

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG VÀ ĐỘC TÍNH CỦA HÓA XẠ TRỊ TRƯỚC MỔ BỆNH UNG THƯ TRỰC TRÀNG THẤP TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ

Mai Trọng Khoa¹, Phạm Cẩm Phương¹ và CS

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá hiệu quả và độc tính của phác đồ xạ trị kết hợp Capecitabine trước mổ trong ung thư trực tràng thấp tiến triển tại chỗ.

Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu can thiệp lâm sàng không có nhóm đối chứng trên 87 bệnh nhân ung thư trực tràng thấp giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị hoá xạ trị trước mổ tại Trung tâm Y học hạt nhân - Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai và Khoa Xạ 4, Bệnh viện K từ 6/2009-12/2012.

Kết quả: Thể tích khối u so với chu vi trực tràng giảm sau điều trị. 52,9% số bệnh nhân có khối u chiếm toàn bộ chu vi trước điều trị và đã giảm xuống 16,1% sau điều trị. 90,8% bệnh nhân đạt đáp ứng trong đó 9,2% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. 79,3% bệnh nhân được phẫu thuật trong đó 67,8% bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn; 12,6% bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn. 12,6% bệnh nhân hạ Hemoglobin độ 2,3. 10,3% bệnh nhân hạ tiểu cầu độ 1; 13,7% bệnh nhân hạ bạch cầu trung tính độ 1, 2; 1,1% bệnh nhân hạ bạch cầu và bạch cầu trung tính độ 3. 3,4% bệnh nhân tăng Creatinin độ 1 và 11,5% bệnh nhân tăng AST sau điều trị. 17,2% bệnh nhân viêm ruột non; 12,6% bệnh nhân viêm niêm mạc ống hậu môn-trực tràng và 12,6% bệnh nhân loét hậu môn trực tràng, chủ yếu độ 1. 39,1% bệnh nhân có viêm đỏ da vùng xạ trị, 12,6% loét da vùng xạ trị; 24,1% bệnh nhân đau vùng hậu môn độ 1,2. 32,2% bệnh nhân viêm bàng quang và 18,4% bệnh nhân nữ viêm âm đạo, chủ yếu độ 1. 13,8% bệnh nhân gián đoạn trong quá trình điều trị vì các tác dụng không mong muốn.

Kết luận: Điều trị xạ trị kết hợp Capecitabine trước mổ trong ung thư trực tràng thấp giai đoạn tiến triển tại chỗ là phương pháp điều trị có hiệu quả, các tác dụng không mong muốn ở mức chấp nhận được, ít ảnh hưởng đến quá trình điều trị và sinh hoạt của bệnh nhân

Từ khóa: xạ trị kết hợp Capecitabine, ung thư trực tràng thấp tiến triển tại chỗ

ABSTRACT

EVALUATE THE EFFICACY AND TOXICITIES OF PREOPERATIVE RADIOCHEMOTHERAPY IN LOW LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER PATIENTS

Mai Trong Khoa¹, Pham Cam Phuong¹ et al

Objective: To assess the efficacy and toxicities of preoperative radiation in combination with Capecitabine in the setting for low locally advanced rectal cancer.

Patients and Methods: Clinical interventional study without control group, data of 87 advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiochemotherapy at The Nuclear Medicine and Oncology

1. Bệnh viện Bạch Mai

- 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. Phạm Nguyên Tường
- Người phản hồi (Corresponding author): Phạm Cẩm Phương
- Email: camphuongmd@yahoo.com ĐT: 0983920778

Center, Bach Mai Hospital and 4th Radiation Department, K Hospital from 6/2009 to 12/2012.

Results: Tumor volume with rectal circumference decreased after treatment. Before treatment: 52.9% patients had entire circumferent tumors dropped to 16.1%. 2.3% patients had non-palpable tumors after treatment. 90.8% achieved responses after treatment and 9.2% had complete response. 79.3% underwent surgery in which 67.8% had radical surgery, 12.6% underwent anal sphincter preserving surgery. 12.6% had grade 2,3 hypo-hemoglobin. 10.3% grade 1 thrombocytopenia. 13.7% grade 1 or 2 neutropenia, only 1.1% grade 3 of leucopenia after treatment. 3.4% increased creatinine levels (grade 1) and 11.5% increased AST after treatment. 17.2% had small intestine mucositis, 12.6% reported anal-rectal mucositis and 12.6% appeared anorectal ulcers, major were grade 1. 39.1% occurred inflamed red skin, 12.6% ulcers within treated skin area, other complications were: grade 1,2 anal pain (24.1%), cystitis (32.2%), and 18.4% female had vaginitis. Interrupted treatment in 13.8% patients due to side effects.

