

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo tổ chức ghi nhận ung thư toàn cầu IARC (Globocan 2018), trên thế giới ước tính mỗi năm có 1,85 triệu bệnh nhân ung thư đại trực tràng mới mắc (trong đó ung thư trực tràng chiếm khoảng một phần ba), và có gần 881.000 bệnh nhân chết do căn bệnh này. Ở Việt nam, cũng theo GLOBOCAN 2018, mỗi năm có 14.733 bệnh nhân mắc mới, 8104 bệnh nhân chết do bệnh ung thư đại trực tràng.

Điều trị ung thư trực tràng (UTTT) di căn cho thấy sự phát triển ấn tượng trong vòng 20 năm qua, cùng với sự xuất hiện của những thuốc thuốc hóa chất thế hệ mới và thuốc điều trị nhắm trúng đích đã góp phần cải thiện đáng kể thời gian sống thêm tăng lên gấp đôi với thời gian trung bình trên 2 năm cho bệnh nhân UTTT di căn. Bevacizumab (Avastin TM) là một kháng thể đơn dòng kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch (VEGF) đã được phê duyệt ở Mỹ và Châu Âu trong sử dụng kết hợp với phác đồ hoá trị FOLFOX hoặc FOLFIRI cho UTĐTT di căn.

Tại Bệnh viện K và khoa Ung Bướu và chăm sóc giảm nhẹ Bệnh viện trường Đại học Y Hà Nội, điều trị ung thư trực tràng giai đoạn di căn với phác đồ FOLFOX4 phối hợp bevacizumab (Avastin) đã được áp dụng, bước đầu cho thấy có sự cải thiện tốt kết quả điều trị. Tuy nhiên cho tới nay, các nghiên cứu về điều trị đích kết hợp với hóa chất trong ung thư trực tràng di căn còn ít và chưa đầy đủ. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài nhằm 2 mục tiêu:

Mục tiêu nghiên cứu:

- 1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô tuyến trực tràng di căn xa.*
- 2. Đánh giá kết quả và một số tác dụng không mong muốn trong điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến trực tràng di căn bằng phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4.*

Đóng góp mới của luận án:

1. Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam nghiên cứu về kết quả điều trị của phác đồ kết hợp hóa chất và kháng thể đơn dòng trong UTTT di căn
2. Kết quả từ nghiên cứu cho thấy:

Chất lượng cuộc sống của nhóm BN được cải thiện ở hầu hết các mặt chức năng: thể chất, hoạt động, cảm xúc, xã hội. Sức khỏe toàn diện, các triệu chứng sau điều trị cải thiện hơn so với trước điều trị.

Đáp ứng điều trị: Nồng độ CEA sau điều trị giảm rõ so với trước điều trị. Sau 6 chu kỳ đáp ứng hoàn toàn đạt 7,7%; đáp ứng một phần là 55,8%; bệnh tiến triển là 21,1%; tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 3 đợt và 6 đợt đều là 63,5%; tỷ lệ kiểm soát bệnh sau 6 chu kì đạt 78,8%. Nhóm bệnh nhân có di căn gan và nồng độ CEA trước điều trị < 30 ng/ml có tỷ lệ đáp ứng cao hơn, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Với thời gian theo dõi trung bình 26,8 tháng: Thời gian PFS trung vị 11,5 tháng, trung bình: $12,1 \pm 2,8$ tháng (tối thiểu: 2,0; tối đa: 36,0). Tỷ lệ PFS 6 tháng 81,7%, 1 năm là 45,2%. Thời gian OS trung vị 19,0 tháng, trung bình: $22,4 \pm 3,6$ tháng (thấp nhất: 3,0; Cao nhất: 59,0). Tỷ lệ OS: 1 năm: 56,9%; 2 năm: 27,6%.

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ là đáp ứng với điều trị và có điều trị duy trì bằng bevacizumab.

Tác dụng không mong muốn của phác đồ: hay gặp nhất trên hệ tạo huyết của phác đồ là hạ bạch cầu và trên hệ tiêu hóa là tiêu chảy. Các tác dụng không mong muốn khác gặp ở độ 1, 2 ít ảnh hưởng đến điều trị. Tác dụng không mong muốn của bevacizumab bao gồm tăng huyết áp độ 1, 2 là 21,2%, chảy máu gặp 15,4% ở mức độ nhẹ. Không gặp trường hợp nào trì hoãn hay ngừng điều trị do tác dụng phụ liên quan tới bevacizumab.

Qua trên ta thấy phác đồ bevacizumab phối hợp FOLFOX 4 điều trị bệnh nhân UTTT di căn an toàn và hiệu quả.

Cấu trúc của luận án

Luận án dài 127 trang, gồm các phần: Đặt vấn đề (2 trang), Chương 1: Tổng quan (38 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (22 trang); Chương 3: Kết quả nghiên cứu (30 trang); Chương 4: Bàn luận (41 trang); Kết luận (2 trang); Kiến nghị (1 trang). Trong luận án có 34 bảng, 28 biểu đồ và 03 hình. Tài liệu tham khảo có 105 tài liệu (13 tài liệu tiếng Việt và 92 tài liệu tiếng Anh). Phần phụ lục bao gồm danh sách bệnh nhân, hình ảnh minh họa, một số chỉ tiêu, tiêu chuẩn trong nghiên cứu, mẫu bệnh án nghiên cứu, bộ câu hỏi đánh giá, thư và phiếu tự nguyện tham gia nghiên cứu.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Dịch tế học ung thư trực tràng

1.2. Giải phẫu trực tràng

1.3. Sự hình thành mạch máu trong UTĐT

1.4. Chẩn đoán ung thư trực tràng

- Chẩn đoán lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán xác định
- Chẩn đoán giai đoạn

1.5. Điều trị toàn thân ung thư trực tràng

1.5.1. Vai trò hóa trị

1.5.2. Vai trò kháng thể đơn dòng đối với ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu: Hiệu quả điều trị bevacizumab kết hợp hóa chất

1.6. Một số nghiên cứu điều trị ung thư trực tràng di căn ở Việt Nam

Từ những năm 2000 trở lại đây, với sự xuất hiện thêm nhiều thuốc mới như Oxaliplatin, Irinotecan và đặc biệt gần đây là các thuốc điều trị đích như Bevacizumab, Cetuximab, Pannitumumab các nghiên cứu đã tập trung nhiều hơn cho UTĐT di căn và đã có những kết quả khả quan.

Năm 2003, Trần Thắng báo cáo kết quả nghiên cứu 68 bệnh nhân ở nhóm UTĐT tái phát, di căn được điều trị bằng 2 phác đồ de Gramont (32 BN) và FUFA (36 BN) có tỷ lệ đáp ứng sau 6 đợt điều trị của 2 phác đồ tương ứng như sau: Đáp ứng hoàn toàn 9,3/5,6; Đáp ứng một phần 31,3/19,4; Bệnh ổn định 31,3/44,4; Bệnh tiến triển 28,1/30,6; Đáp ứng toàn bộ 40,6/26,0. Năm 2007, Mai Thanh Cúc và CS nghiên cứu hồi cứu trên 76 bệnh nhân UTĐT tái phát, di căn thấy tỷ lệ phẫu thuật cắt được bướu hoặc cắt đoạn ruột chỉ có 17,1%, còn 71,1% bệnh nhân được điều trị hóa chất và có đến 28,9% chỉ điều trị chăm sóc giảm nhẹ triệu chứng (bao gồm cả phẫu thuật nối tắt, làm hậu môn nhân tạo). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ chung cho nhóm được hóa trị là 66,7%, trong đó đáp ứng một phần là 11,1%, bệnh giữ nguyên 55,6%, không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm được hóa trị là 14,4 tháng, trong khi ở nhóm chỉ được chăm sóc giảm nhẹ chỉ được 6,3 tháng. Năm 2008, nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương báo cáo kết quả điều trị bước một UTĐT tái phát, di căn, không còn khả năng phẫu thuật bằng phác đồ FOLFOX4 tại Bệnh viện K từ 01/2006 đến 6/2008. Kết quả: Sau 6 đợt hóa chất, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 5,9%; một phần 35,3%; bệnh giữ nguyên 35,3%; bệnh tiến triển 23,5%; đáp ứng toàn bộ 41,2%. Nghiên cứu không nhắc đến thời gian sống thêm. Năm 2013, tác giả Nguyễn Thị Kim Anh nghiên cứu điều trị bước một

