

Đánh giá đặc điểm các biến cố bất lợi của một số phác đồ điều trị ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 giai đoạn 2015 - 2017

Evaluating the adverse events of some colorectal cancer regimens in 108 Military Central Hospital at the period of 2015 - 2017

Nguyễn Sơn Nam, Lê Thị Phương Thảo

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá các biến cố bất lợi (ADE) của một số phác đồ điều trị ung thư đại trực tràng theo mức độ độc tính, các phác đồ điều trị và chu kỳ điều trị. **Đối tượng và phương pháp:** Theo dõi 115 bệnh nhân ung thư đại trực tràng điều trị hóa chất chu kỳ 1 từ ngày 01/01/2015 đến ngày 31/12/2015, tiếp tục theo dõi các đợt điều trị tiếp theo đến ngày 31/12/2017. **Kết quả và kết luận:** Ghi nhận được 3.463 ADE, trung bình có 2,7 ADE/ đợt điều trị, xác định được 10 ADE có tỷ lệ gặp cao nhất. Các ADE ghi nhận được chủ yếu là độ 1 và độ 2, rất ít độ 3 và 4. Theo phác đồ điều trị, các biến cố buồn nôn, mệt mỏi thường gặp nhiều ở tất cả các phác đồ, tuy nhiên phác đồ FOLFOX4 có tỷ lệ gặp thấp nhất ($p < 0,05$). Theo chu kỳ điều trị, biến cố buồn nôn có tỷ lệ gặp cao nhất ở khoảng chu kỳ từ 10 - 12 (74,6%), thấp nhất ở khoảng chu kỳ 1 - 3 (48,1%) ($p < 0,05$). Các biến cố: Phản ứng tại vị trí tiêm, dị cảm và tăng AST gặp ở tất cả các khoảng chu kỳ và tỷ lệ gặp tăng lên ở các khoảng chu kỳ sau ($p < 0,05$).

Từ khóa: Biến cố bất lợi, ung thư đại trực tràng.

Summary

Objective: To evaluate the adverse drug events (ADE) basing on the toxicity levels of colorectal cancer patients at various cycles of their specific therapeutics regimens. **Subject and method:** From 1/1/2015 to 31/12/2015, 115 colorectal cancer patients were recruited and initiated their treatment with chemotherapies; level of toxicity were also recorded right upon the initiation of patients' first cycle of chemotherapies and continued until 31/12/2017. **Result and conclusion:** There were 3463 ADE recorded, with an average of 2.7 ADE per treatment, 10 out of the identified ADEs were noted with the highest incidence. ADEs were mostly categorized grade 1 and 2, only very of the identified ADE were graded 3 and 4. In details of individual therapeutics regimens, we saw that nausea and fatigue events were more common in all regimens, however, FOLFOX4 had the lowest incidence ($p < 0.05$). If look at the length of treatment cycle, we observed that the incidence of nausea was the highest in the cyclical range of 10 - 12 (74.6%); this adversity got the lowest incidence in cycles 1 - 3 (48.1%) ($p < 0.05$). Whereas the other adverse events like injection site reactions, paresthesias and elevated AST occurred at all cycles and increased incidence at subsequent cycles ($p < 0.05$).

Ngày nhận bài: 15/8/2018, ngày chấp nhận đăng: 22/8/2018

Người phản hồi: Lê Thị Phương Thảo, Email: dsthao108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Keywords: Adverse drug event, colorectal cancer.

