

MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ CAPECITABIN UNG THƯ ĐẠI TRÀNG GIAI ĐOẠN II NGUY CƠ CAO

Nguyễn Thị Thu Hương^{1,2,✉}, Hoàng Mạnh Thắng^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Nghiên cứu nhằm đánh giá một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ung thư đại tràng giai đoạn II bằng capecitabine. Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 96 người bệnh ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao được phẫu thuật triệt căn và điều trị bổ trợ bằng capecitabine tại Bệnh viện K từ 2016 đến 2019. Thời gian theo dõi trung vị 60,6 tháng, tỷ lệ DFS và OS 5 năm tương ứng 89,5% và 91,1%. Thời gian sống giảm dần theo giai đoạn IIA, IIB, IIC (DFS-5 năm tương ứng 93,1%, 89,2%, 66,7%, $p = 0,115$) (OS-5 năm tương ứng 92,1%, 93,6% và 66,7%, $p = 0,05$). DFS, OS xấu hơn ở nhóm có xâm nhập mạch, thần kinh (DFS: 66,7% so với 91%, $p = 0,047$; OS: 66,7% so với 92,7%, $p = 0,014$). Số lượng yếu tố nguy cơ càng nhiều tiên lượng càng xấu, DFS và OS tương ứng theo 0,1,2 yếu tố nguy cơ là 100%, 95,8%, 71,4% và 100%, 94,7%, 71,4% ($p < 0,05$). Phân tích đa biến cho thấy giai đoạn IIC và tình trạng xâm nhập mạch máu thần kinh là 2 yếu tố tiên lượng độc lập đến kết quả OS.

Từ khoá: Capecitabine, bổ trợ, ung thư đại tràng, yếu tố ảnh hưởng.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2022, ung thư đại tràng đứng thứ 4 về tỷ lệ mắc.¹ Điều trị nền tảng cho ung thư đại tràng (UTĐT) giai đoạn II là phẫu thuật, vai trò hóa chất trong điều trị bổ trợ hạn chế. Có khoảng 30 - 40% bệnh nhân UTĐT giai đoạn II sau phẫu thuật đơn thuần có tái phát tại chỗ hoặc di căn xa, nguyên nhân được cho là do các tổn thương vi di căn xuất hiện tại thời điểm phẫu thuật.² Nhiều nghiên cứu trên Thế giới đã thực hiện để đánh giá lợi ích của hóa chất bổ trợ trong UTĐT giai đoạn II. Thử nghiệm QUASAR (2007), so sánh điều trị bổ trợ Fluorouracil kết hợp với Leucovorin có hoặc không có Levamisole so với phẫu thuật triệt căn đơn thuần trên bệnh nhân ung thư đại

trực tràng (71% UTĐT, 91% UTĐT giai đoạn II), kết quả nghiên cứu cho thấy điều trị hóa chất bổ trợ giúp giảm nguy cơ tái phát bệnh 22%, giảm nguy cơ tử vong 18%.³ Nghiên cứu ACCENT (2009), trong số gần 6900 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II hóa trị bổ trợ dựa trên nền tảng Fluoropyrimidine cải thiện thời gian sống thêm 8 năm là 5% ($p = 0,026$).⁴ Ngoài ra, kết quả của một phân tích gộp thực hiện năm 2020 thấy rằng điều trị hóa chất cải thiện đáng kể thời gian sống thêm toàn bộ ($p < 0,001$) và thời gian sống thêm không bệnh ($p = 0,002$) ở phân nhóm UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao sau phẫu thuật.⁵ Theo khuyến cáo hiện hành của Mạng lưới Ung thư Quốc gia Mỹ, Hiệp hội Ung thư Y tế Châu Âu, Bộ Y tế Việt nam, hiện nay có nhiều phác đồ đã được áp dụng trong điều trị bổ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II như Capecitabine, FUFA, XELOX, FOLFOX... Phác đồ bổ trợ bằng capecitabine đơn trị được áp dụng khá phổ biến trên lâm sàng Việt Nam do

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thu Hương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenhuong.onc@gmail.com

