể đơn dòng kháng EGFR như Cetuximab, Nimotuzumab đã chứng minh được vai trò điều trị ung thư đầu cổ khi kết hợp với hóa, xạ trị [9], [10], [11]. Bên cạnh đó, các chăm sóc hỗ trợ như dinh dưỡng, chống đau, ... cũng là vấn đề cần được chú trọng bởi không những làm tăng chất lượng sống là còn giúp kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân. Tuy nhiên, với thể trạng bệnh nhân ở giai đoạn này thường kém, cộng với sự thiếu hiểu biết ở phần lớn người bệnh để có thể phối hợp tốt với thầy thuốc trong vấn đề dinh dưỡng, chăm sóc triệu chứng..., dẫn đến tăng tỷ lệ và mức độ của các tác dụng không mong muốn, gây ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị và sức khỏe người bệnh. Chính vì vậy, những kết hợp điều trị cần phải được xem xét không những trên phương diện hiệu quả mà còn trên nhiều khía cạnh khác trong đó có tính an toàn.

57 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ

có tuổi thường gặp là 40-60 và tỷ lệ nữ rất thấp hoàn toàn phù hợp với y văn được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm nghiên cứu. Bảng 1 cho thấy về các đặc điểm bệnh học như vị trí, T, N, giai đoạn, độ mô học có sự tương đồng giữa hai nhóm. Mặc dù tỷ lệ bệnh nhân T4, giai đoạn IV, độ mô học 3 ở nhóm A có cao hơn nhóm B, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Những phản ứng cấp tính xảy ra trong và ngay sau truyền Nimotuzumab và Cisplatin được chỉ ra trong Bảng 2. Các phản ứng cấp khác có thể gặp là đau đầu, sốt, ngứa, hạ huyết áp. Đây là tác dụng phụ gây ra bởi đưa vào cơ thể một protein lạ. Các phản ứng này gặp với một tỷ lệ thấp và ở mức độ nhẹ, tương tự như kết quả của tác giả Crombet T [8].

Bảng 3 cho thấy độc tính trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết không khác biệt giữa hai nhóm. Độc tính trên hệ tạo huyết phổ biến nhất là giảm Hemoglobin. Biến chứng viêm niêm mạc có thể thấy là thường gặp nhất trong số các tác dụng không mong muốn của bệnh nhân điều trị hóa xạ trị. Theo tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh, tỷ lệ viêm niêm mạc miệng ở nhóm bệnh nhân này là 100%, 24,8% ở mức độ nặng [12]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ viêm niêm mạc miệng ở hai nhóm tương đối cao là 82,1% và 79,6%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nôn cũng là một tác dụng ngoại ý hay gặp, chiếm tỷ lệ ở hai nhóm A, B tương ứng là 21,4% và 27,5%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Đây là tác dụng phụ rất thường gặp ở bệnh nhân có truyền Cisplatin. Tuy

nhiên, phác đồ truyền hàng tuần nên liều Cisplatin chỉ 30mg/m² do đó phản ứng nôn phần lớn ở mức độ nhẹ, vừa, dễ kiểm soát bằng thuốc và không có trường hợp nào phải dừng điều trị do tác dụng phụ này. Các tác dụng ngoại ý liên quan trực tiếp đến Nimotuzumab cũng rất ít gặp và chỉ gặp ở mức độ nhẹ. Ban da là tác dụng ngoại ý thường gặp của các tác nhân kháng EGFR. Với Cetuximab, tác giả Bonner J A chỉ ra tỷ lệ ban da lên đến 100%, và theo Vermoken J B, có tới 9% là ban da độ III [11], [13]. Trái lại, Nimotuzumab có tỷ lệ ban da rất thấp, chỉ từ 0-8,6% theo các nghiên cứu [9], [10]. 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 Cetuximab. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 2 bệnh nhân xuất hiện ban da, chiếm tỷ lệ 7,1%, cả hai bệnh nhân này đều chỉ ở độ I và xuất hiện trong thời gian ngắn.

Bảng 4 cho thấy có một tỷ lệ nhất định phải tạm ngừng điều trị do tác dụng ngoại ý, tuy nhiên chỉ có một trường hợp phải dừng điều trị và đặc biệt không có tử vong do điều trị. Từ những số liệu về tác dụng không mong muốn ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu có thể thấy phác đồ Nimotuzumab – hóa xạ trị có

thể dung nạp tốt, Nimotuzumab không làm tăng độc tính của hóa xạ trị.

V. KẾT LUẬN

Các phản ứng cấp tính ít gặp và ở mức độ nhẹ gồm ngứa, đau đầu, sốt, hạ huyết áp.

Độc tính trên hệ tạo huyết phần lớn ở độ I, II bao gồm giảm Hemoglobin (nhóm A: 39,2%, nhóm B: 55,1%, $P>0,05$); giảm bạch cầu hạt (A: 21,4%, nhóm B: 37,9%, $P>0,05$), hạ tiểu cầu hiếm gặp.

Viêm niêm mạc nhóm A: 82,1%, nhóm B: 76,9%; viêm niêm mạc mức độ nặng nhóm A: 28,6%, nhóm B: 31%. Không khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nôn : nhóm A 21,4%, nhóm B 27,5%, $P>0,05$, nôn nặng nhóm A 7,1%, nhóm B 3,4%.

Ban da 2/28 bệnh nhân nhóm A (7,1%).

Các tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết khác: tăng ure, tăng creatinin, tăng men gan, sút cân.

Tạm ngừng điều trị: nhóm A 32,1%, nhóm B 37,9%, $P>0,05$.

Dừng điều trị: 1 bệnh nhân nhóm B.

Không có tử vong do điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Có 13 tài liệu tham khảo, nếu có nhu cầu xin độc giả liên hệ với tác giả