Conclusion: Preoperative radiotherapy in combination with capecitabine regimen for low locally advanced rectal cancer is effective, safe with acceptable side effects rates and minor interfere with the treatment and life of patient.

Key words: radiation in combination with Capecitabine, low locally advanced rectal cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng (UTTT) là một trong những bệnh ung thư phổ biến ở nước ta và các nước trên thế giới. Hiện nay, bệnh nhân UTTT đến khám bệnh ở giai đoạn muộn, khi tổn thương đã xâm lấn tổ chức xung quanh nhiều, nên tỷ lệ các bệnh nhân được điều trị phẫu thuật triệt căn và phẫu thuật bảo tồn cơ tròn hậu môn còn thấp, đặc biệt khó khăn khi khối u xâm lấn vào mặt trước xương cùng (T4). Chính vì vậy, thời gian sống thêm và chất lượng sống không cao. Trong vài năm gần đây, ở một số cơ sở điều trị ung thư với những bệnh nhân UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ, không thể phẫu thuật triệt căn ngay từ đầu thì đang được điều trị hóa xạ trị trước mổ. Đã có nhiều nghiên cứu điều trị kết hợp đồng thời Capecitabine với xạ trị trước mổ liều 45-50,4Gy cho bệnh nhân UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ cho thấy có kết quả khả quan: giúp hạ thấp giai đoạn bệnh, tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật và tăng tỷ lệ bảo tồn cơ thắt hậu môn. Ở nước ta cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của điều trị phối hợp hóa xạ trị trước mổ cho bệnh nhân UTTT thấp ở giai đoạn tiến triển tại chỗ (T3, T4). Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: 1. Đánh giá hiệu quả của phác đồ xạ trị kết hợp Capecitabine trước mổ trong ung thư trực tràng thấp tiến triển tại chỗ. 2. Đánh giá tác dụng không mong muốn của phác đồ xạ trị kết hợp Capecitabine trước mổ trong ung thư trực tràng thấp tiến triển tại chỗ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 87 bệnh nhân ung thư trực tràng thấp giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị hoá xạ trị trước mổ tại Trung tâm Y học hạt nhân - Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai và Khoa Xạ 4, Bệnh viện K từ 6/2009-12/2012 với các tiêu chuẩn sau:

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư trực tràng thấp (khối u cách rìa hậu môn ≤ 6 cm): Có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào nhẵn, ung thư biểu mô tế bào ché nhầy. Có chỉ định hoá xạ trị trước mổ: u cố định hoặc di động hạn chế (giai đoạn 3,4 theo phân loại của Y. Mason). Có hoặc chưa có di căn hạch. Bệnh nhân chưa có di căn xa

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân: Bệnh nhân được chẩn đoán là: Ung thư trực tràng trung bình và cao (u cách rìa hậu môn > 6 cm). U di động (giai đoạn 1,2 theo phân loại của Y.Mason). Bệnh nhân có di căn xa. Ung thư ống hậu môn. Thể trạng chung yếu: Chỉ số toàn trạng từ 3-4 theo thang điểm ECOG, hoặc chỉ số Karnofsky $\leq 60\%$.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng

2.2.2. Các bước tiến hành: Những bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được chọn vào

nghiên cứu. Bệnh nhân được làm bệnh án theo mẫu thống nhất. Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu in sẵn.

Đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị

Tiến hành điều trị:

Hóa trị: Capecitabine 825mg/m² hai lần mỗi ngày trong các ngày xạ trị (5ngày/tuần)

Xạ trị: sử dụng máy gia tốc tuyến tính với kỹ thuật xạ trị theo không gian ba chiều (3D conformal). Mức năng lượng: 6 MeV và 15 MeV. Liều xạ trị: tổng liều: 46 Gy, phân liều 2Gy/ ngày, 5 ngày/ tuần.

