

## ĐẶT VẤN ĐỀ

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

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

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

### Mục tiêu nghiên cứu:

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

### **Đóng góp mới của luận án:**

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

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

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

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

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

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

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

### **Cấu trúc của luận án**

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

## CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

### 1.1. Dịch tế học ung thư trực tràng

### 1.2. Giải phẫu trực tràng

### 1.3. Sự hình thành mạch máu trong UTĐT

### 1.4. Chẩn đoán ung thư trực tràng

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

### 1.5. Điều trị toàn thân ung thư trực tràng

#### 1.5.1. Vai trò hóa trị

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

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

#### **\* Tiêu chuẩn lựa chọn**

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

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

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

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

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

#### **\* Tiêu chuẩn loại trừ**

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

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

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

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

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

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

-Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

-Tiền sử mắc bệnh ung thư khác.

-Không đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn.

## 2.2. Phương pháp và nội dung nghiên cứu

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

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

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

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

Trong nghiên cứu này chúng tôi có 52 bệnh nhân.

### 2.2.3. Các bước tiến hành

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

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

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

+ Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>/ngày truyền TMC 2h Ngày 1

+ Calcium folinate 200 mg/m<sup>2</sup>/ ngày truyền TMC 2h Ngày 1, 2

+ 5FU 400 mg/m<sup>2</sup>/ ngày bơm TMC 15 phút Ngày 1, 2

+ 5FU 600 mg/m<sup>2</sup>/ ngày truyền TMC liên tục 22h Ngày 1, 2

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

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

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

+ Hoàn thành 12 đợt (6 chu kỳ)

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

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

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

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

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

### **2.3. Xử lý số liệu**

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

## **CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

### **3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG**

*Bảng 3.1: Đặc điểm về tuổi, giới*

<b>Đặc điểm</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Nhóm tuổi</b>	< 30	2	3,8
	30-39	3	5,8
	40-49	6	11,6
	<b>50-59</b>	<b>23</b>	<b>44,2</b>
	60-69	18	34,6
<b>Giới</b>	Nam	33	67,3
	Nữ	19	32,7

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

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

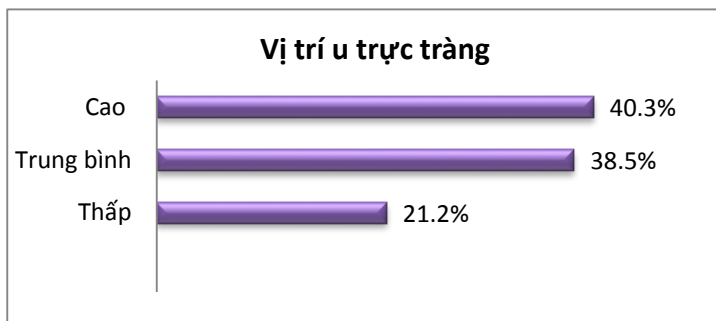
Trong 52 bệnh nhân có 33 nam chiếm 67,3% và 19 nữ chiếm 32,7%. Tỷ lệ nam/nữ là 2,64/1.

**Bảng 3.2: Triệu chứng lâm sàng trước điều trị**

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

### Nhận xét

- Toàn trạng BN theo thang điểm ECOG: ở 0 điểm là 57,7%, và 1 điểm 42,3%. - Đau xuất hiện ở 11 BN (21,2%), đau bụng ở vị trí khu trú (5,8%) thường liên quan đến tổn thương di căn gan. Đau thường gặp ở mức độ vừa và ít, chỉ 1 BN có đau ở mức 7 điểm. - Ho và đau ngực xuất hiện ở một số ít BN (19,2% và 3,8%), không có BN nào khó thở. - Có 4 BN có hạch ngoại vi, trong đó có 3 BN (5,8%) hạch ở vị trí thượng đòn trái.



**Biểu đồ 3.1. Phân bố vị trí u nguyên phát**

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



**Bảng 3.3. Đặc điểm di căn**

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

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

**Bảng 3.4: Xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị**

<b>X quang ngực</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Đặc điểm	Không có u	47	90,4
	Có u	5	9,6
<b>Chụp CLVTngực</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Đặc điểm	Không có u	37	71,2
	Có u	15	28,8
Đặc điểm tổn thương phổi	Một ổ	5	25
	Đa ổ	10	75
<b>Chụp CLVT bụng</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Đặc điểm	Không có u	11	21,2
	Có u	41	78,8
Đặc điểm tổn thương gan	Một ổ	8	26,7
	Đa ổ	22	73,3
<b>Mô bệnh học</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Mô bệnh học	UTBM tuyến	40	76,9
	UTBM tuyến chế nhầy	12	23,1
Độ biệt hóa	Thấp	8	20,0
	Vừa	29	72,5
	Cao	3	7,5
<b>Chỉ điểm u CEA trước điều trị</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Nồng độ CEA trước điều trị	<5ng/ml	8	15,4
	5-30 ng/ml	8	15,4
	> 30 ng/ml	36	69,2

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

### 3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

#### 3.2.1. Đánh giá chất lượng cuộc sống

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

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

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

### 3.2.2. Đáp ứng điều trị

\* Đáp ứng điều trị theo RECIST

**Bảng 3.6. Tỷ lệ đáp ứng**

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

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

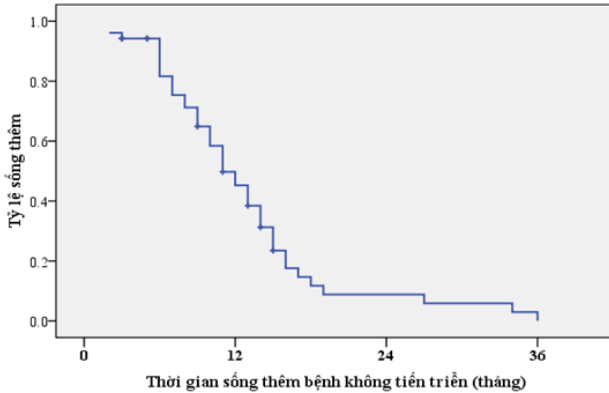
\* Liên quan đáp ứng với một số yếu tố

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

Tình trạng đáp ứng		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		P
		n	%	n	%	n	%	
Yếu tố liên quan								
Di căn gan	Có	21	70,0	9	30,0	30	100	<b>0,04</b>
	Không	12	54,5	10	45,5	22	100	
CEA trước điều trị	CEA < 30 ng/ml	12	75,0	4	25,0	16	100	<b>0,011</b>
	CEA ≥ 30ng/ml	21	58,3	15	41,7	36	100	
Vị trí u	Cao	14	66,7	7	33,7	21	100	0,749
	Trung bình	13	65,0	7	35,0	20	100	
	Thấp	06	54,5	05	45,5	11	100	
Giới	Nam	22	66,7	11	33,3	33	100	0,714
	Nữ	11	57,9	8	42,1	19	100	
Mô bệnh học	UTBM tuyến	26	65,0	14	35,0	39	100	0,09
	Khác	7	58,3	5	41,7	12	100	

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có di căn gan và nồng độ CEA < 30 ng/ml là cao hơn. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với <math> < 0,05 </math>. Không có mối liên quan giữa tỉ lệ đáp ứng điều trị với giới, vị trí, và đặc điểm mô bệnh học,  $p > 0,05$ .

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



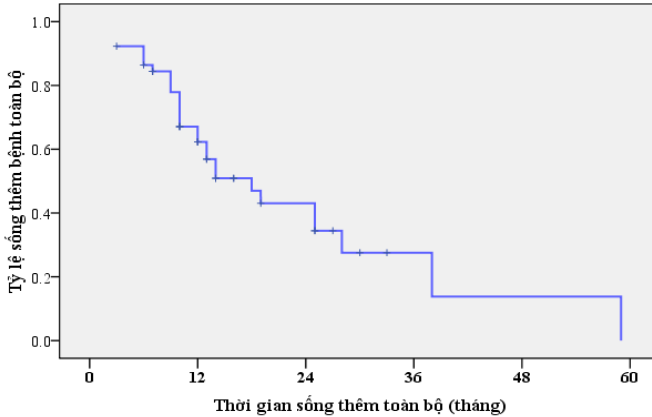
**Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm không tiến triển**

**Bảng 3.8. Sống thêm không tiến triển**

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

**Nhận xét:** Với thời gian theo dõi trung bình là 26,8 tháng. Thời gian PFS trung bình là:  $12,1 \pm 2,8$  (tháng), trung vị là: 11,5 (tháng) (min: 3,0; max: 36,0). PFS 6 tháng là: 81,7%; 1 năm: 45,2%.

