

ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN VÀ MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ MFOLFOXIRI + BEVACIZUMAB ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRÀNG GIAI ĐOẠN DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Mai Thị Kim Ngân^{1,2}, Nguyễn Văn Hùng^{1,2}, Trịnh Lê Huy^{1,2}
Nguyễn Đình Đạt², Nguyễn Thị Doanh² và Trần Lý Linh^{2,✉}

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Ung thư đại tràng là một trong những bệnh ung thư phổ biến ở Việt Nam. Điều trị nền tảng cho bệnh nhân ung thư đại tràng di căn là hoá chất kết hợp thuốc điều trị đích. Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc trên 44 bệnh nhân ung thư đại tràng di căn được điều trị bước một bằng phác đồ mFOLFOXIRI + Bevacizumab tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 12/2023 đến hết tháng 10/2024 nhằm đánh giá tính an toàn của phác đồ. Kết quả nghiên cứu cho thấy: trong 44 bệnh nhân nhận tổng số 254 chu kì điều trị hoá chất, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là chán ăn, phần lớn ở độ 1,2 chiếm 48,8%; tác dụng phụ độ 3,4 hay gặp nhất là hạ bạch cầu trung tính chiếm 3,9%; không có bệnh nhân nào tử vong do tác dụng không mong muốn của phác đồ mFOLFOXIRI + Bevacizumab trong điều trị bệnh nhân ung thư đại tràng di căn tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Từ khóa: Ung thư đại tràng di căn, bevacizumab, mFOLFOXIRI, tác dụng không mong muốn.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại tràng là một trong những bệnh ung thư phổ biến với tỷ lệ mắc ở Việt Nam và trên thế giới ngày càng tăng. Theo số liệu thống kê của GLOBOCAN 2022, tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng đứng vị trí thứ 5 trong các bệnh ung thư với tỷ lệ mắc và đứng hàng thứ 6 với tỷ lệ tử vong.¹ Các thuốc 5-FU, Oxaliplatin, Irinotecan, Leucovorin, các thuốc điều trị đích đang ngày càng phổ biến và được chỉ định điều trị ung thư đại tràng di căn trong những năm gần đây. Phác đồ 3 thuốc kết hợp với thuốc đích được chứng minh có hiệu quả cao hơn về đáp ứng điều trị và kéo dài thời gian bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm

toàn bộ so với phác đồ 2 thuốc hóa chất trong nhiều nghiên cứu.^{2,3} Tỷ lệ gặp các độc tính độ 3,4 cũng cao hơn ở nhóm dùng phác đồ 3 thuốc FOLFOXIRI.^{1,4} Các biến chứng như (hạ bạch cầu, tiêu chảy) nhiều hơn do thêm vào hoá chất Irinotecan.⁵ Nghiên cứu pha 2 đánh giá tác dụng của FOLFOXIRI và Bevacizumab của Katsunori và cộng sự cho thấy độc tính độ 3, 4 xuất hiện ở 10% bệnh nhân: Hạ bạch cầu (65,2%), sốt hạ bạch cầu (26,1%), hạ bạch cầu trung tính (23,9%), buồn nôn (10,9%), nôn (10,9%) và tiêu chảy (10,9%).⁶ Chính vì vậy, trong thực hành lâm sàng hiện nay, các bác sĩ ung thư còn e ngại sử dụng phác đồ 3 thuốc đặc biệt khi phối hợp với thuốc điều trị đích. Phác đồ 3 thuốc biến đổi liều mFOLFOXIRI, áp dụng ở một số nước châu Á, được ghi nhận có hiệu quả điều trị tương tự liệu chuẩn và tỉ lệ các tác dụng phụ không mong muốn thấp hơn nhiều.^{7,8}

Tác giả liên hệ: Trần Lý Linh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranlylinh.md@gmail.com

Ngày nhận: 21/02/2025

Ngày được chấp nhận: 21/03/2025

Tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội chưa có nghiên cứu nào về tính an toàn của phác đồ này, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: Đánh giá các tác dụng không mong muốn của phác đồ mFOLFOXIRI + Bevacizumab trên nhóm bệnh nhân ung thư đại tràng di căn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu: 44 bệnh nhân ung thư đại tràng di căn được điều trị bước một phác đồ mFOLFOXIRI + Bevacizumab tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 12/2023 đến hết tháng 10/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán xác định là ung thư đại tràng giai đoạn IV có bằng chứng mô bệnh học là ung biểu mô tuyến của đại tràng.

