

# ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ XELOX-BEVACIZUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIỆP

Nguyễn Hồng Hà<sup>1</sup>, Đinh Thị Thương<sup>2</sup>, Trần Thị Dung<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả phác đồ XELOX - Bevacizumab trong điều trị bước một ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả trên 22 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn được điều trị bước một bằng phác đồ XELOX-Bevacizumab tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp.

**Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 9,1% và 18,2%; đáp ứng một phần là 54,6% và 50% tại thời điểm sau 4 chu kỳ và khi kết thúc điều trị. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 10,49 tháng (CI 95%: 8,67-12,3); thời gian ngắn nhất ghi nhận được là 3,3 tháng, dài nhất là 19,0 tháng. Giá trị trung bình của CEA giảm một cách có ý nghĩa thống kê sau 4 chu kỳ điều trị với  $p = 0,046$ .

**Kết luận:** Phác đồ XELOX -Bevacizumab có hiệu quả trong cải thiện tỷ lệ đáp ứng, kiểm soát triệu chứng trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn với các tác dụng không mong muốn xảy ra ở mức độ chấp nhận được.

## SUMMARY

### EARLY OUTCOMES OF XELOX – BEVACIZUMAB AS FIRST-LINE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER IN VIETTIEP HOSPITAL

**Objective:** To evaluate the initial results of XELOX-Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancers.

**Material and methods:** Descriptive study of 22 metastatic colorectal cancer treated by XELOX - Bevacizumab in Viet tiep Hospital.

**Results:** Complete response rate and partial response rate were 9,1% and 54,6% (after 4 cycles chemotherapy); 18,2% and 50% (after 8 cycles chemotherapy). The median progression – free survival is 10,49 months(CI 95%: 8,67-12,3) with minimum is 3,3 months and maximum is 19,0 months. The average CEA decreases after 4 cycles chemotherapy with  $p = 0,046$ .

**Conclusion:** XELOX plus Bevacizumab improved overall response rate and disease control rate in metastatic colorectal cancer patients.

**Keywords:** Metastatic colorectal cancer, XELOX, Bevacizumab

<sup>1</sup>Đại học Y Dược Hải Phòng

<sup>2</sup>Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Hà

ĐT: 0977374347

Email: nhha@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 11/4/2024

Ngày phản biện khoa học: 19/4/2024

Ngày duyệt bài: 3/5/2024

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là một trong mười loại ung thư phổ biến nhất ở Việt Nam cũng như trên thế giới và là ung thư hay gặp của đường tiêu hóa. Mặc dù trong những năm gần đây, chương trình phòng chống Ung thư Quốc gia ở nước ta phát triển rộng khắp đã

góp phần gia tăng tỷ lệ phát hiện sớm ung thư, mang lại cơ hội chữa khỏi cho bệnh nhân tuy nhiên vẫn có khoảng 32,4% trường hợp các bệnh nhân ung thư đại trực tràng phát hiện di căn ngay tại thời điểm chẩn đoán ban đầu. Ở giai đoạn này phần lớn bệnh nhân đã di căn lan tràn, không còn khả năng phẫu thuật triệt căn do đó điều trị toàn thân giữ vai trò quyết định, giúp kéo dài thời gian sống và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Bevacizumab - một trong những kháng thể đơn dòng, có tác dụng kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu từ đó làm giảm sinh mạch dẫn đến ức chế tăng trưởng khối u, được chỉ định cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn mà không phụ thuộc vào vị trí và đặc điểm sinh học phân tử của khối u. Có nhiều các nghiên cứu lớn được tiến hành như ECOG3200, TREE2, NO16966... đã chứng minh hiệu quả của Bevacizumab khi phối hợp với các phác đồ hóa chất và đến năm 2004, FDA chấp thuận Bevacizumab là thuốc được lựa chọn trong điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** 22 bệnh nhân ung thư đại tràng di căn được điều trị bước 1 bằng phác đồ XELOX-Bevacizumab

**2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:** từ T1/2022 đến T12/2023 tại bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp.

