

TÁC DỤNG PHỤ CỦA ĐIỀU TRỊ DUY TRÌ BẰNG CAPECITABINE CÓ HOẶC KHÔNG PHỐI HỢP BEVACIZUMAB Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN

Hoàng Thị Cúc^{1,2,✉}, Trần Thắng², Trần Huy Thịnh¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Mục tiêu điều trị ung thư đại trực tràng di căn là kéo dài thời gian sống và giảm thiểu độc tính liên quan đến điều trị. Nghiên cứu nhằm mục đích đánh giá tác dụng phụ của điều trị duy trì bằng capecitabine có hoặc không phối hợp với bevacizumab trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn. Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc trên 148 bệnh nhân cho thấy: Tác dụng phụ mọi mức độ thường gặp nhất bao gồm hội chứng tay-chân 33,1%, tiêu chảy 16,9%, tăng huyết áp 13,5%. Duy trì bằng bevacizumab phối hợp capecitabine làm tăng tỷ lệ độc tính tăng huyết áp đáng kể so với capecitabine là 18,1% so với 5,6% ($p = 0,044$). Tăng huyết áp độ 3 - 4 là biến cố nghiêm trọng phổ biến nhất ở nhóm điều trị phối hợp, chiếm 6,4% so với 1,9% ở nhóm capecitabine đơn trị. Tuổi ≥ 65 là yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ xuất hiện độc tính độ 3 - 4, với OR = 4,006, CI 95%: 1,624 - 9,878, và $p = 0,003$.

Từ khoá: Điều trị duy trì, ung thư đại trực tràng di căn, capecitabine, bevacizumab, tác dụng không mong muốn.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của GLOBOCAN 2022, tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng (UTĐTT) đứng thứ 5 về tỷ lệ mắc và thứ 6 về tỷ lệ tử vong trong các loại ung thư.¹ Đối với bệnh nhân UTĐTT giai đoạn di căn, hóa trị phối hợp với thuốc điều trị đích là phương pháp điều trị chính nhằm kéo dài thời gian sống thêm và cải thiện chất lượng sống.² Tuy nhiên, việc điều trị đa hóa trị kéo dài sau khi đạt được đáp ứng vẫn còn nhiều tranh luận do lo ngại về độc tính tích lũy. Chính vì vậy, điều trị duy trì sau khi đạt được kiểm soát bệnh là chiến lược giúp củng cố hiệu quả của điều trị bước 1 đồng thời làm giảm tác dụng phụ liên quan đến hóa trị kéo dài.³ Trong đó, capecitabine đơn trị hoặc kết hợp với bevacizumab là những phác đồ duy trì đã chứng

minh hiệu quả và được áp dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Tuy vậy, cả capecitabine và bevacizumab đều có thể gây ra các tác dụng phụ đáng kể. Capecitabine là tiền chất của 5-fluorouracil thường gây hội chứng tay-chân, tiêu chảy, buồn nôn và mệt mỏi. Bevacizumab là kháng thể đơn dòng chống lại yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) có thể gây ra các biến cố nghiêm trọng như tăng huyết áp, protein niệu, xuất huyết và thủng đường tiêu hóa.^{4,5} Những tác dụng phụ này không chỉ làm giảm chất lượng sống mà còn liên quan đến giảm liều hoặc ngừng điều trị, từ đó ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị.

Mặc dù, một số nghiên cứu lâm sàng đã đánh giá hiệu quả và độ an toàn của phác đồ capecitabine có hoặc không phối hợp bevacizumab trong điều trị duy trì, nhưng dữ liệu về độc tính trong thực hành lâm sàng vẫn còn hạn chế. Bên cạnh đó, các yếu tố liên quan đến nguy cơ xuất hiện tác dụng phụ như tuổi, giới,