### 3.2.4. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS)



**Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ**

**Bảng 3.9. Sống thêm toàn bộ**

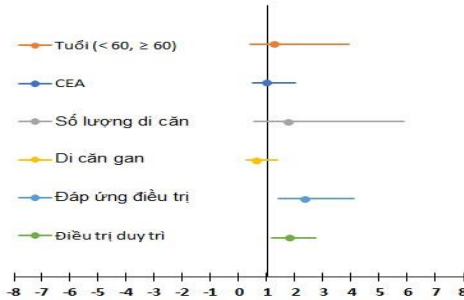
Sống thêm toàn bộ (OS)					
Trung bình (tháng)	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)
22,4 ± 3,6	19,0	3,0	59,0	56,9	27,6

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

### Phân tích đa biến các yếu tố liên PFS

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

Yếu tố	P đa biến	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
Tuổi (< 60, ≥ 60)	0,726	1,229	0,388 – 3,890
CEA	0,899	0,954	0,464 – 1,965
Số lượng di căn	0,390	1,714	0,502 – 5,859
Di căn gan	0,195	0,582	0,257 – 1,319
Đáp ứng điều trị	<b>0,003</b>	2,329	1,366 – 4,058
Điều trị duy trì	<b>0,010</b>	1,758	1,145 – 2,700



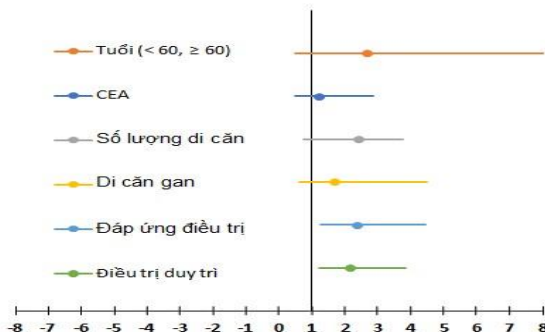
**Biểu đồ 3.4. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)**

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

**Phân tích đa biến các yếu tố liên quan OS**

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

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



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

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

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

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

*Bảng 3.12. Độc tính trên hệ tạo huyết*

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

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

#### 3.3.2. Độc tính trên hệ tiêu hóa

*Bảng 3.13. Độc tính trên hệ tiêu hóa*

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

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

### 3.3.3. Độc tính trên gan, thận, thần kinh

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

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

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

### 3.3.4. Tác dụng không mong muốn liên quan bevacizumab

**Bảng 3.15. Tác dụng không mong muốn liên quan bevacizumab**

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

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



## **CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN**

### **4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA NHÓM BN TRONG NGHIÊN CỨU**

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

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

### **4.1.3. Lý do vào viện**

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

### **4.1.4. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị**

- Toàn trạng PS là chỉ số quan trọng, cần thiết phải được đánh giá chính xác trước và trong quá trình điều trị để có thể lựa chọn hay điều chỉnh cách thức điều trị, phác đồ hóa chất và liều lượng thuốc cho phù hợp với bệnh nhân. Trong 52 BN của nghiên cứu này, các bệnh nhân có chỉ số PS tốt, mức 0 chiếm 57,7% và mức PS = 1 chiếm 42,3%. Các bệnh nhân có

chỉ số PS lớn hơn không nằm trong tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu. Nguyễn Thu Hương trên nhóm UTĐTT di căn được điều trị bằng phác đồ FOLFOX, tỷ lệ nhóm BN có chỉ số toàn trạng PS 0-1 là 79,4%. Nghiên cứu của Giantonio trên tổng số 286 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ FOLFOX-Avastin có 48,9% bệnh nhân có PS bằng 0; 46,9% bệnh nhân có PS bằng 1, và PS bằng 2 chỉ có 4,2%.

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

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

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

#### **4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị**

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

**4.1.5.2. Siêu âm ổ bụng và CLVT ổ bụng - tiểu khung:** Toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu được tiến hành siêu âm ổ bụng, qua đó phát hiện 36 trường hợp (69,2%) có tổn thương bất thường trong ổ bụng, trong đó phát hiện được di căn gan là chủ yếu với 25/36 bệnh nhân, siêu âm phát hiện tổn thương hạch ổ bụng bất thường trong 3/9 BN di căn hạch ổ

bụng. Kết quả CLVT ổ bụng và tiểu khung có hình ảnh bất thường ở 41 trường hợp, trong đó riêng di căn gan phát hiện thêm 5 BN không được phát hiện qua siêu âm. 30/52 BN (57,7%) trong nghiên cứu có di căn gan, trong đó 22/30 BN (73,3%) có tổn thương di căn gan đa ổ.

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

#### **4.1.5.4. Kháng nguyên biểu mô phôi (CEA):**

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

## **4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ**

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

Tại thời điểm sau kết thúc điều trị 6 chu kỳ hóa trị, chúng tôi đánh giá mức độ cải thiện điểm số trung bình của các triệu chứng theo bộ câu hỏi chất lượng cuộc sống. Theo cách đánh giá của bảng đánh giá chất lượng cuộc sống, điểm số trung bình các triệu chứng càng cao, mức độ ảnh hưởng của triệu chứng đến chất lượng cuộc sống càng tăng. Theo biểu đồ biểu diễn kết quả phân tích điểm trung bình chất lượng sống trước và sau điều trị cho thấy chỉ số đánh giá chất lượng cuộc sống trung bình được cải thiện ở hầu hết các mặt. Các triệu chứng của bệnh đều đạt

mức cải thiện, trong đó cải thiện triệu chứng đi ngoài phân máu đạt cao nhất.

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

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

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

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

#### **4.2.2. Đáp ứng điều trị theo RECIST**

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 3 chu kỳ của nghiên cứu này là 63,5%. Trong đó 5,8% đáp ứng hoàn toàn; 57,7% đáp ứng một phần, 28,9% bệnh ổn định và 7,7% bệnh tiến triển; tỷ lệ kiểm soát bệnh là 92,3%. Sau 6 chu kỳ tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, hoàn toàn, một phần và kiểm soát bệnh lần lượt là 63,5% - 7,7% - 55,8% - 78,8%. Các nghiên cứu đều chứng tỏ rằng khi thêm Bevacizumab vào phác đồ hóa chất điều trị UTĐTT di căn cùng cho một tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn so với điều trị hóa chất đơn thuần. Báo cáo của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn một số báo cáo khác có thể do chúng tôi chỉ có bệnh nhân PS = 0 – 1 nên thể trạng chung của bệnh nhân tốt hơn so với một số nghiên cứu có cả bệnh nhân PS = 2.

#### **4.2.3. Thời gian sống thêm**

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

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

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

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

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

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

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

### **4.3.2. Độc tính trên hệ tiêu hóa**

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

đồ FOLFOX4 phối hợp bevacizumab gặp tiêu chảy ở các mức độ là 64% trong đó độ 3,4 là 13%.

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

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

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

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

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

## KẾT LUẬN

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

### 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

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

### 2. Kết quả điều trị

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

#### **Đáp ứng điều trị**

- Sau 6 chu kỳ đáp ứng hoàn toàn đạt 7,7%; đáp ứng một phần là 55,8%; bệnh tiến triển là 21,1%; tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 3 đợt và 6 đợt đều là 63,5%; tỷ lệ kiểm soát bệnh sau 6 chu kỳ đạt 78,8%.
- Di căn gan và nồng độ CEA trước điều trị  $< 30$  ng/ml có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .
- 87,5% bệnh nhân được điều trị tiếp sau kết thúc 6 chu kỳ, 37,5% bệnh nhân được điều trị duy trì bằng bevacizumab.

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

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

#### **Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm**

Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ gồm: nồng độ CEA trước điều trị  $< 30$  ng/ml, di căn gan, số lượng cơ quan di căn  $< 2$ , mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến, đáp ứng với điều trị và điều trị duy trì bevacizumab.

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

**Tác dụng phụ của phác đồ**

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

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

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

**KIẾN NGHỊ**

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



## INTRODUCTION

According to global cancer organization IARC (Globocan 2018), in the world, it is estimated that 1.85 million newly infected colorectal cancer patients (in which rectal cancer accounts for about one third), and nearly 881,000 patients died from the disease. In Vietnam, according to GLOBOCAN 2018, there are 14,733 new patients each year, 8104 patients die from colorectal cancer.

