

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, MÔ BỆNH HỌC VÀ TÁC DỤNG PHỤ CỦA HÓA TRỊ BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ XELOX TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN ĐẠI TRÀNG GIAI ĐOẠN II, III

Võ Văn Kha¹, Hồ Long Hiên¹, Cao Minh Chu², Huỳnh Quyết Thắng³

TÓM TẮT

Phác đồ XELOX được áp dụng điều trị bổ trợ sau phẫu thuật ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III, đánh giá tác dụng phụ của phác đồ hóa trị XELOX là rất cần thiết.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu tiến cứu 66 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II, III, có kết quả mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến.

Kết quả: Bướu ở đại tràng (P) 48,5%, đại tràng (T) và sigma 48,5%, 12,1% có tắc ruột hoặc rò rỉ vảy tế bào trong lúc phẫu thuật. Bướu chồi sùi chiếm 69,7%, ung thư biểu mô tuyến 78,9%, độ biệt hóa vừa chiếm đa số. Tác dụng phụ chủ yếu là tê tay chân, buồn nôn và ỉa chảy. Các độc tính về huyết học chủ yếu là giảm bạch cầu hạt độ $\frac{3}{4}$ là 6%.

Kết luận: Tác dụng phụ của phác đồ XELOX có thể kiểm soát được trong điều trị ung thư đại tràng.

Từ khóa: Phác đồ XELOX, ung thư đại tràng

ABSTRACT

FEATURES OF CLINICAL, HISTOPATHOLOGY AND THE SIDE-EFFECTS OF XELOX REGIMEN IN ADJUVANT CHEMOTHERAPY ON ADENOCARCINOMA STAGE II, III COLON CANCER PATIENTS

Vo Van Kha¹, Ho Long Hien¹, Cao Minh Chu², Huynh Quyet Thang³

XELOX regimen has been proven in adjuvant chemotherapy for high risk stage II or III colon cancer. To evaluate the side-effects of XELOX regimen in adjuvant chemotherapy is very necessary.

Patients and method: Prospective study on 66 adenocarcinoma stage II, III colon cancer patients treated with XELOX regimen as adjuvant chemotherapy.

Results: 48.5% lesion in right colon, 48.5% lesion in left and sigmoid colon, 12.1% bowel obstruction and perforation. Adenocarcinoma 78.9%, the most common moderately differentiated. The main side-effects are neurosensory toxicity, nausea, vomiting, diarrhea. 6% grade $\frac{3}{4}$ treatment-related neutropenia.

Conclusion: the side-effects of XELOX regimen in adjuvant chemotherapy in colon cancer treatment is manageable.

Từ khóa: XELOX regimen, colon cancer

1. Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ
2. Sở Y tế Cần Thơ
3. Hội Ung thư Cần Thơ

- Ngày nhận bài (received): 15/7/2014; Ngày phản biện (revised): 15/8/2014;
- Ngày đăng bài (Accepted): 26/8/2014
- Người phản biện: PGS.TS Phạm Như Hiệp, TS. Nguyễn Đình Tùng
- Người phản hồi (Corresponding author): Võ Văn Kha
- Email: vovankha@yahoo.com ĐT: 0913730708

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, phác đồ XELOX đã được chấp thuận điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III nhưng chưa có công trình nào trong nước nghiên cứu về tác dụng không mong muốn của phác đồ này trong điều trị ung thư đại tràng. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu:

Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học ung thư đại tràng giai đoạn II, III được hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX.

- Xác định các tác dụng phụ của phác đồ XELOX trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II, III.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và III, được điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ, Bệnh viện K có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến. Từ tháng 01/2012 đến 06/2013.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và III, có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến.

+ Bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn và vét hạch vùng.

+ Có 1 trong các yếu tố nguy cơ cao sau đây: (1) Độ mô học 3,4; (2) Bướu xâm lấn khoang lympho, mạch máu; (3) Có tắc ruột hoặc rơi vãi tế bào (bướu vỡ vỏ bao) trong lúc phẫu thuật; (4) Lấy ít hơn 12 hạch làm xét nghiệm mô bệnh học; (5) Bướu T4 (6) Diện cắt (+).