Đánh giá hiệu quả của nghiên cứu: Thời điểm đánh giá: Sau khi kết thúc hóa-xạ trị 2 tuần.

Đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [3].

+ Đánh giá đáp ứng dựa vào thăm khám trực tràng trước và sau điều trị

+ Đánh giá đáp ứng dựa vào tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật

+ Đánh giá đáp ứng dựa vào mô bệnh học sau phẫu thuật

- Đánh giá mức độ thoái triển u (Tumor regression grade: TRG) theo Dworak và cs [7]

Đánh giá tác dụng không mong muốn (độc tính) của hóa xạ trị trước mổ

- Thời điểm đánh giá: xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu được thực hiện mỗi 2 tuần. Trong một số trường hợp đặc biệt sẽ được bổ sung xét nghiệm. Trong quá trình điều trị ghi nhận độc tính nặng nhất, cách khắc phục, sự gián đoạn điều trị.

Phân độ độc tính dựa vào tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư theo tiêu chuẩn của Tổ chức y tế thế giới (WHO:World Health Organization Common Toxicity Criteria) và tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi phiên bản 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE)) của Viện Ung thư quốc gia của Mỹ năm 2009 (National Cancer Institute)

2.2.3. Xử lý số liệu: Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

- Tuổi và giới: Có 49 bệnh nhân nam và 38 bệnh nhân nữ. Tỷ lệ nam/nữ: 1,3/1. 92,0% bệnh nhân trên 40 tuổi. Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 25, lớn tuổi nhất là 85, tuổi trung bình $58,9 \pm 12,4$.

- Liều thuốc Capecitabine so với liều chuẩn: 20,7% bệnh nhân được dùng liều thuốc < 85%; 79,3% bệnh nhân dùng liều thuốc $\geq 85\%$.

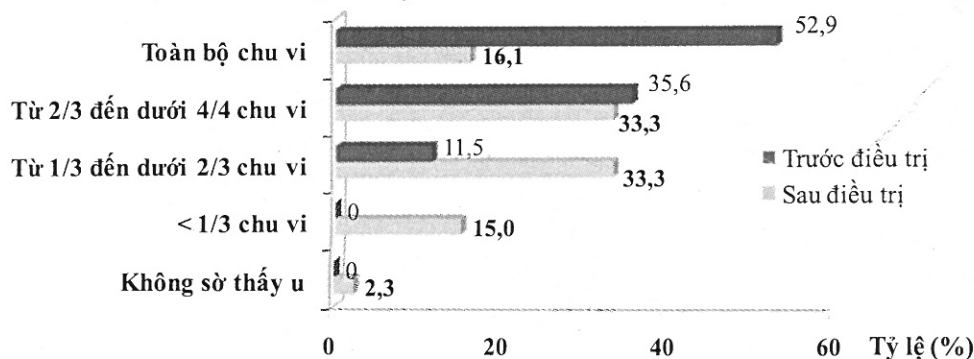
- Số trường chiếu xạ: Số trường chiếu xạ: 3 trường (43,7%); 4 trường (56,3%). Liều xạ trị 46 Gy: 100% bệnh nhân.

3.2. Đánh giá đáp ứng

- Đáp ứng chung sau điều trị: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau điều trị là 80/87 (90,8%) trong đó 9,2% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn; 71 (81,6%) bệnh nhân đạt đáp ứng một phần; 2 (2,3%) bệnh nhân bệnh ổn định và 6 (6,9%) bệnh nhân bệnh tiến triển.

- Đánh giá đáp ứng sau điều trị qua thăm khám trực tràng và nội soi trực tràng

Thể tích khối u so với chu vi trực tràng



Biểu đồ 3.1. Thể tích khối u so với chu vi trực tràng

Đánh giá đáp ứng và độc tính của hóa xạ trị trước mô bệnh ung thư trực tràng ...