UTĐTT giai đoạn tái phát, di căn, không còn khả năng phẫu thuật bằng phác đồ FOLFOX4 ở Bệnh viện E Hà Nội từ 01/2007 đến 08/2013. Kết quả: 67 bệnh nhân tham gia trong nghiên cứu, trải qua 6 chu kỳ hóa chất phác đồ FOLFOX4 với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 1,5%, một phần 44,8%, bệnh giữ nguyên 31,3%, bệnh tiến triển 22,4%, đáp ứng toàn bộ 46,3%. Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 17,8 tháng \pm 4,3 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm là 55,6%. Năm 2014, Trần Thắng và CS thông báo kết quả điều trị hóa chất cho 23 BN UTĐTT chỉ có di căn gan điều trị tại Bệnh viện K từ 2012 đến 2013, phác đồ được dùng gồm một trong các phác đồ: FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, XELIRI. Kết quả đáp ứng sau 6 đợt điều trị: Đáp ứng hoàn toàn là 8,7%, một phần là 60,9%, bệnh ổn định 13% và bệnh tiến triển 17,4%. Đặc biệt, trong số đó có 4 bệnh nhân có thể chuyển phẫu thuật cắt bỏ được nhân di căn gan. Độc tính của các phác đồ trên hệ tạo huyết và gan thận chỉ ở độ 1-2 và hoàn toàn có thể kiểm soát được. Tác dụng phụ trên lâm sàng chủ yếu gặp tiêu chảy là 26,3% và hội chứng thần kinh ngoại vi: 26,3%, đây là những tác dụng phụ của Oxalipatin và 5FU, tuy nhiên những tác dụng này chủ yếu gặp ở độ 1-2, có thể khắc phục được.

Năm 2015, Võ Văn Kha và CS báo cáo kết quả điều trị 108 BN UTĐTT di căn được điều trị bước 1 phác đồ XELOX tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ từ 01/2012 đến 12/2014 cho thấy: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 49,1%, hoàn toàn 0,9%, một phần 48,1%, bệnh ổn định 26,9%, bệnh tiến triển 18,5%. Thời gian sống thêm trung bình đến khi bệnh tiến triển là 9,6 tháng; sống thêm toàn bộ trung bình là 22,3 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tiến triển thời điểm 1 năm là 74%, sống thêm toàn bộ sau 1 năm là 81,2%. Tác dụng phụ chủ yếu là nôn, buồn nôn 48,2%; tiêu chảy 28,7%; tê tay chân 52,8%; hội chứng bàn tay, bàn chân 12,9%. Các độc tính về huyết học chủ yếu là giảm bạch cầu hạt chiếm 16,6%, trong đó giảm độ 3/4 là 5,6%. Giảm tiểu cầu 5,6%, trong đó 2,8% giảm độ 3/4.

Năm 2017, Trịnh Lê Huy báo cáo kết quả điều trị 39 BN UTĐTT di căn được điều trị bước 1 phác đồ FOLFOXIRI. Kết quả DFS: trung bình 13,37 tháng OS: 12 tháng là 90%; 24 tháng là 76%. Trần Nguyên Hà nghiên cứu điều trị bevacizumab phối hợp hóa chất với các phác đồ khác nhau, điều trị bước 1, 2 cho bệnh nhân ung thư ĐTT giai đoạn tiến xa tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 1,1%, một phần 33,7%, bệnh giữ nguyên là 59,6%; trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 12,1 tháng.

Năm 2018, Nguyễn Việt Long báo cáo kết quả điều trị 61 BN UTĐTT di căn gan được phẫu thuật lấy u nguyên phát, đốt sóng cao tần u gan, điều trị hóa chất toàn thân phác đồ FOLFOX hoặc FOLFIRI. Kết quả DFS: trung bình 14,21 tháng, OS: trung bình 36,77 tháng. Lê Văn Quang báo cáo kết quả điều trị 43 BN UTĐTT tái phát di căn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn được điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện 19-8 cho kết quả: tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 48,9%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 4,7%; thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 17,8 tháng.

Năm 2019, Nguyễn Quang Trung báo cáo hiệu quả điều trị hóa chất cho 42 bệnh nhân UT ĐTT có di căn gan tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An, thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh là 78,6%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 11,9%. Nghiên cứu không nói đến kết quả sống thêm.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

52 bệnh nhân được chẩn đoán UTĐT di căn xa được điều trị hóa chất phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 tại Bệnh viện K và khoa Ung bướu và chăm sóc giảm nhẹ Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 10/2011 đến 12/2017.

*** Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Được chẩn đoán xác định UTĐT bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, bệnh ở giai đoạn muộn (di căn hoặc tái phát di căn) với một hoặc nhiều thương tổn đo được trên thăm khám lâm sàng hoặc cận lâm sàng (chụp XQ, siêu âm, C.T.Scanner, MRI hoặc PET/CT), không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn.

- Điểm toàn trạng theo ECOG: PS = 0-1.

- Được điều trị ít nhất 6 đợt (3 chu kì).

- Bilan trước điều trị chức năng gan, thận, huyết học ở giới hạn bình thường

- Đồng ý tham gia nghiên cứu và có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

*** Tiêu chuẩn loại trừ**

-Bệnh nhân UT TT di căn còn khả năng phẫu thuật triệt căn từ đầu.

-Đã điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ có Oxaliplatin hoặc phác đồ có 5FU trước đó trong vòng 6 tháng.

-Có tổn thương di căn ở não hoặc màng não.

-Bệnh nhân không có chỉ định điều trị hóa chất và kháng thể đơn dòng (bệnh toàn thân nặng như: bệnh hô hấp, bệnh tim không ổn định hoặc mất bù, bao gồm cả loạn nhịp, bệnh gan hoặc thận).

-Xuất huyết đáng kể (>30ml/ một lần trong 3 tháng trước) hoặc ho ra máu (>5 ml máu tươi trong 4 tuần trước) hoặc có tăng huyết áp không kiểm soát được, đang dùng thuốc chống đông máu như aspirin >325 mg/ngày.

-Chưa đủ thời gian sau 28 ngày kể từ khi có can thiệp phẫu thuật lớn vùng bụng hoặc ngực hoặc một thủ thuật được coi là có nguy cơ đáng kể chảy máu hoặc có vết thương phẫu thuật chưa lành hẳn.

-Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

-Tiền sử mắc bệnh ung thư khác.

-Không đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn.

2.2. Phương pháp và nội dung nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng, theo dõi dọc, so sánh kết quả trước - sau

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu: Công thức tính cỡ mẫu:

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

Áp dụng công thức trên, cỡ mẫu tính toán được là 51.

Trong nghiên cứu này chúng tôi có 52 bệnh nhân.

2.2.3. Các bước tiến hành

- Thông tin lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị.

