

**KẾT QUẢ HÓA TRỊ KẾT HỢP VỚI BEVACIZUMAB
TRONG CARCINÔM TUYẾN ĐẠI – TRỰC TRÀNG DI CĂN
TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU CẦN THƠ NĂM 2019-2021**

Trần Kiến Bình^{1}, Võ Văn Kha², Lê Thanh Vũ¹*

1. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

2. Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Cần Thơ

**Email: binhfrederik@gmail.com*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sự kết hợp hóa trị với Bevacizumab (BEV), một kháng thể đơn dòng nhắm trúng đích có tác dụng ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, là phác đồ được sử dụng đầu tay ở các bệnh nhân ung thư đại – trực tràng giai đoạn tiến xa. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá hiệu quả và độ an toàn của BEV kết hợp với hóa trị trong điều trị ung thư đại – trực tràng di căn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng. Có 32 bệnh nhân ung thư đại – trực tràng di căn được điều trị Bevacizumab kết hợp với hóa trị tại Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ từ năm 2019 – 2021 được đưa vào nghiên cứu này. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 54,1%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 84,3%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 11,9 tháng. Độc tính của hóa trị hay gặp nhất là giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tiêu chảy, nôn và buồn nôn, tuy nhiên chủ yếu là độ 1 – 2, ít ảnh hưởng đến điều trị. Độc tính liên quan Bevacizumab là tăng huyết áp nhẹ. **Kết luận:** Phối hợp BEV với hóa trị trong điều trị bệnh nhân ung thư đại – trực tràng giai đoạn muộn cho thấy đạt hiệu quả cao thông qua việc cải thiện thời gian sống thêm. Hơn nữa, các độc tính đều ở mức độ chấp nhận được.

Từ khóa: Ung thư đại – trực tràng di căn, Bevacizumab (BEV), hóa trị.

ABSTRACT**EFFICACY AND SAFETY OF BEVACIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN METASTATIC COLORECTAL CANCER***Tran Kien Binh^{1*}, Vo Van Kha², Le Thanh Vu¹**1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy**2. Can Tho Oncology Hospital*

Background: The combination of chemotherapy and Bevacizumab (BEV), a monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor, is consistently being used as first – line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). **Objectives:** This study aimed to evaluate the effectiveness and safety of BEV plus chemotherapy in mCRC. **Materials and methods:** an interventional study. Thirty – two mCRC patients treated in the Can Tho Oncology Hospital from 2019-2021 receiving BEV – based chemotherapy was included in this study. **Results:** Objective response was demonstrated in 54.1% and disease control rate was 84.3% with a median PFS of 11.9 months. The common toxicities were thrombocytopenia, leukopenia, diarrhea, vomiting and nausea (grade 1 and 2 mainly). Bevacizumab – related toxicity was mild hypertension. **Conclusion:** BEV – based chemotherapies were effective regimen and improvement in survival among mCRC patients. The toxicities were acceptable.

Keywords: Metastatic colorectal cancer (mCRC), Bevacizumab (BEV), chemotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Một trong những xu hướng mới hiện nay trong điều trị ung thư đại – trực tràng di căn là hoá trị phối hợp với điều trị đích mang lại nhiều hy vọng cho bệnh nhân giai đoạn cuối. Bevacizumab (BEV) là một kháng thể đơn dòng nhân hóa tái tổ hợp gắn chọn lọc và trung hòa hoạt tính sinh học của yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu người. Bevacizumab ngăn không cho yếu tố này gắn với thụ thể của nó trên bề mặt tế bào nội mạc mạch máu, từ đó làm giảm sinh mạch của khối u. Vì vậy, khối u phát triển không theo kịp với nhu cầu oxy làm cho các mô khối u cực thiếu oxy, ngăn ngừa sự phát triển tiếp tục. Thuốc ngăn chặn diễn tiến bệnh di căn và làm giảm tính thấm vi mạch [9].