**2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:**

- Bệnh nhân ung thư đại tràng di căn tại

thời điểm chẩn đoán

- Điều trị bằng phác đồ Bevacizumab kết hợp XELOX ít nhất 4 chu kỳ

- Giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến, biểu mô chế nhày

- Chỉ số toàn trạng ECOG 0-1

- Không mắc các bệnh cấp hoặc mạn tính trầm trọng có tiên lượng xấu, tử vong trong thời gian nghiên cứu

- Chức năng gan, thận, huyết học trước điều trị trong giới hạn đủ điều kiện để truyền hóa chất

- Có hồ sơ bệnh án đầy đủ

### 2.4. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân ung thư đại tràng di căn còn chỉ định phẫu thuật triệt căn

- Bệnh nhân có bệnh ung thư khác phối hợp

- Bệnh có suy gan, suy thận, phụ nữ có thai và cho con bú

- Hồ sơ bệnh án bị thất lạc, không đủ các dữ liệu cần thiết

**2.5. Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu, mô tả cắt ngang

Phác đồ hóa trị

Bevacizumab: 7.5mg/kg, TM, ngày 1

Oxaliplatin: 130mg/m<sup>2</sup>, TM, ngày 1

Capecitabine: 1000 mg/m<sup>2</sup> x 2 lần/ngày, uống ngày 1-14

Chu kỳ 21 ngày

**2.6. Phân tích và xử lý số liệu:** Các thông tin được mã hoá và xử lý theo phần mềm SPSS 20.0

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

*Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân*

Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân	n	%
<b>Tuổi</b>	59,2 ± 11.8 (30-75)	
<b>Giới</b>		
Nam	14	63,6

Nữ	8	36,4
<b>Toàn trạng</b>		
PS 0	16	72,7
PS 1	6	27,3
<b>Vị trí u</b>		
Đại tràng trái	4	18,2
Đại tràng phải	2	9,1
Đại tràng ngang	2	9,1
Đại tràng sigma	7	31,8
Trực tràng	7	31,8
<b>Cơ quan di căn</b>		
Gan	9	40,9
Phổi	7	31,9
Phúc mạc	2	9,1
Hạch ổ bụng	2	9,1
Hạch thượng đòn	1	4,5
Xương	1	4,5
<b>Triệu chứng toàn thân</b>		
Gầy sút	10	45,4
Thiếu máu	7	31,8
Không triệu chứng	5	22,8
<b>Nồng độ CEA</b>		
CEA $\leq$ 5 ng/ml	4	18,2
CEA $>$ 5 ng/ml	18	81,8

**Nhận xét:**

- Độ tuổi trung bình cho nghiên cứu là 59,2; tuổi thấp nhất là 30, cao nhất là 75 tuổi; nam chiếm tỷ lệ cao hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1,75.

- 72,7% bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS 0

- Vị trí U hay gặp nhất là đại tràng sigma và trực tràng, chiếm 31,8%.

- Gan là cơ quan di căn nhiều nhất với tỷ

lệ 40,9%; tiếp đó là phổi (31,1%); phúc mạc và hạch ổ bụng đều là 9,1%; hạch thượng đòn và xương chiếm tỷ lệ 4,5%.

- Có khoảng 45,4% bệnh nhân có triệu chứng gầy sút cân trên 5% trọng lượng cơ thể, 31,8% bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu.

- Tại thời điểm trước điều trị có 18,2% bệnh nhân có CEA trong mức bình thường, 81,8% tăng ở các mức độ khác nhau.