- Điều trị theo phác đồ bevacizumab (Avastin) và FOLFOX4:

+ Bevacizumab (Avastin) 5mg/kg cân nặng truyền TM 90p Ngày 1

+ Oxaliplatin 85 mg/m²/ngày truyền TMC 2h Ngày 1

+ Calcium folinate 200 mg/m²/ ngày truyền TMC 2h Ngày 1, 2

+ 5FU 400 mg/m²/ ngày bơm TMC 15 phút Ngày 1, 2

+ 5FU 600 mg/m²/ ngày truyền TMC liên tục 22h Ngày 1, 2

Mỗi đợt điều trị cách nhau 2 tuần. Mỗi chu kỳ điều trị gồm 2 đợt.

- Thời gian điều trị: hóa trị liệu bước đầu sẽ được dùng cho tới khi

+ Bệnh tiến triển (hoặc đáp ứng các tiêu chuẩn ngừng trị liệu khác)

+ Hoàn thành 12 đợt (6 chu kỳ)

+ Bệnh nhân có độc tính không thể dung nạp được thuốc.

- Theo dõi sau kết thúc 12 đợt điều trị phác đồ bevacizumab và FOLFOX4. Thời gian theo dõi 2-3 tháng/lần, ghi nhận:

- + Điều trị duy trì với bevacizumab: có hay không
- + Tình trạng điều trị tiếp có hay không, phác đồ điều trị sau đó.
- + Tình trạng bệnh (tiến triển, ổn định).
- + Tình trạng sống còn của người bệnh. Nếu bệnh nhân không lên khám lại: gọi điện hoặc viết thư hỏi thông tin.

- Xử lý tác dụng phụ và điều trị phối hợp

2.2.4. Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng phụ:

- Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân thông qua bộ câu hỏi EORTC QoL – C30, và CR 29 dành cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng
- Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1: tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát bệnh, liên quan đáp ứng với một số yếu tố.
- Thời gian sống thêm không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ.
- Phân tích đơn biến, đa biến để tìm ra các yếu tố liên quan ảnh hưởng đến sống thêm.
- Một số tác dụng phụ theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI phiên bản 4.0

2.3. Xử lý số liệu

Các thông tin được thu thập qua bệnh án nghiên cứu được thiết kế sẵn. Phương pháp thu thập thông tin: Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng; khám lại, cấp thuốc hoặc viết thư tìm hiểu kết quả điều trị; gọi điện. Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 16.0 với các thuật toán thống kê. Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier. Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log-rank khi so sánh đường cong sống thêm giữa các nhóm. Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ($p=0,05$).

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

Bảng 3.1: Đặc điểm về tuổi, giới

Đặc điểm		n	%
Nhóm tuổi	< 30	2	3,8
	30-39	3	5,8
	40-49	6	11,6
	50-59	23	44,2
	60-69	18	34,6
Giới	Nam	33	67,3

	Nữ	19	32,7
--	----	----	------

Nhận xét: Tuổi trung bình là $54,5 \pm 9,7$. Tuổi cao nhất là 69 và thấp nhất là 28 tuổi.

Độ tuổi gặp nhiều nhất là 50 - 59 tuổi chiếm 44,2%. Lứa tuổi dưới 30 tuổi là ít gặp, chiếm 3,8%.

Trong 52 bệnh nhân có 33 nam chiếm 67,3% và 19 nữ chiếm 32,7%. Tỷ lệ nam/nữ là 2,64/1.

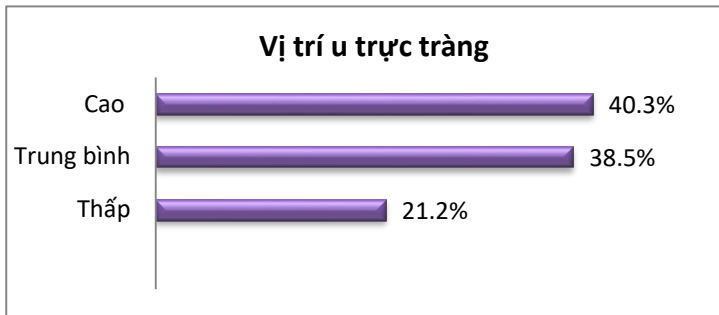
Bảng 3.2: Triệu chứng lâm sàng trước điều trị

Triệu chứng		n	%
Triệu chứng cơ năng	Đau bụng	43	82,7
	Đau ngực	2	3,8
	Ho	10	19,2
	Khó thở	0	0
Triệu chứng thực thể	Hạch ngoại vi	4	6,7
	Dịch ổ bụng	2	3,8
Chỉ số toàn trạng	ECOG 0	30	57,7
	ECOG 1	22	42,3

Nhận xét

- Toàn trạng BN theo thang điểm ECOG: ở 0 điểm là 57,7%, và 1 điểm 42,3%. - Đau xuất hiện ở 11 BN (21,2%), đau bụng ở vị trí khu trú (5,8%) thường liên quan đến tổn thương di căn gan. Đau thường gặp ở mức độ vừa và ít, chỉ 1 BN có đau ở mức 7 điểm. - Ho và đau ngực xuất hiện ở một số ít BN (19,2% và 3,8%), không có BN nào khó thở.

- Có 4 BN có hạch ngoại vi, trong đó có 3 BN (5,8%) hạch ở vị trí thượng đòn trái.



Biểu đồ 3.1. Phân bố vị trí u nguyên phát

Nhận xét: UTTT cao và trung bình hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 78,8%.

Bảng 3.3. Đặc điểm di căn

Đặc điểm di căn		n	%
Số lượng cơ quan DC	Di căn ≤ 2 vị trí	41	67,3
	Di căn > 2 vị trí	11	32,7
Vị trí di căn	Gan	30	57,7
	Phổi	15	28,8
	Hạch ngoại vi	4	7,7
	Phức mạc	6	11,5
	Hạch ổ bụng	9	17,3
	Khác	5	9,6

Nhận xét: Di căn gan là tổn thương hay gặp nhất với 30 BN chiếm 57,7%. Tiếp theo là di căn phổi gặp ở 15/52 BN (28,8%). Tổn thương ít gặp trong NC này có DC xương, Amidal.

Bảng 3.4: Xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị

X quang ngực		n	%
Đặc điểm	Không có u	47	90,4
	Có u	5	9,6
Chụp CLVTngực		n	%
Đặc điểm	Không có u	37	71,2
	Có u	15	28,8
Đặc điểm tổn thương phổi	Một ổ	5	25
	Đa ổ	10	75
Chụp CLVT bụng		n	%
Đặc điểm	Không có u	11	21,2
	Có u	41	78,8
Đặc điểm tổn thương gan	Một ổ	8	26,7
	Đa ổ	22	73,3
Mô bệnh học		n	%
Mô bệnh học	UTBM tuyến	40	76,9
	UTBM tuyến chế nhày	12	23,1
Độ biệt hóa	Thấp	8	20,0
	Vừa	29	72,5
	Cao	3	7,5

Chỉ điểm u CEA trước điều trị		n	%
Nồng độ CEA trước điều trị	<5ng/ml	8	15,4
	5-30 ng/ml	8	15,4
	> 30 ng/ml	36	69,2

Nhận xét:X-quang phổi, CLVT ngực được tiến hành đồng loạt trên 52 BN.Có 5 BN được phát hiện u trên X-quang phổi, CLVT phát hiện u phổi ở 15 BN(28,8%), trong đó tổn thương đa ổ chiếm 2/3 số các BN có di căn phổi. CLVT bụng phát hiện 41 BN có hình ảnh tổn thương DC ổ bụng, trong đó chủ yếu là tổn thương u gan ở 30/52 BN (57,7%). Tổn thương gan thường gặp đa ổ, chiếm 73,3% trong tổng số BN di căn gan. Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa là hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 72,5%. Bệnh nhân có CEA \geq 5 ng/ml chiếm tỷ lệ 84,6%, trong đó tỷ lệ bệnh nhân có CEA \geq 30 ng/ml chiếm 69,2%.

