

HIỆU QUẢ CỦA CAPECITABINE ĐƠN CHẤT TRONG ĐIỀU TRỊ DUY TRÌ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN K

Hoàng Thị Cúc¹, Trần Thắng¹, Hoàng Ngọc Tấn¹, Vũ Hồng Thăng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả, độc tính của điều trị duy trì capecitabine trong ung thư đại trực tràng di căn. **Đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện trên 68 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, đạt được kiểm soát bệnh sau khi điều trị bước 1, tiếp tục điều trị duy trì capecitabine tại bệnh viện K từ 10/2019 đến 2/2022. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 58,4 tuổi; vị trí u nguyên phát hay gặp nhất ở trực tràng là 42,6%, đại tràng trái là 32,4%, đại tràng phải 25%; ung thư biểu mô tuyến chiếm 88,2 %, ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm 11,8%; giai đoạn bệnh di căn ngay từ đầu hay gặp chiếm 73,5 %. Vị trí di căn hay gặp nhất là gan chiếm 67,6%, sau đó là phổi 26,5% và phúc mạc 19,1%. Tỷ lệ điều trị hoá chất bước 1 có oxaliplatin chiếm 75%, phác đồ có irinotecan chiếm 25%. Đặc điểm đáp ứng sau điều trị bước 1: bệnh đáp ứng hoàn toàn 7,4%, bệnh đáp ứng một phần là 73,5%, bệnh giữ nguyên là 19,1%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của điều trị duy trì (PFS) trung bình là 8,7 tháng. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển từ khi bắt đầu điều trị hoá chất bước 1(PFS1) đạt 15,2 tháng. Tác dụng phụ hay gặp chủ yếu là độ 1,2 với hội chứng bàn tay, bàn chân 21,2%; thiếu máu 3,1%; hạ bạch cầu 4,8%; hạ tiểu cầu 5,7%. **Kết luận:** Điều trị duy trì Capecitabine trong ung thư đại trực tràng di căn giúp kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và độc tính ở mức chấp nhận được.

Từ khóa: Điều trị duy trì, ung thư đại trực tràng di căn, capecitabine.

SUMMARY

EFFECT OF SINGLE- AGENT CAPECITABINE IN THE MAINTENANCE TREATMENT METASTATIC COLORECTAL CANCER AT K HOSPITAL

Aims: This study was to evaluate the efficacy and safety of maintenance therapy with capecitabine following induction chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. **Patient and Method:** Between October 2019 and February 2022, 68 patients were enrolled in the study in Vietnam National cancer Hospital. Patients who completed induction chemotherapy and achieved disease control were received maintenance therapy of capecitabine until disease progression or unacceptable toxicity. **Results:** Mean age was 58,4 years; 42,6% had rectal primary tumor, 32,4% had left-sight colon primary tumor, 25%

had right-sight colon primary tumor; metachronous occurred in 73,5% patients. Histopathological result were 88,2% adenocarcinoma, 11,8% mucinous adenocarcinoma. The most common site of metastasis was the liver (67.6%), followed by the lung (26.5%) and the peritoneum (19.1%). The first-line regimen with oxaliplatin-base was 75%, irinotecan-base was 25%. After induction treatment partial response was 73,5% and 19,1% had stable disease. The median progression-free survival (PFS) after maintenance therapy was 8.7 months. Progression-free survival after induction chemotherapy (PFS1) was 15.2 months. The most common side effects are grade 1,2 with hand and foot syndrome 21.2%; anemia 3.1%; neutropenia 4.8%; thrombocytopenia 5.7%.

Conclusion: Maintenance treatment with capecitabine in patients with metastatic colorectal cancer is effective and does not compromise quality of life.

