

## GHI NHẬN TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ MFOLFOX6 TRONG ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN II-III 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:** Ghi nhận tác dụng không mong muốn của phác đồ mFOLFOX6 trong điều trị bổ trợ ung thư đại trực tràng giai đoạn II-III tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp năm 2022-2023

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu, mô tả cắt ngang 40 bệnh nhân ung thư đại trực tràng đã phẫu thuật triệt căn giai đoạn II-III và được điều trị bổ trợ hóa chất mFOLFOX6

**Kết quả:** Hạ bạch cầu hạt chiếm 55%, hạ tiểu cầu là 25%. Buồn nôn và nôn là 2 triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất với tỷ lệ lần lượt là 45% và 27,5%. Tiêu chảy độ 1-2 17,5%. Các tác dụng không mong muốn khác hầu hết ở độ 1-2, ít gặp độ 3-4

**Kết luận:** Các tác dụng không mong muốn của phác đồ mFOLFOX6 ở mức độ chấp nhận được trong điều trị bổ trợ ung thư đại trực tràng.

### SUMMARY

#### TOXICITY OF mFOLFOX VI ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN STAGE II-III COLORECTAL CANCER IN VIETTIEP HOSPITAL

<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: 18/4/2024

Ngày phản biện khoa học: 11/5/2024

Ngày duyệt bài: 12/5/2024

**Objective:** Evaluation the toxicity of mFOLFOX6 in the adjuvant treatment colorectal cancer stage II-III in Viet Tiep Hospital in 2022-2023

**Material and methods:** Retrospective cohort study of 40 colorectal cancer patient stage II – III treated with adjuvant mFOLFOX6

**Results:** Toxicity was more frequent in the patient as Neutropenia 55%. Thrombocytopenia 25%. Nausea 45%, vomiting 27,5%, diarrhea 17,5%.

**Conclusion:** Adjuvant mFOLFOX6 is feasible and safely in colorectal cancer patients.

**Keywords:** Adjuvant, mFOLFOX6, colorectal cancer.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một bệnh hay gặp ở các nước phát triển và đang có xu hướng tăng lên tại các nước đang phát triển. Ở Việt Nam, ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ 4 về tỷ lệ mắc mới và thứ 5 về tỷ lệ tử vong ở cả 2 giới. Phẫu thuật là phương pháp điều trị đầu tay trong ung thư đại trực tràng giai đoạn tại chỗ, hóa chất có tác dụng bổ trợ sau mổ nhằm tiêu diệt các tổn thương vi di căn giúp cải thiện thời gian sống thêm cho nhóm bệnh nhân ung thư đại trực tràng.

Phác đồ hóa trị bằng mFOLFOX6 là một biến thể của FOLFOX4, đã được khẳng định về sự hiệu quả và mức độ an toàn tương đương FOLFOX4. Mặt khác mFOLFOX6 được ưa thích lựa chọn do đơn giản, thuận

tiện cho cả bệnh nhân và nhân viên y tế đồng thời cho hiệu quả tương đương và an toàn cho người bệnh.

Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp áp dụng điều trị hỗ trợ ung thư đại trực tràng bằng phác đồ mFOLFOX6 trong nhiều năm qua cho kết quả tương đối khả quan. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: Ghi nhận tác dụng không mong muốn của phác đồ mFOLFOX6 trong hóa trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II-III

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** 40 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn II có yếu tố nguy cơ cao và giai đoạn III phẫu thuật triệt căn và hỗ trợ phác đồ mFOFOX6.

**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:

- Chẩn đoán xác định là Ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng
- Giai đoạn sau mổ: giai đoạn III hoặc giai đoạn II có yếu tố nguy cơ cao
  - + Có biến chứng thủng u hoặc tắc ruột
  - + Số hạch lấy được < 12 hạch

- + Diện cắt dương tính
- + Ung thư kém biệt hóa, chế nhày
- + U xâm lấn mạch máu, bạch huyết hoặc thần kinh ngoại biên

- PS 0-1

- Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa trước điều trị bình thường

**2.4. Tiêu chuẩn loại trừ:** Có bệnh ung thư khác kèm theo, có chống chỉ định điều trị hoá chất, bệnh nhân không đủ điều kiện các tiêu chuẩn lựa chọn ở trên, bỏ điều trị, hồ sơ bệnh án không đầy đủ.

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

Liều dùng:

**Ngày 1:** Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> TTM trong 2h

**Ngày 1:** Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> TTM trong 2h

**Ngày 1-3:** 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> TTM bolus ngày 1, sau đó 1200 mg/m<sup>2</sup>/ngày x2 ngày (tổng 2400 mg/m<sup>2</sup> trong 46-48h) TTM liên tục.

Chu kỳ 14 ngày, liệu trình 12 chu kỳ.

