

## ĐẶT VẤN ĐỀ

### 1. Lý do chọn đề tài

Ung thư đại tràng là 1 trong 5 bệnh lý ung thư phổ biến nhất tại Việt Nam và trên thế giới. Khoảng 80% các bệnh nhân ung thư đại tràng sẽ tiến đến giai đoạn di căn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn.

Trong thập kỷ qua, có nhiều tiến bộ trong điều trị ung thư đại tràng di căn với sự ra đời của nhiều thuốc điều trị trúng đích mới trong đó có thuốc ức chế tạo mạch bevacizumab kết hợp với hóa trị giúp cải thiện kết quả điều trị, kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh. Phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 đã được áp dụng trong điều trị ung thư đại tràng di căn tại Việt Nam và trên thế giới từ năm 2009, tuy nhiên đến nay chưa có tác giả nào báo cáo đầy đủ kết quả điều trị, tính an toàn của phác đồ điều trị này.

### 2. Mục tiêu của đề tài

2.1. Mục tiêu 1: Xác định kết quả đáp ứng và tác dụng không mong muốn phác đồ FOLFOX4 kết hợp bevacizumab trong điều trị bước 1 ung thư đại tràng di căn.

2.2. Mục tiêu 2: Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển, sống thêm toàn bộ và một số yếu tố liên quan.

### 3. Những đóng góp của luận án

– Từ các kết quả nghiên cứu cho thấy phác đồ bevacizumab kết hợp hóa trị phác đồ FOLFOX4 trong ung thư đại tràng di căn cho tỷ lệ kiểm soát bệnh cao 91,7% và 87,5%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 72,9% và 68,8% sau 3 và 6 đợt điều trị.

– Luận án khẳng định được tính an toàn của điều trị với khả năng dung nạp hóa trị tốt, các độc tính hệ tạo huyết hoặc ngoài hệ tạo huyết chủ yếu ở độ 1-2 và có thể kiểm soát được, không gây ảnh hưởng đến liệu trình và liều điều trị. Phần lớn các bệnh nhân được điều trị đủ 100% liều dự kiến, chỉ có 5/48 bệnh nhân phải giảm liều do hạ tiểu cầu. Nguyên nhân ngừng điều trị chủ yếu do bệnh tiến triển. Do vậy phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 có thể được chỉ định cho cả các bệnh nhân có thể trạng chung không tốt như PS 2.

– Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 11,9 tháng, sống thêm toàn bộ trung vị là 23,5 tháng. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị được xác định là tuổi (>60 và <60), nồng độ

CEA ( $\geq 30$  so với  $< 30$ ), vị trí u nguyên phát (phải > trái), số lượng tạng di căn ( $\leq 1$  so với  $> 1$ ). Các yếu tố khác mặc dù đã được ghi nhận nhưng chưa thấy có sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi như tình trạng di căn ngoài gan, chẩn đoán tái phát/di căn ngay từ đầu, có/không có phẫu thuật u nguyên phát.

### 4. Bố cục luận án

Luận án gồm 106 trang với 4 chương chính. Ngoài phần đặt vấn đề (2 trang), phần kết luận (1 trang) và phần kiến nghị (1 trang) còn có 4 chương bao gồm: Chương 1 (Tổng quan) 34 trang; Chương 2 (Đối tượng và phương pháp nghiên cứu) 15 trang; Chương 3 (Kết quả nghiên cứu) 24 trang; Chương 4 (Bàn luận) 29 trang.

Luận án có 31 bảng, 2 hình, 22 biểu đồ, 121 tài liệu tham khảo (Tiếng Việt: 3, Tiếng Anh: 131).

## CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

### 1. Chiến lược điều trị ung thư đại tràng di căn

#### 1.1. Phẫu thuật

#### 1.2. Hóa trị trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn

##### 1.2.1. Mục đích hóa trị

– Mục đích điều trị triệt căn: tạo điều kiện phẫu thuật (bổ trợ trước hoặc chuyển đổi)

– Mục đích điều trị triệu chứng: kéo dài thời gian sống, cải thiện chất lượng cuộc sống.

##### 1.2.2. Nguyên tắc hóa trị

– Điều trị ngay tại thời điểm chẩn đoán giúp cải thiện PFS và OS.

– Phối hợp hóa trị và điều trị đích cải thiện OS và PFS.

– Điều trị ngắt quãng oxaliplatin giúp giảm độc tính mà không ảnh hưởng kết quả điều trị.

– Phối hợp 3 thuốc thường áp dụng cho các bệnh nhân cần đạt tỷ lệ đáp ứng cao do độc tính cũng nhiều (nghiên cứu TRIBES).

– Điều trị duy trì (đơn trị có/không kết hợp bevacizumab) giúp cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển, ưu tiên sử dụng cho các trường hợp bệnh lan tràn sau khi đạt đáp ứng tối đa với bước 1.

##### 1.2.3. Xác định phác đồ bước 1 tối ưu

– Phác đồ oxaliplatin và irinotecan kết hợp 5 Fluorouracil cho kết quả tương tự, lựa chọn tùy thuộc nguy cơ độc tính.

– Ung thư đại tràng phải: bevacizumab kết hợp hóa trị.

- Ung thư đại tràng trái: nếu bộ ba gen âm tính (nras, kras và braf): kháng EGFR (panitumumab hoặc cetuximab) kết hợp hóa trị hoặc bevacizumab kết hợp hóa trị.

### Một số nghiên cứu hoá trị FOLFOX kết hợp Bevacizumab

Mục tiêu và các thiết kế nghiên cứu khác nhau, một số kết luận đã được đưa ra khá rõ ràng, một số câu hỏi còn nhiều tranh cãi và là các hướng nghiên cứu trong tương lai.

- Oxaliplatin đơn trị không có hoạt động kháng u nên không chỉ định oxaliplatin đơn trị.

- Oxaliplatin có tác dụng hiệp đồng với 5FU nên sử dụng phối hợp FOLFOX4, FOLFOX6, mFOLFOX6 (truyền) hoặc uống (SOX, XELOX, CAPOX....).

### Kết quả nghiên cứu bevacizumab kết hợp hóa trị có oxaliplatin

Bảng 1.1. Hiệu quả và độc tính các phác đồ (nghiên cứu TREE)

Độc tính	FOLFOX6		bFLOX		CAPOX	
	TREE-1 (n=49)	TREE-2 (n= 71)	TREE-1 (n=50)	TREE-2 (n= 70)	TREE-1 (n=48)	TREE-2 (n= 72)
TLĐU	39	52	20	39	27	46
TTP	8,3	9,9	6,9	8,3	5,9	10,3
OS	20,4	26,1	17,9	20,4	17,2	24,6
Hạ BC	53	49	18	19	15	10
Chân tay	8	0	2	0	19	10
RLTK	18	9	10	9	21	11
Cao HA	0	13	0	13	2	15
HK sâu	6	1	2	1	0	3

## CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K.
- Thời gian nghiên cứu: 01/2011-12/2013.

### 2.2. Đối tượng nghiên cứu

Thu nhận toàn bộ các bệnh nhân được điều trị phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 cho ung thư đại tràng giai đoạn muộn.

### 2.3. Tiêu chuẩn bệnh nhân

#### 2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Nam hoặc nữ trên 18 tuổi.
- Ung thư biểu mô tuyến (tại u nguyên phát hoặc tại vị trí di căn).

-Giai đoạn muộn (tái phát hoặc di căn) không còn khả năng phẫu thuật, có tổn thương đích theo tiêu chuẩn RECISTs.

-Chưa hóa trị cho ung thư đại tràng giai đoạn muộn.

-Điểm toàn trạng PS = 0-1.

-Ước tính thời gian sống thêm trên 3 tháng.

-Xét nghiệm huyết học, chức năng gan thận cho phép điều trị.

#### 2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Điều trị 5FU trong vòng 6 tháng.

- Đã điều trị oxaliplatin.

- Di căn não hoặc màng não.

- Bệnh lý phổi hợp nặng hoặc không kiểm soát được.

- Phẫu thuật lớn <28 ngày có nguy cơ đáng kể chảy máu, vết thương phẫu thuật chưa hoàn toàn lành.

- Xuất huyết đáng kể (>30ml/ một lần trong 3 tháng trước) hoặc ho ra máu (>5 ml máu tươi trong 4 tuần trước).

- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

- Bệnh ác tính khác trừ các bệnh coi như điều trị khỏi (ung thư vú thể thuận lợi đã kết thúc điều trị nội tiết >2 năm, ung thư da đã phẫu thuật triệt căn).

- Tăng huyết áp không kiểm soát được, đang dùng thuốc chống đông liều cao (Aspirin >325 mg/ngày).

## 2.4. Phương pháp nghiên cứu

### 2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, mô tả cắt ngang có theo dõi.

### 2.4.2. Cơ mẫu nghiên cứu

Tính theo công thức thử nghiệm lâm sàng mô tả cắt ngang

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p \cdot (1-p)}{\Delta^2}$$

Trong đó:

p: tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh tiến triển (p = 0,10)

Δ: Khoảng sai lệch mong muốn (Δ = 0,09)

α: mức ý nghĩa thống kê = 0,05

Z: giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị (α = 0,05)

Ước tính số lượng bệnh nhân cần cho nghiên cứu:

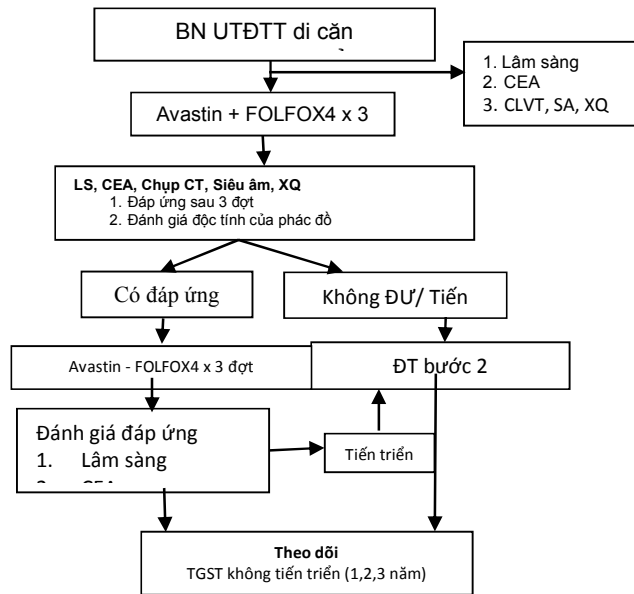
N = 43 bệnh nhân.