Treatment for rectal cancer has shown impressive growth over the past 20 years, including second-generation chemotherapy drugs and new biological therapies, especially the era of targeted treatment, the survival of patients with metastatic colorectal disease doubled with an average duration of more than 2 years. Bevacizumab (Avastin TM) is a monoclonal antibody resistant to approved endothelial growth factor (VEGF) in the United States and Europe in combination with FOLFOX or FOLFIRI chemotherapy regimens for metastatic colorectal cancer.

At K Hospital and Department of Oncology and palliative care of Hanoi Medical University Hospital, treatment of rectal cancer in metastatic stage with combination of FOLFOX4 and bevacizumab (Avastin) regimens was applied, initially for see good improvement in treatment results. However, to date, studies on target treatment combined with chemicals in metastatic colorectal cancer are still few and incomplete. Therefore, we carry out the project with two objectives:

### **Objectives:**

- 3. Review some clinical and subclinical characteristics of rectal adenocarcinoma of distant metastases.*
- 4. Evaluation of results and some unwanted effects in the treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma using bevacizumab combination with FOLFOX4.*

### **These new findings of the thesis:**

1. This is the first study in Vietnam to study the treatment results of regimens combining chemicals and monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer.
2. Results from the study show that:

The quality of life of patients is improved in most aspects: physical, active, emotional and social. Comprehensive health, symptoms after treatment improved than before treatment.

Treatment response: Post-treatment CEA levels were significantly lower than before treatment. After 6 cycles, the total response was 7.7%; partial response is 55.8%; progressive disease is 21.1%; the overall response rate after 3 times and 6 times is 63.5%; disease control rate after 6 cycles reached 78.8%.

The group of patients with liver metastases and pre-treatment CEA concentrations  $<30$  ng / ml had higher response rates, the difference was statistically significant with  $p < 0.05$ .

With an average follow-up of 26.8 months: Median PFS duration of 11.5 months, average:  $12.1 \pm 2.8$  months (minimum: 2.0; maximum: 36.0). PFS rate of 6 months 81.7%, 1 year is 45.2%. OS time averaged 19.0 months, average:  $22.4 \pm 3.6$  months (lowest: 3.0; Highest: 59.0). OS rate: 1 year: 56.9%; 2 years: 27.6%.

Multivariate analysis of non-progressive and well-respected factors that complement the overall response to treatment and maintenance therapy with bevacizumab.

Side effects of the regimen: most common on the haematopoietic system of the regimen is leukopenia and on the digestive system is diarrhea. Other side effects encountered in degrees 1 and 2 have little effect on treatment.

Side effects of bevacizumab include hypertension 1, 2, 21.2%, bleeding 15.4% mildly. There were no cases of delay or discontinuation of treatment due to bevacizumab-related side effects.

### **Structure of the thesis**

The thesis is 127 pages long, including the following sections: Introduction (2 pages), Chapter 1: Overview (38 pages), Chapter 2: Subjects and research methods (22 pages); Chapter 3: Research results (30 pages); Chapter 4: Discussion (41 pages); Conclusion (2 pages); Recommendation (1 page). In the thesis, there are 34 tables, 28 charts and 03 figures. References have 102 documents (13 Vietnamese documents and 89 English documents). The appendix includes patient lists, illustrations, a number of criteria, research standards, research

medical records, evaluation questionnaires, letters and voluntary votes for research.

## CHAPTER 1: OVERVIEW

### 1.6. Epidemiology of rectal cancer

### 1.7. Anatomy of anal

### 1.8. Vascular formation in rectal cancer

### 1.9. Diagnosis of rectal cancer

- Clinical, subclinical diagnosis
- Stage diagnosis

### 1.10. Systemic treatment

#### 1.5.1. Role of chemotherapy

**1.5.2. The role of monoclonal antibodies to inhibiting vascular endothelial growth factor:** The efficacy of bevacizumab combined with chemical treatment

#### 1.6. Some studies of metastatic colorectal cancer treatment in Vietnam

Back in the 2000s, with the emergence of more new drugs such as Oxaliplatin, Irinotecan and especially recently the target drugs such as Bevacizumab, Cetuximab, Pannitumumab studies have focused more on metastatic colorectal cancer and have have better results.

In 2003, Tran Thang reported the study results of 68 patients in the relapsing and metastatic colorectal cancer group, treated with 2 regimens of de Gramont (32 patients) and FUFA (36 patients) with the response rate after 6 treatment periods. The treatment of the two regimens is as follows: Complete response of 9.3 / 5.6; Meeting part 31.3 / 19.4; Stable disease 31.3 / 44.4; Progressive disease 28.1 / 30.6; Meet all 40,6 / 26,0. Although the results showed that the de Gramont regimen had a higher response than the FUFA regimen, the difference was not statistically significant with  $p = 0,3259$ . The study did not evaluate the survival time of the two regimens. This is in the treatment of metastatic colorectal cancer.

In 2007, Mai Thanh Cuc et al retrospectively studied over 76 patients with recurrent and metastatic colorectal cancer found the rate of surgical removal of tumor or intestinal segment was only 17.1%, while 71.1% of patients were treated. substance and up to 28.9% only treatment for palliative care symptoms (including bypass surgery, artificial anus). The overall response rate for the chemo group was 66.7%, of which the partial response

was 11.1%, the disease retained 55.6%, and no patients achieved complete response. The average survival time in the group receiving chemotherapy was 14.4 months, while in the group receiving only palliative care, it was only 6.3 months.

In 2008, Nguyen Thu Huong's study reported the treatment results of a recurrent and metastatic colorectal cancer, no longer able to operate with FOLFOX4 regimen at K Hospital from January 2006 to June 2008. Results: After 6 batches of chemicals, the complete response rate was 5.9%; one part 35.3%; the disease remains 35.3%; disease progression 23.5%; meet the entire 41.2%. Research does not mention the extra life time.

In 2013, author Nguyen Thi Kim Anh studied the treatment of a stage of colorectal cancer in the period of relapse, metastasis, no longer able to operate with FOLFOX4 regimen at Hospital E Hanoi from January 2007 to August 2013. Results: 67 patients participated in the study, underwent 6 cycles of FOLFOX4 chemical regimen with a complete response rate of 1.5%, part 44.8%, the disease remained 31.3%, disease 22.4% progress, 46.3% overall response. The average survival time of patients in the study was 17.8 months  $\pm$  4.3 months, the 1-year survival rate was 55.6% . .

In 2014, Tran Thang et al announced the results of chemical treatment for 23 patients with colorectal cancer who only had liver metastases at K Hospital from 2012 to 2013, the regimen used included one of the regimens: FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, XELIRI. Response results after 6 treatments: complete response was 8.7%, partial 60.9%, stable disease 13% and progressive disease 17.4%. In particular, of which 4 patients can switch surgery to remove the liver metastasis. Toxicity of regimens on hematopoiesis and hepatic and renal systems is only 1-2 degrees and completely manageable. The main clinical side effects of diarrhea are 26.3% and peripheral neurological syndrome: 26.3%, these are the side effects of Oxaliptatin and 5FU, but these effects are mainly encountered in 1-2 degrees, can be overcome.

In 2015, Vo Van Kha et al reported results of treatment of 108 patients with metastatic colorectal cancer who were treated in step 1 of XELOX regimen at Can Tho Cancer Hospital from 01/2012 to 12/2014 showed that: Full response rate set 49.1%, totally 0.9%, part 48.1%, disease stable 26.9%, disease progression 18.5%. The average survival time until the disease progresses is 9.6 months; The whole life is an average of 22.3 months. The rate of survival without disease progressed at 1 year time was 74%, total survival after 1 year was 81.2%. Side effects were mainly vomiting and nausea 48.2%; diarrhea 28.7%; numb hands and feet 52.8%; Hand and foot syndrome 12.9%. The major hematological toxicity is

granulocytopenia accounting for 16.6%, of which the reduction of 3/4 is 5.6%. Thrombocytopenia was 5.6%, of which 2.8% decreased by 3/4.