Thuốc đã được FDA chấp thuận trong điều trị ung thư đại – trực tràng giai đoạn muộn từ năm 2004 và vào thị trường Việt Nam từ năm 2008. Ngày nay thuốc đã được bảo hiểm chi trả một phần chi phí và một số bệnh nhân đã có thể sử dụng được. Do đó nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và độ an toàn của BEV kết hợp với hóa trị trong điều trị ung thư đại – trực tràng di căn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**2.1. Đối tượng nghiên cứu**

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư đại – trực tràng giai đoạn IV theo AJCC 8 (2017) với kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến. Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân ung thư di căn đã phẫu thuật không còn tổn thương phát hiện qua khám lâm sàng hoặc các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Bệnh nhân có ung thư thứ hai hoặc có suy gan, suy thận, suy tim, suy tủy hoặc phụ nữ mang thai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng, không đối chứng.

- **Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện.

- **Nội dung nghiên cứu:** Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới; đặc điểm liên quan đến u: vị trí di căn, số vị trí di căn; đặc điểm liên quan đến điều trị: Đáp ứng sau điều trị, thời gian sống thêm, độc tính điều trị.

- **Phương pháp xử lý số liệu:** Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

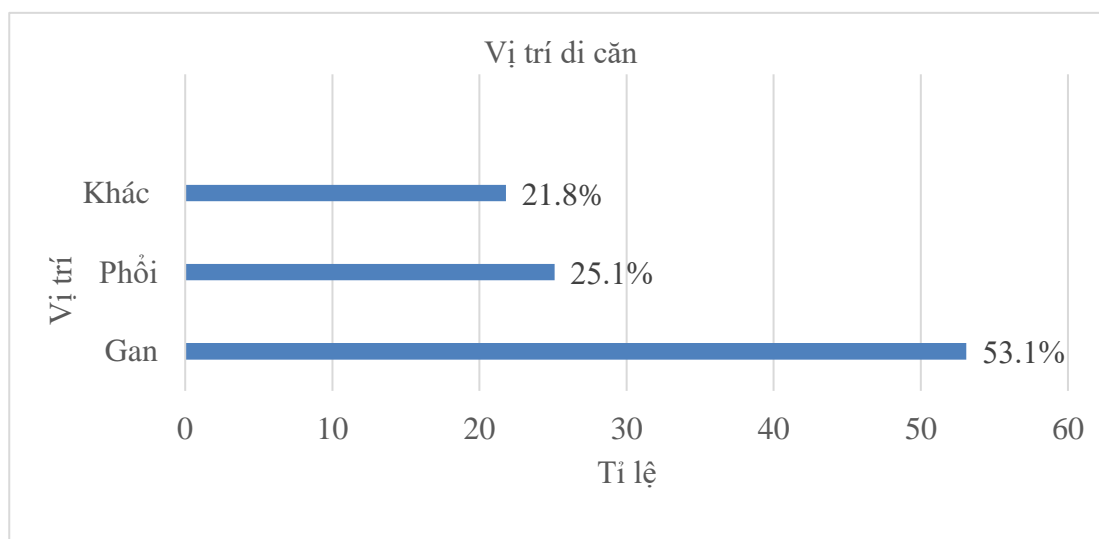
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Tuổi và giới của nhóm nghiên cứu

Tuổi	
< 60	13 (40,6%)
≥ 60	19 (59,4%)
Trung bình: 60,8 tuổi	
Giới	
Nam	17 (53,1%)
Nữ	15 (46,9%)

Nhận xét: Bệnh nhân cao tuổi chiếm ưu thế với hơn một nửa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu (gần 60%). Tỷ lệ nam/nữ xấp xỉ 1,13.

3.2. Đặc điểm liên quan đến u của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 1: Vị trí di căn của đối tượng nghiên cứu