### 2.4.3. Các bước tiến hành

1. Chọn lựa bệnh nhân: theo tiêu chuẩn nghiên cứu.

2. Điều trị hóa chất phác đồ bevacizumab (Avastin®) và FOLFOX4.
3. Đánh giá bệnh nhân: Trước, sau 3 và 6 đợt hóa trị.
4. Thu thập các tiêu chuẩn đánh giá:
  - Lâm sàng: cơ năng, thực thể.
  - Dung nạp điều trị: trì hoãn, liều điều trị.....
  - Độc tính điều trị theo CTCAE của WHO 2001.
  - Đáp ứng điều trị theo RECIST bản 1.0 sau mỗi 3 chu kỳ.
  - Độc tính điều trị (theo CTCAE của WHO 2001).
  - Thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ.
  - Yếu tố ảnh hưởng sống thêm:
    - ✓ Tuổi ( $\leq 60$  và  $> 60$  tuổi).
    - ✓ Nồng độ CEA ( $< 30$  và  $\geq 30$  ng/mL).
    - ✓ Độ ác tính qua chẩn đoán giải phẫu bệnh.
    - ✓ Vị trí u nguyên phát (đại tràng phải và đại tràng trái).
    - ✓ Số lượng tạng di căn ( $\leq 2$  và  $> 2$  tạng có di căn).
    - ✓ Tình trạng di căn gan (chỉ di căn gan, có di căn ngoài gan).
    - ✓ Đáp ứng điều trị (có đáp ứng và không đáp ứng).

**2.6. Sơ đồ nghiên cứu**



**CHƯƠNG 3 : KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

*Bảng 3.1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu*

Thông số	n	%
<b>Tuổi</b>	55,96±9,81(28-75)	
<b>Giới</b>		
Nam	31	64,6
Nữ	17	35,4
<b>Triệu chứng cơ năng</b>		
Không triệu chứng	12	25,0
Có triệu chứng	36	75,0
<b>Triệu chứng thực thể</b>		
Không triệu chứng	39	81,2
Có TC	9	18,8
<b>Điểm toàn trạng (PS)</b>		
PS=0	33	68,8
PS=1	15	31,2

Nhận xét: Tuổi thường gặp nhất là 55-65 tuổi, thể trạng chung còn tốt (100% PS 0-1)

*Bảng 3.2. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu*

Thông số	n	%
<b>Nồng độ CEA (ng/mL)</b>		
< 30	27	56,3
≥ 30	21	43,8
<b>Độ biệt hóa trên GPB</b>		
AC biệt hóa rõ	2	4,2
AC biệt hóa vừa	21	43,8
AC kém biệt hóa	17	35,4
Thể nhày	8	16,7
<b>Tình trạng gen KRAS</b>		
Không xác định	16	33,3
Đột biến	16	33,3
Hoang đại	16	33,3

Nhận xét: Chủ yếu gặp thể kém biệt hóa và biệt hóa vừa, 1/3 các bệnh nhân có KRAS không đột biến

### 3.2. Đáp ứng sau điều trị

#### 3.2.1. Đáp ứng về chỉ điểm u sau điều trị

Bảng 3.3. Đáp ứng về chỉ điểm u (CEA) sau điều trị

Nồng độ CEA (ng/ml)	Trung vị (25%-75%)	p
Trước điều trị <sup>1</sup>	22,5 (6,0 – 56,93)	p (1-2) < 0,001
Sau điều trị 3 đợt <sup>2</sup>	8,5 (4,0 – 24,5)	p (2-3) < 0,001
Sau điều trị 6 đợt <sup>3</sup>	11,3 (3,25-22,25)	p (1-3) = 0,195

#### 3.2.2. Đáp ứng đau sau điều trị

Bảng 3.4. Đáp ứng đau sau điều trị

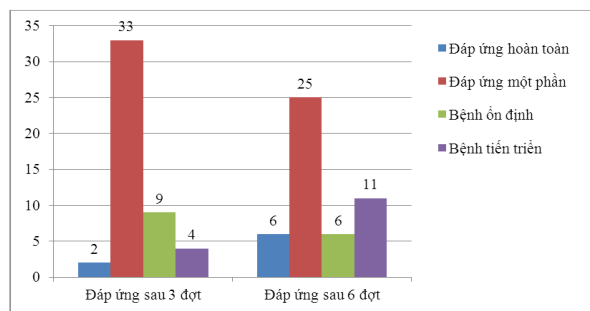
Mức độ đau	Trước	Sau 3 đợt % (n)	Sau 6 đợt % (n)
Không đau	60,4 (29)	81,2 (39)	89,1 (41)
Đau nhẹ	22,9 (11)	14,6 (7)	10,9 (5)
Đau vừa	16,7 (8)	4,2 (2)	0

Nhận xét: Không có bệnh nhân đau nặng trong suốt quá trình điều trị, mức độ đau giảm hơn sau điều trị.

#### 3.2.3. Đáp ứng theo RECIST

Bảng 3.5. Đáp ứng điều trị theo RECIST

Đáp ứng điều trị	Sau 3 đợt	Sau 6 đợt
Đáp ứng hoàn toàn	4,2 (2)	12,5 (6)
Đáp ứng một phần	68,8 (33)	52,1 (25)
Bệnh ổn định	18,8 (9)	12,5 (6)
Bệnh tiến triển	8,3 (4)	22,9 (11)



Biểu đồ 3.1. Đáp ứng điều trị theo RECIST

### 3.3. Tác dụng không mong muốn và độc tính

#### 3.3.1. Tác dụng không mong muốn

Bảng 3.6. Tác dụng không mong muốn

Độc tính	Số đợt ĐT % (n=1050)	Số bệnh nhân % (n=48)
<b>Buồn nôn</b>		
Buồn nôn độ 1	14,5 (153)	68,8 (33)
Buồn nôn độ 2	1,5 (16)	12,5 (6)
<b>Nôn</b>		
Nôn độ 1-2	8,1 (85)	58,3 (28)
Nôn độ 3-4	6,7 (70)	10,4 (5)
<b>Ỉa chảy</b>		
Ỉa chảy độ 1-2	9,2 (97)	33,3 (16)
Ỉa chảy độ 3-4	1,5 (16)	10,4 (5)
<b>Độc tính thần kinh</b>		
Biến chứng thần kinh độ 1	9,6 (101)	29,2 (14)
Biến chứng thần kinh độ 2	2,5 (26)	22,9 (11)
<b>Phản ứng truyền</b>		
Có phản ứng truyền	97,7 (1026)	20,8 (10)
Không có phản ứng	2,3 (24)	79,2 (38)

#### 3.3.2. Độc tính

Bảng 3.7. Độc tính trên hệ tạo huyết

Độc tính	Số đợt % (n=1050)	Số BN % (n=48)
<b>Bạch cầu hạt</b>		
Hạ độ 1-2	5,2 (55)	31,2 (15)
Hạ độ 3-4	1,4 (15)	14,6 (7)
<b>Tiểu cầu</b>		
Hạ độ 1-2	6,6 (69)	20,8 (10)
Hạ độ 3-4	1,6 (17)	20,8 (10)
<b>Thiếu máu</b>		
Thiếu máu độ 1-2	6,2 (65)	37,5 (18)
Thiếu máu độ 3-4	<1%	4,2 (2)

Nhận xét: Độc tính hệ tạo huyết chủ yếu ở độ 1,2 và có thể kiểm soát được.

Bảng 3.8. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Độc tính	n=48	%
<b>Men gan</b>		
Tăng độ 1-2	16	33,3
Tăng độ 3-4	1	2,1
<b>Creatinin</b>		
Tăng độ 1-2	0	0
Tăng độ 3-4	2	4,2

Nhận xét: Chỉ có 6,3% các bệnh nhân có độc tính gan thận độ 3-4 làm ảnh hưởng đến điều trị.

Bảng 3.9. Độc tính liên quan Bevacizumab

Độc tính	% (n=48)
<b>Cao huyết áp</b>	
Không cao	64,6 (31)
Cao HA do điều trị	29,2 (14)
Cao HA không do điều trị	6,2 (3)
<b>Chảy máu</b>	
Không chảy máu	82,8 (39)
Có chảy máu	18,8 (9)
<b>Thủng đường tiêu hóa</b>	0 (0)
<b>Huyết khối</b>	0 (0)

Nhận xét: Không gặp thủng đường tiêu hóa và huyết khối.

Bảng 3.10. Tuân thủ điều trị

Thông số	% (n)
<b>Trì hoãn</b>	
Có	41,7 (20)
Không	58,3 (28)
<b>Số ngày trì hoãn TB/lượt truyền</b>	7,92 ± 3,64 (3,5 – 16)
<b>Nguyên nhân trì hoãn</b>	
Dung nạp kém	15,1 (5)
Hạ cầu hạt	33,3 (11)
Hạ tiểu cầu	36,4 (12)
Tăng men gan	6,1 (2)
Khác	9,1 (3)

Bảng 3.11. Giảm liều điều trị

	Liều điều trị
<b>Liều trung bình</b>	98,53 ± 4,60 (50-100)
<b>Nguyên nhân giảm liều</b>	
Không	87,5 (42)
Hạ tiểu cầu	10,4 (5)
Thần kinh	2,1 (1)

Bảng 3.12. Các nguyên nhân gây ngừng điều trị

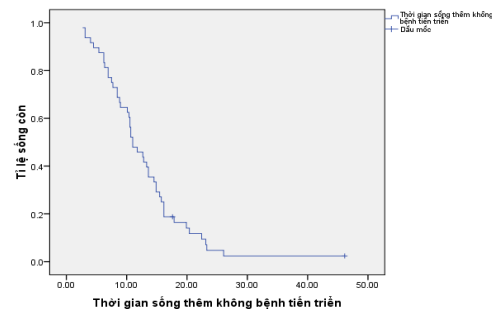
Nguyên nhân	% (n)
Không	75,0 (36)
Do hạ tiểu cầu	2,1 (1)
Do độc tính thần kinh	2,1 (1)
Do suy thận	4,2 (2)
Do suy gan	2,1 (1)
Do tiến triển	10,4 (5)
Khác	4,2 (2)

Nhận xét: 25% bệnh nhân phải ngừng điều trị trước dự kiến (10,4% do tiến triển và 10,1% do độc tính).

### 3.5. Thời gian sống thêm

Bảng 3.13. Thời gian sống thêm không tiến triển

Sống thêm không tiến triển (tháng)	Giá trị
Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	12,68 ± 7,53
Trung vị (25%-75%)	11,00(7,54 – 16,05)



Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm không tiến triển

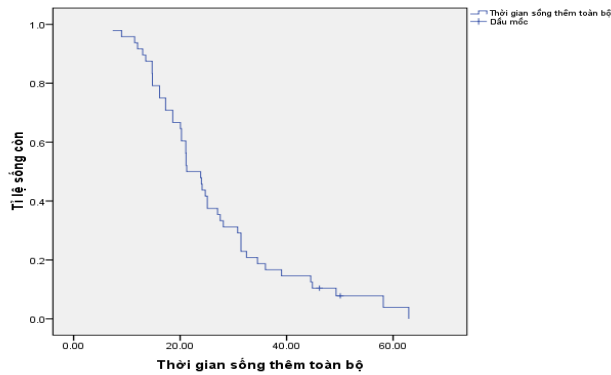
Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 11 tháng.

