

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**ĐỖ HUYỀN NGÀ**

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ PHÁC ĐỒ  
FOLFOX4 KẾT HỢP BEVACIZUMAB  
TRONG UNG THƯ ĐẠI TRÀNG DI CĂN**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2018**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**ĐỖ HUYỀN NGÀ**

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ PHÁC ĐỒ  
FOLFOX4 KẾT HỢP BEVACIZUMAB  
TRONG UNG THƯ ĐẠI TRÀNG DI CĂN**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62720149

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Đoàn Hữu Nghị

**HÀ NỘI - 2018**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đỗ Huyền Nga, nghiên cứu sinh khoá 29 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS. Đoàn Hữu Nghị.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày tháng năm 2018*

**Người viết cam đoan**

**Đỗ Huyền Nga**

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

CEA	: Kháng nguyên bào thai
DCR	: Tỷ lệ kiểm soát bệnh
DOR	: Thời gian đáp ứng
ORR	: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ
OS	: Thời gian sống thêm toàn bộ
PFS	: Thời gian sống thêm không tiến triển
RECIST	: Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc
TTF	: Thời gian cho đến khi thất bại điều trị
TTP	: Thời gian cho đến khi bệnh tiến triển
UTĐTT	: Ung thư đại trực tràng

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN</b> .....	<b>3</b>
1.1. Dịch tế học và bệnh sinh .....	3
1.1.1. Dịch tế học.....	3
1.1.2. Bệnh sinh.....	5
1.2. Đặc điểm bệnh học.....	6
1.2.1. Chẩn đoán.....	6
1.2.2. Chẩn đoán giai đoạn .....	7
1.3. Điều trị ung thư đại tràng .....	9
1.3.1. Phẫu thuật .....	9
1.3.2. Hóa trị trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn.....	10
1.3.2.1. Lịch sử hóa trị ung thư đại tràng giai đoạn muộn .....	10
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>37</b>
2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	37
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	37
2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn .....	37
2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	37
2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	38
2.4. Phương pháp nghiên cứu .....	38
2.4.1. Thiết kế nghiên cứu .....	38
2.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	39
2.4.3. Các bước tiến hành .....	39
2.4.4. Phương pháp và công cụ thu thập các chỉ số nghiên cứu.....	41
2.4.5. Các tiêu chuẩn, chỉ tiêu áp dụng trong nghiên cứu .....	42
2.5. Xử lý số liệu.....	50

2.6. Sơ đồ nghiên cứu .....	51
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>52</b>
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	52
3.2. Đáp ứng sau điều trị .....	54
3.2.1. Đáp ứng về chỉ điểm u sau điều trị.....	54
3.2.2. Đáp ứng đau sau điều trị .....	55
3.3. Tác dụng không mong muốn và độc tính.....	57
3.3.1. Tác dụng không mong muốn.....	57
3.3.2. Độc tính.....	58
3.4. Tuân thủ điều trị.....	60
3.5. Thời gian sống thêm.....	62
3.6. Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với các yếu tố ảnh hưởng .....	64
3.6.1. Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với tuổi .....	64
3.6.2. Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với nồng độ CEA.....	66
3.6.3. Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với vị trí u nguyên phát.....	67
3.6.4. Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với số vị trí di căn .....	69
3.6.5. Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với di căn gan .....	70
3.6.6. Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với độ mô học .....	71
3.6.7. Phân tích đa biến theo mô hình hồi quy COX .....	73
3.7. Điều trị sau tiến triển.....	74

<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>76</b>
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.....	76
4.1.1. Đặc điểm lâm sàng.....	76
4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng.....	77
4.1.3. Đáp ứng điều trị.....	80
4.1.4. Độc tính điều trị.....	84
4.1.5. Tuân thủ điều trị.....	91
4.2. Thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 trong ung thư đại tràng di căn và một số yếu tố liên quan kết quả điều trị.....	92
4.2.1. Thời gian sống thêm không tiến triển.....	92
4.2.2. Sống thêm toàn bộ.....	93
4.2.3. Một số yếu tố liên quan đến sống thêm.....	95
4.2.4. Điều trị sau tiến triển.....	103
4.2.4.1. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị sau tiến triển.....	103
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>105</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>106</b>
<b>DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Các phác đồ hóa trị triệu chứng trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn .	30
Bảng 1.2.	Kết quả một số nghiên cứu trên thế giới .....	34
Bảng 1.3.	Tác dụng không mong muốn của các phác đồ theo TREE 1 và TREE 2.....	35
Bảng 3.1.	Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.....	52
Bảng 3.2.	Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu .....	53
Bảng 3.3.	Đáp ứng về chỉ điểm u (CEA) sau điều trị .....	54
Bảng 3.4.	Đáp ứng đau sau điều trị.....	55
Bảng 3.5.	Đáp ứng điều trị theo RECIST.....	56
Bảng 3.6.	Tác dụng không mong muốn .....	57
Bảng 3.7.	Độc tính trên hệ tạo huyết.....	58
Bảng 3.8.	Độc tính ngoài hệ tạo huyết .....	59
Bảng 3.9.	Độc tính liên quan Bevacizumab .....	59
Bảng 3.10.	Tuân thủ điều trị .....	60
Bảng 3.11.	Giảm liều điều trị.....	60
Bảng 3.12.	Các nguyên nhân gây ngừng điều trị.....	61
Bảng 3.13.	Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) .....	62
Bảng 3.14.	Sống thêm không tiến triển tại các thời điểm 6, 12, 18 tháng....	63
Bảng 3.15.	Thời gian sống thêm toàn bộ (OS).....	63
Bảng 3.16.	Tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm 12, 24 và 36 tháng .....	64
Bảng 3.17.	Thời gian đáp ứng.....	64
Bảng 3.18.	Mối liên quan giữa PFS và tuổi .....	65
Bảng 3.19.	Mối liên quan giữa PFS (12 tháng) với nồng độ CEA.....	67
Bảng 3.20.	Mối liên quan giữa PFS (12 tháng) với vị trí u nguyên phát.....	68
Bảng 3.21.	Mối liên quan giữa PFS (12 tháng) và số vị trí di căn .....	70
Bảng 3.22.	Mối liên quan giữa PFS (12 tháng) với di căn ngoài gan .....	71
Bảng 3.23.	Mối liên quan giữa PFS (12 tháng) với độ mô học.....	72



Bảng 3.24.	Mối liên quan giữa PFS (12 tháng) với đáp ứng điều trị .....	73
Bảng 3.25.	Mối liên quan giữa thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với các yếu tố ảnh hưởng trong mô hình phân tích hồi quy đa biến COX .....	73
Bảng 3.26.	Mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ (OS) với các yếu tố ảnh hưởng trong mô hình phân tích hồi quy đa biến COX....	74
Bảng 3.27.	Thuốc điều trị sau tiến triển .....	75
Bảng 4.1.	Đáp ứng điều trị bước 1 Bevacizumab kết hợp phác đồ có oxaliplatin trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn qua các nghiên cứu .....	82

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Sống thêm qua các nghiên cứu với các phác đồ khác nhau ..	26
Biểu đồ 3.1.	Thay đổi CEA sau điều trị.....	54
Biểu đồ 3.2.	Đáp ứng đau sau điều trị .....	55
Biểu đồ 3.3.	Đáp ứng điều trị theo RECIST .....	56
Biểu đồ 3.4.	Các nguyên nhân ngừng điều trị .....	61
Biểu đồ 3.5.	Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS).....	62
Biểu đồ 3.6.	Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) .....	63
Biểu đồ 3.7.	Mối liên quan giữa OS và tuổi .....	64
Biểu đồ 3.8.	Mối liên quan giữa PFS và tuổi.....	65
Biểu đồ 3.9.	Mối liên quan giữa OS và nồng độ CEA.....	66
Biểu đồ 3.10.	Mối liên quan giữa PFS và nồng độ CEA .....	66
Biểu đồ 3.11.	Mối liên quan giữa OS và vị trí u nguyên phát.....	67
Biểu đồ 3.12.	Mối liên quan giữa PFS và vị trí u nguyên phát .....	68
Biểu đồ 3.13.	Mối liên quan OS và số vị trí di căn.....	69
Biểu đồ 3.14.	Mối liên quan giữa PFS và số vị trí di căn .....	69
Biểu đồ 3.15.	Mối liên quan giữa OS và di căn gan .....	70
Biểu đồ 3.16.	Mối liên quan giữa PFS và di căn ngoài gan .....	70
Biểu đồ 3.17.	Mối liên quan giữa OS và độ mô học.....	71
Biểu đồ 3.18.	Mối liên quan giữa PFS và độ mô học .....	71
Biểu đồ 3.19.	Mối liên quan giữa OS và đáp ứng điều trị.....	72
Biểu đồ 3.20.	Mối liên quan giữa PFS và đáp ứng điều trị.....	72
Biểu đồ 3.21.	Điều trị sau bước 1.....	74

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi UTĐT một số nước trên thế giới..... 3

Hình 1.2. Tỷ lệ mắc UTĐTT ở một số nước trên thế giới ..... 4

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại tràng là một trong các bệnh ác tính hay gặp nhất ở các nước phát triển, và có xu hướng tăng lên ở các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam [1]. Theo thống kê của tổ chức ghi nhận ung thư toàn cầu GLOBOCAN 2012, tỷ lệ mắc trên thế giới là 1,361,000 ca mắc bệnh và tỷ lệ tử vong của ung thư đại trực tràng là 694,000 ca. Trong những bệnh nhân mới được phát hiện thì qua chẩn đoán có 40% trường hợp đã có di căn ngay tại thời điểm ban đầu [2] và 25% trường hợp là ung thư đại trực tràng tái phát di căn sau điều trị [3]. Vị trí di căn thường gặp nhất là gan sau đó là di căn phổi, não và các vị trí khác [4]. Mặc dù có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân với các khối u di căn đơn độc ở phổi hoặc gan còn khả năng điều trị triệt căn bằng phẫu thuật và hóa chất, 80% các bệnh nhân ở giai đoạn lan tràn có tổn thương di căn không còn khả năng phẫu thuật do các nguyên nhân khác nhau như: tổn thương lan tràn ngoài gan, khối u xâm lấn các vị trí không phẫu thuật được (toàn bộ các mạch máu gan), tổn thương gan quá lớn và phần gan lành còn lại không đủ khả năng bù trừ chức năng sau phẫu thuật cắt gan [5]. Với nhóm bệnh nhân này, thời gian sống thêm kéo dài thường dưới 2 năm và hóa trị là phương pháp điều trị chính giúp nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh, kéo dài thời gian sống thêm.

Mặc dù không có nghiên cứu nào so sánh trực tiếp giữa hai nhóm bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn được điều trị bằng chăm sóc triệu chứng đơn thuần hoặc hóa trị triệu chứng, các nghiên cứu đã chứng minh, hóa trị triệu chứng ung thư đại tràng di căn giúp kéo dài thời gian sống thêm và cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh từ 5-6 tháng với nhóm chỉ chăm sóc triệu chứng đơn thuần lên đến 18-20 tháng với phác đồ có 5 FU [6]. Từ đó có giả thiết kết hợp Bevacizumab với hóa chất giúp tăng hiệu quả cho các chế

độ hóa trị liệu khác nhau trong điều trị UTĐTT di căn. Do đó việc dùng Bevacizumab kết hợp hoá trị liệu phác đồ có 5FU đã trở thành liệu pháp tiêu chuẩn ở Mỹ và Châu Âu [7].

Tại Bệnh viện K, điều trị ung thư đại tràng giai đoạn di căn với phác đồ Avastin- FOLFOX4 đã được tiến hành từ năm 2009, bước đầu giúp cải thiện kết quả điều trị cho nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên tới nay, vẫn chưa có một nghiên cứu nào cho kết quả đầy đủ của hóa trị liệu kết hợp điều trị đích trong ung thư đại tràng di căn. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “**Kết quả hóa trị phác đồ FOLFOX4 kết hợp Bevacizumab trong ung thư đại tràng di căn**”, qua đó góp phần vào việc hoàn thiện phác đồ điều trị cho các bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn.

Xuất phát từ những cơ sở lý luận và thực tiễn trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu:

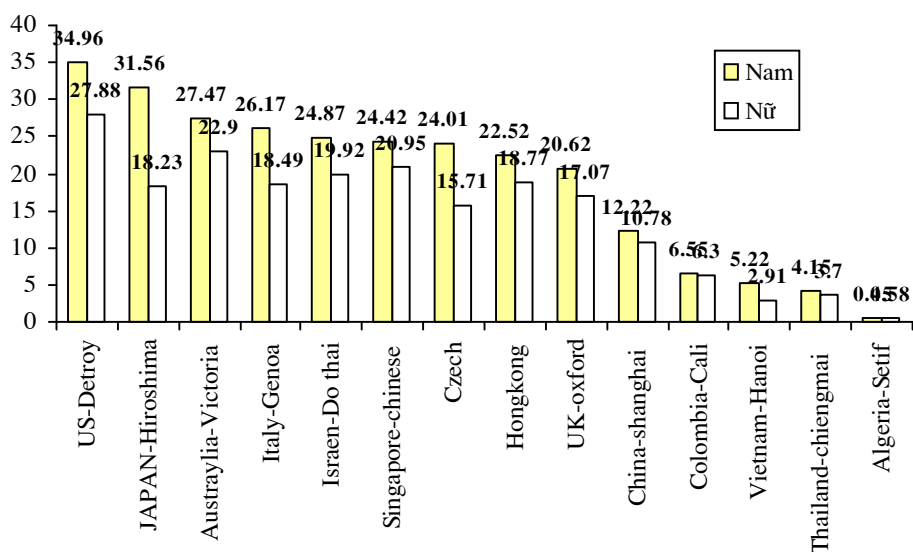
- 1. Xác định tỷ lệ đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ FOLFOX 4 kết hợp bevacizumab trong điều trị bước 1 ung thư đại tràng di căn.*
- 2. Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ và một số yếu tố liên quan thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư đại tràng di căn được điều trị bước 1 phác đồ FOLFOX 4 kết hợp bevacizumab.*

# CHƯƠNG 1

## TỔNG QUAN

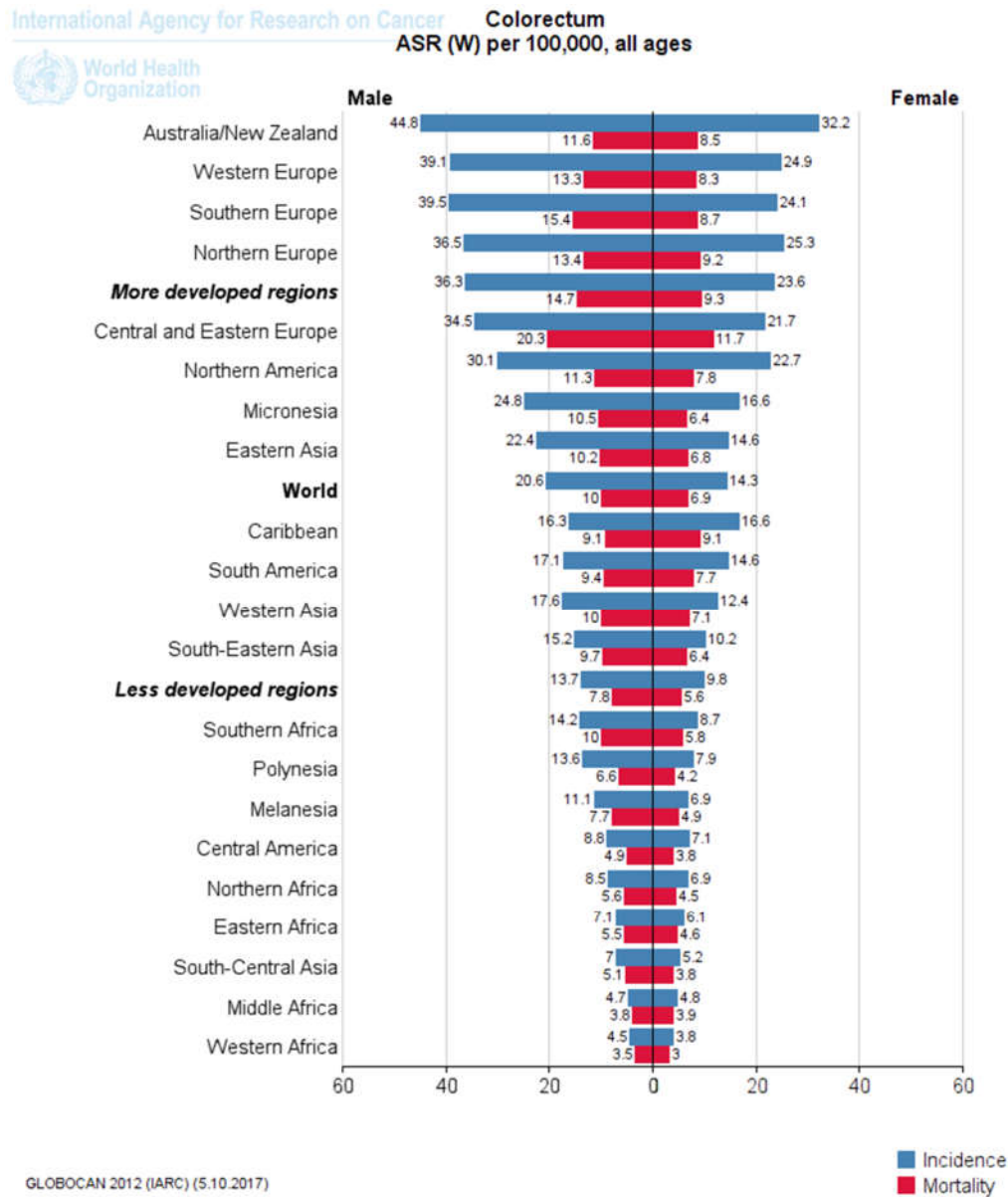
### 1.1. Dịch tế học và bệnh sinh

#### 1.1.1. Dịch tế học



**Hình 1.1. Tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi UTĐTT một số nước trên thế giới**

Trên thế giới, UTĐTT ngày càng có xu hướng tăng lên nhất là ở các nước phương Tây, sự phân bố rất khác biệt giữa các nước và các châu lục, tỉ lệ mắc trên 100.000 dân ở Nigieria là 3,4/100.000 dân, trong khi ở bang Connecticut, Mỹ là 35,8/100.000 dân. Bắc Mỹ, Australia, New Zealand, Tây Âu, Bắc Âu đều có tỷ lệ mắc UTĐTT tương đối cao. Tuổi hay mắc từ 50-70. Tỷ lệ mắc ở nam cao hơn ở nữ [2]. Theo số liệu thống kê GLOBOCAN 2012, tỷ lệ mắc bệnh nam cao hơn nữ, gặp nhiều ở các nước phát triển, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi chung là 20,6/100.000 ở nam và 14,3/100.000 dân ở nữ. Tỷ lệ tử vong do ung thư đại trực tràng là 10/100.000 dân ở nam và 6,9/100.000 dân ở nữ.



**Hình 1.2. Tỷ lệ mắc UTĐTT ở một số nước trên thế giới**

Tại Việt Nam, theo ghi nhận ung thư trên quần thể người Hà Nội giai đoạn 1996-1999, UTĐTT đứng hàng thứ 4 ở nam và thứ 3 ở nữ, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam là 10,3/100.000; ở nữ là 7,3/100.000 [1], [8]. Tỷ lệ mắc nam/nữ là 1,4/1; tỷ lệ mắc bắt đầu tăng nhanh sau tuổi 35, đạt tới đỉnh cao ở tuổi 65 và giảm dần ở sau tuổi 75 cả hai giới. So sánh với giai đoạn 1991-1995 tỷ lệ mắc UTĐTT tăng ở cả hai giới, đặc biệt là ở nữ [1].

## **1.1.2. Bệnh sinh**

### **1.1.2.1. Chế độ dinh dưỡng**

Chế độ ăn uống nhiều mỡ, ít xơ làm tăng nguy cơ phát triển UTĐTT, do vậy chất xơ được coi là yếu tố giảm nguy cơ UTĐTT vì chất xơ làm tăng khối lượng phân, dẫn đến các chất gây ung thư ăn vào được pha loãng, bài tiết nhanh, giảm thời gian tiếp xúc với niêm mạc ruột. Ngoài ra một nghiên cứu cho thấy những người sống ở vùng có nguy cơ thấp khi chuyển đến vùng có nguy cơ cao thì tỷ lệ phát triển UTĐTT cũng tăng cao (những người Nhật bản di cư đến sống ở Mỹ) [9], [10].

Các vitamin và khoáng chất: vitamin A, C, E, D và calcium cũng góp phần làm giảm UTĐTT [9], [11], [12]. Rượu và thuốc lá đã được chứng minh là có vai trò quan trọng gây UTĐTT [13], [14].

### **1.1.2.2. Yếu tố di truyền**

\* **Hội chứng đa polyp đại trực tràng gia đình** (hội chứng FAP): Đa polyp làm tăng nguy cơ phát triển ung thư lên 8 lần, nhất là những polyp có kích thước lớn, bản chất là do sự biến đổi của gen APC trên nhiễm sắc thể 5q21 [15].

\* **Gen sinh ung thư:** Các gen liên quan đến quá trình sinh UTĐTT chia làm hai nhóm: gen sinh ung thư và gen kháng u [16].

- **Gen sinh ung thư** (Oncogenes): là những gen có nhiệm vụ điều khiển sự phát triển bình thường của tế bào nhưng khi các gen này bị đột biến sẽ dẫn đến tăng sinh tế bào ruột một cách bất thường và gây ung thư.

Gen K-ras nằm trên nhiễm sắc thể 12p [17].

Gen C-myc nằm trên nhiễm sắc thể 8q24 [18].

- **Gen kháng u** (Tumor suppressor genes): Các gen kháng u được biết đến với các chức năng kiểm soát phân bào, ức chế tăng sinh tế bào. Các gen này tham gia sửa chữa ADN bằng cách ngừng chu kỳ tế bào ở G<sub>1</sub>/S và G<sub>2</sub>/M, làm



cho tế bào không đi vào pha S và M, đủ thời gian sửa chữa các ADN tổn thương, giúp tế bào sống sót và không tiến triển thành ung thư. Khi các gen kháng u tổn thương, chu kỳ tế bào rối loạn, các ADN bị tổn thương không được sửa chữa, làm cho tế bào tăng sinh không kiểm soát được sẽ dẫn đến ung thư.

### *1.1.2.3. Các tổn thương tiền ung thư*

*Bệnh viêm đại tràng chảy máu mạn tính:* Tất cả các loại viêm đặc hiệu và không đặc hiệu đều có nguy cơ trở thành ung thư, nhất là các viêm đại tràng mãn và chảy máu.

*Bệnh Crohn:* làm tăng nguy cơ ung thư ruột non và đại trực tràng ở những người trẻ tuổi [2].

## **1.2. Đặc điểm bệnh học**

### *1.2.1. Chẩn đoán*

Dựa vào khám lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng [2], [13].

#### *1.2.1.1. Lâm sàng*

- *Rối loạn đại tiện.*
- *Hội chứng tắc ruột và bán tắc ruột.*
- *Dấu hiệu toàn thân:* Gầy sút cân, thiếu máu mãn tính.
- *Triệu chứng khối u:* U hạ sườn phải, u trực tràng.
- *Giai đoạn muộn:* hạch di căn, gan to, có dịch ổ bụng, đau do chèn ép...

#### *1.2.1.2. Cận lâm sàng*

- *Nội soi ống mềm:* Có giá trị chẩn đoán cao: thấy được vị trí, hình thái của khối u, có thể sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học.

- *Siêu âm nội trực tràng:* Đánh giá sự xâm lấn của khối u ra tổ chức xung quanh, tình trạng di căn hạch.

- *Chụp cắt lớp vi tính và MRI:* xác định chính xác kích thước, vị trí khối u và mức độ xâm lấn vào thành đại trực tràng và tổ chức xung quanh, phát

hiện hạch di căn. Chụp CT Scanner lồng ngực và ổ bụng, tiểu khung là xét nghiệm được chỉ định ngày càng rộng rãi trong việc chẩn đoán khối u nguyên phát, chẩn đoán tái phát di căn.

- *Xét nghiệm chỉ điểm u:*

+ *CEA:* Đây là một xét nghiệm chỉ điểm khối u rất có giá trị trong việc phát hiện sớm, theo dõi tái phát, di căn và kết quả điều trị.

+ *CA 19-9:* phối hợp cùng CEA làm tăng độ nhạy của xét nghiệm và có giá trị trong chẩn đoán ban đầu, tiên lượng, theo dõi trong và sau điều trị.

- *PET Scanner:* Trong một số trường hợp giúp phát hiện các tổn thương di căn xa và đánh giá chính xác giai đoạn bệnh [19], [20].

- *Các phương pháp khác:* siêu âm ổ bụng, X-quang phổi để đánh giá sự lan tràn của tổ chức ung thư đến các cơ quan như gan, phổi, hạch ổ bụng, tuyến thượng thận, buồng trứng....

- *Xét nghiệm huyết học, sinh hóa:* đánh giá tình trạng thiếu máu, chức năng gan, thận...

### *1.2.1.3. Mô bệnh học*

- *Phân loại mô bệnh:* Hầu hết các UTĐTT là ung thư biểu mô tuyến với tỉ lệ từ 90% đến 95%. Ngoài ra còn một số loại mô học khác [21].

- *Độ mô học ung thư biểu mô tuyến:*

+ Ung thư biểu mô tuyến biệt hoá cao: chiếm hơn 80%, độ ác tính thấp.

+ Ung thư biểu mô tuyến biệt hoá vừa: có độ ác tính trung bình.

+ Ung thư biểu mô kém biệt hoá: là loại ung thư có độ ác tính cao.

+ Ung thư biểu mô tuyến chế nhầy.

### *1.2.2. Chẩn đoán giai đoạn*

Có nhiều cách phân loại khác nhau tuy nhiên hiện nay trên thực tế lâm sàng và trong các nghiên cứu phân loại dựa theo TNM. Hệ thống phân loại TNM được Denoix P. đề xuất năm 1943, phân chia giai đoạn ung thư dựa trên

3 yếu tố: khối u (Tumor), hạch (Node), và di căn (Metastasis). Hiện nay đã có phân loại mới nhất năm 2017 theo AJCC 8 với một số thay đổi so với phân loại cũ [22].

**- T: U nguyên phát**

T<sub>x</sub>: Không thể đánh được u nguyên phát.

T<sub>0</sub>: Không có biểu hiện u nguyên phát.

T<sub>is</sub>: Ung thư biểu mô tại chỗ.

T<sub>1</sub>: U xâm lấn lớp dưới niêm.

T<sub>2</sub>: U xâm lấn lớp cơ.

T<sub>3</sub>: U xâm lấn hết lớp cơ dưới thanh mạc hoặc tới thanh mạc hay tổ chức xung quanh đại trực tràng.

T<sub>4</sub>: U xâm lấn phúc mạc tạng hoặc xâm lấn tổ chức xung quanh.

T<sub>4a</sub>: U xâm lấn qua phúc mạc tạng (có thể là tổn thương thủng lớn và tiếp tục xâm lấn vào tổ chức viêm nhiễm xung quanh u).

T<sub>4b</sub>: Tổn thương xâm lấn trực tiếp vào tạng lân cận.

**- N: Hạch bạch huyết vùng**

N<sub>x</sub>: Không thể đánh giá được hạch vùng.

N<sub>0</sub>: Không có di căn hạch vùng.

N<sub>1</sub>: Di căn 1-3 hạch vùng kích thước >2 mm.

N<sub>1a</sub>: Di căn 1 hạch vùng.

N<sub>1b</sub>: Di căn 2-3 hạch vùng.

N<sub>1c</sub>: Không có tổn thương hạch vùng nhưng u có hiện diện ở mạc treo, dưới thanh mạc hoặc mô xung quanh đại tràng mà không phải phúc mạc.

N<sub>2</sub>: Di căn vào trên 4 hạch quanh đại tràng.

N<sub>2a</sub>: Di căn 4-6 hạch.

N<sub>2b</sub>: Di căn trên 7 hạch.

## - M: Di căn xa

M<sub>0</sub>: Chưa có di căn xa.

M<sub>1</sub>: Có di căn xa (di căn gan, phổi, não...).

M<sub>1a</sub>: Di căn 1 cơ quan.

M<sub>1b</sub>: Di căn từ 2 cơ quan trở lên.

## 1.3. Điều trị ung thư đại tràng

### 1.3.1. Phẫu thuật

#### 1.3.1.1. Lịch sử phát triển điều trị phẫu thuật ung thư đại tràng

Thế kỷ 17 John Hunter (1728-1793) nhà phẫu thuật người Sờ-cốt-len là người đầu tiên tiến hành phẫu thuật ung thư đại tràng.

Năm 1932, Cuthbert E. Dukes công bố cách phân loại giai đoạn A, B, C theo mức độ xâm lấn ung thư đã giúp đánh giá tiên lượng và thống nhất các tiêu chuẩn nghiên cứu.

Năm 1985: Thống nhất phác đồ điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật (trước đó hơn ½ bệnh nhân tái phát sau phẫu thuật đơn thuần).

Năm 1997: Phẫu thuật triệt căn cho các tổn thương ung thư đại trực tràng di căn gan đơn độc [23].

#### 1.3.1.2. Nguyên tắc phẫu thuật ung thư đại tràng

- Phẫu thuật triệt căn: Lấy bỏ hoàn toàn u nguyên phát và tổ chức xâm lấn hoặc di căn, nạo vét hạch vùng, đảm bảo diện cắt không còn tế bào ung thư vi thể (phẫu thuật R0).

- Phẫu thuật triệu chứng: Giải quyết các biến chứng như tắc ruột, chảy máu do khối u đại tràng nguyên phát hoặc khối u di căn gây nên.

#### 1.3.1.3. Những phương pháp phẫu thuật ung thư đại tràng

- Phẫu thuật u nguyên phát

+ *Phẫu thuật cắt ½ đại tràng*: được chỉ định cho ung thư manh tràng, đại tràng lên, đại tràng góc gan, đại tràng góc lách, đại tràng xuống.

+ *Phẫu thuật cắt đại tràng mở rộng*: chỉ định cho khối u nguyên phát lan rộng tại chỗ, bao gồm phẫu thuật cắt triệt căn khối ung thư tại đại tràng kèm theo cắt bỏ các tổ chức ung thư ngoài đại tràng do u xâm lấn rộng ra xung quanh (lách, gan....).

+ *Phẫu thuật cắt đoạn đại tràng ngang*: chỉ định cho ung thư nằm ở giữa đại tràng ngang.

+ *Phẫu thuật cắt đoạn đại tràng sigma-trực tràng*: áp dụng cho ung thư ở đoạn cuối của đại tràng sigma hoặc phần tiếp nối giữa đại tràng sigma với trực tràng.

+ *Phẫu thuật gần toàn bộ và toàn bộ đại tràng*: chỉ định với các trường hợp nhiều ổ ung thư ở cả đại tràng phải và đại tràng trái hoặc ung thư phối hợp với nhiều ổ polyp ở các phần khác của đại tràng, nhất là bệnh đa polyp tuyến gia đình-FAP.

+ *Phẫu thuật cắt u tái phát tại chỗ*: 3-12% ung thư đại tràng tái phát đơn độc tại chỗ, tại vùng, thông thường vị trí hay tái phát là xung quanh miệng nối. Phẫu thuật triệt căn vẫn có thể được đặt ra, nhưng cần phải đánh giá bilan kỹ lưỡng, nếu cần có thể làm PET scan để xác định tình trạng di căn xa.

- *Phẫu thuật triệu chứng*: giúp giải quyết các biến chứng hoặc dự phòng biến chứng có thể xảy ra: nối tắt qua u, cắt u tối thiểu, hậu môn nhân tạo....

- *Phẫu thuật tổn thương di căn* (cắt gan phải, cắt gan trái, cắt hạ phân thùy gan, cắt gan trái mở rộng...).

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

#### **1.3.2.1. Lịch sử hóa trị ung thư đại tràng giai đoạn muộn**

Các kết quả nghiên cứu ung thư đại tràng giai đoạn muộn cho thấy hóa trị triệu chứng giúp cải thiện đáng kể thời gian sống thêm so với nhóm chăm sóc triệu chứng đơn thuần [5]. Thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn được cải thiện từ 6-7 tháng khi chỉ chăm sóc triệu

chúng đơn thuần lên tới 16-17 tháng với nhóm được hóa trị đơn thuần, và với sự ra đời của các thuốc điều trị đích, một số nghiên cứu đã ghi nhận thời gian sống thêm lên đến 30-31 tháng [24], [25].