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Đánh giá chất lượng cuộc sống

Bảng 3.5. Đánh giá chất lượng cuộc sống trước và sau điều trị

Lĩnh vực	Trước điều trị	Sau điều trị	p
	Điểm trung bình	Điểm trung bình	
*Các mặt chức năng (điểm cao hơn cải thiện hơn)			
Thể chất	64,5 \pm 18,5	76,1 \pm 17,3	0,04
Hoạt động	65,3 \pm 21,3	76,7 \pm 19,6	0,03
Nhận thức	56,9 \pm 29,4	61,7 \pm 31,4	0,56
Cảm xúc	18,7 \pm 15,1	39,9 \pm 22,1	0,021
Xã hội	31,0 \pm 17,9	52,0 \pm 16,4	0,018
*Các triệu chứng và tác dụng phụ (điểm thấp hơn cải thiện hơn)			
Mệt mỏi	36,4 \pm 21,3	27,5 \pm 18,9	0,074
Ỉa máu hoặc máu trong phân	31,1 \pm 19,7	16,3 \pm 15,7	0,012
Đau	39,3 \pm 18,1	21,3 \pm 15,7	0,032
Khó thở	34,5 \pm 16,3	21,8 \pm 17,9	0,003
Chán ăn	50,0 \pm 20,6	41,7 \pm 17,3	0,244
Nôn, buồn nôn	31,0 \pm 11,9	25,7 \pm 10,4	0,310
Rối loạn giấc ngủ	35,3 \pm 27,5	42,4 \pm 26,9	0,321
Tác động tài chính	51,0 \pm 23,6	62,2 \pm 19,8	0,041
*Sức khỏe toàn diện			
(Điểm cao hơn cải thiện hơn)	42,5 \pm 13,2	61,1 \pm 12,9	0,001

Nhận xét:Sau điều trị, chất lượng cuộc sống được cải thiện ở hầu hết các mặt chức năng, các triệu chứng cũng được cải thiện. Sức khỏe toàn diện cũng được cải thiện. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,005$. Ảnh hưởng đến tài chính đối với bệnh nhân sau điều trị là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,041$.

3.2.2. Đáp ứng điều trị

* *Đáp ứng điều trị theo RECIST*

Bảng 3.6. Tỷ lệ đáp ứng

Đáp ứng	Sau 3 chu kỳ		Sau 6 chu kỳ	
	n	%	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	3	5,8	4	7,7
Đáp ứng một phần	30	57,7	29	55,8
Bệnh giữ nguyên	15	28,9	8	15,4
Bệnh tiến triển	4	7,7	11	21,1
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ	33	63,5	33	63,5
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	48	92,3	41	78,8

Nhận xét: Có 3/52 BN (5,8%) đạt được đáp ứng hoàn toàn sau 3 chu kỳ và 4 BN (7,7%) đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kỳ điều trị. Có 4 BN (7,7%) tiến triển bệnh sau 3 chu kỳ. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 3 và 6 chu kỳ đều ở mức 63,5%.

* *Liên quan đáp ứng với một số yếu tố*

Bảng 3.7. Liên quan đáp ứng với một số yếu tố

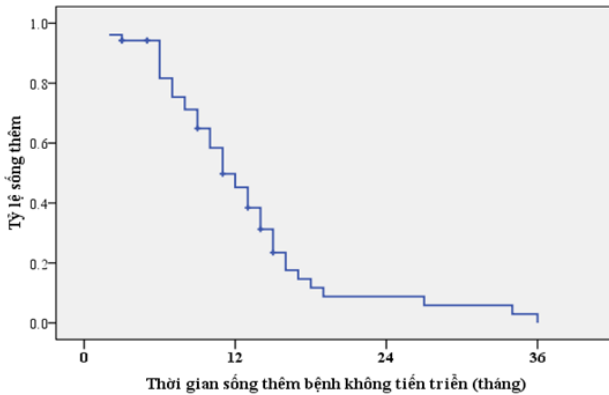
Tình trạng đáp ứng		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Yếu tố liên quan	Có	21	70,0	9	30,0	30	100	0,04
	Không	12	54,5	10	45,5	22	100	
CEA trước điều trị	CEA < 30 ng/ml	12	75,0	4	25,0	16	100	0,011
	CEA ≥ 30ng/ml	21	58,3	15	41,7	36	100	
Vị trí u	Cao	14	66,7	7	33,7	21	100	0,749
	Trung bình	13	65,0	7	35,0	20	100	
	Thấp	06	54,5	05	45,5	11	100	

Giới	Nam	22	66,7	11	33,3	33	100	0,714
	Nữ	11	57,9	8	42,1	19	100	
Mô bệnh học	UTBM tuyến	26	65,0	14	35,0	39	100	0,09
	Khác	7	58,3	5	41,7	12	100	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có di căn gan và nồng độ CEA < 30 ng/ml là cao hơn. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $0,05$

Không có mối liên quan giữa tỉ lệ đáp ứng điều trị với giới, vị trí, và đặc điểm mô bệnh học, $p > 0,05$.

3.2.3. Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS)



Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm không tiến triển

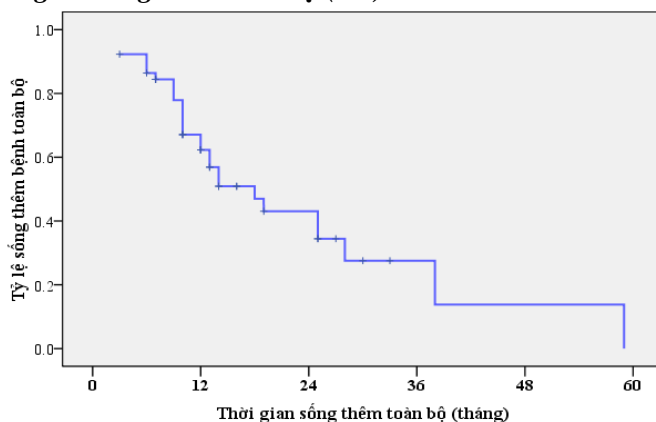
Bảng 3.8. Sống thêm không tiến triển

Sống thêm không tiến triển (PFS)					
Trung bình (tháng)	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)
12,1	11,5	2,0	36,0	81,7	45,2

Nhận xét: Với thời gian theo dõi trung bình là 26,8 tháng.

Thời gian PFS trung bình là: $12,1 \pm 2,8$ (tháng), trung vị là: 11,5 (tháng) (min: 3,0; max: 36,0). PFS 6 tháng là: 81,7%; 1 năm: 45,2%.