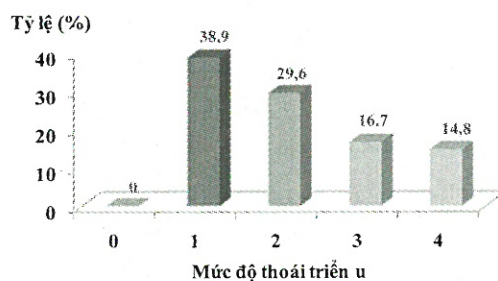
Bảng 3.1. Giai đoạn khối u qua thăm khám trực tràng trước và sau điều trị

Giai đoạn u	Thời điểm	Trước điều trị		Sau điều trị	
		n	%	n	%
Không sờ thấy u		0	0	2	2,3
Giai đoạn 1		0	0	4	4,6
Giai đoạn 2		0	0	18	20,7
Giai đoạn 3		61	70,1	53	60,9
Giai đoạn 4		26	29,9	10	11,5
Tổng số		87	100	87	100

Bảng 3.2. Tỷ lệ bệnh nhân phẫu thuật sau điều trị

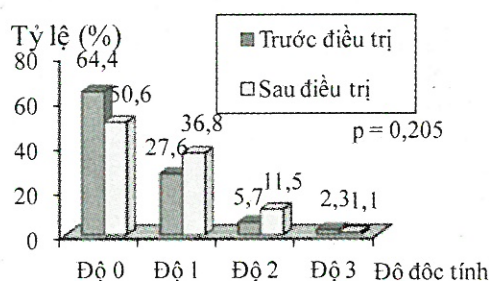
Loại phẫu thuật			n	%
Không phẫu thuật			18	20,7
Có phẫu thuật	Triệt căn	Bảo tồn cơ thắt hậu môn	11	12,6
		Cắt cụt trực tràng (PT Miles)	40	46,0
		Hartmann	8	9,2
	Không triệt căn	Hậu môn nhân tạo trên u	10	11,5
Tổng số			87	100

69 bệnh nhân được phẫu thuật nhưng chỉ có 59 bệnh nhân cắt được u trong đó có 54 bệnh nhân đánh giá được mức độ thoái triển u sau hoá-xạ trị (TRG: Tumor regression grade).

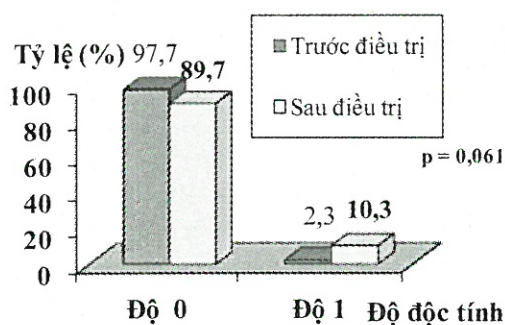


Biểu đồ 3.2. Mức độ thoái triển u trên mô bệnh học sau phẫu thuật

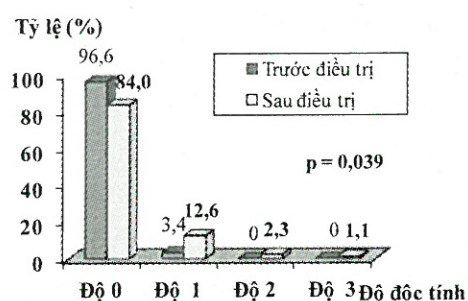
3.3. Các tác dụng không mong muốn



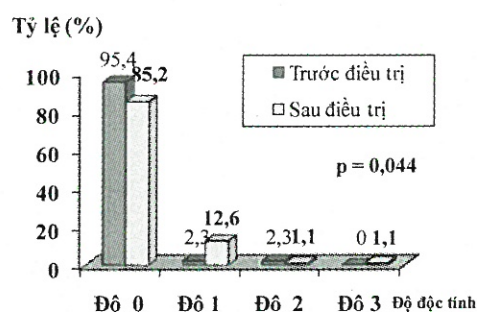
Biểu đồ 3.3. Độ độc tính của phác đồ trên Hemoglobin



Biểu đồ 3.4. Độ độc tính của phác đồ trên tiểu cầu



Biểu đồ 3.5. Độ độc tính của phác đồ trên bạch cầu



Biểu đồ 3.6. Độ độc tính của phác đồ trên bạch cầu trung tính

Bảng 3.3. Độc tính trên gan, thận

	Độ độc tính	Trước điều trị		Sau điều trị	
		n	%	n	%
Creatinin	0	83	95,4	84	96,6
	1	3	3,5	3	3,4
	2	1	1,1	0	0
	Tổng số	87	100	87	100
	p = 0,605				
AST	0	82	94,3	77	88,5
	1	5	5,7	8	9,2
	2	0	0	0	0
	3	0	0	2	2,3
	Tổng số	87	100	87	100
	p = 0,241				

Đánh giá đáp ứng và độc tính của hóa xạ trị trước mổ bệnh ung thư trực tràng ...

