

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ FOLFOX4 TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN

Bùi Thị Phương Thu<sup>1</sup>, Đỗ Huyền Nga<sup>2</sup>, Nguyễn Thành Vinh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả và tác dụng không mong muốn của phác đồ FOLFOX4 trong điều trị bổ trợ ung thư đại tràng (UTĐT) tại Bệnh viện Thanh Nhàn.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu trên 43 bệnh nhân UTĐT đã được phẫu thuật triệt căn, xếp giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III được hóa trị bổ trợ phác đồ FOLFOX4 tại Bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2018.

**Kết quả:** Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm là 79,1%, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 88,4%. Tác dụng không mong muốn thường ở mức độ 1 - 2, chỉ 14,0% độc tính ở độ 3 - 4, tác dụng phụ có thể kiểm soát được.

**Kết luận:** Phác đồ FOLFOX4 có hiệu quả điều trị cao và độc tính có thể kiểm soát được trong điều trị bổ trợ UTĐT.

**Từ khóa:** FOLFOX4, đại tràng, hiệu quả và an toàn.

**Aim:** To evaluate the results and the side-effects of the FOLFOX4 regimen in adjuvant treatment of the colon cancer in Thanh Nhan hospital.

**Objects and methods:** Retrospective description of 43 adenocarcinoma colorectal cancer patients were treated with FOLFOX4 regimen in Thanh Nhan hospital from January 2015 to December 2018.

**Results:** The 3-years disease-free survival (DFS) was 79,1%, the overall survival (OS) was 88,4%. The side-effects were general at the grade of 1 - 2, while there was only 14,0% at the grade of 3 - 4. The side-effects were manageable.

**Conclusion:** The FOLFOX4 regimen in adjuvant chemotherapy was highly effective in the colon cancer treatment. The side-effects were manageable during the treatment process using FOLFOX regimen.

**Keywords:** FOLFOX4, colorectal, efficacy and safety.

### SUMMARY

#### EVALUATION OF THE RESULTS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH FOLFOX4 REGIMEN IN COLON CANCER AT THANH NHAN HOSPITAL

<sup>1</sup>Bệnh viện Thanh Nhàn

<sup>2</sup>TS.BS. Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Phương Thu

Email: thuphuongbui.tb@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại tràng (UTĐT) là một bệnh hay gặp ở các nước phát triển, và đang có xu hướng tăng lên ở các nước đang phát triển. Tại Việt Nam ước tính năm 2020 trên cả nước có khoảng 6.448 người mới mắc đứng hàng thứ 5 ở cả hai giới, trong đó tỷ lệ mắc của nam đứng thứ 4 và nữ đứng hàng thứ 31. Trong điều trị UTĐT phẫu thuật vẫn là phương pháp chính để lấy bỏ khối u nguyên phát và vét hạch vùng. Đối với UTĐT sau phẫu thuật nếu không điều trị bổ trợ thì gần phân nửa trường hợp sẽ bị tái phát và di căn,

đặc biệt là nhóm có di căn hạch[2]. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng chứng minh được lợi ích của hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật đối với UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III. Thử nghiệm lâm sàng MOSAIC, so sánh hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX với phác đồ FUFA trên bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III, kết quả sống thêm không bệnh 3 năm là 78,2% (FOLFOX) và 72,9% (FUFA),  $p = 0,0023$ . Tại Bệnh viện Thanh Nhàn đã tiến hành điều trị hóa trị hỗ trợ phác đồ có Oxaliplatin cho bệnh UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III từ năm 2015, đã cải thiện thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ. Tuy nhiên, cho tới nay vẫn chưa có một nghiên cứu nào đầy đủ về kết quả của hóa trị liệu hỗ trợ sau phẫu thuật UTĐT. Vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu áp dụng điều trị hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX4 cho UTĐT sau phẫu thuật với mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả và tác dụng không mong muốn của phác đồ FOLFOX4 trong điều trị hỗ trợ UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu đã được tiến hành trên 43 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III được hóa trị tại Bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2018.

### 2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- BN chẩn đoán UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III theo AJCC (2018).

Bệnh nhân UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao là có một trong các yếu tố nguy cơ cao như: (1) Ung thư biểu mô kém biệt hóa; (2) Có biến chứng do u như tắc ruột hoặc thủng ruột; (3) U T4; (4) U xâm lấn mạch lympho,

mạch máu trên vi thể; (5) Số lượng hạch lấy được để làm mô bệnh học ít hơn 12 hạch.