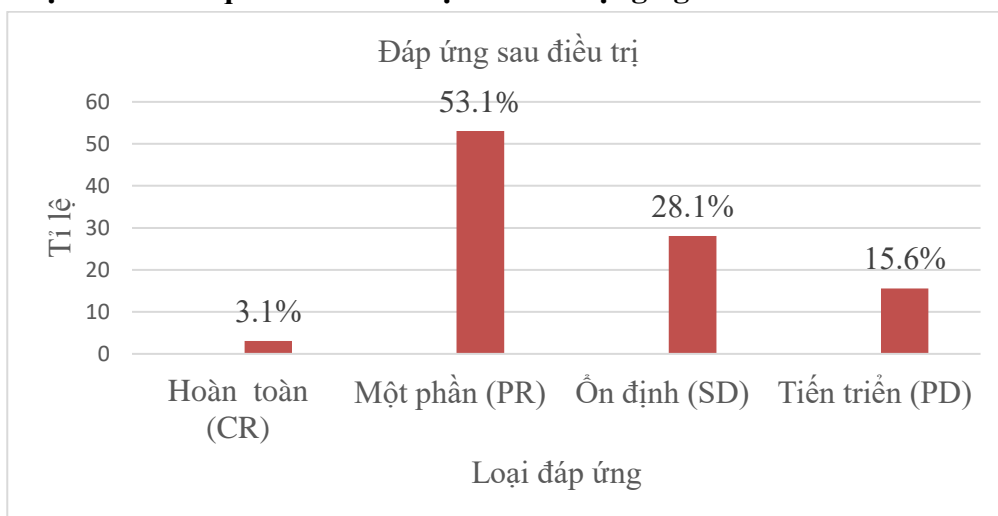
Nhận xét: Gan là vị trí di căn nhiều nhất.

Bảng 2. Số vị trí di căn của đối tượng nghiên cứu

Số vị trí di căn	
1	12 (37,5%)
≥ 2	19 (62,5%)

Nhận xét: Phần lớn các trường hợp ghi nhận di căn từ 2 vị trí trở lên.

3.3. Đặc điểm liên quan đến điều trị của đối tượng nghiên cứu



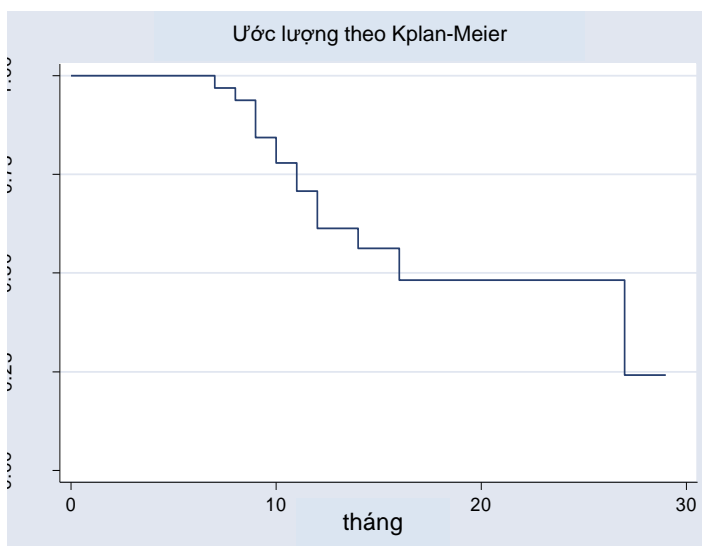
Biểu đồ 2: Đáp ứng sau điều trị của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 56,2%. Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 84,3%.

Bảng 3. Thời gian sống thêm của đối tượng nghiên cứu

Kết quả	n	Trung bình (tháng)	CI 95%
PFS	32	11,9	0,71 – 0,88
Tỉ lệ PFS 1 năm	32	51,4	0,34 – 0,42

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 11,9 tháng. Trong nhóm nghiên cứu, có hơn một nửa số ca đạt PFS 1 năm với 51,4%.



Biểu đồ 3: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Thời gian PFS trung bình là gần 12 tháng.

Bảng 4. Độ tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh và da niêm

Độc tính	Độ 1 – 2	Độ 3 – 4	Tổng
Buồn nôn, nôn	16 (50%)	1 (3,1%)	17 (53,1%)
Tiêu chảy	6 (18,7%)	0	6 (18,7%)
Viêm loét miệng	2 (6,3 %)	0	2 (6,3%)
Đau thượng vị	7 (21,9%)	0	7 (21,9%)
Viêm thần kinh ngoại vi	8 (25%)	0	8 (25%)
Hội chứng tay – chân	4 (12,5%)	0	4 (12,5%)

Nhận xét: Các độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh và da niêm chủ yếu là độ 1, không gây ảnh hưởng đến điều trị, cũng như không gây trì hoãn điều trị.