**Bảng 2. Đánh giá đáp ứng**

Đánh giá đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần	Bệnh giữ nguyên	Bệnh tiến triển	Tổng
Sau 4 chu kỳ	2	12	5	3	22
	9,1%	54,6%	22,7%	13,6%	100%
Kết thúc điều trị	4	11	3	4	22
	18,2%	50,0%	13,6%	18,2%	100%

**Nhận xét:** Sau 4 chu kỳ truyền hóa chất, bệnh đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao nhất là 54,6%; đáp ứng hoàn toàn là 9,1%. Sau khi kết thúc truyền hóa chất tỷ lệ bệnh đáp 1 phần là 50,0%; đáp ứng hoàn toàn là 18,2%.

**Bảng 3. Thay đổi giá trị trung bình CEA qua các chu kỳ**

	Mean	Min	Max	P mean
CEA trước điều trị (1)	183,4 ± 417,7	3,9	1895,2	P <sub>1-2</sub> =0,046
CEA sau 4 chu kỳ (2)	54,9 ± 134,5	0,8	620	P <sub>2-3</sub> =0,09
CEA sau kết thúc truyền HC (3)	25,6 ± 66,3	1,1	267	P <sub>1-3</sub> =0,062

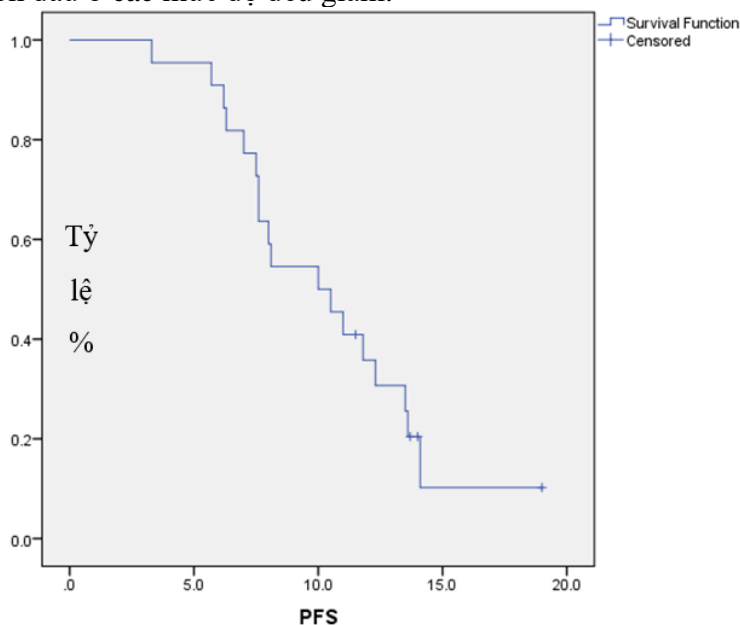
*Test so sánh hai trung bình (Paired- Samples T Test)*

**Nhận xét:** CEA sau điều trị 4 chu kỳ giảm có ý nghĩa so với CEA trước điều trị, tuy nhiên sự giảm CEA sau 8 chu kỳ so với trước điều trị và sau 4 chu kỳ so với kết thúc điều trị lại không có ý nghĩa.

**Bảng 4. Đánh giá sự thay đổi mức độ đau**

Mức độ đau	Trước điều trị		Sau 4 chu kỳ		Sau 8 chu kỳ	
	n=22	%	n=22	%	n=22	%
Không đau	8	36,4	14	63,6	18	81,8
Đau nhẹ	9	40,9	5	22,7	3	13,7
Đau vừa	5	22,7	3	13,7	1	4,5
Đau nặng	0	0	0	0	0	0

**Nhận xét:** Trước điều trị, có 14 bệnh nhân đau từ nhẹ đến nặng chiếm 63,6%. Sau điều trị tỷ lệ bệnh nhân còn đau ở các mức độ đều giảm.



**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**

**Nhận xét:** Trung bình thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 10,49 tháng (CI 95%: 8,67-12,3); thời gian ngắn nhất ghi nhận được là 3,3 tháng dài nhất là 19,0 tháng.