3.2.4. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS)



Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ

Bảng 3.9. Sống thêm toàn bộ

Sống thêm toàn bộ (OS)					
Trung bình (tháng)	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)
22,4 ± 3,6	19,0	3,0	59,0	56,9	27,6

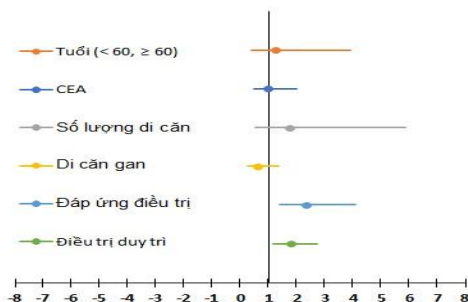
Nhận xét: Với thời gian theo dõi trung bình là 26,8 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là: 22,4 ± 3,6 (tháng), min: 3,0; max: 59,0. Trung vị 19,0 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm là: 56,9%; 2 năm: 27,6%

Phân tích đa biến các yếu tố liên PFS

Bảng 3.10. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan PFS

Yếu tố	P đa biến	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
Tuổi (< 60, ≥ 60)	0,726	1,229	0,388 – 3,890
CEA	0,899	0,954	0,464 – 1,965
Số lượng di căn	0,390	1,714	0,502 – 5,859

Di căn gan	0,195	0,582	0,257 – 1,319
Đáp ứng điều trị	0,003	2,329	1,366 – 4,058
Điều trị duy trì	0,010	1,758	1,145 – 2,700



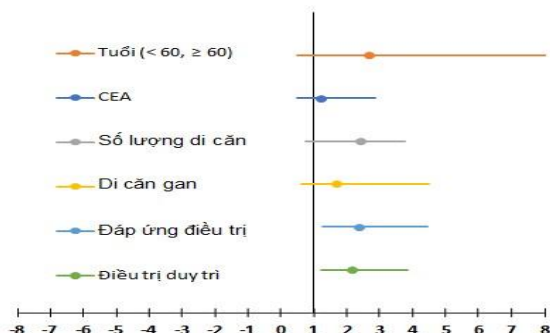
Biểu đồ 3.4. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)

Nhận xét: Đáp ứng điều trị và điều trị duy trì là yếu tố yếu tố thực sự ảnh hưởng đến PFS của BN khi phân tích đa biến ($p < 0,05$).

Phân tích đa biến các yếu tố liên quan OS

Bảng 3.11. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan OS

Yếu tố	P đa biến	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
Tuổi (< 60, ≥ 60)	0,248	2,687	0,502 – 14,377
CEA	0,642	1,224	0,522 – 2,872
Số lượng di căn	0,128	2,392	0,778 – 7,536
Di căn gan	0,284	1,702	0,643 – 4,506
Đáp ứng điều trị	0,007	2,372	1,264 – 4,452
Điều trị duy trì	0,009	2,164	1,212 – 3,862



Biểu đồ 3.5. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ (OS)

Nhận xét: Đáp ứng điều trị và điều trị duy trì là yếu tố thực sự ảnh hưởng đến OS của BN khi phân tích đa biến ($p < 0,05$).

3.3. MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ

3.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết

Bảng 3.12. Độc tính trên hệ tạo huyết

Độc tính		Không có n (%)	Độ I, II n (%)	Độ III, IV n (%)	Tổng
Hạ bạch cầu	Sau 3 CK	32 (61,5)	16 (30,8)	4 (7,7)	52
	Sau 6 CK	23 (47,9)	18 (37,5)	7 (14,6)	48
	Tổng	55(55%)	34(34%)	11(11%)	100
Hạ tiểu cầu	Sau 3 CK	40 (76,9)	12(23,1)	0	52
	Sau 6 CK	37 (77,1)	11 (22,9)	0	48
	Tổng	77(77%)	23(23%)	0	100
Thiếu máu	Sau 3 CK	34 (65,4)	18 (34,6)	0	52
	Sau 6 CK	31 (64,6)	16 (33,3)	1(2,1)	48
	Tổng	65(65%)	34(34%)	1(1%)	100

Nhận xét: Giảm bạch cầu hay gặp ở độ 1, 2 với tỷ lệ 34%. Có 11% giảm bạch cầu độ 3, 4 sau 6 chu kỳ. Có 23% hạ tiểu cầu độ 1,2 sau 6 chu kỳ. Sau 6 chu kỳ điều trị, thiếu máu độ 3, 4 gặp 2,1% trong số các BN.

3.3.2. Độc tính trên hệ tiêu hóa

Bảng 3.13. Độc tính trên hệ tiêu hóa

Độc tính		Không có n (%)	Độ I, II n (%)	Độ III, IV n (%)	Tổng
Tiêu chảy	Sau 3 CK	41(78,8)	8(15,4)	3(5,8)	52
	Sau 6 CK	36(75)	9(18,7)	3(6,3)	48
	Tổng	77(77%)	17(17%)	6(6%)	100
Nôn, buồn nôn	Sau 3 CK	43(82,7)	7(13,5)	2(3,8)	52
	Sau 6 CK	40(83,3)	7(14,6)	1(2,1)	48
	Tổng	83(%)	14(%)	3(%)	100
Viêm miệng	Sau 3 CK	49(94,2)	3(5,8)	0	52
	Sau 6 CK	46(95,8)	2(4,2)	0	48
	Tổng	95(95%)	5(5%)	0	100

Nhận xét: Tiêu chảy gặp 23% các trường hợp, độ 3 chiếm 6,0%. Nôn, buồn nôn độ 1, 2 gặp 13,5% ở 3 chu kỳ đầu, 14,6% ở 3 chu kỳ sau. Độ 3 gặp 6% sau 6 chu kỳ. Viêm miệng ít gặp (5%) sau 6 chu kỳ điều trị, không gặp ở độ 3, 4.

3.3.3. Độc tính trên gan, thận, thần kinh

Bảng 3.14. Độc tính trên gan, thận, thần kinh

Độc tính		Không có n (%)	Độ 1, 2 n (%)	Độ 3, 4 n (%)	Tổng
Tăng men gan	Sau 3 CK	37(71,2)	14(26,9)	1(1,9)	52
	Sau 6 CK	33(68,8)	15(31,2)	0	48
	Tổng	70(70%)	29(29%)	1(1%)	100
Tăng Creatinin	Sau 3 CK	48(92,3)	4(7,7)	0	52
	Sau 6 CK	43(89,6)	5(10,4)	0	48
	Tổng	91(91%)	8(8%)	0	100
Độc tính thần kinh	Sau 3 CK	38(73,1)	14(26,9)	0	52
	Sau 6 CK	33(68,7)	15(31,3)	0	48
	Tổng	71(71%)	29(29%)	0	100

Nhận xét:Sau 3 chu kỳ điều trị có 26,9% tăng men gan độ 1, 2; tỷ lệ này sau điều trị là 29%. Có 1 BN (1,9%) tăng men gan độ 3. Chỉ gặp 8% có Creatinin cao độ 1, 2 trong các đợt điều trị. Độc tính thần kinh ở độ 1, 2 gặp 29%, không có bệnh nhân nào ở độ 3, 4.

3.3.4. Tác dụng không mong muốn liên quan bevacizumab

Bảng 3.15. Tác dụng không mong muốn liên quan bevacizumab

Độc tính	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Cao huyết áp		
Không cao	41	78,8
Cao huyết áp sau dùng thuốc	11	21,2
Chảy máu		
Có chảy máu	8	15,4
Không chảy máu	44	84,6
Vị trí chảy máu		
Mũi	3	5,8
Chân răng	3	5,8
Âm đạo	2	3,8
Thủng đường tiêu hóa	0	0
Chậm liền vết thương	0	0
Huyết khối	0	0

Nhận xét: Tăng huyết áp hay gặp nhất với 21,2%. Tất cả tăng ở độ 1, 2 kiểm soát được. Chảy máu gặp 15,4%, các trường hợp đều ở độ 1, ngoài rỉ máu không gây triệu chứng lâm sàng nào khác. Các tác dụng phụ khác: thủng đường tiêu hóa, chậm liền vết thương hay huyết khối đều không có.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA NHÓM BN TRONG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Tuổi và giới: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là $54,5 \pm 9,7$; trẻ nhất là 28 và lớn nhất là 69 tuổi. Lượng BN ở độ tuổi 50-59 chiếm tỷ lệ cao nhất là 44,2%. Đa số các BN trên 40 tuổi (90,4%). Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ là 2,64/1. Tỷ lệ BN nam giới cao hơn nhiều so với nữ có thể do đối tượng lựa chọn vào nghiên cứu này với PS = 0-1 thì thường nhiều BN nam đáp ứng được hơn nữ.