1. Đặt vấn đề

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là bệnh ung thư phổ biến trên thế giới và đang có xu hướng gia tăng ở các nước đang phát triển như Việt Nam. Theo thống kê của Globocan (2012) có 1.361.000 bệnh nhân mắc UTĐTT, có 694.000 ca tử vong trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, UTĐTT nằm trong số 10 bệnh ung thư thường gặp, có xu hướng gia tăng. Tỷ lệ mắc chuẩn theo độ tuổi là 10,1/ 100.000 dân, ở Hà Nội ghi nhận tỷ lệ này là 7,5/ 100.000 [1]. Trong những năm gần đây, hóa trị đóng một vai trò quan trọng trong điều trị hỗ trợ, ngăn chặn tái phát, di căn hay trong những trường hợp khối u đại trực tràng không thích hợp để phẫu thuật. Tuy nhiên, các hóa chất dùng điều trị có độc tính cao, gây nhiều tác dụng không mong muốn trên nhiều cơ quan khác nhau. Vì vậy, việc giám sát chặt chẽ và đánh giá mức độ các biến cố bất lợi để xử lý kịp thời là cần thiết. Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (TƯQĐ 108) là bệnh viện tuyến cuối của toàn quân, bệnh viện hạng đặc biệt Quốc gia, số lượng bệnh nhân UTĐTT được điều trị ngày càng tăng. Trong điều kiện hiện nay, việc theo dõi, giám sát các biến cố bất lợi của thuốc (ADE- Adverse drug event) trên bệnh nhân UTĐTT thực hiện chưa được đầy đủ. Nhiều ADE chưa được theo dõi, giám sát, phát hiện và xử trí kịp thời. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá các biến cố bất lợi của một số phác đồ điều trị theo mức độ độc tính, các phác đồ điều trị và chu kỳ điều trị.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân (BN) UTĐTT điều trị hóa chất chu kỳ 1 tại Bệnh viện TWQĐ 108 từ ngày 01/01/2015

đến ngày 31/12/2015. Theo dõi tất cả các đợt điều trị, tiếp tục theo dõi những đợt điều trị tiếp theo đến ngày 31/12/2017. Loại trừ những bệnh nhân có điều trị tia xạ đồng thời. Với những tiêu chuẩn này, chúng tôi đã lựa chọn được 115 bệnh nhân với 1.261 đợt điều trị.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả tiến cứu theo dõi dọc trên những bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

Bệnh nhân được ghi nhận gặp ADE nếu các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng trên độ 0 theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính và tác dụng phụ của hóa chất của Viện Ung thư Quốc gia Mỹ (CTCAE).

Quy trình ghi nhận các ADE: Ghi nhận tất cả các ADE ở kết quả cận lâm sàng (HGB, WBC, NEUT, PLT, AST, ALT) của lần xét nghiệm đầu tiên trước mỗi đợt truyền hóa chất. Các ADE này được tính là các ADE của đợt điều trị trước đó. Các ADE trên lâm sàng do phỏng vấn BN. Mỗi một biến cố xảy ra như buồn nôn, nôn, hạ bạch cầu, hạ tiểu cầu, tăng AST, ALT,... được tính là 1 ADE. Thông tin về ADE và cách xử trí ADE được ghi nhận lại.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu thu thập được xử lý theo phương pháp thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS 23.0. Sử dụng kiểm định khi bình phương (χ^2) so sánh các tỷ lệ các nhóm.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được tóm tắt ở Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm các bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng BN (n)	Tỷ lệ %
Tuổi (n = 115)	≤ 50	27	23,5
	50 - 59	35	30,4

Giới (n = 115)	60 - 69	45	39,1
	≥ 70	8	7,0
	Nam	89	77,4
	Nữ	26	22,6

Bảng 1. Đặc điểm các bệnh nhân nghiên cứu (Tiếp theo)