- Điều trị hóa chất hỗ trợ với phác đồ FOLFOX4, ít nhất 8 chu kỳ.

- Thời gian bắt đầu điều trị hóa chất trong vòng 8-12 tuần sau phẫu thuật.

- Điểm toàn trạng PS = 0 - 1.

- Chức năng gan thận, huyết học trong giới hạn cho phép để điều trị hóa chất.

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

- Theo dõi sau điều trị đến khi bệnh nhân tử vong hoặc hết thời hạn nghiên cứu.

- Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu.

### 2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không phù hợp các tiêu chuẩn trên.

- Có các bệnh ung thư khác đi kèm.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu.

- Bệnh nhân đã được phẫu thuật triệt căn, được đánh giá xếp giai đoạn II nguy cơ cao hoặc giai đoạn III và được hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX4. Sau khi kết thúc điều trị bệnh nhân được hẹn tái khám mỗi 3 tháng/ lần trong 2 năm đầu tiên để đánh giá về lâm sàng, cận lâm sàng. Những bệnh nhân không đến khám sẽ theo dõi và thu thập thông tin qua điện thoại, phiếu điều tra.

Các bước tiến hành như sau:

- Lập bảng thu thập số liệu.

- Tiến hành chọn bệnh nhân: những bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được lựa chọn và thu thập số liệu theo một mẫu bệnh án chung.

- Thu thập thông tin trước điều trị:

+ Ghi nhận thông tin về tuổi, giới.

+ Thể trạng chung: Đánh giá chỉ số toàn trạng theo ECOG.

+ Thể mô bệnh học xếp độ biệt hóa.

+ Xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận, ECG, Xquang tim phổi, siêu âm ổ bụng, nồng độ CEA.  
- Điều trị: Hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX4.

Tên thuốc	Ngày	Liều lượng	Dung dịch truyền	Số lượng dịch (ml)	TG truyền
Oxaliplatin	1	85mg/m <sup>2</sup>	Glucose 5%	250	2 giờ
Leucovorin	1 + 2	200mg/m <sup>2</sup>	Glucose 5%/ Natriclorua 0,9%	250	2 giờ
5 FU	1 + 2	400mg/m <sup>2</sup>	Glucose 5%/ Natriclorua 0,9%	Vừa đủ	15 phút
5FU	1 + 2	600mg/m <sup>2</sup>	Glucose 5%/ Natriclorua 0,9%	Vừa đủ	22 giờ

Chu kỳ 14 ngày x 12 chu kỳ.

Tất cả bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm huyết học, chức năng gan, chức năng thận trước mỗi chu kỳ hóa trị.

Sau 6 chu kỳ, 12 chu kỳ hóa trị, bệnh nhân được đánh giá qua siêu âm ổ bụng, chụp X-Quang phổi và xét nghiệm nồng độ CEA để đánh giá kết quả điều trị. Các thuốc chống nôn, chống sốt, thuốc nâng bạch cầu được chỉ định trong mỗi chu kỳ điều trị hóa chất. Độc tính của điều trị được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2010.

Hoàn thành tối đa 12 chu kỳ, bệnh nhân được theo dõi tái khám định kỳ tại phòng khám của bệnh viện mỗi 3 tháng 1 lần.

Đánh giá kết quả điều trị: Tái phát, tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm, sống thêm

toàn bộ, các tác dụng phụ không mong muốn.

Đánh giá tình trạng bệnh lúc phát hiện tái phát:

- + Thời điểm phát hiện tái phát.
- + Xét nghiệm CEA.
- + Siêu âm bụng.
- + Chụp X quang phổi.
- + Hình ảnh nội soi đại trực tràng.
- + Vị trí tái phát đầu tiên.

Bệnh nhân tái phát: Ghi nhận hướng điều trị, phẫu thuật, hóa chất hay điều trị triệu chứng.

Độc tính của hóa trị được đánh giá theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới (WHO).