+ Không có điều trị trước như xạ trị hay hóa trị.

+ KPS $\geq$ 70.

+ Có đầy đủ các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng (CTM, sinh hóa máu, chẩn đoán mô bệnh học, chẩn đoán hình ảnh, xếp giai đoạn theo AJCC 2010).

+ Được điều trị hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX 8 chu kỳ.

+ Được theo dõi sau điều trị đến khi bệnh nhân tử vong hoặc hết thời hạn nghiên cứu. Tự nguyện

tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi đối tượng nghiên cứu

- Bệnh nhân có UT ĐT nhưng không phải typ ung thư biểu mô.

- Bệnh nhân có ung thư thứ hai hoặc có suy gan, suy thận, suy tim, suy tủy hoặc phụ nữ mang thai. Bệnh nhân đã điều trị bằng hóa trị hoặc xạ trị vùng chậu trước đó. Bệnh nhân bỏ dở điều trị hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng có so sánh

- Thời điểm bắt đầu chọn bệnh nhân vào nghiên cứu: Thống nhất lấy ngày vào viện. Sau khi kết thúc điều trị, bệnh nhân được tái khám sau 1 tháng và sau đó mỗi 3 tháng/1 lần để đánh giá về lâm sàng, cận lâm sàng.

- Kết thúc nghiên cứu khi có một trong các lý do sau:

+ Ngày chết hoặc mất theo dõi: Ngày khám lại cuối cùng bệnh nhân còn sống, không biểu hiện bệnh tiến triển sau đó không có bất kỳ thông tin nào khác.

+ Bị kiểm duyệt: Do hết thời gian nghiên cứu.

- **Cách chọn mẫu:** Tất cả các bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III, có mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, thỏa mãn các điều kiện chọn mẫu. Số lượng chọn sẽ dừng lại khi đủ cỡ mẫu nghiên cứu.

- **Các bước tiến hành:**

+ **Đánh giá trước điều trị:**

Tất cả bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, xét nghiệm thường quy về huyết học, chức năng gan, chức năng thận, chụp phổi, siêu âm bụng, tiểu khung.

+ **Điều trị: Điều trị hóa chất hỗ trợ: Phác đồ XELOX**

Oxaliplatin 130mg/m², truyền tĩnh mạch với glucose 5% truyền ngày 1

Capecitabine liều 1.000mg/m²/ ngày uống 2 lần/ ngày, cách 12 giờ, uống 2 tuần, nghỉ 1 tuần. Chu kỳ 3 tuần, điều trị tổng số 8 chu kỳ.

Tất cả bệnh nhân được khám lâm sàng, xét

nghiệm CTM, chức năng gan, chức năng thận, ECG, siêu âm tim trước khi điều trị hóa chất và kiểm tra lại trước mỗi chu kỳ hóa trị.

Các thuốc chống nôn, lợi tiểu, corticoid, thuốc nâng bạch cầu hạt được chỉ định trong quá trình điều trị hóa chất.

+ **Độc tính:** Độc tính cấp của điều trị được đánh giá theo phân độ độc của Viện Ung thư Hoa Kỳ (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) 12/2003). Ghi nhận các mức độ cũng

như gián đoạn điều trị vì mức độ nặng của biến chứng cấp tính. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 17.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu:

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 54,3. Tuổi nhỏ nhất là 18, lớn nhất là 79. Nhóm tuổi từ 60 trở lên chiếm tỉ lệ 22,7%. Nam chiếm 53,0%, nữ 47,0%.