Năm 1950, trên thế giới người ta bắt đầu thử nghiệm các đơn hoá chất trong UTĐTT, hoá chất sử dụng là thiotepa và fluoropyrimidines, 5 FU và floxuridine cho kết quả cải thiện thời gian sống thêm. Cho đến năm 1970 người ta bắt đầu tiến hành các thử nghiệm phối hợp hoá chất và các biện pháp miễn dịch. Thử nghiệm cho thấy kết quả điều trị khả quan hơn so với sử dụng đơn hoá chất. Những năm gần đây các phác đồ FOLFIRI, FOLFOX4 và sự xuất hiện của các kháng thể đơn dòng như Bevacizumab, Cetuximab đã đem lại hi vọng cho các bệnh nhân UTĐTT [5], [26].

Trong nhiều thập kỷ, 5FU là hoạt chất duy nhất được sử dụng trong điều trị ung thư đại tràng di căn [27]. Từ năm 2000, với sự ra đời của irinotecan, oxaliplatin và nhóm thuốc kháng thể đơn dòng điều trị đích: kháng VEGF (Bevacizumab, Aflibercept, Regorafenib), kháng EGFR (Cetuximab và Panitumumab), hoạt chất uống như capecitabin, trifluridin-tipiracil (TAS-102) đã giúp cải thiện kết quả điều trị ung thư đại tràng giai đoạn muộn, tuy nhiên sự phối hợp và thứ tự sử dụng tối ưu của các thuốc này vẫn còn nhiều tranh cãi [28].

Gần đây nhất thuốc miễn dịch ức chế điểm pembrolizumab và nivolumab đã được chấp thuận trong điều trị ung thư đại tràng có MSI –H (microsatellite instability-high) hoặc dMMR (deficient mismatch repair) tiến triển sau khi thất bại với các điều trị bước 1 [29], [30]. Hiện nay, các chỉ điểm sinh học mang tính chất dự đoán đáp ứng điều trị đã được biết đến trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn:

- Thuốc kháng EGFR được chỉ định cho các khối u không có đột biến RAS và BRAF (đột biến V600E) [31].

- Thuốc điều trị miễn dịch hoặc ức chế điểm được chỉ định cho các khối u có MSI-cao hoặc thiếu hụt gen MMR (Miss Match Repair).

Các mốc quan trọng trong tiến bộ hóa trị ung thư đại tràng di căn [25]

- 1985: Kết hợp Leucovorin và 5 Fluorouracil giúp cải thiện kết quả điều trị và giảm độc tính của 5 Fluorouracil.

- 2000: Hóa trị phối hợp Irinotecan và 5 Fluorouracil được chấp thuận trong điều trị bước 1 ung thư đại trực tràng di căn do cải thiện thời gian sống thêm so với phác đồ 5 Fluorouracil đơn trị.

- 2001: Capecitabine được chấp nhận như liệu pháp thay thế 5 Fluorouracil truyền cho các bệnh nhân điều trị 5 Fluorouracil đơn thuần.

- 2004: Oxaliplatin kết hợp 5 Fluorouracil được chấp thuận trong điều trị bước 1 ung thư đại trực tràng di căn, phác đồ FOLFOX cho hiệu quả cao hơn phác đồ IFL (nghiên cứu N9741) [32] và FOLFOX có hiệu quả tương đương phác đồ FOLFIRI [33].

- 2004: Kết quả điều trị tốt hơn nếu bệnh nhân được sử dụng tất cả các thuốc trong quá trình điều trị.

- 2004: Thuốc điều trị sinh học đầu tiên được chấp thuận sử dụng phối hợp hóa trị trong ung thư đại trực tràng di căn (bevacizumab và sau đó cetuximab).

- 2006: Bevacizumab được chấp thuận sử dụng điều trị bước 2 và sau tiên triển ung thư đại trực tràng di căn. Panitumumab được chỉ định điều trị đơn trị với các bệnh nhân đã thất bại với 5 Fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan.

- 2008: Kháng EGFR Cetuximab được chấp thuận điều trị bước 1 ung thư đại trực tràng di căn có tình trạng kras không đột biến, các nghiên cứu sau này khuyến cáo nên xét nghiệm thêm đột biến nras và braf trước khi quyết định điều trị bước 1 ung thư đại trực tràng di căn với thuốc kháng EGFR.

- 2012: Regorafenib được chấp thuận sử dụng trong ung thư đại trực tràng di căn thất bại với tất cả các phác đồ hóa trị và điều trị đích.

- 2016: Thuốc điều trị miễn dịch, ức chế điểm được đưa vào nghiên cứu với nhóm bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn có MSI cao hoặc thiếu hụt gen MMR.

- 2016: TAS 102 chứng minh cải thiện kết quả sống thêm ở các bệnh nhân ung thư đại trực tràng thất bại với các phác đồ hóa trị trước đó.

#### *1.3.2.2. Mục đích hóa trị*

Mặc dù phần lớn các bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn không còn khả năng điều trị triệt căn, tuy nhiên tùy thuộc hoàn cảnh lâm sàng, sự lan tràn của bệnh, thể trạng của bệnh nhân mà mục tiêu điều trị có thể khác nhau từ mục đích điều trị triệt căn (khối u còn khả năng phẫu thuật được) cho đến mục đích điều trị triệu chứng (kéo dài thời gian ổn định bệnh, duy trì chất lượng cuộc sống tốt) [34].

##### a) Mục đích điều trị triệt căn

Hóa trị hỗ trợ trước: “hóa trị hỗ trợ trước” giúp tạo điều kiện phẫu thuật triệt căn thuận lợi khi tổn thương di căn khu trú và có thể phẫu thuật được ngay từ lúc chẩn đoán [35].

Hóa trị chuyển đổi: “hóa trị chuyển đổi” giúp chuyển đổi khối u không phẫu thuật được thành khối u phẫu thuật được, đối với các trường hợp này, mục tiêu điều trị là đạt tỷ lệ đáp ứng tối đa [36].

##### b) Mục đích điều trị triệu chứng

Phần lớn các trường hợp ung thư đại tràng giai đoạn muộn, tổn thương lan tràn nhiều vị trí không còn tiềm năng phẫu thuật được, mục đích điều trị triệu chứng, nhằm kéo dài thời gian sống, nâng cao chất lượng cuộc sống [37].



#### 1.3.2.4. Nguyên tắc hóa trị

Nhìn chung trong điều trị ung thư đại tràng giai đoạn muộn, nếu không có triệu chứng, hóa trị tấn công ban đầu chủ yếu giúp trì hoãn tiến triển bệnh và tỷ lệ đáp ứng không phải là yếu tố giúp dự đoán tốt nhất hiệu quả điều trị như sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển. Tuy nhiên bệnh ổn định sau khi đạt đáp ứng tối đa được coi là điều trị thành công [38].

Qua kết quả nghiên cứu pha III đánh giá kết quả điều trị các phác đồ hóa trị kết hợp điều trị đích khác nhau trong vòng thập kỷ qua cho thấy điều trị đủ các thuốc có giúp cải thiện kết quả điều trị ung thư đại tràng [5].

Do vậy, hóa trị bước 2,3 vẫn mang lại lợi ích sống thêm cho người bệnh và các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng vẫn cho phép chuyển đổi chéo người bệnh giữa các nhóm. Như trong nghiên cứu EPIC [39], khi bệnh kháng với oxaliplatin, được chuyển sang điều trị bước 2 với irinotecan có/không kết hợp cetuximab. Kết quả cho thấy nhóm được điều trị phối hợp kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển, tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh cao hơn, tuy nhiên thời gian sống thêm toàn bộ không có sự khác biệt do phần lớn các bệnh nhân được chuyển sang điều trị chéo với phác đồ điều trị phối hợp (phác đồ 2 thuốc hoặc 3 thuốc) có thể có kèm theo điều trị sinh học.

#### 4.3.2.5. Thời gian hóa trị

##### a) Thời điểm hóa trị

Mặc dù với nhiều ung thư giai đoạn muộn (như ung thư buồng trứng....) lợi ích của hóa trị ngay so với trì hoãn cho đến khi có triệu chứng lâm sàng vẫn chưa rõ ràng thì đối với ung thư đại tràng giai đoạn muộn, hóa trị triệu chứng nên được chỉ định ngay tại thời điểm chẩn đoán mà không chờ tới khi có biểu hiện lâm sàng. Trong nghiên cứu ngẫu nhiên 182 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn không có triệu chứng, có/không trì hoãn điều trị phác đồ methotrexate, 5FU và leucovorin, nhóm điều trị sớm cải thiện sống

thêm trung vị lên 14 tháng so với 9 tháng ở nhóm trì hoãn [40]. Trong khi đó, nghiên cứu gộp 168 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn không có triệu chứng, phân nhóm điều trị ngay hoặc trì hoãn điều trị phác đồ có 5FU cho đến khi có triệu chứng lâm sàng, thời gian sống thêm trung vị cải thiện 2 tháng không có ý nghĩa thống kê ở nhóm được điều trị sớm (13 so với 11 tháng) [41], [42].

#### b) Thời gian điều trị

Thời gian điều trị tối ưu với nhóm ung thư đại tràng giai đoạn muộn vẫn chưa rõ ràng. Nhìn chung, không có thời hạn cố định cho điều trị triệu chứng, bệnh nhân có thể được điều trị tấn công bước 1, sau đó chuyển sang pha điều trị duy trì và tiếp tục chuyển điều trị các bước 2,3 khi thất bại với các phác đồ trước đó. Chiến lược điều trị triệu chứng tùy thuộc nhiều vào tình trạng bệnh, mức độ lan tràn, triệu chứng lâm sàng, khả năng dung nạp thuốc và mong muốn của người bệnh:

- Với các trường hợp thể tích khối u nhỏ nhưng tổn thương nhiều vị trí, bệnh nhân đáp ứng với hóa trị và bệnh ổn định kéo dài. Ngay cả khi không điều trị và khối u tiến triển, chúng ít khi gây nên triệu chứng lâm sàng hoặc biến chứng suy giảm chức năng cơ quan. Nhóm bệnh nhân này có các đặc điểm thuận lợi có thể ngừng hóa trị nhiều tháng có khi nhiều năm mà không ảnh hưởng gì đến chất lượng cuộc sống và có thể tiếp tục đáp ứng với điều trị trong nhiều năm [43].

- Ngược lại, với các trường hợp còn khối u nguyên phát, khối u lớn, thể trạng yếu do bệnh lan tràn, di căn phức tạp gây triệu chứng tắc ruột/bán tắc ruột, hoặc bệnh lan tràn gây nhiều biến chứng tiến triển liên tục trong quá trình điều trị, điều trị liên tục có thể có lợi ích đối với nhóm bệnh nhân này.

Trước đây khi 5FU là hóa trị duy nhất trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn, thuốc được chỉ định cho tới khi bệnh tiến triển (thường 5-6 tháng) và sau

đó chuyển sang chăm sóc triệu chứng đơn thuần, thời gian sống thêm trung vị khoảng 1 năm [6]. Sau này, với sự kết hợp các thuốc thể hệ mới, thời gian sống thêm trung vị tăng lên gần 2 năm, tuy nhiên độc tính điều trị cũng tăng lên. Đặc biệt nghiên cứu với phác đồ có oxaliplatin gây độc tính thần kinh ngoại vi tích lũy, nhiều bệnh nhân phải ngừng điều trị do độc tính hơn là do bệnh tiến triển [44]. Đối với nhóm kháng tăng sinh mạch, các nghiên cứu cho thấy hiệu quả bevacizumab kết hợp hóa trị lớn nhất khi bệnh đang có dấu hiệu tiến triển. Trong trường hợp này, hóa trị ngắt quãng mang lại lợi ích cao hơn cả về hiệu quả điều trị và lợi kinh tế, cũng như giúp giảm độc tính điều trị [45].

So sánh hiệu quả điều trị liên tục và ngắt quãng được tiến hành trong một số nghiên cứu với phác đồ có oxaliplatin, một thuốc thuộc nhóm muối platin được biết đến độc tính thần kinh tích lũy phụ thuộc liều. Đối với các bệnh nhân đáp ứng với phác đồ oxaliplatin, ngừng điều trị oxaliplatin trước khi xuất hiện độc tính thần kinh nặng (thường sau 4-6 chu kỳ) và tiếp tục duy trì với fluoropyrimidine có/không kết hợp với bevacizumab. Tuy nhiên có thể ngừng hóa trị hoàn toàn trong một thời gian nếu bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng hoặc tổn thương còn lại nhỏ không ảnh hưởng triệu chứng lâm sàng. Với nhóm ngừng điều trị, cần theo dõi sát mỗi 2 tháng và nên được hóa trị lại ngay khi bệnh có dấu hiệu tiến triển. Phác đồ có oxaliplatin (như FOLFOX) ngày càng được sử dụng nhiều trong điều trị bước 1 ung thư đại tràng giai đoạn muộn [5]. Để tối ưu hóa hiệu quả điều trị và giảm thiểu độc tính thần kinh tích lũy, đã có nhiều nghiên cứu về các phương thức điều trị khác nhau.

#### - Nghiên cứu **OPTIMOX**

Nghiên cứu OPTIMOX1 thu nhận 620 bệnh nhân điều trị bước 1 ung thư đại tràng giai đoạn muộn, với FOLFOX4 mỗi 2 tuần cho đến khi bệnh tiến triển (nhóm A) hoặc nhóm B với FOLFOX7 chỉ trong 6 chu kỳ, tiếp tục duy

trì phác đồ không có oxaliplatin và sau đó oxaliplatin được chỉ định sử dụng lại nếu bệnh tiến triển sau 12 chu kỳ duy trì (sau 6 tháng). Kết quả không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa 2 phác đồ FOLFOX4 và FOLFOX7 cũng như về thời gian sống thêm trung vị (19,3 so với 21,2 tháng) [46]. Trong khi đó nguy cơ độc tính thần kinh độ 3,4 trong đợt 6-18 thấp hơn hẳn ở nhóm B là nhóm được điều trị ngắt quãng. Tuy nhiên lợi ích sống thêm của điều trị duy trì ở nhóm B có thể bị ảnh hưởng bởi phần lớn các bệnh nhân (60%) không được điều trị lại với oxaliplatin như dự kiến.

Nghiên cứu sau đó OPTIMOX-2 dự kiến thu nhận 600 bệnh nhân nhưng do hiệu quả kết hợp bevacizumab với hóa trị trở nên rõ ràng, nghiên cứu pha III này chỉ thu nhận được 202 bệnh nhân [47]. Kết quả cho thấy, ngừng hoàn toàn điều trị có ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh. Nhóm được điều trị duy trì cho thời gian kiểm soát bệnh và thời gian sống thêm không tiến triển kéo dài hơn. Sống thêm trung vị cũng có xu hướng kéo dài hơn ở nhóm duy trì (24 so với 20 tháng,  $p = 0,42$ ).

- Nghiên cứu **MRC COIN** [48]

Nghiên cứu MRC COIN thu nhận 1630 bệnh nhân vào 2 nhóm: điều trị liên tục cho tới khi bệnh tiến triển hoặc điều trị 12 tuần sau đó dừng cho tới khi bệnh tiến triển. Thời gian sống thêm toàn bộ không tốt hơn có ý nghĩa ở nhóm điều trị liên tục (19,6 so với 18 tháng;  $HR=1,087$ ). Mặc dù kết quả không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm giữa nhóm điều trị liên tục hoặc ngắt quãng, ngừng hóa trị tạm thời có thể là một lựa chọn điều trị giúp giảm thời gian tiếp xúc hóa trị, giảm độc tính tích lũy, cải thiện chất lượng cuộc sống. Phân tích dưới nhóm cho thấy các bệnh nhân có số lượng tiểu cầu bình thường trước điều trị có thể ngừng hóa trị nhưng với nhóm có số lượng tiểu cầu tăng cao trước điều trị thì nên được điều trị liên tục do đây là yếu tố tiên lượng xấu làm ảnh hưởng sống thêm của người bệnh.

- Nghiên cứu **CONCEPT** [49]

Nghiên cứu CONCEPT là nghiên cứu đa trung tâm tuyển chọn bệnh nhân vào 2 nhóm điều trị oxaliplatin liên tục hoặc ngắt quãng (8 đợt có xen kẽ 8 đợt không có oxaliplatin), kết luận lợi ích tương đương của nhóm điều trị ngắt quãng so với nhóm điều trị liên tục trong điều trị bước 1 với phác đồ có oxaliplatin kết hợp bevacizumab.

- Nghiên cứu tổng hợp (meta-analysis)

Mặc dù các kết quả của nghiên cứu OPTIMOX-2, MRC COIN, NO16966, và CAIRO3 khuyến cáo ngừng hoàn toàn điều trị có thể ảnh hưởng đến tiên lượng sống thêm của bệnh, các nghiên cứu mới gần đây lại đưa ra các kết quả trái chiều. Nghiên cứu tổng hợp từ 8 thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh điều trị hóa chất liên tục hoặc ngắt quãng (4 thử nghiệm không điều trị duy trì, 1 thử nghiệm duy trì với 5FU, 2 thử nghiệm duy trì với điều trị sinh học đơn thuần, 1 thử nghiệm sử dụng 5FU và thuốc sinh học) [50]. Điều trị ngắt quãng có hoặc không có duy trì không làm giảm kết quả điều trị, chất lượng cuộc sống đạt bằng hoặc tốt hơn nhóm điều trị liên tục.

4.3.2.6. *Lựa chọn phác đồ hóa trị độc tế bào bước 1 tối ưu*

a) *Phác đồ đơn trị lần lượt so với phác đồ phối hợp*

Việc lựa chọn phác đồ hóa trị tùy thuộc mức độ lan tràn của bệnh, thể trạng bệnh nhân, nguy cơ độc tính, hiệu quả của mỗi phác đồ. Đối với các bệnh nhân có thể dung nạp được hóa trị phối hợp, các phác đồ 2 thuốc được khuyến cáo sử dụng (FOLFOX, XELOX [CAPOX], hoặc FOLFIRI) hơn là đơn hóa trị lần lượt từng thuốc đặc biệt là các khối u có tiềm năng phẫu thuật được. Hiện có 3 hoạt chất được chỉ định đầu tay trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn là oxaliplatin, irinotecan, và fluoropyrimidin. Kết quả từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III cho thấy các bệnh nhân được điều trị với đủ cả 3 loại thuốc này có thời gian sống thêm kéo dài hơn [51].

Ưu thế của điều trị phối hợp 2 thuốc giúp cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn so với đơn trị lần lượt từng thuốc đã được khẳng định trong nhiều nghiên cứu:

- Nghiên cứu FOCUS (5FU, oxaliplatin, CPT-11) [52]

Các bệnh nhân được phân chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm: Nhóm A điều trị lần lượt từng thuốc 5FU → Irinotecan đơn trị khi bệnh tiến triển, nhóm B điều trị 5FU đơn trị → hóa trị phối hợp 5FU và oxaliplatin hoặc irinotecan khi bệnh tiến triển và nhóm C được hóa trị phối hợp ngay từ đầu FOLFOX/FOLFIRI → FOLFIRI/ FOLFOX khi bệnh tiến triển. Kết quả: Chỉ có nhóm hoá trị phối hợp ngay từ đầu cải thiện hơn hẳn thời gian sống thêm không tiến triển so với nhóm đơn trị (16.7 so với 13.9 tháng), mặc dù sống thêm toàn bộ còn khá thấp ở cả 2 nhóm (trung vị 20 đến 22 tháng).

- Nghiên cứu CAIRO [53]

Nghiên cứu của Hà Lan (CApecitabin, IRinotecan, Oxaliplatin) thu nhận 820 bệnh nhân điều trị bước 1 ung thư đại tràng giai đoạn muộn phân ngẫu nhiên 2 nhóm. Nhóm A điều trị capecitabine → irinotecan đơn trị → XELOX. Nhóm B phối hợp ngay từ đầu XELIRI → XELOX. Kết quả cho thấy thời gian sống thêm không tiến triển cao hơn ở nhóm điều trị phối hợp ngay từ đầu nhưng sống thêm toàn bộ đều thấp ở cả 2 nhóm.

#### *b) Phác đồ phối hợp 3 thuốc*

Phác đồ phối hợp 3 thuốc thường được chỉ định cho các trường hợp bệnh nhân có thể trạng tốt, và đặc biệt áp dụng với nhóm hóa trị “chuyển đổi” hoặc nhóm bệnh nhân trẻ, thể tích khối u lớn cần được điều trị ngay. Có 2 nghiên cứu cho thấy hiệu quả phác đồ 3 thuốc (FOLFOXIRI) so với 2 thuốc.

- Nghiên cứu của Ý trên 244 bệnh nhân điều trị bước 1 ung thư đại tràng giai đoạn muộn với phác đồ FOLFIRI so với FOLFOXIRI, phác đồ 3 thuốc cho kết quả cao hơn về tỷ lệ đáp ứng (66 so với 41%), thời gian sống thêm trung vị kéo dài hơn (23 so với 17 tháng) [44].

Nghiên cứu TRIBE cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ đáp ứng cao và thời gian sống thêm trung vị kéo dài hơn ở nhóm FOLFOXIRI kết hợp Bevacizumab so với FOLFIRI kết hợp Bevacizumab (29,8 so với 25,8 tháng). Hơn nữa, độc tính độ 3, 4 thường gặp ở nhóm 3 thuốc như đi ngoài phân lỏng, viêm miệng, hạ bạch cầu và bệnh lý thần kinh ngoại vi [54].

*c) Lựa chọn phác đồ hóa trị bước 1 tối ưu*

Phác đồ FOLFOX và FOLFIRI đều được chỉ định trong điều trị bước 1 ung thư đại tràng giai đoạn muộn [55]. Các nghiên cứu cho thấy hiệu quả của 2 phác đồ tương đương nhau, sự lựa chọn tùy thuộc vào từng trường hợp và nguy cơ độc tính của từng phác đồ. Tác dụng không mong muốn của phác đồ FOLFIRI thường là rụng tóc, ỉa chảy, hạ bạch cầu độ 3,4. Độc tính thường không tích lũy do vậy irinotecan có thể được điều trị kéo dài cho đến khi bệnh tiến triển. Do irinotecan chuyển hóa qua gan nên việc điều chỉnh liều cần được cân nhắc nếu có tăng bilirubin máu [56], [57].

Oxaliplatin ít gây độc tính ỉa chảy và rụng tóc. Khi điều trị phối hợp 5FU, dễ gây tình trạng hạ bạch cầu tuy nhiên hạ bạch cầu có sốt thường rất hiếm. Oxaliplatin thường an toàn khi sử dụng cho bệnh nhân rối loạn chức năng gan hoặc thận. Tuy nhiên oxaliplatin có độc tính tích lũy phụ thuộc liều, đó là rối loạn cảm giác do bệnh lý thần kinh ngoại vi nhiều khi dẫn đến phải ngừng điều trị ngay cả khi bệnh đang đáp ứng tốt với phác đồ có oxaliplatin. Thường nguy cơ độc tính xảy ra với liều trên 680 mg/m<sup>2</sup>. Bệnh nhân đã có sẵn bệnh lý thần kinh ngoại vi hoặc những người làm nghề cần độ tinh tế như nghệ sỹ piano, họa sỹ... hoặc các bệnh nhân đã được điều trị hỗ trợ với oxaliplatin trong vòng 12 tháng, nguy cơ bị ảnh hưởng bởi độc tính thần kinh của oxaliplatin cao, lựa chọn điều trị bước 1 với phác đồ FOLFIRI có thể ưu thế hơn FOLFOX [24]. Tuy nhiên với nhóm bệnh nhân có tiềm năng phẫu thuật được đặc biệt phẫu thuật gan sau hóa trị “tân bổ trợ” hoặc hóa trị chuyên đổi,

phác đồ có irinotecan hạn chế hơn do nguy cơ độc tính “gan nhiễm mỡ” cao hơn so với phác đồ có oxaliplatin.

Các nghiên cứu đối đầu cho thấy điều trị bước 1 với FOLFLOX hay FOLFIRI cho kết quả tương đương nhau. Nghiên cứu INT 9741 so sánh hiệu quả phác đồ FOLFOX và IROX (irinotecan kết hợp oxaliplatin) phải mở mù sớm do kết quả cho thấy phác đồ FOLFOX hiệu quả hơn và ít độc tính hơn phác đồ IROX. Tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 45 so với 31%, thời gian đến khi bệnh tiến triển là 8,7 so với 6,9 tháng, thời gian sống thêm trung vị là 20 so với 15 tháng ở nhóm được điều trị FOLFOX và IROX [58], [59]. Nghiên cứu WJOG4407G so sánh FOLFIRI-bevacizumab so với phác đồ FOLFOX-bevacizumab cho thấy thời gian sống thêm không tiến triển lần lượt là 12,1 so với 10,7 tháng, thời gian sống thêm trung vị là 31,4 so với 30,1 tháng [60].

Hiện nay với các chế phẩm khác nhau của 5-Fluorouracil (truyền tĩnh mạch và đường uống) các bệnh nhân có thêm sự lựa chọn phác đồ điều trị ung thư đại trực tràng di căn. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả của 5-FU truyền tĩnh mạch cổ điển và capecitabin uống hoàn toàn tương tự nhau. Do đó, phác đồ phối hợp có capecitabin và oxaliplatin (CAPOX hoặc XELOX) là lựa chọn phù hợp thay thế phác đồ FOLFOX trong điều trị ung thư đại tràng giai đoạn muộn, tuy nhiên phối hợp capecitabin và irinotecan với các phác đồ (XELIRI, CAPIRI) ít được sử dụng vì nguy cơ độc tính tiêu hóa cao đặc biệt trên chủng tộc người Châu Âu và Mỹ. Sự thay thế capecitabin cho 5-FU không làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị trong nhiều nghiên cứu. Tuy nhiên mỗi phác đồ có độc tính và ưu điểm khác nhau. Phác đồ XELOX ít tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa và huyết học, không cần thiết đặt buồng truyền tĩnh mạch trung ương PAC nhưng hội chứng tê bì chân tay nhiều hơn phác đồ FOLFOX. Một dạng khác của 5-FU đường uống là TS-One gồm có 3 hoạt chất khác nhau tegafur, gimeracil, oteracil cũng được đưa vào sử



dụng. Đã có ít nhất 2 nghiên cứu chỉ ra TS-One kết hợp oxaliplatin không khác biệt về kết quả điều trị nhưng giảm độc tính của hội chứng chân tay so với phác đồ XELOX và nghiên cứu SOFT cho kết quả S1-oxaliplatin-bevacizumab không kém hơn phác đồ FOLFOX-bevacizumab [61], [62].

UFT cũng là một dạng 5FU đường uống gồm 2 hoạt chất tegafur và uracil, phân chia theo tỷ lệ 1:4 [63]. Phối hợp UFT với irinotecan (TEGAFIRI) và oxaliplatin (TEGAFOX, UFOX) là 1 trong các lựa chọn được chấp nhận thay thế cho các phác đồ truyền FOLFOX hoặc FOLFIRI.

#### 4.3.2.8. Điều trị sinh học

Hiện nay trong điều trị bước 1 ung thư đại trực tràng di căn có 2 nhóm thuốc điều trị sinh học đã được chấp thuận sử dụng và chứng minh hiệu quả qua nhiều nghiên cứu gồm thuốc kháng tăng sinh mạch (VEGFR: Vascular Epidermal Growth Factor Receptor) và thuốc ức chế phát triển biểu mô (EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor). Việc lựa chọn phác đồ sinh học tối ưu còn nhiều bàn cãi, phụ thuộc nhiều yếu tố như đặc tính sinh học của khối u, nguy cơ độc tính trên từng người bệnh....

##### a) Thuốc ức chế tăng sinh mạch

Bevacizumab là một thuốc kháng thể đơn dòng ức chế yếu tố phát triển tăng sinh mạch nhóm A, hiện tại là thuốc kháng tăng sinh mạch duy nhất được chỉ định trong điều trị bước 1 ung thư đại trực tràng di căn. Sau này có thêm nhiều thuốc kháng tăng sinh mạch ra đời nhưng chủ yếu sử dụng sau khi đã thất bại với các phác đồ bước 1, bước 2 như ziv-aflibercept, regorafenib, ramucirumab....

Nghiên cứu ban đầu N9741 cho thấy bevacizumab kết hợp hóa trị phác đồ IFL giúp cải thiện tỷ lệ đáp ứng (45 so với 35%), thời gian tới khi bệnh tiến triển (20 so với 16 tháng) [32], [58], [59], [64]. Sau này, một loạt các nghiên cứu chứng minh bevacizumab khi được chỉ định phối hợp với phác đồ

hóa trị khác như: FOLFIRI, FOLFOX, XELOX... giúp cải thiện kết quả điều trị ung thư đại trực tràng di căn [65], [66], [67]. Từ năm 2004, hóa trị phối hợp bevacizumab đã trở thành phác đồ được sử dụng trong phần lớn ung thư đại tràng giai đoạn muộn trên thế giới. Các tác dụng không mong muốn thường gặp khi điều trị bevacizumab: protein niệu, cao huyết áp, chảy máu, thủng ruột, chàm liên vết thương, nguy cơ huyết khối động mạch (nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, đột quy....) [66]. Cho đến nay vẫn chưa có chất chỉ điểm dự đoán đáp ứng bevacizumab, lựa chọn điều trị bevacizumab dựa vào nhiều yếu tố nguy cơ độc tính, tình trạng đột biến RAS, tiền sử hoặc dự kiến phẫu thuật. Một số trường hợp chống chỉ định điều trị bevacizumab như: chảy máu số lượng lớn kéo dài (ho máu số lượng > 2,5 mL/lần, xuất huyết tiêu hóa, ra máu âm đạo....), phẫu thuật lớn trong vòng 28 ngày, bệnh nhân có di căn não với nguy cơ xuất huyết cao [7], [68].

#### *b) Thuốc kháng EGFR*

Khi bệnh nhân không có tình trạng đột biến RAS và BRAF, lựa chọn sử dụng thuốc kháng EGFR hay VEGFR bước 1 cũng được đặt ra trong một số nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu FIRE-3 cho thấy với nhóm bệnh nhân không có đột biến gen RAS và BRAF, điều trị bước 1 với hóa trị phác đồ FOLFIRI kết hợp thuốc kháng EGFR (cetuximab) có thể mang lại lợi ích cao hơn khi phối hợp với bevacizumab về tỷ lệ đáp ứng, tuy nhiên sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ chưa có sự khác biệt [69]. Tương tự như vậy nghiên cứu CALGB 80405 điều trị bước 1 FOLFOX- cetuximab không kém hơn FOLFOX-bevacizumab trên các bệnh nhân ung thư đại tràng trái có RAS không đột biến [70].

Nghiên cứu CRYSTAL đánh giá hiệu quả của điều trị bước 1 phác đồ hóa trị FOLFIRI đơn thuần so với kết hợp hóa trị và cetuximab trên 1198 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn cho thấy, với nhóm có k-ras

không đột biến, kết hợp thêm cetuximab giúp cải thiện thời gian sống thêm có ý nghĩa (23,5 so với 20 tháng), sống thêm không tiến triển (9,9 so với 8,4 tháng), và tăng tỷ lệ đáp ứng dẫn đến nhiều bệnh nhân được phẫu thuật cắt gan triệt căn hơn [71]. Ngược lại, các kết quả của phác đồ phối hợp cetuximab với FOLFOX có vẻ ít hiệu quả hơn và các kết quả không thống nhất. Nghiên cứu New EPOC so sánh hiệu quả FOLFOX có/không kết hợp cetuximab trên các bệnh nhân với tổn thương gan di căn có thể phẫu thuật được cho thấy sống thêm không tiến triển ngắn hơn khi phối hợp cetuximab có thể do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu không được chỉ định thường quy với xét nghiệm RAS [5].

Do tình trạng đột biến gen RAS được xác định kháng với điều trị EGFR, do vậy xét nghiệm tình trạng gen RAS/Braf được tiến hành thường quy trước khi chỉ định điều trị cho bệnh nhân với thuốc kháng EGFR. Qua kết quả của các nghiên cứu, hóa trị kết hợp thuốc kháng EGFR như cetuximab hoặc panitumumab trong bước 1 ung thư đại tràng trái di căn có thể là lựa chọn hợp lý. Tuy nhiên với khối u đại tràng phải, ngay cả khi không có đột biến RAS và BRAF, các khuyến cáo vẫn ưu tiên sử dụng bevacizumab kết hợp hóa trị bước 1. Hơn nữa, do thiếu các dữ liệu lâm sàng về độ an toàn và hiệu quả của phối hợp điều trị kháng EGFR với các phác đồ phối hợp 3 thuốc FOLFOXIRI, bevacizumab là một lựa chọn được đặt ra nếu muốn kết hợp với phác đồ này [72]. Hiện nay có 2 loại thuốc kháng EGFR được đưa vào sử dụng trên lâm sàng: cetuximab và panitumumab với hiệu quả tương đương nhau và có thể chuyển đổi được [73].