Bảng 3.4. Các tác dụng không mong muốn của thuốc trên hệ tiêu hóa

Các tác dụng không mong muốn	Mức độ	n	%
Buồn nôn	0	67	77,0
	1	18	20,7
	2	2	2,3
Nôn	0	69	79,3
	1	16	18,4
	2	2	2,3
Viêm miệng	0	86	98,9
	1	1	1,1
Tiêu chảy	0	82	94,3
	1	4	4,6
	2	1	1,1
Tổng số		87	100

Bảng 3.5. Hội chứng bàn tay bàn chân

Độ độc tính	n	%
Không có triệu chứng	84	96,6
Độ 1	3	3,4
Độ 2, 3	0	0
Tổng số	87	100

Bảng 3.6. Tác dụng phụ của xạ trị trên hệ tiêu hóa-tiết niệu-sinh dục

Tác dụng phụ	Độ 1		Độ 2		Độ 3, 4,5
	n	%	n	%	
Viêm niêm mạc ống hậu môn-trực tràng	11	12,6	0	0	0
Loét hậu môn-trực tràng	7	8,0	4	4,6	0
Viêm ruột non	15	17,2	0	0	0
Thủng ruột	0	0	0	0	0
Tắc ruột	0	0	0	0	0
Viêm bàng quang	20	23,0	8	9,2	0
Viêm âm đạo (n=38)	7	18,4	0	0	0

Bảng 3.7. Tác dụng phụ của xạ trị trên da

Tác dụng phụ	Độ 1		Độ 2		Độ 3, 4, 5
	n	%	n	%	
Đau vùng tăng sinh môn	11	12,6	10	11,5	0
Loét da vùng tăng sinh môn	7	8,0	4	4,6	0
Tổng số	87 bệnh nhân				

Bảng 3.8. Các tác dụng không mong muốn khác

Triệu chứng	Số BN có triệu chứng/87	%
Viêm đỏ da vùng tăng sinh môn	34/87	39,1
Rụng tóc độ 1	1/87	1,1
Gián đoạn quá trình điều trị	12/87	13,8

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đáp ứng

Qua thăm khám lâm sàng trước và sau điều trị cho thấy 100% BN có vị trí khối u cách rìa hậu môn ≤ 6 cm trong đó 52,9% BN có khối u cách rìa hậu môn 3,1- 6cm. Thể tích khối u so với chu vi trực tràng giảm sau điều trị: đặc biệt có 2,3% số bệnh nhân không sờ thấy u sau điều trị. Trước điều trị không có bệnh nhân nào có khối u chiếm dưới 1/3 chu vi nhưng sau điều trị tỷ lệ này tăng lên 17,3% và tỷ lệ bệnh nhân có thể tích khối u chiếm toàn bộ chu vi trực tràng giảm từ 52,9% trước điều trị xuống 16,1% sau điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điều này cho thấy hiệu quả điều trị bệnh giảm: khối u đã thu nhỏ kích thước so với trước điều trị. Nghiên cứu của tác giả Võ Quốc Hưng cũng cho thấy các triệu chứng cơ năng cải thiện sau điều trị và tỷ lệ % của nhóm chiếm 1/4 và 1/2 chu vi tăng lên sau điều trị. 41,0% các bệnh nhân xạ trị u có kích thước nhỏ đi $\geq 50\%$ [1].