In 2017, Trinh Le Huy reported the treatment results of 39 metastatic malaria patients treated step 1 of FOLFOXIRI regimen. DFS results: an average of 13.37 months OS: 12 months is 90%; 24 months is 76%. Tran Nguyen Ha studied the treatment of bevacizumab combining chemicals with different regimens, treatment steps 1 and 2 for advanced stage cancer patients at Ho Chi Minh City Cancer Hospital, the results showed. the rate of complete response was 1.1%, one part 33.7%, the disease remained unchanged at 59.6%; median duration of non-progressive disease is 12.1 months.

In 2018, Nguyen Viet Long reported the results of treating 61 patients with metastatic liver cancer patients who had surgery to remove primary tumors, burn high frequency liver tumors, chemotherapy whole body of FOLFOX or FOLFIRI regimens. DFS results: average 14.21 months, OS: average 36.77 months. Le Van Quang reported the results of treatment of 43 patients with metastatic recurrent cancer of diabetes without the possibility of surgery.

## **CHAPTER 2: PATIENTS AND METHOD**

### **2.1. Patients**

52 patients diagnosed with distant metastatic colorectal cancer were chemotherapy treated with bevacizumab combination of FOLFOX4 at K Hospital and Oncology and Oncology and Palliative care Department of Hanoi Medical University Hospital from 10/2011 to 12/2017.

#### **\* Selection criteria**

- To be diagnosed with rectal cancer by histopathology of adenocarcinoma, late stage disease (metastatic or metastatic recurrence) with one or more measurable lesions on clinical or near examination Clinical (XQ, syllable, CTScanner, MRI or PET / CT scan), no longer indicated radical surgery.
- Overall score according to ECOG: PS = 0-1.
- Be treated for at least 6 episodes (3 cycles).
- Pre-treatment of bilane on liver, kidney and hematological functions at normal limits. Agree to participate in research and have a complete record.

#### **\* Exclusion criteria**

- Rectal cancer patients metastasize also the ability to radical radiotherapy from the beginning.

- Has chemotherapy supplemented with Oxaliplatin regimen or 5FU regimen earlier in 6 months.
- There are metastatic lesions in the brain or meninges.
- The patient has no indication for treatment of monoclonal chemicals and antibodies (severe systemic diseases such as respiratory disease, unstable or decompensated heart disease, including arrhythmias, liver or kidney disease).
- Significant bleeding (> 30ml / once in the previous 3 months) or coughing up blood (> 5 ml of fresh blood in the last 4 weeks) or have uncontrolled hypertension, taking anticoagulants such as aspirin > 325 mg / day.
- Not enough time after 28 days after a major surgical intervention in the abdomen or chest or a procedure that is considered to be a significant risk of bleeding or a surgical wound that has not healed yet.
- Women who are pregnant or nursing.
- History of another cancer.
- Does not meet the selection criteria.

## 2.2. Method

**2.2.1. Research methods:** Non-controlled clinical follow-up study, vertical follow-up,

comparison of previous - after results

**2.2.2. Sample size:** Formulation

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

Applying the above formula, the calculated sample size is 51.

In this study, we had 52 patients.

### 2.2.3. Steps to proceed

- Pre-treatment clinical and clinical information.
- Treatment according to bevacizumab (Avastin) and FOLFOX4 regimens:

+ Bevacizumab (Avastin) 5mg/kg	IV 90m	Day 1
+ Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> /day	IV 2h	Day 1
+ Calcium folinate 200 mg/m <sup>2</sup>	IV 2h	Day 1,2
+ 5FU 400 mg/m <sup>2</sup>	IV 2h	Day 1
+ 5FU 600 mg/m <sup>2</sup>	IV 2h	Day 1

Each course of treatment is 2 weeks apart. Each treatment cycle consists of 2 phases.

- Duration of treatment: Initial chemotherapy will be used until + The disease progresses (or meets other standards for stopping treatment)

- + Complete 12 waves (6 cycles)
- + Patients with toxicity cannot tolerate drugs.
- Monitoring after the end of 12 treatment cycles of bevacizumab and FOLFOX4. Tracking time every 23 months, recorded:
- + Maintenance treatment with bevacizumab: yes or no
- + The status of the next treatment whether or not (step 2, step 3 ...), the treatment regimen after that.
- + Disease status (progressive, stable).
- + Survival status of patients.
- + If the patient does not come back for a check-up: call or write a letter asking for information.
- Handling side effects and combination treatment

#### **2.2.4. Evaluate treatment results and side effects:**

- Evaluate the quality of life of patients through questionnaire EORTC QoL - C30, and CR 29 for colorectal cancer patients
- Evaluation of response according to RECIST 1.1 standard: response rate, disease control rate, related response to number of factors.
- Progression free survival and overall survival
- Univariate and multivariate analysis to find out the relevant factors affecting survival
- Some side effects according to NCI toxicity assessment version 4.0

### **2.3. Data analysis**

The information is collected through a pre-designed research medical record. Methods of information collection: Clinical and subclinical examination; re-examination, drug delivery or writing letters to find out the treatment results; call. The data are encoded and processed by SPSS 16.0 medical statistical software with statistical algorithms. Calculate survival according to Kaplan-Meier method. Univariate analysis: Use Log-rank test when comparing additional curves between groups. Multivariate analysis: Using Cox regression model with 95% confidence level ( $p = 0.05$ ).

## **CHAPTER 3: RESEARCH RESULTS**

### **3.1. CLINICAL CHARACTERISTICS**

*Table 3.1: Characteristics of age and gender*

<b>Characteristics</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Age	< 30	2	3,8
	30-39	3	5,8

	40-49	6	11,6
	<b>50-59</b>	<b>23</b>	<b>44,2</b>
	60-69	18	34,6
Gender	Male	33	67,3
	Female	19	32,7

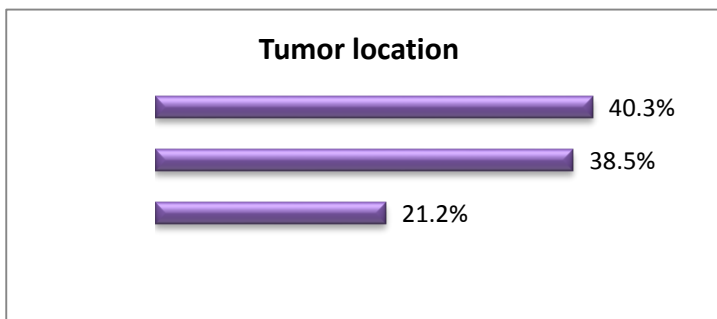
**Comment:** The average age is  $54.5 \pm 9.7$ . The highest age is 69 and the lowest is 28 years old. The most common age is 50 - 59 years old, accounting for 44.2%. Ages under 30 years of age are rare, accounting for 3.8%. In 52 patients, 33 men accounted for 67.3% and 19 women accounted for 32.7%. The male / female ratio is 2.64 / 1.

**Table 3.2: Symptoms**

Symptoms		n	%
Symptom	Abdomen pain	43	82,7
	Chest pain	2	3,8
	Cough	10	19,2
	Dyspnea	0	0
Sign	Peripheral lymph node	4	6,7
	Acite	2	3,8
Personal Status	ECOG 0	30	57,7
	ECOG 1	22	42,3

**Comment:** The entire patient's score on ECOG scale: at 0 points is 57.7%, and 1 point is 42.3%. Pain occurs in 11 patients (21.2%), abdominal pain in localized position (5.8%) is often related to liver metastatic lesions. Pain is usually moderate and less, only 1 patient has pain at 7 points. Cough and chest pain occur in a few patients (19.2% and 3.8%), no patients have difficulty breathing. There are 4 patients with peripheral lymph nodes, of which 3 patients (5.8%) lymph nodes in the upper left position.

**Graph 3.1. Tumorlocation**





**Comment:** The most common high and medium rectal cancer accounts for 78.8%.

*Table 3.3. Metastatic characteristics*

<b>Metastatic characteristics</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Number of metastatic organs	Metastasis $\leq$ 2 positions	41	67,3
	Metastasis $>$ 2 positions	11	32,7
Organs	Liver	30	57,7
	Lung	15	28,8
	Peripheral lymph node	4	7,7
	Peritoneal	6	11,5
	Mesential lymph node	9	17,3
	Others	5	9,6

**Comment:** Liver metastasis is the most common injury with 30 patients accounting for 57.7%. Next is lung metastasis in 15/52 patients (28.8%). Less common injuries in this study are bone, amidal.