### *c) So sánh kháng EGFR và bevacizumab kết hợp hóa trị trong điều trị bước 1*

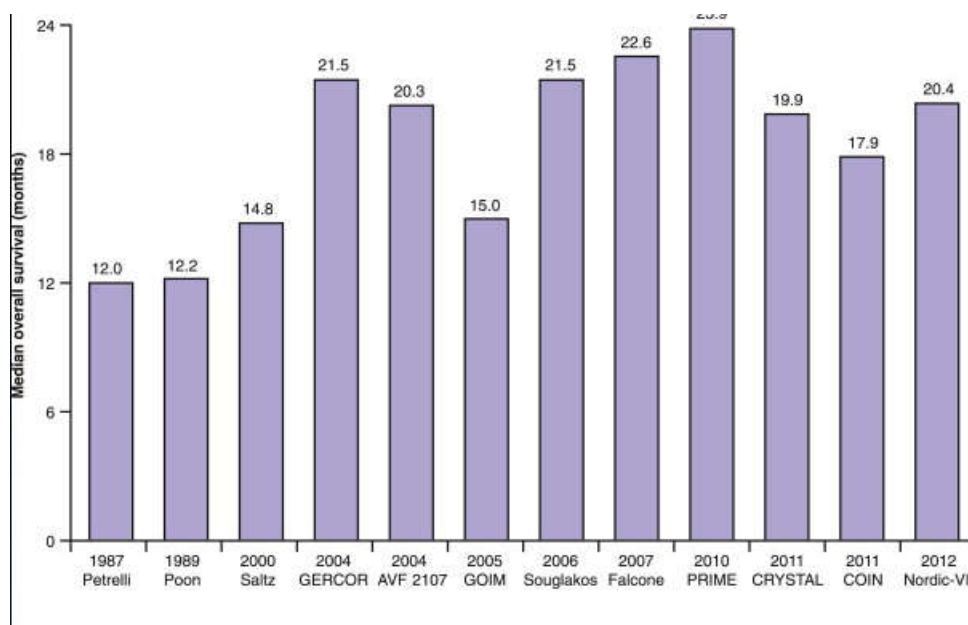
Có 3 nghiên cứu so sánh hiệu quả của hóa trị kết hợp điều trị đích trên nhóm bệnh nhân có ras và braf không đột biến.

- Nghiên cứu FIRE-3, tuyển chọn 735 ung thư đại trực tràng điều trị FOLFIRI với bevacizumab hoặc cetuximab. Trên 400 bệnh nhân có RAS và Braf hoang dại, tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở nhóm điều trị cetuximab (72% > 56%). Thời gian sống thêm trung vị cao hơn (33 so với 25 tháng), sống thêm không tiến triển tương đương nhau (10,3 so với 10,2 tháng) [69].

- Nghiên cứu PEAK, so sánh phác đồ FOLFOX kết hợp panutumumab hoặc bevacizumab điều trị bước 1 trên 285 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn có RAS và BRAF không đột biến. Kết quả cho thấy, panitumumab cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển có ý nghĩa thống kê, sống thêm toàn bộ có xu hướng kéo dài hơn nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (trung vị 31 so với 29 tháng) [74].

- Nghiên cứu CALGB 80405, đánh giá hiệu quả bước 1 FOLFIRI hoặc FOLFOX kết hợp cetuximab hoặc bevacizumab trên 1137 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn có RAS không đột biến. Thời gian sống thêm trung vị không có sự khác biệt (30 so với 29 ở nhóm cetuximab và bevacizumab), tương tự với thời gian sống thêm không tiến triển không có sự khác biệt [70].

Kết quả ban đầu của các nghiên cứu hồi cứu cho thấy với các bệnh nhân RAS không đột biến, thời gian sống thêm kéo dài hơn ở nhóm có u nguyên phát đại tràng trái so với đại tràng phải khi được điều trị cetuximab (sống thêm toàn bộ trung vị là 36,0 so với 31,4 tháng), và bevacizumab cải thiện hơn ở nhóm đại tràng phải (sống thêm toàn bộ trung vị 24,2 so với 16,7 tháng) [75]. Sau này các nghiên cứu tổng hợp cho thấy, với nhóm RAS không đột biến, ung thư đại tràng trái có thời gian sống thêm kéo dài hơn khi được điều trị phối hợp hóa trị và kháng EGFR so với kháng VEGF (hazard ratio (HR)=0,71) [17], [76], [77]. Ngược lại, ung thư đại tràng phải có xu hướng điều trị tốt hơn với bevacizumab (HR=1,3).



***Biểu đồ 1.1: Sống thêm qua các nghiên cứu với các phác đồ khác nhau [78]***

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

##### *- Hóa trị*

Phần lớn các khối u tiến triển sau điều trị bước 1 với FOLFOX (hoặc XELOX) sẽ được điều trị với FOLFIRI khi bệnh tiến triển và ngược lại. Trong nghiên cứu Tournigand C, điều trị lần lượt FOLFOX và FOLFIRI cho kết quả sống thêm đạt 21 tháng vào thời điểm chưa có sự ra đời của các thuốc điều trị sinh học [44], [79].

##### *- Thuốc kháng EGFR*

Với nhóm bệnh nhân không có đột biến gen ras/braf: lựa chọn thuốc kháng EGFR với 2 loại thuốc cetuximab hoặc panitumumab đã được chứng minh có hiệu quả tương đương trong điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn [80], [81]. Với các bệnh nhân tiến triển mà chưa được điều trị cetuximab/ panitumumab, phối hợp kháng EGFR - irinotecan hoặc kháng EGFR đơn trị có thể được lựa chọn. Đặc biệt với các khối u tiến triển nhanh, không đáp ứng với bevacizumab–FOLFOX, phối hợp EGFR và irinotecan có

thể cho kết quả kiểm soát bệnh tốt hơn do kết quả của một số nghiên cứu cho thấy hoạt động chống ung thư cao hơn [73], [82]. Các bệnh nhân tiến triển trong khi điều trị bước 1 bevacizumab và hóa trị có thể tiếp tục điều trị bevacizumab bước 2 (đặc biệt với nhóm có đột biến RAS/BRAF) hoặc chuyển điều trị kháng EGFR kết hợp hóa trị cũng vẫn mang lại lợi ích cho người bệnh [83]. Đối với nhóm bệnh nhân tiến triển sau điều trị bước 1 với cetuximab hoặc panitumumab kết hợp FOLFOX/FOLFIRI, bevacizumab có thể được chỉ định trong điều trị bước 2 với phác đồ hóa trị khác. Nếu bệnh nhân không dung nạp được bevacizumab có thể điều trị hóa trị đơn thuần, không có dữ liệu nghiên cứu nào ủng hộ tiếp tục thuốc kháng EGFR trên bệnh nhân tiến triển sau điều trị bước 1 [84].

- Thuốc kháng tăng sinh mạch

Tiếp tục điều trị thuốc kháng tăng sinh mạch bevacizumab kết hợp hóa trị sau khi tiến triển với điều trị bước 1 được coi là lựa chọn điều trị chuẩn đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có đột biến Ras/braf và u nguyên phát ở đại tràng phải. Lợi ích điều trị tiếp tục bevacizumab sau khi bệnh tiến triển được chứng minh trong nghiên cứu pha III TML, giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ 11,2 tháng so với 9,8 tháng mà không làm tăng độc tính bevacizumab [85].

- Phối hợp hai thuốc điều trị đích

Nghiên cứu pha II BOND-2 tuyển chọn 83 bệnh nhân so sánh cetuximab và bevacizumab có/không kết hợp irinotecan trong điều trị ung thư đại tràng giai đoạn muộn kháng với hóa trị [81]. BOND-2 ghi nhận tăng tỷ lệ đáp ứng ở nhóm điều trị 2 tháng thể kết hợp irinotecan so với nhóm điều trị 2 kháng thể đơn thuần (20 so với 37%), thời gian đến khi bệnh tiến triển (4,9 so với 7,3 tháng), và sống thêm toàn bộ (11,4 so với 14,5 tháng). Dung nạp hóa trị cũng có thể chấp nhận được. Tuy nhiên với nhóm có RAS và BRAF hoang dại, phối hợp 2 thuốc điều trị sinh học bevacizumab kết hợp với thuốc kháng

EGFR vẫn chưa được đưa vào các hướng dẫn thực hành lâm sàng do các kết quả nghiên cứu cho thấy không giúp cải thiện kết quả điều trị và tăng nguy cơ độc tính [86], [87], [88].

- Các thuốc điều trị ung thư đại trực tràng kháng với phác đồ chuẩn

Ziv - aflibercept là thuốc kháng VEGFR, được chấp thuận trong điều trị kết hợp với FOLFIRI ung thư đại tràng giai đoạn muộn qua kết quả nghiên cứu VELOUR thu nhận 1266 bệnh nhân đã kháng với Oxaliplatin tiếp tục điều trị FOLFIRI có/không kết hợp aflibercept (4 mg/kg IV). Thời gian sống thêm trung vị cao hơn ở nhóm phối hợp (13,5 so với 12,1 tháng) [89]. Bệnh nhân được điều trị bevacizumab trước đó không làm ảnh hưởng hiệu quả và độc tính của phác đồ. Độc tính của aflibercept cũng tương tự như các thuốc kháng tăng sinh mạch khác (chảy máu, cao huyết áp, protein niệu, huyết khối động mạch...), tỷ lệ ỉa chảy cao hơn, viêm miệng, hạ bạch cầu có biến chứng, nhiễm khuẩn và mệt mỏi cao hơn ở nhóm bevacizumab dẫn đến nhiều bệnh nhân bỏ điều trị (30 so với 12%).

Ramucirumab cũng là thuốc kháng tăng sinh mạch gắn vào thụ thể VEGFR-2, ức chế sự hoạt động của các thụ thể. Hiệu quả của ramucirumab trong điều trị bước 2 được khẳng định qua nghiên cứu RAISE là nghiên cứu pha III ngẫu nhiên, mù đôi tuyển chọn 1072 bệnh nhân tiến triển sau điều trị bước 1 với oxaliplatin và bevacizumab. FOLFIRI có/không kết hợp ramucirumab (8 mg/kg IV mỗi 2 tuần) cho đến khi bệnh tiến triển, không còn khả năng dung nạp hoặc tử vong [90]. Sống thêm trung vị cao hơn có ý nghĩa ở nhóm điều trị ramucirumab (13,3 so với 11,7 tháng), cũng tương tự với thời gian sống thêm không bệnh.

Regorafenib được chỉ định cho các trường hợp bệnh tiến triển với các phác đồ chuẩn mực như oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab, kháng EGFR (nếu RAS hoang dại) và bệnh nhân vẫn còn khả năng điều trị được.

Regorafenib là tyrosin kinase kháng tăng sinh mạch ức chế thụ thể VEGF 1-3. Vai trò của regorafenib đã được chứng minh trong nghiên cứu CORRECT tuyển chọn 760 bệnh nhân kháng với hóa trị, được điều trị regorafenib 160 mg/ngày liên tục 3 tuần nghỉ 1 tuần hoặc chăm sóc triệu chứng đơn thuần. Regorafenib giúp cải thiện thời gian sống thêm (trung vị 6,4 so với 5 tháng, HR=0,77) [91].

Trifluridine-tipiracil (TAS-102) là hóa chất độc tế bào đường uống, gồm có 2 thành phần ức chế nucleosid trifluridine và tipiracil là chất ức chế thymidine phosphorylase vừa có tác dụng hủy hoại ADN vừa có tác dụng ức chế tạo mạch [92]. Nghiên cứu pha III (RECURSE) trên 800 bệnh nhân kháng hoặc không thể dung nạp được với 5 Fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab, và kháng EGFR nếu kras không đột biến, được điều trị TAS 102 (35 mg/m<sup>2</sup> uống 2 lần/ngày từ ngày 1 - 5 và 8 -12 chu kỳ 28 ngày) hoặc giả dược [93]. Trifluridine-tipiracil tăng thời gian sống thêm (7,1 so với 5,3 tháng), lợi ích đạt được tương tự khi phân tích dưới nhóm với bệnh nhân đã điều trị với regorafenib.

- Điều trị miễn dịch (thuốc ức chế điểm)

Khoảng 3.5 đến 6.5% ung thư đại tràng giai đoạn muộn thuộc nhóm MSI cao và có thiếu hụt MMR. Với nhóm bệnh này thuốc ức chế điểm kháng PD-1 như nivolumab hoặc pembrolizumab có tác dụng với giai đoạn muộn. Qua các nghiên cứu, tỷ lệ đáp ứng với thuốc kháng PD-1 là 30-50% và thời gian đáp ứng khá kéo dài [38], [94].

*d) Đánh giá trong điều trị*

Trong quá trình hóa trị, đánh giá đáp ứng thường được tiến hành mỗi 8-12 tuần bằng thăm khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và chỉ điểm u. Phân loại đáp ứng dựa theo tiêu chuẩn RECIST (tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của khối u đặc) [95].



Tình trạng tăng CEA liên tục thường liên quan đến bệnh tiến triển [96]. Tuy nhiên, theo hướng dẫn điều trị của ASCO 2006, vẫn nên dựa vào tiêu chuẩn RECIST để quyết định thay đổi phác đồ điều trị [97]. Tăng nồng độ CEA do điều trị đặc biệt phác đồ có oxaliplatin có thể xảy ra trong 4-6 tuần đầu sau điều trị, cần phải rất thận trọng khi nhận định kết quả CEA trong khoảng thời gian này [98].

e) Các phác đồ hóa trị trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn

**Bảng 1.1: Các phác đồ hóa trị triệu chứng trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn**

<b>Phác đồ</b>	<b>Liều</b>
FOLFOX4	Ngày 1: Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> TM/2h Ngày 1+2: Leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> TM/2h Ngày 1+2: 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> TM nhanh 5FU 600 mg/m <sup>2</sup> TM 22h
mFOLFOX6	Ngày 1: Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> TM/2h Ngày 1: Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> TM/2h Ngày 1-3: 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> TM nhanh ngày 1 5FU 2400 mg/m <sup>2</sup> TM /46-48h
FOLFIRI	Ngày 1: Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> TM/30-90 phút Ngày 1: Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> TM Ngày 1-3: 5FU 400 mg/m <sup>2</sup> TM nhanh ngày 1 5FU 2400 mg/m <sup>2</sup> TM /46-48h Chu kỳ 2 tuần
CapeOX	Ngày 1: Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> TM/2 giờ Ngày 1-14: Capecitabine 850-1000mg/m <sup>2</sup> /lần, uống 2 lần/ngày Chu kỳ 3 tuần

FOLFOXIRI	<p>Ngày 1: Irinotecan 165 mg/m<sup>2</sup> TM/30-90 phút  Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> TM/2 giờ</p> <p>Ngày 1: Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> TM</p> <p>Ngày 1-3: 5FU 3200 mg/m<sup>2</sup> TM/48h</p> <p>Chu kỳ 2 tuần</p>
LV5FU2 hàng tuần	<p>Ngày 1: Leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> TM/2 giờ</p> <p>Ngày 1: 5FU 500 mg/m<sup>2</sup> TM nhanh sau Leucovorin 1 giờ</p> <p>Ngày 1: 5FU 2600 mg/m<sup>2</sup> TM/24 giờ + Leucovorin 500 mg/m<sup>2</sup> TM</p> <p>Chu kỳ hàng tuần</p>
IROX	<p>Ngày 1: Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> TM/2 giờ</p> <p>Ngày 1: Irinotecan 200 mg/m<sup>2</sup> TM/30-90 phút</p> <p>Chu kỳ 3 tuần</p>
Capecitabine	<p>Ngày 1-14: Capecitabine 850 – 1250 mg/ m<sup>2</sup>, uống 2 lần/ngày</p> <p>Chu kỳ 3 tuần</p>
Phác đồ Roswell Park	<p>Ngày 1, 8, 15,22, 29, 36: Leucovorin 500 mg/m<sup>2</sup> TM/2 giờ</p> <p>Ngày 1, 8, 15,22, 29, 36: 5FU 500 mg/m<sup>2</sup> TM sau Leucovorin 1 giờ</p> <p>Chu kỳ 8</p>
XELIRI	<p>Ngày 1: Irinotecan 250 mg/m<sup>2</sup> TM/30-90 phút</p> <p>Ngày 1-14: Capecitabine 850-1000 mg/m<sup>2</sup>/lần, uống 2 lần/ngày</p> <p>Chu kỳ 3 tuần</p>

Kết bevacizumab	hợp	Ngày 1: Bevacizumab 5 mg/kg TM/30-90 phút (chu kỳ 2 tuần) hoặc Ngày 1: Bevacizumab 7,5 mg/kg TM/30-90 phút (chu kỳ 3 tuần)
Kết hợp (nhóm không có đột biến RAS và BRAF )	hợp	Ngày 1: Cetuximab khởi đầu 400 mg/m <sup>2</sup> TM/2 giờ, sau đó 250 mg/m <sup>2</sup> TM/1 giờ. Chu kỳ hàng tuần hoặc Ngày 1: Cetuximab 500 mg/m <sup>2</sup> TM/2 giờ, chu kỳ 2 tuần.
Kết panitumumab (nhóm không có đột biến RAS và BRAF )	hợp	Ngày 1: Panitumumab 6 mg/kg TM/60 phút. Chu kỳ 2 tuần
Kết ramucirumab (kết hợp FOLFIRI)	hợp	Ngày 1: Ramucirumab 8mg/kg TM/ 60 phút Chu kỳ 2 tuần
Kết hợp aflibercept Regorafenib	Ziv-	Ngày 1: Ziv-aflibercept 4mg/kg TM/1 giờ Chu kỳ 2 tuần Ngày 1-21: Regorafenib 160 mg/ngày. Chu kỳ 28 ngày
Trifluridine tipiracil	+	Ngày 1-5 & ngày 8-12: Trifluridine + tipiracil 35 - 80 mg/m <sup>2</sup> uống 2 lần/ngày Chu kỳ 28 ngày

---

***Một số nghiên cứu hoá trị FOLFOX kết hợp Bevacizumab điều trị ung thư đại tràng giai đoạn muộn***

Hiện nay đã có nhiều nghiên cứu điều trị ung thư đại tràng giai đoạn muộn với phác đồ FOLFOX4/FOLOX6/mFOLFOX6 hoặc CapeOX có/không kết hợp với thuốc kháng tăng sinh mạch 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. Từ các kết quả nghiên cứu có thể đưa ra các kết luận:

- Oxaliplatin đơn trị không có hoạt động kháng u do đó trên lâm sàng không chỉ định oxaliplatin đơn trị.

- Oxaliplatin có tác dụng hiệp đồng với 5FU do đó phần lớn các nhà lâm sàng sử dụng phác đồ phối hợp oxaliplatin và 5FU đường truyền (phác đồ FOLFOX4, FOLFOX6, mFOLFOX6....) hoặc 5FU uống (TS One, capecitabine....). Phối hợp Oxaliplatin với 5FU (phác đồ FOLFOX) cho hiệu quả tương tự phác đồ Irinotecan và 5FU (FOLFIRI) do đó 2 phác đồ đều được chỉ định trong hóa trị bước 1 ung thư đại trực tràng di căn [42].

Kết quả nghiên cứu của A. de Gramont và CS (2007) trên 210 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn với phác đồ FOLFOX4 như sau: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 50,7%; bệnh giữ nguyên là 31,9%; bệnh tiến triển là 10%; còn lại là không theo dõi được [99].

Một số nghiên cứu về vai trò của hoá trị tân bổ trợ phác đồ FOLFOX4 giúp làm giảm giai đoạn bệnh trên các bệnh nhân UTĐTT di căn gan giai đoạn ban đầu không mổ được cho thấy phác đồ có 5FU, leucovorin và oxaliplatin giúp cải thiện thời gian sống thêm và trong một số trường hợp giúp giảm giai đoạn bệnh tạo điều kiện cho phẫu thuật triệt căn được thực hiện (16-51%) [71], [100].

**Bảng 1.2. Kết quả một số nghiên cứu trên thế giới**

<b>Thời gian sống thêm</b>	<b>Bismuth [101]</b>	<b>Giacchetti [102]</b>	<b>N. Baize [103]</b>
Số bệnh nhân được phẫu thuật	53/330 (16%)	77/151 (51%)	11/39 (28%)
PFS (Có phẫu thuật)	42,9 tháng	17 tháng	16 tháng
Thời gian sống thêm trung bình (Có phẫu thuật)	NA	48 tháng	60 tháng
Thời gian sống thêm toàn bộ (Không phẫu thuật)	NA	15,5 tháng	18,5 tháng
Tỷ lệ sống thêm 3 năm (có/không phẫu thuật)	54%/NA	60%/ NA	73%/7%

Nghiên cứu DeGramont, so sánh phác đồ 5 Fluorouracil và leucovorin (FU/LV) có/không kết hợp oxaliplatin (phác đồ FOLFOX4) cho thấy phác đồ FOLFOX4 có tỷ lệ đáp ứng cao hơn (51 so với 22%) và thời gian sống thêm không tiến triển dài hơn (9 so với 6,2 tháng), tuy nhiên chưa có sự khác biệt về thời gian sống thêm trung vị (16,2 so với 14,7 tháng). Hạ bạch cầu độ 3-4 (42 so với 5%) và ỉa chảy (12 so với 5%) gặp nhiều hơn ở nhóm oxaliplatin [71], [99].

#### **Nghiên cứu đánh giá hiệu quả và độc tính bevacizumab**

Bevacizumab là thuốc kháng thể đơn dòng kháng VEGF đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu giúp cải thiện kết quả điều trị khi phối hợp với các phác đồ hóa trị. Bevacizumab kết hợp oxaliplatin và 5FU đã được tiến hành trong nhiều thử nghiệm.

Nghiên cứu pha II TREE-2 tuyển chọn 223 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn điều trị bước 1, sử dụng các phác đồ hóa trị như trong nghiên cứu TREE-1 cho thấy kết hợp bevacizumab với phác đồ có oxaliplatin giúp cải thiện tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm trung vị, tuy nhiên các độc tính liên quan bevacizumab cao hơn ở nhóm điều trị bevacizumab bao gồm: tăng huyết áp, thủng đường tiêu hóa, chậm liền vết thương (n = 3) và biến chứng chảy máu [65].

**Bảng 1.3. Tác dụng không mong muốn của các phác đồ theo TREE 1 và TREE 2**

	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>Hiệu quả</b>						
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
<b>Độc tính</b>						
Nôn/buồn nôn	31	7	24	24	38	21
Ỉa chảy	31	11	26	26	31	19
Hạ BC	53	49	18	19	15	10
HC 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

Nghiên cứu ECOG 3200 tuyển chọn 829 bệnh nhân đã được điều trị phác đồ FOLFIRI, tiếp tục hóa trị với FOLFOX4, bevacizumab đơn trị hoặc FOLFOX4–bevacizumab. Kết quả cho thấy bevacizumab/FOLFOX4 cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển (7,3 so với 4,7 tháng) và thời gian sống thêm toàn bộ 12,9 so với 10,8 tháng) so với nhóm FOLFOX4 và nhóm điều trị bevacizumab đơn thuần kém hơn cả 2 nhóm còn lại [104].

Nghiên cứu NO16966 đánh giá hiệu quả của phối hợp bevacizumab với các phác đồ có oxaliplatin (FOLFOX/XELOX). Nghiên cứu thu nhận 1400 bệnh nhân UTĐTT di căn điều trị hóa chất bước đầu với FOLFOX4 có/không kết hợp Bevacizumab. Kết quả cho thấy việc kết hợp thuốc kháng tăng sinh

mạch giúp tăng thời gian sống thêm không tiến triển (9,4/8 tháng,  $p= 0,003$ ) và thời gian sống thêm toàn bộ (14,5/11,2 tháng,  $p= 0,067$ ) so với nhóm chỉ dùng hóa chất đơn thuần. Mặc dù sự khác biệt này không rõ rệt như trong nghiên cứu đánh giá phối hợp Bevacizumab và IFL (khác biệt 4,4 tháng về thời gian sống thêm không tiến triển) [105], [106], [107], [108].

Trong nghiên cứu pha III ITACa, phối hợp bevacizumab với hóa trị FOLFOX4 không giúp cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển cũng như thời gian sống thêm [109]. Tuy nhiên bệnh nhân được tuyển chọn vào nghiên cứu này không đồng nhất nên có thể ảnh hưởng kết quả nghiên cứu.

Năm 2003, ECOG đã tiến hành nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phác đồ hóa trị bước 2 Bevacizumab kết hợp FOLFOX4 trên 829 bệnh nhân UTĐTT di căn (ECOG 3200) với liều Bevacizumab được sử dụng là 10mg/kg. Kết quả cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ được cải thiện với nhóm dùng kết hợp (12,5 tháng so với 10,7 tháng,  $p=0,0024$ ) và không làm tăng tỷ lệ độc tính độ 3/4. Từ kết quả nghiên cứu này, Bevacizumab đã được đưa vào sử dụng rộng rãi ngay cả điều trị bước đầu trong UTĐTT di căn [110], [111].

#### ***Một số nghiên cứu về hoá trị FOLFOX cho UTĐTT di căn ở Việt Nam***

Phác đồ FOLFOX4 đã được đưa vào sử dụng tại Việt Nam từ 2006 với cả 3 chỉ định điều trị bổ trợ với ung thư đại tràng giai đoạn III và II kèm theo các yếu tố nguy cơ cao, tân bổ trợ với nhóm ung thư di căn gan có tiềm năng phẫu thuật và điều trị triệu chứng ung thư đại tràng giai đoạn muộn.

Năm 2010, tác giả N.T.Huong đã ghi nhận kết quả hóa trị triệu chứng phác đồ FOLFOX4 trên bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của phác đồ FOLFOX4 cho UTĐTT di căn 5,9%; đáp ứng một phần là 35,3%; đáp ứng toàn bộ là 41,2%; bệnh giữ nguyên là 35,3%; bệnh tiến triển là 23,5%. Các tác dụng không mong muốn thường gặp của phác đồ là nôn/buồn nôn, tê bì tay chân, hạ bạch cầu, hạ tiểu cầu [112].

## 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 đến 31/12/2013.

#### 2.2. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi đưa vào nghiên cứu 48 bệnh nhân được điều trị phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 cho ung thư đại tràng giai đoạn muộn thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

#### 2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn

##### 2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Nam hoặc nữ trên 18 tuổi
- Có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến (tại u nguyên phát hoặc tại vị trí di căn).
- Chẩn đoán ung thư đại tràng giai đoạn muộn (tái phát hoặc di căn) không còn khả năng phẫu thuật với một hoặc nhiều thương tổn đích đo được trên thăm khám lâm sàng hoặc với kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh thường quy (chụp XQ hoặc C.T.Scanner, MRI).
- Chưa được 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 đánh giá chức năng gan thận, huyết học trước điều trị ở giới hạn cho phép điều trị:
  - + Bạch cầu tổng  $\geq 3 \times 10^3/\mu\text{L}$ .
  - + Bạch cầu trung tính  $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ .
  - + Tiểu cầu  $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ .



- + Hemoglobin  $\geq 9,0$  g/dL.
- + Billirubin toàn phần  $\leq 1,5$  UNL.
- + Men gan AST/ALT  $\leq 3$  UNL.
- + Creatinin máu  $\leq 1,5$  ULN.

### **2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Bệnh nhân tái phát sau điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ có 5FU trong vòng 6 tháng.

- Đã điều trị phác đồ hỗ trợ có oxaliplatin trước đó.

- Chẩn đoán có di căn não hoặc màng não.

- Bất cứ dấu hiệu nào về bệnh toàn thân nặng hoặc không kiểm soát được (ví dụ: bệnh hô hấp, bệnh tim không ổn định bao gồm cả loạn nhịp, bệnh gan hoặc thận).

- Phẫu thuật lớn bụng hoặc ngực gần đây ( $< 28$  ngày) trước khi tham gia vào nghiên cứu hoặc một thủ thuật được coi là có nguy cơ đáng kể chảy máu. Có vết thương phẫu thuật chưa hoàn toàn lành.

- Xuất huyết đáng kể ( $>30$ ml/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.

- Tiền sử mắc bệnh ác tính khác trừ các bệnh lý được coi như điều trị khỏi như ung thư vú thể thuận lợi đã kết thúc điều trị nội tiết  $>2$  năm, ung thư da đã phẫu thuật triệt căn.

- Bệnh nhân nhân bị tăng huyết áp không kiểm soát được, đang dùng thuốc chống đông máu như aspirin ( $>325$  mg/ngày).

## **2.4. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.4.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng, một nhóm, không đối chứng, mô tả cắt ngang có theo dõi dọc.

### 2.4.2. *Cỡ mẫu nghiên cứu*

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức cho một tỷ lệ của thử nghiệm lâm sàng mô tả cắt ngang (SK Lwanga and S Lemeshow: Sample size determination in Health studies, a practical manual. WHO, Geneva, 1991)

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

Trong đó:

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

$\Delta$ : Khoảng sai lệch mong muốn ( $\Delta = 0,09$ )

$\alpha$ : mức ý nghĩa thống kê = 0,05

Z: giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị ( $\alpha = 0,05$ ) ( $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$ )

Ước tính số lượng bệnh nhân cần cho nghiên cứu:

N = 43 bệnh nhân.

Trên thực tế, chúng tôi lấy toàn bộ bệnh nhân được điều trị phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 từ năm 2011 đến giai đoạn kết thúc thu thập số liệu 2013, số lượng bệnh nhân tham gia là 48 bệnh nhân.

### 2.4.3. *Các bước tiến hành*

- Chọn lựa bệnh nhân: theo tiêu chuẩn nghiên cứu.
- Tiến hành điều trị hóa chất phác đồ bevacizumab (Avastin®) kết hợp FOLFOX4.
- Đánh giá bệnh nhân: Tiến hành trước, sau 3 đợt, sau 6 đợt hóa trị.
- Thu thập các tiêu chuẩn đánh giá:
  - + Lâm sàng
    - Ghi nhận triệu chứng cơ năng: đau, gầy sút cân, các triệu chứng do u nguyên phát hoặc u di căn gây nên.
    - Ghi nhận các tác dụng không mong muốn trong mỗi đợt điều trị như: nôn, buồn nôn, ỉa chảy, tê bì tay chân, phản ứng truyền với oxaliplatin.
    - Ghi nhận tuân thủ điều trị: giảm liều, trì hoãn, ngừng điều trị.
    - Triệu chứng thực thể: hạch ngoại vi, khối u ổ bụng, huyết áp.

+ Xét nghiệm

- Công thức máu trước mỗi đợt điều trị: đánh giá độc tính trên hệ tạo huyết như giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu ....
- Sinh hóa máu trước mỗi đợt điều trị: đánh giá độc tính ngoài hệ tạo huyết như chức năng gan, thận.
- Xét nghiệm CEA trước điều trị, sau mỗi 3 chu kỳ điều trị hoặc khi có triệu chứng bất thường: góp phần đánh giá đáp ứng điều trị (tổn thương không phải đích).

+ Chẩn đoán hình ảnh sau mỗi 3 chu kỳ điều trị hoặc khi có triệu chứng bất thường. Tùy thuộc vào từng giai đoạn và vị trí di căn, chỉ định là xét nghiệm như: siêu âm, chụp phổi, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, ổ bụng, tiểu khung, chụp cộng hưởng từ.

- Đánh giá dung nạp điều trị.

- Đánh giá đáp ứng điều trị (theo RECIST 1.1).

- Theo dõi sau kết thúc 6 chu kỳ điều trị phác đồ bevacizumab và FOLFOX4. Thời gian theo dõi 2-3 tháng/lần ghi nhận:

+ Tình trạng điều trị (bước 2, bước 3...), 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/viết thư hỏi thông tin.

- Độc tính điều trị (theo CTCAE của WHO 2001).

- Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ.

- Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng thời gian sống thêm theo test phân

tích log-rank và mô hình hồi quy đa biến COX

+ Tuổi (< 60 và ≥ 60 tuổi).

+ Nồng độ CEA (<30 và ≥30 ng/mL).

+ Độ ác tính qua chẩn đoán độ mô học (biệt hóa cao và biệt hóa kém).

- + 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 và có di căn ngoài gan).
- + Đáp ứng điều trị (có đáp ứng và không đáp ứng).