Bảng 3.1. Các đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	n	%
Vị trí:		
Đại tràng (P)	32	48,5
Đại tràng ngang	2	3,0
Đại tràng (T)	15	22,7
Đại tràng sigma	17	25,8
Giai đoạn: II	21	31,8
III	45	69,2
Tắc ruột, bướng vỡ, rơi vãi trong lúc mổ: Có	8	12,1
Không	58	87,9

3.2. Các đặc điểm mô bệnh của nhóm nghiên cứu:

Bảng 3.2. Các đặc điểm mô bệnh học nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	n	%
Đại thể: Chối sùi	46	69,7
Loét	9	13,6
Thâm nhiễm	4	6,0
Phối hợp	7	10,6
Vi thể:		
Ung thư biểu mô tuyến UTBM	52	78,9
tuyến tiết nhày	8	12,1
Khác	6	9,0
Độ mô học(n=58)		
I	3	4,5
II	47	71,2
III	6	9,0
IV	2	3,0
Tình trạng di căn hạch		
1-3	12	18,2
4-6	28	42,4
≥7	5	7,6
Âm tính	21	31,8

3.3. Độc tính của hóa trị

Bảng 3.3. Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn NCI Hoa Kỳ tất cả các độ

Độc tính	n	%
Buồn nôn, nôn	32	48,5
Ỉa chảy	22	33,3
Đau thương vị	6	9,0
Tê tay chân	41	62,1
HC bàn tay- chân	8	12,1
Giảm BC hạt	12	18,2
Giảm Tiểu cầu	4	6,0
Giảm Hb	5	7,8
SGOT,SGPT	2	3,0
Có ít nhất 1 tác dụng phụ	52	78,8

Bảng 3.4. Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn NCI Hoa Kỳ độ 3 và 4

Độc tính	n	%
Buồn nôn	4	6,0
Ỉa chảy	7	10,6
Tê tay chân	3	4,5
HC bàn tay- chân	2	3,0
Giảm BC hạt	4	6,0
Giảm Tiểu cầu	2	3,0
Có ít nhất 1 tác dụng phụ	16	24,2

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Vị trí bướu: Trong nghiên cứu này vị trí bướu ở đại tràng (P) 48,5%, 48,5% ở đại tràng (T) và sigma. Theo Từ Thị Thanh Hương [1], hồi cứu 70 trường hợp ung thư đại tràng giai đoạn III tại bệnh viện K, vị trí bướu đại tràng (P) 43,9%, đại tràng (T) và sigma chiếm 48,9%. Theo Trần Thắng [2], ung thư đại tràng trái gặp 41%, ung thư đại tràng phải 37,6%, UTĐT ngang 12,8%, UTĐT sigma 8,6%.

Giai đoạn bệnh: Đa số bệnh nhân ở giai đoạn III, có 31,8% bệnh ở giai đoạn II nguy cơ cao. Andre T và cs nghiên cứu 1118 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II, III hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX4, có 59,8% giai đoạn III, 40,2% giai đoạn II [3].

Trong nghiên cứu này có 12,1% có tắc ruột hoặc rơi vãi tế bào trong lúc phẫu thuật. Theo Từ Thị Thanh Hương tắc ruột chiếm 8,5% trong nhóm nghiên cứu [1]. Andre T và cs tắc ruột 15,7%[3].

4.2. Đặc điểm mô bệnh học của nhóm nghiên cứu

Bướu đại thể: đa số là dạng chồi sùi chiếm 69,7%, loét 13,6%, thâm nhiễm 6,0% và dạng kết hợp 10,6%.

Cũng tương tự Hồ Long Hiền và cs [4], dạng chồi sùi 81,2%, loét thâm nhiễm 18,8%. Từ Thị Thanh Hương, dạng sùi chiếm 55,7%, loét 11,4%, thâm nhiễm 7,2%, dạng kết hợp sùi loét 25,7% [1].

Vì thể: Chúng tôi ghi nhận ung thư biểu mô tuyến 78,9%, tuyến tiết nhầy 12,1%, dạng khác 9,0%. Theo Phạm Thị Tuyết Nhung [5], nghiên cứu 85 bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108, typ mô học ung thư biểu mô tuyến 84,7%, các loại khác là 15,3%. Trần Thắng [2] ung thư biểu mô tuyến chiếm 77,4%, UTBM tuyến chế nhầy chiếm 22,6%.