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

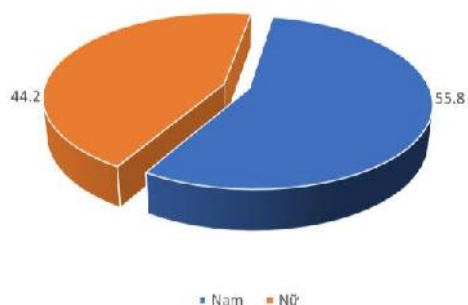
### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

*Bảng 1. Đặc điểm tuổi*

Nhóm tuổi	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Dưới 30 tuổi	1	2,3
Từ 30 - 59 tuổi	18	41,9
Trên 60 tuổi	24	55,8
Tổng	43	100

**Nhận xét:** Nhóm tuổi hay gặp nhất là nhóm từ trên 60 tuổi chiếm 55,8%. Nhóm dưới 30 tuổi chỉ có 2,3%.



**Biểu đồ 1. Đặc điểm giới**

**Nhận xét:** Số bệnh nhân nam (55,8%) mắc nhiều hơn bệnh nhân nữ (44,2%).

**Bảng 2. Các đặc điểm khối u**

Mô tả	Bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Vị trí u		
Đại tràng trái	31	72,1
Đại tràng phải	12	27,9
Độ xâm lấn T		
T2	2	4,7
T3	18	41,9
T4a	19	44,2
T4b	4	9,3
Tổng	43	100

**Nhận xét:**

- Phần lớn u được xác định tại vị trí đại tràng trái chiếm 72,1%, vị trí đại tràng phải chiếm 27,9%.

- Phần lớn bệnh nhân có u xâm lấn chưa qua lớp thanh mạc chiếm 44,2%.

**Bảng 3. Đặc điểm giải phẫu bệnh khối u**

GPB	Bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
<b>Đại thể u</b>	<b>n = 43</b>	<b>100</b>
Thể sùi	18	41,9
Thể loét	15	34,9
Thể thâm nhiễm	6	14,0
Thể phối hợp	4	9,3
<b>Vi thể</b>	<b>n = 43</b>	<b>100</b>
Ung thư biểu mô tuyến	32	74,4
Ung thư biểu mô tuyến nhày	11	25,6
<b>Độ biệt hóa</b>	<b>n = 43</b>	<b>100</b>
Biệt hóa cao	3	7,0
Biệt hóa vừa	34	79,1
Biệt hóa thấp	6	13,9

**Nhận xét:**

- Phần lớn u của bệnh nhân thuộc loại thể sùi (41,9%) và thể loét (34,9%). Thể thâm nhiễm chiếm 14%. Thể phối hợp có ít nhất chiếm 9,3%.

- Phần lớn vi thể của khối u là ung thư

biểu mô tuyến chiếm 74,4%; ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm 25,6%.

- Các khối u đa phần ở độ biệt hóa vừa chiếm 79,1%; có 13,9% khối u có độ biệt hóa thấp và 7% khối u có độ biệt hóa cao.

**3.2. Kết quả điều trị**

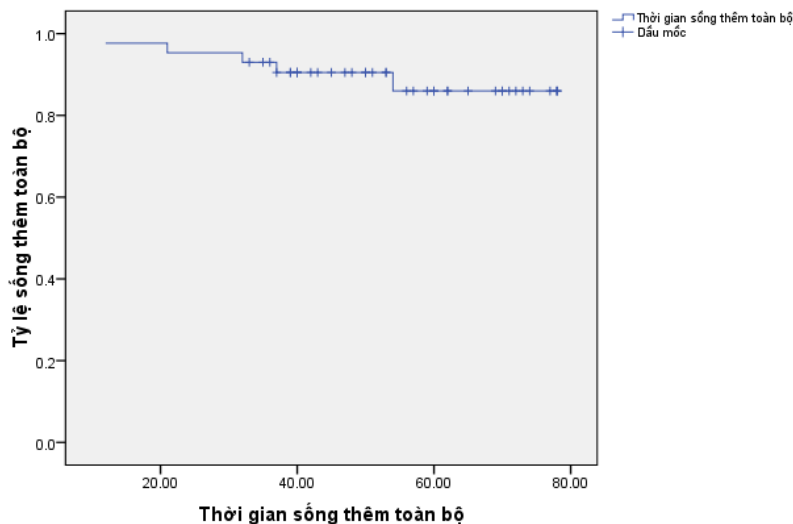
**Bảng 4. Kết quả điều trị**

	<b>Bệnh nhân</b>	<b>Tỉ lệ</b>
<b>Kết quả điều trị</b>	<b>(n = 43)</b>	<b>100%</b>
Sống không bệnh	34	79,1
Sống có bệnh	4	9,3
Tử vong	5	11,6
<b>Tái phát, di căn đầu tiên</b>	<b>(n = 9)</b>	<b>20,9%</b>
Gan	5	55,6
Phổi	2	22,2
Ổ bụng	1	11,1
Vết mổ	1	11,1