**2.6. Phân tích và xử lý số liệu:** Các thông tin được mã hoá và xử lý theo phần mềm SPSS 22.0

## 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 ± 9 (30-73)	
<b>Giới</b>		
Nam	23	57,5
Nữ	17	42,5
<b>Toàn trạng</b>		
PS 0	33	82,5
PS 1	7	17,5
<b>Vị trí u</b>		
Đại tràng trái	3	7,5
Đại tràng phải	7	17,5

Đại tràng ngang	4	10
Đại tràng sigma	10	25
Trực tràng	16	40

**Nhận xét:** Tuổi trung bình là  $59 \pm 9$  (30-73); tỷ lệ nam/nữ là 1,35; thể trạng bệnh nhân 82,5% PS 0. Ung thư trực tràng chiếm tỷ lệ cao nhất 40%.

**Bảng 2. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng**

Biến chứng	Số bệnh nhân (n=40)	
	n	%
<b>Buồn nôn</b>		
Độ 0	20	50
Độ 1 - 2	18	45
Độ 3 - 4	2	5
<b>Nôn</b>		
Độ 0	29	72,5
Độ 1 - 2	11	27,5
Độ 3 - 4	0	0
<b>Tiêu chảy</b>		
Độ 0	33	82,5
Độ 1 - 2	7	17,5
Độ 3 - 4	0	0
<b>Viêm miệng</b>		
Độ 0	38	95
Độ 1 - 2	2	5
Độ 3 - 4	0	0
<b>Thần kinh ngoại vi</b>		
Độ 0	30	75
Độ 1	9	22,5
Độ 2	1	2,5

**Nhận xét:** Tác dụng phụ hay gặp nhất là buồn nôn và nôn chiếm 50% và 27,5%. Độc tính trên thần kinh ngoại vi gặp ở 25%, chủ yếu ở mức độ 1.

**Bảng 3. Độc tính trên hệ tạo huyết**

Độc tính	Số bệnh nhân (n=40)	
	n	%
<b>Huyết sắc tố</b>		
Độ 0	28	70
Độ 1 - 2	12	30
Độ 3 - 4	0	0
<b>Bạch cầu hạt</b>		
Độ 0	18	45
Độ 1 - 2	18	45
Độ 3 - 4	4	10

Tiểu cầu		
Độ 0	30	75
Độ 1 - 2	9	22,5
Độ 3 - 4	1	2,5

**Nhận xét:** Hạ bạch cầu hạt chiếm 55% trong đó chủ yếu là hạ bạch cầu độ 1 - 2

**Bảng 4. Độc tính ngoài hệ tạo huyết**

Độc tính	Số bệnh nhân (n=40)	
	n	%
<b>Men gan</b>		
Không tăng	31	77,5
Tăng độ 1 - 2	9	22,5
Tăng độ 3 - 4	0	0
<b>Chức năng thận</b>		
Không tăng	39	97,5
Tăng độ 1 - 2	1	2,5
Tăng độ 3 - 4	0	0

**Nhận xét:** Độc tính trên gan gặp 22,5% bệnh nhân, độc tính trên thận 2,5%

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm lâm sàng

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 59 tuổi (30-73), là lứa tuổi hay gặp nhất của ung thư đại trực tràng. Nam giới hay gặp hơn nữ giới với tỷ lệ nam/nữ là 1,3. Kết quả này tương tự với kết quả của Đỗ Huyền Nga<sup>1</sup>.

- Phần lớn các bệnh nhân có chỉ số toàn trạng tốt, 33 bệnh nhân có PS 0 chiếm 82,5%, 7 bệnh nhân có PS 1, chiếm 17,5%. Chúng tôi không lựa chọn các bệnh nhân có chỉ số PS > 1.

##### 4.2. Tác dụng phụ không mong muốn trên lâm sàng

###### 4.2.1. Nôn và buồn nôn

Chúng tôi ghi nhận tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa thường gặp nhất là buồn nôn, chiếm 45 % (18/40 bệnh nhân), chủ yếu là buồn nôn và nôn độ 1-2, không gây ảnh hưởng đến tình trạng ăn uống của bệnh nhân, 2 bệnh nhân buồn nôn ở mức độ 3, nôn gặp chủ yếu mức độ 1-2 với tỷ lệ 27,5% tổng số bệnh nhân. Hai triệu chứng này thường xảy

ra ở những chu kỳ hóa chất đầu tiên sau đó cải thiện dần ở những chu kỳ tiếp theo, có thể nhờ việc điều chỉnh phác đồ chống nôn giúp cải thiện triệu chứng. Theo nghiên cứu của A.Mamo<sup>2</sup> và cs, tác dụng phụ nôn và buồn nôn của phác đồ hỗ trợ mFOLFOX6 trong ung thư đại trực tràng là 30% và 15% ở tất cả các mức độ

###### 4.2.2. Tiêu chảy

Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ tiêu chảy trong nghiên cứu của chúng tôi là 17,5% (7/40 bệnh nhân), đều là các trường hợp tiêu chảy ở mức độ 1-2. Tỷ lệ này gần tương đương kết quả 17,8% của tác giả T. Quang Nguyễn và cs<sup>3</sup>.