Độ biệt hóa: Theo Daniel, nghiên cứu 944 trường hợp ung thư đại tràng giai đoạn III, kết quả mô bệnh học có độ biệt hóa tốt là 11%, 70% biệt hóa vừa, 15% biệt hóa cao và có 4% không xác định được độ biệt hóa. Theo nghiên cứu này kết quả mô bệnh học độ biệt hóa tốt, vừa, kém và không biệt hóa lần lượt là 4,5%, 71,2%, 9,0%, 3,0%[6].

Tình trạng di căn hạch: 1-3 hạch 18,2%, 4-6 hạch 42,4%, ≥ 7 hạch 7,6%.

Số hạch làm xét nghiệm mô bệnh học: < 7 hạch chiếm tỉ lệ 18,2%; từ 7-10 hạch là 28,8%; từ 12 hạch trở lên 47%. Trong đó có 4 trường hợp chiếm 6% không làm xét nghiệm hạch sau phẫu thuật. Tại bệnh viện K ghi nhận số lượng hạch làm xét nghiệm mô bệnh học từ trên 7 hạch là 22,9%, trong đó có 2,9% làm hơn 12 hạch. Kết quả cho thấy di căn hạch 1-3 hạch là 76%, ≥ 4 hạch là 24% [1]. Theo Daniel và cs số hạch làm xét nghiệm hơn 10 hạch là 65,4%, di căn hạch 1-3 hạch là 65%, ≥ 4 hạch là 35%[6].

4.3. Độc tính của hóa trị

Qua kết quả nghiên cứu chúng ta nhận thấy tác dụng phụ chủ yếu là tê tay chân, buồn nôn và ỉa chảy. Các độc tính về huyết học chủ yếu là giảm bạch cầu hạt chiếm 18,2%. Trong đó giảm độ $\frac{3}{4}$ là 6%. Giảm tiểu cầu chiếm tỉ lệ 6%, 3% giảm mức độ $\frac{3}{4}$. Các độc tính khác không đáng kể.

Ở trong nước chưa có nghiên cứu nào về độc tính của hóa trị phác đồ XELOX, tác giả Từ Thị Thanh Hương [1], hồi cứu 70 trường hợp ung thư đại tràng giai đoạn III, hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX4 cho thấy tác dụng phụ tê tay chân 75-80%, 15% tê đầu chi độ 3, buồn nôn và nôn 13,8%, trong đó độ $\frac{3}{4}$ là 3,6%, ỉa chảy 27%, độ $\frac{3}{4}$ là 8,8%. Giảm bạch cầu 5,1%, không có giảm độ $\frac{3}{4}$ và 8% giảm tiểu cầu.

Tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Trần Nguyên

Bảo [7] hồi cứu 46 bệnh nhân ung thư đại trực tràng hóa trị phác đồ FOLFOX4, ghi nhận độc tính thần kinh 39,2%. Buồn nôn 34,8%, ỉa chảy 19,6%, trong đó độ 3 là 2,2%, không có độ 4. Giảm bạch cầu là 23,9%, trong đó 2,2% giảm độ 3, không có giảm độ 4 và 4,3% giảm tiểu cầu.

Schmoll và cs, nghiên cứu 938 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III, hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX, cho thấy độc tính thần kinh là 78%, trong đó độ 3/4 là 11%; buồn nôn và nôn là 43% và 66% trong đó độ 3/4 lần lượt 6% và 5%; ỉa chảy 60% độ 3/4 là 19%; hội chứng bàn tay bàn chân 29% trong đó độ 3/4 là 5%; giảm bạch cầu 27%, độ 3/4 9%; đau thượng vị 17%, 98% bệnh nhân có liên quan đến ít nhất 1 dấu hiệu độc tính [8].