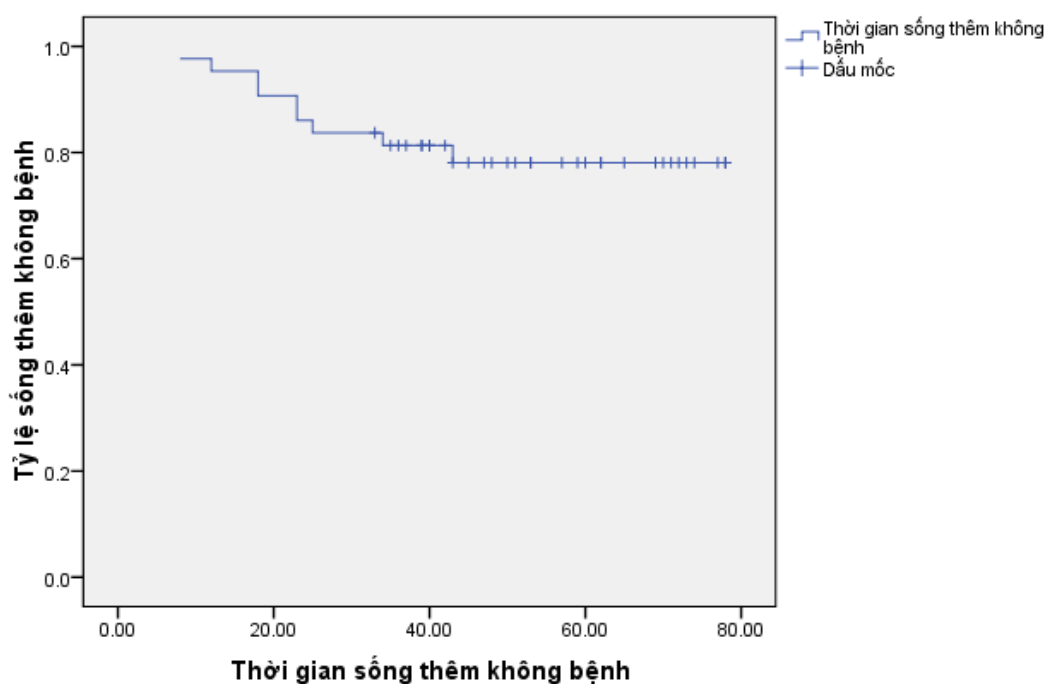
**Nhận xét:** Thời điểm kết thúc nghiên cứu ghi nhận 5 trường hợp tử vong do tái phát, vị trí tái phát đầu tiên gặp cao nhất là gan chiếm 55.6%.

**Bảng 5. Phân bố tỉ lệ và thời gian sống thêm theo tháng**

<b>Kết quả</b>	<b>n</b>	<b>Tỉ lệ</b>	<b>TB (tháng)</b>
Sống thêm không bệnh 3 năm	34	79,1	66,1 ± 3,6
Sống thêm toàn bộ	38	88,4	71,9 ± 2,9



**Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ**



**Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm không bệnh**

### 3.3. Độc tính hóa trị

**Bảng 6. Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm mạc**

Độc tính (n = 43)	Độ 1 - 2	Độ 3 - 4	Tổng
Buồn nôn, nôn	27 (62,8%)	2 (4,7%)	29 (67,5%)
Ỉa chảy	1 (2,3%)	0	1 (2,3%)
Viêm loét miệng	2 (4,7%)	0	2 (4,7%)
Đau thượng vị	1 (2,3%)	0	1 (2,3%)
Viêm TK ngoại vi	10 (23,2%)	0	10 (23,2%)
Hội chứng tay, chân	11 (25,6%)	0	11 (25,6%)

**Nhận xét:** Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm mạc chủ yếu ở độ 1 - 2; 4,7% bệnh nhân có độc tính ở độ 3 - 4.

**Bảng 7. Độc tính trên hệ tạo huyết, gan, thận**

Độc tính	Độ 1 - 2	Độ 3 - 4	Tổng
Giảm bạch cầu hạt	18 (41,9%)	4 (9,3%)	22 (51,2%)
Giảm bạch cầu có sốt	2 (4,7%)	0	2 (4,7%)
Giảm huyết sắc tố	9 (20,9%)	0	9 (20,9%)
Giảm tiểu cầu	10 (23,3%)	0	10 (23,3%)
Tăng SGOT/ SGPT	13 (30,2%)	0	13 (30,2%)
Tăng Ure/ Creatinin	1 (2,3%)	0	1 (2,3%)

**Nhận xét:** Độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu ở độ 1 - 2, độ 3 - 4 chỉ có 9,3%. Độc tính trên gan thận chủ yếu ở độ 1 - 2; không gặp độ 3 - 4.

#### IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình là 60,02. Hay mắc nhất là nhóm tuổi trên 60 tuổi (55.8%). Trong nghiên cứu này, nam giới chiếm 55,8%, nữ giới chiếm 44,2%. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước. Trong 43 bệnh nhân chỉ có 2 bệnh nhân (4,7 %) có u xâm lấn đến lớp cơ (T2), còn lại 41,9% bệnh nhân có u đã xâm lấn qua lớp cơ tới sát thanh mạc, 44,2% bệnh nhân có u xâm lấn thâm nhiễm bề mặt thanh mạc (T4a) và 9,3% bệnh nhân có u xâm lấn vào tổ chức xung quanh đại tràng (T4b). Do đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân điều trị hỗ trợ nên chủ yếu các bệnh nhân đã có khối u xâm lấn sâu vào thành đại tràng và tổ chức xung quanh.

Thời gian nghiên cứu trung bình là 53,3 tháng. Chúng tôi đã tiến hành thu thập thông tin đến khi kết thúc theo dõi là 43 bệnh nhân. Các bệnh nhân đều sinh sống trên địa bàn Hà Nội nên thuận lợi cho quá trình đi khám định kỳ, tuy nhiên tình trạng mất thông tin về bệnh nhân trên hồ sơ tái khám thường xảy ra. Do vậy nghiên cứu về thời gian sống thêm bên cạnh dựa vào thu thập thông tin qua khám định kỳ chúng tôi còn thu thập thông tin qua điện thoại, lấy thông tin điền vào mẫu có sẵn.

So với thời gian theo dõi trung bình của 1 số nghiên cứu như của tác giả Andre T. là 37,9 tháng<sup>3</sup>, tác giả Võ Văn Kha (2016) là 40,6 tháng<sup>4</sup>, tác giả Từ Thị Thanh Hương (2019) là 59,2 tháng<sup>5</sup>. Tỷ lệ và thời gian theo dõi của chúng tôi đủ để đánh giá kết quả điều trị của nhóm nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân còn sống không bệnh là 34 chiếm 79,1%, 3 trường hợp tái phát di căn chiếm 9,3%, 5 trường hợp tử vong chiếm 11,6%. Trong số bệnh nhân tái phát, di căn thì vị trí

xuất hiện đầu tiên gặp nhiều nhất là gan chiếm 55,6% các trường hợp tái phát di căn. Các bệnh nhân tái phát sẽ được điều trị tiếp bước 2 với các phác đồ chứa Irinotecan kết hợp với 5FU như FOLFIRI hay XELIRI hoặc điều trị Capecitabine đơn thuần.

Theo Andre T. tỷ lệ tái phát, di căn của UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao, III sau hóa trị phác đồ FOLFOX là 21,1%, phác đồ FUFA là 26,1%<sup>3</sup>. Tác giả Từ Thị Thanh Hương nghiên cứu bệnh nhân UTĐT giai đoạn III điều trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX tỷ lệ tái phát di căn là 26,4%, trong đó di căn gan chiếm đa số 39,3%<sup>5</sup> cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi có thể là do nhóm bệnh nhân nghiên cứu của tác giả tập trung ở giai đoạn III khối u có sự xâm lấn sâu và di căn hạch nhiều hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

Trong các vị trí di căn thì gan là thường gặp nhất, kế đến là phổi, điều này có thể giải thích hệ thống dẫn lưu mạch máu từ tĩnh mạch cửa đến gan chiếm ưu thế. Phần lớn các tế bào ung thư theo tĩnh mạch cửa về gan, các tế bào ung thư sẽ bị giữ lại tại gan, còn số ít tế bào đến nơi khác.

##### 4.1. Thời gian sống thêm

Nghiên cứu hóa trị hỗ trợ, một trong những tiêu chí quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả của phác đồ là kết quả về thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ sau điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ sống thêm 3 năm không bệnh là 79,1%, có 4 bệnh nhân tái phát tại thời điểm theo dõi tháng, thời gian sống thêm không bệnh trung bình đạt 66,1 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 88,4%, có 5 bệnh nhân tử vong tại thời điểm theo dõi, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 71,9 tháng. Andre T. (2004)