#### 2.4.4. Phương pháp và công cụ thu thập các chỉ số nghiên cứu

Thông số	Cách thu thập	Tiêu chuẩn đánh giá
Tuổi	HSBA	
Giới	HSBA	
TC cơ năng	HSBA	Thang điểm đau theo NRS-11 (0-10)
Đau		
Hệ tiêu hóa		Độc tính theo phân độ của WHO CTCAE
Thần kinh ngoại vi		
TC thực thể	HSBA	Đo KT tổn thương: compa, thước dây
Hạch ngoại vi		
Khối u ổ bụng		Phân độ dịch ổ bụng, màng phổi theo WHO
Dịch ổ bụng – MP		
Tổn thương đích (gan, phổi, hạch...)	HSBA/ phim chụp	Siêu âm – XQ Chụp cắt lớp – MRI
Chỉ điểm u CEA	HSBA	Máy Cobas
Đánh giá đáp ứng		
CR	Theo công thức	Tiêu chuẩn RECISTs 1.1
PR	(kích thước trước và sau điều trị 3	
Bệnh ổn định	đợt, 6 đợt)	
Bệnh tiến triển		
Độc tính điều trị	HSBA	Theo phân độ CTCAE
Dung nạp		
Hệ tạo huyết		
Ngoài hệ tạo huyết		
Tuân thủ điều trị	HSBA	Ghi nhận các nguyên nhân giảm liều, trì hoãn điều trị
Trì hoãn		
Giảm liều		
Ngừng điều trị		
Sống thêm		
PFS	HSBA hoặc	Theo công thức
OS	hỏi thông tin	

### 2.4.5. Các tiêu chuẩn, chỉ tiêu áp dụng trong nghiên cứu

#### 2.4.5.1. Đánh giá toàn trạng theo WHO (Bảng 1- Phụ lục)

#### 2.4.5.2. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc theo RECIST phiên bản 1.1

- Tổng thương đo được là các tổn thương có thể xác định được ít nhất chính xác một kích thước trên lâm sàng và cận lâm sàng:

+ Lâm sàng: tổn thương thăm khám được có kích thước lớn nhất  $\geq 10$  mm (sử dụng compa, thước dây).

+ Chụp cắt lớp vi tính: Kích thước tổn thương lớn nhất  $\geq 10$  mm (độ dày các slide  $< 5$  mm).

+ Chụp XQ thường hoặc siêu âm: Kích thước tổn thương lớn nhất  $\geq 20$  mm

- Tổn thương không đo được:

+ Nhiều tổn thương nhỏ kích thước dưới 10 mm

+ Tổn thương xương không kèm xâm lấn phần mềm

+ Dịch ổ bụng, dịch màng phổi, dịch màng tim

+ Tổn thương trên lâm sàng có kích thước dưới 10 mm

+ Chất chỉ điểm u trong máu (CEA).

- Cách tính sự thay đổi tổn thương:

Lấy tổng đường kính lớn nhất các tổn thương đo được (tối đa 4 tổn thương). Nếu có trên 4 tổn thương, cần đánh dấu vị trí tổn thương giữa các lần đánh giá để đảm bảo đo cùng một vị trí tổn thương trước và sau điều trị.

Công thức:

$\frac{\text{Tổng ĐK lớn nhất trước điều trị} - \text{Tổng ĐK lớn nhất sau điều trị}}{\text{Tổng ĐK lớn nhất trước điều trị}} \times 100\%$
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

+ Đáp ứng hoàn toàn: Tổn thương đích biến mất hoàn toàn sau điều trị.

+ Đáp ứng một phần: Giảm trên 30% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất các tổn thương ban đầu.

+ Bệnh giữ nguyên: Không có đủ tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng một phần và cũng không đủ tiêu chuẩn đánh giá bệnh tiến triển so với tổng đường kính lớn nhất ở mức thấp nhất từ lúc bắt đầu điều trị.

+ Bệnh tiến triển: Tăng ít nhất 20% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất các tổn thương được ghi nhận từ lúc bắt đầu điều trị.

- Khi phối hợp cả tổn thương đích và tổn thương không đích, đáp ứng được kết luận theo bảng

TT đích	TT không đích	TT mới	Đáp ứng chung
ĐUHT	ĐUHT	Không	ĐUHT
ĐUHT	Không ĐUHT & không tiến triển	Không	ĐUMP
ĐUMP	Không tiến triển/không đánh giá	Không	ĐUMP
Ổn định	Không tiến triển	Không	Bệnh ổn định
Tiến triển	Bất kỳ	Có/không	Bệnh tiến triển
Bất kỳ	Tiến triển	Có/không	Bệnh tiến triển
Bất kỳ	Bất kỳ	Có	Bệnh tiến triển

#### 2.4.5.3. Một số định nghĩa về thời gian sống thêm

<b>Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) – tháng</b>	Thời gian từ khi bắt đầu được điều trị cho đến khi tử vong do bất kỳ nguyên nhân gì.
<b>Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS)</b>	Thời gian từ khi bắt đầu điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong (nếu chưa có tiến triển).
<b>Thời gian cho đến khi bệnh tiến triển (TTP)</b>	Thời gian từ khi chẩn đoán cho đến khi xác định bệnh tiến triển, không bao gồm tử vong.
<b>Thời gian cho đến khi thất bại với điều trị (TTF)</b>	Thời gian từ khi có đáp ứng với điều trị cho đến khi ngừng điều trị vì bất kỳ nguyên nhân nào bao gồm: bệnh tiến triển, độc tính điều trị, tử vong.
<b>Thời gian đáp ứng (DoR)</b>	Thời gian kể từ khi kết thúc điều trị cho đến khi bệnh tiến triển.

#### 2.4.5.4. Công thức tính sống thêm

Ngày điều trị được xác định ngày 1 chu kỳ I của phác đồ Bevacizumab - FOLFOX4.

*Thời gian sống thêm toàn bộ OS (tháng)*

Bệnh nhân còn sống

$$OS \text{ (tháng)} = (\text{ngày còn thông tin cuối} - \text{ngày điều trị})/30,45$$

Bệnh nhân chết

$$OS \text{ (tháng)} = (\text{ngày chết} - \text{ngày điều trị})/30,45$$

*Thời gian sống thêm không tiến triển PFS (tháng)*

Bệnh nhân chưa có bằng chứng bệnh tiến triển

$$PFS \text{ (tháng)} = (\text{ngày còn thông tin cuối} - \text{ngày điều trị})/30,45$$

Bệnh nhân có bằng chứng bệnh tiến triển

$$PSF \text{ (tháng)} = (\text{ngày có tiến triển} - \text{ngày điều trị})/30,45$$

2.4.5.4. *Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của hoá chất*: dựa theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới (WHO) - Bảng phụ lục

2.4.5.5. *Đánh giá độc tính thần kinh*: dựa vào tiêu chuẩn đánh giá độc tính và tác dụng không mong muốn của hóa chất của Viện ung thư quốc gia Mỹ (phiên bản 3.0)

- Độ 1: Không triệu chứng; mất phản xạ gân sâu hoặc dị cảm (bao gồm cảm giác kim châm) nhưng không ảnh hưởng chức năng.

- Độ 2: Thay đổi cảm giác hoặc dị cảm (bao gồm cảm giác kim châm), ảnh hưởng chức năng, nhưng không cản trở sinh hoạt.

- Độ 3: Thay đổi cảm giác hoặc dị cảm đầu chi gây ảnh hưởng đến sinh hoạt.

- Độ 4: Tàn tật.

- Độ 5: Tử vong.

2.4.5.6. *Phản ứng truyền*

- Độ 1: Cảm giác nóng bừng mặt thoáng qua, sốt < 38°C.

- Độ 2: Nổi ban, sẩn đỏ, nóng mặt, khó thở, sốt > 38°C.

- Độ 3: Co thắt phế quản có triệu chứng, hạ huyết áp, cần can thiệp đường truyền tĩnh mạch.

- Độ 4: Sốc phản vệ.

- Độ 5: Tử vong.

2.4.5.7. *Độc tính khác liên quan bevacizumab (phụ lục)*

2.4.5.8. *Đánh giá thang điểm đau*

<b>Điểm</b>	<b>Mức đau</b>
0	Không đau
1-3	Đau nhẹ (ít ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày)
4-6	Đau vừa (ảnh hưởng rõ đến hoạt động hàng ngày)
7-10	Đau nặng (tàn tật, không tự sinh hoạt hàng ngày)

2.4.5.9. *Phân độ tràn dịch màng bụng*

- Độ 1: tràn dịch 1 (+), chỉ thấy trên siêu âm và chụp cắt lớp ổ bụng
- Độ 2: tràn dịch 2(+), có thể phát hiện được do bụng căng to
- Độ 3: tràn dịch 3 (+), thấy rõ ràng và nghiệm pháp tràn dịch (+)

2.4.5.10. *Phân độ tràn dịch màng phổi*

- Tràn dịch ít (200-300 mL), đau nhẹ bên tràn dịch, không khó thở, có thể nằm ngửa đầu thấp được, có khuynh hướng nghiêng bên lành để tránh đau.
- Tràn dịch trung bình (700-1500mL), có khó thở nhẹ, phải nằm nghiêng bên đau.
- Tràn dịch nhiều, khó thở nhiều, phải ngồi, thở nhanh nông.

2.4.5.11. *Phác đồ sử dụng trong nghiên cứu Avastin- FOLFOX4*

<b>Tên thuốc</b>	<b>Ngày</b>	<b>Liều lượng</b>	<b>Dung dịch truyền</b>	<b>SL dịch (mL)</b>	<b>TG truyền</b>
Avastin	1	5 mg/kg	Natriclorua 0,9%	250	60-90 ph
Oxaliplatin	1	85 mg/m <sup>2</sup>	Glucose 5%	250	2 giờ
Calciumfolinat	1+2	200mg/m <sup>2</sup>	Glucose 5%/ Natriclorua 0,9%	250	2 giờ
5FU	1+2	400mg/m <sup>2</sup>	Glucose 5%/ Natriclorua 0,9%	Vừa đủ	15 phút
5FU	1+2	60 mg/m <sup>2</sup>	Glucose 5%/ Natriclorua 0,9%	Vừa đủ	22 giờ

Chu kỳ 2 tuần. Một chu kỳ tương đương 2 lần truyền



#### 2.4.5.12. Cách pha chế và bảo quản thuốc

Bevacizumab sẽ được bảo quản, pha chế và sử dụng theo thông tin trên nhãn thuốc và thực hành lâm sàng chuẩn. Lọ nhỏ đựng bevacizumab phải để tủ lạnh ở nhiệt độ 2 – 8°C (36 -46°F) và bảo vệ tránh ánh sáng.

Bevacizumab (Avastin®) có 2 chế phẩm loại 100 mg và 400 mg. Trước khi truyền, thuốc được pha trong dung dịch Natriclorua 0,9% 250 mL với liều 5 mg/kg cân nặng. Dung dịch pha loãng Bevacizumab phải được kiểm tra bằng mắt xem có chất đặc biệt và sự biến màu trước khi dùng. Dung dịch Bevacizumab để tiêm truyền có thể bảo quản ở 2 – 8°C (36 -46°F) trong tối đa 8 giờ. Không được dùng hoặc trộn lẫn thuốc tiêm truyền Bevacizumab với dung dịch dextrose và không được dùng thuốc tiêm truyền này để tiêm tĩnh mạch.

Bevacizumab sẽ được dùng theo thực hành lâm sàng chuẩn. Liều Bevacizumab ban đầu sẽ được truyền tĩnh mạch trong 90 phút. Nếu lần tiêm truyền đầu tiên được dung nạp tốt, lần thứ hai có thể thực hiện trong 60 phút. Nếu lần tiêm truyền 60 phút được dung nạp tốt, tất cả các lần truyền tiếp sau có thể thực hiện trong 30 phút. Bevacizumab sẽ được dùng ở ngày 1, chu kỳ mỗi 2 tuần một lần.

Phác đồ FOLFOX4 trong nghiên cứu này bao gồm:

Oxaliplatin gồm nhiều biệt dược khác nhau (eloxatin 100 mg, eloxatin 50 mg, DBL-oxaliplatin 100 mg, DBL-oxaliplatin 50 mg, sindoxplatin 100 mg, sindoxplatin 50 mg, oraxacin 100 mg, oraxacin 50 mg.....) được sử dụng tùy thuộc tình trạng sẵn có của khoa Dược cung cấp tại thời điểm điều trị. Oxaliplatin tương kỵ với dung dịch kiềm. Do đó pha loãng oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> da với Glucose 5% 250-500 mL ngày 1 của mỗi chu kỳ trong vòng 2h sau khi kết thúc avastin.

Leucovorin 400mg/m<sup>2</sup> (hoặc chế phẩm acid folinic tương đương) tiêm truyền tĩnh mạch trong 2 giờ ở ngày 1. Leucovorin hoặc calcium folinat là

thuốc giúp làm giảm tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa của 5FU và tăng hiệu quả gây độc tế bào khi kết hợp 5FU, do đó luôn được truyền trước 5FU với liều 100-200 mg/m<sup>2</sup> vào ngày 1 và ngày 2 của liệu trình điều trị. Calcium folinat có thể được pha trong dung dịch đẳng trương Natriclorua 0,9% hoặc Glucose 5%, truyền trong 2h.

5FU 400mg/ m<sup>2</sup> bolus tĩnh mạch sau khi hoàn thành tiêm Oxaliplatin ở ngày 1 tiếp theo ngay bởi việc tiêm truyền tĩnh mạch liên tục 5-FU 1600mg/m<sup>2</sup> trong 44 giờ. 5FU gồm có 2 phương thức truyền: 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> pha loãng trong 100 ml huyết thanh đẳng trương (Natriclorua 0,9% hoặc Glucose 5%) tiêm tĩnh mạch (bolus) trong 10-15 phút vào ngày 1 và ngày 2 của phác đồ, tiêm tĩnh mạch giúp đạt ngưỡng nồng độ 5FU cao trong máu sau đó chuyển sang truyền duy trì tĩnh mạch 5FU 600 mg/m<sup>2</sup> trong 22 giờ vào ngày 1 và 2 của phác đồ để duy trì nồng độ này (có thể sử dụng bơm tự động “easy pump”).

Để đảm bảo thời gian truyền chính xác và giảm thiểu các tác dụng không mong muốn viêm tĩnh mạch ngoại vi, thoát mạch do hóa trị, bệnh nhân thường được khuyên đặt buồng truyền tĩnh mạch trung ương (PAC) và sử dụng bơm truyền tự động easy-pump.

#### Điều trị hỗ trợ

Oxaliplatin mặc dù là thuốc thuộc nhóm muối platinum nhưng nguy cơ gây suy thận không cao nên không có khuyến cáo phải truyền dịch trước.

Do nguy cơ phản ứng truyền với oxaliplatin có thể xảy ra nên khuyến cáo truyền thuốc chậm trong 30 phút đầu và theo dõi sát bệnh nhân. Nếu sau 30 phút không có phản ứng bất thường, có thể truyền tốc độ nhanh hơn đảm bảo thời gian truyền oxaliplatin trong 2h. Khi có phản ứng truyền xảy ra, tùy thuộc mức độ phản ứng sẽ có xử trí và theo dõi theo khuyến cáo:

- Phản ứng xảy ra ở mức nhẹ - vừa (rối loạn vận mạch ngoại vi, co thắt thanh quản, rét run, hạ huyết áp nhẹ....), không kèm rối loạn huyết động, có thể tạm dừng truyền cho đến khi bệnh nhân hồi phục và bắt đầu truyền lại với tốc độ truyền chậm hơn. Các lần truyền sau nên được sử dụng phác đồ chống sốc với dimedrol và dexamethasone.

- Phản ứng mức độ nặng (độ 3,4) biểu hiện co thắt khí phế quản, ban ngoài da, hạ huyết áp, rối loạn huyết động. Trường hợp này cần ngừng truyền ngay oxaliplatin. Tùy thuộc mức độ sốc có thể cân nhắc sử dụng lại hoặc ngừng oxaliplatin vĩnh viễn.

- Sốc phản vệ: Biểu hiện tình trạng sốc, rối loạn huyết động, người bệnh cần được hồi sức tích cực, theo phác đồ sơ cứu điều trị sốc phản vệ của Bộ Y tế, bệnh nhân cần được tiêm bắp ngay Adrenalin 10 mg x ½ ống. Thuốc gây sốc cần được ngừng vĩnh viễn.

Phác đồ gây nôn mức độ trung bình, khuyến cáo sử dụng phác đồ chống nôn bậc 2 (Ondasetron 16-32 mg/ngày kết hợp dexamethasone 4-8 mg/ngày tiêm tĩnh mạch). Trong trường hợp bệnh nhân nôn nhiều có thể sử dụng chống nôn bậc 3 có kết hợp thuốc hướng thần.

#### *2.4.5.13. Thời gian điều trị*

Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 được sử dụng đến đủ 12 liệu trình. Sau đó bệnh nhân có thể chuyển sang pha điều trị duy trì hoặc điều trị các bước tiếp theo với các phác đồ được áp dụng tại bệnh viện K hiện nay. Mặc dù là giai đoạn muộn, ngay cả khi bệnh nhân vẫn đáp ứng với điều trị, phác đồ có oxaliplatin vẫn khuyến cáo nên dừng lại sau 6 chu kỳ để giảm nguy cơ độc tính thần kinh độ 3-4 có thể xảy ra vì độc tính này hồi phục rất khó khăn kéo dài, gây ảnh hưởng chất lượng cuộc sống của người bệnh.

#### 2.4.5.14. Thay đổi liều trong quá trình điều trị

- Bevacizumab: Liều Bevacizumab được sử dụng là 5 mg/kg. Không có khuyến cáo giảm liều trong quá trình điều trị. Nếu bệnh nhân xuất hiện các biến chứng nghiêm trọng không kiểm soát được, Bevacizumab có thể tạm thời ngừng điều trị cho tới khi độc tính hồi phục. Ngừng điều trị vĩnh viễn bevacizumab nếu bệnh nhân có các biến chứng nặng gây ảnh hưởng tính mạng:

- + Thủng đường tiêu hóa
- + Chảy máu độ 3-4
- + Tắc mạch độ 4
- + Tăng huyết áp độ 4 không kiểm soát được bằng thuốc

- Hóa trị độc tế bào: Theo phân độ độc tính của tổ chức YTTG khi bệnh nhân xuất hiện Tạm thời trì hoãn điều trị khi bệnh nhân xuất hiện các độc tính độ 3, 4. Tiếp tục điều trị nếu độc tính ở mức độ 3/4 được hồi phục: hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu, ỉa chảy. Tùy thuộc tình trạng và các biến chứng do độc tính gây ra có thể cân nhắc giảm liều hóa trị trong các lần điều trị tiếp theo.

Ngoại trừ các tác dụng không mong muốn như: rụng tóc, mệt mỏi, buồn nôn- nôn có thể kiểm soát được với thuốc chống nôn, các độc tính độ 3-4 khác cũng cần được hồi phục hoàn toàn trước khi tiếp tục điều trị và cân nhắc việc giảm liều cho các đợt hóa trị sau.

Bệnh nhân được kiểm tra xét nghiệm máu trước mỗi chu kỳ điều trị và đợt điều trị tiếp theo sẽ trì hoãn cho tới khi độc tính hồi phục.

Xử trí các độc tính nếu bệnh nhân có các độc tính lớn hơn độ 2. Cụ thể phác đồ điều trị như sau:

+ Độc tính hạ bạch cầu hạt độ 3 không biến chứng nhiễm khuẩn: Tiêm thuốc kích thích phát triển dòng bạch cầu hạt (G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor) và kháng sinh dự phòng đường uống. Điều trị đợt tiếp theo đủ liều khi bạch cầu hạt hồi phục dưới mức độ 2.

+ Độc tính hạ bạch cầu độ 3 có biến chứng sốt hoặc hạ bạch cầu hạt độ 4: Tiêm thuốc kích thích phát triển dòng bạch cầu hạt (G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor) và kháng sinh phổ rộng đường truyền tĩnh mạch (Cephalosporin thế hệ 3) dự phòng nhiễm khuẩn ngay cả khi không có bằng chứng ổ nhiễm khuẩn. Điều trị đợt tiếp theo khi bạch cầu hạt hồi phục về dưới mức độ 2 và xét khả năng giảm liều hóa chất xuống 75% nếu hạ bạch cầu độ 3 có biến chứng/ độ 4 hai lần liên tiếp. Sau khi giảm liều nếu vẫn xuất hiện các tác dụng hạ bạch cầu hạt độ 3-4, cân nhắc ngừng điều trị oxaliplatin.

+ Hạ tiểu cầu độ 3, trì hoãn điều trị đến khi tiểu cầu  $>100$  G/L. Xét giảm liều Oxaliplatin xuống 75% và giữ nguyên liều 5FU nếu xuất hiện hạ tiểu cầu độ 4 hoặc độ 3 hai đợt điều trị liên tiếp.

+ Biến chứng thần kinh ngoại vi: khi xuất hiện độc tính thần kinh độ 3 xét giảm liều oxaliplatin 75%, không xét tăng liều trở lại do đây là độc tính tích lũy. Ngừng vĩnh viễn oxaliplatin nếu có độc tính thần kinh độ 4. Một khi độc tính thần kinh độ 3-4 đã xảy ra, triệu chứng rất khó và rất lâu hồi phục. Do vậy trong phần lớn các trường hợp, các nhà lâm sàng quyết định ngừng oxaliplatin sau 12 lần truyền (6 chu kỳ) trước khi các triệu chứng thần kinh độ 3-4 xảy ra.

## 2.5. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu và phân tích sống thêm bằng phương pháp ước lượng xác suất, xuất hiện của các sự kiện theo Kaplan Meyer với phần mềm SPSS.

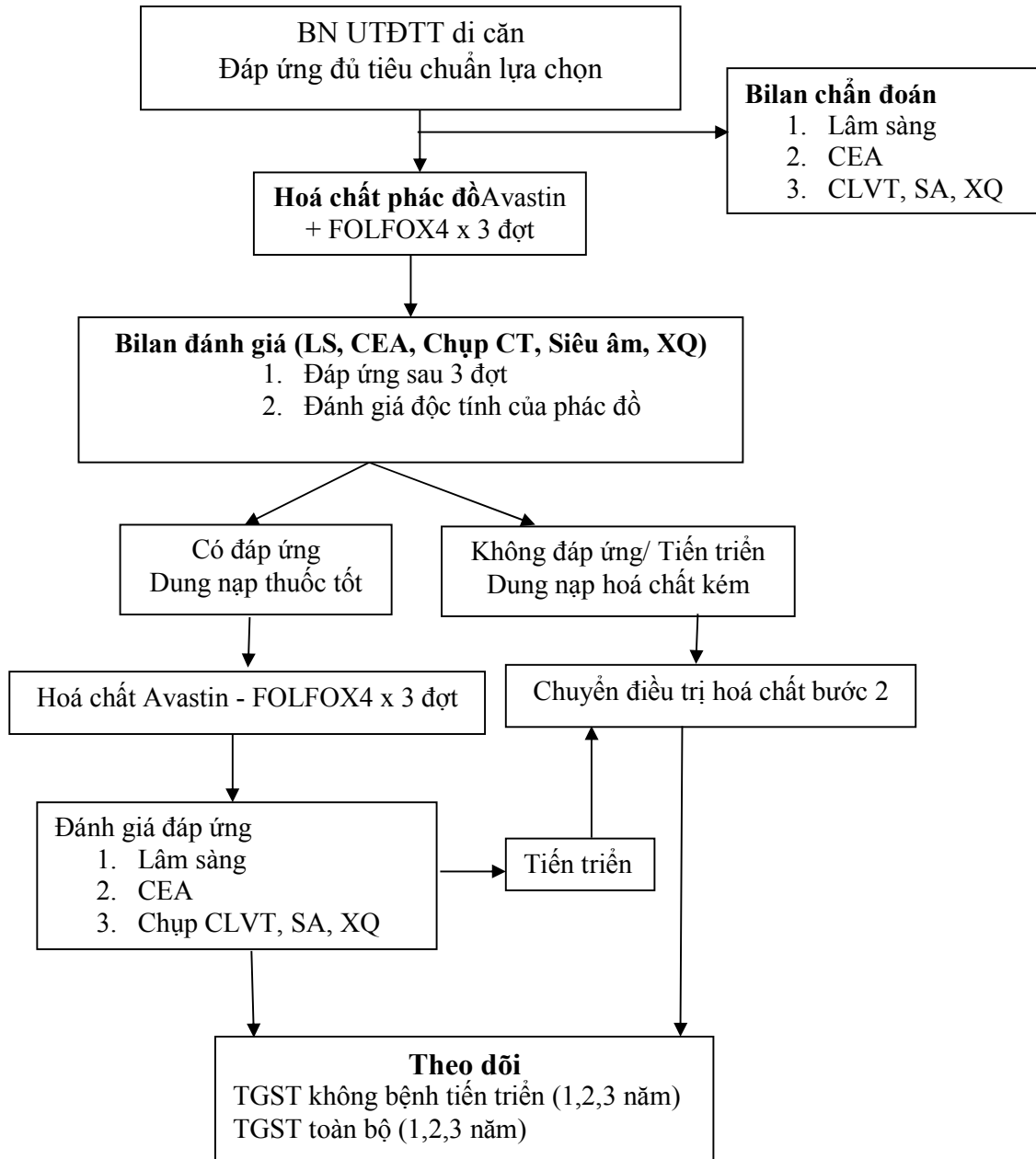
Dùng test log-rank để đánh giá sự khác biệt giữa các đường ước tính thời gian sống thêm sau điều trị.

Sử dụng phương pháp phân tích đa biến theo phương trình hồi quy Cox để đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố tiên lượng đến kết quả điều trị.

Dùng test  $\chi^2$  để kiểm định ý nghĩa thống kê khi so sánh các tỷ lệ và ước tính nguy cơ OR.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị p của kiểm định  $< 0,05$ .

## 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
Đau bụng	17	35,4
Gầy sút cân	7	14,6
Rối loạn tiêu hóa	10	20,8
Ỉa máu	2	4,2
<b>Triệu chứng thực thể</b>		
Không triệu chứng	39	81,2
Hạch trên đòn	1	2,1
U ổ bụng	1	2,1
Dịch ổ bụng	4	8,3
Bán tắc ruột	3	6,2
<b>Điểm toàn trạng (PS)</b>		
PS=0	33	68,8
PS=1	15	31,2

Nhận xét: Tỷ lệ nam/nữ là 1,8. Đau bụng (35,4%) và rối loạn tiêu hóa (20,8%) là các triệu chứng thường gặp. Thể trạng bệnh nhân 68,8% PS 0, không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu là PS 2.

**Bảng 3.2. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu**

Thông số	Giá trị n	%
<b>Nồng độ CEA (ng/mL)</b>		
≤ 5	11	22,9
5 < CEA < 30	16	33,3
≥ 30	21	43,8
<b>Độ mô học</b>		
AC biệt hóa rõ	2	4,2
AC biệt hóa vừa	21	43,8
AC kém biệt hóa	17	35,4
Thể nhầy	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
<b>Số lượng tạng di căn</b>		
≤ 2 vị trí	31	64,6
> 2 vị trí	17	35,4
<b>Vị trí di căn</b>		
Hạch ổ bụng	7	10,8
Gan	26	40,0
Phổi	6	9,2
Phúc mạc	7	10,8
Hạch ngoại vi	9	13,8
U buồng trứng	4	6,2
Tuyến thượng thận	1	1,5
Thành bụng	1	1,5
Khác	4	6,2

Nhận xét: 22,9% có CEA ở mức bình thường mặc dù ở giai đoạn muộn. Tỷ lệ đột biến Kras trong nghiên cứu là 33,3%. Di căn gan gặp nhiều nhất (40,0%).

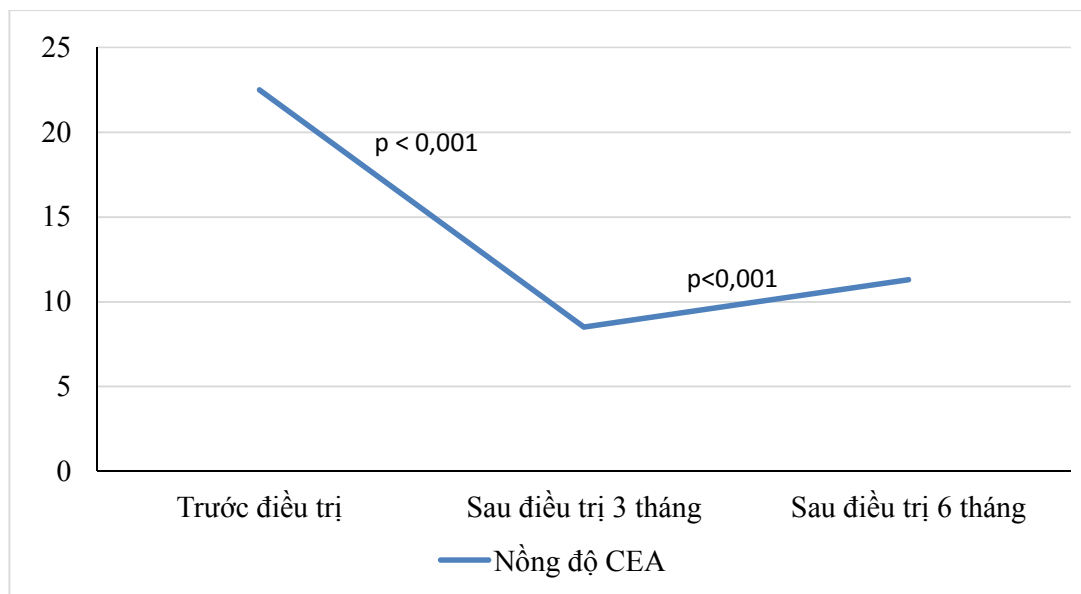


### 3.2. Đáp ứng sau điều trị

#### 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



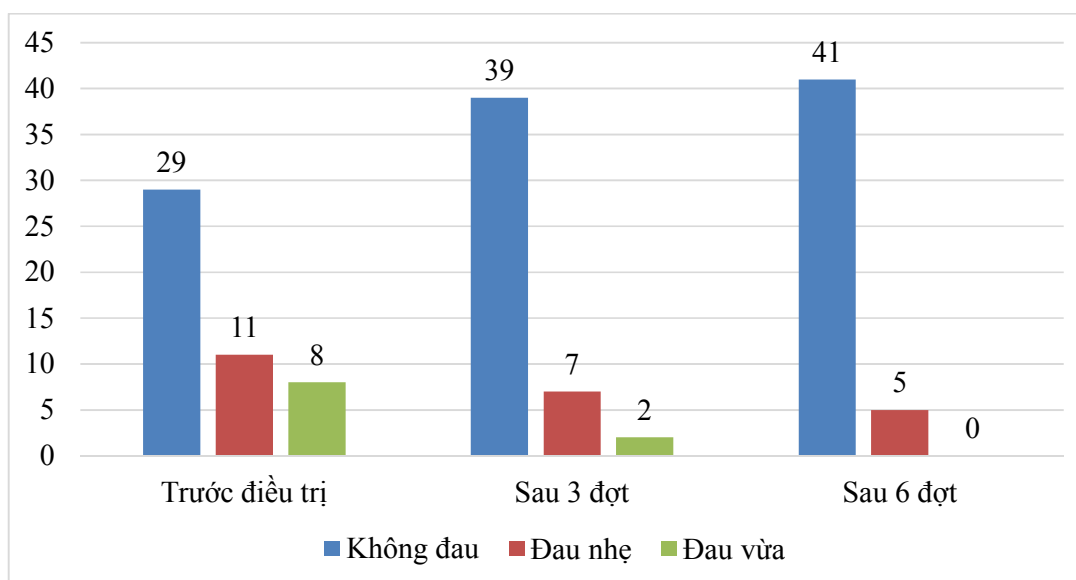
**Biểu đồ 3.1. Thay đổi CEA sau điều trị**

Nhận xét: 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 là có ý nghĩa thống kê.

### 3.2.2. Đáp ứng đau sau điều trị

**Bảng 3.4. Đáp ứng đau sau điều trị**

Mức độ đau	Trước ĐT	Sau ĐT 3 đợt	Sau ĐT 6 đợt
	% (n)	% (n)	% (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

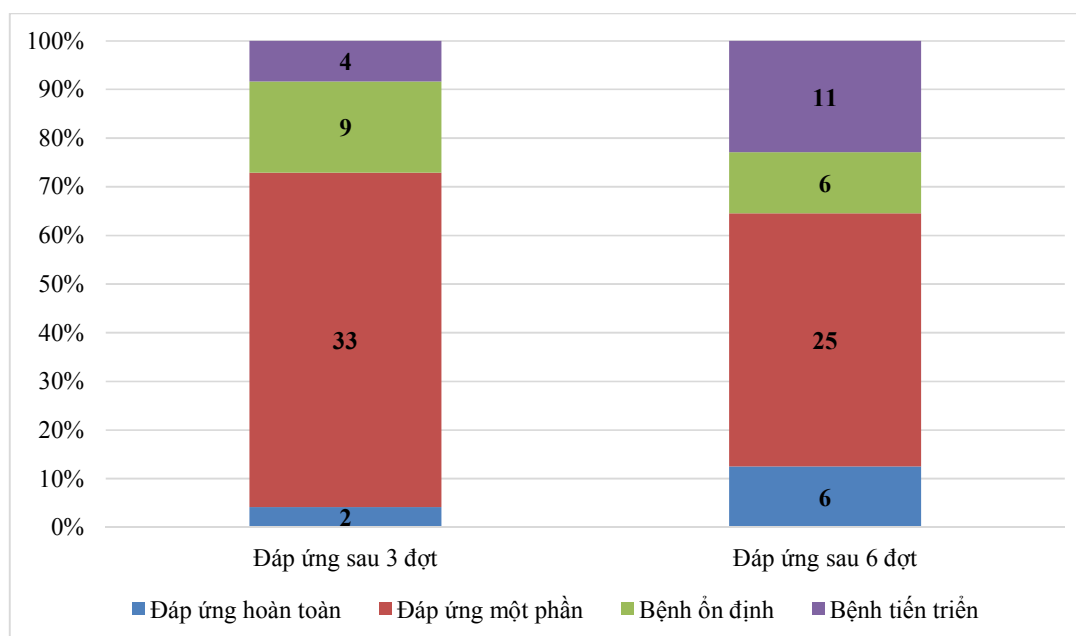


**Biểu đồ 3.2. Đáp ứng đau sau điều trị**

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có đau trước điều trị là 39%. Sau điều trị 3 đợt và 6 đợt, tỷ lệ không đau tăng từ 60% lên 81% và 85% sau điều trị 3,6 đợt. Đặc biệt không có bệnh nhân đau nặng trong suốt quá trình điều trị.