Cassidy và cs, nghiên cứu 350 bệnh nhân ung thư đại tràng di căn, hóa trị phác đồ XELOX, nhận thấy các tác dụng phụ nôn là 34%, buồn nôn 22%, ỉa chảy 26%, hội chứng bàn tay bàn chân 16%, giảm bạch cầu hạt 18%, giảm tiểu cầu 12% [9].

Andre. T và cs, nghiên cứu 1.118 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II, III hóa trị hỗ trợ phác đồ

FOLFOX4, giảm bạch cầu hạt là 78,9%, độ 3/4 là 41,1%; giảm tiểu cầu 77,4%, độ 3/4 1,7%; nôn 73,7%, tiêu chảy 56,3% trong đó tiêu chảy độ 3/4 là 10,8% [3].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 66 trường hợp ung thư đại tràng giai đoạn II, III chúng tôi nhận thấy:

- Burou ở đại tràng (P) 48,5%, 48,5% ở đại tràng (T) và sigma. Đa số bệnh nhân ở giai đoạn III, 31,8% bệnh ở giai đoạn II nguy cơ cao, 12,1% tắc ruột hoặc roi vôi tế bào trong lúc phẫu thuật.

- Burou đại thể đa số là dạng chồi sùi chiếm 69,7%, loét 13,6%, thâm nhiễm 6,0% và dạng kết hợp 10,6%. Mô bệnh học dạng ung thư biểu mô tuyến tuyến 78,9%, tuyến tiết nhầy 12,1%. Độ biệt hóa tốt, vừa, kém và không biệt hóa lần lượt là 4,5%, 71,2%, 9,0%, 3,0%. Di căn 1-3 hạch là 18,2%, 4-6 hạch là 42,4%, ≥7 hạch là 7,6%.

- Tác dụng phụ chủ yếu là tê tay chân, buồn nôn và ỉa chảy. Các độc tính về huyết học chủ yếu là giảm bạch cầu hạt chiếm 18,2%, trong đó giảm độ 3/4 là 6%. Giảm tiểu cầu 6%, trong đó 3% giảm độ 3/4.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Từ Thị Thanh Hương, Đỗ Anh Tú, Nguyễn Tuyết Mai, Vũ Quang Toàn (2012), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tác dụng phụ không mong muốn bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn được điều trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX4. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam, chuyên đề Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần XVI*, 2, tr. 121- 26
2. Trần Thắng, Phạm Duy Hiền, Đỗ Quyền Nga, Phạm Thị Quế (2010), Nghiên cứu áp dụng hóa trị liệu hỗ trợ phác đồ FUFA sau phẫu thuật ung thư biểu mô tuyến đại tràng, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam, chuyên đề Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần XV*, 1, tr. 73- 80.
3. Andre T, Boni C, Navarro M, et al (2009), 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*, 27, pp. 3109- 3116
4. Hồ Long Hiền, Huỳnh Quyết Thắng (2009), Điều trị carcinoma đại tràng giai đoạn II, III, *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 13(5), tr. 111- 116.
5. Phạm Thị Tuyết Nhung, Nguyễn Xuân Kiên, Nguyễn Thị Minh Phương và Cs (2012), Theo dõi tác dụng phụ của phác đồ FOLFOX4 trong điều trị hỗ trợ ung thư đại trực tràng, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam, chuyên đề Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần XVI*, 2, tr. 52- 55.
6. Daniel G et al (2011), Capecitabine plus oxaliplatin compared with Fluorouracil and Acid folinic as Adjuvant therapy for stage III colon cancer, *J Clin Oncol*, 29, pp.1- 9.
7. Trần Nguyên Bảo và cs (2013), Đánh giá đáp ứng điều trị phác đồ FOLFOX4 trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 2, tr. 97- 101.
8. Schmoll H et al (2007), Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer, *J Clin Oncol*, 25, pp.102- 109.
9. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al (2008), A randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as first-line therapy for metastatic colorectal cancer, *J Clin Oncol*, 26, pp. 2006- 2012.