Các bệnh nhân được đánh giá đáp ứng và phẫu thuật khoảng 3 tuần sau khi kết thúc HXT. 79,3% bệnh nhân được phẫu thuật, trong đó 67,8% bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn; 12,6% bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn. 90,8% bệnh nhân có đáp ứng sau điều trị trong đó 9,2% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn (không có tế bào ung thư trên mô bệnh học sau mổ). Tỷ lệ đáp ứng

cao hơn tác giả Võ Văn Xuân (2012): tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 8,9%; đáp ứng một phần là 73,2%; đáp ứng toàn bộ 82,1% [2]. Điều này là do chúng tôi đã kết hợp điều trị hóa-xạ trị còn tác giả này chỉ điều trị xạ trị đơn thuần cho các bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ. Nghiên cứu cũng phù hợp với các tác giả trên thế giới: Elwanis M (2009): 9,3% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn 74,4% bệnh nhân hạ thấp giai đoạn. 46,5% bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn [4]. Trong các BN được phẫu thuật có 8 BN đạt đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học sau mổ và 46 BN đáp ứng một phần sau mổ. Chúng tôi tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch và đánh giá sâu hơn về một số chỉ số trên mô bệnh học của 46 bệnh nhân này. Đa số các bệnh nhân có phản ứng thoái hóa và tái tạo mô xơ sau HXT. 14,8% (8/54) BN đạt thoái hóa 100% sau HXT; còn lại đa số các bệnh nhân có thoái triển u dưới 50% (68,5%).

4.2. Các tác dụng không mong muốn

Trước điều trị có 8,0% số bệnh nhân có lượng Hemoglobin < 100 g/l nhưng sau điều trị tỷ lệ này đã tăng lên 12,6% điều này cho thấy quá trình điều trị cũng ảnh hưởng đến tủy xương nên đã làm tình trạng thiếu máu tăng lên mặc dù đa số bệnh nhân triệu chứng đi ngoài ra máu được cải thiện. Trong nghiên cứu này không có bệnh nhân nào hạ tiểu cầu độ 2,3,4; chỉ có 10,3% bệnh nhân

hạ tiểu cầu độ 1; không có bệnh nhân nào có triệu chứng xuất huyết và không có bệnh nhân nào phải truyền khối tiểu cầu. Ngoài độc tính trên hệ huyết học gây thiếu máu và hạ tiểu cầu, trong quá trình điều trị hóa xạ trị thầy thuốc cần phải theo dõi và đánh giá số lượng bạch cầu. Nếu bạch cầu hạ bệnh nhân sẽ có nguy cơ nhiễm trùng thậm chí tử vong do hạ bạch cầu trung tính nhiều. 84,0% bệnh nhân không hạ bạch cầu và 16,0% bệnh nhân hạ bạch cầu độ 1,2,3 nhưng không có bệnh nhân nào hạ bạch cầu kèm theo hội chứng nhiễm trùng. 85,2% bệnh nhân không bị hạ bạch cầu trung tính; 12,6% bệnh nhân có hạ bạch cầu trung tính độ 1; 1,1% bệnh nhân hạ bạch cầu trung tính độ 2; chỉ có 1,1% hạ bạch cầu trung tính độ 3 sau điều trị. Các bệnh nhân đều được theo dõi sát và chỉ định dùng thuốc kích thích tủy xương tạo bạch cầu cũng như điều trị kháng sinh dự phòng. Có 1 bệnh nhân hạ bạch cầu trung tính độ 3 và phải ngừng điều trị vài ngày. Trước điều trị có 4,5% số bệnh nhân có nồng độ Creatinin trong máu cao, đặc biệt có 1 bệnh nhân có suy thận với nồng độ Creatinin trong máu $> 170\mu\text{mol/l}$ do tổn thương chèn ép niệu quản trước điều trị, nhưng bệnh nhân đã được hồi phục sau hóa xạ trị. Sau điều trị số lượng bệnh nhân có tăng Creatinin độ 1 đã giảm xuống 3,4% điều này cho thấy thuốc hóa trị được sử dụng là phương pháp an toàn. Trước điều trị có 5 bệnh nhân (5,7%) có tăng AST độ 1; sau điều trị tỷ lệ bệnh nhân tăng AST độ 1 đã tăng lên 9,2%; không có bệnh nhân nào tăng AST độ 2, 4; có 2,3% bệnh nhân tăng AST độ 3. Nhìn chung độc tính trên hệ huyết học, gan, thận chủ yếu ở độ 1,2 và ít ảnh hưởng đến quá trình điều trị bệnh.