Ngày nhận: 28/07/2024

Ngày được chấp nhận: 12/08/2024

tính thuận tiện và hiệu quả cao, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị của phác đồ trên ung thư đại tràng giai đoạn II. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị của capecitabine trên nhóm riêng biệt này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Gồm 96 bệnh nhân chẩn đoán ung thư đại tràng giai đoạn II (pT3,4N0M0) nguy cơ cao được phẫu thuật triệt căn và điều trị bổ trợ bằng phác đồ hóa chất Capecitabine đơn trị tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều trong thời gian từ tháng 1/2016 đến tháng 12/2019, thể trạng chung tốt (ECOG 0-2), chưa điều trị hoá chất, miễn dịch hay xạ trị trước đó, chức năng gan thận, tuỷ xương trong giới hạn cho phép điều trị hoá chất. Chúng tôi loại trừ các trường hợp có ung thư khác kèm theo, không phân biệt được vị trí u giữa đại tràng sigma và trực tràng, mắc các bệnh nội khoa trầm trọng có nguy cơ tử vong gần.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu trên 96 người bệnh tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ T1/2016 đến 12/2019.

Điều trị, đánh giá đáp ứng và theo dõi: Liệu capecitabine tiêu chuẩn là 1250 mg/m²/lần, uống 2 lần/ngày, ngày 1 - 14 (chu kì 21 ngày), được điều trị 4 - 8 chu chu kì. Đánh giá kết quả điều trị sau mỗi 4 chu kì điều trị hóa

chất, theo dõi 03 tháng/ lần sau khi kết thúc điều trị. Đánh giá kết quả sống thêm không bệnh (DFS - Disease free survival), sống thêm toàn bộ (OS - Overall survival) tại thời điểm 5 năm theo Kaplan Meier. Đánh giá mối liên quan của một số yếu tố như tuổi, tình trạng tắc ruột, giai đoạn, xâm lấn mạch-thần kinh, CEA, số hạch phẫu tích, số lượng yếu tố nguy cơ, hình thức phẫu thuật và thời gian bắt đầu điều trị hóa chất.

Biến số, chỉ số nghiên cứu

Thu thập các đặc điểm người bệnh nghiên cứu bao gồm: tuổi, giới, chỉ số toàn trạng theo ECOG, giai đoạn bệnh theo AJCC phiên bản 8, các yếu tố nguy cơ cao, thời gian từ khi phẫu thuật đến khi điều trị hóa chất, liều thuốc khởi điểm, số chu kỳ điều trị, thời gian tái phát, thời gian sống.

Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. So sánh, kiểm định sự khác biệt giữa các biến định tính giữa 2 nhóm bằng test χ^2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$. Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan Meier có kiểm định Log rank test.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học trường ĐHYHN, số quyết định 5073/QĐ-ĐHYHN ngày 18/8/2022.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm người bệnh nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm người bệnh nghiên cứu

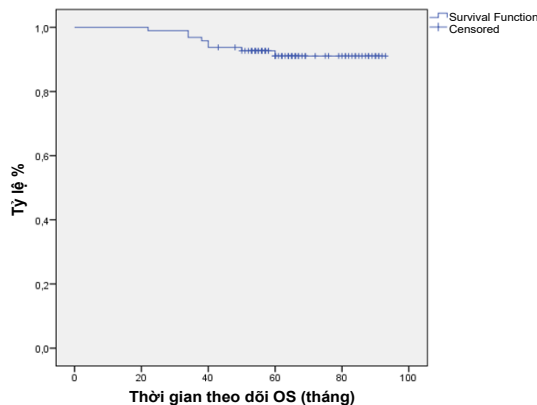
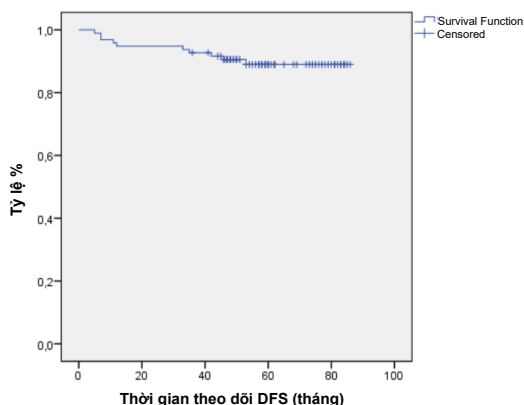
Đặc điểm (n = 96)	Số bệnh nhân	%
<i>Tuổi</i>		
Trung bình	56,5	
≥ 60 tuổi	40	41,7

