

- Haemorrhage. Acta Neurochir (Wien), 145 (8), 679-681; Discussion 681.
3. **Vũ Hùng Liên** (2004). Can Thiệp Phẫu Thuật Trong Điều Trị Đột Quy. Hội Nghị Khoa Học
 4. **Joseph Broderick, Sander Connolly, Edward Feldmann và Cs** (2007). Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults 2007 Update: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association 99. Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology Affirms the Value of This Guideline as an Educational Tool for Neurologists. Stroke, 38 (6), 2001-2023.
 5. **A. D. Mendelow, B. A. Gregson, p. M. Mitchell và Cs** (2011). Surgical Trial in Lobar Intracerebral Haemorrhage (STICH II) Protocol. Trials, 12, 124.
 6. **A. D. Mendelow, B. A. Gregson, E. N. Rowan và Cs** (2013). Early Surgery versus Initial Conservative Treatment in Patients with Spontaneous Supratentorial Lobar Intracerebral Haematomas (STICH II): A Randomised Trial. Lancet, 382 (9890), 397-408.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ XELIRI SAU THẤT BẠI VỚI HÓA TRỊ BƯỚC 1 UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN IV

Trần Thăng¹, Nguyễn Thị Hoa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ XELIRI trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV sau thất bại với hóa trị bước 1. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu, kết hợp theo dõi dọc trên 40 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV được điều trị bằng phác đồ XELIRI sau thất bại với hóa trị bước 1 tại Bệnh viện K từ năm 2018 đến 2021. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ đáp ứng là 35%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 85%, thời gian bệnh không tiến triển là 10 tháng, độc tính nặng độ 3, 4 gồm tiêu chảy (10%), hội chứng bàn tay – chân (5%) và tăng men gan (2.5%).

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng di căn, XELIRI, bước 2.

SUMMARY

EVALUATE THE RESULTS OF XELIRI REGIMEN AFTER FAILURE WITH FIRST-LINE CHEMOTHERAPY FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER

Aims: Assess treatment outcome and some side effects of XELIRI regimen in patients with metastatic colorectal cancer after failure to the first line chemotherapy. **Patients and methods:** 40 patients with metastatic colorectal cancer, after failure to the first line chemotherapy, who was treated with XELIRI regimen, at National Cancer Hospital, from 2018 to 2021. **Results:** The respond rate was 35%, the disease control rate was 85%, time to progression - free survival was 10 months, grade 3,4 toxicities such as diarrhea (10%), hand – foot syndrome (5), high liver enzymes (2.5%).

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thăng

Email: tranthangncc@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.01.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.3.2023

Ngày duyệt bài: 29.3.2023

Keywords: metastatic colorectal cancer, XELIRI, second line.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) đứng thứ 3 về tỷ lệ mắc và thứ 2 về tỷ lệ tử vong do ung thư trên toàn thế giới, theo thống kê của GLOBOCAN 2020, ước tính có khoảng 1931590 trường hợp mắc mới hằng năm, gặp nhiều hơn ở các nước phát triển. Tại Việt Nam, theo thống kê ung thư đại trực tràng đứng thứ 5 về tỷ lệ mắc và tử vong trong các bệnh ung thư với 26418 ca mắc mới và 25272 ca tử vong [1].

Với UTĐTT giai đoạn IV, khi đã có di căn xa thì điều trị toàn thân đóng vai trò quan trọng, nhằm kéo dài thời gian sống, nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Hiện tại các phác đồ hóa chất có chứa oxaliplatin như FOLFOX4, FOLFOX6, mFOLFOX6, FOLFOX7, được đánh giá có tỷ lệ đáp ứng 20,5%-55%, tuy nhiên khi bệnh tiến triển thì cần chuyển sang phác đồ hóa chất khác [2],[3]. Tại nhiều trung tâm, phác đồ có chứa irinotecan được sử dụng chính sau thất bại với phác đồ chứa oxaliplatin. Phác đồ XELIRI là sự kết hợp giữa capecitabine, một 5-fluorouracil dạng uống và irinotecan, so với phác đồ chuẩn FOLFIRI thì phác đồ XELIRI có những thuận lợi hơn như thời gian nằm viện truyền hóa chất ngắn hơn, không phải đặt buồng tiêm truyền và thời gian đến viện thưa hơn 3 tuần so với 2 tuần. Tuy nhiên, phác đồ XELIRI ít được công nhận và sử dụng rộng rãi, hướng dẫn thực hành của ESMO và NCCN không khuyến cáo sử dụng XELIRI do những lo ngại về độc tính của phác đồ này, đặc biệt là tiêu chảy.