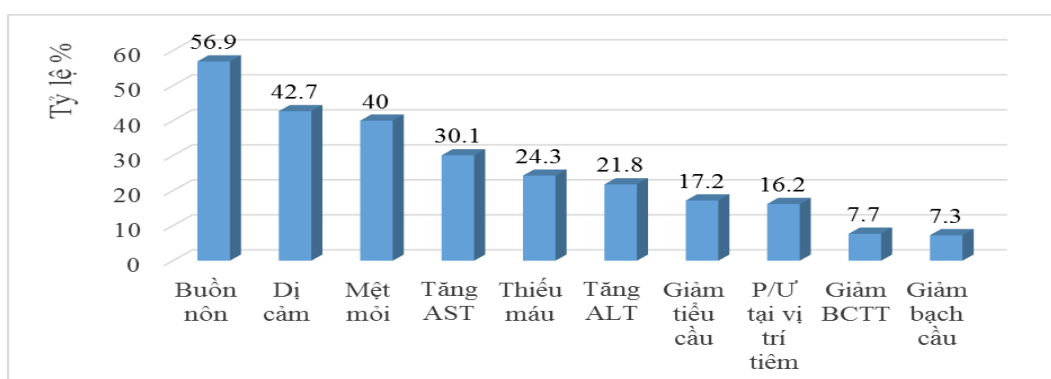
Đặc điểm	Số lượng BN (n)	Tỷ lệ %
Vị trí u (n = 115)	Đại tràng	70
	Trực tràng	45
Giai đoạn bệnh (n = 115)	I	5
	II	30
	III	37
	IV	43

Trong số 115 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, bệnh nhân nam chiếm đa số gấp 3,4 lần bệnh nhân nữ. Phân chia bệnh nhân theo nhóm tuổi cho thấy, bệnh nhân ở độ tuổi trên 50 với 76,5% trong đó nhóm bệnh nhân từ 60 - 69 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 39,1%. Trong mẫu nghiên cứu, UTĐT chiếm tỷ lệ 60,9%, gấp 1,6 lần so với UTTT. Phân loại TNM theo Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) 2015, có 5 bệnh nhân (chiếm 4,3%) phát hiện ung thư sớm giai đoạn I, tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn IV là cao nhất (37,4%).

3.2. Phân tích các biến cố bất lợi của một số phác đồ theo mức độ độc tính, các phác đồ điều trị, chu kỳ điều trị và phương thức xử trí

3.2.1. Tổng kết số bệnh nhân gặp ADE và số đợt điều trị gặp ADE

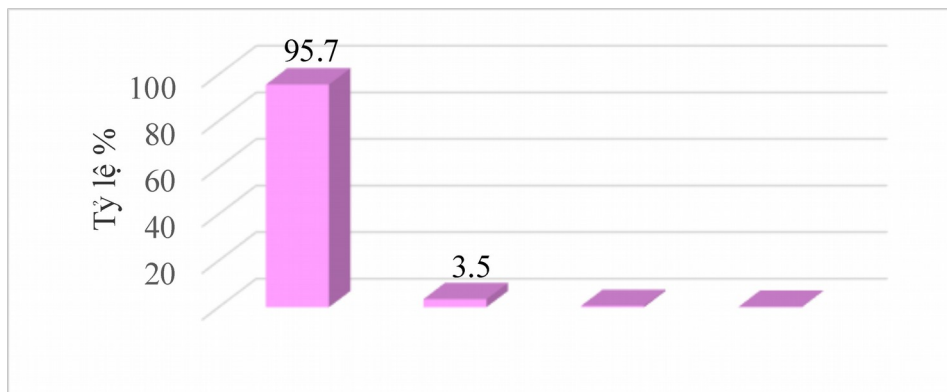
Kết quả nghiên cứu theo dõi 1.261 đợt truyền hóa chất của 115 bệnh nhân, chúng tôi ghi nhận được 3.463 ADE. Trung bình trong 1 đợt truyền hóa chất của 1 bệnh nhân UTĐTT ghi nhận được 2,7 ADE. 10 ADE có tỷ lệ gặp trên số đợt truyền được thể hiện Hình 1.

**Hình 1.** 10 ADE có tỷ lệ gặp trên số đợt điều trị nhiều nhất

Nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận được 19 loại ADE, trong đó các ADE lâm sàng có tỷ lệ gặp cao nhất là buồn nôn (56,9%), tiếp theo là dị cảm và mệt mỏi (lần lượt là 42,7% và 40,0%). Các ADE tăng AST, thiếu máu và tăng ALT là các ADE cận lâm sàng có tỷ lệ cao nhất (chiếm lần lượt 30,1%; 24,3% và 21,8%).