Bảng: Sống thêm không tiến triển 6, 12, 18 và >18 tháng

PFS (tháng)	n	% (tích lũy)
0 - 6 tháng	6	87,5
6 - 12 tháng	20	45,8
12-18 tháng	15	14,6
> 18 tháng	7	0

Bảng 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ

OS (tháng)	Giá trị
Trung bình ( $\bar{x} \pm SD$ )	26,02 $\pm$ 12,80
Trung vị	22,56 (16,44 – 31,43)



Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ

Bảng: Sống thêm toàn bộ 1, 2 và 3 năm

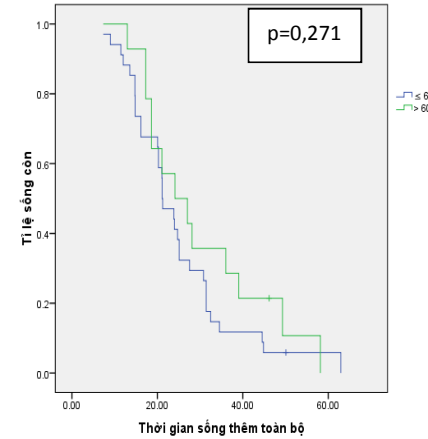
OS (tháng)	n	%
0 - 12 tháng	3	93,8
12 - 24 tháng	22	48,0
24 - 36 tháng	14	18,8

Bảng 3.15. Thời gian đáp ứng

Thời gian	Giá trị
Thời gian đáp ứng (DoR)	5,93(0,92-10,41)
Thời gian cho đến khi bệnh tiến triển (TTP)	12,75 $\pm$ 7,62
Thời gian cho đến khi thất bại điều trị (TTF)	10,57 $\pm$ 6,98

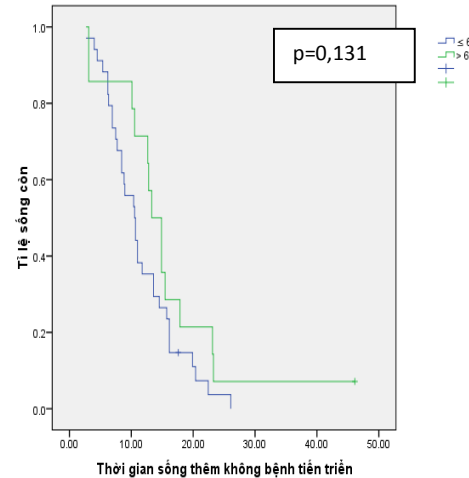
### 3.6. Mối liên quan của OS và PFS với một số yếu tố

#### 3.6.1. Mối liên quan của PFS và OS với tuổi



Tuổi	OS (Trung vị)	P
$\geq 60$	21,18 tháng (14,8-31,4)	0,271
< 60	25,58 tháng (18,3 -40,8)	

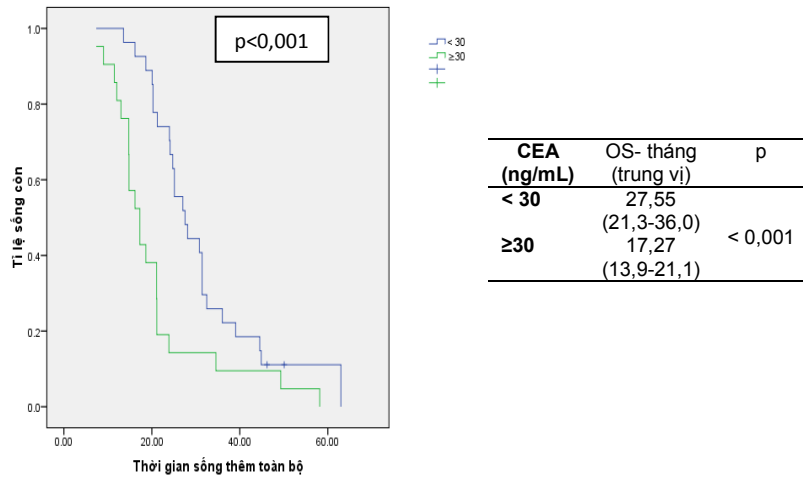
Biểu đồ 3.4. Mối liên quan giữa OS và tuổi



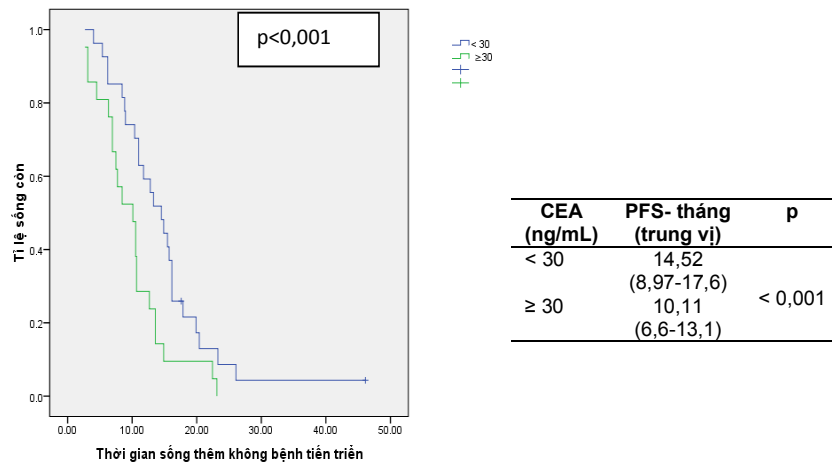
Tuổi	PFS (trung vị)	p
$\geq 60$	10,61 (6,93-15,84)	0,131
< 60	14,09 (10,44-19,18)	

Biểu đồ 3.5. Mối liên quan giữa PFS và tuổi

3.6.2. *Mối liên quan OS và PFS với nồng độ CEA*

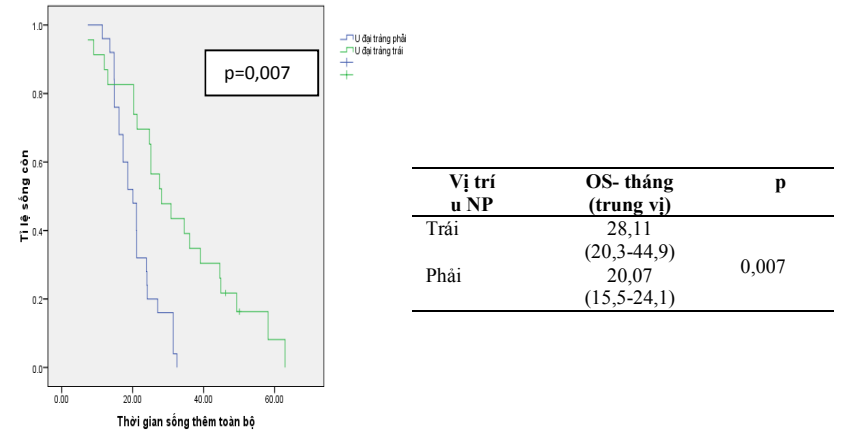


Biểu đồ 3.6. *Mối liên quan giữa OS và nồng độ CEA*

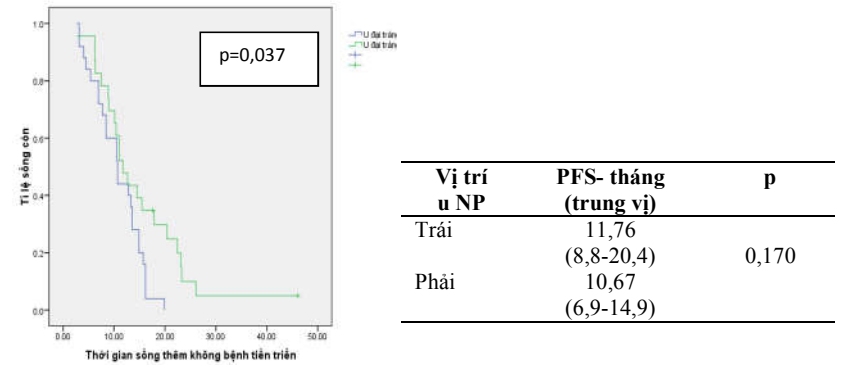


Biểu đồ 3.7. *Mối liên quan giữa PFS và nồng độ CEA*

3.6.3. *Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không tiến triển với vị trí u nguyên phát*



Biểu đồ 3.8. *Mối liên quan OS và vị trí u nguyên phát*



Biểu đồ 3.9. *Mối liên quan giữa PFS và vị trí u nguyên phát*

### 3.6.4. Phân tích hồi quy đa biến COX

Bảng 3.16. Liên quan giữa PFS và một số yếu tố

Yếu tố (Liên quan PFS)	HR (95%CI)
Tuổi (năm)	1,448 (0,671 – 3,125)
CEA	2,012 (0,965 – 4,194)
Vị trí u nguyên phát	1,523 (0,669 – 3,470)
Số lượng di căn	0,824 (0,427 – 1,590)
Vị trí gan	0,659 (0,301 – 1,443)
Phân loại biệt hóa	0,848 (0,436 – 1,648)
Đáp ứng điều trị	<b>2,948 (1,282 – 6,780)</b>

Bảng 3.17. Liên quan giữa OS với một số yếu tố

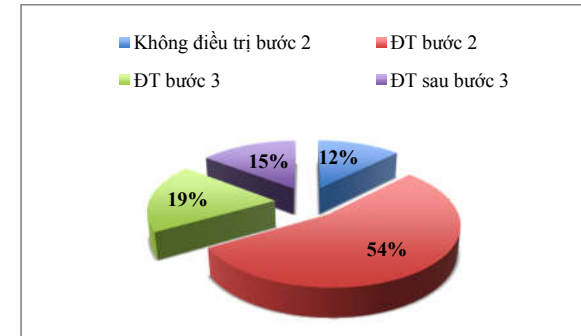
Yếu tố (liên quan OS)	HR (95%CI)
Tuổi (năm)	1,458 (0,689 – 3,086)
CEA	<b>2,319 (1,150 – 4,679)</b>
Vị trí u nguyên phát	1,533 (0,611 – 3,848)
Số lượng di căn	0,796 (0,419 – 1,515)
Vị trí gan	1,507 (0,652 – 3,483)
Phân loại biệt hóa	0,611 (0,313 – 1,193)
Đáp ứng điều trị	<b>3,367 (1,368 – 8,289)</b>

Nhận xét: hai yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm là nồng độ CEA trước điều trị và đáp ứng với điều trị.

### 3.7. Điều trị sau tiến triển

Bảng 3.18. Thuốc điều trị sau tiến triển

Thuốc	%	n
5-Fluorouracil	100	42
Irinotecan	97,6	41
Oxaliplatin	28,6	12
Cetuximab (Erbitux®)	19,0	8
Bevacizumab(Avastin®)	50,0	21
Khác	23,8	10



Biểu đồ 3.21. Điều trị sau bước 1

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

### 4.1. Xác định tỷ lệ đáp ứng và độc tính của phác đồ Avastin kết hợp FOLFOX4 trong điều trị ung thư đại tràng di căn

#### 4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 56 tuổi, tuổi trẻ nhất là 28, lớn nhất là 75. Đây cũng là lứa tuổi thường gặp nhất của ung thư đại tràng. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của Leonard B. Slatz là 60 (19-83 tuổi). Nam gặp nhiều hơn nữ với tỷ lệ là 1,7. Nghiên cứu của Saltz tỷ lệ là 1,5.

Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu có thể trạng còn tốt PS 0 có 33 bệnh nhân chiếm 68,8%, PS 1 có 15 bệnh nhân chiếm 31,2%. Nghiên cứu của Saltz ở nhánh điều trị phác đồ Avastin và FOLFOX4, 60% có PS 0 và PS 1 chỉ có 40%.

#### 4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

CEA < 30 ng/mL chiếm tỷ lệ 33,3% (16/48 bệnh nhân) và CEA ≥ 30 là 43,8%. Trong nghiên cứu của Prager GW nồng độ CEA trung bình là 26,8 ng/mL, trong đó CEA >26,8 ng/mL chiếm tỷ lệ cao 49,7% (84/169 trường hợp). Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có một số ít bệnh nhân được xét nghiệm CA19-9 do tại thời điểm 2011, xét nghiệm này chưa được sử dụng thường quy trong đánh giá và theo dõi sau điều trị ung thư đại trực tràng vào thời điểm nghiên cứu.

Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa chiếm 43,8% (21/48 trường hợp), kém biệt hóa là 35,4% (17/48 trường hợp), thể nhầy chiếm



16,7% (8/48 trường hợp). Tình trạng kras được đánh giá trên 32 bệnh nhân, trong đó kras thể tự nhiên chiếm 50% (16/32 trường hợp) và kras đột biến chiếm 50% (16/32 trường hợp). Tỷ lệ kras đột biến đã được ghi nhận trong các nghiên cứu dao động từ 30% đến 45%. Theo Maurie Markman, khoảng 30-50% bệnh nhân ung thư đại trực tràng có đột biến gen *KRAS* và 5-10% có đột biến braf.

Di căn nhiều tạng chiếm tỷ lệ 35,4%, trong đó di căn gan thường gặp nhất (40%), hạch ngoại vi hạch trên đòn (13,8%), phúc mạc (10,8%), phổi (9,2%). Trong nghiên cứu của Emmanouilides C. và cs, tỷ lệ di căn gan là 64,2%, di căn hạch 32%, di căn phổi 34%. Tỷ lệ di căn gan trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác do trong nghiên cứu này chỉ có các bệnh nhân di căn gan không còn khả năng phẫu thuật, có một số bệnh nhân di căn gan nhưng có khả năng phẫu thuật hoặc có tiềm năng phẫu thuật được đã bị loại ra khỏi nghiên cứu (chiếm khoảng 10 – 15 % các bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn).

#### **4.1.3. Đáp ứng điều trị**

##### *4.1.3.1. Đáp ứng về triệu chứng cơ năng*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 39% bệnh nhân có đau trước điều trị, phần lớn ở mức độ nhẹ, đau vừa 16%, không có trường hợp nào đau nặng. Sau điều trị 3 đợt và 6 đợt, tỷ lệ không đau tăng từ 61 % lên 81% và 85% sau điều trị 3,6 đợt. Đặc biệt không có bệnh nhân đau nặng trong suốt quá trình điều trị ngay cả với nhóm bệnh nhân tiến triển sau điều trị 3 chu kỳ.

##### *4.1.3.2. Thay đổi nồng độ CEA trong điều trị*

Sau điều trị nồng độ CEA giảm rõ rệt. Trung vị CEA trước điều trị là 22,5 ng/mL, sau điều trị 3 đợt là 8,5 ng/mL, sau 6 đợt CEA có xu hướng tăng lên 11,3 ng/mL. Sự khác biệt nồng độ CEA trước và sau điều trị 3 đợt là có ý nghĩa thống kê. Sau 6 đợt, nồng độ CEA có xu hướng tăng trở lại do một số bệnh nhân tiến triển sau 3 đợt với nồng độ CEA tăng cao rất nhanh và đáp ứng CEA chủ yếu thấy ở 3 đợt điều trị đầu. Có rất nhiều nghiên cứu cho thấy có sự tương quan giữa nồng độ CEA và giai đoạn bệnh cũng như tiền lượng đáp ứng điều trị. Vai trò của CEA trong theo dõi đáp ứng điều trị đã được đề cập trong nhiều nghiên cứu và được coi là tổn thương không phải đích khi theo dõi đáp ứng điều trị.

##### *4.1.3.3. Đáp ứng điều trị*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ kiểm soát bệnh sau điều trị 3 và 6 tháng lần lượt là 91,7%, 77,1% với 4 bệnh nhân tiến triển sau

điều trị 3 đợt. Có 2 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn sau 3 đợt và sau 6 đợt có thêm 4 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Hochester và N.V.Q, có lẽ do các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thể trạng còn tốt dung nạp với hóa trị và tuân thủ điều trị tốt hơn dẫn đến đáp ứng điều trị tốt hơn. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của phác đồ FOLFOX4 kết hợp bevacizumab (64,6%) cao hơn phác đồ bevacizumab kết hợp IFL (44,8%) như trong nghiên cứu của Herbert Huwitz và phác đồ FOLFIRI kết hợp bevacizumab (49%) như trong nghiên cứu của J. Ocvirk & cs 2011. Tuy nhiên khi đánh giá thời gian sống thêm của phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX hoặc FOLFIRI không có sự khác biệt. Sự lựa chọn tùy thuộc và mục tiêu điều trị và nguy cơ độc tính của phác đồ.

#### **4.1.4.Độc tính điều trị**

##### *4.1.4.1. Tác dụng không mong muốn*

Các tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa thường gặp buồn nôn chiếm 80,3, chủ yếu độ 1 không làm ảnh hưởng đến tình trạng ăn uống của bệnh nhân. Nôn chủ yếu độ 1-2 gặp 58,3%. Theo ghi nhận trong nghiên cứu NO16966 của J.Cassidy và cs, tác dụng phụ buồn nôn/nôn của phác đồ FOLFOX4 trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn là 70% trong đó chỉ có 7% mức độ nặng 3-4. Tuy nhiên tỷ lệ nôn/buồn nôn chỉ ở mức 15% trong tổng số các đợt điều trị.

Ia chảy gặp 43,7% trong đó độ 1-2 là 33,3% và độ 3-4 là 10,4% (5 bệnh nhân). Trong nghiên cứu của Cassidy và cs, tỷ lệ ia chảy là 61%, trong đó độ 3-4 chỉ 11%. Tác dụng phụ ia chảy cũng được ghi nhận, tuy nhiên do các bệnh nhân đã được hướng dẫn sử dụng loperamid 2 mg ngay khi có triệu chứng xuất hiện nên không bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do độc tính ia chảy, chỉ có 2 trường hợp phải vào viện truyền dịch và bù điện giải.

Rối loạn thần kinh ngoại vi (ngứa, tê bì, cảm giác kim châm và đau vùng đầu chi, đầu ngón tay và chân) gặp 52,1% từ mức độ nhẹ 29,2% đến vừa 22,9%. Tỷ lệ độc tính thần kinh ngoại vi trong nghiên cứu chỉ 12,1% do bệnh nhân được dùng oxaliplatin sau 6 chu kỳ. Nghiên cứu NO16966, J. Cassidy và cs ghi nhận tỷ lệ độc tính rối loạn cảm giác thần kinh ngoại vi cao hơn là 80% (515/648 bệnh nhân) trong đó độc tính độ 3-4 lên đến 17%.

Phản ứng truyền do oxaliplatin (cảm giác nóng bừng mặt, cảm giác nghẹt thở hoặc khó thở do co thắt thanh quản) 20,8%, tuy nhiên tỷ lệ phản ứng trên tổng số đợt truyền chỉ là 2,3% (24/1050

lần truyền). Phản ứng truyền có thể xảy ra ở bất kỳ đợt truyền nào, nếu nhẹ có thể chỉ thoáng qua và truyền lại như bình thường.

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

Hạ bạch cầu hạt chiếm 45,8%, chủ yếu độ 1-2 là 31,2% và độ 3-4 là 14,5%, ít gây ảnh hưởng điều trị. Cassidy và cs ghi nhận tỷ lệ hạ bạch cầu hạt 59% trong đó hạ bạch cầu hạt độ 3-4 là 7%, chỉ có < 1% bệnh nhân hạ bạch cầu hạt có biến chứng sốt.

Hạ tiểu cầu chiếm 41,6%, một trường hợp hạ tiểu cầu độ 4 và kéo dài dẫn đến bệnh nhân phải ngừng điều trị, một trường hợp hạ tiểu cầu độ 3 phải giảm liều điều trị oxaliplatin xuống 75%, 50% sau truyền lần thứ 14. Hoschter và cs ghi nhận hạ tiểu cầu 21% với phác đồ bevacizumab kết hợp mFOLFOX6.

Có 12,5% bệnh nhân xuất hiện thiếu máu ngay từ trước điều trị nhưng thường ở mức độ nhẹ không cần can thiệp truyền máu. Sau điều trị có 2 bệnh nhân thiếu máu nặng lên độ 3-4 có thể liên quan đến bệnh tiến triển.

#### 4.1.4.3. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Tăng men gan độ 1-2 là 33,3%. 1 bệnh nhân tăng men gan độ 4 do viêm gan B tái hoạt động sau 5 đợt điều trị. Nghiên cứu L.B.Saltz kết hợp ghi nhận tăng men gan là 6%.

Hai bệnh nhân xuất hiện suy thận độ 3 dẫn đến phải ngừng hóa trị trước dự kiến mà không phải do nguyên nhân bệnh tiến triển. Một bệnh nhân có sử dụng thuốc đông y không rõ nguồn gốc kèm theo, một bệnh nhân có kèm giãn đài bể thận phải không rõ nguyên nhân.

#### 4.1.4.4. Độc tính liên quan đến bevacizumab

Cao huyết áp sau điều trị 14,6%, trong đó đã có 2 bệnh nhân cao huyết áp trước điều trị và được kiểm soát tốt với thuốc hạ áp. Trong nghiên cứu có một bệnh nhân cao huyết áp không kiểm soát được bằng thuốc hạ áp theo phác đồ chuẩn dẫn đến phải ngừng điều trị bevacizumab. Hoschter ghi nhận cao huyết áp 7% ở nhóm điều trị mFOLFOX6 và bevacizumab.

Chảy máu gặp 18,8% (9 trường hợp), vị trí thường gặp nhất là chảy máu mũi (4 trường hợp), đi ngoài máu (2 trường hợp), xuất tinh máu (1 trường hợp) và ra máu âm đạo (1 trường hợp), mức độ mất máu thường ít ý nghĩa lâm sàng và không ảnh hưởng đến điều trị.

Chưa ghi nhận trường hợp nào bị thủng đường tiêu hóa hoặc huyết khối sâu liên quan đến bevacizumab, tuy nhiên tỷ lệ này

cũng rất hiếm gặp như trong nghiên cứu LB.Saltz (2008) và J.Ocivirk (2011) chỉ gặp tỷ lệ <1%.

### 4.1.5. Tuân thủ điều trị

#### 4.1.5.1. Trì hoãn điều trị

Tỷ lệ bệnh nhân phải trì hoãn điều trị 41,7% (20/48 bệnh nhân), số ngày trì hoãn trung bình là 7,9 ngày. Nguyên nhân trì hoãn do hạ tiểu cầu (12 trường hợp), hạ bạch cầu hạt không biến chứng (11 trường hợp) và tăng men gan (2 trường hợp).