- ECOG 0-2.

- Được điều trị bước 1 bằng phác đồ mFOLFOXIRI + Bevacizumab.

- Được đánh giá đầy đủ bằng các xét nghiệm trước điều trị: công thức máu, sinh hoá máu cơ bản.

- Không có tiền sử điều trị hoá chất.

- Bệnh nhân có đủ hồ sơ lưu trữ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Mắc ung thư thứ hai.

- Mắc các bệnh mạn tính hoặc cấp tính trầm trọng có khả năng gây tử vong trong thời gian ngắn.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc.

Thời gian, địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 12/2023 đến tháng 10/2024 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Quy trình tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Lập bệnh án nghiên cứu và lựa chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn nghiên cứu.

Bước 2: Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ trong nghiên cứu là mFOLFOXIRI + Bevacizumab.

+ Irinotecan 150 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.

+ Oxaliplatin 85 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.

+ Leucovorin 300 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.

+ Fluorouracil 2400 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 2.

+ Bevacizumab 5 mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1.

+ Chu kì 14 ngày, thời gian truyền 1 chu kì kéo dài 3 ngày.

Bước 3: Ghi nhận tác dụng phụ trước mỗi đợt điều trị hóa chất tiếp theo dựa trên các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm bằng bộ câu hỏi đã soạn sẵn.

Bước 4: Đánh giá các tác dụng phụ theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0: tác dụng phụ trên lâm sàng, huyết học, chức năng gan, thận.

Bước 5: Xử lý số liệu.

Nội dung nghiên cứu

- Ghi nhận tác dụng phụ trước mỗi đợt điều trị hóa chất tiếp theo dựa trên các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm bằng bộ câu hỏi đã soạn sẵn.

- Đánh giá tác dụng phụ của phác đồ trên huyết học: Hạ bạch cầu tổng, bạch cầu trung tính, huyết sắc tố, tiểu cầu.

- Đánh giá tác dụng phụ của phác đồ trên chức năng gan, thận: Xét nghiệm định lượng SGOT, SGPT, Creatinin.

- Một số tác dụng phụ trên lâm sàng: viêm miệng, chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, độc tính thần kinh ngoại vi, rụng tóc, hội chứng bàn tay bàn chân.

- Mức độ ảnh hưởng của các tác dụng phụ tới liệu trình điều trị.

Bảng 1. Phân mức độ tác dụng phụ theo tiêu chuẩn của WHO trên huyết học và chức năng gan, thận⁹

STT	Tác dụng phụ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
1	<i>Hạ BC tổng (G/L)</i>	≥ 4	3 - 3,9	2 - 2,9	1 - 1,9	< 1
2	<i>Hạ BCTT (G/L)</i>	≥ 2	1,5 - 1,9	1 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
3	<i>Hạ TC (G/L)</i>	150 - 300	75 - 150	50 - 74,9	25 - 49,9	< 25
4	<i>Huyết sắc tố (g/L)</i>	≥ 120	100 - 120	80 - 99	65 - 79	< 65
5	<i>SGOT(U//37°C)</i>	BT	< 2,5 lần BT	2,6 - 5 lần BT	5,1 - 20 lần BT	> 20 lần BT
6	<i>SGPT(U//37°C)</i>	BT	< 2,5 lần BT	2,6 - 5 lần BT	5,1 - 20 lần BT	> 20 lần BT
7	<i>Creatinin (mmol/l)</i>	BT	< 1,5 lần BT	1,5 - 3 lần BT	3,1 - 6 lần BT	> 6 lần BT