3.2.2. Phân tích các ADE theo mức độ độc tính

Kết quả ghi nhận và phân loại mức độ độc tính của 3.463 ADE nghiên cứu của chúng tôi được thể hiện Hình 2.



Hình 2. Phân loại mức độ độc tính các ADE ghi nhận được

Các ADE ghi nhận được trong nghiên cứu chủ yếu là độ 1 chiếm 95,7%, độ 2 và độ 3 gặp rất ít chiếm tỷ lệ lần lượt là 3,5% và 0,6%, tỷ lệ gặp ít nhất là các ADE độ 4 chỉ có 0,2%. Các biến cố độ 3 và 4 chủ yếu là các biến cố trên hệ tạo máu và trên gan.

3.2.3. Phân tích các ADE theo phác đồ điều trị

1.261 đợt điều trị của bệnh nhân, trong đó có 7 phác đồ được sử dụng, các ADE ghi nhận được tổng hợp cho từng phác đồ theo Bảng 2.

Bảng 2. Các ADE theo phác đồ điều trị

Phác đồ ADE	Folfox4 (n = 753) n (%)	Folfiri (n = 230) n (%)	Fufa-M (n = 111) n (%)	Fufa-D (n = 18) n (%)	mFolfox6 (n = 73) n (%)	Xelox (n = 8) n (%)	KTĐĐ-Folfiri (n = 68) n (%)
Hệ tiêu hóa							
Buồn nôn	419 (55,6) *	182 (79,1)	89 (80,2)	18 (100,0)	4 (5,5)	2 (25,0)	4 (5,9)
Nôn	4 (0,5)	4 (1,7)	4 (3,6)	4 (22,2)	4 (5,5)	4 (50,0)	4 (5,9)
Khô miệng	4 (0,5)	3 (1,3)	-	-	1 (1,4)	-	2 (2,9)
Tiêu chảy	1 (0,1)	2 (0,9)	-	-	-	-	-
Táo bón	3 (0,4)	3 (1,3)	-	-	-	-	1 (1,5)
Da, móng, tóc							
Mẩn ngứa	9 (1,2)	-	-	-	2 (2,7)	-	2 (2,9)
Rụng tóc	-	40 (17,4)	-	-	3 (4,1)	-	4 (5,9)
Rối loạn tổng quát							
Mệt mỏi	232 (30,8) **	171 (74,3)	89 (80,2)	3 (16,7)	4 (5,5)	1 (12,5)	4 (5,9)

Sốt	10 (1,3)	1 (0,4)	-	-	-	-	2 (2,9)
Rét run	4 (0,5)	2 (0,9)	-	-	-	-	-
P/U tại vị trí tiêm	196 (26,0)	2 (0,9)	-	-	4 (5,5)	1 (12,5)	1 (1,5)

Bảng 2. Các ADE theo phác đồ điều trị (Tiếp theo)

Phác đồ ADE	Folfox4 (n = 753) n (%)	Folfiri (n = 230) n (%)	Fufa-M (n = 111) n (%)	Fufa-D (n = 18) n (%)	mFolfox6 (n = 73) n (%)	Xelox (n = 8) n (%)	KTĐĐ-Folfiri (n = 68) n (%)
Thần kinh							
Đau đầu	7 (0,9)	-	-	-	-	-	-
Dị cảm	452 (60,0)	79 (34,3)	-	-	4 (5,5)	-	4 (5,9)
Thiếu máu	186 (24,7)	63 (27,4)	20 (18,0)	5 (27,8)	25 (34,2)	6 (75,0)	19 (27,9)
Giảm bạch cầu trung tính	61 (8,1)	27 (11,7)	2 (1,8)	1 (5,5)	2 (2,7)	-	4 (5,9)
Giảm bạch cầu	46 (6,1)	28 (12,2)	7 (6,3)	2 (11,1)	3 (4,1)	-	6 (8,8)
Giảm tiểu cầu	176 (23,4)	6 (2,6)	2 (1,8)	6 (33,3)	19 (26,0)	-	7 (10,3)
Gan							
Tăng AST	309 (41,0)	30 (13,0)	10 (9,0)	3 (16,7)	23 (31,5)	2 (25,0)	2 (2,9)
Tăng ALT	206 (27,4)	39 (17,0)	3 (2,7)	3 (16,7)	10 (13,7)	-	4 (5,9)
Tổng số biến cố	2325	682	226	45	105	16	70