Trong phác đồ điều trị kết hợp với xạ trị nồng độ Capecitabine được sử dụng thấp hơn so với các phác đồ khác: khi sử dụng kết hợp xạ trị liều Capecitabine 825mg/m^2 còn các phác đồ khác là 1250mg/m^2 do đó tỷ lệ bệnh nhân gặp biến chứng do thuốc không nhiều và ở mức độ chấp nhận được. Đa số các bệnh nhân có các tác dụng không mong muốn do hóa trị ở độ 1,2; không ảnh hưởng nhiều đến quá trình điều trị cũng như sinh hoạt của bệnh nhân. 23% số bệnh nhân có cảm giác buồn nôn độ 1,2 trong đó chủ yếu

độ 1 (20,7%). 20,7% bệnh nhân nôn độ 1, 2 trong đó chủ yếu độ 1 (18,4%). 1,1% bệnh nhân rụng tóc độ 1. 4,6% bệnh nhân bị ỉa chảy độ 1; 1,1% bệnh nhân ỉa chảy độ 2. Có 3 bệnh nhân có hội chứng bàn tay bàn chân (tê đầu chi, sạm đen da đầu chi) nhưng ở mức độ nhẹ và không phải ngừng thuốc. Sau khi bệnh nhân kết thúc hóa xạ trị thì hội chứng này cũng giảm dần theo thời gian. Jin J Fau – Meng và cs (2011) khi nghiên cứu trên 62 BN UTTT thấp được điều xạ trị + Capecitabine thấy: 1,6% BN ỉa chảy độ 3 và 3,3% BN có hội chứng bàn tay-bàn chân. Không có BN nào có độc tính độ 4 [5].

Trong quá trình hóa- xạ trị, cần phải lưu ý đến tác dụng phụ của hóa trị và cả tác dụng phụ của xạ trị. Trên hệ thống tiêu hóa thường là nơi chịu ảnh hưởng sớm và nhiều về các tác dụng phụ này. Với liều xạ trị 46Gy tại vùng tiểu khung, các cơ quan tổ chức lân cận như ruột non, bàng quang, âm đạo đều bị ảnh hưởng. 18,4% số bệnh nhân nữ có triệu chứng viêm âm đạo mức độ nhẹ, chấp nhận được. 32,2% số bệnh nhân có triệu chứng viêm bàng quang độ 1, 2 nhưng chỉ có 8 bệnh nhân (9,2%) có triệu chứng đái buốt đái rất và cần phải dùng kháng sinh đường niệu hỗ trợ. Tác dụng phụ đáng lo ngại nhất khi xạ trị vào vùng bụng đó là gây hoại tử ruột, thủng ruột; trong nghiên cứu này không có bệnh nhân nào bị thủng ruột, tắc ruột trong quá trình xạ trị. Tuy nhiên 17,2 % bệnh nhân có triệu chứng viêm ruột non mức độ nhẹ, không phải dùng thuốc, 12,6% bệnh nhân bị viêm niêm mạc ống hậu môn-trực tràng độ 1. 4,6% bệnh nhân bị loét hậu môn - trực tràng độ 2 và 8,0% bệnh nhân loét hậu môn-trực tràng độ 1. Những bệnh nhân này thường kèm theo loét da vùng rìa hậu môn trong và sau xạ trị. Một số trường hợp đã được sử dụng thêm thuốc điều trị loét do xạ trị để khắc phục tác dụng không mong muốn này. Mặc dù có 39,1% bệnh nhân có triệu chứng viêm đỏ da vùng xạ trị nhưng chỉ có 12,6% bệnh nhân bị loét da vùng tăng sinh môn, gây đau tại da vùng tăng sinh môn. Với mỗi cơ thể, ngưỡng chịu đau khác nhau, một số bệnh nhân mặc dù có triệu chứng loét da vùng tăng sinh môn nhưng bệnh nhân vẫn chịu đựng được mà không cần dùng thuốc giảm đau, một số trường hợp cần phải dùng thuốc giảm đau.