Bảng 5. Độ tính trên hệ tạo huyết, gan và thận

Độc tính	Độ 1 – 2	Độ 3 – 4	Tổng
Giảm bạch cầu hạt	15 (46,9%)	1 (3,1%)	16 (50%)
Thiếu máu	24 (75%)	0	24 (75%)
Giảm tiểu cầu	20 (62,5 %)	1 (3,1%)	21 (65,6%)
Tăng AST/ALT	18 (56,3%)	1 (3,1%)	19 (59,4%)
Tăng Urê/Creatinin	4 (12,5%)	0	4 (12,5%)

Nhận xét: Độ tính trên hệ huyết học, gan và thận chủ yếu là độ 1 – 2, không gây ảnh hưởng đến điều trị, dễ dàng kiểm soát, không cần phải giảm liều điều trị.

Bảng 6. Độ tính liên quan đến Bevacizumab

Độc tính	Độ 1 – 2	Độ 3 – 4	Tổng
Tăng huyết áp	2 (6,3%)	0	2 (6,3%)
Xuất huyết	0	0	0
Protein niệu	0	0	0

Nhận xét: Độ tính liên quan đến Bevacizumab chỉ ghi nhận có 2 trường hợp tăng huyết áp nhẹ, dễ dàng kiểm soát bằng thuốc hạ áp, không cần phải trì hoãn điều trị.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình của nhóm là 60,8. Tác giả Đỗ Huyền Nga nghiên cứu thấy rằng độ tuổi trung bình là 56 tuổi, của Ocvirk là 58 [4], [10]. Các kết quả trên đều phù hợp với đặc điểm tuổi chung của bệnh ung thư đại – trực tràng là tăng cao dần sau 40 tuổi [5], [8].

Chúng tôi thấy rằng tỉ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn so với nữ, tỉ lệ nam/nữ là 1,13. Kết quả này cũng tương tự như của tác giả Trần Nguyên Hà (nam gấp đôi nữ) và Orvirk (tỉ lệ nam/nữ là 1,7) [2], [10]. Các kết quả trên đều cho thấy phù hợp với y văn thường nam nhiều hơn nữ khoảng 25%.

4.2. Đặc điểm liên quan đến u của đối tượng nghiên cứu

Di căn gan là tổn thương gặp nhiều nhất trong nghiên cứu chúng tôi với 53,1%, kế đến là phổi chiếm 25,1%. Có 13 bệnh nhân di căn tại 1 vị trí (chiếm 40,6%), 19 bệnh nhân di căn từ 2 vị trí trở lên (chiếm 59,4%).

Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng như trong nghiên cứu của các tác giả Trần Nguyên Hà và Nguyễn Văn Hiếu với tỉ lệ di căn gan chiếm cao nhất, lần lượt là 47,2% và 41,2% [2], [3]. Y văn ghi nhận dẫn lưu tĩnh mạch của ruột là qua tĩnh mạch cửa, nên ung

thư đại tràng di căn theo đường máu đến cơ quan đầu tiên là gan, tiếp theo là phổi, xương và các vị trí khác.

4.3. Đặc điểm liên quan đến điều trị của đối tượng nghiên cứu

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ sau điều trị của nhóm nghiên cứu là 54,1%. Trong đó 3,1% đáp ứng hoàn toàn, 53,1% đáp ứng một phần, 28,1% bệnh ổn định và 15,6% bệnh tiến triển. Tỉ lệ kiểm soát bệnh đạt 84,3%.

Trong 89 bệnh nhân ở nghiên cứu của tác giả Trần Nguyên Hà và cộng sự, có 1 trường hợp đạt đáp ứng hoàn toàn, 30 trường hợp đạt đáp ứng một phần, 53 trường hợp bệnh ổn định và 5 trường hợp bệnh tiến triển với các tỉ lệ là 1,1%, 33,7%, 59,6% và 5,6%, tương ứng [2]. Các tác giả ngoài nước cũng cho các kết quả tương tự [7], [8].

Nghiên cứu của tác giả Vi Trần Doanh và Yamazaki cũng cho kết quả tương tự [1], [11].

Trong nghiên cứu này thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 11,9 tháng. Tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển sau 1 năm là 51,4%.

Nghiên cứu của Lê Văn Quang và cộng sự cho thấy đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là $6,9 \pm 4,8$ tháng [6]. Thời gian này trong nghiên cứu của Đỗ Huyền Nga là 11 tháng [4].