*Table 3.4: Pretreatment test*

<b>Chest X ray</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Characteristics	Normal	47	90,4
	Node	5	9,6
<b>Chest CT scan</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Characteristics	Normal	37	71,2
	Node	15	28,8
Number of lesions	Single lesion	5	25
	Multi lesions	10	75
<b>Abdomen CT scan</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Characteristics	Normal	11	21,2
	Node	41	78,8
Number of lesions	Single lesion	8	26,7
	Multi lesions	22	73,3
<b>Pathology</b>		<b>n</b>	<b>%</b>

Histopathology	Adenocarcinoma	40	76,9
	Mucious adenocarcinoma	12	23,1
Differentiation grade	1	8	20,0
	2	29	72,5
	3	3	7,5
<b>Tumor marker CEA</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Pre-treatment CEA concentration	<5ng/ml	8	15,4
	5-30 ng/ml	8	15,4
	> 30 ng/ml	36	69,2

**Comment:** Chest X-ray and chest CT scans were conducted simultaneously in 52 patients. There were 5 patients detected tumors on X-ray of lung, CT scans detected lung tumors in 15 patients (28.8%), in which multifocal lesions accounted for 2/3 of patients with lung metastases. Abnormal lesions detected 41 patients with abdominal CT scans, of which mainly liver lesions in 30/52 patients (57.7%). Common liver lesions multifocal, accounting for 73.3% of total liver metastatic patients. Moderately differentiated adenocarcinoma is 72.5%. Patients with CEA  $\geq 5$  ng / ml accounted for 84.6%, of which patients with CEA  $\geq 30$  ng / ml accounted for 69.2%.

### 3.2. TREATMENT RESULT

#### 3.2.1. Quality of life

*Table 3.5. Evaluate the quality of life before and after treatment*

Field	Pre-treatment Average score	Post treatment Average score	P
<b>* Functional aspects (higher scores improve)</b>			
Physical	64,5 $\pm$ 18,5	76,1 $\pm$ 17,3	<b>0,04</b>
Activities	65,3 $\pm$ 21,3	76,7 $\pm$ 19,6	<b>0,03</b>
Knowledge	56,9 $\pm$ 29,4	61,7 $\pm$ 31,4	0,56
Emotional	18,7 $\pm$ 15,1	39,9 $\pm$ 22,1	<b>0,021</b>
Social	31,0 $\pm$ 17,9	52,0 $\pm$ 16,4	<b>0,018</b>
<b>* Symptoms and side effects (lower score improves)</b>			
Fatigue	36,4 $\pm$ 21,3	27,5 $\pm$ 18,9	0,074
Bloody stools	31,1 $\pm$ 19,7	16,3 $\pm$ 15,7	<b>0,012</b>

Pain	39,3 ± 18,1	21,3 ± 15,7	<b>0,032</b>
Dyspnea	34,5 ± 16,3	21,8 ± 17,9	<b>0,003</b>
Cachexia	50,0 ± 20,6	41,7 ± 17,3	0,244
Nauseous	31,0 ± 11,9	25,7 ± 10,4	0,310
Sleep disorders	35,3 ± 27,5	42,4 ± 26,9	0,321
Financial impact	51,0 ± 23,6	62,2 ± 19,8	<b>0,041</b>
<b>*Total health</b> (Higher score improves)	42,5 ± 13,2	61,1 ± 12,9	<b>0,001</b>

**Comment:** After treatment, the quality of life is improved in most aspects of the function, the symptoms are also improved.

Comprehensive health is also improved. The difference is statistically significant with  $p < 0.005$ .

The financial impact on patients after treatment is statistically significant with  $p = 0.041$ .

### 3.2.2. Response

\* *Response to treatment RECIST*

**Table 3.6. Response rate**

Response	3 cycle		6 cycle	
	n	%	n	%
Complete response	3	5,8	4	7,7
Partial response	30	57,7	29	55,8
Stable disease	15	28,9	8	15,4
Progressed disease	4	7,7	11	21,1
<b>Total response rate</b>	33	63,5	33	63,5
<b>Disease control rate</b>	48	92,3	41	78,8

**Comment:** 3/52 patients (5.8%) achieved complete response after 3 cycles and 4 patients (7.7%) fully responded after 6 cycles of treatment. 4 patients (7.7%) developed the disease after 3 cycles. The overall response rate after 3 and 6 cycles is 63.5%.

\* *Relevant response to several factors*

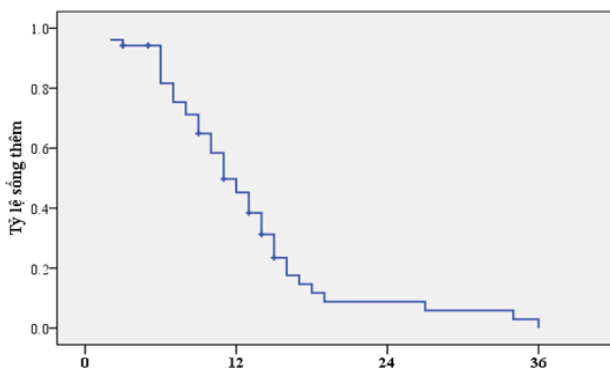
**Table 3.7. Relevant response to several factors**

Factors		Efficacy		Response		No response		Total		P
		n	%	n	%	n	%			
Liver met	Yes	21	70,0	9	30,0	30	100	<b>0,04</b>		
	No	12	54,5	10	45,5	22	100			
Pre-treatment concentration	CEA < 30 ng/ml	12	75,0	4	25,0	16	100	<b>0,011</b>		
	CEA ≥ 30ng/ml	21	58,3	15	41,7	36	100			

Tumor location	Upper	14	66,7	7	33,7	21	100	0,749
	Middle	13	65,0	7	35,0	20	100	
	Low	06	54,5	05	45,5	11	100	
Gender	Male	22	66,7	11	33,3	33	100	0,714
	Female	11	57,9	8	42,1	19	100	
Pathology	Adenocarcinoma	26	65,0	14	35,0	39	100	0,09
	Khác	7	58,3	5	41,7	12	100	

**Comment:** The response rate of the group with liver metastasis and CEA concentration  $<30$  ng / ml is higher. The difference is statistically significant with  $<0.05$ . There was no relationship between the response rate of treatment with gender, location, and histopathological characteristics,  $p > 0.05$ .

### 3.2.3. Progression free survival (PFS)



**Graph 3.2. Progression free survival**

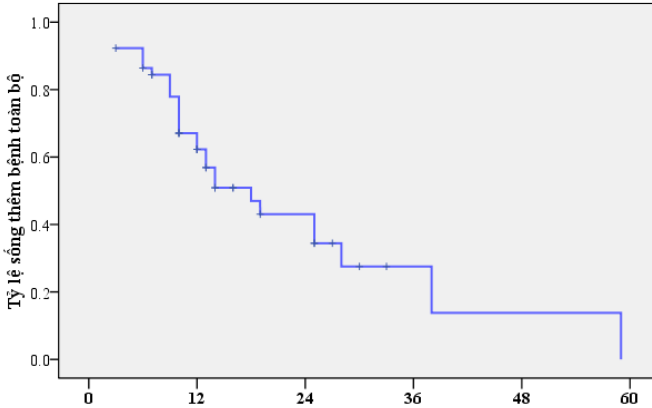
**Table 3.8. Progression free survival**

Progression free survival (PFS)					
Average (month)	Median (month)	Min (month)	Max (month)	6 month (%)	1 year (%)
12,1	11,5	2,0	36,0	81,7	45,2

**Comment:** With an average follow-up of 26.8 months.

The average PFS time is:  $12.1 \pm 2.8$  (month), median is: 11.5 (month) (min: 3.0; max: 36.0). 6 months PFS is: 81.7%; 1 year: 45.2%.