(-): Không có biến cố.

(*), (**): Sử dụng kiểm định (χ^2) để so sánh tỷ lệ buồn nôn, mệt mỏi của phác đồ FOLFOX4 với nhóm phác đồ còn lại (kết quả được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$), và chỉ áp dụng các biến số đủ điều kiện kiểm định (tần số lớn hơn 5), kết quả đều cho $p < 0,001$.

3.2.3. Phân tích các ADE theo chu kỳ điều trị

Với các chu kỳ điều trị hóa chất được theo dõi, chia thành các khoảng chu kỳ: Khoảng chu kỳ từ 1 - 3; khoảng chu kỳ từ 4 - 6; khoảng chu kỳ từ 7 - 9; khoảng chu kỳ từ 10 - 12. Kết quả thu được tỷ lệ các ADE theo số đợt điều trị trong từng khoảng chu kỳ ở Bảng 3.

Bảng 3. Các ADE theo chu kỳ điều trị

ADE	Chu kỳ 1 - 3 (n = 422) n (%)	Chu kỳ 4 - 6 (n = 373) n (%)	Chu kỳ 7 - 9 (n = 257) n (%)	Chu kỳ 10 - 12 (n = 209) n (%)	p*
Hệ tiêu hóa					
Buồn nôn	203 (48,1)	227 (60,9)	132 (51,4)	156 (74,6)	<0,05
Nôn	27 (6,4)	1 (0,3)	-	-	
Khô miệng	3 (0,7)	4 (1,1)	-	3 (1,4)	
Tiêu chảy	3 (0,7)	-	-	-	
Táo bón	-	-	3 (1,2)	4 (1,9)	
Da, móng, tóc					
Mẩn ngứa	2 (0,5)	3 (0,8)	4 (1,6)	4 (1,9)	
Rụng tóc	32 (7,6)	4 (1,1)	4 (1,6)	4 (1,9)	

Bảng 3. Các ADE theo chu kỳ điều trị (Tiếp theo)

ADE	Chu kỳ 1 - 3 (n = 422) n (%)	Chu kỳ 4 - 6 (n = 373) n (%)	Chu kỳ 7 - 9 (n = 257) n (%)	Chu kỳ 10 - 12 (n = 209) n (%)	p*
Rối loạn tổng quát					
Mệt mỏi	139 (32,9)	153 (41,0)	95 (37,0)	117 (56,0)	>0,05
Sốt	2 (0,5)	4 (1,1)	3 (1,2)	4 (1,9)	
Rét run	-	2 (0,5)	-	4 (1,9)	
P/U' tại vị trí tiêm	27 (6,4)	62 (16,6)	51 (19,8)	64 (30,6)	< 0,05
Thần kinh					
Đau đầu	-	3 (0,8)	4 (1,6)	-	
Dị cảm	38 (9,0)	96 (25,7)	219 (85,2)	186 (89,0)	<0,001
Hệ tạo máu					
Thiếu máu	127 (30,1)	81 (21,7)	64 (24,9)	37 (17,7)	
Giảm BCTT	14 (3,3)	32 (8,6)	24 (9,3)	27 (12,9)	
Giảm bạch cầu	19 (4,5)	33 (8,8)	21 (8,2)	19 (9,1)	
Giảm tiểu cầu	20 (4,7)	66 (17,7)	70 (27,2)	61 (29,2)	
Gan					
Tăng AST	72 (17,1)	109 (29,2)	109 (42,4)	90 (43,1)	<0,001
Tăng ALT	78 (18,5)	80 (21,4)	63 (24,5)	54 (25,8)	>0,05
Tổng số biến cố	804	959	866	834	