Đặc điểm (n = 96)	Số bệnh nhân	%
Giới		
Nam	50	51
Nữ	46	49
ECOG		
0	53	55,0
1	31	32,0
2	12	13,0
Giai đoạn bệnh		
IIA	43	44,8
IIB	47	49,0
IIC	6	6,2
Các yếu tố nguy cơ cao* (không tính T4)		
0	27	27,9
1	53	55,8
≥ 2	6	16,3
Thời gian từ khi phẫu thuật đến khi điều trị hoá chất		
< 4 tuần	64	66,7
4 - 8 tuần	32	33,3
Liều thuốc (% liều chuẩn)		
80 - 85%	53	55,2
85 - 90%	20	20,8
≥ 90%	23	24,0
Số chu kỳ điều trị hoá chất		
8 chu kỳ	93	96,8
4 - 7 chu kỳ	3	3,2

*Yếu tố nguy cơ cao: u T4, số lượng hạch kiểm tra giải phẫu bệnh dưới 12, xâm nhập mạch máu/ bạch huyết/thần kinh, thể kém biệt hóa hoặc không biệt hóa/ chế nhày, biến chứng do u như thủng ruột hoặc tắc ruột, có hiện tượng nảy chồi u, diện cắt dương tính

Tuổi cao trên 60 chiếm 41,7%. Đa số người bệnh điều trị hoá chất sau mổ dưới 4 tuần (66,7%), 55,2% liều thuốc 80 - 85% liều chuẩn, 96,8% hoàn thành đủ 8 chu kỳ điều trị.

2. Kết quả điều trị



Biểu đồ 1. Biểu đồ sống thêm theo Kaplan Meier

Bảng 2. Kết quả DFS, OS tại thời điểm 5 năm

Kết quả	
Thời gian theo dõi trung vị (tháng)	60,6 (CI 95%: 22 - 79)
DFS 5 năm (%)	89,5
OS 5 năm (%)	91,1

Thời gian theo dõi trung vị 60,6 tháng. Tỷ lệ DFS 5 năm 89,5%, OS 5 năm 91,9%.

3. Mối liên quan giữa một số yếu tố với thời gian sống thêm

Bảng 3. Liên quan một số yếu tố với DFS, OS tại thời điểm 5 năm trong phân tích đơn biến

Yếu tố	Phân tích đơn biến DFS		Phân tích đơn biến OS	
	% DFS 5 năm	p	% OS 5 năm	p
Tuổi	≤ 40	100,0%	100,0%	0,476
	> 40	88,9%	90,6%	
Tắc ruột	Có	81,8%	90,9%	0,961
	Không	90,6%	91,1%	
Giai đoạn	IIA	93,1%	92,1%	0,05
	IIB	89,2%	93,6%	
	IIC	66,7%	66,7%	
Số hạch kiểm tra giải phẫu bệnh	≥ 12	92,9%	96,0%	0,064
	< 12	87,0%	87,0%	
CEA trước điều trị hóa chất	≥ 5 ng/ml	88,3%	90,6%	0,863
	< 5 ng/ml	90,0%	92,3%	

Yếu tố		Phân tích đơn biến DFS		Phân tích đơn biến OS	
		% DFS 5 năm	p	% OS 5 năm	p
<i>Xâm nhập mạch máu, mạch bạch huyết, thần kinh</i>	Có	66,7%	0,047	66,7%	0,014
	Không	91,0%		92,7%	
<i>Số lượng yếu tố nguy cơ (trừ T4)</i>	0	100,0%	0,04	100,0%	0,037
	1	95,8%		94,7%	
	2	71,4%		71,4%	
<i>Hình thức phẫu thuật</i>	Nội soi	96,6%	0,149	96,6%	0,254
	Mở mở	86,5%		89,6%	
<i>Thời gian bắt đầu hóa chất sau phẫu thuật</i>	≤ 4 tuần	89,1%	0,804	92,2%	0,804
	4 - 8 tuần	90,6%		89,5%	