#### 4.1.5.2. Liều điều trị

Liều điều trị trung bình của oxaliplatin là 96,5%, chỉ có 6 trường hợp phải giảm liều oxaliplatin trong đó 5 bệnh nhân giảm liều do hạ tiểu cầu độ 3 (10,4%) và 1 trường hợp do độc tính thần kinh (giảm liều tối đa 50%). Điều này cho thấy phác đồ điều trị có khả năng dung nạp tốt, có thể chỉ định ngay cho cả nhóm bệnh nhân có thể trạng chung PS 1-2. Trong nghiên cứu của Hochster và cs, liều trung bình của oxaliplatin trong phác đồ mFOLFOX6 kết hợp bevacizumab là 94%.

Liều điều trị 5FU trong nghiên cứu của chúng tôi là 92%, không có bệnh nhân phải giảm liều do tác dụng phụ của 5FU, liều 5FU trung bình trong nghiên cứu của Hochster là 85% [71], liều thấp hơn so với dự kiến có thể do 5FU trong phác đồ mFOLFOX6 rất cao (tổng liều 2800 mg/m<sup>2</sup>/46h) trong khi tổng liều 5FU trong phác đồ FOLFOX 4 chỉ là 2000 mg/2 ngày.

Liều bevacizumab 5mg/kg là liều tối thiểu được chấp nhận sử dụng trong nghiên cứu nên không có chỉ định giảm liều đối với bevacizumab. Nếu có độc tính xảy ra, bệnh nhân phải ngừng truyền hoặc tạm trì hoãn bevacizumab. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có một bệnh nhân phải ngừng điều trị bevacizumab do biến chứng cao huyết áp không kiểm soát được bằng thuốc.

#### 4.1.5.3. Ngừng điều trị

Có 12 bệnh nhân phải ngừng điều trị trước dự kiến, do bệnh tiến triển 41,7%, do độc tính 41,7% và 16% do bệnh nhân từ chối tiếp tục điều trị. Theo ghi nhận của L.B.Saltz, nguyên nhân ngừng điều trị bao gồm: bệnh tiến triển 29%, độc tính 62%, và một số nguyên nhân khác 9%.

### 4.2. Thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ và một số yếu tố liên quan kết quả điều trị

#### 4.2.1. Thời gian sống thêm không tiến triển

Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 12,3 tháng. Tùy thuộc các nghiên cứu, thời gian sống thêm không tiến triển có thể thay đổi từ 10,3 tháng đến 15,2 tháng, cho thấy sự vượt trội nếu chỉ chăm sóc triệu chứng đơn thuần 5-6 tháng.

#### **4.2.2. Sống thêm toàn bộ**

Sống thêm toàn bộ trung vị 22,5 tháng. Thời gian sống thêm bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác đặc biệt là sử dụng các phác đồ bước 2 và 3 sau khi tiến triển với phác đồ bước 1. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân điều trị đích sau khi thất bại với hóa trị bước 1 là 60,7% (43,8% tiếp tục điều trị bevacizumab sau tiến triển, 16,7% chuyển điều trị kháng EGFR). Thời gian sống thêm của các nghiên cứu khác có thể dài hơn so với nghiên cứu chúng tôi (21-31 tháng tùy thuộc nghiên cứu), có thể do trên 90% được hóa trị phối hợp điều trị đích đi kèm sau bước 1.

#### **4.2.3. Một số yếu tố liên quan đến sống thêm**

##### **4.2.3.1. Liên quan sống thêm và tuổi**

Tuổi là một yếu tố đã được chứng minh liên quan nhiều đến sống thêm, tuổi càng cao thì sống thêm càng giảm do tuổi liên quan đến dung nạp thuốc, các bệnh lý kèm theo tăng theo tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đối với nhóm tuổi trên 60 thì thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ 14,09 và 25,58 tháng, dưới 60 tuổi là 10,61 và 23,8 tháng nhưng chưa có khác biệt có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm với p tương ứng  $p = 0,271$  và  $p = 0,131$ .

##### **4.2.3.2. Liên quan sống thêm và nồng độ CEA**

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ CEA  $< 30$  ng/mL, cho thời gian thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ kéo dài hơn so với nhóm có CEA  $\geq 30$  mg/mL (lần lượt là 10,11 tháng, 17,27 tháng so với 14,52 và 27,55 tháng). Prager và cs cũng ghi nhận nồng độ CEA trước điều trị cũng ảnh hưởng thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ. Nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA dưới và trên mức trung vị (26,8 ng/mL) có thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ lần lượt là 9,1 tháng, 23,4 tháng so với 8,5 tháng và 16,7 tháng.

##### **4.2.3.3. Liên quan sống thêm và vị trí u nguyên phát**

Nghiên cứu hồi cứu của NCI từ thử nghiệm lâm sàng pha III CALGB/SWOG 80405 (trên 44.000 mẫu bệnh phẩm dành cho chẩn đoán sinh học) cho thấy thời gian sống thêm sau điều trị giai đoạn di căn của u nguyên phát đại tràng trái cao hơn khoảng 1 năm so với u đại tràng phải. Sự khác biệt này có thể liên quan đến đặc

tính sinh học phân tử của khối u do đó liên quan đến tiên lượng và có thể ảnh hưởng đến quyết định điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư đại tràng trái cho thời gian sống thêm không tiến triển kéo dài hơn so với ung thư đại tràng phải với thời gian sống thêm toàn bộ lần lượt là 20,07 và 28,11 tháng ( $p < 0,007$ ), thời gian không bệnh tiến triển trung vị lần lượt là 10,67 và 11,67 tháng ( $p = 0,170$ ). Tuy nhiên, phân tích nhị biến cho thấy vị trí u nguyên phát chưa có ảnh hưởng đến nguy cơ tiến triển vào thời điểm 12 tháng, OR là 1,17,  $p = 0,79$ , có thể số lượng bệnh nhân của chúng tôi còn nhỏ chưa đủ để đưa ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

##### **4.2.3.4. Phân tích đa biến liên quan các yếu tố và sống thêm**

Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn: là thể trạng chung (PS), thể giải phẫu bệnh (kém biệt hóa), có di căn phúc mạc, đáp ứng điều trị bước 1, nồng độ chỉ điểm u trước điều trị (CEA hoặc CA 19-9), vị trí u nguyên phát (đại tràng phải), nồng độ LDH, thời gian ổn định bệnh sau điều trị bước 1....

Trong nghiên cứu, chúng tôi lựa chọn 6 yếu tố phân tích hồi quy đa biến bao gồm: tuổi ( $\leq 60$  và  $> 60$  tuổi), nồng độ CEA ( $\leq 30$  và  $> 30$  ng/mL), vị trí u nguyên phát (đại tràng trái và đại tràng phải), số lượng tạng di căn ( $\leq 2$  và  $> 2$  vị trí), tổn thương gan (có và không có tổn thương ngoài gan), độ biệt hóa trên giải phẫu bệnh (biệt hóa cao và biệt hóa kém), đáp ứng với điều trị (có và không có đáp ứng). Kết quả cho thấy có đáp ứng với điều trị có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ với nguy cơ bệnh tiến triển cao gấp 2,95 lần (HR = 1,282-6,780) ở nhóm không có đáp ứng với điều trị.

Nồng độ CEA trước điều trị  $> 30$  ng/mL có nguy cơ bệnh tiến triển cao gấp 2 lần nhưng lại chưa có ý nghĩa (HR = 0,965 – 4,194). Trong bảng phân tích đa biến xác định yếu tố liên quan thời gian sống thêm, nồng độ CEA cao  $> 30$  ng/mL sẽ tăng nguy cơ tử vong do ung thư đại tràng gấp 2,3 lần so với nhóm CEA  $\leq 30$  ng/mL (HR = 1,150 - 4,679). Điều này cũng phù hợp với bảng phân tích nghiên cứu đơn biến, cho thấy nhóm CEA  $> 30$  ng/mL có thời gian sống thêm trung vị là 27,55 tháng kéo dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CEA  $\leq 30$  ng/mL là 17,27 tháng ( $p < 0,001$ ).

#### **4.2.4. Điều trị sau tiến triển**

##### **4.2.4.1. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị sau tiến triển**

13% không điều trị bước 2, 83% tiếp tục điều trị (54% bước 2, 19% bước 3 và 15% sau bước 3). Với sự xuất hiện các thuốc mous (regorafenib, TAS 102, thuốc ức chế điểm miễn dịch), thời gian sống thêm càng được cải thiện từ 6-7 tháng với chăm sóc triệu chứng lên đến 31 tháng (nghiên cứu FIRE).

#### 4.2.4.2. Phác đồ điều trị sau tiến triển

Khi bệnh tiến triển, tùy thuộc khoảng thời gian ổn định bệnh, tác dụng phụ của phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFLOX4 trước đó để đưa ra phác đồ điều trị mới. 5 Fluorouracil vẫn là hóa chất nền, 100% bệnh nhân được sử dụng lại phác đồ có 5 Fluorouracil (dạng uống như capecitabine hoặc dạng tiêm truyền), 97,6% chuyển phác đồ hóa trị với irinotecan kết hợp, chỉ có 26,8% được điều trị lại với oxaliplatin.

## KẾT LUẬN

Từ các kết quả nghiên cứu phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFLOX4 trong ung thư đại tràng di căn, chúng tôi thấy:

1. Tỷ lệ kiểm soát bệnh cao 91,7% và 87,5% sau 3 và 6 đợt, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 72,9% và 68,8%.
2. Dung nạp hóa trị tốt với độc tính chủ yếu ở độ 1-2 và có thể kiểm soát được, không gây ảnh hưởng đến liệu trình và liều điều trị. Nguyên nhân ngừng điều trị chủ yếu do bệnh tiến triển.
3. Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 11,9 tháng, sống thêm toàn bộ trung vị là 23,5 tháng.
4. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm qua phân tích log-rank được xác định là tuổi ( $\geq 60$  và  $< 60$ ), nồng độ CEA ( $\geq 30$  so với  $< 30$  ng/mL), vị trí u nguyên phát (phải < trái), số lượng tạng di căn ( $\leq 1$  so với  $> 1$ ), độ biệt hóa qua giải phẫu bệnh (biệt hóa < không biệt hóa), tình trạng đáp ứng điều trị (có < không đáp ứng).
5. Sử dụng mô hình phân tích hồi quy đa biến COX cho thấy đáp ứng điều trị là yếu tố thực sự ảnh hưởng thời gian sống không tiến triển và sống thêm toàn bộ với nguy cơ bệnh tiến triển cao gấp 2,95 lần ở nhóm không có đáp ứng, nồng độ CEA cũng ảnh hưởng đến sống thêm tuy nhiên lại chưa có ý nghĩa thống kê.
6. 83% được điều trị sau bước 1 với hóa trị nền vẫn là 5 FU đường uống hoặc truyền (100%), 69% điều trị đích phối hợp và chỉ có 7% điều trị lại với oxaliplatin.

## KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân ung thư đại tràng di căn, phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFLOX4 nên được cân nhắc chỉ định là phác đồ bước 1 chuẩn trong điều trị ung thư đại tràng di căn. Với một số nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao như nồng độ CEA  $\geq 30$  ng/mL, tuổi trẻ  $< 60$ .

## INTRODUCTION

### 4. Reasons for research

Colon cancer is one of the most 5 common cancers in Vietnam and world wide. 80% will experience inoperable advanced stage.

During last decade, there have been a lot of improvements in treating metastatic colon cancers including new targeted agents such as bevacizumab- an angiogenesis inhibitors. Since 2009, bevacizumab in combination with FOLFOX4 regimen has been indicated for metastatic colon cancer in Vietnam, though we still lack adequate research on the efficacy and toxicity of the regimen.

#### **Purpose of the study:**

2.1. Determine response rate and adverse events of first line FOLFOX4 +bevacizumab for inoperable metastatic colon cancer.

2.2. Evaluate progression free survival, overall survival and some factors that affect outcomes.

### 5. Contribution of thesis

- FOLFOX4 combined with bevacizumab bring high disease control rate (DCR) 91,7% and 87,5% after 3, 6 months of treatment. Complete response (CR) are 72,9%, 68,8% after 3, 6 months relatively.

- We concluded that FOLFOX4 combined with bevacizumab was well tolerated with acceptable hematologic toxicities mainly grade 1-2. Most patients were given full dose of chemotherapy except for 5 patients needed dose reduction due to thrombocytopenia.

- Progression disease (PD) was the most common reason for early discontinuation of this regimen.

- Median progression free survival, median overall survival is 11.9 and 23,5 months.

- Some factors affect the outcome are: age ( $\geq 60$  &  $< 60$ ), CEA level ( $\geq 30$  &  $< 30$  ng/mL), primary tumor location (right & left), pathologic differentiation (differentiated & poorly differentiated), number of metastatic organs ( $\leq 2$  &  $> 2$ ), response to treatment (responsive & non-responsive).

### 4. Thesis' layout

This thesis include 106 pages with 4 main chapters: overview of metastatic colon cancer 34 pages, patient selection and method 15 pages, results 24 pages, discussion 29 pages. Introduction 2 pages, conclusion 2 pages, recommendation 1 page. There are 31 tables, 2 figures, 22 charts and 121 references (Vietnamese and English)

## CHAPTER 1: OVERVIEW

### 1. Treatment strategy for metastatic colon cancer

#### 1.1. Surgery

#### 1.2. Systemic treatment

##### 1.2.1. Purpose

- Curative: to facilitate surgery (neoadjuvant or conversion)

- Palliative: prolong survival and improve quality of life

##### 1.2.2. Principle

- Immediate treatment at diagnosis improves progression free survival and overall survival.

- Cytotoxic chemotherapy in combination with targeted therapy improves outcome.

- "On and off" strategy with oxaliplatin reduces the neurologic toxicity but maintains the treatment outcome.

- 3-drug regimen improves response rate but increase toxicities, this regimen should be indicated for selected patients who need response (TRIBE trial).

- Maintenance therapy (single agent with/without bevacizumab) improves PFS, preferably used in disseminated disease achieving maximum response to induction chemotherapy.

##### 1.2.3. Determination of optimal first line regimen

- 5 FU based chemotherapy with either oxaliplatin or irinotecan gives similar results, choice of treatment depends on potential toxicities of each agent (neuropathy, hepatic steatose, digestive alteration...).

- Right colon cancer: bevacizumab with chemotherapy had the best results

- Left colon cancer: choice between anti EGFR (cetuximab or panitumumab) with chemotherapy if triple negative (nras, kras, braf) or anti-angiogenesis (bevacizumab).

### Some trials on bevacizumab with FOLFOX

There are several trials to determine efficacy of treatment with bevacizumab and FOLFOX4 for metastatic colon cancer. Some conclusions have been well established, some questions are still controversial and needs more well designed trials to be answered.

- Single agent with oxaliplatin is not effective against cancer cell and should not be indicated as monotherapy.

– Oxaliplatin and 5FU have synergic effects, some regimens have been well studied: FOLFOX4, FOLFOX6, mFOLFOX6 (intravenous) or SOX, XELOX, CAPOX...(orally).

– Optimal 1st line chemotherapy plus targeted therapy is not confirmed. Choice of regimen depends on potential toxicities, availability and preference.

### Results of some trials on bevacizumab and FOLFOX

Table 1.1. Efficacy and toxicities of bevacizumab and oxaliplatin based chemotherapy (TREE 1 & 2 trials)

	FOLFOX6		bFLOX		CAPOX	
	TREE-1 (n=49)	TREE-2 (n= 71)	TREE-1 (n=50)	TREE-2 (n= 70)	TREE-1 (n=48)	TREE-2 (n= 72)
<b>ORR</b>	39	52	20	39	27	46
<b>TTP</b>	8,3	9,9	6,9	8,3	5,9	10,3
<b>OS</b>	20,4	26,1	17,9	20,4	17,2	24,6
<b>Neutropenia</b>	53	49	18	19	15	10
<b>HFS</b>	8	0	2	0	19	10
<b>Per neu</b>	18	9	10	9	21	11
<b>HPT</b>	0	13	0	13	2	15
<b>Deep throm</b>	6	1	2	1	0	3

## CHAPTER 2: PATIENT'S SELECTION AND METHODS

### 2.1. Location and time

- Location: National cancer hospital (K hospital).
- Time: 01/2011-12/2013.

### 2.2. Patients

#### 2.2.1. Inclusion criteria

- Male/female over 18 years old
- Confirmed adenocarcinome (primary or metastatic tumor).
- Inoperable advanced colon cancer with targeted lesions (RECIST's criteria)
- No previous systemic therapy for advanced stage.
- PS = 0-1.
- Estimated survival over 3 months.
- Adequate haematologic, liver and renal function.

#### 2.3.2. Exclusion criteria

- Treated with 5 Fluorouracil within 6 months.
- Treated with oxaliplatin.

- Cranial or meningial metastases.
- Uncontrolled comorbidities.
- Major surgery <28 days with significant risk of bleeding, surgical wounds not fully healed.
- Significant bleeding within 4 weeks
- Pregnant or breast feeding women.
- Malignant disease other than curative treated favourable breast cancer, curatively operated skin cancer).
- Uncontrolled hypertension, using high dose Aspirin

### 2.3. Methods

#### 2.4.1. Trial design

Descriptive clinical trial, non randomized one sided

#### 2.4.2. Sample size

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p \cdot (1-p)}{\Delta^2}$$

p: 5-year PFS (p = 0,10).

Δ: Expected deviation (Δ = 0,09).

α: Statistically significant = 0,05.

Z: 1,96 (α = 0,05). n = 43.

#### 2.4.3. Steps taken

- Enroll patients according to selection criteria.
- Treat with bevacizumab (Avastin®) and FOLFOX4.
- Patient evaluation: Before, 3 and 6 cycles after chemotherapy.
- Collect patient characteristic:
  - Clinical: objective and subjective symptoms.
  - Treatment tolerance: delayed, dose given....
  - Toxicities with CTCAE (WHO 2001).
  - Treatment response (RECIST version 1.0) every 3 cycles.
  - Progression free survival (PFS) and overall survival:
  - Factors affect outcome:
    - + Age (< 60 vs ≥ 60).
    - + CEA level (< 30 vs ≥ 30 ng/mL).
    - + Pathologic differentiation
    - + Primary tumour location (right vs left colon).
    - + Number of metastatic organs (≤ 2 vs > 2).
    - + Extrahepatic lesions (liver only vs extrahepatic metastases).
    - + Treatment response (yes vs no).

## CHAPTER 3: RESULTS

### 3.1. Patients' characteristics

Table 3.1. Patients' clinical characteristics

Criteria	n	%
<b>Age</b>	55,96±9,81(28-75)	
<b>Sex</b>		
Male	31	64,6
Female	17	35,4
<b>Subjective symptoms</b>		
Asymptomatic	12	25,0
Symptomatic	36	75,0
<b>Objective symptoms</b>		
Asymptomatic	39	81,2
Symptomatic	9	18,8
<b>Performance status</b>		
PS=0	33	68,8
PS=1	15	31,2

Comment: Common age 55-65, good PS (100% PS 0-1).

Table 3.2. Patients' paraclinical characteristics

Criteria	n	%
<b>CEA level (ng/mL)</b>		
< 30	27	56,3
≥ 30	21	43,8
<b>Pathologic differentiation</b>		
Well differentiated	2	4,2
Medium differentiated	21	43,8
Poorly differentiated	17	35,4
Mucinous	8	16,7
<b>KRAS mutation</b>		
NA	16	33,3
Mutated	16	33,3
Wild type	16	33,3

Comment: One third of patients don't carry KRAS mutation.

### 3.2. Response with treatment

#### 3.2.1. CEA response

Table 3.3. CEA response

CEA (ng/ml)	Median (25%-75%)	p
Pre-treatment <sup>1</sup>	22,5 (6,0 – 56,93)	p (1-2) < 0,001
3cycles post-treatment <sup>2</sup>	8,5 (4,0 – 24,5)	p (2-3) < 0,001
6cycles post-treatment <sup>3</sup>	11,3 (3,25-22,25)	p (1-3) = 0,195

#### 3.2.2. Pain relief after treatment

Table 3.4. Pain response post-treatment

Pain	Pretreatment % (n)	3 cycles post Tx % (n)	6 cycles post Tx % (n)
No pain	60,4 (29)	81,2 (39)	89,1 (41)
Mild pain	22,9 (11)	14,6 (7)	10,9 (5)
Medium pain	16,7 (8)	4,2 (2)	0

Comment: No patients suffered from heavy pain, pain level reduce after treatment.

#### 3.2.3. Response rate (RECIST)

Bảng 3.5. RECIST response

Response	After 3 cycles	After 6 cycles
Complete response	4,2 (2)	12,5 (6)
Partial response	68,8 (33)	52,1 (25)
Stable disease	18,8 (9)	12,5 (6)
Progression	8,3 (4)	22,9 (11)

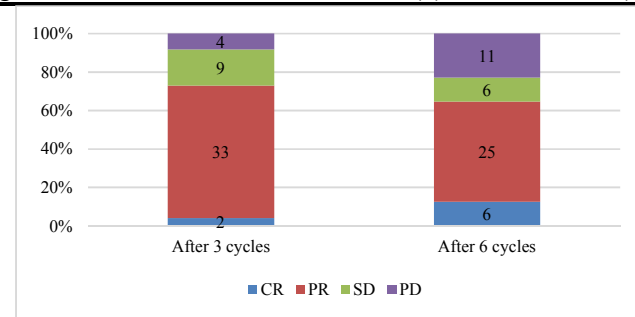


Chart 3.1. Response evaluation with RECIST

### 3.3. Side effects and toxicities

#### 3.3.1. Side effects

Table 3.6. Side effects

Side effects	Num of cycles % (n =1050)	Num of pts %(n = 48)
<b>Nausea</b>		
Grade 1	14,5 (153)	68,8 (33)
Grade 2	1,5 (16)	12,5 (6)
<b>Vomissement</b>		
Grade 1-2	8,1 (85)	58,3 (28)
Grade 3-4	6,7 (70)	10,4 (5)
<b>Diarhea</b>		
Grade 1-2	9,2 (97)	33,3 (16)
Grade 3-4	1,5 (16)	10,4 (5)
<b>Neuropathy</b>		
Grade 1	9,6 (101)	29,2 (14)
Grade 2	2,5 (26)	22,9 (11)
<b>Infusion reaction</b>		
Yes	97,7 (1026)	20,8 (10)
No	2,3 (24)	79,2 (38)

#### 3.3.2. Toxicities

Table 3.7. Heamatologic toxicities

Toxicities	Num of cycles % (n =1050)	Num of pts %(n = 48)
<b>Neutropenia</b>		
Grade 1-2	5,2 (55)	31,2 (15)
Grade 3-4	1,4 (15)	14,6 (7)
<b>Thrombocytopenia</b>		
Grade 1-2	6,6 (69)	20,8 (10)
Grade 3-4	1,6 (17)	20,8 (10)
<b>Anemia</b>		
Grade 1-2	6,2 (65)	37,5 (18)
Grade 3-4	<1%	4,2 (2)

Comment: Hematologic toxicities are mostly in grade 1-2.

Table 3.8. Non-hematologic toxicities

Toxicities	Num of cycles % (n =1050)	Num of pts %(n = 48)
<b>Transaminases</b>		
Grade 1-2	16	33,3
Grade 3-4	1	2,1
<b>Creatinemia</b>		
Grade 1-2	0	0
Grade 3-4	2	4,2

Comment: Only 6,3% experienced grade 3-4 non-heamatologic toxicities.

Table 3.9. Bevacizumab-related toxicities

Toxicities	Num of cycles % (n =1050)
<b>Hypertension</b>	
No HTP	64,6 (31)
Treatment related HPT	29,2 (14)
Non treatment related	6,2 (3)
<b>Bleeding</b>	
No	82,8 (39)
Yes	18,8 (9)
<b>Perforation</b>	0 (0)
<b>Deep embolism</b>	0 (0)

Comment: No patient with perforation and embolism reported.

Table 3.10. Treatment adherence

Criteria	% (n)
<b>Delayed Tx</b>	
Yes	41,7 (20)
No	58,3 (28)
<b>Median delayed days/cycle</b>	7,92 ± 3,64 (3,5 – 16)
<b>Reasons for delayed</b>	
Poorly tolerance	15,1 (5)
Neutropenia	33,3 (11)
Thrombocytopenia	36,4 (12)
Elevated transaminase	6,1 (2)
Others	9,1 (3)



Table 3.11. Dose reduction

Treatment dose	
Medium dose	98,53 ± 4,60 (50-100)
Reason for dose reduction	
No dose reduction	87,5 (42)
Thrombocytopenia	10,4 (5)
Neuropathy	2,1 (1)

Table 3.12. Reason for treatment discontinuation

Reason	% (n)
Full course	75,0 (36)
Thrombocytopenia	2,1 (1)
Neuropathy	2,1 (1)
Renal failure	4,2 (2)
Liver failure	2,1 (1)
Progression	10,4 (5)
Others	4,2 (2)

Comment: 25% discontinue treatment (10,4% due to progression and 10,1% toxicities).

### 3.5. Survival

Table 3.13. Progression Free Survival (PFS)

PFS (months)	Value
Medium ( $\bar{x} \pm SD$ )	12,68 ± 7,53
Median (25%-75%)	11,00(7,54 – 16,05)

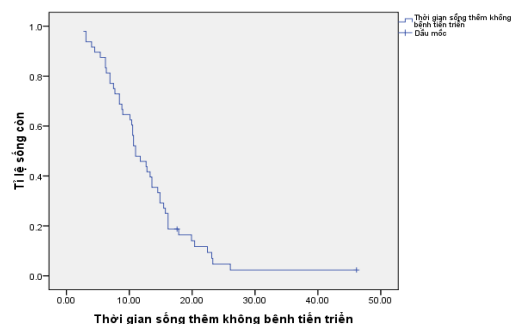


Chart 3.2. Progression Free Survival (PFS)

Comment: Median PFS is 11,6 months.

Table 3.14: Progression Free Survival at time points

PFS (months)	n	% (cummulative)
0 - 6 months	6	87,5
6 - 12 months	20	45,8
12-18 months	15	14,6

Table 3.15. Overall Survival

OS (months)	Value
Medium ( $\bar{x} \pm SD$ )	26,02 ± 12,80
Median	22,56 (16,44 – 31,43)

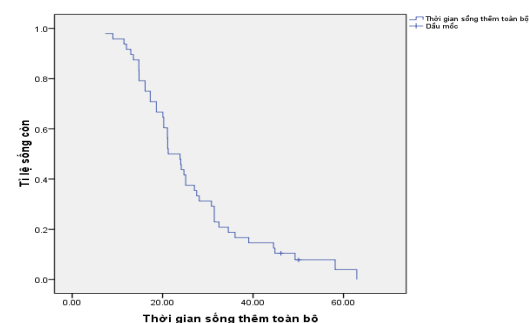


Chart 3.3. Overall Survival

Table 3.16 : 1,2 and 3 year Overall Survival

OS (months)	n	%
1 year	3	93,8
2 years	22	48,0
3 years	14	18,8

Table 3.17. Duration of Response

Time	Value (months)
Duration of Response (DoR)	5,93(0,92-10,41)
Time to Progression (TTP)	12,75 ± 7,62
Time to treatment failure (TTF)	10,57 ± 6,98

### 3.6. Correlation of some factors to PFS and OS

#### 3.6.1. Age and PFS - OS

Chart 3.4. Age and OS

Chart 3.5. Age and PFS

**3.6.2. Correlation between CEA level and OS - PFS**

Age	OS (Median)	p
≥ 60	21,18 months (14,8-31,4)	0,271
< 60	25,58 months (18,3 -40,8)	

Chart 3.6. CEA level and OS

Chart 3.7. CEA level and PFS

**7.6.3. 4.6.3. The relationship of total survival time and extra life time did not progress to the primary tumor site**

Chart 3.8. Primary location and OS

Chart 3.9. Primary location and PFS

**3.6.4. Identified some factors colerated with survival (multivariable analysis COX regression model)**

Table 3.16. Factors colerated with PFS

Factors	HR (95%CI)
Age (years)	1,448 (0,671 – 3,125)
CEA	2,012 (0,965 – 4,194)
Primary location	1,523 (0,669 – 3,470)
Number of metastases	0,824 (0,427 – 1,590)
Extrahepatic lesion	0,659 (0,301 – 1,443)
Pathologic differentiation	0,848 (0,436 – 1,648)
Treatment response	<b>2,948 (1,282 – 6,780)</b>

Table 3.17.

Factors	HR (95%CI)
Age (year)	1,458 (0,689 – 3,086)
CEA	<b>2,319 (1,150 – 4,679)</b>
Primary location	1,533 (0,611 – 3,848)
Number of metastases	0,796 (0,419 – 1,515)
Extrahepatic lesion	1,507 (0,652 – 3,483)
Pathologic differentiation	0,611 (0,313 – 1,193)
Treatment response	<b>3,367 (1,368 – 8,289)</b>

Comment:

**3.7. Treatment after progression**

Table 3.18. Treatment after progression

Drugs	%	n
5-Fluorouracil	100	42
Irinotecan	97,6	41
Oxaliplatin	28,6	12
Cetuximab (Erbitux®)	19,0	8
Bevacizumab(Avastin®)	50,0	21
Others	23,8	10

## **4.1. Determination of response rates and toxicities of bevacizumab in combination with FOLFOX4 metastatic colon cancer**

### **4.1.1. Clinical features**

The average age in our study was 56 years, the youngest is 28, the eldest is 75. This is also the most common age of colon cancer. The average age in the study of Leonard B. Slatz was 60 (19-83 years). Men are more likely than women with ration 1.7. Saltz's ratio is 1.5.

Performance status were good. 33 patients with PS 0, 15 patients with PS 1. Saltz's study recorded 60% PS 0 and 40% with PS 1.

### **4.1.2. Paraclinical features**

CEA <30 ng / mL accounted for 33.3% (16/48 patients) and CEA ≥ 30 was 43.8%. In the Prager GW study, the mean CEA was 26.8 ng / mL, with CEA > 26.8 ng / mL accounting for 49.7% (84/169 cases). In our study, only a few patients were tested for CA19-9 because it's not routinely used in 2011 for colon cancer. Well, medium and poorly differentiated adenocarcinoma were 43.8% (21/48 cases), 35.4% (17/48 cases) and 16.7% (8/48 cases) relatively.

Kras test were evaluated in 32 patients, in which kras wild type accounted for 50% (16/32 cases) and kras mutated accounted for 50% (16/32 cases). The kras rate observed in others studies ranged from 30% to 45%.

Multiple metastases accounted for 35.4% of cases, with the most common liver metastases (40%), peripheral lymph node (13.8%), peritoneum (10.8%), lung (9.2%). In the study of Emmanouilides C. et al, the rate of liver metastasis was 64.2%, 32% lymph node metastasis, 34% lung metastases. Liver metastases in our study were lower than in other studies because only inoperable patients were enrolled in this study, operable or potentially operable were excluded (10 to 15% of patients).

## **4.1.3. Response with treatment**

### **4.1.3.1. Subjective symptom response**

In our study, 39% of patients had mild to medium pain prior to treatment. After 3 and 6 cycles, the pain-free rate increased from 61% to 81% and 85% relatively. In particular, there was no severe pain during treatment even in patients who had progressed after 3 cycles.

### **4.1.3.2. CEA level response**

CEA level after treatment decreased markedly. The pre-treatment CEA was 22.5 ng/mL, after 3 cycles of 8.5 ng/mL, after 6 cycles, CEA tends to increase to 11.3 ng/mL. Differences in CEA concentrations before and after 3 treatments were statistically significant. After 6 cycles, CEA levels tended to increase again as some patients progressed after 3 cycles. There are a number of studies showing a correlation between CEA levels and stage of disease as well as predictive factor for treatment response. The role of CEA in follow up treatment has been addressed in many studies and is considered non-target lesion.

### **4.1.3.3. Response rate**

In our study, disease control rate (DCR) after 3 and 6 cycles were 91.7 and 77.1%. Two patients obtained the complete response after 3 cycles and after 6 additional 4 patients met the complete response. The overall response rate (ORR) in our study was higher than that of Hochester and N.V.Q, partially because patients' general status and treatment tolerance in our study were better, this leads to better response to treatment. The ORR of FOLFOX4 plus bevacizumab (64.6%) was higher than the combination of bevacizumab plus IFL (44.8%) as in the study by Herbert Huwitz and FOLFIRI plus bevacizumab (49% ) as in the study by J. Ocvirk et al. However, survival of these regimen was not significantly different. The choice depends on treatment's goals and the risk of toxicity.

### **4.1.4. Toxicity of treatment**

#### 4.1.4.1. Unwanted effects

Gastrointestinal side effects are usually nausea mostly grade 1 which does not affect the patient's diet. As noted in J.Cassidy et al., the nausea/vomissement side effects of FOLFOX4 in late-stage colon cancer is 70%, with only 7% of severe grade 3-4. However, the incidence of nausea/vomissement was only 15% of the total number of cycles given.

Diarrhea was 43.7% in which 1-2 grade was 33.3% and degree 3-4 was 10.4% (5 patients). In Cassidy et al., diarrhea rate was 61%, in which the grade 2-3 was only 11%. Side effects of diarrhea have also been documented, however, as patients have been instructed to use loperamide 2 mg as soon as the symptoms appear, no patients should stop treatment due to diarrhea toxicity, only 2 patients needed to be hospitalized for electrolyte compensation.

Peripheral neuropathy (pruritus, numbness and tenderness in the extremities, fingertips and legs) was 52.1% from mild (29.2%) to severe 22.9%. The incidence of peripheral neurotoxicity in the study was only 12.1% as patients were discontinued after 6 cycles of oxaliplatin. Study NO16966, J. Cassidy et al. reported a higher incidence of peripheral neuropathy (80%) (515/648 patients), with grade 3-4 up to 17%.

Oxaliplatin-induced reactions (flushing, choking, or shortness of breath caused by laryngospasm) were 20.8%, however, the incidence was 2.3% (24/1050 cycles given). Reaction may occur at any cycles, may be transient and recovered without treatment.

#### 4.1.4.2. Hematologic toxicities

Neutropenia accounted for 45.8%, mainly grade 1-2 (31.2%) and grade 3-4 (14.5%). Cassidy and colleagues reported 59% neutropenia with only <1% of patients had febrile neutropenia.

Thrombocytopenia accounted for 41.6%, 1 case with grade 4 leading to early discontinuation, one patient with grade III thrombocytopenia needs to reduce oxaliplatin dose to 75%, 50%

afterward. Hoschter et al. reported 21% thrombocytopenia with bevacizumab plus mFOLFOX6 regimen.

12.5% of patients develop anemia at the beginning of treatment but usually at a mild level without interventional blood transfusions. After treatment, 2 patients with severe anemia needed transfusion. This may be associated with progressive disease.

#### 4.1.4.3. Non hematologic toxicities

Elevate transaminase grade 1-2 are 33.3%. One patient with elevate transaminase grade 4 due to hepatitis B reactivation after 5 cycles. L.B.Saltz recorded 6% elevated ALT. Two patients developed grade 3 renal failure leading to discontinuation of chemotherapy, not related to progressive disease. One patient with an unknown herbal products, one patient with pyelonephritis with unknown reason.

#### 4.1.4.4. Bevacizumab related toxicities

Hypertension rate after treatment is 14.6%, in which 2 patients with hypertension pretreatment and well controlled with antihypertensive drugs. In the study, a patient with uncontrolled hypertension with standard antihypertensive medication led to discontinuation of bevacizumab therapy. Hoschter reported high blood pressure of 7% in the mFOLFOX6 and bevacizumab treatment groups.

Bleeding occurred in 18.8% (9 cases). The most common site was nasal bleeding (4 cases), anal bleeding (2 cases), ejaculation (1 case) and vaginal bleeding (1 case), the level of blood loss is usually insignificant and does not affect treatment.

No case of bevacizumab related gastrointestinal perforation or deep venous thrombosis has been recognized. Incidence is very rare in the L.B.Saltz (2008) and J.Ovvirk (2011) studies (<1%).

#### 4.1.5. Adherence with treatment

##### 4.1.5.1. Delayed treatment

Proportion of patients delayed treatment 41.7% (20/48 patients), medium delayed days is 7.9 days per cycle. Main reason for delay

is thrombocytopenia (12 cases) and neutropenia (11 cases), elevated thrombocytopenia (2 cases).

#### 4.1.5.2. Treatment dose

The average oxaliplatin dose was 96.5%, with only six cases requiring oxaliplatin reduction, in which 5 patients due to thrombocytopenia (10.4%) and one due to neurotoxicity (maximum dose reduction of 50%). This indicates that the treatment regimen is well-tolerated and may be indicated to poor status patients with PS 1-2. Hochster et al reported the mean dose of oxaliplatin in the mFOLFOX6 regimen with bevacizumab was 94%.

The 5FU treatment in our study was 92%, no patient have dose reduction due to 5FU side effects, the average dose of 5FU in the Hochster study was 85% much lower than in our study because of very high dose in mFOLFOX6 regimen (2800 mg/m<sup>2</sup>/46 h >> 2000 mg m<sup>2</sup>/44 h).

The dose of bevacizumab 5 mg/kg was the lowest accepted dose used in the study, so there was no indication of a dose reduction for bevacizumab. If toxicity occurs, the patient must stop or delay bevacizumab until recovery. In our study, only one patient stopped bevacizumab because of uncontrolled hypertension with standard treatment.

#### 4.1.5.3. Treatment discontinuation

Twelve patients had to be discontinued treatment including disease progressed (41.7%), unacceptable toxicities ( ) and patient's decision (16%). As noted by L.B.Saltz, the causes of discontinuation include: progressive disease 29%, toxicity 62%, and some other causes 9%.

## 4.2. Factors collerated with overall survival and progression free survival

### 4.2.1. Progression Free Survival (PFS)

The median PFS was 12.3 months. Depending on the study, the PFS may vary from 10.3 to 15.2 months, great superior to supportive care alone (5-6 months).

### 4.2.2. Overall Survival (OS)

Median OS was 22.5 months. OS was influenced by a number of other factors, particularly 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> regimens after progression to 1<sup>st</sup> line therapy. In our study, 60.7% treated with targeted therapy after failure of 1<sup>st</sup> treatment. (43.8% continued on bevacizumab, 16.7% on EGFR inhibitors). The survival of other studies may be longer than our study (21-31 months depending on the study) partially because over 90% would received 2<sup>nd</sup> with targeted therapy and chemotherapy.

### 4.2.3. Some factors related to survival

#### 4.2.3.1. Age and survival

Age has been shown to be related to survival. Age affects patients' treatment tolerance and adherence. Our results show that for over 60, the PFS and OS was 14.09 and 25.58 months, under 60 was 10.61 and 23.8 months relatively. There was no statistically significant difference in both groups with p = 0.271 and p = 0.131 respectively.

#### 4.2.3.2. CEA levels and survival

In our study, with pretreatment CEA levels <30 ng / mL, PFS and OS was longer than CEA ≥30 ng/mL (10.11 vs 14.52 months and 17.27 vs 27.55 months). Prager et al also noted that mean pretreatment CEA levels is 26.8 ng/mL. Patients with mean CEA levels below and above the median (26.8 ng / mL) had better PFS and OS (9.1 vs 8.0 months and 23.4 vs 16.7 months).

#### 4.2.3.3. Primary tumor location and survival

The NCI retrospective study from the Phase III clinical trial CALGB/SWOG 80405 (over 44,000 specimens for biological diagnosis) showed an improved outcome with left colon cancer at metastatic stage (it is about 1 year better than the right colon). This improvement may be related to the molecular biology of the

tumor, which is associated with prognosis and may influence the regimen decision.

In our study, left colon cancer had much longer survival than right colon with overall survival is 20.07 and 28.11 months respectively ( $p < 0.007$ ), median progression free survival was 10.67 and 11.67 months ( $p = 0.170$ ). However, bivariate analysis showed that the primary tumor site did not significantly affect the risk of progression at 12 months with OR was 1.17,  $p = 0.79$ , possibly due to small sample size..

#### 4.2.3.4. Multivariate analysis to determine factors related to survival

Some factors are well established affecting survival in metastatic colon cancer. PS, age, peritoneal carcinoma, response to 1st line treatment, pre-treatment tumor markers (CEA or CA 19-9), primary tumor location, LDH level,

In the study, we selected six multivariate regimens including age ( $< 60$  vs  $\geq 60$  years), CEA level ( $< 30$  vs  $\geq 30$  ng/mL), primary tumor location (left vs right), number of metastatic organs ( $\leq 2$  vs  $> 2$  sites), liver-only metastase (hepatic vs extra-hepatic lesions), pathological differentiation (high and poorly differentiated), response to treatment (with and without response).

Results showed that response to treatment associated with improved progression free survival with increase risk of progression disease 2.95 times in non-responsive group (HR = 1.282 to 6.780).

The pre-treatment CEA level  $\geq 30$  ng / mL was twice as likely to have progression disease but not statically significant (HR = 0.965 - 4.194). In the multivariate analyzes identifying factors related to survival, an additional survival factor, high CEA levels 30 ng/mL increased the risk of colorectal cancer death by 2.3 times compared to the CEA group  $\leq 30$  ng / mL (HR = 1,150 - 4,679). This was consistent with a single study analysis, indicating that the CEA group  $> 30$  ng / mL had a median survival time of 27.55

months which was significantly longer than the CEA group  $\leq 30$  ng / mL was 17.27 months ( $p < 0.001$ ).

#### 4.2.4. Treatment beyond progression

##### 4.2.4.1. Post progression treatment

13% don't get further treatment, 83% continued treatment (54% with 2nd line, 19% 3rd line and 15% more than 3 lines). With the emergence of new agents: TAS 102, TS One, Checkpoint inhibitors, overall survival improved from 6-7 months with supportive care up to 31 months (FIRE study).

##### 4.2.4.2. Treatment regimen after progression

As the disease progresses, decision for further chemotherapy depends on the duration of stable disease, the side effects with 1st line treatment. 5 Fluorouracil was the mainstay chemotherapeutic agent, 100% of patients were re-treated with 5 fluorouracil (oral formulations such as capecitabine or infusion), 97.6% switched chemotherapy regimens to irinotecan, only 8% retreated with oxaliplatin.

## CONCLUSION

Results from bevacizumab combined with FOLFOX4 in metastatic cancer we found:

1. High disease control rate with 91.7% and 87.5% after 3 and 6 cycles, the overall response rate was 72.9% and 68.8% respectively.
2. Good chemotherapy tolerance with major manageable toxicities grade 1-2, without affecting treatment dose and schedule. Progressive disease is the main cause for treatment discontinuation.
3. The median PFS was median 11.9 months, median OS was 23.5 months.
4. Factors correlated to survival by log-rank analysis were age ( $\geq 60$  and  $< 60$ ), CEA level ( $\geq 30$  vs  $< 30$  ng / mL), primary tumour location (left vs right), the number of metastatic organs ( $\leq 2$  vs  $> 2$ ), pathologic differentiation (differentiated vs poorly differentiated), treatment response (responsive vs non responsive).
5. Using the COX multivariate regression model, the treatment response was a real factor that affected PFS and OS. Pretreatment CEA level also related to survival but not statistically significant.
6. 83% received further treatment. 100% retreated with 5FU, 69% got targeted treatment and only 7% retreated with oxaliplatin.

## RECOMMENDATION

Based on the results of the study in patients with inoperable metastatic colorectal cancer, bevacizumab and FOLFOX4 should be considered as the standard first-line therapy for metastatic colorectal cancer with good outcome and well treatment tolerance.