**Bảng 3.5. Đáp ứng điều trị theo RECIST**

Đáp ứng điều trị	Sau 3 đợt	Sau 6 đợt
	(n=48)	(n=48)
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)
	Sau 3 đợt	Sau 6 đợt
Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR)	72,9 (35)	68,8 (33)
Tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR)	91,7 (44)	87,5 (42)

**Biểu đồ 3.3. Đáp ứng điều trị theo RECIST**

Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát bệnh sau điều trị 3 tháng là 91,7% và sau 6 tháng 87,5% 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.

### 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	Số bệnh nhân
	% (n =1050)	% (n = 48)
<b>Buồn nôn</b>		
Không buồn nôn	84 (881)	18,8 (9)
Buồn nôn độ 1	14,5 (153)	68,8 (33)
Buồn nôn độ 2	1,5 (16)	12,5 (6)
<b>Nôn</b>		
Không nôn	85,2 (895)	31,2 (15)
Nôn độ 1-2	8,1 (85)	58,3 (28)
Nôn độ 3-4	6,7 (70)	10,4 (5)
<b>Ỉa chảy</b>		
Không ỉa chảy	89,3 (937)	56,3 (27)
Ỉa chảy độ 1-2	9,2 (97)	33,3 (16)
Ỉa chảy độ 3-4	1,5 (16)	10,4 (5)
<b>Thần kinh</b>		
Không có biến chứng thần kinh	87,9 (1050)	47,9 (23)
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)

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa thường gặp buồn nôn chiếm 80,3%, nôn chủ yếu độ 1-2 gặp 58,3%, ỉa chảy độ 1-2 là 33,3%. Phần lớn các bệnh nhân có tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh ngoại vi từ mức độ nhẹ gặp 29,2% đến mức độ vừa 22,9%.

## 3.3.2. Độc tính

**Bảng 3.7. Độc tính trên hệ tạo huyết**

Độc tính	Số đợt	Số BN
	% (n = 1050)	% (n=48)
<b>Bạch cầu hạt</b>		
Không hạ	93,4 (1050)	54,2 (26)
Hạ độ 1-2	5,2 (55)	31,2 (15)
Hạ độ 3-4	1,4 (15)	14,6 (7)
<b>Tiểu cầu</b>		
Không hạ	91,8 (964)	58,3 (28)
Hạ độ 1-2	6,6 (69)	20,8 (10)
Hạ độ 3-4	1,6 (17)	20,8 (10)
<b>Thiếu máu</b>		
Không thiếu máu	93,4 (981)	58,3 (28)
Thiếu máu trước ĐT		12,5 (6)
Thiếu máu độ 1-2	6,2 (65)	37,5 (18)
Thiếu máu độ 3-4	< 1%	4,2 (2)

Nhận xét: Độc tính trên hệ tạo thường gặp nhất là hạ bạch cầu hạt chiếm 45,8% trong đó chủ yếu hạ bạch cầu hạt độ 1-2 (31,2%) không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Hạ tiểu cầu cũng thường gặp chiếm 41,6%.

**Bảng 3.8. Độc tính ngoài hệ tạo huyết**

<b>Độc tính</b>	<b>n=48</b>	<b>%</b>
<b>Men gan</b>		
Không tăng	31	64,6
Tăng độ 1-2	16	33,3
Tăng độ 3-4	1	2,1
<b>Creatinin</b>		
Không tăng	46	95,8
Tăng độ 1-2	0	0
Tăng độ 3-4	2	4,2

Nhận xét: Độc tính gan thận gặp với tỷ lệ thấp. Có 2 bệnh nhân xuất hiện suy thận độ 3 phải dừng điều trị không phải do nguyên nhân bệnh tiến triển. Tăng men gan độ 3 gặp 2,1% (1 bệnh nhân), bệnh nhân này có HBsAg dương tính.

**Bảng 3.9. Độc tính liên quan Bevacizumab**

<b>Độc tính</b>	<b>% (n=48)</b>
<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>Vị trí</b>	
Âm đạo	12,5 (1)
Ỉa máu	25,0 (2)
Mũi	50,0 (4)
Xuất tinh	12,5 (1)
<b>Thủng đường tiêu hóa</b>	0 (0)
<b>Huyết khối</b>	0 (0)

Nhận xét: Tỷ lệ cao HA là 14%, biến chứng chảy máu là 18,8%, vị trí thường gặp nhất là chảy máu mũi (4 trường hợp), đi ngoài máu (2 trường hợp) và xuất tinh máu (1 trường hợp) và ra máu âm đạo (1 trường hợp). Không ghi nhận trường hợp nào thủng tiêu hóa hoặc huyết khối.

### 3.4. Tuân thủ điều trị

**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 trung bình/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)

Nhận xét: Tỷ lệ trì hoãn điều trị 41,7% (20/48 bệnh nhân), số ngày trì hoãn trung bình là 7,9 ngày. Nguyên nhân chủ yếu do độc tính tạo huyết.

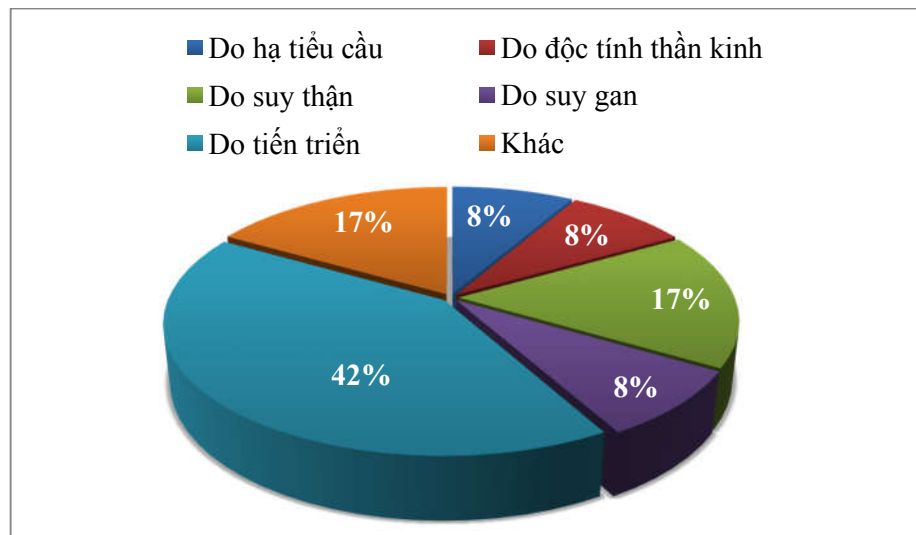
**Bảng 3.11. Giảm liều điều trị**

	Liều điều trị
<b>Liều trung bình oxaliplatin</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)

Nhận xét: Liều điều trị trung bình là 98,53%, chỉ có 5 trường hợp phải giảm liều do hạ tiểu cầu độ 3 và 1 trường hợp do độc tính thần kinh.

**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)

**Biểu đồ 3.4. Các nguyên nhân ngừng điều trị**

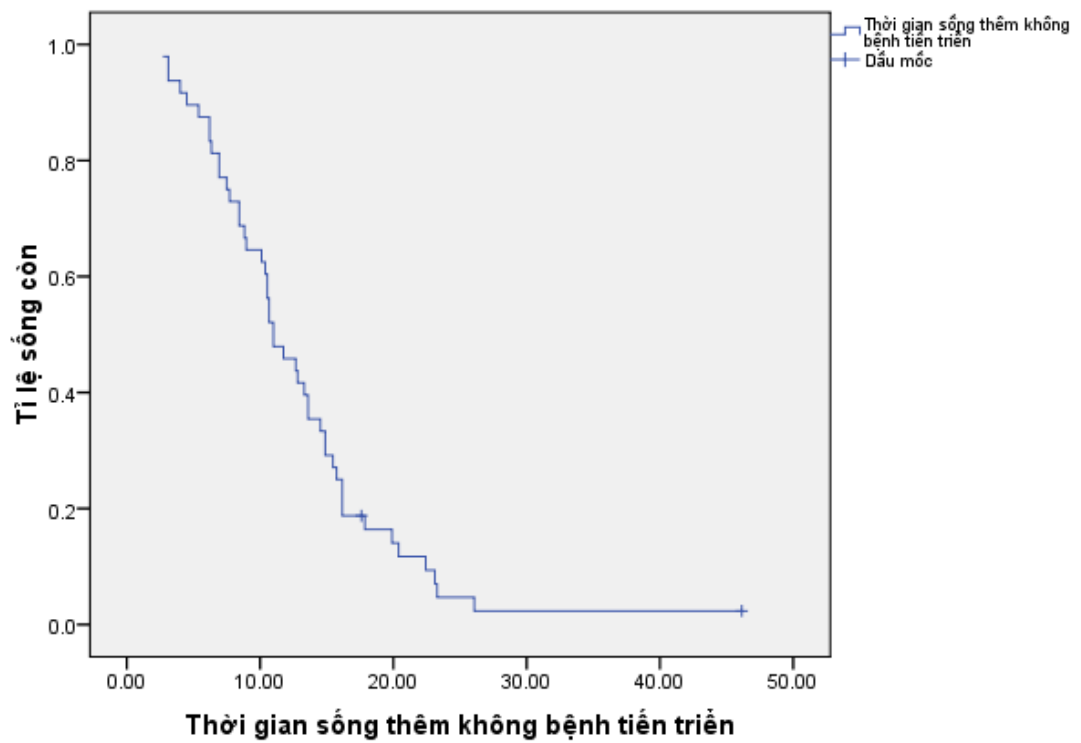
Nhận xét: 75% bệnh nhân hoàn thành phác đồ theo dự kiến (truyền đủ 6 tháng). 12 bệnh nhân (25%) phải ngừng điều trị trước. Nguyên nhân chủ yếu là do bệnh tiến triển (5 trường hợp chiếm 10,4%), do suy thận (2 trường hợp), 1 trường hợp suy gan cấp do viêm gan virus B phối hợp, 1 trường hợp do hạ tiểu cầu không hồi phục, 1 trường hợp do độc tính thần kinh nặng.



### 3.5. Thời gian sống thêm

**Bảng 3.13. Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS)**

Sống thêm không tiến triển (tháng)	Giá trị
Trung vị (25%-75%)	11,00 (8,59 – 13,42)



**Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS)**

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 11,0 tháng.

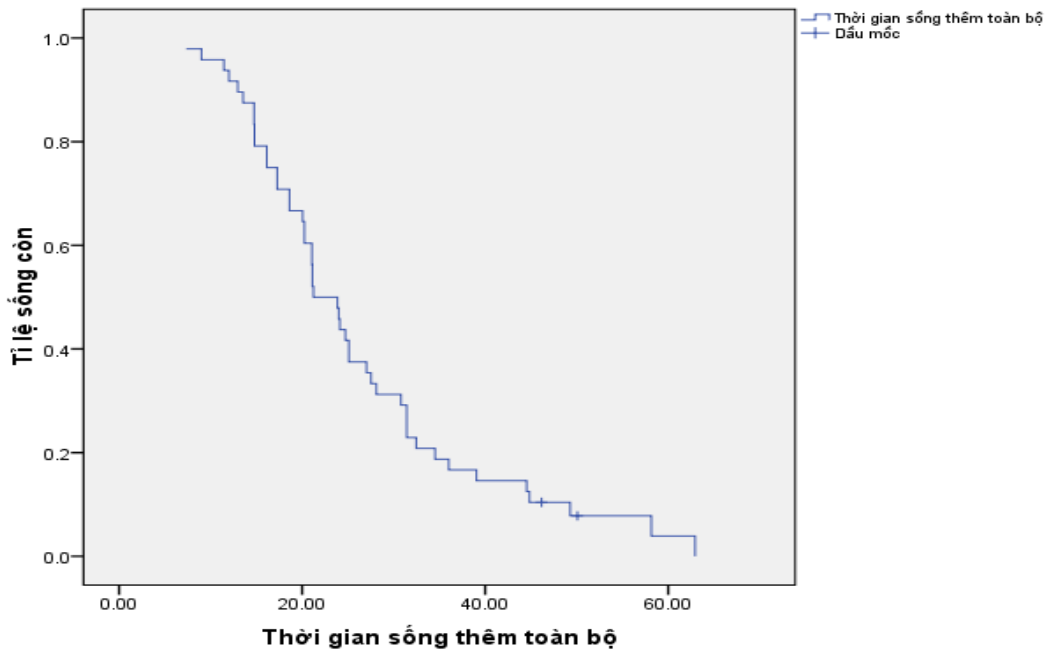
**Bảng 3.14. Sống thêm không tiến triển tại các thời điểm 6, 12, 18 tháng**

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

Nhận xét: Phần lớn các bệnh nhân có thời gian ổn định bệnh từ 6-18 tháng (chiếm 72,9%)

**Bảng 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS)**

Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	Giá trị
Trung vị	21,25 (17,79 – 24,70)

**Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS)**

**Bảng 3.16. Tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm 12, 24 và 36 tháng**

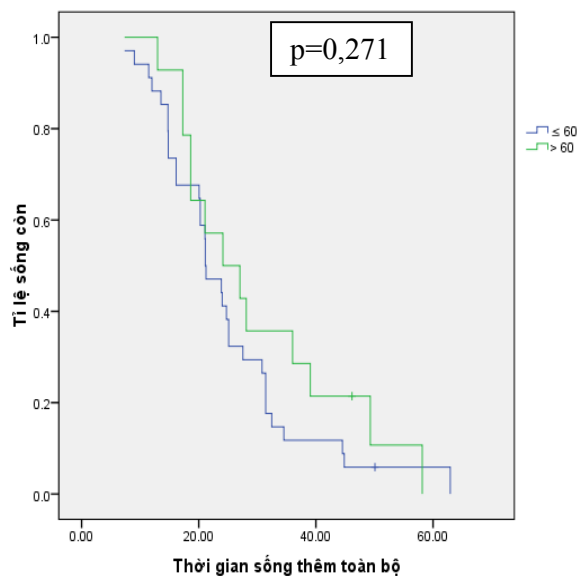
OS (tháng)	N	%
0 - 12 tháng	3	93,8
12 - 24 tháng	22	48,0
24 - 36 tháng	14	18,8

**Bảng 3.17. Thời gian đáp ứng**

Thời gian	Giá trị
Thời gian đáp ứng (DoR) (Trung vị (25%-75%))	5,93(0,92-10,41)
Thời gian cho đến khi bệnh tiến triển (TTP) ( $\bar{x} \pm SD$ )	12,75 $\pm$ 7,62
Thời gian cho đến khi thất bại với điều trị (TTF) ( $\bar{x} \pm SD$ )	10,57 $\pm$ 6,98

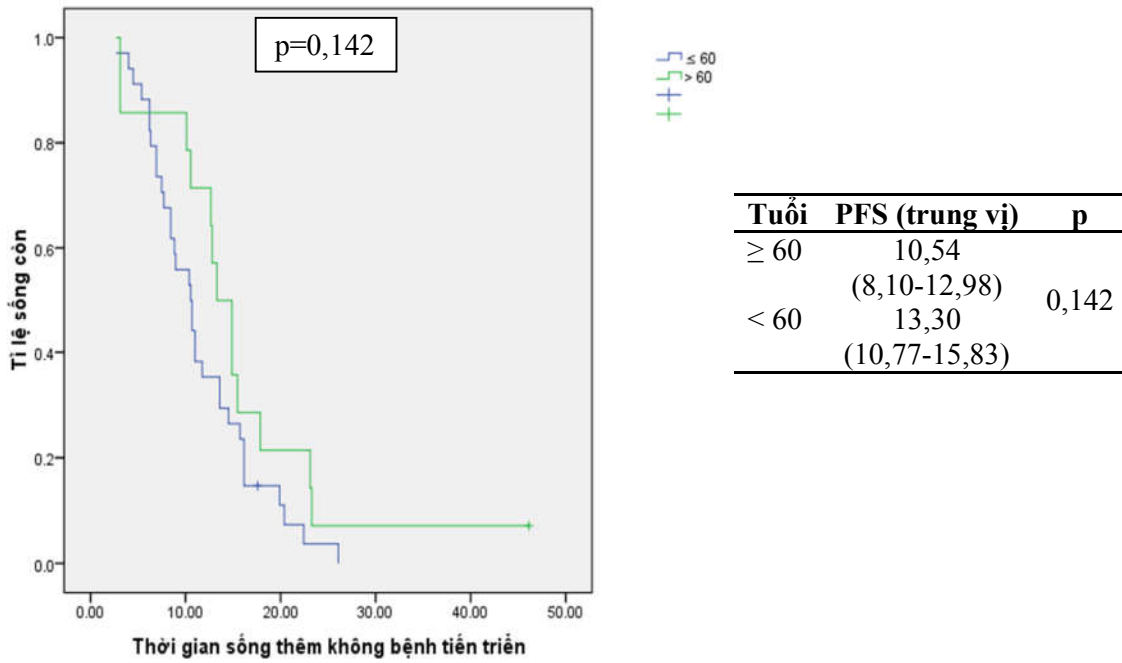
### 3.6. Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với các yếu tố ảnh hưởng

#### 3.6.1. Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với tuổi



Tuổi	OS (Trung vị)	p
> 60	21,12 (17,13-25,10)	0,271
≤ 60	24,14 (13,24 -35,04)	

**Biểu đồ 3.7. Mối liên quan giữa OS và tuổi**



**Biểu đồ 3.8. Mối liên quan giữa PFS và tuổi**

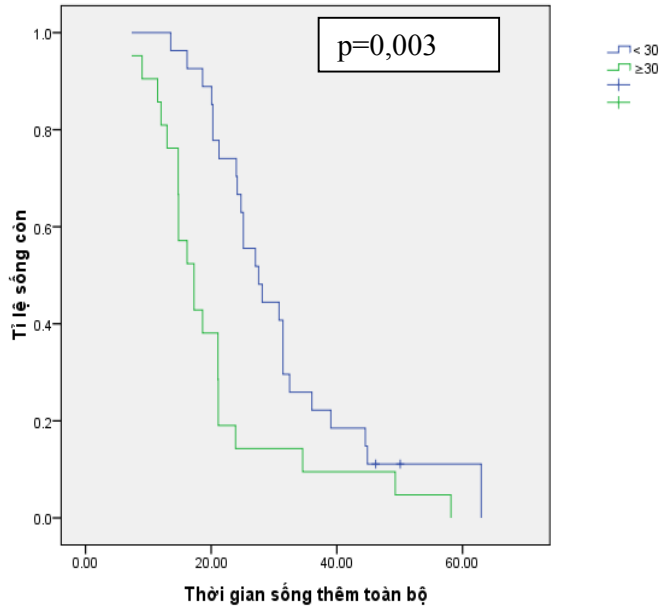
**Bảng 3.18. Mối liên quan giữa PFS và tuổi**

Tuổi \ PFS	PFS		OR (95%CI)
	<12	≥12	
≥60	84,6 (22)	54,5 (12)	2,27 (0,95 – 5,38)
>60	15,4 (4)	45,5 (10)	

Giá trị OR nhận được từ kiểm định chi square – risk estimate.

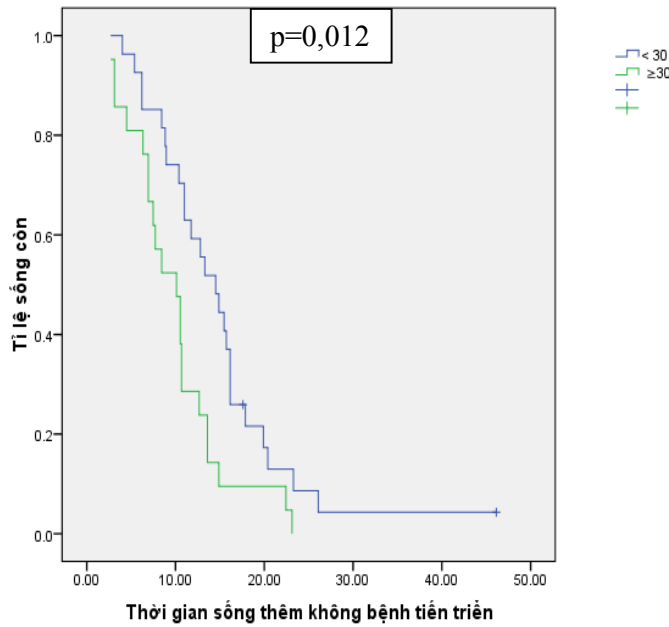
Nhận xét: Không có sự liên quan giữa tuổi và thời gian sống thêm không tiến triển.

**3.6.2. Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với nồng độ CEA**



CEA (ng/mL)	OS - tháng (trung vị)	p
< 30	27,55 (22,48-32,62)	0,003
≥ 30	17,27 (13,63-20,92)	

**Biểu đồ 3.9. Mối liên quan giữa OS và nồng độ CEA**



CEA (ng/mL)	PFS - tháng (trung vị)	p
< 30	14,52 (11,00-18,03)	0,012
≥ 30	10,12 (6,95-13,28)	

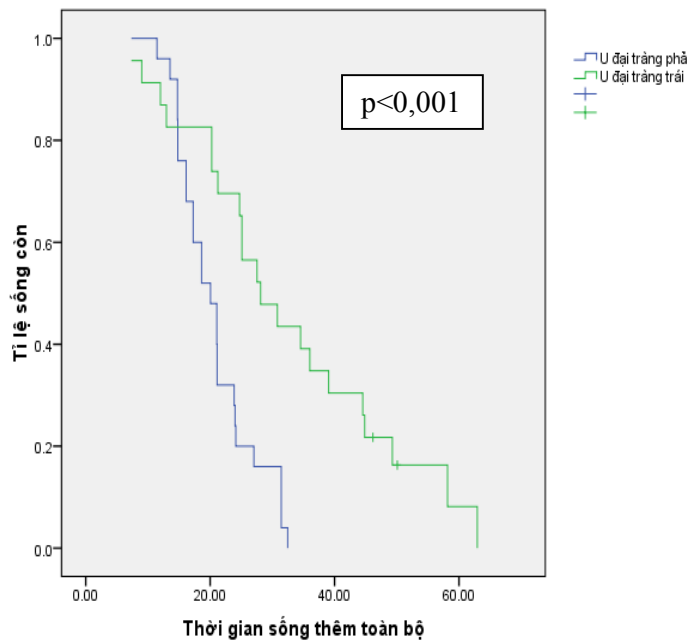
**Biểu đồ 3.10. Mối liên quan giữa PFS và nồng độ CEA**

**Bảng 3.19. Mối liên quan giữa PFS (12 tháng) với nồng độ CEA**

CEA \ PFS	PFS		OR (95%CI)
	< 12	≥ 12	
< 30 ng/mL	42,3 (11)	72,7 (16)	0,57 (0,34 – 0,97)
≥ 30	57,7 (15)	27,3 (6)	

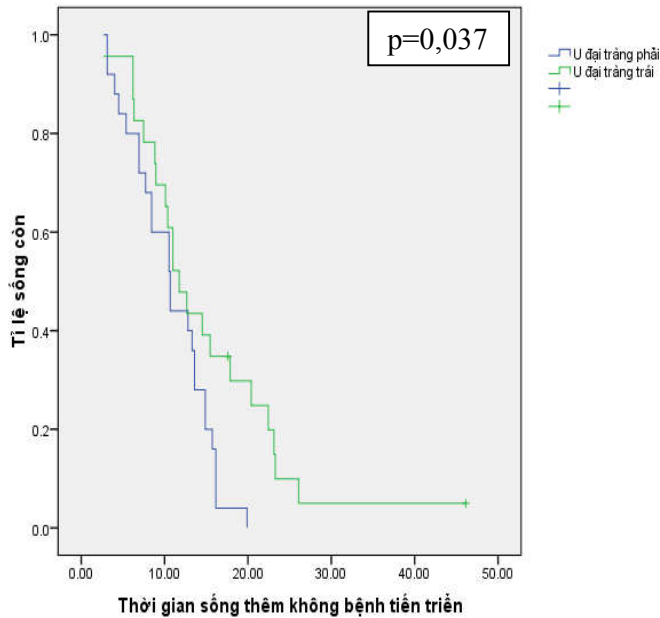
Giá trị OR nhận được từ kiểm định chi square – risk estimate.

### 3.6.3. Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với vị trí u nguyên phát



Vị trí u NP	OS - tháng (trung vị)	p
Trái	28,11 (19,22-37,00)	<0,001
Phải	20,07 (16,34-23,80)	

**Biểu đồ 3.11. Mối liên quan giữa OS và vị trí u nguyên phát**



Vị trí u NP	PFS - tháng (trung vị)	p
Trái	11,76 (9,06-14,46)	0,037
Phải	10,67 (7,96-13,39)	

**Biểu đồ 3.12. Mối liên quan giữa PFS và vị trí u nguyên phát**

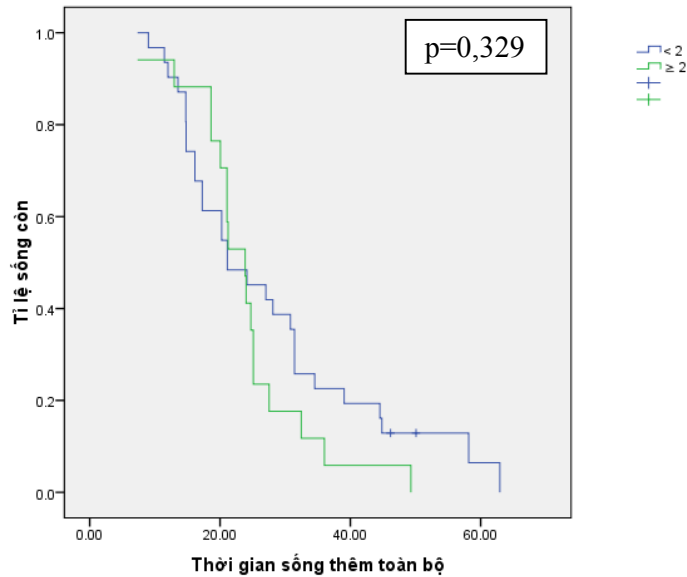
**Bảng 3.20. Mối liên quan giữa PFS (12 tháng) với vị trí u nguyên phát**

Vị trí	PFS		OR (95%CI)
	< 12 tháng	≥ 12 tháng	
Đại tràng phải	53,8 (14)	50,0 (11)	1,07 (0,64-1,81)
Đại tràng trái	46,2 (12)	50,0 (11)	

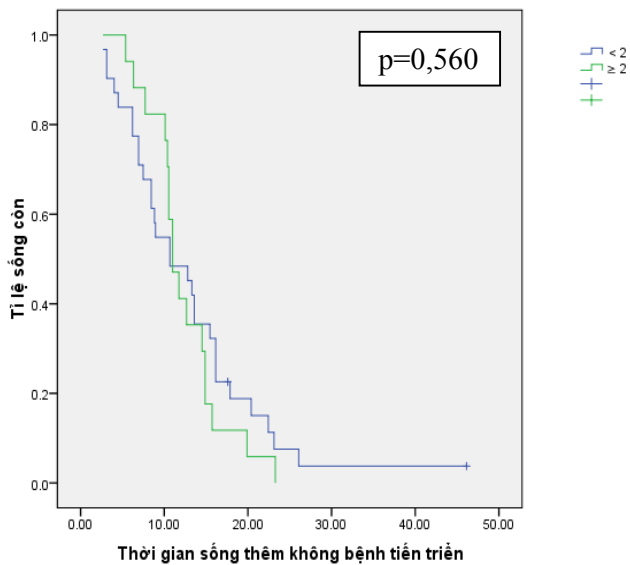
Giá trị OR nhận được từ kiểm định chi square – risk estimate

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa vị trí u nguyên phát với thời gian sống thêm không tiến triển với  $p > 0,05$ .

**3.6.4. Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với số vị trí di căn**



**Biểu đồ 3.13. Mối liên quan OS và số vị trí di căn**



**Biểu đồ 3.14. Mối liên quan giữa PFS và số vị trí di căn**

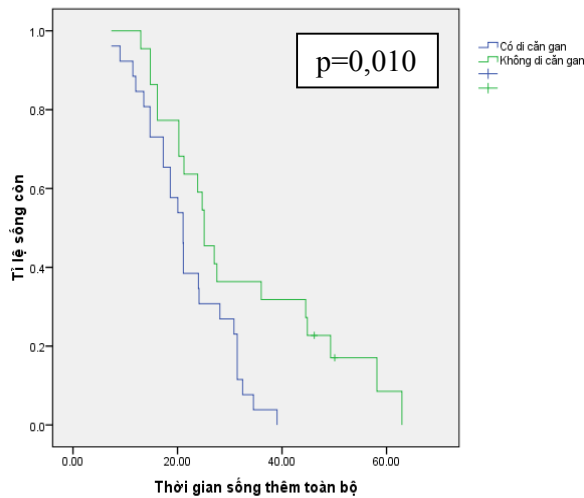


**Bảng 3.21. Mối liên quan giữa PFS (12 tháng) và số vị trí di căn**

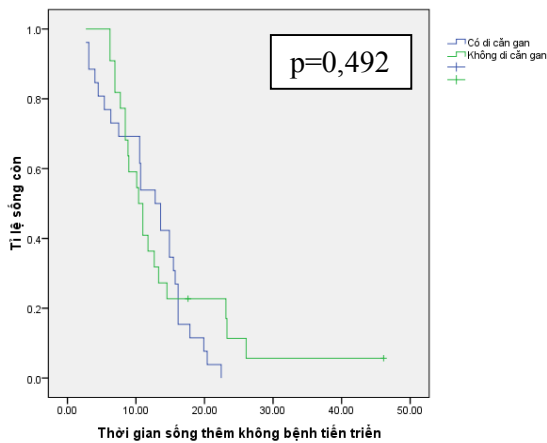
Số vị trí di căn \ PFS	PFS		OR (95%CI)
	< 12	≥ 12	
< 2	61,5 (16)	68,2 (15)	0,88 (0,52-1,48)
≥ 2	38,5 (10)	31,8 (7)	

Giá trị OR nhận được từ kiểm định chi square – risk estimate.

### 3.6.5. Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với di căn gan



Di căn ngoài gan	OS - tháng (trung vị)	p
Có	21,08 (18,60-23,57)	0,01
Không	25,12 (21,52-28,73)	

**Biểu đồ 3.15. Mối liên quan giữa OS và di căn gan**

Di căn ngoài gan	PFS - tháng (trung vị)	p
Có	10,38 (8,04-12,72)	0,492
Không	12,81 (9,76-15,86)	

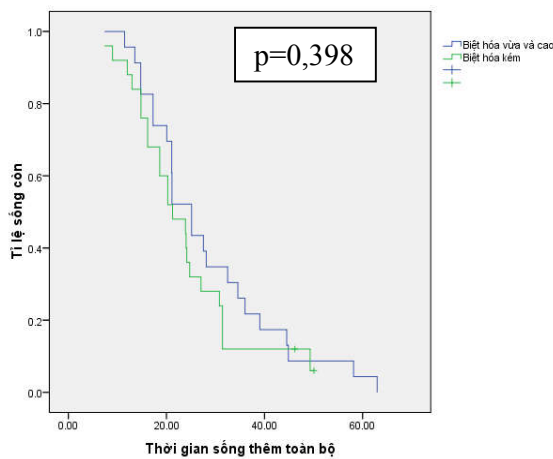
**Biểu đồ 3.16. Mối liên quan giữa PFS và di căn ngoài gan**

**Bảng 3.22. Mối liên quan giữa PFS (12 tháng) với di căn ngoài gan**

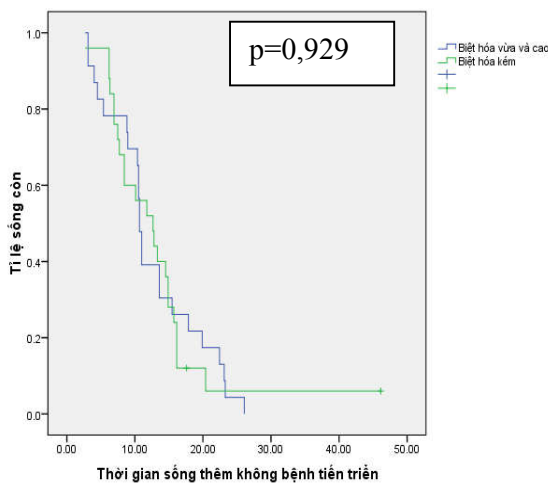
Di căn ngoài gan \ PFS	PFS		OR (95%CI)
	< 12	≥ 12	
Có di căn ngoài gan	46,2 (12)	63,6 (14)	0,73 (0,43 – 1,22)
Di căn gan đơn thuần	53,8 (14)	36,4 (8)	

Giá trị OR nhận được từ kiểm định chi square – risk estimate.