Keywords: maintenance treatment, metastatic colorectal cancer, capecitabine.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong các loại ung thư hay gặp. Theo ghi nhận của GLOBOCAN 2020, ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ 3 về tỷ lệ mắc, đứng hàng thứ 2 về tỷ lệ tử vong. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng vẫn có khoảng 20% đến 40% số bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán đã phát hiện di căn xa. Phương pháp điều trị chính cho UTĐTT giai đoạn tái phát, di căn là phối hợp hóa chất với các thuốc điều trị sinh học nhằm mục đích kéo dài thời gian sống thêm và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Phác đồ đầu tay được lựa chọn trong điều trị bước 1 là hóa trị phối hợp oxaliplatin hoặc irinotecan với 5FU, cộng thêm với thuốc điều trị sinh học như bevacizumab, cetucimab... Với sự phối hợp của hóa trị và các thuốc điều trị sinh học đã cải thiện có ý nghĩa thời gian sống còn toàn bộ của bệnh nhân lên đến gần 30 tháng [4]. Tuy nhiên khoảng thời gian điều trị hóa chất tấn công với phác đồ phối hợp nhiều thuốc sau khi bệnh đạt được đáp ứng tối đa vẫn còn nhiều tranh cãi, do liên quan đến vấn đề về độc tính thần kinh tích lũy của oxaliplatin và độc tính trên hệ tiêu hoá của irinotecan. Chính vì thế quan điểm điều trị duy trì ra đời nhằm mục đích vẫn cải thiện được kết quả về thời gian sống thêm và bên cạnh đó giảm các tác dụng phụ của việc đa hoá trị kéo dài. Capecitabine là dạng thuốc đường uống của 5FU truyền tĩnh mạch,

¹Bệnh viện K

²Đại học y hà nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Cúc

Email: hoangcuccuc@gmail.com

Ngày nhận bài: 25.3.2022

Ngày phản biện khoa học: 19.5.2022

Ngày duyệt bài: 26.5.2022

nền tảng trong điều trị ung thư đường tiêu hóa. Sử dụng Capecitabine đơn trị liệu trong điều trị duy trì ung thư đại trực tràng di căn sau điều trị bước một đã chứng minh cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) so với nhánh quan sát qua một số nghiên cứu với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) khoảng 4-6 tháng [3],[5]. Bên cạnh đó sử dụng capecitabine đường uống giúp bệnh nhân dễ dàng tuân thủ điều trị, giảm chi phí, các tác dụng phụ trên huyết học và ngoài hệ tạo huyết dễ dàng kiểm soát trên lâm sàng. Chính vì vậy tại Việt Nam, capecitabine vẫn là thuốc đầu tay trong điều trị duy trì UTĐTT tái phát di căn được áp dụng tại một số cơ sở chuyên khoa ung bướu bởi tính hiệu quả và tính khả thi của phác đồ. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và một số tác dụng phụ không mong muốn của capecitabine đơn trị trong điều trị duy trì ung thư đại trực tràng tái phát, di căn.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: Gồm 68 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đại trực tràng tái phát, di căn được điều trị duy trì bằng capecitabine đơn trị sau hoá trị phối hợp bước 1 tại bệnh viện K từ tháng 10/2019 đến tháng 2/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng giai đoạn tái phát di căn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn hoặc tiềm năng phẫu thuật triệt căn.

- Có đáp ứng hoặc bệnh ổn định sau điều trị phác đồ hoá chất bước 1 có oxaliplatin hoặc irinotecan.

- Số chu kỳ capecitabine tối thiểu là 3 chu kỳ.

- Tổn thương di căn đo được trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh.

- Chức năng gan, thận và tủy xương trong giới hạn cho phép.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mắc ung thư thứ 2, mắc bệnh lý nội khoa trầm trọng khác, bỏ điều trị hoặc hồ sơ ghi chép không rõ ràng.

1.2 Phương pháp nghiên cứu và thu thập số liệu:

• Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có theo dõi dọc.

• Phương pháp thu thập số liệu: các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn được lấy vào nghiên cứu theo mẫu bệnh án thống nhất. Bệnh nhân sau khi đạt được bệnh đáp ứng hoặc ổn định với phác đồ điều trị bước 1 được chuyển sang phác đồ điều trị duy trì: Capecitabine

1250mg/m² uống 2 lần /ngày từ ngày 1 đến ngày 14, chu kì 21 ngày. Điều trị duy trì được tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện tác dụng phụ không chấp nhận được.

• Các chỉ số nghiên cứu:

- Đặc điểm bệnh nhân: tuổi, giới, vị trí u, thời điểm phát hiện di căn, số lượng di căn, thể giải phẫu bệnh, phác đồ điều trị bước 1, đáp ứng sau điều trị bước 1, số chu kỳ điều trị capecitabine.