Bảng 2. Phân độ một số tác dụng phụ trên lâm sàng theo tiêu chuẩn CTCAE 5¹⁰

STT	Tác dụng phụ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
1	Viêm miệng	Không chứng chứng cần	Không có hoặc nhẹ can thiệp	Đau hoặc loét mức độ trung bình không cản trở ăn qua đường miệng đường miệng nhưng cần điều chỉnh chế độ ăn	Đau nhiều, cản trở qua đường miệng	Đe dọa tính mạng, phải can thiệp cấp cứu
2	Chán ăn	Không	Nhẹ	Khó ăn	Không thể ăn được	Đe dọa tính mạng
3	Buồn nôn	Chán ăn không quen	Ăn nhưng thay đổi thời ăn uống	Ăn kém không hiện mất nước, suy dinh dưỡng	Ăn uống không đảm bảo năng lượng, có chỉ định nhập viện	
4	Nôn	Không	1 lần/ngày	2 - 5 lần/ngày	6 - 10 lần/ngày	> 10 lần/ngày
5	Tiêu chảy	Không	2 - 3 lần/ngày	4 - 6 lần/ngày, chuột rút mức nhẹ	7 - 9 lần/ngày, đại tiện són hoặc chuột rút mức độ nặng	≥ 10 lần/ngày đại tiện máu đại thể

STT	Tác dụng phụ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
6	Độc tính thần kinh ngoại vi	Không	Dị cảm nhẹ hoặc giảm phần xạ gần xương	Dị cảm trung bình, giảm nhẹ hoặc giảm trung bình cảm giác sâu	Dị cảm nặng gây ảnh hưởng đến chức năng, giảm cảm giác sâu	
7	Rụng tóc		Rụng < 50% tóc, không nhận ra khi nhìn từ xa	Rụng ≥ 50% tóc, nhìn rõ sự khác biệt		
8	Hội chứng bàn tay bàn chân	Bình thường	Không hoặc rối loạn cảm giác nhẹ, ban đỏ nhẹ	Rối loạn cảm giác nhẹ, ban đỏ nặng hoặc sưng da	Rối loạn cảm giác kèm đau, ban đỏ nặng hoặc bong vảy, phỏng rộp hoặc loét	

Quản lý và phân tích số liệu

Quản lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 23.0. Thống kê mô tả các biến số, chỉ số nghiên cứu.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định số 1099/BB-HĐĐĐ ngày 19 tháng 12 năm 2023.

III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu được tiến hành trên tổng số 44 bệnh nhân. Tuổi trung bình là $60,25 \pm 2,3$. Giới nam chiếm 62,5%. Các bệnh nhân được đánh giá ECOG 0 chiếm 34,1% và ECOG 1 chiếm 65,9%.

Bảng 3. Tác dụng phụ trên huyết học qua 254 chu kỳ điều trị

Các chỉ số	Tác dụng phụ				Tổng số (%)
	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 (%)	Độ 4 (%)	
Hạ bạch cầu	12,6	5,5	0,8	0	18,9
Hạ BCTT	12,6	8,7	3,1	0,8	25,2
Hạ tiểu cầu	2,4	0	0	0	2,4
Hạ HST	33,1	4,7	0	0	37,8

Trong 254 chu kỳ, độc tính hạ huyết sắc tố gặp nhiều nhất 37,8% trong đó chủ yếu ở mức độ nhẹ (độ 1, 2). Độc tính hạ bạch cầu trung tính gặp nhiều thứ hai với tỷ lệ 25,2%, chỉ có

3,9% ở mức độ 3 và 4. Có 18,9% số chu kỳ điều trị xuất hiện hạ bạch cầu tổng. Độc tính hạ tiểu cầu rất ít chỉ 2,4%. Không có biểu hiện hạ tiểu cầu mức độ nặng.

Bảng 4. Tác dụng phụ chung trên chức năng gan - thận qua 254 chu kỳ điều trị

Các chỉ số	Tác dụng phụ				Tổng số (%)
	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 (%)	Độ 4 (%)	
SGOT	9,4	1,6	0	0	11
SGPT	8,7	1,6	0	0	10,2
Creatinin	0,8	0	0	0	0,8

Độc tính trên gan gặp với tỷ lệ thấp: 11% số chu kỳ có tăng SGOT. Tăng men gan SGOT, SGPT độ 1 tương ứng là 9,4% và 8,7%, độ 3 và

4 không gặp trường hợp nào. Độc tính trên thận hầu như không gặp, chỉ chiếm 2 chu kỳ trong tổng số 254 chu kỳ.

