



Original Article

## Evaluation of the Safety of Adjuvant Capecitabine Regimen for Stages II Colon Cancer

Nguyen Thi Thu Huong<sup>1,2,\*</sup>, Hoang Manh Thang<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hanoi Medical University, 1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>National Cancer Hospital, 30 Cau Buou, Thanh Tri, Hanoi, Vietnam

Received 29 May 2024

Revised 10 August 2024; Accepted 10 September 2024

**Abstract:** Objective: Evaluate the safety of adjuvant capecitabine regimens for stage II colorectal cancer patients at K Hospital. Methods: A retrospective descriptive study in 96 stage II colon cancer patients according to AJCC 2017 were treated with radical surgery and adjuvant treatment with capecitabine regimens at K Hospital from January 2016 to December 2019. Side effects of chemotherapy regimens were identified. Results: 93 patients completed all 8 cycles of chemotherapy, accounting for 96.8%. The majority experienced grade 1 and grade 2 toxicities at approximately 50%. Grade 3 toxicity had a low incidence rate of <5% and there were no grade 4 toxicities. Common toxicities included hand-foot syndrome (51%), anemia (30.2%), and diarrhea (10.4%). The rate of treatment delays or dose reductions due to toxicity was only 4% and no patients discontinued treatment due to toxicity. Conclusion: Adjuvant capecitabine regimens for stage II colorectal cancer were well tolerated.

**Keywords:** Capecitabine, adjuvant, colon cancer, toxicities.

\* Corresponding author.

E-mail address: [nguyenhuong.onc@gmail.com](mailto:nguyenhuong.onc@gmail.com)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4632>

# Đánh giá độc tính của phác đồ capecitabine đơn trị trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II

Nguyễn Thị Thu Hương<sup>1,2,\*</sup>, Hoàng Mạnh Thắng<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Bệnh viện K, 30 Cầu Bươu, Thanh Trì, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 29 tháng 5 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 10 tháng 8 năm 2024; Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 9 năm 2024

**Tóm tắt:** Mục tiêu: Đánh giá tính an toàn của phác đồ hóa chất hỗ trợ capecitabine đơn trị cho bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II tại Bệnh Viện K. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 96 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II theo AJCC 2017 được phẫu thuật triệt căn và điều trị hỗ trợ bằng Capecitabine đơn trị tại bệnh viện K từ 1/2016 đến 12/2019. Kết quả: 93 bệnh nhân hoàn thành đủ 8 chu kỳ hoá chất, chiếm 96,8%. Đa số là các độc tính nhẹ độ 1 và độ 2 với tỷ lệ xấp xỉ 50%; độc tính độ 3 có tỷ lệ xuất hiện thấp <5% và không có độc tính độ 4. Các độc tính thường gặp: hội chứng bàn tay – bàn chân (51%), thiếu máu (30,2%), tiêu chảy (10,4%). Tỷ lệ trì hoãn điều trị, giảm liều thuốc do độc tính chỉ chiếm 4%, không có bệnh nhân nào phải ngừng thuốc điều trị do độc tính. Kết luận: Phác đồ capecitabine đơn trị trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II có dung nạp tốt.

*Từ khoá:* Capecitabine, hỗ trợ, Ung thư đại tràng, độc tính.

## 1. Mở đầu

Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng đứng thứ 4 trong các loại ung thư với tỷ lệ mắc mới là 13,9/100.000 dân và đứng thứ 5 về tỉ lệ tử vong trong các bệnh ung thư thường gặp với tỷ lệ tử vong là 6,8/100.000 dân theo số liệu GLOBOCAN 2022 [1]. Điều trị nền tảng cho ung thư đại tràng giai đoạn II là phẫu thuật, tuy nhiên có khoảng 30-40% bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II sau phẫu thuật đơn thuần có tái phát tại chỗ hoặc di căn xa, nguyên nhân được cho là do các tổn thương vi di căn xuất hiện tại thời điểm phẫu thuật. Do đó, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện với mục tiêu đánh giá lợi ích của hóa chất hỗ trợ trong ung thư đại tràng giai đoạn II, giúp giảm tỷ lệ tái phát và cải thiện thời gian sống thêm cho nhóm bệnh nhân này như thử