Kết quả nghiên cứu chúng tôi, ghi nhận được số đợt của chu kỳ từ 1 - 3 là nhiều nhất với 422 đợt, chu kỳ 10 - 12 là ít nhất với 209 đợt.

Các biến cố ghi nhận ở hầu hết các khoảng chu kỳ, tuy nhiên có những biến cố có sự khác biệt giữa các chu kỳ điều trị có ý nghĩa thống kê

($p < 0,05$) như: Buồn nôn, phản ứng tại vị trí tiêm, dị cảm, tăng AST.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 115 bệnh nhân với 1.261 đợt điều trị từ ngày 01/01/2015 đến ngày 31/12/2017 tại Bệnh viện TƯQĐ 108. Về tuổi bệnh nhân, độ tuổi trung bình là $57,26 \pm 10,17$ tuổi, tuổi cao nhất là 80 tuổi và thấp nhất là 27 tuổi; đa số bệnh nhân ở độ tuổi trên 50 chiếm tỷ lệ 76,5%. Độ tuổi trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp với một số kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. Theo Lê Mạnh Hà và Phạm Xuân Vỹ (2013) tuổi trung bình là 54,1 và tuổi nhỏ nhất là 21 tuổi, tuổi lớn nhất là 84 tuổi [2]. Về giới tính, rất nhiều nghiên cứu đều chỉ ra rằng tỷ lệ mắc bệnh UTĐTT gặp ở nam nhiều hơn ở nữ. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nam chiếm 77,4% còn tỷ lệ nữ chiếm 22,6%, tỷ lệ nam/ nữ là 3,4 cao hơn nghiên cứu thống kê ở Mỹ 2003 - 2007 tỷ lệ mắc UTĐTT ở nam gấp 1,17 lần ở nữ [6], điều này có thể giải thích một phần vì đặc thù bệnh nhân của Bệnh viện TƯQĐ 108 điều trị cho cán bộ trong quân đội nên tỷ lệ bệnh nhân nam cũng nhiều hơn nữ. Về vị trí ung thư, tại Mỹ ung thư đại tràng (UTĐT) chiếm tỷ lệ cao 72%, ung thư trực tràng (UTTT) chiếm tỷ lệ 28% [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả tương đối phù hợp với thống kê trên, UTĐT chiếm tỷ lệ 60,9%, UTTT chiếm tỷ lệ 39,1%. Về giai đoạn bệnh, đa số các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi phát hiện ung thư ở giai đoạn muộn (giai đoạn III hoặc IV), có 80 bệnh nhân chiếm 69,6%.

4.2. Phân tích các biến cố bất lợi của một số phác đồ theo mức độ độc tính, các phác đồ điều trị, chu kỳ điều trị và phương thức xử trí

4.2.1. Tổng kết số bệnh nhân gặp ADE và số đợt điều trị gặp ADE

Các hóa chất chống ung thư nói chung và hóa chất điều trị UTĐTT nói riêng có tác dụng ngăn cản sự phân chia các tế bào ung thư nhưng đồng thời cũng gây độc cả với tế bào lành, nhất là các tế bào phân chia nhanh như tế bào tủy xương, tế bào sinh sản, tế bào trên niêm mạc, da, tóc, bào thai, hệ miễn dịch. Qua theo dõi 1.261 đợt truyền hóa chất, chúng tôi ghi nhận được 19 loại ADE khác nhau với tổng số 3.463 ADE trên 6 hệ cơ quan, tổ chức; trung bình mỗi đợt truyền hóa chất mỗi bệnh nhân gặp 2,7 ADE. 10 ADE có tỷ lệ gặp trên tổng số đợt truyền nhiều nhất ở mẫu nghiên cứu của chúng tôi là: Buồn nôn, dị cảm, mệt mỏi, tăng AST, thiếu máu, tăng ALT, giảm tiểu cầu, phản ứng tại vị trí tiêm, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với những ADE trong nghiên cứu của Trần Hồng Linh trên 214 bệnh nhân ung thư tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai (2009) là: Rụng tóc, mệt mỏi, chán ăn, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, ỉa chảy, giảm bạch cầu, mất ngủ và buồn nôn [4].