Tuy nhiên, có sự khác nhau trong chuyển hóa 5-FU và capecitabine ở các chủng tộc khác

nau, đặc biệt ở những bệnh nhân người Mỹ và Đông Á, trong đó bệnh nhân Đông Á có khả năng chuyển hóa capecitabine tốt hơn, ít chịu tác dụng phụ hơn[4]. Hiện tại đã có nhiều trung tâm ung thư ở Việt Nam áp dụng phác đồ XELIRI cho UTĐTT, tuy nhiên, nghiên cứu về hiệu quả và độc tính của phác đồ XELIRI còn hạn chế, do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá kết quả điều trị và nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ XELIRI trên bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IV, sau thất bại với hóa trị bước 1.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu. Gồm 40 bệnh nhân (BN) UTĐTT giai đoạn IV, thất bại với hóa trị bước 1, được điều trị bằng phác đồ XELIRI, tại Bệnh viện K, từ năm 2018 đến năm 2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân. Các BN UTĐTT giai đoạn IV, có mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, được điều trị hóa chất bước 2 bằng phác đồ XELIRI ít nhất 3 chu kỳ, có thang điểm toàn trạng 0-2 điểm, chức năng các cơ quan huyết học, gan, thận cho phép điều trị hóa chất.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu, có theo dõi dọc

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K

Thu thập số liệu dựa trên thăm khám lâm sàng, ghi nhận thông tin hồ sơ bệnh án.

Phác đồ XELIRI: irinotecan 240mg/m², ngày 1, capecitabine 2000mg/m², ngày 1-14, chu kỳ 3 tuần.

Chỉ tiêu nghiên cứu: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: tuổi, giới, đặc điểm u, nồng độ CEA trước điều trị

Kết quả điều trị: tỷ lệ đáp ứng (theo tiêu chuẩn RECIST 1.1), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (tính theo tháng).

Tác dụng không mong muốn: hệ huyết học, gan, thận, tiêu hóa, da, niêm mạc (theo tiêu chuẩn CTCEA V.5.0).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
< 40	0	0
41-50	9	22.5
51-60	9	22.5
61-70	20	50
> 71	2	5
Giới		
Nam	32	80
Nữ	8	20

Nhận xét: - Độ tuổi hay gặp nhất trong nghiên cứu là 61-70 tuổi chiếm 50%, không có bệnh nhân nào dưới 40 tuổi, tuổi trung bình 59 tuổi, tuổi thấp nhất 44 tuổi và cao nhất 72 tuổi.

- Bệnh nhân nam giới chiếm chủ yếu với 80%, nữ 20%, tỷ lệ nam:nữ là 4:1.

Bảng 2. Nồng độ CEA trước điều trị

Nồng độ CEA	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
< 5ng/ml	13	32.5
≥ 5ng/ml	27	67.5
Tổng	40	100

Nhận xét: Có 67.5% bệnh nhân có tăng CEA, nồng độ CEA trung bình là 113.43 ng/ml.

Bảng 3. Đặc điểm khối u

Vị trí u	Số bệnh nhân	Tỷ lệ
Đại tràng phải	9	22.5
Đại tràng trái	13	32.5
Trực tràng	18	45
Số cơ quan di căn		
1	27	67.5
≥ 2	13	32.5

Nhận xét: - U trực tràng chiếm 45%, đại tràng trái 32.5% và đại tràng phải 22.5%.

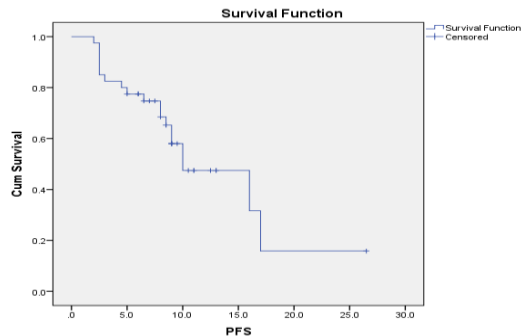
- Di căn một cơ quan là 67.5% và trên một cơ quan là 32.5%.

Kết quả điều trị

Bảng 4. Tỷ lệ đáp ứng

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	14	35
Bệnh ổn định	20	50
Bệnh tiến triển	6	15
Tỷ lệ kiểm soát bệnh		85

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn, có 35% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, 50% bệnh ổn định, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 85%.



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

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 10 tháng.

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn

	Độ 1, 2 (%)	Độ 3, 4 (%)
Huyết học		
Thiếu máu	7.5	0
Hạ bạch cầu	30	0
Hạ Tiểu cầu	7.5	0
Không phải hệ huyết học		
Tăng men gan	10	2.5
Tăng Creatinin	0	0
Tiêu chảy	10	10
Nôn, buồn nôn	12.5	0
Hội chứng bàn tay chân	10	5

Nhận xét: Độc tính độ 1, 2 là 87.5%, độ 3, 4 là 17.5%

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 40 BN UTĐTT giai đoạn muộn, được điều trị hóa trị XELIRI bước 2 tại Bệnh viện K từ năm 2018 đến 2021, trong đó có 32 BN nam, 8 BN nữ, tỷ lệ nam:nữ là 4:1. Tỷ lệ này cao hơn các nghiên cứu khác, tỷ lệ nam:nữ là 2 [5].

Độ tuổi trung bình của nghiên cứu là 59 tuổi, chỉ có 3-5% UTĐTT do mang các gen di truyền, còn phần lớn phát sinh trong quá trình sống, do các yếu tố môi trường, chế độ ăn gây nên các đột biến gen, hình thành các tổn thương tiền ung thư và tiến triển thành ung thư, quá trình này sẽ diễn ra trong khoảng 10-20 năm, do vậy mà UTĐTT thường gặp ở độ tuổi trung niên.

Có 67.5% BN tăng nồng độ CEA, CEA không có giá trị trong sàng lọc, chẩn đoán sớm nhưng có giá trị trong theo dõi điều trị, tái phát. CEA tăng là một tiên lượng xấu cho UTĐTT, do liên quan chặt chẽ với giai đoạn bệnh, xâm nhập hệ bạch huyết, khối u kém biệt hóa hơn. Các nhà lâm sàng có thể dựa vào triệu chứng lâm sàng, chỉ điểm u CEA và chẩn đoán hình ảnh để theo dõi điều trị và theo dõi tái phát UTĐTT.

Trong nghiên cứu có 9 BN (22.5%) đại tràng phải, 13 BN (32.5%) đại tràng trái và 18 BN (45%) ung thư trực tràng, UTĐTT không phải là một bệnh thống nhất mà sinh học khối u phụ thuộc nhiều vào vị trí u, trong đó đại tràng phải hay gặp tiêu chảy, bán tắc ruột, thiếu máu, các triệu chứng hay gặp ở đại tràng trái là táo bón, tắc ruột. Đại tràng phải có tiên lượng xấu hơn đại tràng trái do thường phát hiện ở giai đoạn muộn hơn, mô bệnh học hay gặp thể nhầy và kém biệt hóa, tỷ lệ đột biến gen BRAF cao, kém đáp ứng với điều trị kháng EGFR ở bệnh nhân có RAS wild type, đại tràng phải có tỷ lệ mất ổn

định vi vệ tinh (MSI – H) cao hơn đại tràng trái, đáp ứng với các thuốc điều trị miễn dịch [6].

4.2. Kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn. Nghiên cứu BICC – C, một nghiên cứu pha III, được tiến hành ở Mỹ, so sánh phác đồ XELIRI, FOLFIRI và IFL, kết quả nghiên cứu cho thấy độc tính độ 3, 4 gặp chủ yếu trên đường tiêu hóa như nôn, tiêu chảy mất nước gặp nhiều ở phác đồ XELIRI và trung vị PFS thấp hơn đáng kể ở phác đồ XELIRI so với FOLFIRI (5.8 tháng so với 7.6 tháng, P=0.015), vì những lý do trên mà nghiên cứu đã dừng phác đồ XELIRI sớm hơn [7].

Sau đây, nghiên cứu AIO 0604, phác đồ mXELIRI (giảm liều irinotecan 200mg/m², ngày 1, capecitabine 1600mg/m² ngày 1-14, chu kỳ 21 ngày) phối hợp bevacizumab, so sánh về hiệu quả và độc tính cho kết quả tương đương với phác đồ XELOX phối hợp bevacizumab. Liều của capecitabine và irinotecan trong nghiên cứu AIO 0604 sau đây được xem là tối ưu về hiệu quả và độc tính [5].