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy tình trạng xâm nhập mạch máu, mạch bạch huyết, thần kinh; có từ 2 yếu tố nguy cơ trở lên, giai đoạn IIC là các yếu tố liên quan đến tỷ lệ DFS 5 năm thấp hơn ở nhóm nghiên cứu, sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê. Giai đoạn bệnh, tình trạng xâm nhập mạch máu, mạch bạch huyết, số lượng yếu tố nguy cơ cao là các yếu tố liên quan đến tỷ lệ OS 5 năm thấp hơn trong nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 4. Mô hình hồi quy đa biến COX đánh giá các yếu tố liên quan tới DFS, OS 5 năm

Yếu tố	DFS 5 năm		OS 5 năm	
	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Giai đoạn bệnh IIB	1,755 (0,417 - 7,39)	0,443	1,755 (0,417 - 7,39)	0,736
Giai đoạn bệnh IIC	6,977 (0,884 - 55,06)	0,065	6,977 (0,884 - 55,06)	0,009
Xâm nhập mạch máu, thần kinh	5,209 (1,022 - 26,545)	0,047	5,209 (1,022 - 26,545)	0,027
Tắc ruột	1,401 (0,224 - 8,767)	0,718	1,401 (0,224 - 8,767)	0,349
Số hạch kiểm tra giải phẫu bệnh	2,005 (0,506 - 7,495)	0,322	2,005 (0,506 - 7,495)	0,076

Tình trạng xâm nhập mạch máu, mạch bạch huyết, thần kinh có mối liên quan đến giảm tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm. Giai đoạn IIC và tình trạng xâm nhập mạch máu, mạch bạch huyết, thần kinh là các yếu tố liên quan độc lập

tới kết quả sống thêm toàn bộ 5 năm.

IV. BÀN LUẬN

Với thời gian theo dõi trung vị 63,5 tháng, 10 người bệnh tái phát tại chỗ và di căn xa

(10,42%), tỷ lệ DFS 5 năm của đối tượng nghiên cứu là 89,5%, OS 5 năm là 91,1%. Kết quả DFS 5 năm trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác, thử nghiệm SACURA cho DFS 5 năm ở nhóm điều trị hỗ trợ là 80,2%, Joen và cộng sự cho thấy DFS 3 năm ở giai đoạn II là 84,6%, nghiên cứu MOSAIC cho kết quả DFS 5 năm là 80,1%.⁶⁻⁸ Khi tiến hành phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến sống thêm không bệnh: tình trạng xâm nhập mạch bạch huyết, thần kinh và có từ 2 yếu tố nguy cơ trở lên cho thấy tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm thấp hơn đáng kể so với nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Mô hình hồi quy đa biến COX cũng chỉ ra mối liên quan giữa tình trạng xâm nhập mạch máu, thần kinh với tỷ lệ DFS 5 năm. Kết quả nghiên cứu cho thấy các yếu tố khác như tắc ruột, số hạch kiểm tra giải phẫu bệnh không có mối liên quan đến thời gian sống thêm không bệnh.

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm giai đoạn II nguy cơ cao trong nghiên cứu của Jeon H.J và cộng sự đạt 90% với phác đồ FOLFOX.⁷ Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với thử nghiệm SACURA.⁶ Tỷ lệ OS 5 năm của nhóm điều trị UFT là 94,5%. Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau về đặc điểm bệnh nhân giữa 2 nhóm nghiên cứu. Tỷ lệ giai đoạn IIA trong thử nghiệm là 84,5% cao hơn so với nghiên cứu chúng tôi là 44,8%.⁶ Khi tiến hành phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến sống thêm không bệnh: giai đoạn bệnh, có từ 2 yếu tố nguy cơ trở lên và tình trạng xâm nhập mạch bạch huyết, thần kinh cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm thấp hơn đáng kể so với nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Mô hình hồi quy đa biến COX cũng chỉ ra rằng giai đoạn bệnh IIC và tình trạng xâm nhập mạch máu, thần kinh có mối liên quan đến giảm tỷ lệ OS 5 năm.