**Bảng 5. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học**

Độc tính	Số chu kỳ hóa chất (n=160)									
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hạ huyết sắc tố	152	95	8	5	0	0	0	0	0	0
Hạ bạch cầu hạt	122	76,3	10	6,3	17	10,6	11	6,8	0	0
Hạ tiểu cầu	145	90,6	10	6,3	5	3,1	0	0	0	0

**Nhận xét:**

- Hạ huyết sắc tố chỉ xảy ra ở độ 1 với tỷ lệ 5%.
- 23,7% số chu kỳ có hạ bạch cầu độ 1 đến độ 3, không có trường hợp hạ độ 4.
- Hạ tiểu cầu gặp với tỷ lệ 9,4% ở độ 1 và ở độ 2.

**Bảng 6. Tác dụng không mong muốn trên gan thận**

Độc tính	Số chu kỳ hóa chất (n=160)									
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gan	144	90	16	10	0	0	0	0	0	0
Thận	155	96,9	5	3,1	0	0	0	0	0	0

**Nhận xét:** Tăng men gan và độc tính trên thận đều chỉ xảy ra với tỷ lệ thấp và ở độ 1 không ghi nhận trường hợp nào gặp độc tính độ 2, 3, 4.

**Bảng 7. Tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa và thần kinh**

Độc tính	Số chu kỳ hóa chất (n=160)									
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Buồn nôn	100	62,5	60	37,5	0	0	0	0	0	0
Nôn	132	82,5	28	17,5	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	144	90	16	10	0	0	0	0	0	0
Thần kinh ngoại vi	145	90,6	15	9,4	0	0	0	0	0	0
HC bàn tay- chân	100	62,5	48	30	12	7,5	0	0	0	0

**Nhận xét:**

- Buồn nôn chủ yếu gặp ở độ 1 tỷ lệ 37,5%.
- Nôn độ 1 chiếm tỷ lệ 17,5%.
- Tiêu chảy và độc tính thần kinh ngoại vi gặp ở lần lượt 10% và 9,37% số chu kỳ hóa chất, không ghi nhận độc tính độ 2, 3, 4.
- Hội chứng bàn tay- chân gặp ở 37,5% số chu kỳ hóa chất, không gặp độ 3,4.

**Bảng 8. Tác dụng không mong muốn khác**

Độc tính	n=22	%
<b>Tăng huyết áp</b>		
Không tăng	19	86,4
Có tăng	3	13,6

<b>Chảy máu</b>		
Không chảy	22	100
Có chảy	0	0
<b>Protein niệu</b>		
Không	22	100
Có	0	0

**Nhận xét:** Tỷ lệ tăng huyết áp có liên quan đến Bevacizumab là 13,6%. Không ghi nhận trường hợp chảy máu, tăng protein niệu.

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm lâm sàng

- Trong nghiên cứu của chúng tôi độ tuổi trung bình là 59,2 (30 – 75) là độ tuổi hay gặp nhất của ung thư đại trực tràng. Kết quả này tương tự với Leonard B. Slatz<sup>1</sup> ghi nhận độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 60 tuổi.

- Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nam/nữ là 1,75 kết quả này tương tự với Đỗ Huyền Nga<sup>2</sup> tỷ lệ nam/nữ là 1,7

- Phần lớn bệnh nhân có chỉ số toàn trạng tốt, 72,7% bệnh nhân có PS0, 27,3% bệnh nhân có PS1. Chúng tôi không lựa chọn bệnh nhân có chỉ số >1.

- Trong nghiên cứu của chúng tôi ung thư đại tràng sigma và trực tràng hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 31,8% tiếp đến là đại tràng trái 18,2%, đại tràng ngang và đại tràng phải đều là 9,1%.