nguyên cứu 2,246 bệnh nhân UTĐT đã được phẫu thuật giai đoạn II, III điều trị phác đồ FOLFOX4 và nhóm điều trị phác đồ FU/FA. Kết quả theo dõi 37,9 tháng, tỷ lệ STKB 3 năm ở phác đồ FOLFOX 4 là 78,2% và FU/FA là 72,9% ( $p = 0,002$ ). Tỷ lệ STTB 3 năm ở phác đồ FOLFOX 4 là 87,7% FU/FA là 86,6% ( $p > 0,05$ )[3]. Jeon JH và cộng sự (2011) nghiên cứu 82 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao, III sau phẫu thuật triệt căn hóa trị phác đồ FOLFOX4 hoặc mFOLFOX6, thời gian theo dõi 37 tháng, tỷ lệ STKB 3 năm là 82,9% và nhóm sử dụng mFOLFOX6 là 80,8% ( $p = 0,755$ )[6]. Nghiên cứu Tsai YJ (2016) nghiên cứu 213 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ FOLFOX từ 7 đến 12 chu kỳ hóa chất; kết quả sống 5 năm STTB là 77,9% và 3 năm STKB là 76,7% với  $p = 0,04$  và  $p = 0,0487$ .

Năm 2019 tác giả Từ Thị Thanh Hương nghiên cứu trên 106 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn điều trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX4 từ 2008 đến 2009, thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ là 74,5%, sống thêm 3 năm không bệnh đạt 73,6%[5]. Tác giả Nguyễn Quang Thái (2002) nghiên cứu trên 203 bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật giai đoạn 1992 - 1997 tại bệnh viện K, sau đó hầu như bệnh nhân không được điều trị gì thêm, vì thời điểm đó vẫn chưa áp dụng điều trị hỗ trợ cho UTĐT, sống thêm 5 năm toàn bộ cho tất cả các giai đoạn là 46,16%, sống thêm 5 năm toàn bộ cho nhóm bệnh nhân giai đoạn Duke B và Duke C là 53,28%. Điều này thể hiện vai trò quan trọng của hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật giúp cải thiện thời gian STKB cũng như STTB ở bệnh nhân UTĐT giai đoạn II - III[8].

**Bảng 1. Thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ**

Tác giả	Thời gian theo dõi (tháng)	STKB 3 năm (%)	STTB (%)
Andre T (2004, n = 2,246) - FOLFOX4	37,9	78,2	87,7
Joon JH (2007, n = 82) - FOLFOX	37	82,9	87,5
Tsai YJ (2016, n = 213) - FOLFOX	60,5	76,7	77,9
Từ Thị Thanh Hương (2018, n = 106) - FOLFOX4	60,2	73,6	74,5
Nghiên cứu của chúng tôi (2021, n = 43) - FOLFOX4	53,3	79,1	88,4

**4.2. Đánh giá một số độc tính của hóa trị**

Hiệu quả điều trị là mục tiêu của các phác đồ tuy nhiên độc tính và các tác dụng không mong muốn cũng là một phần đánh

giá về kết quả điều trị của phác đồ. Chúng tôi ghi nhận các bệnh nhân thường có các độc tính ở độ 1 - 2 ảnh hưởng do hóa trị và chỉ có 9,3% bệnh nhân bị ảnh hưởng độc tính ở mức độ 3 - 4. Trong nghiên cứu không ghi



nhận trường hợp nào tử vong do độc tính của hóa trị.

#### **4.3. Độc tính lên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm mạc**

Buồn nôn, nôn là hai triệu chứng hay gặp trong nghiên cứu, tỉ lệ nôn, buồn nôn ở độ 1 - 2 chiếm 62,8% không làm ảnh hưởng đến tình trạng ăn uống của bệnh nhân. Thời gian truyền hóa chất kéo dài hàng chục giờ có thể làm bệnh nhân mệt mỏi làm tăng cảm giác buồn nôn và nôn. Với các phác đồ chống nôn hiện nay tình trạng nôn và buồn nôn do hóa trị thường được kiểm soát tốt. Chúng tôi thường sử dụng thuốc chống nôn thế hệ 2 ondansetron 8mg trước và sau khi truyền hóa chất. Trong 1 số trường hợp bệnh nhân cần được dùng đến thuốc chống nôn thế hệ 3 như palonosetron kết hợp với corticoid. Nhóm bệnh nhân gặp tác dụng nôn, buồn nôn độ 3 - 4 chỉ gặp 2 bệnh nhân chiếm 4,7%. Không có bệnh nhân nào phải giảm liều hay dừng điều trị do nôn không kiểm soát. Ỉa chảy gặp chỉ 2,3% chủ yếu ở độ 1. Trong các trường hợp thường do 5 FU truyền tĩnh mạch nhanh gây ra. Đây là biến chứng dễ xử lý tuy nhiên nếu bệnh nhân và nhân viên y tế chủ quan có thể dẫn đến tình trạng mất nước, rối loạn điện giải. Bệnh nhân khi được xác định ỉa chảy do hóa trị được điều trị với loperamid 4mg sau lần đi ngoài đầu tiên và thường có đáp ứng điều trị ngay. Không có trường hợp bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do độc tính ỉa chảy. Viêm loét miệng chỉ gặp 4,7% ở độ 1 - 2, bệnh nhân chỉ xuất hiện viêm niêm mạc nhẹ, loét miệng chiếm tỉ lệ thấp. Đau thượng vị là triệu chứng gây viêm niêm mạc dạ dày,