thử nghiệm QUASAR (2007), nghiên cứu ACCENT (2009), thử nghiệm X-ACT (2012) [2-4]. Theo khuyến cáo hiện hành của Mạng lưới Ung thư Quốc gia Mỹ (NCCN), Hiệp hội Ung thư Y tế Châu Âu (ESMO), Bộ Y tế Việt nam, hiện nay có nhiều phác đồ đã được áp dụng trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II như Capecitabine, FUFA, XELOX, FOLFOX,... Phác đồ hỗ trợ bằng capecitabine đơn trị được áp dụng khá phổ biến trên lâm sàng Việt Nam do hiệu quả đã được chứng minh và tính thuận tiện trong thực hành, đồng thời ít độc tính hơn so với các phác đồ khác. Tại Việt Nam, tác giả Hoàng Thị Cúc cũng đã nghiên cứu về phác đồ Capecitabine đơn trị trong ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn [5]. Tuy nhiên các nghiên cứu trước đây chưa đánh giá được đầy đủ các độc

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: [nguyenhuong.onc@gmail.com](mailto:nguyenhuong.onc@gmail.com)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4632>

tính của phác đồ này. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm mục đích đánh giá độc tính của phác đồ capecitabine đơn trị và sự ảnh hưởng.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 96 bệnh nhân chẩn đoán ung đại tràng giai đoạn II (pT3,4N0M0) được phẫu thuật triệt căn và điều trị bổ trợ bằng phác đồ hóa chất Capecitabine đơn trị tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều trong thời gian từ tháng 1/2016 đến tháng 12/2019, thể trạng chung tốt (ECOG 0-2), chưa điều trị hoá chất, miễn dịch hay xạ trị trước đó, chức năng gan thận, tuỷ xương trong giới hạn cho phép điều trị hoá chất. Chúng tôi loại trừ các trường hợp có ung thư khác kèm theo, không phân biệt được vị trí u giữa đại tràng sigma và trực tràng, mắc các bệnh nội khoa trầm trọng có nguy cơ tử vong gần.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu.

- Điều trị, đánh giá đáp ứng và theo dõi: liều capecitabine tiêu chuẩn là 1250 mg/m<sup>2</sup>/lần, uống 2 lần/ngày, ngày 1-14 (chu kì 21 ngày), được điều trị 4-8 chu chu kì. Độc tính của thuốc được ghi nhận trong suốt quá trình điều trị, sau mỗi đợt điều trị (21 ngày) dựa vào khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu và sinh hóa để đánh giá các tác dụng phụ trên da, tiêu hóa, hệ tạo huyết, chức năng gan thận. Mọi can thiệp và khoảng thời gian tạm dừng điều trị do độc tính đều được ghi nhận. Đánh giá độc tính của capecitabine dựa theo tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi phiên bản 5.0 của viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ [6]. Chính liều hoặc dừng thuốc phụ thuộc vào mức độ xuất hiện độc tính. Đánh giá kết quả điều trị sau mỗi 4 chu kì điều trị hóa chất, theo dõi 03 tháng/lần sau khi kết thúc điều trị. Đánh giá kết quả sống thêm không bệnh (DFS), sống thêm toàn bộ (OS) tại thời điểm 5 năm theo Kaplan Meier.

### 2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Địa điểm: Bệnh viện K cơ sở Tân Triều.
- Thời gian: 1/2016 đến 12/2019.

### 2.4. Các bước tiến hành

Bước 1: lựa chọn, đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, thu thập thông tin trước điều trị: lâm sàng, cận lâm sàng.

Bước 2: nhận xét độc tính của phác đồ điều trị. Đánh giá các độc tính: các độc tính huyết học và ngoài huyết học của phác đồ điều trị được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE)

### 2.5. Xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0, mô tả trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị max, min, kiểm định so sánh sử dụng test  $\chi^2$ , các so sánh có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test  $\chi^2$  có hiệu chỉnh Fisher.