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng xấu trong

UTĐT giai đoạn II. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm giai đoạn IIA là 92,1%, giai đoạn IIB là 93,6%, giai đoạn IIC là 66,7% ($p = 0,05$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tác giả Kumar.A và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu trên 1697 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II từ năm 1999 - 2008 với mục tiêu so sánh kết quả hóa trị hỗ trợ giữa nhóm nguy cơ cao và nhóm nguy cơ thấp. Nghiên cứu này cho thấy hóa chất hỗ trợ sau phẫu thuật mang lại lợi ích cho nhóm bệnh nhân nguy cơ cao, chủ yếu bệnh nhân có khối u giai đoạn T4.⁹ Nghiên cứu của Babcock chứng minh rằng những bệnh nhân có 2 yếu tố nguy cơ cao trở lên có khả năng sống sót thấp hơn so với những bệnh nhân có một yếu tố nguy cơ. Hóa chất hỗ trợ có liên quan đến cải thiện sống thêm ở những bệnh nhân giai đoạn T4 hoặc kết hợp T4 và các yếu tố nguy cơ khác.¹⁰

V. KẾT LUẬN

Trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II bằng capecitabine, yếu tố ảnh hưởng độc lập đến kết quả DFS 5 năm là tình trạng xâm nhập mạch máu và thần kinh, yếu tố ảnh hưởng độc lập đến kết quả OS 5 năm là giai đoạn IIC và tình trạng xâm nhập mạch máu và thần kinh.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo, phòng kế hoạch tổng hợp, các khoa điều trị tại Bệnh viện K đã tạo mọi điều kiện giúp chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Freddie Bray BSc, Mathieu Laversanne, Hyuna Sung, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-263
2. Vi Trần Doanh. Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ di căn xa của ung thư đại trực tràng

điều trị tại bệnh viện K từ 2003 - 2004. *Tạp chí Y học thực hành*. 2005;520.

3. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomised study. *Lancet*. 2007;370(9604):2020-9.

4. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: Observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):872-7.

5. Zhang C, Yin S, Tan Y, et al. Patient Selection for Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage II Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Oncol*. 2020;43(4):279-87.

6. Matsuda C, Ishiguro M, Teramukai S, et al. A randomised-controlled trial of 1-year adjuvant chemotherapy with oral tegafur-uracil versus surgery alone in stage II colon cancer:

SACURA trial. *Eur J Cancer*. 2018;96:54-63.

7. Jeon HJ, Woo JH, Lee HY, et al. Adjuvant Chemotherapy Using the FOLFOX Regimen in Colon Cancer. *J Korean Soc Coloproctol*. 2011;27(3):140-6.

8. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4176-87.

9. Kumar A, Kennecke HF, Renouf DJ, et al. Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer: Outcomes in Stage II Colon Cancer. *Cancer*. 2015;121(4):527-34.

10. Babcock BD, Aljehani MA, Jabo B, et al. High-Risk Stage II Colon Cancer: Not All Risks Are Created Equal. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1980-5.

Summary

FACTORS RELATED TO THE OUTCOMES OF ADJUVANT CAPECITABIN MONOTHERAPY FOR HIGH-RISK STAGE II COLON CANCER

The study aimed to evaluate factors related to the outcome of adjuvant capecitabine monotherapy for high-risk stage II colon cancer. We conducted a retrospective study on 96 patients with high-risk stage II colon cancer who underwent radical surgery and adjuvant treatment with capecitabine at K Hospital from 2016 to 2019. The median follow-up time was 60.6 months, the 5-year DFS and OS rates were 89.5% and 91.1%, respectively. Survival decreased gradually according to stage IIA, IIB, IIC (5 years DFS rates were 93.1%, 89.2%, 66.7%, respectively; $p = 0.115$) (5 years OS rates were 92.1%, 93.6% and 66.7%, respectively; $p = 0.05$). 5 years DFS, OS rates were worse in the group with vascular and nerve invasion (DFS: 66.7% vs 91%, $p = 0.047$; OS: 66.7% vs 92.7%, $p = 0.014$). The more high-risk factors, the worse the prognosis, DFS and OS according to 0, 1, 2 high risk factors were 100%, 95.8%, 71.4% and 100%, 94.7%, 71.4% ($p < 0.05$). Multivariate analysis showed that stage IIC and neurovascular invasion were 2 independent prognostic factors for OS outcome.

Keywords: Capecitabine, adjuvant, colon cancer, risk factors.