bệnh nhân thường có biểu hiện ợ hơi, ợ chua, đau thượng vị, tác dụng phụ này chiếm tỉ lệ thấp chỉ có 2,3%. Các bệnh nhân thường gặp tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh ngoại vi được coi là tác dụng phụ của oxaliplatin. Triệu chứng thường gặp là tê bì, cảm giác kim châm và đau vùng đầu chi. Tỉ lệ độc tính thần kinh ngoại vi là 23,2% ở độ 1 - 2. Độc tính này thường gặp sau 4 - 5 đợt điều trị do mang tính tích lũy và có thể hồi phục sau 12 - 18 tháng, tuy nhiên tùy thuộc các bệnh lý phối hợp sẽ có sự hồi phục khác nhau của từng bệnh nhân. Hội chứng bàn tay bàn chân gặp 25,6% bệnh nhân chỉ gặp ở độ 1 - 2, bệnh nhân cảm giác khó chịu tăng dần ở các chu kì sau, triệu chứng giảm dần khi kết thúc điều trị và không có bệnh nhân nào gặp tác dụng phụ ở độ 3 - 4.

#### **4.4. Độc tính trên hệ tạo huyết, gan và thận**

Độc tính trên hệ tạo huyết thường gặp nhất là hạ bạch cầu hạt chiếm tỉ lệ 41,9%, trong đó 9,3% giảm độ 3 - 4. Phần lớn những bệnh nhân giảm độ 1 - 2 sau nghỉ 1 tuần tự hồi phục lại tiếp tục điều trị, những bệnh nhân hạ bạch cầu độ 3 - 4 thường dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu Filgrastim 1 - 2 ngày bạch cầu sẽ tăng trở lại. Trong nghiên cứu của chúng tôi hạ bạch cầu có sốt chiếm 1,6%, phải dùng thuốc kích thích tăng bạch cầu và kháng sinh phổ rộng theo đường truyền tĩnh mạch từ 5 - 7 ngày. Hạ tiểu cầu cũng là độc tính trên hệ tạo huyết thường gặp chiếm 23,3% chỉ gặp ở độ 1 - 2, không gặp trường hợp nào hạ tiểu cầu độ 3 - 4. Oxaliplatin là nguyên nhân gây hạ tiểu cầu trong quá trình

điều trị. Các bệnh nhân đều tự hồi phục không cần truyền khối tiêu cầu. Giảm huyết sắc tố độ 1 - 2 gặp 19,2%, thông thường bệnh nhân tự hồi phục, không cần truyền khối hồng cầu hoặc dùng thuốc kích thích tăng hồng cầu. 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 gặp 30,2% đa phần ở mức độ nhẹ, bệnh nhân tự hồi phục khi có điều trị thuốc bổ gan. Tăng ure, creatinin hiếm gặp, thường ở mức độ nhẹ, trong nghiên cứu tăng creatinin độ 1 là 2,3%. 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 3 lại rất ít độc tính với thận nên không khuyến cáo phải truyền nhiều dịch hoặc lợi tiểu vào ngày truyền oxaliplatin.

Nghiên cứu Phan Thị Hồng Đức trên 158 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III điều trị phác đồ FOLFOX4 tác dụng thần kinh ngoại biên 92,8% có độ 3 chiếm 17,7%, nôn và buồn nôn chiếm 73,7% trong đó độ 3 - 4 là 5,1%, ỉa chảy chiếm 23,6% trong đó độ 3 - 4 là 5,6%, giảm bạch cầu 5,1% không có giảm độ 3 - 4 và 8% giảm tiểu cầu. Tác giả Trần Nguyễn Bảo nghiên cứu 46 bệnh nhân UTĐTT hóa trị phác đồ FOLFOX4, ghi nhận độc tính thần kinh 39,2%, buồn nôn 34,8%, ỉa chảy 19,6%, giảm bạch cầu là 23,9%, giảm tiểu cầu 4,3% [10].