Tác giả liên hệ: Hoàng Thị Cúc

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: cuccuhoangbvk@gmail.com

Ngày nhận: 23/06/2025

Ngày được chấp nhận: 07/07/2025

đặc điểm di căn chưa được làm rõ. Một vấn đề lâm sàng quan trọng khác là liệu việc phối hợp capecitabine và bevacizumab có dẫn đến độc tính hiệp đồng bất lợi hay làm xuất hiện các tác dụng phụ mới so với capecitabine đơn trị hay không. Do đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá các tác dụng phụ không mong muốn trong điều trị duy trì bằng capecitabine đơn trị hoặc phối hợp với bevacizumab ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, đồng thời phân tích mối liên quan giữa đặc điểm bệnh nhân và nguy cơ xuất hiện độc tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến của đại trực tràng.

- Chỉ số toàn trạng ECOG 0-2.

- Bệnh nhân có bệnh đáp ứng hoặc ổn định sau điều trị bước 1 với phác đồ bevacizumab - CAPOX.

- Được điều trị duy trì bằng phác đồ capecitabine, có hoặc không kết hợp bevacizumab, tối thiểu trong 3 chu kỳ.

- Được đánh giá đầy đủ tác dụng phụ trên lâm sàng, huyết học và gan thận trong hồ sơ bệnh án.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mắc ung thư thứ 2 hoặc mắc các bệnh cấp tính, mạn tính có khả năng 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 12/2020 đến tháng 2/2025 tại Bệnh viện K.

Quy trình nghiên cứu

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

Bước 2: Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu được điều trị duy trì Capecitabine 1000 mg/m² uống 2 lần /ngày từ ngày 1 đến ngày 14 có hoặc không kết hợp Bevacizumab 7,5 mg/kg, pha truyền tĩnh mạch ngày thứ 1; chu kỳ mỗi 21 ngày. Điều trị duy trì được tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện tác dụng phụ không chấp nhận được.

Bước 3: Ghi nhận tác dụng phụ trước mỗi đợt điều trị hoá chất tiếp theo dựa trên các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm. Các tác dụng phụ thường gặp liên quan đến bevacizumab bao gồm tăng huyết áp, huyết khối, xuất huyết và thủng đường tiêu hóa; các tác dụng phụ đặc trưng của capecitabine bao gồm tiêu chảy, viêm niêm mạc miệng, hội chứng tay-chân và bệnh lý thần kinh ngoại vi. Độc tính huyết học được theo dõi thông qua công thức máu ngoại vi, và các rối loạn chức năng gan - thận được đánh giá bằng xét nghiệm sinh hóa máu trước mỗi chu kỳ điều trị. Các biến cố bất lợi trong quá trình điều trị duy trì được thu thập và phân loại theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư Quốc gia Mỹ (CTCAE phiên bản 5.0).⁶ Độc tính được chia thành 5 mức độ: độ 1 (nhẹ), độ 2 (trung bình), độ 3 (nặng), độ 4 (đe dọa tính mạng), và độ 5 (tử vong liên quan đến điều trị). Việc xử trí các biến cố được thực hiện theo nguyên tắc chung: tiếp tục theo dõi hoặc điều trị hỗ trợ triệu chứng ở mức độ 1-2; ngừng tạm thời và điều chỉnh liều khi độc tính đạt độ 2 kéo dài hoặc độ 3; ngừng điều trị vĩnh viễn trong các trường hợp độ 4 hoặc khi tái phát độc tính nghiêm trọng sau khi giảm liều. Các quyết định điều chỉnh liều hoặc ngừng thuốc được thực hiện bởi bác sĩ điều trị lâm sàng, dựa trên mức độ độc tính, đáp ứng điều trị và tình trạng toàn thân của bệnh nhân.

Bước 4: Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS phiên bản 26.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Sự khác biệt giữa các nhóm được đánh giá bằng kiểm định t của Student đối với các biến định lượng. Các biến phân loại được phân tích bằng kiểm định Chi-square hoặc kiểm định Fisher's exact khi cần thiết. Mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng và nguy cơ xuất hiện độc tính được đánh giá bằng mô hình hồi quy logistic nhị phân. Mức ý nghĩa thống kê được xác định là $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu là một nhánh của đề tài được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức y sinh của Trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định số 1766/ GCN-HMUIRB ngày 4/2/2025.