### 3.2.4. Overall Survival (OS)



**Graph 3.3.** Overall Survival

**Table 3.9.** Overall Survival

Overall Survival (OS)					
Average (month)	Median (month)	Min (month)	Max (month)	1 year (%)	2 year (%)
$22,4 \pm 3,6$	19,0	3,0	59,0	56,9	27,6

**Comment:** With an average follow-up of 26.8 months.

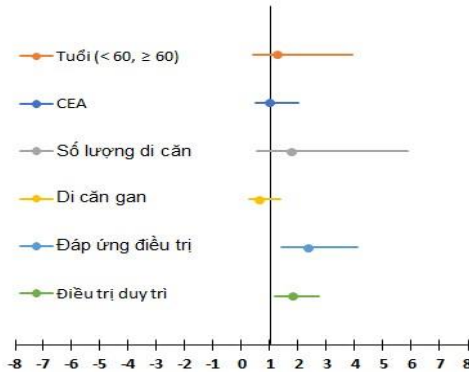
- The average overall survival time is:  $22,4 \pm 3,6$  (month), min: 3,0; max: 59,0. Median 19.0 months. The 1-year overall survival rate is: 56.9%; 2 years: 27.6%

### Multivariate analysis of PFS

**Table 3.10.** Multivariate analysis of PFS

Factors	Multivariate P	Hazard ratio (HR)	Confidence interval (95% CI)
Age (< 60, ≥ 60)	0,726	1,229	0,388 – 3,890
CEA	0,899	0,954	0,464 – 1,965
Number of organs met	0,390	1,714	0,502 – 5,859
Liver met	0,195	0,582	0,257 – 1,319

Response	<b>0,003</b>	2,329	1,366 – 4,058
Maintenance treatment	<b>0,010</b>	1,758	1,145 – 2,700



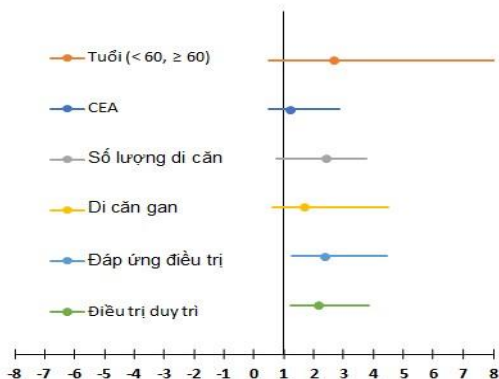
**Graph 3.4. Multivariate analysis of PFS**

**Comment:** Treatment response and maintenance treatment are factors that actually affect PFS of patients when multivariate analysis ( $p < 0.05$ ).

**Multivariate analysis of OS**

**Table 3.11. Multivariate analysis of OS**

Factors	Multivariate P	Hazard ratio (HR)	Confidence interval (95% CI)
Age (< 60, ≥ 60)	0,248	2,687	0,502 – 14,377
CEA	0,642	1,224	0,522 – 2,872
Number of organs met	0,128	2,392	0,778 – 7,536
Liver met	0,284	1,702	0,643 – 4,506
Response	<b>0,007</b>	2,372	1,264 – 4,452
Maintenance treatment	<b>0.009</b>	2,164	1,212 – 3,862



**Graph 3.5. Multivariate analysis of OS**

**Comment:** Treatment response and maintenance treatment were the real factors affecting the OS of patients when multivariate analysis ( $p < 0.05$ ).

### 3.3. SOME OF THE NON-WANTED EFFECTS OF DISCOS

#### 3.3.1. Toxicity on hematopoietic system

**Table 3.12. Toxicity on hematopoietic system**

Toxicity		None n (%)	Grade I, II n (%)	Grade III, IV n (%)	Total
<b>Neutropenia</b>	3 cycle	32 (61,5)	16 (30,8)	4 (7,7)	52
	6 cycle	23 (47,9)	18 (37,5)	7 (14,6)	48
Total		55(55%)	34(34%)	11(11%)	<b>100</b>
<b>Thrombocytopenia</b>	3 cycle	40 (76,9)	12(23,1)	0	52
	6 cycle	37 (77,1)	11 (22,9)	0	48
Total		77(77%)	23(23%)	0	<b>100</b>
<b>Anemia</b>	3 cycle	34 (65,4)	18 (34,6)	0	52
	6 cycle	31 (64,6)	16 (33,3)	1(2,1)	48
Total		65(65%)	34(34%)	1(1%)	<b>100</b>

**Comment:** Common leukopenia in levels 1 and 2 at the rate of 34%. There were 11% neutropenia at levels 3 and 4 after 6 cycles. There is 23% thrombocytopenia at level 1.2 after 6 cycles. After 6 treatment cycles, anemia level 3, 4 met 2.1% of patients.

### 3.3.2. Toxicity on the digestive system

*Table 3.13. Toxicity on the digestive system*

Toxicity		None n (%)	Grade I, II n (%)	Grade III, IV n (%)	Total
<b>Diarrhea</b>	3 cycle	41(78,8)	8(15,4)	3(5,8)	52
	6 cycle	36(75)	9(18,7)	3(6,3)	48
Total		77(77%)	17(17%)	6(6%)	<b>100</b>
<b>Vomiting</b>	3 cycle	43(82,7)	7(13,5)	2(3,8)	52
	6 cycle	40(83,3)	7(14,6)	1(2,1)	48
Total		83(%)	14(%)	3(%)	<b>100</b>
<b>Mucotitis</b>	3 cycle	49(94,2)	3(5,8)	0	52
	6 cycle	46(95,8)	2(4,2)	0	48
Total		95(95%)	5(5%)	0	<b>100</b>

**Comment:** Diarrhea met 23% of cases, 3% accounted for 6.0%. Vomiting, nausea level 1 and 2 met 13.5% in the first 3 cycles, 14.6% in the following 3 cycles. Level 3 met 6% after 6 cycles. Stomatitis is less common (5%) after 6 cycles of treatment, not seen in degrees 3, 4.

### 3.3.3. Hepatototoxicity, kidney, Neuro-toxicity

*Table 3.14. Hepatototoxicity, kidney, Neuro-toxicity*

Toxicity		None n (%)	Grade I, II n (%)	Grade III, IV n (%)	Total
<b>Increased liver enzymes</b>	3 cycle	37(71,2)	14(26,9)	1(1,9)	52
	6 cycle	33(68,8)	15(31,2)	0	48
Total		70(70%)	29(29%)	1(1%)	<b>100</b>
<b>Increased Creatinin</b>	3 cycle	48(92,3)	4(7,7)	0	52
	6 cycle	43(89,6)	5(10,4)	0	48
Total		91(91%)	8(8%)	0	<b>100</b>
<b>Neurotoxicity</b>	3 cycle	38(73,1)	14(26,9)	0	52
	6 cycle	33(68,7)	15(31,3)	0	48
Total		71(71%)	29(29%)	0	<b>100</b>

**Comment:** After 3 treatment cycles, 26.9% increase in liver enzymes level 1 and 2; This rate after treatment is 29%. There was 1 patient (1.9%) with elevated liver enzymes level 3. Only 8% had high creatinine levels 1 and 2 during treatment sessions. Neurotoxicity at levels 1 and 2 met 29%, there were no patients at level 3, 4.



### 3.3.4. Toxicity associated with bevacizumab

**Table 3.15. Toxicity associated with bevacizumab**

Toxicity	n	%
<b>High blood pressure</b>		
Normal	41	78,8
Hyoertention	11	21,2
<b>Bleeding</b>		
Yes	8	15,4
None	44	84,6
<b>Location of bleeding</b>		
Nose	3	5,8
Gums	3	5,8
Vaginal	2	3,8
<b>Perforation</b>	0	0
<b>Slowly wound</b>	0	0
<b>Throbosis</b>	0	0

**Comment:** Hypertension is most common with 21.2%. All increase in control level 1, 2. Bleeding was 15.4%, all cases were in level 1, in addition to bleeding without causing millions. Other clinical evidence. Other side effects: gastrointestinal perforation, slow wound healing or thrombosis are not available.

## CHAPTER 4: DISCUSSION

### 4.1. CHARACTERISTICS OF POPULATION

**4.1.1. Age and gender:** In our study, the average age was  $54.5 \pm 9.7$ ; the youngest is 28 and the largest is 69 years old. The number of patients aged 50-59 accounted for the highest proportion of 44.2%. The majority of patients are over 40 years old (90.4%). The disease is more common in men than in women, the male / female ratio is 2.64/1. The proportion of male patients is much higher than that of women, probably because the subjects selected for this study with PS = 0-1 are more likely to respond to man than women.

**4.1.2. Time of diagnosis and previous treatment:** In 52 study patients, 46 patients (88.5%) detected the disease for the first time in the

metastatic stage, the remaining 6 patients (11.5%) appeared relapsed and metastatic after the treatment of rectal cancer first. there. Research on 100 patients with liver metastatic cancer of Le Van Luong authored the result that the rate of cancer patients with metastatic metastasis at the time of first diagnosis was 89%. Meanwhile, the research results of Nguyen Thu Huong (2008) had the majority of patients relapse and metastasis after treatment (67.6%).