Andre T. và cộng sự (2004) nghiên cứu trên bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III hóa trị

bổ trợ phác đồ FOLFOX4, giảm bạch cầu hạt là 78,9% độ 3 - 4 là 4,1%, sốt do giảm bạch cầu 1,8%, giảm tiểu cầu 77,4%, nôn 73,7%, tiêu chảy 56,3% trong đó tiêu chảy độ 3 - 4 là 10,8% [3].

Tác giả Từ Thị Thanh Hương nghiên cứu điều trị bổ trợ trên bệnh nhân UTĐT giai đoạn III phác đồ FOLFOX4 cho thấy tác dụng thần kinh ngoại biên 21,7%, nôn và buồn nôn chiếm 70,8%, ỉa chảy chiếm 1,9%, hội chứng bàn tay bàn chân chiếm 54,7%, giảm bạch cầu 42,4% trong đó giảm độ 3 - 4 chiếm 6,6% và 28,2% giảm tiểu cầu. Tăng men gan và tăng creatinin chiếm tỷ lệ ít, thường ở mức độ nhẹ [5]. Kết quả này cũng gần tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu gặp các tác dụng trên hệ tạo huyết như giảm bạch cầu, tác dụng gây nôn, buồn nôn, hội chứng bàn tay, bàn chân, các độc tính trên cơ quan gan thận không đáng kể.

## V. KẾT LUẬN

Hóa trị bổ trợ phác đồ FOLFOX4 trong ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn II, III có kết quả sống thêm cao. Trong đó tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm là 79,1% và thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 66,1 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 88,4% và thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 71,9 tháng.

Hóa trị phác đồ FOLFOX4 có độc tính chấp nhận được. Các độc tính thường ở mức độ 1 - 2, chỉ có 14,0% độc tính ở độ 3 - 4. Độc tính nặng về huyết học như giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4 là 9,3%, giảm bạch cầu có sốt là 1,6%, ảnh hưởng đến chức năng gan và

thận chủ yếu ở mức 1 - 2 tương ứng là 30,2% và 2,3%, bệnh nhân tự hồi phục trong quá trình điều trị. Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm mạc chủ yếu ở mức độ nhẹ: nôn, buồn nôn 61,2%, độc tính thần kinh ngoại vi 21,3%, hội chứng bàn tay bàn chân 25,6%. Các triệu chứng này giảm dần khi kết thúc điều trị.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO.** Globocan 2020-Viet Nam. "https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf."
2. **Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al.** Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J cancer.* 2019;15(144(8)):1941-1953.
3. **André T, Boni C, Navarro M, et al.** Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109-3116. doi:10.1200/JCO.2008.20.6771.
4. **Võ Văn Kha.** Đánh giá kết quả điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX trong ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn II, III. *Tạp chí Ung thư học.* 2016;2:104-110
5. **Từ Thị Thanh Hương.** Đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX4 trong ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn III. Luận án Tiến sỹ Y học, trường Đại học Y Hà Nội. 2019.
6. **Jeon H-J, Woo J-H, Lee H-Y, Park K-J, Choi H-J.** Adjuvant Chemotherapy Using the FOLFOX Regimen in Colon Cancer. *J Korean Soc Coloproctol.* 2011;27(3):140. doi:10.3393/jksc.2011.27.3.140.
7. **Tsai Y-J, Lin J-K, Chen W-S, et al.** Adjuvant FOLFOX treatment for stage III colon cancer: how many cycles are enough? *Springerplus.* 2016; 5 (1):1318. doi:10.1186/s40064-016-2976-9.
8. **Nguyễn Quang Thái.** Nghiên cứu giá trị một số phương pháp chẩn đoán và kết quả sống 5 năm sau điều trị phẫu thuật ung thư đại tràng. Luận án Tiến sỹ Y học, trường Đại học Y Hà Nội, 2002.
9. **Phan Thị Hồng Đức.** Hóa trị hỗ trợ carcinoma đại tràng giai đoạn III với phác đồ FOLFOX4. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam.* 2013;4:239-250.
10. **Trần Nguyên Bảo.** Đánh giá đáp ứng điều trị phác đồ FOLFOX4 trên bệnh nhân ung thư ĐTT giai đoạn muộn. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam.* 2003; 2:97-101.