- Kết quả điều trị: thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (progression free survival-PFS) và một số tác dụng phụ. PFS1: thời gian từ khi bắt đầu điều trị hoá chất bước 1 đến khi bệnh tiến triển. PFS: thời gian từ khi điều trị duy trì đến khi bệnh tiến triển.

2.3 Xử lý số liệu: Các thông tin thu thập được nhập và mã hóa và xử lý trên phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng các thuật toán thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	n (%)
Tuổi	58,4 (27-75)
Giới : Nam	43 (63,2)
Nữ	25 (36,8)
ECOG : 0	58 (85,3)
1	10 (14,7)
Vị trí u nguyên phát	
Đại tràng phải	17 (25,0)
Đại tràng trái	22 (32,4)
Trực tràng	29 (42,6)
Phẫu thuật u nguyên phát	
Cắt đoạn đại trực tràng	58 (85,3)
Làm hậu môn nhân tạo	1 (1,5)
Không phẫu thuật	9 (13,2)
Vị trí di căn: Gan	46 (67,6)
Phổi	18 (26,5)
Phức mạc	13 (19,1)
Giai đoạn bệnh	
Di căn ngay từ đầu	50 (73,5)
Tái phát di căn	18 (26,5)
Mô bệnh học	
Biểu mô tuyến	60 (88,2)
Biểu mô tuyến chế nhầy	8 (11,8)
Phác đồ hoá chất bước 1	
Có oxaliplatin	51 (75,0)
Có irinotecan	17 (25,0)
Đáp ứng sau bước 1	
Bệnh ổn định	13 (19,1)
Đáp ứng một phần	50 (73,5)
Đáp ứng hoàn toàn	5 (7,4)

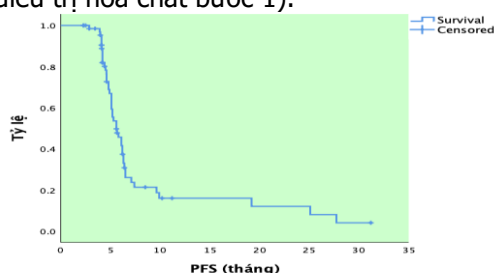
Nhận xét: Vị trí u nguyên phát hay gặp nhất tại trực tràng chiếm 42,6%; di căn gan phổ biến nhất chiếm 67,6%; chẩn đoán di căn ngay từ

đầu chiếm 73,5%; thể giải phẫu bệnh ung thư chế nhầy là 11,8%; phần lớn các bệnh nhân được phẫu thuật cắt đoạn đại trực tràng trước khi hoá trị chiếm 85,3%; phác đồ hoá chất bước 1 có oxaliplatin chiếm 75%; tỷ lệ bệnh đáp ứng (hoàn toàn và 1 phần) sau điều trị bước 1 là 80,9%.

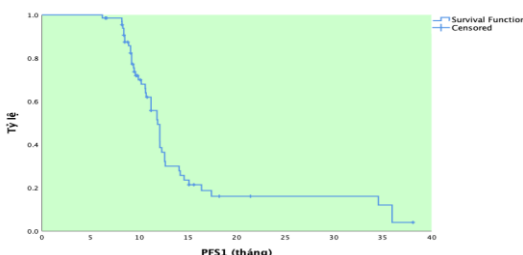
Bảng 2. Thông tin theo dõi chung

Tình trạng hiện tại	Số BN	Tỷ lệ %
Tiến triển	46	67,6
Chưa tiến triển	22	32,4
Thời gian theo dõi trung bình	15,6±4,3 tháng	
Thời gian theo dõi dài nhất	38 tháng	
Thời gian theo dõi ngắn nhất	6,2 tháng	

Nhận xét: Thời gian theo dõi trung bình 15,6 tháng (tính từ thời điểm bệnh nhân bắt đầu điều trị hoá chất bước 1).



Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS1

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của điều trị duy trì (PFS) trung bình là 8,7 ± 1,2 tháng. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển từ khi điều trị bước 1 (PFS 1) trung bình là 15,2 ± 1,3 tháng.

Bảng 3: Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Chỉ số n (%)	ĐỘ I	ĐỘ II	ĐỘ III	ĐỘ IV
Thiếu máu	18 (3,1)	0	0	0
Hạ BC	28 (4,8)	0	0	0
Hạ TC	33 (5,7)	15 (2,6%)	0	0

Nhận xét: Tổng số chu kỳ đã điều trị capecitabine duy trì là 578 chu kỳ. Tỷ lệ tác dụng phụ trên hệ tạo huyết hay gặp chủ yếu là độ 1

với thiếu máu 3,1%; hạ bạch cầu 4,8%; hạ tiểu cầu 5,7%.