4.1.2. Thời điểm chẩn đoán và các điều trị trước đó: Trong 52 BN nghiên cứu, có 46 BN (88,5%) phát hiện bệnh lần đầu khi bệnh đã ở giai đoạn di căn, còn lại 6 BN (11,5%) xuất hiện tái phát, di căn sau điều trị UTĐT trước đó. Nghiên cứu trên 100 BN UTĐT di căn gan của tác giả Lê Văn Lượng có kết quả tỷ lệ BN UTĐT có di căn ngay tại thời điểm chẩn đoán đầu tiên là 89%. Trong khi đó, kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương (2008) có tỷ lệ BN tái phát, di căn sau điều trị chiếm đa số (67,6%).

4.1.3. Lý do vào viện

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có sự khác biệt rõ về hoàn cảnh chẩn đoán bệnh giữa nhóm UTĐT di căn ngay thời điểm phát hiện bệnh và nhóm BN tái phát di căn sau điều trị. Với nhóm BN đầu tiên, phần lớn đến khám bệnh vì triệu chứng do u nguyên phát (đi ngoài phân nhày máu) chiếm 73,9%, chỉ có 2/52 BN (4,3%) vào viện với triệu chứng liên quan đến tổn thương di căn là hạch ngoại vi to. Ngược lại, với những BN tái phát di căn sau điều trị, hoàn cảnh phát hiện thường gặp qua khám theo dõi định kỳ (4/6 BN) chiếm 66,6%, không có trường hợp nào có rối loạn đại tiện, triệu chứng tại tổn thương di căn khiến 33,4% (2/6 BN) đến viện khám bệnh. Nghiên cứu của tác giả Lê Văn Lượng (2008) trên những BN UTĐT di căn gan điều trị tại Bệnh viện Việt Đức, với đối tượng nghiên cứu chủ yếu là UTĐT đã di căn ngay tại thời điểm phát hiện bệnh, tỷ lệ số BN vào viện với các triệu chứng rối loạn đại tiện do u nguyên phát chiếm đến 81%.

4.1.4. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị

- Toàn trạng PS là chỉ số quan trọng, cần thiết phải được đánh giá chính xác trước và trong quá trình điều trị để có thể lựa chọn hay điều chỉnh cách thức điều trị, phác đồ hóa chất và liều lượng thuốc cho phù hợp với bệnh nhân. Trong 52 BN của nghiên cứu này, các bệnh nhân có chỉ số PS tốt, mức 0 chiếm 57,7% và mức PS = 1 chiếm 42,3%. Các bệnh nhân có chỉ số PS lớn hơn không nằm trong tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu. Nguyễn Thu Hương trên nhóm UTĐTT đi căn được điều trị bằng phác đồ FOLFOX, tỷ lệ nhóm BN có chỉ số toàn trạng PS 0-1 là 79,4%. Nghiên cứu của Giantonio trên tổng số 286 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ FOLFOX-Avastin có 48,9% bệnh nhân có PS bằng 0; 46,9% bệnh nhân có PS bằng 1, và PS bằng 2 chỉ có 4,2%.

- Đau bụng: Đau bụng là triệu chứng khá thường gặp trong UTTT, tuy nhiên còn tùy thuộc vào vị trí, kích thước tổn thương mà biểu hiện đau khác nhau. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Anh cho biết đau bụng gặp ở 22 bệnh nhân (32,8%), nhiều nhất là đau vùng hạ vị (45,5%) sau đó là vùng hạ sườn phải và bụng cao (36,4%).

- Các triệu chứng hô hấp: Ho khan, ho kéo dài không rõ nguyên nhân ở bệnh nhân đã điều trị UT là triệu chứng nghi ngờ cần nghĩ tới bệnh nhân có tổn thương di căn phổi. Chúng tôi gặp ho gặp ở 10 BN trong số 15 bệnh nhân có di căn phổi. Tương tự, Nguyễn Thu Hương gặp ho ở 4 bệnh nhân trong số 10 bệnh nhân có di căn phổi, báo cáo của Nguyễn Thị Kim Anh, số bệnh nhân có ho gặp nhiều hơn với 8 bệnh nhân trong tổng số 10 bệnh nhân di căn phổi.

- Hạch thượng đòn: UTTT di căn chủ yếu theo hai đường là đường máu và đường bạch huyết. Di căn theo đường bạch huyết thường gặp di căn hạch vùng, khi di căn đến hạch ngoại vi được tính là di căn xa. Theo Trần Thắng, tỷ lệ di căn hạch ngoại vi là 8,8%, trong đó di căn hạch cổ và hạch bẹn có tỷ lệ như nhau, cùng chiếm 4,4%.

4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị

4.1.5.1. Xquang và CLVT ngực: Tất cả 52 BN trong nghiên cứu đều được thực hiện Xquang, CLVT ngực, cũng như siêu âm ổ bụng, CLVT ổ bụng - tiểu khung, lồng ngực nhằm phát hiện các tổn thương di căn tại phổi, hạch trung thất, tại gan, hạch ổ bụng hay các cơ quan khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi, Xquang thường qui chỉ phát hiện 5 trường hợp có u phổi, chụp CLVT ngực phát hiện tất cả 15 BN có di căn phổi. Trong số 15/52 (28,8%) BN có di căn phổi, tổn thương đa ổ chiếm 10/15 BN (75%), thường các tổn thương có kích thước dưới 2cm, chính vì vậy mà Xquang thường qui đã bỏ sót. Qua đây chúng tôi thấy việc chụp CT lồng ngực cho BN UT TT nên được chỉ định thường qui trong chẩn đoán ban đầu cũng như theo dõi sau điều trị, tránh bỏ sót tổn thương di căn phổi.

4.1.5.2. Siêu âm ổ bụng và CLVT ổ bụng - tiểu khung: Toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu được tiến hành siêu âm ổ bụng, qua đó phát hiện 36 trường hợp (69,2%) có tổn thương bất thường trong ổ bụng, trong đó phát hiện được di căn gan là chủ yếu với 25/36 bệnh nhân, siêu âm phát hiện tổn thương hạch ổ bụng bất thường trong 3/9 BN di căn hạch ổ bụng. Kết quả CLVT ổ bụng và tiểu khung có hình ảnh bất thường ở 41 trường hợp, trong đó riêng di căn gan phát hiện thêm 5 BN không được phát hiện qua siêu âm. 30/52 BN (57,7%) trong nghiên cứu có di căn gan, trong đó 22/30 BN (73,3%) có tổn thương di căn gan đa ổ.

4.1.5.3. Vị trí và số lượng vị trí tổn thương di căn: Di căn gan là tổn thương gặp nhiều nhất trong nghiên cứu chúng tôi với 30 BN (57,7%), di căn phổi có 15 BN chiếm 28,8%, trong số đó 5 trường hợp có cả di căn gan và phổi; di căn hạch ổ bụng gặp ở 9/52 BN, chiếm 17,3%. Trong 52 BN được lựa chọn vào nghiên cứu này, đa số BN có di căn tại 1 - 2 cơ quan, vị trí, chiếm 67,3%, có 11 BN di căn trên 2 vị trí cơ quan (32,7%).