III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu thực hiện trên 148 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, được điều trị duy trì bằng phác đồ capecitabine đơn trị hoặc kết hợp với bevacizumab tại Bệnh viện K từ tháng 10/2020 đến tháng 5/2025. Chúng tôi thu được các kết quả như sau:

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Bevacizumab và capecitabine (n = 94)	Capecitabine đơn trị (n = 54)	p
Tuổi			
< 65	63 (67%)	32 (59,3%)	0,343
≥ 65	31 (33%)	22 (40,7%)	
Giới			
Nam	55 (58,5%)	30 (55,6%)	0,726
Nữ	39 (41,5%)	24 (44,4%)	
PS			
0	62 (66%)	32 (60,4%)	0,499
1	32 (34%)	21 (39,6%)	
Thời điểm di căn			
Di căn từ đầu	67 (71,3%)	41 (75,9%)	0,540
Tái phát di căn	27 (28,7%)	13 (24,1%)	
Vị trí u nguyên phát			
Đại tràng phải	24 (25,5%)	11 (20,4%)	0,133
Đại tràng trái	37 (39,4%)	15 (27,8%)	
Trực tràng	33 (35,1%)	28 (51,9%)	

Đặc điểm	Bevacizumab và capecitabine (n = 94)	Capecitabine đơn trị (n = 54)	p
Phẫu thuật cắt u nguyên phát			
Có	74 (78,7%)	47 (87%)	0,207
Không	20 (21,35)	7 (13%)	
Di căn gan			
Có	63 (67%)	34 (63%)	0,617
Không	31 (33%)	20 (37%)	
Số cơ quan di căn			
Di căn 1 cơ quan	33 (35,1%)	20 (37%)	0,86
Di căn từ 2 cơ quan	61 (64,9%)	34 (63%)	
CEA			
> 5	59 (62,8)	33 (61,1%)	0,13
≤ 5	35 (37,8)	21 (38,9%)	
Thể mô bệnh học			
UTBM tuyến	85 (90,4%)	47 (87%)	0,586
UTBM tuyến nhày	9 (9,6%)	7 (13%)	
Đáp ứng sau điều trị bước 1			
Đáp ứng	73 (77,7%)	42 (77,8%)	0,987
Bệnh ổn định	21 (22,3%)	12 (22,2%)	

Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 59,9 ± 11,2 tuổi, nhóm dưới 65 tuổi chiếm 64,2%. Tỷ lệ bệnh nhân nam cao hơn nữ là 57,4% so với 42,6%, phần lớn có chỉ số toàn trạng ECOG 0 chiếm 63,9%. Tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán di căn đồng thì là 73%, và phần lớn đã được cắt bỏ u nguyên phát chiếm 81,8%. Vị trí u nguyên phát phổ biến nhất là trực tràng 41,2%. Di căn gan là vị trí thường gặp nhất 65,5%. Có 64,2%

bệnh nhân có di căn từ hai cơ quan trở lên. Tỷ lệ có đáp ứng và ổn định sau điều trị bước 1 lần lượt là 77,7% và 22,3%. Có 54 bệnh nhân được duy trì bằng capecitabine đơn trị và 94 bệnh nhân được duy trì bằng bevacizumab kết hợp capecitabine. Khi so sánh đặc điểm giữa hai nhóm điều trị duy trì, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm bệnh nhân (với các giá trị p đều > 0,05).