## 3. Kết quả nghiên cứu

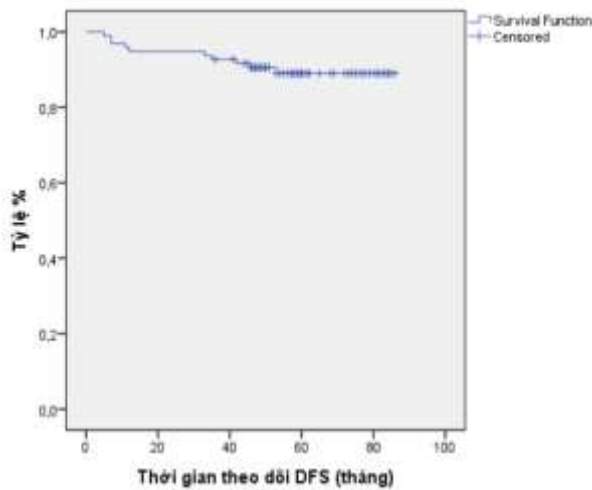
### 3.1. Đặc điểm điều trị

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm (N=96)	Số bệnh nhân	%
Tuổi Trung bình ≥ 60 tuổi	56,5 40	41,7
Giới Nam Nữ	50 46	51 49
ECOG 0 1 2	53 31 12	55,0 32,0 13,0
Giai đoạn bệnh IIA IIB IIC	43 47 6	44,8 49,0 6,2
Các yếu tố nguy cơ cao (không tính T4) 0 1 ≥ 2	27 53 6	27,9 55,8 16,3
Thời gian từ khi phẫu thuật đến khi điều trị hoá chất < 4 tuần 4-8 tuần	64 32	66,7 33,3

Liều thuốc (% liều chuẩn)	53	55,2
80-85%	20	20,8
85-90%	23	24,0
≥ 90%		
Số chu kỳ điều trị hoá chất		
8 chu kỳ	93	96,8
4-7 chu kỳ	3	3,2

Nhận xét: tuổi cao trên 60 chiếm 41,7%. Đa số người bệnh điều trị hoá chất sau mổ dưới 4 tuần (66,7%), 55,2% liều thuốc 80-85% liều chuẩn, 96,8% hoàn thành đủ 8 chu kỳ điều trị (Bảng 1).

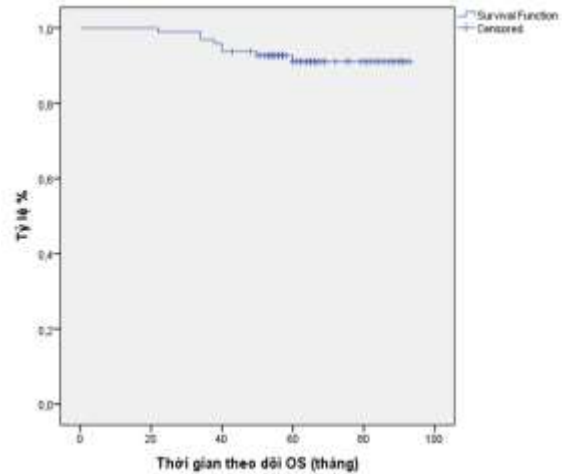


### 3.2. Kết quả điều trị

Bảng 2. Kết quả DFS, OS tại thời điểm 5 năm

Kết quả	
Thời gian theo dõi trung vị (tháng)	60,6 (CI 95%: 22-79)
DFS 5 năm (%)	89,5
OS 5 năm (%)	91,1

Nhận xét: thời gian theo dõi trung vị 60,6 tháng. Tỷ lệ DFS 5 năm 89,5%, OS 5 năm 91,9% (Bảng 2).



Hình 1. Biểu đồ sống thêm theo Kaplan Meier.

### 3.3. Đặc điểm chung về độc tính

Bảng 3. Đặc điểm chung về độc tính

Đặc điểm	Số bệnh nhân	%
Có độc tính	49	51
Giảm liều do độc tính	4	4,2
Trì hoãn điều trị do độc tính	4	4,2
Ngừng điều trị do độc tính	0	0

Nhận xét: tỷ lệ xuất hiện độc tính chung là 51%, trong đó tỷ lệ trì hoãn điều trị và giảm liều

do độc tính là 4,2%, không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do độc tính (Bảng 3).

Bảng 4. Độc tính trên hệ huyết học

Độc tính	Số bệnh nhân (%)		
	Tất cả	Độ 1-2	Độ 3-4
Thiếu máu	29 (30,2)	29 (30,2)	0
Hạ bạch cầu	4 (4,2)	4 (4,2)	0
Hạ tiểu cầu	2 (2,0)	1 (1,0)	1 (1,0)

Nhận xét: độc tính huyết học chủ yếu độ 1, độ 2, trong đó thiếu máu, hạ bạch cầu, hạ tiểu cầu có tỷ lệ lần lượt là 30,2%, 4,2% và 2%. Một bệnh nhân (1%) gặp độc tính hạ tiểu cầu độ 3 (Bảng 4).