Bảng 4: Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

	ĐỘ I	ĐỘ II	ĐỘ III	ĐỘ IV
Xuất huyết	5 (0,9%)		0	0
Tiêu chảy	21 (3,6%)	12 (2,1%)	0	0
Hội chứng HFS	91 (15,7 %)	32 (5,5 %)	0	-

Nhận xét: Tác dụng phụ hay gặp ngoài hệ tạo huyết là hội chứng bàn tay, bàn chân 21,2%; chủ yếu là độ 1,2.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 68 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn tái phát, di căn được điều trị duy trì bằng capecitabine tại bệnh viện K từ năm 2019 đến năm 2022. Kết quả của nghiên cứu cho thấy tuổi trung bình là 58,4 tuổi; nhỏ nhất là 27 tuổi, lớn nhất là 75 tuổi, tỉ lệ nam là 63,2% cao hơn nữ 36,8%, tỉ lệ nam/nữ là 1,7. Vị trí u nguyên phát hay gặp nhất ở trực tràng là 42,6%, đại tràng trái là 32,4%, đại tràng phải 25%; ung thư biểu mô tuyến chiếm 88,2 %, ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm 11,8%, giai đoạn bệnh di căn ngay từ đầu hay gặp chiếm 73,5 %. Vị trí di căn hay gặp nhất là gan chiếm 67,6%, sau đó là phổi 26,5% và phúc mạc 19,1%. Tỷ lệ điều trị hoá chất bước 1 có oxaliplatin chiếm 75%, phác đồ có irinotecan chiếm 25%. Đặc điểm đáp ứng sau điều trị bước 1: bệnh đáp ứng hoàn toàn 7,4%, bệnh đáp ứng một phần là 73,5%, bệnh giữ nguyên là 19,1%. Trong nghiên cứu của Trần Thị Thuý và Vũ Hồng Thăng trên các bệnh nhân ung thư đại trực tràng tái phát di căn được điều trị duy trì phác đồ bevacizumab-capecitabine ghi nhận tuổi trung bình là 56,7, tuổi thấp nhất là 26, cao nhất là 78. Vị trí u ở trực tràng là 34,6%, tại đại tràng là 65,4% trong đó u tại đại tràng sigma là 44,1%. Bệnh tái phát di căn chiếm 32,7%, ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa chiếm 86,5 %, ung thư biểu mô tuyến chế nhầy là 13,5% [1]

Thời gian theo dõi trung bình là 15,6 tháng tính từ thời điểm bệnh nhân bắt đầu điều trị bước 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của điều trị duy trì (PFS) trung bình là 8,7±1,2 tháng giá trị nhỏ nhất là 4,8 và lớn nhất là 31,4 tháng. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển từ khi bắt đầu điều trị hoá chất bước 1 đạt 15,2 ± 1,3 tháng. Tại thời điểm phân tích về sống thêm vẫn có 22 bệnh nhân chưa tiến triển,

đang tiếp tục được điều trị duy trì capecitabine. Tác giả H.Y. Luo ghi nhận PFS của nhánh điều trị duy trì capecitabine so với nhánh không duy trì là 6,43 tháng so với 3,43 tháng ($p < 0,001$). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển kể từ khi bắt đầu điều trị bước 1 là 10,43 tháng so với 7,82 tháng, với sự khác biệt có ý nghĩa [3]. Nghiên cứu FOCUS-4 trên các bệnh nhân châu Âu cũng cho thấy điều trị duy trì capecitabine giúp kéo dài PFS là 3,8 tháng so với 1,8 tháng ở nhánh quan sát với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu của các tác giả trên. Tuy nhiên cả 2 nghiên cứu này đều không cho thấy sự khác biệt về sống còn toàn bộ [3], [5]. Một số nghiên cứu cho thấy việc điều trị duy trì bevacizumab và 5FU cũng đem lại cải thiện đáng kể về PFS so với nhánh theo dõi. Nghiên cứu CAIRO 3 ghi nhận trung vị PFS là 8,5 tháng với mức liều capecitabine duy trì là 625 mg/m² da [6],[7]. Tuy nhiên việc điều trị duy trì bằng bevacizumab với chi phí còn khá cao không thể phù hợp cho tất cả các bệnh nhân, mặt khác tới thời điểm hiện tại các nghiên cứu này cũng không cho thấy sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ. Do đó việc lựa chọn capecitabine là một thuốc viên đường uống trong điều trị duy trì UTĐTT không chỉ giúp kéo dài PFS mà còn mang lại sự thuận lợi và khả thi.