- Vị trí cơ quan hay gặp tổn thương nhất là ở gan tỷ lệ 40,9%, tiếp đến là phổi 31,9% sau đó đến phúc mạc, hạch ổ bụng (9,1%), hạch thượng đòn và xương đều là 4,5%. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước khác khi ghi nhận di căn gan xuất hiện với tỷ lệ lớn nhất 40%

trong nghiên cứu của Đỗ Huyền Nga<sup>2</sup> hay 44% theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thu Hương<sup>3</sup>. Theo giải phẫu của đại trực tràng, tĩnh mạch của toàn bộ đại tràng và trực tràng đều đổ về tĩnh mạch mạc treo tràng trên và dưới rồi cuối cùng đổ về tĩnh mạch cửa ở gan dẫn đến hiện tượng di căn theo đường tĩnh mạch, do đó ung thư đại trực tràng hay gặp tổn thương di căn gan

- Gầy sút cân là dấu hiệu toàn thân thường gặp ở những bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn. Triệu chứng này xuất hiện trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ 45,4% tương tự với tác giả Trịnh Lê Huy<sup>4</sup>. Có 7 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có biểu hiện thiếu máu chiếm 31,8% kết quả này tương đương với tác giả Nguyễn Văn Hiếu<sup>5</sup>.

- Chỉ số CEA có ý nghĩa trong việc đánh giá kết quả điều trị và theo dõi. Nghiên cứu của chúng tôi mặc dù thực hiện trên nhóm bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn nhưng vẫn có 18,2% trường hợp CEA trong giới hạn bình thường, 81,8% bệnh nhân có CEA tăng trên 5 ng/ml trước điều trị. Tỷ lệ này cao hơn của tác giả Đỗ Huyền Nga<sup>2</sup> 77,1%, thấp hơn của tác giả Nguyễn Thị Phương Thảo<sup>6</sup> là 84,8%.

##### 4.2. Đánh giá kết quả điều trị

###### 4.2.1. Đánh giá đáp ứng

Sau 4 chu kỳ truyền hóa chất, bệnh đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao nhất là 54,6%;

đáp ứng hoàn toàn là 9,1%. Sau khi kết thúc truyền hóa chất tỷ lệ bệnh đáp 1 phần là 50,0%; đáp ứng hoàn toàn là 18,2%.

Kết quả của chúng tôi cao hơn so với tác giả Nguyễn Thị Phương Thảo<sup>6</sup> khi nghiên cứu phác đồ XELOX kết hợp Bevacizumab trên 45 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (11,1%), đáp ứng một phần (51,1%). Trong nghiên cứu của LB Saltz<sup>7</sup> ở nhánh khi kết hợp Bevacizumab và XELOX đem lại tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cho bệnh nhân UTĐTT di căn là 46,4%

#### **4.2.2. Thay đổi CEA trước và sau điều trị**

Giá trị trung bình của CEA trong nghiên cứu là 183,4 ng/ml. Giá trị trung bình này giảm một cách có ý nghĩa thống kê sau 4 chu kỳ với  $p = 0,046$ , nhỏ hơn 0,05. Kết quả của chúng tôi tương đồng với Đỗ Huyền Nga<sup>2</sup>: sau điều trị tác giả nhận thấy nồng độ CEA giảm rõ rệt. Trung vị CEA trước điều trị là 22,5 ng/mL, sau điều trị 4 đợt là 8,5 ng/mL, nồng độ CEA trước và sau điều trị 4 đợt là giảm có ý nghĩa thống kê. Vai trò của CEA trong theo dõi đáp ứng điều trị được đề cập trong nhiều nghiên cứu. Trong đánh giá đáp ứng điều trị ngoài việc dựa vào đánh giá đáp ứng các tổn thương đích trên lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, thay đổi nồng độ CEA cũng được đưa vào trong tiêu chuẩn đáp ứng của tổn thương không phải đích.