Bảng 5. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Độc tính	Số bệnh nhân (%)		
	Tất cả	Độ 1-2	Độ 3-4
Buồn nôn, nôn	5 (5,2)	5 (5,2)	0
Tiêu chảy	10 (10,4)	9 (9,4)	1 (1,0)
Viêm miệng	0	0	0
Hội chứng bàn tay – bàn chân (HFS)	49 (51)	47 (49)	2 (2,0)
Tăng AST/ALT	13 (13,5)	13 (13,5)	0
Tăng Creatinin	4 (4,2)	4 (4,2)	0

Nhận xét: đa số độc tính độ I, II, riêng hội chứng bàn tay- bàn chân có 2% độc tính độ 3 (Bảng 5).

#### 4. Bàn luận

Theo nghiên cứu của chúng tôi, độc tính khi điều trị phác đồ Capecitabine là tương đối thấp và ở mức độ nhẹ. Tỷ lệ xuất hiện độc tính chung là 51%, chủ yếu là độc tính độ 1, độ 2. Không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do độc tính. So sánh với nghiên cứu của tác giả Scheithauer và cộng sự (2003) có tỷ lệ xuất hiện độc tính tương ứng là 62% và hầu hết là độc tính nhẹ độ 1, độ 2 [7].

Hội chứng bàn tay – bàn chân (Hand Foot Syndrome - HFS) là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của phác đồ Capecitabine đơn trị, với tỷ lệ là 51%. Trong nghiên cứu của chúng tôi đa số các bệnh nhân có hội chứng bàn tay – bàn chân độ 1, độ 2 và các triệu chứng được cải thiện với các biện pháp điều trị hỗ trợ như giáo dục bệnh nhân chăm sóc tay, kem dưỡng ẩm, vitamin. Có 2 bệnh nhân (2%) gặp độc tính độ 3, được chăm sóc triệu chứng kết hợp với tạm dừng hóa chất, giảm liều trong quá trình điều trị để tăng khả năng dung nạp và giảm tác dụng phụ của thuốc. Tác giả Scheithauer và cộng sự (2003) cho thấy độc tính hội chứng bàn tay - bàn chân cũng là độc tính thường gặp chiếm tỷ lệ 62% và đa số cũng chỉ độ 1, 2, tác giả Cassidy và cộng sự (2002) cho kết quả tương ứng là 53,5%, khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [7, 8]. Từ đó có thể thấy độc tính trên da do Capecitabine tuy gặp với tỷ lệ tương đối cao nhưng đa số đều ở mức độ nhẹ, có thể quản lý

trong quá trình điều trị và không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị của bệnh nhân.

Tỷ lệ xuất hiện độc tính trên đường tiêu hóa của phác đồ Capecitabine đơn trị tương đối thấp và chủ yếu là mức độ nhẹ. Tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện tiêu chảy trong 8 đợt điều trị là 10,4%, trong đó có 1 trường hợp (1%) tiêu chảy độ 3 và có tình trạng mất nước trên lâm sàng. Bệnh nhân đã được bù nước và điện giải, điều trị Loperamid và kháng sinh, liều chu kì kế tiếp giảm 25% so với liều ban đầu và sau đó bệnh nhân dung nạp tốt. Nghiên cứu của Cassidy và cộng sự (2002) có tỷ lệ tiêu chảy cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, chiếm 47,7% trong đó có 13,1% bệnh nhân tiêu chảy độ 3, độ 4 [8]. Nguyên nhân có thể do liều khởi đầu trong nghiên cứu 100% là liều chuẩn, trong khi nghiên cứu của chúng tôi > 50% dùng liều 80-85%. Độc tính buồn nôn, nôn của Capecitabine gặp với tỷ lệ 5,2%, hầu hết bệnh nhân buồn nôn, nôn ở mức độ 1, không có trường hợp nào gặp mức độ 3-4. Vì vậy, trong quá trình điều trị Capecitabine bệnh nhân không phải uống thuốc chống nôn dự phòng. Độc tính này cũng gặp với tỷ lệ thấp hơn so với nghiên cứu của Scheithauer và cộng sự với tỷ lệ 36%, hay nghiên cứu của Cassidy và cộng sự khoảng 30%, nguyên nhân cũng có thể do liều thuốc được sử dụng là khác nhau giữa nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu này [8].