Về dung nạp thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 9 bệnh nhân phải giảm liều capecitabine chiếm 13,2% do liên quan hội chứng bàn tay bàn chân, không có bệnh nhân nào phải dừng thuốc do tác dụng phụ. Tổng số chu kỳ đã điều trị capecitabine duy trì của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 578 chu kỳ. Tỷ lệ độc tính được tính là số chu kỳ xuất hiện độc tính trên tổng số chu kỳ đã điều trị. Tỷ lệ tác dụng phụ trên hệ tạo huyết hay gặp chủ yếu là độ 1 với thiếu máu 3,1%; hạ bạch cầu 4,8%; hạ tiểu cầu 5,7%. Tác dụng phụ hay gặp ngoài hệ tạo huyết là hội chứng bàn tay, bàn chân 21,2%; chủ yếu là độ 1,2. Nghiên cứu FOCUS4 ghi nhận tỷ lệ buồn nôn 74%, tiêu chảy 72%, viêm dạ dày 90%, thiếu máu 69%. Các tác giả cũng cho thấy 51% bệnh nhân phải trì hoãn ít nhất 1 chu kỳ capecitabine, 37% bệnh nhân phải giảm liều [5]. Nghiên cứu của tác giả H.Y.Luo trên các bệnh nhân Trung Quốc cho thấy tỷ lệ phải giảm liều capecitabine là 8,8% liên quan đến hội chứng bàn tay bàn chân gặp ở 50% và tiêu chảy 25% [3]. Một số tài liệu y văn cũng cho thấy dung nạp thuốc capecitabine trên các bệnh nhân châu Á

tốt hơn các bệnh nhân châu Âu có thể liên quan đến sự khác biệt về chủng tộc và chuyển hoá thuốc.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 68 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn được điều trị duy trì bằng capecitabine sau điều trị bước 1 tại bệnh viện K từ tháng 10/2019 đến tháng 2/2022 chúng tôi rút ra một vài kết luận sau: Tuổi trung bình là 58,4 tuổi; vị trí u nguyên phát hay gặp nhất ở trực tràng là 42,6%, ung thư biểu mô tuyến chiếm 88,2 %; giai đoạn bệnh di căn ngay từ đầu hay gặp chiếm 73,5 %; vị trí di căn hay gặp nhất là gan chiếm 67,6%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của điều trị duy trì (PFS) trung bình là 8,7 tháng. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển từ khi bắt đầu điều trị hoá chất bước 1 (PFS1) đạt 15,2 tháng. Tác dụng phụ hay gặp chủ yếu là độ 1,2 và không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do tác dụng phụ. Điều trị duy trì capecitabine giúp kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm ung thư đại trực tràng di căn và tác dụng không mong muốn ở mức chấp nhận được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Thị Thuý, Vũ Hồng Thăng, Hoàng Thị Cúc (2019).** Kết quả điều trị duy trì capecitabine kết hợp bevacizumab trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn. Tạp chí ung thư học, số 1/2020.
2. **Garattini SK, Basile D, Bonotto M et al:** Drug Holidays and Overall Survival of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 13;13(14):3504.
3. **HY Luo et al.** Single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety. *Ann Oncol*. 2016 Jun;27(6):1074-1081.
4. **N Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al.** : ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27:1386-1422, 2021.
5. **Richard A Adams, David J Fisher, Janet Graham et al.** Capecitabine Versus Active Monitoring in Stable or Responding Metastatic Colorectal Cancer After 16 Weeks of First-Line Therapy: Results of the Randomized FOCUS4-N Trial. *Clin Oncol*. 2021 Nov 20;39(33):3693-3704
6. **Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. :** Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): A phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 385:1843-1852, 2015.
7. **Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al.** **OPTIMOX1:** a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer-a GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2006; 24(3):394-400