4.1.5.4. Kháng nguyên biểu mô phôi (CEA):

Kháng nguyên ung thư biểu mô phôi (CEA) là chất chỉ điểm chính của UTĐTT, một yếu tố quan trọng trong tiên lượng và theo dõi sau điều trị, được sử dụng thường quy trong theo dõi đáp ứng điều trị và tái phát sau điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi trên nhóm UTĐTT giai đoạn di căn, đa số BN có chỉ số CEA tăng trên mức bình thường (5ng/ml) chiếm tỷ lệ 84,6%, trong đó có 36 BN (69,2%) có nồng độ CEA trên 30 ng/ml.

4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

4.2.1. Chất lượng cuộc sống: Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống EORTC QOL – C30 – CR29 của hiệp hội ung thư châu Âu nhằm đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trước điều trị và sau khi kết thúc điều trị đối với bệnh nhân được điều trị hóa chất phác đồ kết hợp FOLFOX4-bevacizumab. Đây là bộ câu hỏi tiêu chuẩn, được áp dụng rộng rãi trên khắp thế giới để đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư trực tràng. Bộ câu hỏi đánh giá gồm rất nhiều tiêu chí. Bao gồm các tiêu chí đánh giá sức khỏe chung, các vấn đề khác về chức năng và triệu chứng bệnh, ảnh hưởng của phương pháp điều trị đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Đối với tiêu chí triệu chứng bệnh, chúng tôi chủ động lựa chọn một số câu hỏi nhằm lượng giá đáp ứng chủ quan của bệnh nhân ung thư trực tràng bao gồm các triệu chứng: đi ngoài phân máu, đau bụng, đau ngực do bệnh.

Tại thời điểm sau kết thúc điều trị 6 chu kỳ hóa trị, chúng tôi đánh giá mức độ cải thiện điểm số trung bình của các triệu chứng theo bộ câu hỏi chất lượng cuộc sống. Theo cách đánh giá của bảng đánh giá chất

lượng cuộc sống, điểm số trung bình các triệu chứng càng cao, mức độ ảnh hưởng của triệu chứng đến chất lượng cuộc sống càng tăng. Theo biểu đồ biểu diễn kết quả phân tích điểm trung bình chất lượng sống trước và sau điều trị cho thấy chỉ số đánh giá chất lượng cuộc sống trung bình được cải thiện ở hầu hết các mặt. Các triệu chứng của bệnh đều đạt mức cải thiện, trong đó cải thiện triệu chứng đi ngoài phân máu đạt cao nhất.

Sau điều trị, nhóm bệnh nhân nghiên cứu có điểm số cao hơn trước điều trị ở hầu hết các mặt chức năng: thể chất, cảm xúc, xã hội. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê sau điều trị so với trước điều trị.

Ảnh hưởng về mặt tài chính, trong nghiên cứu của chúng tôi, khi đánh giá bằng bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống, kết quả cho thấy ảnh hưởng của vấn đề tài chính sau điều trị so với trước điều trị là có ý nghĩa. Điều này là hoàn toàn dễ hiểu, do chi phí điều trị cao, không phải tất cả các bệnh nhân đều có khả năng tiếp cận. Hơn nữa giá thuốc hiện còn cao hơn mặt bằng chung thu nhập của bệnh nhân dẫn tới việc điều trị bằng thuốc đích kết hợp cũng mang lại những khó khăn với người bệnh. Đặc biệt là khi điều trị duy trì sau đó. Chính vì vậy chỉ có 37% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có khả năng điều trị tiếp duy trì bằng bevacizumab.

Các nghiên cứu trên thế giới đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trực tràng cũng đều đánh giá về chức năng đại tiện của bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do lượng bệnh nhân còn hạn chế, hơn nữa các triệu chứng chủ yếu bao gồm ỉa chảy máu nên khi đánh giá chất lượng cuộc sống bằng bộ câu hỏi, chủ yếu thu thập được thông tin về triệu chứng này. Kết quả nghiên cứu cho thấy, về triệu chứng ỉa chảy máu thực sự có cải thiện sau điều trị so với trước điều trị.

Các triệu chứng khác về ảnh hưởng của điều trị như mệt mỏi, nôn buồn nôn, chán ăn cũng không có sự khác biệt. Có thể nhận thấy, về mặt cơ năng, việc điều trị hầu như không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Các tác dụng phụ của phác đồ chúng tôi xin phân tích kỹ hơn trong phần tác dụng phụ của thuốc.

4.2.2. Đáp ứng điều trị theo RECIST

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 3 chu kỳ của nghiên cứu này là 63,5%. Trong đó 5,8% đáp ứng hoàn toàn; 57,7% đáp ứng một phần, 28,9% bệnh ổn định và 7,7% bệnh tiến triển; tỷ lệ kiểm soát bệnh là 92,3%. Sau 6 chu kỳ tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, hoàn toàn, một phần và kiểm soát bệnh lần lượt là 63,5% - 7,7% - 55,8% - 78,8%. Các nghiên cứu đều chứng tỏ rằng khi thêm Bevacizumab vào phác đồ hóa chất điều trị UTĐTT đi căn cùng cho một tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn so với điều trị hóa chất đơn

thuần. Báo cáo của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn một số báo cáo khác có thể do chúng tôi chỉ có bệnh nhân PS = 0 – 1 nên thể trạng chung của bệnh nhân tốt hơn so với một số nghiên cứu có cả bệnh nhân PS = 2.

4.2.3. Thời gian sống thêm

4.2.3.1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS): Với thời gian theo dõi trung bình 26,8 tháng, PFS trung bình trong nghiên cứu này là 12,1 tháng. Tỷ lệ PFS sau 6 tháng là 81,7%, sau 12 tháng là 45,2%. Trần Nguyên Hà trong báo cáo nghiên cứu điều trị bevacizumab phối hợp hóa chất với các phác đồ khác nhau, điều trị bước 1, 2 cho bệnh nhân UT ĐTT giai đoạn tiến xa cho biết trung vị PFS ở nhóm có bevacizumab phối hợp hóa chất phác đồ có Oxaliplatin là 9,4 tháng, nghiên cứu này bao gồm cả BN điều trị bước 2. Theo kết quả nghiên cứu BEAT, trong số 552 BN điều trị Bevacizumab - FOLFOX, thời gian sống thêm không tiến triển bệnh là 11,3 tháng.

4.2.3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS): Thời gian OS trung bình trong nhóm BN nghiên cứu của chúng tôi là 22,4 tháng, tỷ lệ OS 1 năm là 56,9%; 2 năm là 27,6%. Nghiên cứu TREE đánh giá hiệu quả Bevacizumab kết hợp hóa trị phác đồ có Oxaliplatin và FU cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 23,7 tháng so với 18,2 tháng ở nhóm không được kết hợp Bevacizumab.

Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm: Đáp ứng điều trị và điều trị duy trì là yếu tố thực sự ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ của BN khi phân tích đa biến ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi hoàn toàn là phù hợp so với kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới, không chỉ đối với bệnh ung thư trực tràng nói riêng mà với nhiều bệnh lý ung thư khác. Thực sự yếu tố đáp ứng với điều trị tiên quyết ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân. Việc điều trị duy trì với bevacizumab thực sự đem đến hiệu quả trong điều trị bệnh, kéo dài thời gian sống thêm của bệnh nhân.

4.3. ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ

4.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết

- Hạ bạch cầu: Trong nghiên cứu của chúng tôi, hạ bạch cầu độ 1, 2 chiếm 34%; độ 3, 4 là 11%, không có trường hợp nào hạ bạch cầu có kèm sốt.