Bảng 2. Tác dụng phụ mọi mức độ

Tác dụng phụ	Bevacizumab và capecitabine (n = 94)		Capecitabine (n = 54)		p
	n	%	n	%	
Hội chứng tay-chân	31	33,0	18	33,3	1,0
Tăng huyết áp	17	18,1	3	5,6	0,044
Tiêu chảy	15	16,0	10	18,5	0,82
Viêm miệng	10	10,6	5	9,3	1
Bệnh lý thần kinh ngoại vi	16	17,0	8	14,8	0,819
Huyết khối	1	1,1	0	0,0	1,0
Thủng tiêu hoá	1	1,1	0	0,0	1,0
Chảy máu	1	1,1	0	0,0	1,0
Huyết sắc tố	12	12,8	6	11,1	1,0
Giảm BCTT	7	7,4	4	7,4	1,0
Hạ tiểu cầu	5	5,3	4	7,4	0,724
Tăng AST	12	12,8	5	9,3	0,601
Tăng ALT	10	10,6	4	7,4	0,576
Tăng bilirubine	6	6,4	4	7,4	1,0

Các tác dụng phụ mọi mức độ thường gặp nhất bao gồm hội chứng tay-chân chiếm 33,1%, tăng huyết áp 13,5%, bệnh lý thần kinh ngoại vi 16,2%, tiêu chảy 16,9%, tăng men gan AST 11,5%, viêm miệng 10,1%. Tác dụng phụ độ 3 - 4 được ghi nhận ở 25 trường hợp, trong đó các biến cố nặng chủ yếu là tăng huyết áp, hội chứng tay-chân, và tiêu chảy. Không có trường hợp tử vong liên quan đến điều trị. Khi phân tích theo nhóm điều trị, tăng huyết áp là tác dụng phụ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm: 18,1% ở nhóm Bevacizumab và

Capecitabine so với 5,6% ở nhóm Capecitabine đơn trị ($p = 0,044$). Các tác dụng phụ khác như hội chứng tay-chân, tiêu chảy và bệnh lý thần kinh ngoại vi đều có tỷ lệ tương tự giữa hai nhóm. Độc tính huyết học (giảm bạch cầu trung tính, giảm hemoglobin, giảm tiểu cầu) và tăng bilirubin cũng xuất hiện với tỷ lệ thấp, tương tự ở cả hai nhóm. Một số biến cố nghiêm trọng như huyết khối, thủng tiêu hóa, và xuất huyết chỉ xuất hiện ở nhóm duy trì với bevacizumab. Có 23,6% bệnh nhân ghi nhận phải giảm liều capecitabine trong quá trình điều trị.

Bảng 3. Tác dụng phụ mức độ 3 - 4

Tác dụng phụ	Bevacizumab và capecitabine (n = 94)		Capecitabine (n = 54)		p
	n	%	n	%	
Tăng huyết áp	6	6,4	1	1,9	0,423
Huyết khối	1	1,1	0	0,0	1,0
Thủng tiêu hoá	1	1,1	0	0,0	1,0
Hội chứng tay-chân	5	5,3	4	7,4	0,724
Tiêu chảy	3	3,2	2	3,7	1,0
Giảm BCTT	1	1,1	1	1,9	1,0

Không có sự khác biệt về tần suất xuất hiện tác dụng phụ độ 3 - 4 giữa hai nhóm điều trị bevacizumab + capecitabine và capecitabine đơn trị. Tăng huyết áp độ 3 - 4 là biến cố nghiêm trọng phổ biến nhất ở nhóm điều trị phối hợp, chiếm 6,4% so với 1,9% ở nhóm capecitabine

đơn trị ($p = 0,423$). Hội chứng tay chân và tiêu chảy mức độ 3 - 4 tương tự giữa 2 nhóm. Các biến cố nghiêm trọng khác như huyết khối (1,1%), thủng tiêu hóa (1,1%) chỉ gặp ở nhóm duy trì bevacizumab.