**4.1.3. Reason for admission hospital:** In our study, there is a clear difference in the diagnosis of disease between metastatic cancer patients at the time of detection and the group of patients who have metastasized after treatment. For the first group of patients, most of them came for medical examination because of the symptoms of primary tumors (apart from bloody stool) accounted for 73.9%, only 2/52 patients (4.3%) were hospitalized with related symptoms. to metastatic lesions are large peripheral lymph nodes. On the contrary, for patients with metastatic relapses after treatment, the common detection situation through routine monitoring (4/6 patients) accounted for 66.6%, there was no case of defecation disorder, million evidence at metastatic lesions caused 33.4% (2/6 patients) to go to the hospital for examination. Research by author Le Van Luong (2008) on patients with metastatic liver cancer metastasis at Viet Duc Hospital, with the main subjects of colorectal cancer metastasized at the time of detection of disease, the number of patients hospitalized with defecation symptoms due to primary tumor accounted for 81%.

**4.1.4. Pre-treatment clinical symptoms:**

- PS status is an important indicator, it is necessary to be evaluated accurately before and during the treatment process to be able to choose or adjust treatment methods, chemical regimens and dosages to suit patient. In 52 patients of this study, patients had good PS, level 0 accounted for 57.7% and PS = 1 accounted for 42.3%. Patients with a higher PS index are not included in the study selection criteria. In the research on prostate cancer, the group of researched patients with chemical treatments had the majority of patients with a good PS score of 0-1, in accordance with the criteria for selection of patients to be able to experience. Chemotherapy. In Nguyen Thu Huong's study on metastatic colorectal cancer group treated with FOLFOX regimen, the proportion of patients with PS 0-1 overall index was 79.4%.

- Abdominal pain: Abdominal pain is a common symptom in rectal cancer, especially when the disease is in the late stage, has invaded and

metastasized. However, depending on the location, the size of the lesion manifests differently. Nguyen Thi Kim Anh's study reported that abdominal pain was seen in 22 patients (32.8%), the most common was pain in the lower body (45.5%) followed by the right upper and lower abdomen (36.4 %).

- Respiratory symptoms: Dry cough, unexplained persistent cough in patients who have been treated for cancer is a suspected symptom to think of patients with lung metastatic lesions. In this study, cough was found in 10 patients out of 15 patients with lung metastases. Similarly, Nguyen Thu Huong met cough in 4 patients out of 10 patients with lung metastases, reported by Nguyen Thi Kim Anh, the number of patients with cough met more with 8 patients out of 10 metastatic patients. lung.

- Thrombosis: Rectal cancer metastasizes mainly in two ways: blood sugar and lymph sugar. Metastatic lymphatic pathway is often metastatic lymph node metastasis, when metastasis to peripheral lymph nodes is calculated as distant metastasis. According to Tran Thang, the rate of peripheral lymph node metastasis is 8.8%, in which the metastatic lymph nodes and inguinal lymph nodes have the same rate, accounting for 4.4%.

#### **4.1.5. Preclinical characteristics before treatment**

**4.1.5.1. Chest X-ray and CT scan:** All 52 patients in the study were performed X-ray, thoracic CLV, as well as abdominal ultrasound, abdominal laparotomy - small frame, chest to detect metastatic lesions in the lungs, lymph nodes ventricular, hepatic, abdominal lymph nodes or other organs. In our study, routine Xquang only detected 5 cases of lung tumors, chest CT scan detected all 15 patients with lung metastases. Among 15/52 (28.8%) patients with pulmonary metastasis, multifocal lesions accounted for 10/15 patients (75%), often lesions less than 2cm in size, so that regular X-ray was removed. Here we see that chest CT scan of patients with TT should be assigned routinely in the initial diagnosis as well as follow-up after treatment, avoiding neglecting lung metastasis.

**4.1.5.2. Abdominal ultrasound and CT scans:** All patients in the study were conducted abdominal ultrasound, which detected 36 cases (69.2%) had abnormal abdominal lesions, in which liver metastases were mainly detected with 25 / 36 patients, ultrasound detected abnormal abdominal lymph nodes in 3/9 patients with abdominal lymph nodes. The results of abdominal laparoscopy and fractions have abnormal images in 41 cases, in which liver metastasis alone detected 5 more patients not detected by

ultrasound. 30/52 patients (57.7%) in the study had liver metastases, of which 22/30 patients (73.3%) had multifocal liver metastatic lesions.

**4.1.5.3. Location and number of metastatic lesions:** Liver metastases are the most common lesions in our study with 30 patients (57.7%), lung metastasis with 15 patients, accounting for 28.8%, of which 5 cases have both liver and lung metastases; lymph node metastasis met in 9/52 patients, accounting for 17.3%. In 52 patients selected for this study, the majority of patients metastasized at 1-2 organs, position, accounting for 67.3%, 11 patients metastasized on 2 positions (32.7%) .

**4.1.5.4. Tumor marker CEA:** Embryonic carcinoma antigen (CEA) has been confirmed as the primary marker of colorectal cancer, an important factor in prognosis and post-treatment monitoring, used routinely in monitoring treatment response and relapse after treatment. In our study on metastatic cancer of the metastatic stage, the majority of patients with CEA index increased above normal (5ng / ml), accounting for 84.6%, including 36 patients (69.2%). have CEA concentrations above 30 ng / ml.

## 4.2. TREATMENT RESULTS

### 4.2.1. Quality of life

In this study, we used a questionnaire to assess the quality of life of the European Cancer Association's EORTC QOL - C30 - CR29 to assess the quality of life of patients before treatment and after the end of the article. treatment for patients receiving chemotherapy with FOLFOX4-bevacizumab combination regimen. This is a standard set of questions, widely applied around the world to assess the quality of life of colorectal cancer patients. This set of questions consists of 2 parts: 30 C30 questions are a common set of questions for all cancers. CR29 is a set of questions specifically for rectal cancer. Initially the questionnaire consisted of 38 questions CR38, which was reduced to 29 and now this questionnaire is widely used around the world to assess the quality of life of rectal cancer patients. The set of evaluation questions includes many criteria. Includes criteria for assessing general health, other problems with the function and symptoms of disease, the effects of treatment on the quality of life of patients. For the criteria of disease symptoms, we actively selected a number of questions to assess the subjective response of rectal cancer patients including symptoms: go away from blood, abdominal pain, chest pain due to sick.

At the end of treatment for 6 cycles of chemotherapy, we assessed the improvement in the average score of symptoms according to the question of quality of life. According to the evaluation of the table assessing the quality of life, the higher the average score of symptoms, the more the effect of symptoms on the quality of life increases. According to the chart, the results of the analysis of average quality of life before and after treatment show that the index of average quality of life is improved in most aspects. The symptoms of the disease all improve, which improves symptoms beyond the highest blood stool.

After treatment, the group of study patients had higher scores than before treatment in most functional aspects: physical, emotional, social. The difference is statistically significant after treatment compared to before treatment.

The financial impact, in our study, when assessed by the questionnaire assessing the quality of life, the results show that the effect of the financial problem after treatment compared to before treatment is significant. means. This is completely understandable, due to the high cost of treatment, not all patients have access. Moreover, drug prices are still higher than the average income of patients, resulting in combined drug treatment also brings difficulties for patients. Especially when treatment is maintained later. Therefore, only 37% of patients in our study had the ability to continue treatment with bevacizumab.

Studies in the world assessing the quality of life of rectal patients also evaluated the patient's defecation function. In our study, because the number of patients is limited, moreover, the main symptoms include bloody mucus, so when assessing the quality of life with the questionnaire, the main information about symptoms is collected. this. The study results showed that the symptoms of bloody mucus actually improved after treatment compared to before treatment.

Other symptoms of treatment effects such as fatigue, nausea and vomiting, and anorexia are not different. It can be seen that, technically, treatment hardly affects the quality of life of patients. The side effects of our regimen would be further analyzed in the side effects of the drug.

#### **4.2.2. Response accessed by RECIST**

The overall response rate after 3 cycles of this study was 63.5%. Of which 5.8% responded completely; 57.7% partially responded, 28.9% stable disease and 7.7% progressive disease; The rate of disease control is 92.3%. After 6 cycles, the overall response, complete, partial and

disease control were 63.5% - 7.7% - 55.8% - 78.8% respectively. The studies have shown that when adding Bevacizumab to the chemical regimen for the treatment of metastatic colorectal cancer, the overall response rate is higher than that of chemotherapy alone. Our report has a higher overall response rate than some other reports because we only have patients with PS = 0 - 1 so the overall condition of the patient is better than some studies have patient PS = 2.