Bảng 5. Tác dụng phụ trên lâm sàng qua 254 chu kỳ điều trị

Các chỉ số	Tác dụng phụ				Tổng số (%)
	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 (%)	Độ 4 (%)	
Viêm miệng	17,3	0,8	0	0	18,1
Chán ăn	46,5	2,4	0	0	48,8
Buồn nôn	36,2	9,4	0	0	45,7
Nôn	13,4	18,1	3,1	0	34,6
Tiêu chảy	5,5	1,6	0,8	0	7,9
Độc TKNV	8,4	0,8	0	0	10,2
Rụng tóc	7,1	0,8	0	0	7,9
HC bàn tay bàn chân	3,1	0	0	0	3,1

Chán ăn và buồn nôn là hai biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất (48,8% và 45,7%), toàn bộ ở mức độ nhẹ. Nôn gặp ở 34,6% chu kỳ, với 3,1% chu kỳ điều trị xuất hiện nôn ảnh hưởng đến ăn uống. Viêm miệng gặp ở 18,1% trường hợp, với hầu hết là triệu chứng nhẹ không cần can thiệp (độ 1). Độc tính thần kinh ngoại vi gặp ở 10,2% số chu kỳ, hầu hết ở mức độ dị cảm nhẹ không ảnh hưởng đến cảm giác. Có 7,9% số chu kỳ xuất hiện tiêu chảy, chỉ 2 chu kỳ xuất

hiện tiêu chảy độ 3. Rụng tóc và hội chứng bàn tay bàn chân gặp ở rất ít chu kỳ (7,9% và 3,1%), tất cả ở mức độ nhẹ.

IV. BÀN LUẬN

Khác biệt chính của phác đồ mFOLFOXIRI so với FOLFOXIRI tiêu chuẩn là giảm liều Irinotecan từ 165mg/m² xuống 150mg/m² và bỏ liều bolus của Fluorouracil.

Bảng 6. So sánh tần suất gặp các tác dụng phụ ở các nghiên cứu khác nhau

Chỉ số	Huy và cộng sự ⁸	JACCRO CC-11 ¹¹	Kobayashi và cộng sự ⁷	Nghiên cứu của chúng tôi
Phác đồ điều trị	FOLFOXIRI	mFOLFOXIRI + Bevacizumab	mFOLFOX-IRI+thuốc đích	mFOLFOXIRI + Bevacizumab
Hạ BCTT	48,9	84,1	/	25,2
Hạ BC (độ 3, 4)	29,4	28,6	58,3	0,8
Hạ HST	8,3	50,8	17	37,8
Buồn nôn/nôn	18,3	76,2	17	45,7
Độc tính TKNV	5	90,5	50	10,2

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trên huyết học là hạ huyết sắc tố, đứng thứ hai là hạ bạch cầu hạt. Tương đồng với nghiên cứu của các tác giả khác như: nghiên cứu của Trịnh Lê Huy và cộng sự trên 39 bệnh nhân điều trị với phác đồ FOLFOXIRI liều chuẩn có tỷ lệ hạ bạch cầu hạt gặp nhiều nhất với tỷ lệ 48,9%, 29,4% xuất hiện độ 3 và 4.⁸ Nghiên cứu JACCRO CC-11 trên 63 bệnh nhân điều trị với phác đồ mFOLFOXIRI + Bevacizumab cho thấy tỷ lệ gặp hạ bạch cầu hạt gặp ở 84,1%, độ 3 và 4 gặp ở 54% bệnh nhân.¹¹ Nghiên cứu của Kobayashi và cộng sự trên 12 bệnh nhân điều trị bằng phác đồ mFOLFOXIRI+thuốc đích có 58% bệnh nhân xuất hiện độc tính hạ bạch cầu độ 3.⁷ Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3,4 thấp hơn nhiều so với báo cáo về phác đồ FOLFOXIRI tiêu chuẩn có thể

do sự khác biệt về liều Irinotecan.

Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học hay gặp nhất là tăng men gan chiếm 11%, chủ yếu độ 1 (10,2%). Nghiên cứu của Trịnh Lê Huy cho thấy tăng men gan gặp với tỷ lệ cao hơn ở 52,5%, chủ yếu ở độ 1.

Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng thường gặp nhất là buồn nôn và nôn, tương đồng với các nghiên cứu khác. Có sự khác biệt về độc tính thần kinh ngoại vi ở nghiên cứu trên các bệnh nhân tại Việt Nam và các nghiên cứu quốc tế.

V. KẾT LUẬN

Từ những kết quả trên cho thấy phác đồ mFOLFOXIRI + Bevacizumab có tỷ lệ độc tính thấp, độc tính độ 3, 4 hay gặp nhất là hạ bạch cầu hạt. Đây là một phác đồ an toàn trong điều trị bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn IV.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, các bệnh nhân và đội ngũ y bác sĩ đã hỗ trợ nghiên cứu. Nghiên cứu không nhận tài trợ bên ngoài và không có xung đột lợi ích.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024; 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834.
2. Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C, et al. Triplet(FOLFOXIRI) versus doublet(FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017; 118: 54-62. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.08.006.
3. Baraniskin A, Buchberger B, Pox C, et al. Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2019; 106: 37-44. doi:10.1016/j.ejca.2018.10.009.
4. Ogata T, Satake H, Ogata M, et al. Safety and effectiveness of FOLFOXIRI plus molecular target drug therapy for metastatic colorectal cancer: A multicenter retrospective study. *Oncotarget*. 2019; 10(10): 1070-1084. doi:10.18632/oncotarget.26626.
5. Cremolini C, Loupakakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal

cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(13): 1306-1315. doi:10.1016/S1470-2045(15)00122-9.

6. Shinozaki K, Yamada T, Nasu J, et al. A phase II study of FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial chemotherapy for patients with untreated metastatic colorectal cancer: TRICC1414 (BeTRI). *Int J Clin Oncol*. 2021; 26(2): 399-408. doi:10.1007/s10147-020-01811-w.

7. Kobayashi K, Yamaguchi S, Ito S, et al. Efficacy and Safety of Modified FOLFOXIRI+α in the Treatment of Advanced and Recurrent Colorectal Cancer: A Single-center Experience. *Intern Med*. 2020; 59(10): 1239-1245. doi:10.2169/internalmedicine.3274-19.

8. Huy TL, Bui MH, Chu Dinh T, Xuyen HTH. Efficacy and Toxicity of Folfoxiri for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019; 7(24): 4244-4249. doi:10.3889/oamjms.2019.368.

9. Nahler G, ed. WHO-toxicity scale. In: (2009). *WHO-Toxicity Scale. In: Dictionary of Pharmaceutical Medicine. Springer, Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-211-89836-9_1474*. Vienna: Springer; 2009: 194-194. doi:10.1007/978-3-211-89836-9_1474.

10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017.

11. Sunakawa Y, Satake H, Usher J, et al. Dynamic changes in RAS gene status in circulating tumour DNA: a phase II trial of first-line FOLFOXIRI plus bevacizumab for RAS-mutant metastatic colorectal cancer (JACCRO CC-11). *ESMO Open*. 2022; 7(3): 100512. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100512.

Summary

EVALUATION OF THE SAFETY AND ADVERSE EFFECTS OF THE mFOLFOXIRI + BEVACIZUMAB REGIMEN IN THE TREATMENT OF METASTATIC COLON CANCER AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Colorectal cancer is one of the most common cancers in Vietnam. The cornerstone treatment for metastatic colon cancer patients is chemotherapy combined with targeted therapy. This study is a descriptive cross-sectional study with longitudinal follow-up conducted on 44 metastatic colon cancer patients receiving first-line treatment with the mFOLFOXIRI + Bevacizumab regimen at Hanoi Medical University Hospital from December 2023 to October 2024 to evaluate the safety of this regimen. The results showed that among 44 patients receiving a total of 254 chemotherapy cycles, the most common adverse event was anorexia, mostly at grades 1 and 2 (48.8%). The most frequent grade 3 and 4 toxicity was neutropenia (3.9%). Notably, no patient mortality due to adverse effects of the mFOLFOXIRI + Bevacizumab regimen in the treatment of metastatic colon cancer at Hanoi Medical University Hospital.

Keywords: Metastatic colon cancer, Bevacizumab, mFOLFOXIRI, adverse effects.