### 3.6.6. Mối liên quan của thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với độ mô học



Độ mô học	OS - tháng (trung vị)	p
Biệt hóa cao	25,12 (20,42-29,83)	0,398
Biệt hóa kém	21,25 (14,82-27,68)	

**Biểu đồ 3.17. Mối liên quan giữa OS và độ mô học**

Độ mô học	PFS - tháng (trung vị)	p
Biệt hóa cao	10,67 (10,13-11,21)	0,929
Biệt hóa kém	12,68 (8,28-17,07)	

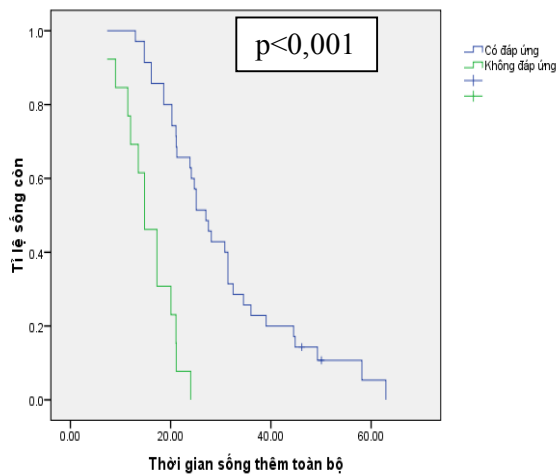
**Biểu đồ 3.18. Mối liên quan giữa PFS và độ mô học**

**Bảng 3.23. Mối liên quan giữa PFS (12 tháng) với độ mô học**

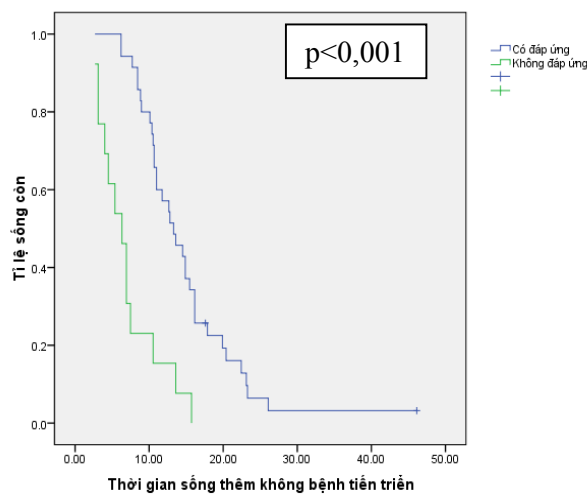
Độ mô học	PFS		OR (95%CI)
	< 12	≥ 12	
Biệt hóa vừa và cao	53,8 (14)	40,9 (9)	1,27 (0,75 – 2,14)
Biệt hóa kém	46,2 (12)	59,1 (13)	

Giá trị OR nhận được từ kiểm định Chi square – risk estimate

### 3.6.7. Mối liên quan thời gian sống thêm và đáp ứng điều trị



Đáp ứng điều trị	OS - tháng (Trung vị)	p
Có đáp ứng	27,03 (23,11-30,95)	<0,001
Không đáp ứng	14,81 (11,54-18,08)	

**Biểu đồ 3.19. Mối liên quan giữa OS và đáp ứng điều trị**

Đáp ứng điều trị	PFS - tháng (Trung vị)	p
Có đáp ứng	13,30 (10,10-16,50)	<0,001
Không đáp ứng	6,34 (4,20-8,48)	

**Biểu đồ 3.20. Mối liên quan giữa PFS và đáp ứng điều trị**

**Bảng 3.24. Mối liên quan giữa PFS (12 tháng) với đáp ứng điều trị**

Đáp ứng điều trị \ PFS	PFS		OR (95%CI)
	< 12	≥ 12	
Có đáp ứng	57,7 (15)	90,9 (20)	0,51 (0,32 – 0,79)
Không đáp ứng	42,3 (11)	9,1 (2)	

Giá trị OR nhận được từ kiểm định Chi square – risk estimate

### 3.6.7. Phân tích đa biến theo mô hình hồi quy COX

**Bảng 3.25. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) với các yếu tố ảnh hưởng trong mô hình phân tích hồi quy đa biến COX**

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)
Di căn ngoài gan	0,659 (0,301 – 1,443)
Độ mô học	0,848 (0,436 – 1,648)
Đáp ứng điều trị	2,948 (1,282 – 6,780)

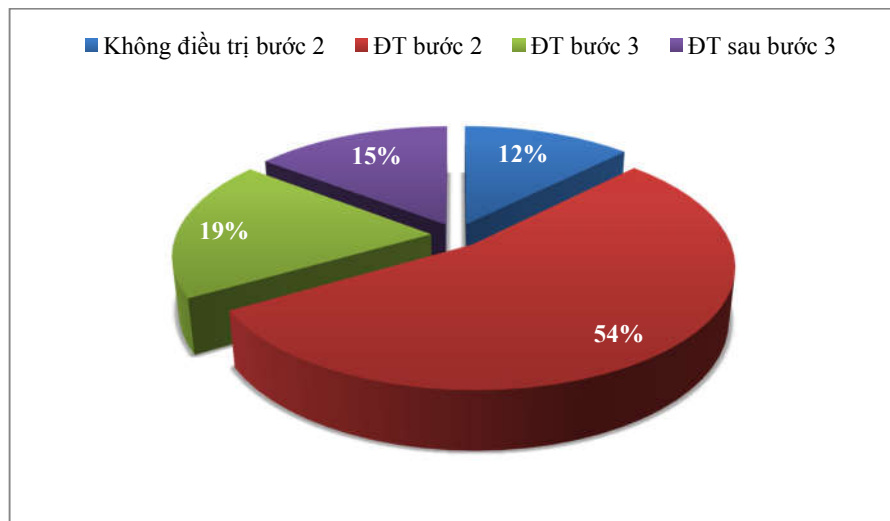
Nhận xét: Đáp ứng với điều trị là yếu tố thực sự ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển. Nguy cơ tiến triển bệnh của nhóm không đáp ứng với điều trị cao gấp 2,9 lần so với nhóm có đáp ứng.

**Bảng 3.26. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ (OS) với các yếu tố ảnh hưởng trong mô hình phân tích hồi quy đa biến COX**

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)
Di căn ngoài gan	1,507 (0,652 – 3,483)
Độ mô học	0,611 (0,313 – 1,193)
Đáp ứng điều trị	<b>3,367 (1,368 – 8,289)</b>

Nhận xét: Hai yếu tố có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ là nồng độ CEA trước điều trị và đáp ứng với điều trị.

### 3.7. Điều trị sau tiến triển



**Biểu đồ 3.21. Điều trị sau bước 1**

Nhận xét: Chỉ có 13% bệnh nhân dừng lại không tiếp tục điều trị bước 2. 54% điều trị bước 2 và 15% điều trị sau bước 3.

**Bảng 3.27. Thuốc điều trị sau tiến triển**

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

Nhận xét: 87% các bệnh nhân được tiếp tục hóa trị sau bước 1, trong số đó 100% sử dụng phác đồ có 5 Fluorouracil, 97,6% điều trị bước 2 với Irinotecan. 50% tiếp tục điều trị kết hợp bevacizumab và hóa trị.

## 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) và J.Ocvirk là 58 (31-77 tuổi) [66], [113], [114]. Nam giới gặp nhiều hơn nữ với tỷ lệ nam/nữ là 1,7. Nghiên cứu của Saltz tỷ lệ là 1,5 và J. Ocvirk là 1,7.

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%.

Trong số các bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu, 23/32 bệnh nhân đến viện vì các triệu chứng do u nguyên phát, 9/32 bệnh nhân đến viện do triệu chứng u di căn. Dấu hiệu lâm sàng thường gặp nhất là đau bụng chiếm 35,4% (n=17), sau đó là rối loạn tiêu hóa 20,8% (n=10), gầy sút cân 14,6% và ỉa máu 4,2% (n=2). Tỷ lệ ỉa máu trong nghiên cứu của chúng tôi gặp ít hơn các nghiên cứu khác như nghiên cứu của Nguyễn Thu H. (2008) ghi nhận tỷ lệ ỉa máu là 12%, có thể do trong nghiên cứu này chỉ có các bệnh nhân ung thư đại tràng mà không có ung thư trực tràng với triệu chứng ỉa máu thường gặp hơn [112]. Hơn nữa, các trường hợp có ỉa máu số lượng nhiều đi kèm, chỉ định điều trị bevacizumab là thuốc kháng tăng sinh mạch bị hạn chế do có thể làm nặng hơn tình trạng đi ngoài ra máu.

#### **4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng**

Mặc dù chẩn đoán giai đoạn muộn, nhưng 22,9% (n=17) có nồng độ CEA trong máu ở giới hạn bình thường. 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) [115]. 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.

Tất cả các bệnh nhân được khẳng định kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến trong đó 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), trong đó thể nhầy được xếp vào nhóm có độ ác tính cao tương đương với nhóm ung thư biểu mô không/kém biệt hóa.

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% [116], [117]. Tại thời điểm thu nhận bệnh nhân nghiên cứu, theo tất cả các hướng dẫn thực hành lâm sàng ung thư của các nước trên thế giới trong đó có Việt Nam, việc chỉ định điều trị thuốc kháng EGFR trong ung thư đại tràng di căn chỉ phụ thuộc vào gen kras không đột biến. Tuy nhiên có tỷ lệ không nhỏ các bệnh nhân mặc dù không có đột biến gen kras nhưng vẫn tiến triển với thuốc kháng EGFR, các nhà nghiên cứu phát hiện ra các gen khác như nras và braf cũng liên quan đến dự đoán tình trạng kháng điều trị. Theo Maurie Markman [118], khoảng 30-50% bệnh nhân ung thư đại trực tràng có đột biến gen KRAS và 5-10% có đột biến braf. Các đột biến kras được ghi nhận trên exon 12, 13 với 7 điểm đột biến thường gặp. Phần lớn các



nghiên cứu đều cho thấy tình trạng đột biến kras không chỉ có ý nghĩa dự đoán đáp ứng với điều trị kháng EGFR như cetuximab hoặc panitumumab mà còn có ý nghĩa tiên lượng, đặc biệt đột biến kras p. G12V trên exon 12 có thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ thấp hơn hẳn nhóm không có đột biến. Các kết quả nghiên cứu sau này cũng chứng minh vai trò tiên lượng và dự đoán đáp ứng của các gen khác như braf và nras trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn và trở thành xét nghiệm bắt buộc trước khi tiến hành điều trị với thuốc kháng EGFR như cetuximab hoặc panitumumab. Hơn nữa, nghiên cứu đa phân tích tổng hợp kết quả từ 2 nghiên cứu CALGB và FIRE 3 cũng chỉ ra rằng việc quyết định phác đồ điều trị không chỉ đơn thuần dựa vào tình trạng đột biến gen kras, nras và braf mà còn tùy thuộc vào vị trí u nguyên phát.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn các bệnh nhân đã được phẫu thuật u nguyên phát chiếm 79,2% (38/48 trường hợp). Trong số đó có 17 trường hợp đã được phẫu thuật triệt căn trước đó, 19 bệnh nhân phẫu thuật cắt u nguyên phát mặc dù bệnh nhân đã được chẩn đoán giai đoạn di căn. Vai trò của phẫu thuật u nguyên phát không kèm theo phẫu thuật u di căn hiện nay còn chưa rõ ràng, theo tác giả B.C. Gulack và cs [119], phẫu thuật u nguyên phát không kèm theo phẫu thuật tổn thương di căn giúp cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển (9,2 tháng so với 7,3 tháng) và thời gian sống thêm toàn bộ (17,9 tháng so với 16,8 tháng). Tuy nhiên kết quả ngược lại theo nghiên cứu của S. Benoist [120] trên 59 bệnh nhân ung thư đại tràng di căn ngay từ đầu có được phẫu thuật hoặc không được phẫu thuật u nguyên phát họ thấy không có sự khác biệt nào giữa nhóm bệnh nhân ung thư đại tràng di căn được phẫu thuật u nguyên phát và không phẫu thuật u nguyên phát đặc biệt ở nhóm có tổn thương di căn nhiều vị trí. Các tác giả đưa ra kết luận hóa trị toàn thân không kèm theo phẫu thuật u nguyên phát là một lựa chọn cho phần lớn

người bệnh, giúp giảm thời gian nằm viện, tránh phẫu thuật làm ảnh hưởng chất lượng cuộc sống và giảm chi phí y tế mà không làm ảnh hưởng kết quả điều trị. Do vậy, hiện nay trong thực hành lâm sàng, việc lựa chọn bệnh nhân phẫu thuật u nguyên phát tùy thuộc từng ca bệnh, mong muốn của người bệnh, biến chứng do u nguyên phát gây ra, mức độ lan tràn bệnh, tiềm năng tiến tới phẫu thuật triệt căn R0 đặc biệt ở nhóm chỉ có tổn thương di căn gan.

Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu chưa hóa trị hỗ trợ. Có 17 bệnh nhân (chiếm 35,4%) đã hóa trị hỗ trợ phác đồ không có oxaliplatin trước đó, phần lớn bệnh nhân có thời gian từ khi hóa trị hỗ trợ đến khi phát hiện di căn sau điều trị trên 2 năm, do phần lớn nhóm bệnh nhân này được chẩn đoán ban đầu ở giai đoạn sớm nên phác đồ hóa trị hỗ trợ thường không có oxaliplatin. Trong nghiên cứu của B. Saltz [66] với nhiều nhóm hóa trị bước 1 khác nhau (XELOX, FOLFOX4 có/không kết hợp bevacizumab), tỷ lệ bệnh nhân chưa hóa trị hỗ trợ trước chiếm 23,7% và các tác giả cũng đưa ra kết luận, tình trạng điều trị hóa chất hỗ trợ không phải là yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị giai đoạn di căn sau này.

Tổn thương di căn nhiều tạng chiếm tỷ lệ 35,4% (17/48 bệnh nhân). Trong đó vị trí di căn thường gặp nhất là gan (40%), hạch ngoại vi chủ yếu là hạch trên đòn (13,8%), phúc mạc (10,8%), phổi (9,2%) và các vị trí khác như buồng trứng (4 bệnh nhân), tuyến thượng thận (1 bệnh nhân) và u thành bụng (1 bệnh nhân). Trong nghiên cứu của Emmanouilides C. và cộng sự [121], tỷ lệ di căn gan là 64,2% (34/53 bệnh nhân), di căn hạch 32% (17/53 bệnh nhân), di căn phổi 34% (18/53 bệnh nhân). Số lượng tạng di căn trung bình trong nghiên cứu của Emmanouilides C là 2 (1-5 vị trí). 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). Với nhóm bệnh nhân có tổn thương khu trú, phẫu thuật vẫn giữ vai trò chủ đạo và hóa trị tân bổ trợ chỉ nên dừng lại sau 3 chu kỳ khi bệnh nhân đạt đáp ứng tối đa để đảm bảo an toàn cho phẫu thuật đặc biệt với phẫu thuật di căn gan.

Còn nhiều yếu tố liên quan đến tiên lượng và kết quả điều trị ung thư đại tràng giai đoạn muộn. Vai trò của bảng tiên lượng Kohne trong ung thư đại trực tràng di căn đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu, tuy nhiên tại thời điểm nghiên cứu của chúng tôi xét nghiệm ALP (Alkaline Phosphatase) chưa được tiến hành thường quy nên chúng tôi không đánh giá được chỉ số tiên lượng Kohne.

### **4.1.3. Đáp ứng điều trị**

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có đau trước điều trị là 39% (19/48 trường hợp), chủ yếu đau vùng hạ vị do tổn thương u nguyên phát, một số trường hợp đau vùng hạ sườn phải có thể do di căn gan kích thước lớn gây nên. Trước điều trị, phần lớn các bệnh nhân đau mức độ nhẹ 22% (11/48) không ảnh hưởng nhiều đến hoạt động hàng ngày của bệnh nhân và không cần can thiệp thuốc giảm đau, đau vừa 16% (8/48), 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 chu kỳ. Điều này có thể do hiệu quả của phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 trong điều trị ung thư đại tràng di căn nhưng cũng có thể do can thiệp của thuốc giảm đau trong quá trình bệnh nhân được điều trị tại viện. Đặc biệt trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào đau nặng trong suốt quá trình điều trị ngay cả với nhóm bệnh nhân tiến triển sau điều trị 3 chu kỳ. Phần lớn các nghiên cứu hóa trị triệu chứng trong ung thư đại tràng di căn đều đem đến cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh

nhân trong đó bao gồm việc kiểm soát triệu chứng đau. Phác đồ FOLFOX4 kết hợp bevacizumab cũng đạt được các tiêu chí của phác đồ điều trị triệu chứng với khả năng dung nạp thuốc tốt, sử dụng thuốc an toàn, ít tác dụng không mong muốn, hiệu quả điều trị tốt và giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh ung thư đại tràng giai đoạn muộn.

#### *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. Nghiên cứu của Prager và cộng sự ghi nhận nồng độ CEA trung vị là 26,8 ng/mL. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt nồng độ CEA trước và sau điều trị 3 đợt là có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, sau điều trị 6 đợt, nồng độ CEA có xu hướng tăng trở lại [115]. Lý giải cho tình trạng này có thể do một số bệnh nhân tiến triển sau 3 đợt với nồng độ CEA tăng cao rất nhanh trong khi đó thường ở 3 đợt điều trị đầu nồng độ CEA giảm rất nhanh nếu bệnh nhân có đáp ứng với điều trị. Có rất nhiều nghiên cứu cho thấy có sự tương quan giữa nồng độ CEA và giai đoạn bệnh cũng như tiên lượng đáp ứng điều trị. CEA ảnh hưởng quá trình phát triển khối u làm tăng khả năng sống sót của tế bào và liên quan đến quá trình tân tạo mạch. Vai trò của CEA trong theo dõi đáp ứng điều trị đã được đề cập trong nhiều nghiên cứu. Trong đánh giá đáp ứng điều trị ngoài việc dựa vào đánh giá đáp ứng các tổn thương đích trên lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, thay đổi nồng độ CEA cũng được đưa vào trong tiêu chuẩn đáp ứng của tổn thương không phải đích.

#### *4.1.3.3. Đáp ứng điều trị*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ kiểm soát bệnh sau điều trị 3 tháng là 91,7% và sau 6 tháng 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.

Bệnh nhân đầu tiên đạt đáp ứng hoàn toàn sau điều trị 3 đợt là bệnh nhân bệnh nhân nam 52 tuổi, chẩn đoán ung thư đại tràng sigma giai đoạn T3N1M1 (di căn gan đa ổ), bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt u đại tràng nguyên phát do khối u gây biến chứng tắc ruột, sau điều trị bevacizumab và FOLFOX4 3 chu kỳ, tổn thương gan đáp ứng hoàn toàn trên phim chụp cắt lớp 64 dãy ổ bụng và nồng độ CEA giảm từ 50 ng/mL trước điều trị xuống còn 12,5 ng/mL sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ bệnh nhân vẫn duy trì đáp ứng hoàn toàn. Bệnh nhân thứ 2 đạt đáp ứng hoàn toàn là bệnh nhân nữ 58 tuổi, chẩn đoán ung thư đại tràng góc lách di căn hạch thượng đòn và di căn gan 2 ổ (T3N1M1). Bệnh nhân được điều trị hóa chất bevacizumab kết hợp FOLFOX4 3 chu kỳ đạt đáp ứng hoàn toàn: trên chụp cắt lớp vi tính gan - ổ bụng không còn tổn thương, soi đại tràng không còn tổn thương, với bệnh nhân này nồng độ CEA ngay từ trước điều trị không cao nên ít có giá trị theo dõi trong điều trị.

**Bảng 4.1. Đáp ứng điều trị bước 1 Bevacizumab kết hợp phác đồ có oxaliplatin trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn qua các nghiên cứu**

	D.H.Ng &cs (2017)	Hochester & cs (2005) [65]	N.V. Qu và cs (2016)	Emmanouilides & cs (2007) [121]
n	48	71	34	53
Phác đồ NC	Bevacizumab + FOLFOX4	Bevacizumab + mFOLFOX6	Bevacizumab +FOLFOX4	Bevacizumab +oxaliplatin
ĐUHT	12,5 (6)	8,4 (6)	8,8 (3)	15,1 (8)
ĐUMP	52,1 (25)	64,8 (46)	38,2 (13)	52,8 (28)
Bệnh ổn định	12,5 (6)	54,9 (39)	35,3 (12)	20,7 (11)
Tiến triển	22,9 (11)	8,4 (6)	17,7 (6)	11,4 (6)
TLĐU chung	64,6 (31/48)	73,2 (52/71)	47,1 (16/34)	67,9 (36/53)
TL kiểm soát	77,1 (37/48)	91,6 (65/71)	72,3 (28/34)	88,6 (47/53)

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như kết quả trong các nghiên cứu khác, tuy nhiên 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, không có bệnh nhân nào PS 2 nên dung nạp với hóa trị và tuân thủ điều trị tốt hơn dẫn đến đáp ứng điều trị tốt hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp nào phải can thiệp ngoại khoa cấp cứu do khối u nguyên phát lớn gây tắc ruột hoặc thủng ruột ngay cả trong nhóm bệnh nhân tiến triển sau khi điều trị. Tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu chúng tôi là 77,1% thấp hơn so với nghiên cứu của Hochester (2005) là 91,6%, có thể do phác đồ hóa trị sử dụng là mFOLFOX6 với liều 5 Fluorouracil cao hơn nhiều so với phác đồ FOLFOX4 dẫn đến tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhưng độc tính cũng nhiều hơn đặc biệt độc tính trên hệ tiêu hóa. 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 [67] và phác đồ FOLFIRI kết hợp bevacizumab (49%) như trong nghiên cứu của J. Ocvirk & cs 2011 [114]. 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 phác đồ bước 1 tối ưu tùy thuộc và mục tiêu điều trị và nguy cơ độc tính của phác đồ. Chính vì vậy, phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 vẫn là phác đồ được khuyến cáo trong hầu hết các hướng dẫn thực hành lâm sàng trên thế giới như NCCN hoặc ESMO trong điều trị bước 1 cho ung thư đại tràng giai đoạn muộn đặc biệt là nhóm bệnh nhân có tình trạng đột biến gen RAS là nhóm đột biến xác định tình trạng không đáp ứng với điều trị đích kháng EGFR như cetuximab hoặc panitumumab.

#### **4.1.4. Độc tính điều trị**

Hiệu quả điều trị là mục tiêu của các phác đồ tuy nhiên độc tính và tác dụng không mong muốn không mong muốn cũng là một phần đánh giá về kết quả điều trị của phác đồ đó đặc biệt trong trường hợp điều trị triệu chứng cho ung thư giai đoạn muộn.

##### *4.1.4.1. Tác dụng không mong muốn của phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFLOX4*

Các tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa thường gặp buồn nôn chiếm 80,3 (39/48 bệnh nhân), chủ yếu là buồn nôn độ 1 gặp 68% không làm ảnh hưởng đến tình trạng ăn uống của bệnh nhân. Nôn chủ yếu độ 1-2 gặp 58,3% (28/48 bệnh nhân). Theo ghi nhận trong nghiên cứu NO16966 của J.Cassidy và cs [106], tác dụng không mong muốn 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. Với phác đồ chống nôn hiện nay, tình trạng nôn và buồn nôn do hóa trị được kiểm soát tốt. Triệu chứng nôn xảy ra chủ yếu ở các đợt truyền đầu tiên, sau đó tùy thuộc tình trạng dung nạp với điều trị của từng người bệnh, phác đồ chống nôn có thể được điều chỉnh. Phần lớn các bệnh nhân có thể được kiểm soát tốt với thuốc chống nôn thế hệ 2 ondansetron 16-32 mg kết hợp corticoides 4 mg/ngày. Trong một số trường hợp, bệnh nhân cần được dùng đến thuốc chống nôn thế hệ 3 như palonosetron kết hợp corticoides và thuốc hướng thần như diazepam 10 mg tiêm bắp/ngày. Chính vì vậy, không có bệnh nhân nào phải giảm liều hoặc dừng điều trị do nôn không kiểm soát được. Mặc dù tỷ lệ bệnh nhân có buồn nôn/ nôn khá cao 68% trên tổng số bệnh nhân nhưng tỷ lệ nôn/buồn nôn chỉ ở mức 15% trong tổng số các đợt điều trị (1050 đợt truyền).

Ỉa chảy gặp 43,7% trong đó độ 1-2 là 33,3% và độ 3-4 là 10,4% (5/48 bệnh nhân). Trong nghiên cứu của Cassidy và cs [106], tỷ lệ ỉa chảy là 61%, trong đó độ 3-4 chỉ 11%. Tác dụng không mong muốn ỉa chảy được ghi nhận

hầu hết là do 5 FU truyền tĩnh mạch nhanh gây ra, tác dụng không mong muốn tăng lên khi phối hợp 5 FU với phác đồ có irinotecan như XELIRI hoặc FOLFIRI. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như trong phần lớn các nghiên cứu, bệnh nhân được hướng dẫn sử dụng loperamid 2 mg ngay khi được xác định ỉa chảy do hóa trị với liều loperamid 4 mg sau lần đầu tiên đi ngoài phân lỏng, sau đó mỗi lần đi ngoài uống 1 viên tối đa 6 viên/ngày và ngừng thuốc khi hết đi ngoài 12 giờ. Không có trường hợp bệnh nhân nào trong nghiên cứu của chúng tôi phải ngừng điều trị do độc tính ỉa chảy, tuy nhiên có 2 trường hợp phải vào viện truyền dịch và bù điện giải do ỉa chảy. Tác dụng không mong muốn khác trên hệ tiêu hóa cũng được ghi nhận là táo bón do hóa chất gây ra, tuy nhiên do bệnh nhân không bị ảnh hưởng nhiều bởi tác dụng không mong muốn này nên việc ghi nhận trong hồ sơ bệnh án chưa được đầy đủ nên chúng tôi không đánh giá được tình trạng táo bón của các bệnh nhân trong nghiên cứu.

Phần lớn các bệnh nhân có tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh ngoại vi được coi là tác dụng không mong muốn thường gặp của oxaliplatin. Triệu chứng thường gặp là ngứa, tê bì, cảm giác kim châm và đau vùng đầu chi, đầu ngón tay và chân. Tỷ lệ gặp độc tính thần kinh ngoại vi là 52,1% (25/48 bệnh nhân) trong đó mức độ nhẹ gặp 29,2% đến mức độ vừa 22,9%. Tuy nhiên, nếu chỉ dừng lại sau 12 lần truyền phác đồ FOLFOX4 như trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ gặp độc tính thần kinh ngoại vi chỉ gặp 12,1% (127/1050 lần truyền), trong đó 9,6% (101/1050) độ 1 và chỉ có 2,5% độc tính độ 2. Thời điểm bắt đầu xuất hiện độc tính thần kinh khác nhau tùy theo từng bệnh nhân và các bệnh lý đi kèm, thường triệu chứng được ghi nhận sau lần truyền thứ 8 trở đi, triệu chứng thường tăng dần do mang tính tích lũy. 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%. Có thể do các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ dừng lại sau 6 chu kỳ với phác đồ oxaliplatin, còn các bệnh nhân trong nghiên cứu của J.Cassidy được điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không dung nạp được. Độc tính này mang tính tích lũy nên chính là lý do mà không thể điều trị liên tục oxaliplatin và phần lớn các bệnh nhân phải ngừng điều trị trước khi bệnh tiến triển với phác đồ có oxaliplatin. Độc tính này thường gặp sau 4-5 đợt điều trị và có thể hồi phục sau 12-18 tháng, tuy nhiên tùy thuộc các bệnh lý phối hợp sẽ dẫn đến sự hồi phục khác nhau của từng bệnh nhân. Độc tính thần kinh ngoại vi tăng lên trên các bệnh nhân đã có bệnh lý thần kinh ngoại vi trước đó như đái tháo đường. Trong nghiên cứu của chúng tôi, một bệnh nhân có độc tính thần kinh nặng gây ảnh hưởng sinh hoạt hàng ngày dẫn đến phải ngừng điều trị oxaliplatin. Có nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của các thuốc hỗ trợ giúp làm giảm độc tính thần kinh ngoại vi như truyền calcium và magnesium trước và sau oxaliplatin 15 phút, nhưng kết quả không có sự khác biệt nên hiện tại vẫn chưa có chỉ định điều trị các thuốc này.

Một tác dụng không mong muốn khác cũng thuộc nhóm rối loạn thần kinh cảm giác được ghi nhận trong và sau khi truyền oxaliplatin là phản ứng truyền. Biểu hiện của phản ứng truyền có nhiều mức độ từ cảm giác nóng bừng mặt, cảm giác nghẹt thở hoặc khó thở do co thắt thanh quản. Theo ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ phản ứng truyền là 20,8% (10/48 bệnh nhân), 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, thường khi đã có phản ứng truyền thì các lần truyền sau thường có nguy cơ xảy ra cao hơn. Do vậy trong nghiên cứu chúng tôi khuyến cáo nên truyền oxaliplatin chậm trong 30 phút đầu, sau đó tăng dần tốc độ truyền. Nếu chỉ là rối loạn thần kinh cảm giác ngoại vi thì phản ứng truyền không gây nên tình

trạng rối loạn huyết động và sẽ tự qua đi sau khi tạm ngừng truyền oxaliplatin, bệnh nhân có thể được truyền lại oxaliplatin sau khi đã các triệu chứng của phản ứng truyền trở về bình thường. Trong các trường hợp phản ứng truyền mức độ nặng, có kèm theo rối loạn huyết động, cần cân nhắc ngừng sử dụng oxaliplatin vĩnh viễn do nguy cơ sốc phản vệ có thể xảy ra ở lần truyền sau. Nếu bệnh nhân xuất hiện phản ứng truyền trong nhiều lần truyền liên tiếp, có thể sử dụng phác đồ chống sốc trước cho lần truyền tiếp theo nếu hiệu quả của phác đồ vẫn đang duy trì: dexamethasone 4 mg/ lần vào 3 lần (uống tối ngày hôm trước, buổi sáng trước truyền và sau truyền 6-8 giờ), kèm theo sử dụng thuốc kháng histamine (H1 và H2): dimedrol 0,02 – 0,05 mg tiêm trước truyền, cimetidin 200 mg trước truyền.

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

Độc tính trên hệ tạo thường gặp nhất là hạ bạch cầu hạt chiếm 45,8% (22/48 bệnh nhân) trong đó chủ yếu hạ bạch cầu hạt độ 1-2 là 31,2% (15/48 bệnh nhân) và độ 3-4 là 14,5%. Phần lớn hạ bạch cầu hạt không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị, chỉ có 4 bệnh nhân phải trì hoãn điều trị <7 ngày do hạ bạch cầu hạt độ 3-4, 1 bệnh nhân bị giảm bạch cầu độ 4 có biến chứng sốt và rối loạn tiêu hóa phải nhập viện điều trị. Trong nghiên cứu của Cassidy và cs [106], tỷ lệ hạ bạch cầu hạt của phác đồ FOLFOX có/không kết hợp bevacizumab là 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.

Nếu tính trên tổng số đợt truyền, tỷ lệ hạ bạch cầu hạt là 4,9% (51/1050 đợt truyền), hạ bạch cầu độ 3-4 là 1% (11/1050 đợt truyền). Qua ghi nhận của các nghiên cứu, phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 có nguy cơ hạ bạch cầu hạt thuộc nhóm thấp, với tỷ lệ hạ bạch cầu hạt có biến chứng <2%, do đó không có khuyến cáo tiêm thuốc tăng trưởng kích thích dòng bạch cầu hạt dự phòng (G-CSF) trong quá trình điều trị phác đồ bevacizumab và FOLFOX4.