- Hạ tiểu cầu: Trong nghiên cứu, cả 6 đợt điều trị có 23% bệnh nhân có hạ tiểu cầu độ 1,2 không có hạ tiểu cầu độ 3, 4, không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị do hạ tiểu cầu.

4.3.2. Độc tính trên hệ tiêu hóa

- Tiêu chảy: Tỷ lệ tiêu chảy độ 1,2 gặp 17% và 3, 4 gặp 6% trong nghiên cứu này, tiêu chảy độ 1,2 có xu hướng gặp nhiều hơn ở 3 chu kỳ sau. Tỷ lệ này tiêu chảy độ 1,2 trong nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương khi điều trị phác đồ FOLFOX4 cho thấy tương đương với chúng tôi, gặp 17.6%. Theo nghiên cứu NO16966 (2011) cho thấy ở nhóm sử dụng phác đồ FOLFOX4 phối hợp bevacizumab gặp tiêu chảy ở các mức độ là 64% trong đó độ 3,4 là 13%.

-Nôn và buồn nôn: Nghiên cứu của chúng tôi gặp nôn, buồn nôn ở các mức độ là 17%, trong đó độ 3,4 là 3%.

4.3.3. Độc tính trên gan: Trong 6 đợt điều trị, tỷ lệ men gan cao độ 1, 2 chiếm 29%; không có độ 4, độ 3 có 1 BN, bệnh nhân này có xét nghiệm HBsAg dương tính, đã phải gián đoạn điều trị hóa chất để điều trị cho men gan trở về bình thường.

4.3.4. Độc tính trên thận: Trong nghiên cứu chúng tôi gặp creatinin tăng độ 1 với 8%. Không có trường hợp nào creatinin tăng độ 2, 3, 4. Không có BN nào trong nghiên cứu phải ngừng điều trị hay giảm liều do độc tính không chấp nhận được trên thận.

4.3.5. Độc tính trên hệ thần kinh: Trong nghiên cứu, chúng tôi không gặp trường hợp nào có độc tính trên hệ thần kinh ở độ 3, 4. Độc tính độ 1, 2 hay gặp nhất với tỷ lệ 26,9% ở 3 chu kỳ đầu và 31,3% ở 3 chu kỳ sau, tỷ lệ trung bình cả 6 chu kỳ là 29%. Đây là tác dụng phụ liên quan đến oxaliplatin. Tuy nhiên, đa phần các trường hợp đều cải thiện khi được bổ sung Magne, Calci và hồi phục dần sau khi ngừng điều trị hóa chất.

4.3.6. Tác dụng không mong muốn liên quan đến Bevacizumab: Cao huyết áp là tác dụng không mong muốn hay được nhắc tới của Bevacizumab, trong báo cáo này chúng tôi ghi nhận có 21,2% các bệnh nhân xuất hiện cao huyết áp, những trường hợp này đều ở độ 1, 2 có thể kiểm soát tốt bằng thuốc hạ áp, không có bệnh nhân nào cao huyết áp độ 3, 4. Nghiên cứu BEAT thấy ở nhóm bệnh nhân UTĐTT di căn dùng phác đồ FOLFOX4 - bevacizumab có tỷ lệ cao huyết áp độ 1, 2 là 23% và độ 3, 4 là 3%. Chảy máu cũng là tác dụng không mong muốn được kể đến của bevacizumab, chúng tôi ghi nhận có 8 bệnh nhân xuất hiện chảy máu (15,4%), hay gặp nhất là chảy máu mũi và chảy máu chân răng chiếm 5,8% cho mỗi vị trí, còn lại gặp 2 bệnh nhân chảy máu âm đạo (3,8%), tuy nhiên tất cả đều ở mức độ nhẹ, không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị và không gây các triệu chứng nào khác.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 52 bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn di căn được điều trị hóa chất phức đồ kết hợp FOLFOX4 và bevacizumab, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Tuổi trung bình là $54,5 \pm 9,7$; tỷ lệ nam/nữ là 2,64/1.
- Đặc điểm di căn: Vị trí di căn hay gặp nhất là gan (57,7%) và phổi (28,8%). Di căn ≤ 2 vị trí chiếm 67,3%, di căn > 2 vị trí chiếm 32,7%.
- Nồng độ CEA trước điều trị: ≤ 30 ng/ml chiếm 30,8%; > 30 ng/ml chiếm đa số với 69,2%.

2. Kết quả điều trị

Chất lượng cuộc sống: Được cải thiện ở hầu hết các mặt chức năng: thể chất, hoạt động, cảm xúc, xã hội. Sức khỏe toàn diện, các triệu chứng sau điều trị cải thiện hơn so với trước điều trị.

Đáp ứng điều trị

- Sau 6 chu kỳ đáp ứng hoàn toàn đạt 7,7%; đáp ứng một phần là 55,8%; bệnh tiến triển là 21,1%; tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 3 đợt và 6 đợt đều là 63,5%; tỷ lệ kiểm soát bệnh sau 6 chu kỳ đạt 78,8%.
- Di căn gan và nồng độ CEA trước điều trị < 30 ng/ml có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- 87,5% bệnh nhân được điều trị tiếp sau kết thúc 6 chu kỳ, 37,5% bệnh nhân được điều trị duy trì bằng bevacizumab.

Thời gian sống thêm: với thời gian theo dõi trung bình 26,8 tháng.

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị 11,5 tháng, trung bình: $12,1 \pm 2,8$ tháng (tối thiểu: 2,0; tối đa: 36,0). Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 6 tháng 81,7%, 1 năm là 45,2%.
- Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị 19,0 tháng, trung bình: $22,4 \pm 3,6$ tháng (thấp nhất: 3,0; Cao nhất: 59,0). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ: 1 năm là 56,9%; 2 năm: 27,6%.

Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm

Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ gồm: nồng độ CEA trước điều trị < 30 ng/ml, di căn gan, số lượng cơ quan di căn < 2 , mô

bệnh học ung thư biểu mô tuyến, đáp ứng với điều trị và điều trị duy trì bevacizumab.

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ là đáp ứng với điều trị và có điều trị duy trì bằng bevacizumab.

Tác dụng phụ của phác đồ

Tác dụng phụ hay gặp nhất trên hệ tạo huyết của phác đồ là hạ bạch cầu (độ 1, 2 là 34%; độ 3, 4 là 11%) và trên hệ tiêu hóa là tiêu chảy (độ 1, 2 là 17%; độ 3, 4 là 6%). Các tác dụng phụ khác gặp ở độ 1, 2 ít ảnh hưởng đến điều trị.

Tác dụng phụ của bevacizumab bao gồm tăng huyết áp độ 1, 2 là 21,2%, chảy máu 15,4% ở mức độ nhẹ. Không gặp trường hợp nào trì hoãn hay ngừng điều trị do tác dụng phụ liên quan tới bevacizumab.

Qua theo dõi sử dụng bevacizumab phối hợp hóa chất phác đồ FOLFOX4 điều trị bệnh nhân UTTT di căn, chúng tôi thấy khả năng dung nạp thuốc tốt, các độc tính ở mức độ chấp nhận được, phác đồ tương đối an toàn, không có bệnh nhân tử vong do độc tính của thuốc.

KIẾN NGHỊ

1. Nên mở rộng chỉ định thường qui chụp CT lồng ngực cho BN UT TT trong chẩn đoán ban đầu cũng như theo dõi sau điều trị, tránh bỏ sót tổn thương di căn phổi.
2. Bevacizumab nên được tiếp tục điều trị duy trì cho bệnh nhân ung thư trực tràng di căn xa nhằm tối ưu hóa kết quả sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ.