

# ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ REGORAFENID TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN MUỘN

Phạm Thị Quế<sup>1</sup>, Đỗ Anh Tú<sup>1</sup>, Trần Thắng<sup>1</sup>

**Keywords:** Advanced colorectal cancer, Regorafenib regimen.

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị và tính an toàn của phác đồ Regorafenib trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn tại bệnh viện K. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc 46 bệnh nhân ung thư đại trực tràng (UTĐTT) giai đoạn muộn được điều trị Regorafenib tại bệnh viện K từ tháng 1/2021 đến tháng 11/2023. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng, sống thêm bệnh không tiến triển, sống thêm toàn bộ, tính an toàn và một số yếu tố tiên lượng liên quan đến hiệu quả điều trị của phác đồ. **Kết quả:** Từ tháng 1/2021 đến tháng 11/2023 có 46 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn được tuyển vào nghiên cứu. Tỷ lệ đáp ứng đạt: 21,7%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt: 39,1%. Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) đạt 6,8 tháng. Trung vị sống thêm toàn bộ (OS) đạt 10,3 tháng. Các tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết của phác đồ ít gặp. Thường gặp nhất là tác dụng phụ trên da và niêm mạc 91,3%. **Kết luận:** Điều trị phác đồ Regorafenib cho bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn đạt kết quả tốt trong kiểm soát bệnh. **Từ khóa:** Ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn, phác đồ Regorafenib.

## SUMMARY

### EVALUATION OF THE EFFICACY OF REGORAFENIB REGIMEN IN AVANCED COLORECTAL CANCER PATIENTS

**Objective:** Evaluation of the efficacy and safety of Regorafenib regimen in advanced colorectal cancer patients at K Hospital. **Methods:** The retrospective descriptive study followed 46 advanced colorectal cancer (mCRC) patients were treated with Regorafenib at K Hospital from January 2021 to November 2023. Assessment included response rate, progression-free survival (PFS), overall survival (OS), safety, and prognostic factors related to the treatment protocol. **Results:** From January 2021 to November 2023, 46 patients were enrolled in the study. Response rate was 21.7%. Disease control rate was 39.1%. The median PFS was 4.5 months, and OS was 10.3 months. The rate of hematologic and non-hematologic adverse effects was low. The most common being dermatological and mucosal side effects at 91.3%. **Conclusion:** The Regorafenib regimen for advanced colorectal cancer patients was showed favorable outcomes in disease control.

<sup>1</sup>Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Anh Tú

Email: doanhtu.bvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.2.2024

Ngày duyệt bài: 8.3.2024

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam theo GLOBOCAN 2018, mỗi năm có 14.733 ca mắc mới, 8104 ca tử vong do bệnh ung thư đại trực tràng. Tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 5 trong các loại ung thư ở cả hai giới[1]. Khoảng 20% đến 30% số bệnh nhân mới đã có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán. Ngoài ra, một tỷ lệ đáng kể (40-50%) bệnh nhân tái phát hoặc di căn sau khi phẫu thuật cắt bỏ, vị trí tái phát thường ở gan hoặc phổi[2]. Mặc dù có tỷ lệ di căn đáng kể, tỉ lệ sống 5 năm cho tất cả các giai đoạn của UTĐTT đã được cải thiện nhiều trong vòng 4 thập kỷ qua. Những tiến bộ một phần lớn là do sự phát triển của các phương pháp điều trị mới có hệ thống FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI và liệu pháp sinh học Bevacizumab, Cetuximab, Regorafenib[3]. Cách kết hợp và trình tự điều trị tất cả các tác nhân rất quan trọng, góp phần cải thiện đáng kể thời gian sống thêm cũng như chất lượng cuộc sống của người bệnh. Regorafenib là thuốc kháng Thyrosin Kinase- kháng đa đích đường uống với bốn cơ chế tác động, được chỉ định điều trị cho bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn tiến triển sau liệu pháp điều trị chuẩn. Hiệu quả điều trị được chứng minh qua các nghiên cứu lâm sàng then chốt CORRECT, CONCUR và ReDOS[3],[4],[5]. Tại Bệnh viện K phác đồ Regorafenib đã được áp dụng trong thực tiễn lâm sàng, cho thấy hiệu quả trong điều trị UTĐTT giai đoạn muộn, tuy nhiên chưa có một nghiên cứu nào đánh giá kết quả đầy đủ của phác đồ. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả điều trị phác đồ Regorafenib trên bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn.

2. Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Gồm toàn bộ bệnh nhân được chẩn đoán UTĐTT giai đoạn muộn được điều trị Regorafenib tại Bệnh viện K từ 1/2021 đến 11/2023.

**Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

- Tuổi trên 18

- Được chẩn đoán xác định UTĐTT bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, bệnh ở giai đoạn muộn với một hoặc nhiều tổn thương đo được trên thăm khám lâm sàng hoặc cận lâm sàng (CTScanner, MRI hoặc PET/CT), đã thất bại ít nhất 2 bước điều trị toàn thân trước đó.

- Điểm toàn trạng PS = 0-1 (theo thang điểm của ECOG)

- Được điều trị ít nhất 3 chu kì có đánh giá sau kết thúc điều trị.

- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép: Bạch cầu  $\geq 4$  (G/l); tiểu cầu  $\geq 100$  (G/l); huyết sắc tố  $\geq 100$  (g/l); GOT, GPT  $\leq 2$  lần giới hạn bình thường; bilirubin toàn phần  $\leq 1,5$  lần giới hạn bình thường; creatinine  $\leq 1,5$  lần giới hạn bình thường

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ về thông tin của bệnh và theo dõi điều trị.

**Tiêu chuẩn loại trừ**

- Bệnh nhân UTĐTT di căn còn khả năng phẫu thuật triệt căn từ đầu

- Có ít hơn 2 bước điều trị toàn thân trước đó.

- Có tổn thương di căn ở não hoặc màng não

- BN mắc bệnh toàn thân nặng như: bệnh hô hấp, bệnh tim không ổn định hoặc mất bù, bao gồm cả loạn nhịp, không tai biến mạch não hay nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng bệnh gan hoặc thận)

- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú

- Tiền sử mắc bệnh ung thư khác

**2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.**

Tại bệnh viện K từ tháng 1/ 2021 đến 11/2023

**2.3. Phương pháp nghiên cứu**

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc

Chọn mẫu thuận tiện

Nghiên cứu gồm 46 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn.

**Các bước tiến hành:**

Bước 1: lựa chọn bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, ghi nhận một số các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị.

Bước 2: Đánh giá kết quả điều trị

- Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng với tổn thương

đích RECIST 1.1(2009) sau mỗi 3 chu kì điều trị hoặc khi có các diễn biến bất thường về lâm sàng.Gồm 4 mức độ: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ.

- Đánh giá độc tính của phác đồ theo tiêu chuẩn của WHO- NCI 5.0

- Đánh giá thời gian sống thêm không bệnh

và thời gian sống thêm toàn bộ bằng phương pháp Kaplan- Meier. Thời gian tính từ ngày bắt đầu điều trị đến ngày xác định bệnh có tiến triển (tháng).

**2.4. Thu thập và xử lý số liệu**

- Các thông tin thu thập được làm sạch, mã hóa số liệu bằng phần mềm SPSS 26.0

- Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm: trung bình, độ lệch chuẩn, so sánh tỷ lệ Chi square test ( $p < 0,05$ ).

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu**

Tuổi	
< 60	27(58,7%)
>60	19(41,3%)
Giới	
Nam	26( 56,5%)
Nữ	20( 43,5%)
Nồng độ CEA trước điều trị	
<5	2(4,3%)
5 - <30	9(19,6%)
>30	35(76,1%)
Vị trí di căn xa	
Gan	30(41,7%)
Phổi	15(20,8%)
Phúc mạc	12(26,1%)
Hạch	10(13,9%)
Vị trí khác	5(6,9%)
Đặc điểm mô bệnh học	
UTBM tuyến	43(93,5%)
UTBM tuyến chế nhày	3(6,5%)
Số bước điều trị trước đó	
2	21(67,4%)
>3	15(32,6%)

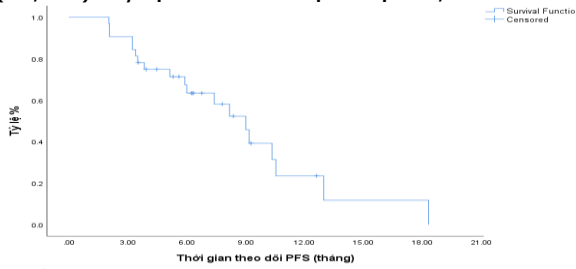
**Nhận xét:** độ tuổi dưới 60 chiếm 58,7%, trên 60 chiếm 41,3%. Tuổi cao nhất trong nghiên cứu là 77 (2,2%), thấp nhất là 41 (2,2%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,3. Chủ yếu các BN có nồng độ CEA tăng cao trước điều trị (76,1%). Vị trí di căn hay gặp nhất là gan (41,7%). Thể mô bệnh học tuyến là chủ yếu (93,5%). Trong 46 BN được điều trị có 21 BN (67,4%) điều trị 2 bước trước đó, BN điều trị trên 2 bước chiếm tỷ lệ thấp hơn (32,6%)

**Bảng 2. Đáp ứng điều trị**

Mức độ đáp ứng	Số BN	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	10	21,7
Bệnh giữ nguyên	8	17,4
Bệnh tiến triển	28	60,9

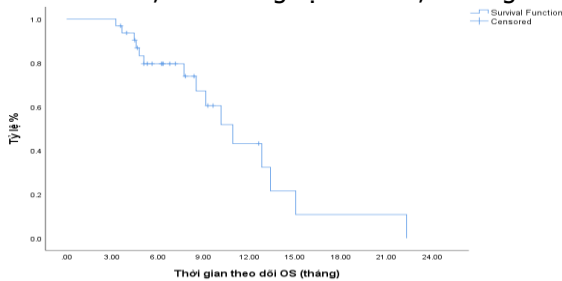
**Nhận xét:** Trong số 46 bệnh nhân điều trị, không có bệnh nhân nào đạt được đáp ứng hoàn toàn, có 10 BN đáp ứng một phần (21,7%), 8 BN

bệnh giữ nguyên (17,4%), 28 BN tiến triển (60,9%). Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 39,1%



**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**

**Nhận xét:** Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 28/46 BN xuất hiện tiến triển bệnh. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 1 năm là 23,9%. Bệnh chủ yếu tiến triển trong năm đầu tiên chiếm 76,1%. Trung vị PFS là 6,8 tháng



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

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm là 43,5%. Các bệnh nhân chủ yếu tử vong trong năm đầu tiên chiếm 56,5%. Trung vị OS là 10,3 tháng

**Bảng 3. Tác dụng không mong muốn của phác đồ**

Đặc điểm	Tổng n(%)	Độ 1 n(%)	Độ 2 n(%)	Độ 3 n(%)	Độ 4 n(%)
Mệt mỏi	16(34,9)	12(26,1)	4(8,7)	0	0
Phản ứng da bàn tay- chân	42(91,3)	20(43,5)	19(41,3)	2(4,3)	1(2,2)
Tiêu chảy	10(21,7)	8(17,4)	2(4,3)	0	0
Tăng HA	6(13,0)	5(10,9)	1(2,2)	0	0
Phát ban	5(10,9)	3(6,5)	2(4,3)	0	0
Khàn tiếng	4(8,7)	3(6,5)	1(2,2)	0	0
Thiếu máu	5(10,9)	5(10,9)	0	0	0
Hạ bạch cầu hạt	3(6,5)	3(6,5)	0	0	0
Hạ tiểu cầu	4(8,7)	3(6,5)	1(2,2)	0	0
AST/ALT	9(19,6)	9(19,6)	0	0	0
Creatinin	2(2,2)	2(2,2)	0	0	0

**Nhận xét:** độc tính trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết gặp với tỷ lệ thấp, chủ yếu ở độ 1 và độ 2. Độc tính gặp nhiều nhất là phản ứng da bàn tay- chân (91,3%), mệt mỏi (34,9), tiêu chảy (21,7%).

**IV. BÀN LUẬN**

**Hiệu quả điều trị:** UTĐTT giai đoạn tiến triển chiếm 40-60% các ca UTĐTT đang được điều trị tại bệnh viện K. Ở giai đoạn này mục tiêu chính là kéo dài thời gian sống thêm và đảm bảo chất lượng cuộc sống cho người bệnh, vì vậy việc kết hợp các thuốc điều trị đem lại hiệu quả cao nhất cho người bệnh rất quan trọng. Regorafenib được chỉ định điều trị cho UTĐTT giai đoạn tiến triển đã thất bại với 2 bước điều trị, thể trạng BN lúc này kém hơn, các chức năng cơ quan bị ảnh hưởng nhiều bởi các phác đồ điều trị trước đó.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 46 BN. Đặc điểm BN trong nghiên cứu như tuổi, giới, mô bệnh học, vị trí di căn... Tương đương với các nghiên cứu CORRECT/CONCUR/ReDOS [3], [4], [5]. BN được chuyển sang điều trị Regorafenib sau thất bại 2 bước chiếm 67,4% NC ReDOS 37,8%[5]. Trong 1 số NC đã cho thấy nếu BN được chuyển điều trị sớm sau ít bước điều trị cho kết quả tốt hơn về PFS và OS[5],[6],[7]. Tỷ lệ đáp ứng đạt 21,7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 39,1% cao hơn ở nghiên cứu CORRECT lần lượt là 2,8% và 30,3%[3]. Sự khác biệt này có lẽ do cỡ mẫu chúng tôi có ít BN, số BN được điều trị sau thất bại với ít bước điều trị chiếm tỷ lệ cao hơn.

Trung vị PFS của chúng tôi đạt 6,8 tháng cao hơn ở nghiên cứu CONCUR (3,2 tháng), ReDOS (2,8 tháng). Kết quả này cao hơn có lẽ do chúng tôi rút được kinh nghiệm trong thực hành lâm sàng từ các nghiên cứu đi trước.

Trung vị OS trong nghiên cứu là 10,3 tháng cao hơn nghiên cứu đời thực CORRELATE (7,6 tháng) và nhánh sử dụng liều tăng dần trong NC ReDOS (9,8 tháng) [5], [6]. Đây là tín hiệu đáng mừng cho việc áp dụng các kinh nghiệm tổng hợp các nghiên cứu vào thực hành lâm sàng tại bệnh viện K.

**Độc tính của phác đồ:** độc tính trên huyết học và ngoài hệ tạo huyết ít gặp, chủ yếu gặp ở độ 1 (Bảng 3). Đây cũng là ưu điểm của phác đồ khi điều trị cho BN đã trải qua nhiều phác đồ đa hóa trị trước đó, giúp tùy xương có khoảng nghỉ để hồi phục mà vẫn kiểm soát được bệnh. Regorafenib là thuốc kháng đa đích gây nhiều tác dụng phụ trên da-niêm mạc (91,3%) chủ yếu độ 1 và 2, có 2 trường hợp độ 3(4,3%), 1 trường hợp độ 4(2,2%). BN được nghỉ điều trị ngay

quãng sau đó vẫn tiếp tục điều trị. Một mối và tiêu chảy cũng là những độc tính khiến BN khó chịu và chiếm tỷ lệ cao (Bảng 3). Những độc tính này thường xảy ra rầm rộ ở ngay những chu kỳ đầu tiên, chúng tôi cũng đã giải thích, kê thuốc hỗ trợ dự phòng cho BN ngay từ khi bắt đầu điều trị nhưng nó vẫn khiến khá nhiều BN bỏ dở điều trị khi chỉ mới bắt đầu. Trong các nghiên cứu đều cho thấy những BN xuất hiện tác dụng phụ trên da- niêm mạc sớm sẽ cho OS dài hơn [6], [7].

## V. KẾT LUẬN

Regorafenib điều trị UTĐTT giai đoạn muộn đã thất bại với phác đồ đa hóa trị trước đó là phương pháp điều trị hiệu quả, tạo khoảng nghỉ để tủy xương hồi phục. Tác dụng không mong muốn có thể kiểm soát được.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A** (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA Cancer J Clin. Published online 12 September 2018 (<http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>).
2. **Gill S Blackstock AW, Goldberg RM.** (2007), Colorectal cancer, Mayo Clin Proc. 82, 114-29.
3. **Phase III CORRECT** Trial of regorafenib for mCRC, Cancer Management and Research. 2020;12, 5365- 5372.
4. **Phase III CONCUR** Trial of regorafenib for mCRC, Lancet Oncol 2015; Vol16:6, 19-29.
5. **Phase II ReDOS** Trial of regorafenib for mCRC, Lancet Oncol 2019, Vol 20: 1070-82.
6. **RWE CORRELATE** - Real-world dosing of regorafenib (REG) in mCRC - Final results from the prospective, observational CORRELATE, Annals Oncology, Vol29:10, 463.
7. **Phase III IMblaze370 Trial**, Atezolizumab with or without cobimetinib vs regorafenib in previously treated mCRC, Lancet Oncol 2019.

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA ÁP XE VÚ Ở BỆNH NHÂN ĐANG CHO CON BÚ ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HÀ NỘI

Đỗ Tuấn Đạt<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Thu Hà<sup>2,3</sup>, Phan Thị Huyền Thương<sup>1,3</sup>

### TÓM TẮT<sup>24</sup>

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân áp xe vú cho con bú được điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 102 bệnh nhân đang cho con bú đến khám và điều trị áp xe vú tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ tháng 4 đến tháng 9 năm 2023. **Kết quả:** Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 27,8 tuổi. Thường gặp nhất ở sản phụ sinh con lần 1 với tỷ lệ 63,7%, thai đủ tháng (94,1%) và xuất hiện sau sinh từ 1-6 tháng. Ba dấu hiệu lâm sàng thường gặp nhất là sốt, đau và đỏ da tại ổ áp xe. Hầu hết bệnh nhân tham gia nghiên cứu đến khám khi khối áp xe vú chưa vỡ (96,1%) và chỉ gồm 1 ổ áp xe (87,3%). Vị trí áp xe hay gặp nhất ở bên phải (59,8%), ở góc ¼ trên ngoài (31,4%) và ¼ trên trong (27,5%) và hiếm gặp ở cả hai bên vú (2,9%). Trong đó, kích thước ổ áp xe lớn nhất thường < 5cm chiếm đến 76,5%. **Kết luận:** Áp xe vú thường gặp ở phụ nữ sinh con lần thứ 1 với triệu chứng lâm sàng điển hình là sốt, đau và đỏ da. Thường gặp ổ áp xe ở bên phải, góc ¼ trên ngoài và ¼ trên trong.

**Từ khóa:** Áp xe vú, sốt, sưng, đau, đỏ

### SUMMARY

#### CLINICAL CHARACTERISTICS OF BREAST ABSCESSES IN BREASTFEEDING WOMEN IN HA NOI OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL

**Objective:** To describe the clinical features in breastfeeding women with breast abscess undergoing treatment at Hanoi obstetrics and gynecology Hospital. **Material and Methods:** A cross-sectional study was conducted on 102 breastfeeding patients presenting for examination and treatment of breast abscess at Hanoi obstetrics and gynecology Hospital from April to September 2023. **Results:** The average age of the study subjects was 27.8 years. The majority were primiparous (63.7%), delivered at full term (94.1%), and experienced symptoms 1-6 months postpartum. The most common clinical signs were fever, pain, and redness at the site of the abscess. Most patients sought medical attention before abscess rupture (96.1%) and had a single abscess (87.3%). The right breast was the most common location (59.8%), with 31.4% at the outer upper quadrant and 27.5% at the inner upper quadrant. Bilateral abscesses were rare (2.9%). The majority of abscesses were smaller than 5cm (76.5%). **Conclusion:** Breast abscesses commonly occur in primiparous women with typical clinical symptoms of fever, pain, and redness. The right breast, outer upper quadrant, and inner upper quadrant are common locations for breast abscesses.

**Keywords:** Breast abscess, fever, swelling, pain, redness.

<sup>1</sup>Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội

<sup>2</sup>Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Tuấn Đạt

Email: drdotatpshn@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 21.2.2024

Ngày duyệt bài: 7.3.2024