Kết quả điều trị đã cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển bệnh so với các nghiên cứu trước đây chỉ sử dụng các phác đồ hóa chất đơn thuần. Tuy nhiên, các kết quả đạt được vẫn thấp hơn so với các nghiên cứu trên thế giới. Điều này có thể do số lượng bệnh nhân nghiên cứu còn hạn chế, hơn nữa, có thể do phần lớn các đối tượng nghiên cứu đã điều trị hóa chất trước đó.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần các tác dụng phụ do hóa trị đều ở độ 1 và 2, có ít trường hợp ở độ 3 và 4. Hầu hết đều ở mức nhẹ, có thể khống chế được bằng điều trị nội khoa thông thường và không ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Nghiên cứu của các tác giả Lê Văn Quang, Lê Văn Quang cũng cho các kết quả tương tự [5], [6].

Tăng huyết áp là tác dụng không mong muốn hay được nhắc tới của Bevacizumab, trong báo cáo này chúng tôi ghi nhận có 6,2% các bệnh nhân xuất hiện cao huyết áp, những trường hợp này đều ở độ 1, 2 có thể kiểm soát tốt bằng thuốc hạ áp, không có bệnh nhân nào cao huyết áp độ 3, 4. Không ghi nhận các tác dụng phụ khác.

Nghiên cứu của tác giả Trần Nguyên Hà và cộng sự cho thấy có 16 trường hợp xảy ra độc tính liên quan đến Bevacizumab, với tỉ lệ là 18%. Còn lại 73 trường hợp không có độc tính, với khoảng 82%. Trong số các ca có độc tính, độc tính đậm niệu chiếm 13,4%, tăng huyết áp chiếm 3,4% và xuất huyết chiếm 1,1%, tất cả đều là độ 1 [2].

V. KẾT LUẬN

Sử dụng Bevacizumab phối hợp với hóa chất điều trị bệnh nhân UTĐTT di căn, chúng tôi thấy tỉ lệ đáp ứng cao, giúp kéo dài thời gian sống còn, khả năng dung nạp thuốc tốt, các độc tính đều ở mức độ chấp nhận được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vi Trần Doanh (2020), Đánh giá kết quả điều trị ung thư trực tràng di căn xa bằng hóa chất phối hợp với kháng thể đơn dòng, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
2. Trần Nguyên Hà, Võ Ngọc Đức, Hoàng Thị Mai Hiền, *et al.* (2017), "Đánh giá hiệu quả của hóa trị kết hợp với Bevacizumab trong điều trị ung thư đại - trực tràng tiến xa", *Tạp chí Ung*

- thư học Việt Nam*, Số 4, tr.235-241.
3. Nguyễn Văn Hiếu, Lê Văn Quảng, Vi Trần Doanh, *et al.* (2015), "Đánh giá đáp ứng trong điều trị ung thư đại - trực tràng di căn bằng phác đồ FOLFOX4 phối hợp Bevacizumab", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số 3 - 2015, tr.166-173.
 4. Đỗ Huyền Nga (2018), Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ FOLFOX 4 kết hợp Bevacizumab trong ung thư đại - trực tràng di căn, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
 5. Lê Văn Quang (2016), "Đánh giá kết quả trị liệu ung thư đại - trực tràng giai đoạn tiến triển tại trung tâm Ung bướu Bệnh viện 19 - 8", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số 3, tr.325-335.
 6. Lê Văn Quảng, Nguyễn Văn Hiếu, Hoàng Bùi Hải, *et al.* (2016), "Đánh giá kết quả điều trị phác đồ FOLFOX4 kết hợp Bevacizumab trong ung thư đại trực tràng di căn", *Tạp chí Nghiên cứu Y học* 101 (3), tr.100-109.
 7. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E *et al.* (2011), "XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results", *Br J Cancer*, 105, pp.58-64.
 8. Fortios Loupakis (2014), "Initial therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for metastatic colorectal cancer", *New England J of medicine*, 371, pp.1609-1918.
 9. NCCN (2020), "Colon Cancer", *Clinical Practice Guidelines in Oncology*.
 10. Ocvirk J., Brodowicz T., Wrba F. (2010), "Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial", *World J Gastroenterol*, 16 (25), pp.3133-31443.
 11. Yamazaki K., Nagase M., Tamagawa H. (2016), "Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first - line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G)", *Ann Oncol*, 27, pp.1539.

(Ngày nhận bài: 15/6/2021 – Ngày duyệt đăng: 10/7/2021)