Hạ tiểu cầu cũng là độc tính trên hệ tạo huyết thường gặp chiếm 41,6% (20/48 bệnh nhân), có 1 trường hợp hạ tiểu cầu độ 4 và kéo dài dẫn đến bệnh nhân phải ngừng điều trị, 1 trường hợp hạ tiểu cầu độ 3 dẫn đến giảm liều điều trị oxaliplatin xuống 75% vào lần truyền thứ 10 vẫn giảm tiểu cầu, tiếp tục giảm liều oxaliplatin 50% sau truyền lần thứ 14 và tình trạng giảm tiểu cầu cải thiện, bệnh nhân được điều trị đến hết liệu trình với liều oxaliplatin giảm còn 50%. Theo ghi nhận của Hoschter và cs [65], tỷ lệ hạ tiểu cầu chỉ gặp ở 21% các bệnh nhân được điều trị phác đồ bevacizumab kết hợp mFOLFOX6. Tuy nhiên khi tính trên tổng số đợt điều trị, tỷ lệ hạ tiểu cầu rất thấp chỉ gặp 4,9% (51/1050 đợt truyền) và tỷ lệ hạ tiểu cầu độ 3-4 là 1,2% trong tổng số các lần truyền.

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, lan tràn giai đoạn muộn, bệnh nhân không ăn uống được. Xét nghiệm sắt huyết thanh và ferritin trong cả hai trường hợp đều giảm. Hai bệnh nhân này được phối hợp truyền máu và điều trị nội khoa với việc bù sắt và tiêm thuốc kích thích tăng trưởng dòng hồng cầu (EPO: erythropoietin). Với hai bệnh nhân thiếu máu nặng không có ghi nhận tình trạng chảy máu kèm theo do vậy được xác định là không liên quan đến tác dụng không mong muốn của bevacizumab.

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

Độc tính ngoài hệ tạo huyết thường gặp được ghi nhận là độc tính gan với biểu hiện tăng men gan và độc tính thận biểu hiện tăng creatinin. Tỷ lệ tăng men gan độ 1-2 là 33,3% (16/48 bệnh nhân), có một bệnh nhân tăng men gan độ 4 (2,1% bệnh nhân). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân mang virus viêm gan B (HBsAg) khá cao 14% đây cũng có thể là nguyên nhân làm tỷ lệ tăng men gan cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi so với

nghiên cứu **L.B.Saltz** kết hợp hóa trị phác đồ có oxaliplatin và bevacizumab có tỷ lệ tăng men gan là 6% [66]. Tình trạng gan nhiễm mỡ được ghi nhận khá nhiều qua các kết quả siêu âm sau điều trị. Một bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B trong nghiên cứu phải dừng điều trị để chuyển điều trị chuyên khoa truyền nhiễm do viêm gan cấp sau hóa trị đợt 5. Do vậy, hiện nay trong thực hành lâm sàng thường quy các bệnh nhân hóa trị, xét nghiệm tình trạng nhiễm viêm gan B là xét nghiệm bắt buộc, nếu HBsAg dương tính, chúng tôi tiến hành làm thêm các xét nghiệm đánh giá tình trạng hoạt động của virus viêm gan B như HBeAg, định lượng HBV/DNA để từ đó có hướng điều trị phối hợp dự phòng tình trạng viêm gan cấp do viêm gan B tái hoạt động. Với hướng dẫn thực hành lâm sàng hiện nay tại bệnh viện K, các bệnh nhân có nhiễm viêm gan virus B ngay cả ở thể tiềm tàng sẽ được uống thuốc kháng virus dự phòng phối hợp (lamivudin 100mg/ngày hoặc Entecavir 0,5 mg/ngày), tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm nghiên cứu không phải tất cả các bệnh nhân có nhiễm virus viêm gan B đều được uống thuốc dự phòng. Bệnh nhân tiến triển viêm gan cấp phải ngừng điều trị trước dự kiến (sau 5 đợt truyền bevacizumab và FOLFOX4) và chuyển điều trị tại viện Y học lâm sàng các bệnh nhiệt đới với chẩn đoán Viêm gan cấp do virus viêm gan B tiến triển. Sau 1 tháng điều trị chuyên khoa ổn định, bệnh nhân được chuyển về viện K tiếp tục theo dõi và điều trị ung thư đại tràng.

Mặc dù muối platinum thế hệ 1 và 2 (cisplatin và carboplatin) được ghi nhận là có nguy cơ gây suy thận do thuốc thải trừ 95% qua thận nhưng oxaliplatin thuộc thế hệ thứ 3 lại rất ít độc tính với thận nên không khuyến cáo phải truyền nhiều dịch hoặc lợi tiểu vào ngày truyền oxaliplatin. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào ghi nhận tình trạng suy thận độ 1,2 trong và sau điều trị. Tuy nhiên có 2 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. Trong hai bệnh nhân này một bệnh nhân có sử dụng thuốc đông y không rõ nguồn gốc kèm theo nên có thể nguyên nhân gây suy thận không phải do hóa trị gây nên, một bệnh nhân nam 75 tuổi xuất hiện suy thận độ 3 kèm theo có giãn đài bể thận phải có thể do nguyên nhân chèn ép mà các phương tiện chẩn đoán hình ảnh chưa tìm ra được nguyên nhân.

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

Cao huyết áp là độc tính được ghi nhận có thể liên quan đến bevacizumab. Tỷ lệ cao huyết áp sau điều trị là 14.6% (7/48 bệnh nhân), 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 phối hợp hai thuốc (huyết áp cao nhất là 200/130 mgHg) dẫn đến phải ngừng điều trị bevacizumab do độc tính. Cao huyết áp trong nghiên cứu của **Hoschter** là 7% ở nhóm điều trị mFOLFOX6 và bevacizumab [65]. Tỷ lệ cao huyết áp trong nghiên cứu của **J. Ocvirk** với phác đồ có irinotecan kết hợp bevacizumab là 13,7% [114].

Biến chứng chảy máu là 18,8% (9 trường hợp), vị trí thường gặp nhất là chảy máu mũi (50%/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, ít có ý nghĩa lâm sàng và không ảnh hưởng đến điều trị. Trong một số trường hợp khó khẳng định được nguyên nhân chảy máu (chảy máu mũi) là do bevacizumab. Nghiên cứu **J.Ocvirk** gặp tỷ lệ chảy máu là 14,4% trong đó có 1 trường hợp chảy máu nặng (xuất huyết não) phải điều trị hồi sức cấp cứu dẫn đến ngừng điều trị [114].

Nghiên cứu của chúng tôi 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.Ocvirk (2011)** chỉ gặp tỷ lệ <1% [66], [114]. Protein niệu được ghi nhận khác nhau qua các nghiên cứu với tỷ lệ từ 1% (B.Saltz 2008) đến 11,6% (J.Ocvirk 2011), nghiên cứu chúng tôi không có số liệu ghi nhận tình trạng protein niệu.

#### ***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 cộng sự, 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 không mong muốn của 5FU, các bệnh nhân dùng liều thấp hơn dự kiến chủ yếu do các bác sỹ điều trị làm tròn liều 5FU cho phù hợp với cách đóng gói 5FU với hàm lượng 250, 500 và 1000 mg. Liều 5FU trung bình trong nghiên cứu của **Hochster** là 85% [65], 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 FOLFOX4 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 thời gian dự kiến, trong đó nguyên nhân ngừng điều trị chủ yếu do bệnh tiến triển 41,7% (5 trường hợp), do độc tính 41,7% (1 bệnh nhân hạ tiểu cầu không hồi phục, 1 bệnh nhân suy gan, 2 bệnh nhân suy thận, 1 do độc tính thần kinh) 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 phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 trong ung thư đại tràng di căn 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 tăng dần theo thời gian. Từ những năm 30, khi các bệnh nhân ung thư đại tràng di căn chỉ được điều trị chăm sóc triệu chứng đơn thuần, thời gian sống thêm không tiến triển chỉ đạt 2-3 tháng, sau đó với sự xuất hiện và liên tục cải tiến của phác đồ 5 Fluorouracil kết hợp Leucovorin, thời gian sống thêm không tiến triển tăng lên 5-6 tháng, ngày càng nhiều thuốc mới ra đời giúp cải thiện đáng kể thời gian sống thêm không tiến triển của bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 11,0 tháng, cũng tương tự như trong các nghiên cứu khác. Nghiên

cứu phác đồ FOLFOX trong ung thư đại trực tràng di căn của tác giả Nguyễn Thu Hương năm 2008 cho thời gian sống thêm không tiến triển đạt 7,9 tháng. Kết hợp với phác đồ điều trị đích kháng EGFR hoặc kháng VEGF làm tăng hiệu quả của điều trị. Hiện tại có 2 thuốc kháng EGFR được chỉ định trong điều trị bước 1 ung thư đại trực tràng di căn là Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) và Panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>), thuốc kháng VEGFR là Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>). Các phác đồ hóa trị ban đầu được chỉ định tùy thuộc vào thể trạng bệnh nhân, tiềm năng độc tính, phác đồ phối hợp 2 thuốc (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, XELIRI) là các phác đồ thường được sử dụng nhất cho hiệu quả tương đương, các phác đồ phối hợp 3 thuốc như FOLFOXIRI thường chỉ định cho các bệnh nhân có thể trạng tốt, điều trị tân bổ trợ giúp làm giảm giai đoạn bệnh và tiến tới phẫu thuật triệt căn đặc biệt khi tổn thương di căn còn khu trú. Phối hợp điều trị đích và hóa trị giúp tối ưu hóa điều trị ung thư đại tràng di căn. 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 với thời điểm ban đầu khi hóa trị không được sử dụng ở phần lớn các bệnh nhân.

#### ***4.2.2. Sống thêm toàn bộ***

Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 21,25 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác đặc biệt là việc 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 nếu không phát hiện đột biến gen kháng thuốc kras). 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), do theo thực hành hướng dẫn điều trị của hầu hết các nước phát triển chỉ định điều trị đích phối hợp hóa trị trong bước 2 được khuyến cáo ở mức cao (1-2A)



nên trên 90% các bệnh nhân được hóa trị bước 2 sẽ có phối hợp điều trị đích đi kèm. Đối với các bệnh nhân có thể dung nạp được hóa trị phối hợp, các phác đồ 2 thuốc được khuyến cáo sử dụng (FOLFOX, XELOX [CAPOX], hoặc FOLFIRI) hơn là đơn hóa trị lần lượt từng thuốc đặc biệt là các khối u có tiềm năng phẫu thuật được. Hiện có 3 hoạt chất được chỉ định trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn là oxaliplatin, irinotecan, và fluoropyrimidin. Kết quả từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III cho thấy các bệnh nhân được điều trị với đủ cả 3 loại thuốc trong suốt quá trình điều trị mang lại thời gian sống thêm kéo dài hơn [51].

	<b>D.H.N(2017)</b>	<b>L.B.Saltz (2008)</b>	<b>Cassidy(2011)</b>	<b>Hochster2008)</b>
Phác đồ	Bevacizumab FOLFOX4	Bevacizumab XELOX/FOLFOX	Bevacizumab XELOX/FOLFOX	Bevacizumab +mFOLFOX6
PFS	11,0	10,4	9,4	11,7
OS	21,25 (17,8-24,7)	21,3 (15,7-30,9)	19,8 (NA)	26,1 (18,0-NE)
TTF	10,5	8,5	8,7	9,9
DoR	5,93	6,9	5,4	5,8

Bảng so sánh kết quả sống thêm qua các nghiên cứu cho thấy thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn trong nghiên cứu chúng tôi cũng tương tự như của các nghiên cứu khác, thời gian sống thêm toàn bộ là 21,25 tháng, thời gian sống thêm không tiến triển là 11,0 tháng, thời gian đến khi thất bại với điều trị được tính từ ngày có đáp ứng với điều trị cho đến khi bệnh tiến triển là 10,5 tháng. Thời gian đáp ứng trung bình được tính từ khi kết thúc điều trị cho đến khi bệnh tiến triển là 5,93 tháng.

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

#### **4.2.3.1. Sự liên quan sống thêm và tuổi**

Trong số các yếu tố liên quan đến tiên lượng điều trị, tuổi bệnh nhân đã được chứng minh liên quan nhiều đến quyết định và kết quả điều trị, tuổi càng cao thì sống thêm càng giảm do tuổi liên quan đến dung nạp thuốc, nguy cơ biến chứng điều trị, tuổi càng cao các bệnh lý kèm theo càng nhiều. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đối với nhóm tuổi trên 60 thì thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 21,12 tháng, ở nhóm tuổi dưới 60 thì tỷ lệ này là 24,14 tháng, thời gian sống thêm không tiến triển trung vị ở nhóm tuổi trên 60 là 10,54 tháng và nhóm tuổi dưới 60 thì thời gian này là 13,30 tháng, nhưng sự khác biệt chưa thấy có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm với p tương ứng  $p = 0,271$  và  $p = 0,142$ , có lẽ do số liệu còn hạn chế nên chưa thấy sự khác biệt này. Một số nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn thì thấy rõ sự khác biệt, theo Lieu CH, Renfro LA, de Gramont A và cộng sự khi nghiên cứu trên 20.000 bệnh nhân thì thấy nhóm tuổi dưới 57 có nguy cơ tử vong là 19% (95% CI, 7-33%), nguy cơ bệnh tiến triển là 22% (95% CI, 10-35%), trái lại ở nhóm tuổi trên 57 thì thấy nguy cơ tử vong là 42% (95% CI, 31-54%) và nguy cơ bệnh tiến triển là 25% (95% CI, 7-24%)[122]. Một nghiên cứu khác của Razenberg, Greemers GJ và cộng sự trên 1235 bệnh nhân thấy rằng đối với bệnh nhân trên 75 tuổi thì tỷ lệ điều trị đơn trị liệu là 63% và bệnh nhân dưới 60 tuổi là 32% ( $p < 0,001$ ), và nhóm tuổi 75 thì ít có cơ hội điều trị thuốc kháng thể đơn dòng lên tới 78%. Nhưng nguy cơ tử vong khi không được điều trị hệ thống bài bản cao hơn với HR = 0,7 (95% CI, 0,61-0,81) [123]. Vì vậy tuổi là một yếu tố cân nhắc chặt chẽ trước những quyết định điều trị toàn thân đối với bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn di căn.

#### **4.2.3.2. Mối liên quan sống thêm và nồng độ CEA trước điều trị**

CEA (Carcinome Embryonic Antigen) thường tăng cao trong các bệnh lý ung thư biểu mô và do đó được chứng minh có liên quan nhiều đến tình

trạng lan tràn và tái phát của bệnh. CEA ảnh hưởng đến quá trình phát sinh khối u thông qua việc thúc đẩy sự sống còn của tế bào và ảnh hưởng quá trình tạo mạch do đó có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị bevacizumab và sống thêm của bệnh nhân ung thư đại tràng giai lan tràn. Trong nghiên cứu của chúng tôi với nồng độ CEA <30 ng/mL, cho thời gian thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) và sống thêm toàn bộ (OS) kéo dài hơn so với nhóm có CEA  $\geq 30$  mg/mL (lần lượt là 14,52 tháng, 27,55 tháng so với 10,12 và 17,27 tháng). Kết quả trong nghiên cứu của Prager và cộng sự trên 298 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn cũng cho thấy 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 mức trung vị và trên 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. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA  $\geq 30$  ng/mL, nguy cơ bệnh tiến triển trong 12 tháng cao gấp 3,6 lần so với nhóm có CEA < 30 ng/mL và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p=0,034$ . Với CEA < 30 ng/mL, tỷ lệ sống thêm không tiến triển tại thời điểm  $\geq 12$  tháng là 72,7% (16/27 bệnh nhân) trong khi đó với nhóm CEA  $\geq 30$  ng/mL thì chỉ có 27,3% (6/21 bệnh nhân) có thời gian sống thêm không tiến triển trên 12 tháng.

Như vậy nồng độ CEA trước điều trị không chỉ mang ý nghĩa góp phần chẩn đoán giai đoạn bệnh, là cơ sở theo dõi trong và sau điều trị mà còn mang ý nghĩa tiên lượng bệnh. Do đó, ở cơ sở điều trị chuyên khoa ung thư, CEA được tiến hành một cách thường quy đối với các bệnh nhân ung thư biểu mô nói chung và ung thư đại trực tràng nói riêng. Hiện nay có nhiều chất chỉ điểm u khác đã được chứng minh có vai trò giống CEA trong tiên lượng, góp phần đánh giá giai đoạn và theo dõi điều trị như CA19-9, CA 72-4 đã được áp dụng

trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, tại thời điểm nghiên cứu của chúng tôi, các xét nghiệm này chưa được đưa vào áp dụng thường quy nên không có số liệu. Hiện tại, theo khuyến cáo của nhiều hướng dẫn thực hành lâm sàng, các chỉ số này (CEA, CA19-9, CA72-4) nên được xét nghiệm vào giai đoạn đầu lúc điều trị, tùy thuộc kết quả của xét nghiệm ban đầu (cao hơn hoặc không cao hơn mức bình thường) mà các chỉ số sẽ được sử dụng vào việc theo dõi trong và sau điều trị.

#### *4.2.3.2. Mối 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) trên các bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn cho thấy thời gian sống thêm sau điều trị của bệnh nhân có u nguyên phát đại tràng trái (u đầu xa) cao hơn khoảng 1 năm so với bệnh nhân u nguyên phát đại tràng phải (u đầu gần). 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. Tuy nhiên một số kết quả từ các thử nghiệm đơn lẻ khác chưa cho thấy sự khác biệt nên các nhà nghiên cứu vẫn đang chờ đợi sự khẳng định thêm từ các nghiên cứu tiền cứu có cỡ mẫu lớn trong tương lai để đưa ra bằng chứng thêm về vai trò của vị trí u nguyên phát trong lựa chọn điều trị đặc biệt các thuốc điều trị sinh học và tìm hiểu thêm các yếu tố sinh học phân tử liên quan tiên lượng ung thư đại trực tràng di căn và dự đoán đáp ứng điều trị ngoài các yếu tố đã được chứng minh như đột biến gen ras và braf, sự thiếu hụt gen sửa chữa MMR. Tuy nhiên với các kết quả từ phân tích gộp của hai nghiên cứu, các hướng dẫn đã đưa ra khuyến cáo với ung thư đại tràng phải giai đoạn di căn, bevacizumab được ưu tiên sử dụng hơn thuốc kháng EGFR ngay cả khi bộ ba gen (kras, nras và braf) âm tính.

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 28,11 và 20,07 tháng ( $p < 0,007$ ), thời gian không bệnh tiến triển trung vị lần lượt là 11,76 và 10,67 tháng ( $p = 0,170$ ). Tuy nhiên khi 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 1,07,  $p = 0,79$ , có thể số lượng bệnh nhân của chúng tôi còn nhỏ chưa đủ để đưa ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

	<b>U ĐT trái</b>	<b>UT ĐT phải</b>
Tất cả các bệnh nhân	33,3 tháng	19,4 tháng
Điều trị với Cetuximab	36,0 tháng	16,7 tháng
Điều trị với bevacizumab	31,4 tháng	24,2 tháng
Nghiên cứu D.H.N (2017)	28,11 tháng	20,07 tháng

#### *4.2.3.3. Mối liên quan sống thêm và số vị trí di căn*

Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không tiến triển không có sự khác biệt giữa 2 nhóm  $< 2$  và  $\geq 2$  vị trí tổn thương. Thời gian sống thêm không tiến triển của 2 nhóm lần lượt là 10,67 tháng và 11,0 tháng,  $p = 0,560$  không có ý nghĩa thống kê. Thời gian sống thêm toàn bộ tương ứng là 23,88 tháng và 21,17 tháng,  $p = 0,329$  không có ý nghĩa thống kê. Phân tích đơn biến có chia nhóm cho thấy, nguy cơ bệnh tiến triển trong vòng 12 tháng cũng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm với OR là 0,88 (95% khoảng tin cậy: 0,52-1,48). Do các bệnh nhân trong nghiên cứu được xác định không phẫu thuật được ngay từ đầu kể cả tổn thương chỉ khu trú trong một tạng, tỷ lệ bệnh nhân chuyển đổi sang nhóm phẫu thuật được (đặc biệt tổn thương gan) rất hiếm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, một số bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn tại hạch thượng đòn và gan, một số bệnh nhân có thể cân nhắc phẫu thuật sau 3 chu kỳ điều trị nhưng

bệnh nhân từ chối do vậy không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu của chúng tôi được phẫu thuật lấy u di căn sau điều trị, chỉ có 3 bệnh nhân được phẫu thuật u nguyên phát và u di căn ngay từ trước điều trị nhưng còn tồn thương di căn đo được sau phẫu thuật (bệnh nhân được phẫu thuật cắt u Krukenberg buồng trứng có di căn hạch thượng đòn và một bệnh nhân có di căn gan sau khi đã phẫu thuật u nguyên phát và lấy 1 phần gan di căn).

#### 4.2.3.4. *Mối liên quan sống thêm và tình trạng di căn gan*

Các nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt về tính chất di căn tạng theo vị trí u nguyên phát như ung thư trực tràng nguy cơ di căn trung thất (47%), xương (12%) và hệ thần kinh trung ương (8%) cao hơn ung thư đại tràng tương ứng là 32%, 6% và 5%. Trong khi đó ung thư đại tràng đặc biệt thể nhầy và vòng nhẫn nguy cơ di căn phúc mạc rất cao (21%). Trong số các tồn thương di căn, tỷ lệ di căn gan cao nhất (70%). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân chỉ có di căn gan chiếm 54,2% (25/48 bệnh nhân) và thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân này cao hơn so với nhóm có tồn thương ngoài gan (có thể là tồn thương gan kèm theo tồn thương tạng khác hoặc tồn thương tạng khác mà không kèm tồn thương gan) với thời gian sống thêm trung vị lần lượt là 25,12 tháng và 21,08 tháng với  $p=0,010$ . Tuy nhiên thời gian sống thêm không tiến triển lại chưa có sự khác biệt giữa 2 nhóm với thời gian sống thêm không tiến triển lần lượt là 12,81 tháng và 10,38 tháng với  $p=0,492$ . Nguy cơ bệnh tiến triển trong vòng 12 tháng cao hơn ở nhóm có tồn thương ngoài gan với OR là 0,73 (0,43 – 1,22) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, có thể do cỡ mẫu của chúng tôi còn nhỏ chưa đủ để xác định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Với các bệnh nhân chỉ có tồn thương gan, 46,2% (12/26 bệnh nhân) tiến triển trong vòng 12 tháng và 53,8% ổn định bệnh trên 12 tháng. Trong khi đó ở nhóm có tồn thương ngoài gan, tỷ lệ này lần lượt là 63,6% và 36,4%.

#### 4.2.3.5. *Mối liên quan sống thêm và độ mô học*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có độ biệt hóa vừa và cao trên kết quả mô bệnh học được xếp vào nhóm có biệt hóa, các biến thể khác như nhóm kém biệt hóa, ung thư biểu mô tuyến nhầy hoặc ung thư thể vòng nhẵn được xếp vào nhóm biệt hóa kém. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không tiến triển giữa 2 nhóm biệt hóa cao và biệt hóa kém với thời gian sống thêm toàn bộ lần lượt là 25,12 tháng và 21,25 tháng ( $p = 0,398$ ) và thời gian sống thêm không tiến triển lần lượt là 12,68 tháng và 12,81 tháng ( $p=0,929$ ). Nhóm bệnh nhân thuộc thể biệt hóa kém có nguy cơ bệnh tiến triển bệnh trong 12 tháng sau điều trị tương đương với nhóm bệnh nhân thuộc thể biệt hóa cao với  $OR=1,27$  (95% khoảng tin cậy 0,75 – 2,14). Tỷ lệ bệnh nhân tiến triển trong vòng 12 tháng của nhóm kém biệt hóa là 48% (12/25 bệnh nhân) cao hơn nhóm biệt hóa cao với tỷ lệ này là 39,1% (9/23 bệnh nhân). Theo Xiao H. và cộng sự, trong số 1.941 bệnh nhân, tỷ lệ biệt hóa kém gặp nhiều hơn ở nhóm có tế bào không ổn định microsatellite-unstable (23,6%) so với nhóm có ổn định tế bào cao microsatellite stable (4,2%,  $p<0,001$ ) [124]. Kèm theo đó tỷ lệ sống thêm 4 năm của ung thư đại tràng di căn có thể mô bệnh học thuộc nhóm biệt hóa kém thấp hơn so với nhóm biệt hóa cao 78,6% so với 88,2% với  $p=0,010$ . Đặc điểm của bệnh nhân thuộc nhóm kém biệt hóa: gặp nhiều u nguyên phát ở đại tràng phải, kích thước u nguyên phát lớn hơn, tỷ lệ di căn hạch ổ bụng ít hơn, di căn phúc mạc nhiều hơn (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p<0,001$ ).

Do vậy, độ mô học của khối u về mô bệnh học có ý nghĩa tiên lượng bệnh và dự đoán tình trạng di căn tiến triển trên lâm sàng. Do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn chưa nhiều nên mặc dù có sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa 2 nhóm nhưng chưa có ý nghĩa về thống kê.

#### 4.2.3.6. *Mối liên quan giữa sống thêm và đáp ứng điều trị*

Đáp ứng ban đầu với điều trị có ý nghĩa dự đoán thời gian sống thêm. Với nhóm có đáp ứng với điều trị (bao gồm đáp ứng 1 phần và đáp ứng hoàn toàn) thời gian sống thêm không tiến triển trung vị kéo dài hơn hẳn nhóm không có đáp ứng (bệnh ổn định và bệnh tiến triển) là 13,30 tháng so với 6,34 tháng với  $p$  rất có ý nghĩa thống kê  $<0,001$ . Cũng tương tự như vậy, thời gian sống thêm cũng kéo dài hơn ở nhóm có đáp ứng là 27,03 tháng so với 14,81 tháng ở nhóm không đáp ứng với  $p <0,001$ . Như vậy, đáp ứng với điều trị bước đầu có ý nghĩa quan trọng không chỉ với thời gian sống thêm không tiến triển mà còn liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ. Hiện nay nhiều nghiên cứu tiến hành đánh giá vai trò của phác đồ hóa trị 3 thuốc kết hợp điều trị đích trong bước 1 ung thư đại tràng nhằm mục đích cải thiện tỷ lệ đáp ứng điều trị với kỳ vọng giúp cải thiện thời gian sống thêm.

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

Theo phần lớn các nghiên cứu hồi quy đa biến COX, phân tích các yếu tố ảnh hưởng thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư đại tràng hóa trị bước 1, một số yếu tố được xác định ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn là thể trạng chung (PS), thể mô bệnh học thuộc nhóm kém biệt hóa, tổn thương 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, nồng độ LDH, thời gian ổn định bệnh sau điều trị bước 1.... Cohei Sitara và cộng sự phân nhóm bệnh nhân dựa trên 5 yếu tố: PS, nồng độ LDH, thời gian sống thêm không tiến triển  $< 6$  tháng sau điều trị bước 1, nồng độ CEA trước điều trị, tình trạng di căn phúc mạc, bệnh nhân được chia thành 3 nhóm. Nguy cơ thấp (không có yếu tố tiên lượng xấu,  $n=55$ ), nguy cơ trung bình (có 1 yếu tố tiên lượng xấu,  $n=32$ ) và nguy cơ cao (trên 2 yếu tố tiên lượng xấu,  $n = 37$ ), thời gian sống thêm kể từ khi bắt đầu điều trị bước 2 lần



lượt là 23,5; 14,6; và 5,5 tháng. Tỷ lệ bệnh nhân tiếp tục hóa trị các bước sau thấp hơn hẳn ở nhóm nguy cơ cao (41%) so với nhóm nguy cơ trung bình (67%) và nguy cơ thấp (95%).

Trong nghiên cứu, chúng tôi lựa chọn 7 yếu tố phân tích hồi quy đa biến bao gồm: tuổi (< 60 và  $\geq$  60 tuổi), nồng độ CEA (<30 và  $\geq$  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), di căn ngoài gan (không và có tổn thương ngoài gan), độ mô học (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, nguy cơ bệnh tiến triển cao gấp 2,948 lần (Khoảng tin cậy 95%: 1,282-6,780) ở nhóm không có đáp ứng với điều trị. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả phân tích đơn biến so sánh thời gian sống thêm không tiến triển dài hơn ở nhóm có đáp ứng so với nhóm không có đáp ứng (tương ứng là 13,3 tháng so với 6,34 tháng) và  $p < 0,001$ . Tương tự như vậy, đáp ứng điều trị cũng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ và nhóm không đáp ứng có nguy cơ tử vong do ung thư đại tràng cao gấp 3,367 lần so với nhóm có đáp ứng (Khoảng tin cậy 95%: 1,368-8,289). Tương tự kết quả phân tích đơn biến cho thấy đáp ứng với điều trị cũng có thời gian sống thêm kéo dài hơn 27,03 tháng so với 14,81 tháng ở nhóm không có đáp ứng với  $p < 0,001$ .

Nồng độ CEA trước điều trị mặc dù được xác định là yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm không tiến triển khi phân tích đơn biến với tỷ suất chênh OR = 3,64 và  $p$  có ý nghĩa thống kê 0,012 nhưng khi đưa vào bảng phân tích đa biến thì mặc dù nồng độ CEA cao  $\geq$  30 ng/mL có nguy cơ bệnh tiến triển cao gấp 2 lần so với nhóm CEA < 30 ng/mL nhưng lại không có ý nghĩa (Khoảng tin cậy 95%: 0,965 – 4,194). Trong bảng phân tích đa biến xác định yếu tố liên quan thời gian sống thêm toàn bộ, nồng độ CEA cao  $\geq$  30 ng/mL sẽ tăng nguy cơ tử vong do ung thư đại tràng gấp 2,3 lần so với nhóm

CEA < 30 ng/mL (Khoảng tin cậy 95%: 1,150 - 4,679). Điều này cũng phù hợp với bảng phân tích nghiên cứu đơn biến, cho thấy nhóm CEA  $\geq$  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 < 30 ng/mL là 17,27 tháng ( $p < 0,001$ ).

Tuy nhiên trong nghiên cứu Michalis Zacharakis và cộng sự, các yếu tố độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn bao gồm: thể trạng người bệnh, Protein C phản ứng >5 mg/dl, thiếu máu, chán ăn, gầy sút cân  $\geq$ 10% trọng lượng cơ thể, mệt mỏi, giảm albumin máu và chỉ định truyền máu, thang điểm Kohne. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do cỡ mẫu còn nhỏ, một số xét nghiệm không được làm thường quy trước điều trị như LDH, Protein C, Albumin máu, Alkaline phosphat (ALP) nên việc xác định mối liên quan của các yếu tố này đến thời gian sống thêm chưa thực hiện được.

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

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 13% (6 bệnh nhân) không điều trị bước 2, còn lại 83% tiếp tục điều trị, trong đó 54% (26/48 bệnh nhân) điều trị bước 2, 19% (9/48 bệnh nhân) điều trị bước 3 và 15% (7/48 bệnh nhân) tiếp tục điều trị sau bước 3. Các nghiên cứu đã chứng minh các bệnh nhân được tiếp cận với tất cả các thể hệ thuốc điều trị ung thư đại tràng sẽ có tiên lượng tốt hơn so với nhóm không được điều trị đủ các loại thuốc. Do vậy, hiện nay có nhiều nghiên cứu vẫn tiếp tục đánh giá vai trò của các thuốc mới như regorafenib hoặc TAS 102 trong điều trị bước 3-4 của ung thư đại tràng di căn sau khi tiến triển với các thuốc đã được sử dụng (oxaliplatin, irinotecan, 5FU, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, capecitabine....). Chính nhờ tiến bộ của các nghiên cứu với sự ra đời của các thuốc mới mà thời gian sống thêm của các bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn

được cải thiện rõ rệt, từ 6-7 tháng trước đây khi chỉ chăm sóc triệu chứng đơn thuần đã tăng lên hơn 20 tháng và một số nghiên cứu gần đây với việc sử dụng các thuốc mới ghi nhận thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn tăng lên 30 tháng.

#### *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 không mong muốn của phác đồ bevacizumab kết hợp FOFLOX4 trước đó để đưa ra phác đồ điều trị mới. Tuy nhiên 5 Fluorouracil vẫn là hóa chất đầu tay được sử dụng trong ung thư đại trực tràng nên trong nghiên cứu của chúng tôi 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% (12/48 bệnh nhân) được điều trị lại với oxaliplatin.

Trong trường hợp tiến triển sau điều trị, nếu bệnh nhân có xác định tình trạng đột biến RAS hoặc tình trạng đột biến RAS không xác định được do không làm xét nghiệm, bevacizumab vẫn được tiếp tục chỉ định sử dụng với sự thay đổi phác đồ hóa trị. Tỷ lệ không có đột biến kras được xác định trong nghiên cứu của chúng tôi là 33,3% (16/48 bệnh nhân), còn lại 66,7% (32/48 bệnh nhân) không có xét nghiệm hoặc có xác định tình trạng đột biến kras. Tỷ lệ tiếp tục được sử dụng lại bevacizumab là 50% (24/48 bệnh nhân), 19% (8/48 bệnh nhân) được điều trị với cetuximab và 23,8% (10/48 bệnh nhân) chuyển điều trị với các phác đồ khác như regorafenib, TS-One....