#### **4.2.3. Đánh giá đáp ứng đau sau điều trị**

Đau là một triệu chứng thường gặp trong ung thư nói chung và đặc biệt là giai đoạn

muộn. Đau là một yếu tố giúp đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng đau được đánh giá theo thang điểm và ghi nhận lại tại các thời điểm trước điều trị, sau 4 chu kỳ hóa chất và sau 8 chu kỳ hóa chất. Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân không đau tăng rõ rệt từ 36,4% trước điều trị lên 63,6% và 81,8% sau 4, 8 chu kỳ. Tỷ lệ bệnh nhân đau nhẹ trước điều trị là 40,9% đã giảm đi chỉ còn 13,7% sau 8 chu kỳ. Tỷ lệ bệnh nhân đau vừa giảm từ 22,7% xuống còn 4,5%. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp bệnh nhân đau nặng. Nghiên cứu cho thấy hóa trị triệu chứng trong ung thư đại trực tràng di căn đem đến hiệu quả về cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân bằng việc kiểm soát triệu chứng đau.

#### **4.2.4. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**

Hiện nay, trung vị thời gian sống thêm không tiến triển của bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IV đang có xu hướng tăng dần theo thời gian với sự xuất hiện và liên tục cải tiến của phác đồ hóa trị: từ một thuốc, phác đồ 2 thuốc, phác đồ 3 thuốc và giờ đây là sự kết hợp của các thuốc điều trị đích, miễn dịch. Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi PFS trung bình là 10,49 tháng; cao nhất là 19,0 tháng và thấp nhất là 3,3 tháng. Kết quả của chúng tôi cao hơn của Nguyễn Văn Hợp<sup>8</sup> khi nghiên cứu hiệu quả của mFOLFOX6 điều trị UTĐTT di căn là 8,9 tháng và nghiên cứu phác đồ FOLFOX trong ung thư đại trực tràng di căn của tác giả Nguyễn Thu Hương<sup>3</sup> năm 2008 cho PFS đạt 7,9 tháng. Kết quả của chúng tôi tương đương với các tác giả

nước ngoài, trong nghiên cứu TREE-2<sup>9</sup> của Hochster và cộng sự thấy ở nhánh có điều trị Bevacizumab phối hợp với XELOX có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 10,3 tháng. Phối hợp điều trị đích và hóa trị giúp tối ưu hóa điều trị ung thư đại tràng di căn.

### 4.3. Độc tính

#### 4.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết

- Hạ bạch cầu hạt là tác dụng phụ hay gặp trong điều trị hóa chất. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 10/160 chu kỳ hóa chất có hạ bạch cầu độ 1 chiếm 6,3%, 17 chu kỳ hạ độ 2 chiếm 10,6%, có 11 chu kỳ hạ độ 3 chiếm 6,8%. Các trường hợp hạ bạch cầu độ 2, 3 sau khi được dùng thuốc kích thích nâng bạch cầu ± kháng sinh, số lượng bạch cầu hồi phục về bình thường, tình trạng bệnh nhân ổn định.

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, hạ huyết sắc tố gặp với tỷ lệ tương đối thấp 5% và chỉ gặp hạ huyết sắc tố độ 1. Tác giả Đỗ Huyền Nga<sup>2</sup> ghi nhận tỷ lệ hạ huyết sắc tố là 6,2% chủ yếu ở độ 1, 2.

- Trong phác đồ FOLFOX oxaliplatin là hóa chất thường gây hạ tiểu cầu. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chỉ có 6,3% (10/160) chu kỳ hóa chất có hạ tiểu cầu độ 1 và 3,1% (5/160) chu kỳ hóa chất có hạ tiểu cầu độ 2. Hochster<sup>9</sup> cùng cộng sự ghi nhận tỷ lệ hạ tiểu cầu ở nhánh mFOLFOX6 – bevacizumab là 3%.

#### 4.3.2. Độc tính trên gan, thận

- Độc tính trên gan: Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp tăng men gan độ 1 với tỷ lệ 10%, kết quả của chúng tôi cao hơn với tác giả Nguyễn Thị Phương Thảo<sup>6</sup> với tỷ lệ tăng men gan độ 1 là 8,9%.