Bảng 4. Tác dụng phụ độ 3 - 4 và một số yếu tố

Đặc điểm	OR	95% CI	p
Nhóm tuổi	4,006	1,624 - 9,878	0,003
Giới tính	0,796	0,315 - 2,017	0,631
ECOG	1,074	0,424 - 2,717	0,881
Số cơ quan di căn	1,158	0,449 - 2,986	0,761
Đáp ứng bước 1	0,449	0,160 - 1,258	0,128
Phác đồ duy trì	1,378	0,515 - 3,685	0,523

Phân tích hồi quy logistic nhị phân cho thấy tuổi ≥ 65 là yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ xuất hiện độc tính độ 3 - 4, với OR = 4,006, CI 95%: 1,624 - 9,878, và $p = 0,003$. Bệnh nhân ≥ 65 tuổi có nguy cơ xuất hiện độc tính nặng cao gấp 4 lần so với nhóm dưới 65 tuổi. Các đặc điểm khác khác như giới tính, chỉ số ECOG, đáp ứng bước 1, phác đồ duy trì có bevacizumab, và số cơ quan di căn không cho thấy mối liên

quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Điều trị duy trì trong ung thư đại trực tràng di căn đóng vai trò quan trọng trong việc kéo dài thời gian kiểm soát bệnh và giảm độc tính tích lũy so với hóa trị tấn công kéo dài. Tuy nhiên, việc sử dụng capecitabine đơn trị hoặc kết hợp với bevacizumab vẫn đi kèm với các tác dụng

phụ không mong muốn, với mức độ và tần suất khác nhau tùy thuộc vào phác đồ và đặc điểm người bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các tác dụng phụ trên lâm sàng thường gặp bao gồm: hội chứng tay-chân (33,1%), tăng huyết áp (13,5%), bệnh lý thần kinh ngoại vi (16,2%), tiêu chảy (16,9%), tăng men gan AST (11,5%) và viêm niêm mạc miệng (10,1%). Khi phân tích theo nhóm điều trị, tăng huyết áp là biến cố có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm: 18,1% ở nhóm bevacizumab kết hợp capecitabine so với 5,6% ở nhóm capecitabine đơn trị ($p = 0,044$). Tuy nhiên, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ độc tính độ 3 - 4 giữa hai nhóm. Tăng huyết áp độ 3 - 4 là biến cố nghiêm trọng phổ biến nhất trong nhóm điều trị phối hợp (6,4% so với 1,9% ở nhóm đơn trị). Một số tác dụng phụ nghiêm trọng như huyết khối, thủng tiêu hóa và xuất huyết chỉ xuất hiện ở nhóm sử dụng bevacizumab, song với tỷ lệ rất thấp (1,1%). Không có trường hợp tử vong nào liên quan đến điều trị được ghi nhận trong nghiên cứu. Nhìn chung, việc phối hợp bevacizumab với capecitabine trong điều trị duy trì không làm gia tăng các tác dụng phụ mang tính hiệp đồng của capecitabine, đồng thời không xuất hiện độc tính mới ngoài dự kiến. Phân tích hồi quy logistic nhị biến cho thấy tuổi ≥ 65 là yếu tố tiên lượng độc lập làm tăng nguy cơ xuất hiện độc tính độ 3 - 4, với odds ratio = 4,006 (KTC 95%: 1,624 - 9,878; $p = 0,003$). Điều này cho thấy bệnh nhân cao tuổi có nguy cơ gặp tác dụng phụ nặng cao gấp khoảng 4 lần so với nhóm dưới 65 tuổi.

Hội chứng tay-chân và tiêu chảy là các tác dụng phụ thường gặp khi điều trị với capecitabine. FOCUS4N là một thử nghiệm ngẫu nhiên pha III trên 254 bệnh nhân UTĐTT di căn đánh giá hiệu quả của điều trị duy trì capecitabine so với nhánh theo dõi.⁷ Tỷ lệ tác dụng phụ độ ≥ 2 như hội chứng tay-chân xảy