13,8% bệnh nhân khi các triệu chứng loét và đau vùng tăng sinh môn nhiều, đại thoát nhiều, hạ bạch cầu... bệnh nhân sẽ được tạm dừng thuốc Capecitabine và tạm dừng xạ trị cho đến khi các triệu chứng thoái lui (thường 5-7 ngày) bệnh nhân sẽ được xạ trị trở lại. Trong quá trình tạm nghỉ xạ trị, bệnh nhân được sử dụng các thuốc hỗ trợ như thuốc kích thích tủy xương tạo hồng cầu, bạch cầu, các thuốc xịt, thuốc bôi để điều trị viêm loét da và niêm mạc ống hậu môn-trực tràng. Trong nghiên cứu này toàn bộ bệnh nhân bị viêm bàng quang và loét da vùng tăng sinh môn sau xạ trị có khối u kích thước lớn, ngay gần rìa hậu môn, ngay sát bàng quang nên khi xạ trị khó tránh khỏi những tác dụng không mong muốn này. Tác dụng phụ này thường xảy ra sau xạ trị 18-20 ngày; điều này cho thấy càng ở những buổi xạ sau tác dụng phụ của xạ trị càng tăng. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn do xạ trị cao hơn một số tác giả trên thế giới. Có thể do thể trạng của các bệnh nhân Việt Nam và nước ngoài khác nhau, chế độ dinh dưỡng khác nhau, hệ thống xạ trị gia tốc tại một số nước tốt hơn tại Việt Nam. Tác giả Kim JS và cs (2002): các độc tính gặp ở độ 3 là: hội chứng bàn tay-bàn chân (7%), mệt (4%), ỉa chảy (4%) và viêm da do xạ trị (2%) [6].

V. KẾT LUẬN

5.1. Tình trạng đáp ứng

- Thể tích khối u so với chu vi trực tràng giảm sau điều trị. Trước điều trị: 52,9% số bệnh nhân có khối u chiếm toàn bộ chu vi và đã giảm xuống 16,1% sau điều trị. 2,3% bệnh nhân không sờ thấy u sau điều trị.

- 90,8% bệnh nhân đạt đáp ứng sau điều trị trong đó 9,2% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn.

- 79,3% bệnh nhân được phẫu thuật trong đó 67,8% bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn; 12,6% bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn.

5.2. Tác dụng không mong muốn

- Độc tính trên hệ huyết học nhẹ, chủ yếu độ 1,2.

- Buồn nôn, nôn, viêm miệng, ỉa chảy với tỷ lệ: 23,0%; 20,7%; 1,1%; 5,7% tương ứng. 3,4% bệnh nhân có hội chứng bàn chân bàn tay độ 1.

- 17,2% bệnh nhân viêm ruột non; 12,6% bệnh nhân viêm niêm mạc ống hậu môn-trực tràng và 12,6% bệnh nhân loét hậu môn trực tràng, chủ yếu độ 1.

- 39,1% bệnh nhân có viêm đỏ da vùng xạ trị, 12,6% loét da vùng xạ trị; 24,1% bệnh nhân đau vùng hậu môn độ 1,2. 32,2% bệnh nhân viêm bàng quang và 18,4% bệnh nhân nữ viêm âm đạo, chủ yếu độ 1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Võ Quốc Hưng (2004), *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đánh giá kết quả đáp ứng xạ trị trước mổ của ung thư trực tràng tại Bệnh viện K*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Võ Văn Xuân, Nguyễn Đại Bình, Ngô Văn Dung (2012), "Nghiên cứu áp dụng kỹ thuật xạ trị gia tốc tăng phân liều tiền phẫu kết hợp với phẫu thuật ung thư trực tràng", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Hội phòng chống Ung thư Việt Nam 2, tr. 57- 66.
3. Eisenhauer E.A., Therasse P., B. J., et al. (2009), "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline", *European Journal Of Cancer*, 45, pp. 228- 247.
4. Elwanis, M.A., D.W. Maximous, M.I. Elsayed, et al., (2009), "Surgical treatment for locally advanced lower third rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation with capecitabine: prospective phase II trial", *World J Surg Oncol*, 7, pp. 52.
5. Jin J Fau - Meng, H., G. Meng H Fau - Zhou, X. Zhou G Fau - Xu, et al., (2011), "Preoperative radiotherapy combined with capecitabine chemotherapy in Chinese patients with locally advanced rectal cancer", *J Gastrointest Surg*, 15(10), pp. 1873- 4626, 1858- 65.
6. Kim, J.S., M.J. Cho, K.S. Song, et al. (2002), "Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 54(2), pp. 403- 8.
7. Park Yj Fau Oh, B.R. and O.B.F.e. al.(2010), "Clinical significance of tumor regression grade in rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2093- 7830.