Nghiên cứu AXEPT, một thử nghiệm pha III, ngẫu nhiên đa trung tâm, so sánh không kém về hiệu quả và an toàn của XELIRI có hoặc không kết hợp với bevacizumab so với FOLFIRI có hoặc không kết hợp bevacizumab trong điều trị bước 2 UTĐTT di căn, nghiên cứu tiến hành trên các BN Đông Á gồm Nhật Bản, Trung Quốc và Hàn Quốc. Nghiên cứu đã áp dụng giảm liều capecitabine và irinotecan trong phác đồ XELIRI theo nghiên cứu AIO 0604. Kết quả cho thấy không kém về hiệu quả và an toàn của nhánh XELIRI so với nhánh FOLFIRI, với tỷ lệ đáp ứng 24% và 18%, PFS 8.4 tháng so với 7.2 tháng và OS 16.8 tháng so với 15.4 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm. Độc tính độ 3, 4 của nhánh FOLFIRI cao hơn XELIRI với 72% so với 54%, trong đó hạ bạch cầu độ 3, 4 của FOLFIRI cao hơn, tiêu chảy độ 3, 4 gặp nhiều hơn ở nhánh XELIRI 7% so với 3% [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng là 35%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 85%, PFS đạt được 10 tháng, độc tính độ 3, 4 gặp 17.5% gồm tiêu chảy 10%, hội chứng bàn tay – chân 5% và tăng men gan 2.5%, còn lại chủ yếu là các độc tính độ 1,2. Từ kết quả trên cho thấy tỷ lệ đáp ứng, PFS trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn và ít gặp các độc tính độ 3, 4 hơn các nghiên cứu trên. Điều này có thể do cỡ mẫu của chúng tôi còn thấp, cần tiến hành các nghiên cứu cỡ mẫu lớn hơn, chuyên sâu hơn về chuyển hóa thuốc, các gen UGT1 trong chuyển hóa irinotecan trên BN người Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Ung thư đại trực tràng giai đoạn IV, điều trị hóa trị bước 2 bằng phác đồ XELIRI cho tỷ lệ đáp ứng là 35%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 85%, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt 10 tháng, độc tính độ 3, 4 hay gặp là tiêu chảy 10%, hội chứng bàn tay – chân 5%, tăng men gan 2.5%. XELIRI là một phác đồ hiệu quả và an toàn cho điều trị ung thư trực tràng giai đoạn muộn, ít nhất là với bệnh nhân châu Á.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H FJ, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F:** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021 May (3): 209-249.
2. **Trần Nguyễn Bảo:** Đánh giá đáp ứng điều trị hóa chất phác đồ FOLFOX 4 trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn. *Tạp chí ung thư học Việt Nam* 2013, số 2 - 2013:97 - 100.
3. **Nguyễn Thị Kim Anh:** Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại trực tràng tiến triển bằng phác đồ FOLFOX tại Bệnh viện E. *Đại học Y Hà Nội.*; 2013.
4. **Haller DG CJ, Clarke SJ, Cunningham D, Van Cutsem E, Hoff PM, et al:** Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2008, 26(13):2118–23.
5. **Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Kubicka S, Freier W, Dietrich G, Geißler M, Hegewisch-Becker S, Tannapfel A, Pohl M:** Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. *Annals of oncology* 2013, 24(6):1580-1587.
6. **Papagiorgis P, Oikonomakis I, Karapanagiotou I, Wexner S, Nikiteas N:** The impact of tumor location on the histopathologic expression of colorectal cancer. *Journal of BU ON: official journal of the Balkan Union of Oncology* 2006, 11(3):317-321.
7. **Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B:** Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25(30):4779-4786.
8. **Kotaka M, Xu R, Muro K, Park YS, Morita S, Iwasa S, Uetake H, Nishina T, Nozawa H, Matsumoto H:** Study protocol of the Asian XELIRI Project (AXEPT): a multinational, randomized, non-inferiority, phase III trial of second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer, comparing the efficacy and safety of XELIRI with or without bevacizumab versus FOLFIRI with or without bevacizumab. *Chinese journal of cancer* 2016, 35(1):1-8.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SỐNG THÊM VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN CỦA PHÁC ĐỒ BEP TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ TINH HOÀN GIAI ĐOẠN DI CĂN

Lê Thanh Đức¹, Phạm Thái Dương²

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả sống thêm và một số yếu tố liên quan của phác đồ BEP trên bệnh nhân ung thư tinh hoàn giai đoạn di căn tại bệnh viện K. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 36 bệnh nhân ung thư tinh hoàn giai đoạn di căn được điều trị hóa chất phác đồ BEP tại bệnh viện K từ 1/2014 đến hết tháng 6/2022. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là 32,6 tuổi. 33,3% bệnh nhân thuộc loại u tế bào dòng tinh và 66,7% bệnh nhân u không phải tế bào dòng tinh. Di căn phổi là vị trí di

căn thường gặp nhất chiếm 38,9%. Trung bình thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ lần lượt là 67,6 tháng và 75,5 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ tại thời điểm 5 năm là 66,7% và 77,8%. Những bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn về mặt sinh hóa và những bệnh nhân phân nhóm nguy cơ trung bình - thấp có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn so với những bệnh nhân không đạt đáp ứng hoàn toàn trên sinh hóa, bệnh nhân phân nhóm nguy cơ cao ($p < 0,05$). **Kết luận:** Phác đồ BEP đem lại hiệu quả cao, do đó có thể áp dụng áp dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng điều trị ung thư tinh hoàn giai đoạn di căn.

Từ khóa: ung thư tinh hoàn, di căn, BEP

SUMMARY

SURVIVAL RESULTS AND ASSOCIATED FACTORS OF BEP REGIMEN CHEMOTHERAPY IN METASTATIC TESTICULAR CANCER

¹Bệnh viện K

²Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thanh Đức

Email: ducthanhle1972@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.01.2023

Ngày phản biện khoa học: 17.3.2023

Ngày duyệt bài: 28.3.2023