ra ở 26% bệnh nhân dùng capecitabine so với chỉ 3% ở nhóm theo dõi; tiêu chảy 23% so với 13%; và mệt mỏi 25% so với 12%. Đáng chú ý, các biến cố độ 3 - 4 hiếm gặp và không dẫn đến ngừng điều trị. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Hoàng Thị Cúc và cộng sự ghi nhận tỷ lệ hội chứng tay-chân độ 2 - 3 ở nhóm capecitabine đơn trị là 16,7%, chủ yếu được kiểm soát bằng điều chỉnh liều.⁸ Trong khi đó, nghiên cứu của Trần Thị Thúy và cộng sự sử dụng phác đồ capecitabine kết hợp bevacizumab ghi nhận tỷ lệ tác dụng phụ tương tự nhưng có xu hướng tăng nhẹ ở các bệnh nhân lớn tuổi hoặc có bệnh kèm theo.⁹ Nghiên cứu của Haller cho thấy có sự khác biệt rõ rệt về khả năng dung nạp fluoropyrimidine theo vùng địa lý: bệnh nhân tại Mỹ có tỷ lệ tác dụng phụ độ 3 - 4, giảm liều và ngừng điều trị cao hơn so với bệnh nhân ở châu Âu và đặc biệt là Đông Á.¹⁰

Bevacizumab là thuốc kháng VEGF có hiệu quả trong điều trị UTĐTT di căn nhưng cũng liên quan đến các biến cố mạch máu như tăng huyết áp, xuất huyết, huyết khối và chậm lành vết thương.⁴ Một số nghiên cứu như PRODIGE 9 và MACRO cũng cho thấy khi duy trì bằng bevacizumab làm tăng tỷ lệ biến cố tăng huyết áp hoặc protein niệu.^{4,11} Trong nghiên cứu PRODIGE 9, độc tính tăng huyết áp mức độ bất kỳ gặp ở 11,2% số bệnh nhân duy trì bằng bevacizumab, trong khi protein niệu được ghi nhận ở 6,4%. Tương tự, nghiên cứu MACRO cũng báo cáo tỷ lệ tăng huyết áp lên tới 15%, và protein niệu ở khoảng 10% trong nhóm dùng bevacizumab duy trì. Nghiên cứu CAIRO3 ghi nhận tỷ lệ độc tính từ độ 3 như tăng huyết áp là 24%, hội chứng tay-chân là 23%, và bệnh thần kinh ngoại vi 10%.¹²

Phân tích tổng hợp của Ma và cộng sự (2019) trên 9 thử nghiệm ngẫu nhiên pha III với 3121 bệnh nhân đã cung cấp dữ liệu rõ ràng về tính an toàn của các chiến lược điều trị duy trì dựa trên bevacizumab trong ung thư đại trực

tràng di căn.¹³ Kết quả cho thấy điều trị duy trì bằng phác đồ có bevacizumab giúp giảm đáng kể tỷ lệ gặp các tác dụng phụ độ 3 - 4 so với tiếp tục hóa trị tấn công. Tổng hợp dữ liệu cho thấy odds ratio (OR) chung là 0,57 (95% CI: 0,43 - 0,76; $p < 0,0001$), cho thấy nhóm duy trì có nguy cơ gặp độc tính nghiêm trọng thấp hơn 43% so với nhóm hóa trị liên tục. Cụ thể, các tác dụng phụ được cải thiện bao gồm: mệt mỏi (OR = 0,51; 95% CI: 0,39–0,66), giảm bạch cầu trung tính/sốt (OR = 0,58; 95% CI: 0,37 - 0,91), hội chứng bàn tay-chân (OR = 0,45; 95% CI: 0,29 - 0,67), buồn nôn/nôn (OR = 0,59; 95% CI: 0,37 - 0,95), và tiêu chảy (OR = 0,35; 95% CI: 0,12 - 0,97). Trong khi đó, tỷ lệ tăng huyết áp (OR = 1,12; 95% CI: 0,76 - 1,67) và bệnh lý thần kinh cảm giác (OR = 0,68; 95% CI: 0,25 - 1,85) không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Điều này cho thấy rằng phác đồ duy trì với bevacizumab phối hợp với fluoropyrimidine giúp giảm thiểu độc tính tích lũy, đặc biệt quan trọng ở những bệnh nhân cần cân bằng giữa hiệu quả và chất lượng sống.