###### 4.2.3. Viêm niêm mạc miệng

Chúng tôi chỉ gặp 2 trường hợp viêm niêm mạc miệng và cả 2 bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị tại chỗ như vệ sinh, giảm đau tại chỗ, không dùng kháng sinh để điều trị.

###### 4.2.4. Độc tính trên hệ thần kinh

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. Tỷ lệ gặp tác dụng phụ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 25% trong đó mức độ 1

chiếm 22,5% và mức độ 2 chiếm 7,5%, không ghi nhận trường hợp độ 3 và 4. Tỷ lệ này của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Lê Bá Tuấn Anh và cs<sup>4</sup> với tỷ lệ gặp độc tính thần kinh độ 1 là 19,7% và độ 2 là 1,9%. Thời điểm bắt đầu xuất hiện các độc tính phụ thuộc từng bệnh nhân và thời gian dung nạp thuốc, thường các biểu hiện tăng dần sau mỗi chu kỳ và cải thiện dần sau khi kết thúc điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị do độc tính trên hệ thần kinh của Oxaliplatin.

### 4.3. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học và sinh hóa

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

- Trong quá trình điều trị chúng tôi ghi nhận 12 bệnh nhân thiếu máu mức độ 1-2 (chiếm 30%), không có trường hợp nào thiếu máu độ 3-4.

- Độc tính hệ tạo huyết thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là hạ bạch cầu hạt, chiếm 55% (22/40 bệnh nhân), trong đó có 18 bệnh nhân (45%) hạ bạch cầu độ 1-2 và 4 bệnh nhân (10%) hạ bạch cầu độ 3-4, những bệnh nhân hạ bạch cầu có chỉ định dùng thuốc nâng bạch cầu và kết quả xét nghiệm đều cải thiện. Trong nghiên cứu của Cassidy J<sup>5</sup> và cs cũng cho thấy tỷ lệ hạ bạch cầu hạt sau hóa trị bằng phác đồ FOLFOX có/không có kết hợp Bevacizumab là 59%, trong đó hạ bạch cầu hạt độ 3-4 là 7%.

- Độc tính hạ tiểu cầu cũng khá thường gặp, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này là 25%, chủ yếu là hạ tiểu cầu độ 1-2 (22,5% tương ứng với 9/40 bệnh nhân) chỉ có 1 (2,5%) bệnh nhân hạ tiểu cầu độ 3, không có bệnh nhân hạ độ 4. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả thấp hơn kết quả của tác giả A.Mamo<sup>2</sup> và cs với 30% hạ tiểu cầu.

#### 4.3.2. Độc tính ngoại hệ tạo huyết

- Độc tính ngoại hệ tạo huyết hay gặp là độc tính tăng men gan và độc tính với thận làm tăng creatinin. Tỷ lệ tăng men gan theo ghi nhận của chúng tôi là 22,5% (9 bệnh

nhân), trong đó có 8 bệnh nhân tăng men gan độ 2 và 1 bệnh nhân tăng độ 1, các bệnh nhân này đều được sàng lọc viêm gan và nhận thấy không có bệnh nhân nào mang virus viêm gan, tuy nhiên kết quả men gan của các bệnh nhân đều trở về mức bình thường ở chu kỳ sau và không ảnh hưởng đến quá trình điều trị

- Chúng tôi chỉ gặp 1 bệnh nhân (4%) tăng creatinin mức độ 1, có thể thấy Oxaipatin tuy thuộc nhóm muối Platinum và được thải chủ yếu ở thận nhưng khác Cisplatin (thế hệ 1) và Carboplatin (thế hệ 2), Oxaliplatin rất ít độc với thận.

## V. KẾT LUẬN

Các tác dụng không mong muốn của phác đồ mFOLFOX6 có thể nhập nhận được trong hóa trị hỗ trợ ung thư đại trực tràng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Huyền Nga** (2018). “Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ FOLFOX4 kết hợp Bevacizumab trong ung thư đại tràng di căn: Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
2. **Mamo, A., et al.** "Retrospective analysis of the effect of CAPOX and mFOLFOX6 dose intensity on survival in colorectal patients in the adjuvant setting." *Current Oncology* 23.3 (2016): 171-177.
3. **Nguyen, T. Quang, et al.** "Modified Folfox6 as adjuvant chemotherapy in Vietnamese patients with colorectal cancer." *Cancer control* 26.1 (2019): 1073274819864111.
4. **Trần Thắng, Nguyễn Thị Thu Hường.** "Kết quả hóa trị hỗ trợ phác đồ mFOLFOX6 trong ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và III tại Bệnh viện Ung bướu Thanh Hóa". *Tạp chí Y học Việt Nam* 536.1 (2024).
5. **Cassidy, J., et al.** "XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results." *British journal of cancer* 105.1 (2011): 58-64.