### **4.2.3. Survival time**

#### **4.2.3.1. Progression free survival**

With an average follow-up of 26.8 months, the average non-progressive disease survival period in this study was 12.1 months. The survival rate of disease does not progress after 6 months is 81.7%, after 12 months is 45.2%.

Tran Nguyen Ha in the study of treatment of bevacizumab for combining chemicals with different regimens, treatment steps 1 and 2 for patients with advanced stage cancer indicates median time to live without disease progresses. 9.4 months for bevacizumab with Oxaliplatin-containing combination therapy, this study included patients treated with step 2. According to the BEAT study, among 552 patients treated with Bevacizumab - FOLFOX, the progression of non-progressive survival was 11.3 months.

**4.2.3.2. Overall survival:** The average overall survival time in our study group was 22.4 months, the 1-year overall survival rate was 56.9%; 2 years is 27.6%. The TREE study evaluated the efficacy of Bevacizumab in combination with Oxaliplatin and FU regimens and showed an average overall survival of 23.7 months compared to 18.2 months in the non-Bevacizumab combination.

***Multivariate analysis of factors related to survival:*** Treatment response and maintenance treatment were the real factors affecting the progression of disease-free survival and overall survival of patients when multivariate analysis ( $p < 0.05$ ). Our research results are completely consistent with the research results of the authors in the world, not only for rectal cancer in particular but with many other cancers. In fact, the factor that responds to prerequisite treatment affects the patient's survival. The maintenance treatment with bevacizumab is really effective in treating the disease, prolonging the patient's survival.

## **4.3. TOXICITIES**

### **4.3.1. Toxicity on hematopoietic system**

- Leukopenia: In our study, leukocytosis of levels 1 and 2 accounted for 34%; degree 3, 4 is 11%, there is no case of leukopenia with fever.

- Thrombocytopenia: In the study, all of the 6 treatment cycles had 23% of patients with platelet level 1,2 without platelet level 3, 4, no patients had to stop treatment due to thrombocytopenia.

#### **4.3.2. Toxicity on the digestive system**

- Diarrhea: The rate of diarrhea at level 1.2 meets 17% and 3, 4 meet 6% in this study, diarrhea at level 1.2 tends to be more in the next 3 cycles. This rate of diarrhea at level 1.2 in the study of Nguyen Thu Huong when treating FOLFOX4 regimen showed that it was equivalent to that of us, meeting 17.6%. According to the NO16966 (2011) study, in the group using the combination of bevacizumab and FOLFOX4, diarrhea was found to be 64%, of which 3.4 was 13%.

- Vomiting and nausea: Our study experienced nausea and vomiting at levels of 17%, of which 3.4 was 3%.

**4.3.3. Hepato-Toxicity:** In 6 courses of treatment, the rate of high liver enzymes 1 and 2 accounted for 29%; Without degree 4, level 3 with 1 patient, this patient had a positive HBsAg test, had to interrupt chemotherapy to treat liver enzymes back to normal.

**4.3.4. Renal toxicity:** In the study, we found creatinine increased by 1% with 8%. There were no cases of creatinine level 2, 3, 4. No patients in the study had to stop treatment or reduce the dose due to unacceptable toxicity in the kidney.

**4.3.5. Neuro-toxicity:** In the study, we had no cases of neurotoxicity in degrees 3 and 4. Grade 1 and 2 toxicity was most common at 26.9% in the first 3 cycles and 31.3% In the next 3 cycles, the average of all 6 cycles is 29%. This is the side effect associated with oxaliplatin. However, most cases improved when supplemented with magnesium and calcium and recovered gradually after stopping chemotherapy.

**4.3.6. Toxicity related to Bevacizumab:** High blood pressure is the undesirable or mentioned side effect of Bevacizumab, in this report we note that 21.2% of patients have high blood pressure, these cases are in degrees 1 and 2 good control with antihypertensive drugs, no patients with hypertension 3, 4.

The BEAT study found that in patients with metastatic colorectal cancer using the FOLFOX4 - bevacizumab regimen, the rate of hypertension was 1, 2 was 23% and 3, 4 was 3%. Bleeding is also the undesirable side effect of bevacizumab, we noted that 8 patients appeared bleeding

(15.4%), the most common were nosebleeds and bleeding of teeth that accounted for 5.8 % for each position, the remaining 2 patients with vaginal bleeding (3.8%), but all are mild, do not affect the treatment course and do not cause other symptoms, These patients did not receive any evidence related to hypertension, the patients were sent for specialized examination such as endoscopic endoscopy, gynecological examination but there was no clear and specific injury.

### CONCLUSION

Through the study of 52 patients with colorectal cancer metastatic stage of chemotherapy with FOLFOX4 and bevacizumab combination, we draw some conclusions.:

#### 3. Clinical and subclinical characteristics

- Average age is  $54.5 \pm 9.7$ ; male / female ratio is 2.64 / 1.
- Metastatic characteristics: The most common metastatic location is liver (57.7%) and lungs (28.8%). Metastasis  $\leq 2$  positions accounted for 67.3%, metastasis  $> 2$  positions accounted for 32.7%.
- Pre-treatment CEA concentration:  $\leq 30$  ng / ml accounted for 30.8%;  $> 30$  ng / ml is the majority with 69.2%.

#### 4. Treatment results

**Quality of life:** Improved in almost all aspects of function: physical, active, emotional, social. Total health, symptoms after treatment improved than before treatment.

#### **Response**

- CEA concentration after treatment decreased significantly compared to before treatment: average pre-treatment CEA level of 38.5 ng / ml decreased to 9.2 ng / ml after 3 cycles of treatment and 11.3 ng / ml after 6 cycles.
- After 6 cycles, the response was 7.7%; partial response is 55.8%; progressive disease is 21.1%; the overall response rate after 3 times and 6 times is 63.5%; disease control rate after 6 cycles reached 78.8%.
- Liver metastasis and pre-treatment CEA concentration  $< 30$  ng / ml had a higher response rate with statistical significance with  $p < 0.05$ .
- 87.5% of patients were treated after the end of 6 cycles, 37.5% of patients received maintenance treatment with bevacizumab.

**Survival:** with an average follow-up of 26.8 months.



- Survival time of median non-progressive disease 11.5 months, average:  $12.1 \pm 2.8$  months (minimum: 2.0; maximum: 36.0). The survival rate of disease does not progress 6 months 81.7%, 1 year is 45.2%.
- Total median survival time of 19.0 months, average:  $22.4 \pm 3.6$  months (lowest: 3.0; highest: 59.0). Total survival rate: 1 year is 56.9%; 2 years: 27.6%.

### ***Factors affecting survival***

- Univariate analysis of the factors that affect the progression of non-progressive survival and overall survival include: pre-treatment CEA concentration  $<30\text{ng / ml}$ , liver metastasis, number of metastatic organs  $<2$ , histopathology of adenocarcinoma, response to treatment and maintenance treatment of bevacizumab.
- Multivariate analysis of non-progressive and well-respected factors that complement the overall response to treatment and maintenance therapy with bevacizumab.

### **Side effects**

The most common side effect on hematopoietic system of the regimen is neutropenia (degree 1, 2 is 34%; degree 3, 4 is 11%) and on the digestive system is diarrhea (degree 1 and 2 is 17% ; degrees 3 and 4 are 6%). Other side effects encountered in degrees 1 and 2 have little effect on treatment.

Side effects of bevacizumab include hypertension 1, 2, 21.2%, and mild 15.4%. There were no cases of delay or discontinuation of treatment due to bevacizumab-related side effects.

By monitoring the use of bevacizumab in combination with the FOLFOX4 regimen for treatment of metastatic cancer patients, we found good tolerability, acceptable toxicity, relatively safe regimen, no Patients die due to drug toxicity.

## **RECOMMENDATION**

1. It is recommended to expand the routine design of chest CT scans for patients with metastatic rectal cancer in the initial diagnosis as well as follow-up after treatment, avoiding neglect of lung metastatic lesions.
2. Bevacizumab should be maintained for patients with metastatic rectal cancer to optimize the outcome of the disease without further progression and overall survival.