- Độc tính trên thận: Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 3 chu kỳ hóa chất có tăng Creatinin và ở độ 1. Oxaliplatin thuộc thế hệ 3 của nhóm Platinum nên rất ít gây độc trên thận. Như vậy đây là một phác đồ tương đối an toàn trên thận.

#### 4.3.3. Độc tính trên hệ tiêu hóa và thần kinh

- Buồn nôn, nôn: Tác dụng phụ buồn nôn gặp ở 37,5% trong đó đều là buồn nôn độ 1. Nôn độ 1 xảy ra ở 17% số chu kỳ hóa chất. Với các phác đồ chống nôn hiện nay, tình trạng nôn và buồn nôn do hóa trị được kiểm soát tốt, không có trường hợp nào phải dừng điều trị vì độc tính này.

- Tiêu chảy là tác dụng phụ khá thường gặp trong các phác đồ hóa chất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiêu chảy gặp ở 9,8% và là ở độ 1, không gặp độ 2.

- Độc tính trên hệ thần kinh của Oxaliplatin chủ yếu gây tổn thương thần kinh ngoại vi với những triệu chứng thường gặp là đau, tê bì hoặc mất cảm giác đầu chi, thường xuất hiện sau 4 – 5 chu kỳ hóa chất. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 8,9% số chu kỳ hóa chất gặp độc tính này. Trong nghiên cứu NO16966 của của Cassidy<sup>7</sup> và cộng sự, nhánh điều trị XELOX và Bevacizumab trong số 353 bệnh nhân có 84% bệnh nhân có triệu chứng thần kinh ngoại vi ở tất cả các mức độ.

- Tỷ lệ gặp hội chứng bàn tay - chân trong nghiên cứu của chúng tôi là 37,5%, chủ yếu là độ 1, 2 không có bệnh nhân nào độ 3,4, tương tự các tác giả khác<sup>6</sup>

- Tăng huyết áp là độc tính thường liên quan đến Bevacizumab. Chúng tôi ghi nhận



3 trường hợp tương ứng với 13,6% bệnh nhân tăng huyết áp do điều trị và đều được kiểm soát tốt huyết áp bằng phác đồ thuốc viên. Cao huyết áp trong nghiên cứu TREE-2 của Hoschter<sup>9</sup> là 7% ở nhóm điều trị XELOX và Bevacizumab.

## V. KẾT LUẬN

Phác đồ Bevacizumab kết hợp XELOX có hiệu quả trong cải thiện tỷ lệ đáp ứng, kiểm soát triệu chứng đau trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn với các tác dụng không mong muốn xảy ra ở mức độ chấp nhận được.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Saltz L., Clarke S., Scheithauer W. (2018). Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 26(12), 2013–2019
2. Đỗ Huyền Nga. Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ FOLFOX4 kết hợp Bevacizumab trong ung thư đại tràng di căn. 2018. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
3. Nguyễn Thu Hương (2008), Đánh giá hiệu quả của phác đồ FOLFOX4 trong điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn tại bệnh viện K, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
4. Trịnh Lê Huy. Nghiên cứu điều trị ung thư đại tràng di căn bằng hóa chất phác đồ FOLFOXIRI. 2018. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Lê Văn Quảng, Nguyễn Văn Hiếu, Hoàng Bùi Hải, và cộng sự. Đánh giá kết quả điều trị phác đồ FOLFOX4 kết hợp Bevacizumab trong ung thư đại trực tràng di căn. *Tạp chí nghiên cứu y học*. 2016; Số 3:100-109.
6. Nguyễn Thị Phương Thảo. Đánh giá kết quả của phác đồ Bevacizumab kết hợp XELOX trong điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn IV. 2018; Luận văn Thạc sĩ y học. Trường đại học Y Hà Nội.
7. Cassidy J., Clarke S., Díaz-Rubio E, et al (2011). XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer*, 150(1), 58–64
8. Trương Văn Hợp (2017), Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn IVB bằng phác đồ mFOLFOX6, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
9. Hochster H., Hart L., Ramanathan H. (2008). Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*, 26, 3523.