Độc tính trên hệ tạo huyết của phác đồ Capecitabine đơn trị là thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong các chu kì điều trị huyết sắc tố chỉ giảm ở độ 1 với tỷ lệ 30,2% và không có trường hợp nào thiếu máu từ độ 2 trở lên. Bệnh nhân thiếu máu được quản lý bằng thay đổi chế độ ăn, các thuốc hỗ trợ như sắt, vitamin B12 đem lại hiệu quả. Tỷ lệ hạ bạch cầu

chiếm 4,2%, trong đó 2 bệnh nhân gặp hạ bạch cầu độ 2, bệnh nhân không có biểu hiện nhiễm trùng trên lâm sàng, không làm gián đoạn quá trình điều trị, được theo dõi bằng xét nghiệm máu qua các lần điều trị và không có bệnh nhân nào chuyển sang hạ bạch cầu độ 3,4, kết quả tương tự như nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Cúc và cộng sự (2022) với tỷ lệ tương ứng là 4,8% [5]. Hạ tiểu cầu ít gặp, chỉ có 2 bệnh nhân bị hạ tiểu cầu, trong đó 1 bệnh nhân hạ tiểu cầu độ 3, dừng điều trị 1 tuần và uống thuốc kích tiểu cầu đem lại hiệu quả.

Độc tính lên gan, thận của phác đồ rất ít gặp. Trong 8 đợt điều trị, tỷ lệ men gan tăng độ 1 chiếm 12,5%. Gặp duy nhất 1 trường hợp tăng men gan độ 2 (1,0%) và không có trường hợp nào tăng men gan độ 3-4. Trong nghiên cứu gặp 4 trường hợp tăng creatinin độ 1 chiếm 4,2%. Không gặp trường hợp nào tăng creatinin trên độ 2.

## 5. Kết luận

Độc tính do capecitabine chủ yếu là mức độ nhẹ (độ 1, độ 2) với tỷ lệ xuất hiện xấp xỉ 50%. Các độc tính thường gặp: hội chứng bàn tay bàn chân (51%), thiếu máu (30,2%), tăng men gan (13,5%), tiêu chảy (10,4%). Sự xuất hiện các độc tính ít gây ảnh hưởng đến điều trị và cải thiện với các biện pháp điều trị hỗ trợ trong quá trình điều trị, chỉ có < 5% xuất hiện các độc tính độ 3, cần phải trì hoãn thuốc, giảm liều, không ghi nhận độc tính phải dừng thuốc trong quá trình điều trị. Phác đồ hỗ trợ capecitabine đơn thuần có mức dung nạp cao trong thực hành lâm sàng với hiệu quả đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu trước đó.

## Tài liệu tham khảo

- [1] F. Bray et al., Global Cancer Statistics 2022, GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA Cancer J Clin*, No. 74, 2024, pp. 229-263.
- [2] R. Gray, J. Barnwell et al., Adjuvant Chemotherapy Versus Observation in Patients with Colorectal Cancer: A Randomised Study, *Lancet Lond Engl*, No. 370, 2007, pp. 2020-2029, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61866-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61866-2).
- [3] D. Sargent, A. Sobrero, A. Grothey et al., Evidence for Cure by Adjuvant Therapy in Colon Cancer: Observations Based on Individual Patient Data From 20,898 Patients on 18 Randomized Trials, *J Clin Oncol*, No. 27, 2009, pp. 872-877, <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5362>.
- [4] H. M. Kantarjian, X. G. Thomas, A. Dmoszynska et al., Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, with Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia, *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, No. 30, 2012, pp. 2670-2677, <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9429>.
- [5] H. T. Cuc, T. Thang, H. N. Tan, V. H. Thang, Effect of Single-agent Capecitabine in the Maintenance Treatment Metastatic Colorectal Cancer at K Hospital, *Vietnam Medical Journal*, No. 515, 2022, pp. 135-138, <http://doi.org/10.51298/vmj.v515i1.2692> (in Vietnamese).
- [6] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm), 2024 (accessed on: August 1<sup>st</sup>, 2024).
- [7] W. Scheithauer, J. McKendrick, S. Begbie et al., Oral capecitabine as an Alternative to I.V. 5-Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy For Colon Cancer: Safety Results of A Randomized, Phase III Trial, *Ann Oncol*, No. 12, 2003, pp. 1735-1743, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg500>.
- [8] J. Cassidy, C. Twelves, E. V. Cutsem et al., First-line Oral Capecitabine Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Favorable Safety Profile Compared with Intravenous 5-Fluorouracil/Leucovorin, *Ann Oncol*, No. 13, 2002, pp. 566-575, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf089>.