V. KẾT LUẬN

Điều trị duy trì UTĐTT di căn bằng phác đồ capecitabine kết hợp bevacizumab làm tăng độc tính tăng huyết áp ở mọi mức độ so với capecitabine đơn trị. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tác dụng phụ độ 3 - 4 giữa hai nhóm điều trị. Nhóm tuổi cao từ 65 tuổi có nguy cơ xuất hiện độc tính độ 3 - 4 cao hơn so với nhóm tuổi dưới 65.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến Bệnh viện K, 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 Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834.

2. Hernandez Dominguez O, Yilmaz S, Steele SR. Stage IV Colorectal Cancer Management and Treatment. *J Clin Med.* 2023; 12(5): 2072. doi:10.3390/jcm12052072.

3. Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2020; 6(3): e194489. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4489.

4. Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, et al. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol.* 2018; 36(7): 674-681. doi:10.1200/JCO.2017.75.2931.

5. Luo HY, Li YH, Wang W, et al. Single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016; 27(6): 1074-1081. doi:10.1093/annonc/mdw101.

6. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP. Accessed June 19, 2025. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.

7. Adams RA, Fisher DJ, Graham J, et al. Capecitabine Versus Active Monitoring in Stable or Responding Metastatic Colorectal Cancer After 16 Weeks of First-Line Therapy: Results of the Randomized FOCUS4-N Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2021; 39(33): 3693-3704. doi:10.1200/JCO.21.01436.

8. Hoàng Thị Cúc, Trần Thắng, Hoàng Ngọc Tấn. Hiệu quả của capecitabine đơn chất trong điều trị duy trì ung thư đại trực tràng di căn tại bệnh viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022, Tập 515 Số 1.

9. Trần Thị Thuý, Vũ Hồng Thắng. Kết quả điều trị Capecitabine kết hợp bevacizumab trong ung thư đại tràng di căn. *Tạp chí Y học Thực hành*. 2019, số 1110 tháng 9/2019: 91-4.

10. Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, et al. Potential Regional Differences for the Tolerability Profiles of Fluoropyrimidines. *J Clin Oncol*. 2008; 26(13): 2118-2123. doi:10.1200/JCO.2007.15.2090.

11. Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, et al. First-Line XELOX Plus Bevacizumab Followed by XELOX Plus Bevacizumab or

Single-Agent Bevacizumab as Maintenance Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III MACRO TTD Study. *The Oncologist*. 2012; 17(1): 15-25. doi:10.1634/theoncologist.2011-0249.

12. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Lond Engl*. 2015; 385(9980): 1843-1852. doi:10.1016/S0140-6736(14)62004-3.

13. Ma H, Wu X, Tao M, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based maintenance therapy in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(50): e18227. doi:10.1097/MD.00000000000018227.

Summary

ADVERSE EFFECTS OF MAINTENANCE TREATMENT WITH CAPECITABINE WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

The primary goal in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) is to prolong survival while minimizing treatment-related toxicities. This study aimed to evaluate the adverse events associated with maintenance therapy using capecitabine with or without bevacizumab in patients with mCRC. A descriptive cross-sectional study with longitudinal follow-up was conducted on 148 patients. The most common treatment-related adverse events of any grade were hand-foot syndrome (33.1%), diarrhea (16.9%), and hypertension (13.5%). Notably, the incidence of hypertension was significantly higher in the capecitabine + bevacizumab group compared to the capecitabine monotherapy group (28.1% vs. 5.6%, $p = 0.044$). Grade 3 - 4 hypertension was the most frequently observed severe adverse event in the combination therapy group (6.4% vs. 1.9%). Age ≥ 65 years was identified as an independent risk factor for grade 3 - 4 toxicity, with an odds ratio (OR) of 4.006 (95% CI: 1.624–9.878, $p = 0.003$).

Keywords: Maintenance therapy, metastatic colorectal cancer, capecitabine, bevacizumab, adverse events.