## KẾT LUẬN

*Từ các kết quả nghiên cứu hóa trị phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 trong ung thư đại trực tràng di căn, chúng tôi nhận thấy*

Phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 trong ung thư đại trực tràng di căn đem lại 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%. 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. 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. Mặc dù chỉ có 2 bệnh nhân bị viêm gan cấp trong điều trị dẫn đến tăng men gan độ 3-4 và phải ngừng điều trị trước khi bệnh tiến triển, cả 2 bệnh nhân đều bị nhiễm viêm gan virus B. Do vậy chúng tôi khuyến cáo nên làm xét nghiệm xác định tình trạng nhiễm viêm gan virus B và C thường quy trước điều trị, dự phòng virus tái hoạt động nên được cân nhắc nếu bệnh nhân có nhiễm viêm gan B đặc biệt khi nồng độ virus cao hoặc HBeAg (+).

Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 11,0 tháng, sống thêm toàn bộ trung vị là 21,25 tháng. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị được xác định là tuổi ( $\geq 60$  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 có/ phẫu thuật u nguyên phát, chẩn đoán lần đầu/theo dõi sau điều trị....

**KIẾN NGHỊ**

Từ kết quả nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân ung thư đại tràng di căn, phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 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 > 30, tuổi trẻ < 60.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ  
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Đỗ Huyền Nga (2015), “Đặc điểm lâm sàng và đáp ứng điều trị của phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 trong ung thư đại trực tràng di căn, *Tạp chí Y học Cộng đồng*, số 20, 24-29”.
2. Đỗ Huyền Nga (2013), “Kết quả hóa trị phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 trong ung thư đại trực tràng di căn”, *Tạp chí Ung thư học*, số 4, 318-325.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hiếu, Nguyễn Văn (1997), "Ung thư đại trực tràng", *Bài giảng ung thư học*, Nhà xuất bản Y học pp. 199 - 204.
2. WHO, "Colorectal Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008".
3. Quang, Trịnh Văn (1993), "Ung thư đại trực tràng và hậu môn", *Ung thư học lâm sàng, Hiệp hội quốc tế chống ung thư (UICC)*, pp. 350-404.
4. Tol J, Koopman M, and Cats A (2009), "Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer", *N Engl J Med.* 360, p. 563.
5. Primrose J, Falk S, and Finch-Jones M (2014), "Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial", *Lancet Oncol.* 15, p. 601.
6. Saltz LB, Lenz HJ, and Kindler HL (2007), "Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study", *J Clin Oncol.* 25, p. 4557.
7. Saltz LB, Clarke S, and Díaz-Rubio E (2008), "Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study", *J Clin Oncol.* 26, p. 2013.
8. Hùng, Nguyễn Chấn (1982), "Ung thư đại trực tràng", *Sách ung thư học lâm sàng*, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, pp. 133 - 143.
9. Ng K, Venook AP, and Sato K (2015), "Vitamin D status and survival of metastatic colorectal cancer patients", *J Clin Oncol* 33, p. 3503.
10. Hiếu, Nguyễn Văn (2015), *Ung thư học*, Nhà xuất bản y học, 206-227.
11. Ng K, Meyerhardt JA, and Wu K (2008), "Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer", *J Clin Oncol.* 26, p. 2984.

12. Ng K, Nimeiri HS, and McCleary NJ (2017), "SUNSHINE: Randomized double-blind phase II trial of vitamin D supplementation in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer", *J Clin Oncol.* 35, p. 3506.
13. Cancer), AJCC (American Joint Committee on (2010), "Cancer Staging Manual", p. 143.
14. Jemal A., Siegel R., and al, Ward E. et (2009), "Cancer statistics", *CA Cancer J Clin.* 59, p. 225.
15. Winawer SJ, Stewart ET., and AG., Zauber (2000), "A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group", *N Engl J Med.* 342, p. 1766.
16. Sunakawa Y, Stintzing S, and Cao S (2015), "Variations in genes regulating tumor-associated macrophages (TAMs) to predict outcomes of bevacizumab-based treatment in patients with metastatic colorectal cancer: results from TRIBE and FIRE3 trials", *Ann Oncol.* 26, p. 2450.
17. Tougeron D., Lecomte T., and JC., Pagès (2013), "Effect of low-frequency KRAS mutations on the response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer", *Ann Oncol.* 24, p. 1267.
18. Tricoli JV, Boardman LA, and R, Patidar (2017), "A mutational comparison of adult and adolescent and young adult (AYA) colon cancer", *Cancer*, pp. 1-13.
19. Lee M, Lee YK, and TJ, Jeon (2015), "A case of tracheal metastasis in colon cancer: detection with 18F-FDG PET/CT", *Clin Nucl Med.* 40(1), pp. 91-92.
20. Bailey CE, Hu CY, and YN, You (2015), "Variation in positron emission tomography use after colon cancer resection", *J Oncol Pract.* 11(3), pp. 363-372.
21. Chen HS. and SM., Sheen-Chen (2000), "Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends", *Surgery.* 127, p. 370.



22. Jessup JM., Goldberg RM., and EA., Asare (2017), "Colon and Rectum", *AJCC Cancer Staging Manual 8th*, p. 251.
23. ASCO (2016), "Cancer progress".
24. Heinemann V., Von Weikersthal LF., and T., Decker (2014), "FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial", *Lancet Oncol.* 15, p. 1065.
25. Grothey A. and JL., Marshall (2007), "Optimizing palliative treatment of metastatic colorectal cancer in the era of biologic therapy", *Oncology (Williston Park)*. 21(5), pp. 553-564.
26. Jeffrey W Clark and Grothey, Axel (2018), "Systemic chemotherapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Treatment recommendations".
27. Scheithauer W, Rosen H, and GV, Kornek (1993), "Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer", *BMJ*. 306(6880), pp. 752-755.
28. Weeks JC, Catalano PJ, and Cronin A (2012), "Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer", *N Engl J Med*. 367(17), pp. 1616-1625.
29. Kieler M, Scheithauer W, and CC, Zielinski (2016), "Case report: impressive response to pembrolizumab in a patient with mismatch-repair deficient metastasized colorectal cancer and bulky disease", *ESMO Open*. 1(6).
30. Konoeda F, Suzuki S, and Y, Nishimoto (2017), "A case of myasthenia gravis and myositis induced by nivolumab", *Rinsho Shinkeigaku*. 57(7), pp. 373-377.
31. Cappuzzo F., Varella-Garcia M., and G., Finocchiaro (2008), "Primary resistance to cetuximab therapy in EGFR FISH-positive colorectal cancer patients", *Br J Cancer*. 99, p. 83.

32. RM., Goldberg (2002), "N9741: a phase III study comparing irinotecan to oxaliplatin-containing regimens in advanced colorectal cancer", *Clin Colorectal Cancer*. 2(2), p. 81.
33. Tournigand C, André T, and E, Achille (2004), "FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study", *J Clin Oncol*. 22(2), pp. 229-237.
34. Đức, Nguyễn Bá (2009), *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học.
35. NJ., Petrelli (2007), "Plenary program discussion", *43rd annual meeting of the American Society of Clinical Oncology*.
36. G, Folprecht (2005), "Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates", *Ann Oncol*. . 16(8), p. 1311.
37. C, Giessen (2013), "Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials", *Clin Cancer Res*. 19(1), pp. 225-235.
38. Grothey A, Hart LL, and Rowland KM (2008), "Intermittent oxaliplatin administration and time to treatment failure in metastatic colorectal cancer: Final results of the phase III CONcept trial", *J Clin Oncol*. 26, p. 4010.
39. Eng C, Maurel J, and Scheithauer W (2007), "Impact on quality of life of adding cetuximab to irinotecan in patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: the EPIC trial", *J Clin Oncol* 25, p. 164.
40. Igarashi H., Kurihara H., and K., Mitsuhashi (2015), "Association of MicroRNA-31-5p with Clinical Efficacy of Anti-EGFR Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer", *Ann Surg Oncol* 22, p. 2640.
41. Hurwitz H, Fehrenbacher L, and Novotny W (2004), "Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer", *N Engl J Med*. 350, p. 2335.

42. Holch JW, Ricard I, and Stintzing S (2017), "The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials", *Eur J Cancer*. 70, p. 87.
43. Group, Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy (1992), "Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial", *J Clin Oncol*. . 10(6), p. 904.
44. Souglakos J, Androulakis N, and Syrigos K (2006), "FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG)", *Br J Cancer*. 94, p. 798.
45. Goldberg RM, Sargent DJ, and Morton RF (2004), "A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer", *J Clin Oncol*. 22, p. 23.
46. Tournigand C, Cervantes A, and A, Figer (2006), "OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study", *J Clin Oncol*. 24(3), pp. 394-400.
47. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, and Lledo G (2009), "Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study", *J Clin Oncol*. 27, p. 5727.
48. Adams, Richard A (2011), "Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial", *lancet Oncol*. 12(7), pp. 642-653.
49. HS, Hochster (2014), "Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONcePT", *Ann Oncol*. 25(6), pp. 1172-1178.

50. Guo Y, Shi M, and Shen X (2014), "Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/leucovorin plus irinotecan in the treatment of colorectal cancer: a meta-analysis", *Clin Colorectal Cancer*. 13, p. 110.
51. Rothenberg ML, Navarro M, and Butts C (2007), "Phase III trial of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs. 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV), and oxaliplatin (FOLFOX4) as 2nd line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC)", *J Clin Oncol*. 25, p. 171.
52. Venderbosch S., Nagtegaal ID., and TS., Maughan (2014), "Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies", *Clin Cancer Res*. 20, p. 5322.
53. Koopman M, Antonini NF, and Douma J, et al. (2007), "Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial.", *Lancet*. 370, p. 135.
54. Cremolini C, Loupakis F, and Antoniotti C (2015), "FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study", *Lancet Oncol*. 16, p. 1306.
55. Anh, Nguyễn Thị Kim (2013), *Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại trực tràng tiến triển bằng phác đồ FOLFOX 4 tại bệnh viện E.*
56. Ychou M., Raoul JL., and JY., Douillard (2009), "A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802)", *Ann Oncol*. 20, p. 674.
57. Fuchs CS, Marshall J, and Mitchell E (2007), "Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study", *J Clin Oncol*. 25, p. 4779.

58. Green E, Sargent DJ, and Goldberg RM (2005), "Detailed analysis of oxaliplatin-associated neurotoxicity in Intergroup trial N9741", *Data presented at the 2005 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*.
59. Grothey A, Hedrick EE, and Mass RD (2006), "Response rate using conventional criteria is a poor surrogate for clinical benefit on progression-free (PFS) and overall survival (OS) in metastatic colorectal cancer (mCRC): a comparative analysis of N9741 and AVF 2107)", *J Clin Oncol*. 24, p. 150.
60. Yamazaki K, Nagase M, and Tamagawa H (2016), "Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G)", *Ann Oncol*. 27, p. 1539.
61. JJM, Kwakman (2017), "Randomized phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer Group", *Ann Oncol*. 28(6), pp. 1288-1293.
62. Nakamura M, Yamada Y, and K, Muro (2015), "The SOFT trial: a Phase III study of the dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidine S-1 and oxaliplatin (SOX) plus bevacizumab as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer", *Future Oncol*. 11(10), pp. 1471-1478.
63. Lembersky BC., Wieand HS., and NJ., Petrelli (2006), "Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06", *J Clin Oncol* 24, p. 2059.
64. Des Guetz G, Uzzan B, and al, Nicolas P et (2006), "Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature", *Br J Cancer*. 94, pp. 1823-1832.

65. Hochster HS, Hart LL, and Ramanathan RK (2008), "Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study", *J Clin Oncol.* 26, p. 3523.
66. Saltz LB, Clarke S, and W, Scheithauer (2008), "Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study", *J Clin Oncol.* 26(12), pp. 2013-2019.
67. Herbert Hurwitz, Louis Fehrenbacher, and Novotny, William (2004), "Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer", *N Engl J Med.* 350, pp. 2335-2342.
68. Kabbinavar FF, Schulz J, and al, McCleod M et (2005), "Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial", *J Clin Oncol* 23, p. 3697.
69. Timothy J Price, Amanda R Townsend, and Peeters, Marc (2014), "FOLFIRI with cetuximab or bevacizumab: FIRE-3", *Lancet*, pp. 581-583.
70. Alan P. Venook, Donna Niedzwiecki, and Lenz, Heinz-Josef (2014), "CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC)", *Annals of Oncology.* 25(2), pp. 105-117.
71. Colucci G, Gebbia V, and Paoletti G (2005), "Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale", *J Clin Oncol.* 23, p. 4866.
72. Bazarbashi, Shouki (2015), "Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and irinotecan in combination with bevacizumab in first line treatment of metastatic colorectal cancer", *Cancer Med.* 4(10), pp. 1505-1513.

73. Price TJ, Peeters M, and Kim TW (2014), "Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study", *Lancet Oncol.* 15, p. 569.
74. Lee S. Schwartzberg, Fernando Rivera, and Karthaus, Meinolf (2014), "PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer", *J Clin Oncol* pp. 1-16.
75. de Reyniès A., Boige V., and G., Milano (2008), "KRAS mutation signature in colorectal tumors significantly overlaps with the cetuximab response signature", *J Clin Oncol.* 26, p. 2228.
76. Ålgars A., Lintunen M., and O., Carpen (2011), "EGFR gene copy number assessment from areas with highest EGFR expression predicts response to anti-EGFR therapy in colorectal cancer", *Br J Cancer.* 105, p. 255.
77. Rowland A., Dias MM., and MD., Wiese (2016), "Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between KRAS G13D and other KRAS mutant metastatic colorectal cancer tumours", *Eur J Cancer* 55, p. 122.
78. Bengt Gustavsson, Göran Carlsson, and Machover, David (2015), "A Review of the Evolution of Systemic Chemotherapy in the Management of Colorectal Cancer", *Clinical Colorectal Cancer.* 14(1), pp. 1-62.
79. Fornaro L., Lonardi S., and G., Masi (2013), "FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO)", *Ann Oncol.* 24, p. 2062.

80. Jones JC., Renfro LA., and HO., Al-Shamsi (2017), "Non-V600 BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer", *J Clin Oncol*
81. Pietrantonio F., Petrelli F., and A., Coinu (2015), "Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis", *Eur J Cancer*. 51, p. 587.
82. Peeters M, Price TJ, and Cervantes A (2010), "Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer", *J Clin Oncol* 28, p. 4706.
83. Metges J, Raoul J, and Achour N (2010), "PANERB study: Panitumumab after cetuximab-based regimen failure", *J Clin Oncol*, p. 28.
84. Seligmann JF., Elliott F., and SD., Richman (2016), "Combined Epiregulin and Amphiregulin Expression Levels as a Predictive Biomarker for Panitumumab Therapy Benefit or Lack of Benefit in Patients With RAS Wild-Type Advanced Colorectal Cancer", *JAMA Oncol*.
85. Fan F, Schimming A, and al, Jaeger D et (2012), "Targeting the tumor microenvironment: focus on angiogenesis", *J Oncol*. 28, p. 1261.
86. F, Shojaei (2012), "Anti-angiogenesis therapy in cancer: current challenges and future perspectives", *Cancer Lett*. 320, pp. 130-137.
87. Grothey A and C, Allegra (2012), "Antiangiogenesis therapy in the treatment of metastatic colorectal cancer", *Ther Adv Med Oncol*.
88. Lambrechts D., Lenz HJ., and S., de Haas (2013), "Markers of response for the antiangiogenic agent bevacizumab", *J Clin Oncol*. 31, p. 1219.
89. Tabernero J, Van Cutsem E, and al, Lakomý R et (2014), "Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial", *Eur J Cancer* 50, p. 320.



90. Tabernero J, Yoshino T, and Cohn AL (2015), "Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study", *Lancet Oncol.* 16, p. 499.
91. Haller DG, Cassidy J, and Clarke SJ (2008), "Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines", *J Clin Oncol* 26, p. 2118.
92. Mayer RJ, Van Cutsem E, and Falcone A (2015), "Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer", *N Engl J Med.* 372, p. 1909.
93. Price T, Kim TW, and Li J (2016), "Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer", *Eur J Cancer.* 68, p. 51.
94. Cohn AL, Shumaker GC, and al, Khandelwal P et (2011), "An open-label, single-arm, phase 2 trial of panitumumab plus FOLFIRI as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer", *Clin Colorectal Cancer.* 10, p. 171.
95. Weingart SN, Brown E, and Bach PB (2008), "NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy", *J Natl Compr Canc Netw.* 6, p. 3.
96. Peeters M., Kafatos G., and A., Taylor (2015), "Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials", *Eur J Cancer* 51, p. 1704.
97. Townsend AR., Bishnoi S., and V., Broadbridge (2013), "Rechallenge with oxaliplatin and fluoropyrimidine for metastatic colorectal carcinoma after prior therapy.", *Am J Clin Oncol.* 36, p. 49.
98. Meyerhardt JA, Kwok A, and Ratain MJ (2004), "Relationship of baseline serum bilirubin to efficacy and toxicity of single-agent irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer", *J Clin Oncol* 22, p. 1439.

99. De Gramont A., Buyse M., and JC., Abrahantes (2007), "Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer", *J Clin Oncol.* 25, p. 3224.
100. Douillard JY, Siena S, and al, Cassidy J et (2010), "Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study", *J Clin Oncol.* 28, p. 4697.
101. Bismuth, Henry (1996), "Resection of Nonresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy", *Lippincott-Raven Publishers.* 224(4), pp. 509-522.
102. Giacchetti S, Perpoint B, and R, Zidani (2000), "Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer", *J Clin Oncol.* 18(1), pp. 136-147.
103. Baize N, Gerard B, and H, Bleiberg (2006), "Long-term survival of patients downstaged by oxaliplatin and 5-fluorouracil combination followed by rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases", *Gastroenterol Clin Biol.* 30(12), pp. 1349-1353.
104. Porschen R, Arkenau HT, and Kubicka S (2007), "Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group", *J Clin Oncol* 25, p. 4217.
105. Shiroiwa T, Fukuda T, and K., Tsutani (2009), "Cost-effectiveness analysis of XELOX for metastatic colorectal cancer based on the NO16966 and NO16967 trials", *Br J Cancer.* 101, p. 12.
106. Cassidy J, Clarke S, and Díaz-Rubio E (2011), "XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results", *Br J Cancer.* 105, p. 58.

107. Souglakos J, Ziras N, and Kakolyris S (2012), "Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC)", *Br J Cancer*. 106, p. 453.
108. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, and Cartwright T (2005), "Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab", *J Surg Oncol* 91, p. 173.
109. Passardi A, Nanni O, and Tassinari D (2015), "Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial", *Ann Oncol*. 26, p. 1201.
110. Marshall, John L. (2007), "Adjuvant Therapy for Stage II and III Colon Cancer: Consensus Report of the International Society of Gastrointestinal Oncology", *Gastrointest Cancer Res*. 1(4), pp. 146-154.
111. Kabbinavar F, Hurwitz HI, and Fehrenbacher L (2003), "Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer", *J Clin Oncol*. 21, p. 60.
112. Nguyễn Thu Hương and cs, Nguyễn Tuyết Mai và (2009), "Đánh giá hiệu quả của phác đồ Folfox 4 trong điều trị Ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn tại bệnh viện K từ 01/2006 đến 06/2008", *Y học thực hành*. 6(664 ), pp. 58-62.
113. Saltz LB., Meropol NJ., and Sr., Loehrer PJ (2004), "Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor", *J Clin Oncol*. 22, p. 1201.
114. Ocvirk J, Brodowicz T, and F, Wrba (2010), "Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial.", *World J Gastroenterol*. 16(25), pp. 3133-3143.
115. Gerald W Prager, Kira H Braemswig, and Martel, Alexandra (2014), "Baseline carcinoembryonic antigen (CEA) serum levels predict bevacizumab-based treatment response in metastatic colorectal cancer", *Cancer Sci*. 105(8), pp. 996-1001.

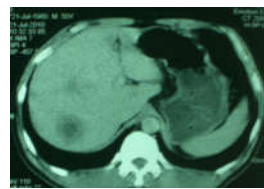
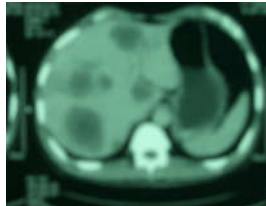
116. Phipps AI, Buchanan DD, and KW, Makar (2013), "KRAS-mutation status in relation to colorectal cancer survival: the joint impact of correlated tumour markers", *Br J Cancer*. 108(8), pp. 1757-1764.
117. Imamura Y, Morikawa T, and X, Liao (2012), "Specific mutations in KRAS codons 12 and 13, and patient prognosis in 1075 BRAF wild-type colorectal cancers.", *Clin Cancer Res*. 18(17), pp. 4753-4763.
118. Markman, Maurie (2017), "Colorectal Cancer and KRAS/BRAF".
119. Brian C Gulack, Daniel P Nussbaum, and Keenan, Jeffrey E (2016), "Surgical Resection of the Primary Tumor in Stage IV Colorectal Cancer without Metastasectomy is Associated with Improved Overall Survival Compared to Chemotherapy/Radiation Therapy Alone", *Dis Colon Rectum*. 59(4), pp. 299-305.
120. S. Benoist, K. Pautrat, and Mitry, E. (2005), "Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases ", *British Journal of Surgery*. 92, pp. 1155-1160.
121. Christos Emmanouilides, Georgia Sfakiotaki, and Androulakis, Nikolaos (2007), "Front-line Bevacizumab in combination with Oxaliplatin, Leucovorin and 5-Fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study", *BMC cancer*. 7, pp. 91-97.
122. Lieu CH, Renfro LA, and A, de Gramont (2014), "Association of age with survival in patients with metastatic colorectal cancer: analysis from the ARCAD Clinical Trials Program.", *J Clin Oncol*. 32(27), pp. 2975-2984.
123. Razenberg LG, van Gestel YR, and GJ, Creemers (2016), "Bevacizumab in Addition to Palliative Chemotherapy for Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin: A Nationwide Population-Based Study", *Clin Colorectal Cancer*. 15(2), pp. 41-46.
124. Xiao H, Yoon YS, and SM, Hong (2013), "Poorly differentiated colorectal cancers: correlation of microsatellite instability with clinicopathologic features and survival", *Am J Clin Oncol*. 140(3), pp. 341-347.

## Phụ lục

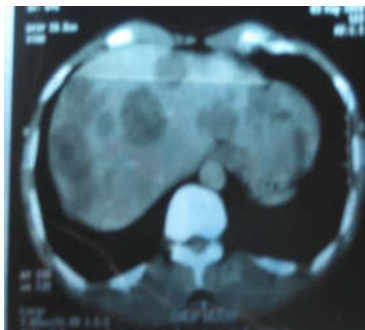
### Đánh giá đáp ứng điều trị



Bệnh nhân nữ 58 tuổi – K đại tràng sigma di căn gan đa ổ  
Tồn thương gan trước và sau 3 chu kỳ Avastin-FOLFOX4.  
Đáp ứng 1 phần

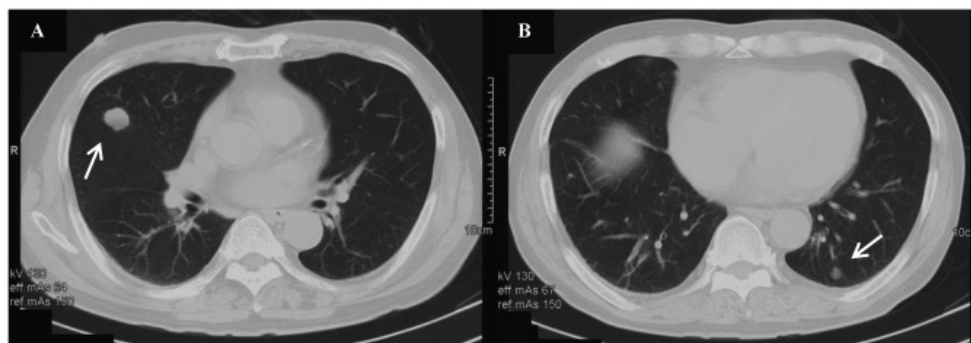


Bệnh nhân nam 60 tuổi – K đại tràng góc gan di căn gan  
Tồn thương gan trước và sau 6 chu kỳ Avastin-FOLFOX4  
Đáp ứng 1 phần

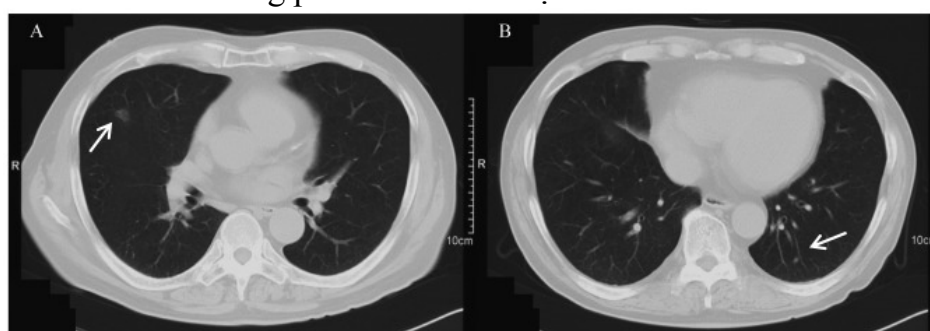


Bệnh nhân nam 46 tuổi – K đại tràng góc lách di căn gan  
Tồn thương gan trước và sau 6 chu kỳ Avastin-FOLFOX4  
Đáp ứng 1 phần

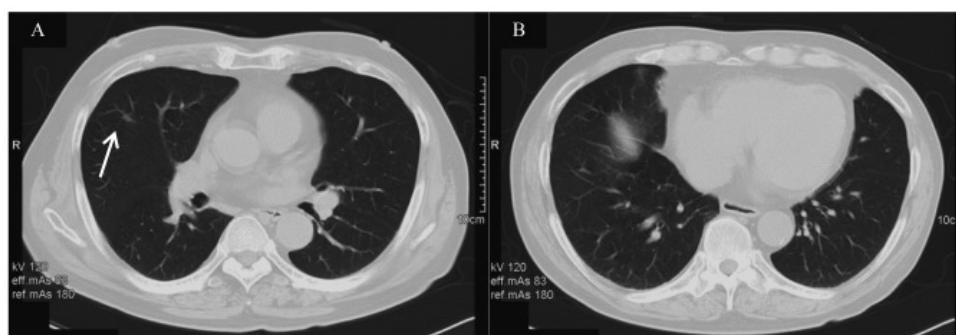
**Hình 1. Đáp ứng điều trị của bệnh nhân ung thư đại trực tràng có di căn gan sau điều trị phác đồ Avastin – FOLFOX4.**



Bệnh nhân nam 51 tuổi – K đại tràng góc gan di căn phổi  
Tổn thương phổi trước điều trị Avastin-FOLFOX4



Bệnh nhân nam 51 tuổi – K đại tràng góc gan di căn phổi  
Tổn thương phổi sau điều trị 3 chu kỳ Avastin-FOLFOX4  
Đáp ứng 1 phần



Bệnh nhân nam 51 tuổi – K đại tràng góc gan di căn phổi  
Tổn thương phổi sau điều trị 6 chu kỳ Avastin-FOLFOX4  
Đáp ứng 1 phần

**Hình 2. Đáp ứng điều trị của bệnh nhân ung thư đại trực tràng có di căn phổi sau điều trị phác đồ Avastin – FOLFOX4.**

## PHỤ LỤC

Bảng: Đánh giá toàn trạng theo WHO

Loại	Mức hoạt động
0	Hoạt động tích cực, có thể thực hiện mọi công việc không cần cố gắng.
1	Cố gắng trong những công việc nặng, nhưng có thể đi lại được và thực hiện các công việc nhẹ.
2	Đi lại và có khả năng tự phục vụ > 50% thời gian thức, nhưng không thể tự thực hiện công việc.
3	Khả năng tự phục vụ giới hạn, nằm trên giường > 50% thời gian thức.
4	Mất khả năng hoàn toàn, không thể phục vụ bản thân, nằm trên giường toàn bộ thời gian.

Bảng: Phân độ độc tính do điều trị hóa chất theo WHO

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Buồn nôn	Không	Ăn BT	Khó ăn	Không ăn được	Không ăn được
Nôn	Không	1 lần/24h	2-5 lần/24h	6-10 lần/24h	>10 lần/24h
Ỉa chảy	Không	2-3 lần/24h	4-6 lần/24h	7-9 lần/24h	>10 lần/24h
Rụng tóc	Không	Rụng nhẹ	Rụng 80%	Rụng hết	Rụng hết
Tắc TM	Không	Không	TM nông	TM sâu	TM lớn
Viêm miệng	Không	Trợt nông, đau, loét nhẹ	Đau, loét có thể ăn.	Đau, phù nề, không ăn.	Nuôi dưỡng ngoài TH
Sốt	Không	37.1-38 <sup>0</sup> C	38.1-40 <sup>0</sup> C	>40 <sup>0</sup> /24h	>40 <sup>0</sup> />24h
BC	≥ 4	3-3.9	2-2.9	1-1.9	< 1
BC hạt	≥ 2	1.5-1.9	1-1.4	0.5-0.9	< 0.5
TC	BT	75-BT	50-74.9	25-49.9	< 25
HST	BT	100-BT	80-100	65-79	< 65
SGOT/AST	BT	<2,5BT	2,6-5 BT	5,1-20 BT	> 20 BT
Creatinine	BT	<1,5 BT	1,5-3 BT	3,1-6 BT	>6 BT

Bảng: Độ tính liên quan bevacizumab

	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
Cao HA (mmHg)	<140/<90 Chưa cần ĐT	<160/<100 Cần ĐT (1 loại thuốc)	>160/100 Cần ĐT (phối hợp)	Cao HA AT ĐT cấp cứu (đe dọa TV)
Protein niệu	1+/ <1g/24h	2-3+/ <3,5g	4+/ >3,5g/24h	HC thận hư
Chảy máu	SL ít Không ý nghĩa LS (ra máu âm đạo, ho máu <1h, phân máu, đái máu 1+)	SL vừa Không truyền dịch/máu (ho máu >1h, phân máu, tiểu máu 2+)	SL nhiều Cần truyền dịch/máu, Hb giảm (XH não chưa di chứng)	SL rất nhiều. Đe dọa tính mạng, khó kiểm soát.



## DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	MÃ BN	Họ Tên
1	11000165	Hà Sơn L.
2	11000338	Nguyễn Chí P.
3	11000912	Dương Ngọc T.
4	11000926	Nguyễn Ngọc B.
5	11001256	Đoàn Văn T.
6	11001349	Đặng Thị T.
7	11001511	Hà Quang H.
8	11001580	Đỗ Gia H.
9	11001800	Nguyễn Thị L.
10	11002362	Nguyễn Thị N.
11	11002852	Nguyễn Thị T.
12	11002963	Trần Thị Lệ H.
13	11003110	Nguyễn Thăng L.
14	11003307	Lê Thị S.
15	11003641	Nguyễn Văn C.
16	11004012	Bùi Thị T.
17	11004214	Trịnh Đình X.
18	11004610	Lê Huy V.
19	11005194	Nguyễn Văn Đ.
20	11005768	Trần Đức V.
21	11008469	Nguyễn Văn T.
22	11008810	Nguyễn Hữu H.
23	11009513	Trần An D.
24	11009609	Lê Thị P.
25	11009811	Vũ Huy V.
26	11010519	Trần Thị H.
27	11010855	Phạm Hữu P.
28	11011605	Nguyễn Văn T.
29	12000075	Nguyễn Anh V.
30	12000494	Vũ Thị N.
31	12001588	Lưu Thị T.
32	12001682	Nguyễn Thị H.
33	12001703	Nguyễn Thị T.

34	12002336	Nguyễn Văn B.
35	12002921	Phạm Thị M.
36	12004962	Bùi Thị T.
37	12006733	Bùi Thị M.
38	12006938	Nguyễn Việt T.
39	12107585	Nguyễn Văn V.
40	12109737	Nguyễn Đức L.
41	12110591	Nguyễn Thị T.
42	13102685	Bùi Thu H.
43	13102986	Phạm Thị Bích H.
44	13103153	Đỗ Q.
45	13103189	Chu Văn L.
46	13103328	Đông Thế H.
47	13106166	Trịnh Thị H.
48	13106794	Hà Văn N.

*Hà Nội, Ngày 22/11/2017*

**Xác nhận cán bộ hướng dẫn**

**Xác nhận của phòng KHTH**

**Bệnh viện K**

**PGS. TS. Đoàn Hữu Nghị**