4.2.2. Phân tích các ADE theo mức độ độc tính

Phân loại mức độ độc tính của 3463 biến cố ghi nhận được ở Hình 2 cho thấy chủ yếu là biến cố độ 1 (chiếm 95,7%), độ 2 (chiếm 3,5%), độ 3 và 4 gặp rất ít (chiếm 0,6% và 0,2%). Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Trần Hồng Linh cho thấy ADE độ 1 và độ 2 chiếm 96,0%, ADE độ 3, 4 chiếm 3,2% và 0,8% [4]. Các biến cố độ 1 và độ 2 là các biến cố có mức độ độc tính thấp, không cần điều trị, nhưng có thể phải cân nhắc hiệu chỉnh liều. Các biến cố độ 3 và độ 4 của bệnh nhân cần phải dừng truyền, điều trị bằng thuốc và cân nhắc hiệu chỉnh liều khi biến cố tiếp tục xảy ra ở các chu kỳ tiếp theo. Trong nghiên cứu này, các đợt truyền có gặp biến cố độ 3 và 4 đều được bác sĩ lâm sàng chỉ định dừng truyền, can thiệp các biện pháp hỗ trợ và có hiệu chỉnh liều khi tình trạng kéo dài. Các biến cố độ 2 đôi khi cũng được chỉ định tạm dừng điều trị để đảm bảo cho bệnh nhân có thể trạng tốt nhất khi bước vào đợt truyền tiếp theo.

4.2.3. Phân tích các ADE theo phác đồ điều trị

Theo phác đồ điều trị, chúng tôi cũng thấy có sự khác nhau các biến cố và tỷ lệ gặp trên tổng số đợt truyền của từng phác đồ. Một mệt mỏi và buồn nôn thường gặp ở tất cả các phác đồ, tuy nhiên phác đồ FOLFOX4 có tỷ lệ gặp 2 biến cố này thấp hơn cả, kết quả có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Với phác đồ FOLFOX4, một số biến cố lâm sàng thường gặp là: Dị cảm (chiếm 60,0%), phản ứng tại vị trí tiêm (chiếm 26,0%). Dị cảm là tác dụng phụ về thần kinh của oxaliplatin, đây là tác dụng phụ đặc trưng của hóa chất này, có thể gặp tác dụng cấp tính hoặc mạn tính. Các biến cố tăng men gan, thiếu máu và giảm tiểu cầu là các biến cố cận lâm sàng có tỷ lệ gặp nhiều hơn trên tổng số đợt truyền; sau đó đến giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu. Theo một trong những kết quả nghiên cứu của Vincenzi B và cộng sự thì tỷ lệ gặp biến cố tăng men gan ở các độ 1, 2, 3 của phác đồ FOLFOX4 chiếm 67% tổng số bệnh nhân [9]. Kết quả nghiên cứu của Sugihara K và cộng sự trên một nghiên cứu ở châu Á với 1.356 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ FOLFOX4, các biến cố cận lâm sàng thường gặp là: Giảm bạch cầu, thiếu máu và giảm tiểu cầu [7], kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá phù hợp so với các nghiên cứu trên. Với phác đồ FOLFIRI, các biến cố rụng tóc, nôn, tiêu chảy đều được ghi nhận trong quá trình theo dõi bệnh nhân. Tiêu chảy là biểu hiện muộn của tác dụng phụ irinotecan, vì vậy biến cố này không gặp trong thời gian bệnh nhân truyền tại viện, chúng tôi thường được bệnh nhân thông báo sau khi đã ra viện 3 - 5 ngày. Theo nghiên cứu của Tam VC và cộng sự độc tính trên lâm sàng của phác đồ FOLFIRI thường gặp là: Tiêu chảy, viêm niêm mạc, nôn [8]. Với phác đồ KTĐD-FOLFIRI, các biến cố buồn nôn, nôn, rụng tóc, mệt mỏi, dị cảm thường gặp hơn cả chiếm tỷ lệ 5,9%, điều này có thể lý giải bệnh nhân điều trị bằng phác đồ KTĐD-FOLFIRI là các bệnh nhân ở giai đoạn IV, sau khi đã điều trị bước 1 với phác đồ khác

mà không đáp ứng hoặc khối u tiếp tục phát triển, di căn xa nhiều vị trí mới chuyển sang phác đồ này như một liệu trình hóa chất bước 2 nên hầu hết các bệnh nhân đều có thể trạng yếu, việc gặp các tác dụng phụ này là hoàn toàn có thể. Với các phác đồ FUFA-Mayoclinic và FUFA-Degramont chúng tôi nhận thấy tỷ lệ gây thiếu máu là cao nhất chiếm lần lượt 18,0% và 27,8%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Trần Thắng (2012), phác đồ FUFA gây thiếu máu 14,6%; giảm bạch cầu và tiểu cầu với tỷ lệ thấp (5,1%, 8,2%) [5]. Với phác đồ XELOX có thể do số lượt bệnh nhân điều trị ít, nên các kết quả chúng tôi thu được cũng không thấy đặc trưng cho phác đồ.

4.2.3. Phân tích các ADE theo chu kỳ điều trị

Theo chu kỳ điều trị, chúng tôi cũng nhận thấy một số biến cố có tỷ lệ gặp khác nhau ở các khoảng chu kỳ. Biến cố buồn nôn có tỷ lệ gặp cao nhất ở khoảng chu kỳ 10 - 12 (chiếm 74,6%), thấp nhất ở khoảng chu kỳ 1 - 3 (chiếm 48,1%), kết quả có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; một mệt mỏi thường gặp ở các khoảng chu kỳ và cao hơn ở khoảng chu kỳ 10 - 12, ít hơn ở khoảng chu kỳ 1 - 3 (chiếm 32,9%). Các biến cố phản ứng tại vị trí tiêm, dị cảm và tăng AST gặp ở tất cả các khoảng chu kỳ và tỷ lệ gặp tăng lên ở các khoảng chu kỳ sau ($p < 0,05$). Dị cảm có tỷ lệ gặp biến cố tăng ở các khoảng chu kỳ sau, đến chu kỳ 10 - 12 thì 89,0% số đợt truyền đều có biến cố này, có thể giải thích do tác dụng phụ dai dẳng trên thần kinh cảm giác của oxaliplatin. Kết quả này cao hơn so với kết quả của Nguyễn Thu Hương và cộng sự: Gặp tỷ lệ cao 34,6% và tăng hơn ở các đợt điều trị sau, điều này có thể giải thích do tỷ lệ của chúng tôi được tính trên tổng số đợt truyền của khoảng chu kỳ [3]. Phản ứng tại vị trí tiêm được mô tả bệnh nhân bị đau rát, đỏ, dần theo các chu kỳ có thể bị tím đen lại và có tỷ lệ gặp cao, tăng lên ở các khoảng chu kỳ cuối có thể do bệnh nhân càng truyền vào các

chu kỳ cuối hệ tĩnh mạch của bệnh nhân càng bị kém.

5. Kết luận

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Độ tuổi trung bình trong mẫu nghiên cứu là $57,26 \pm 10,17$. Tỷ lệ bệnh nhân nam gấp 3,4 lần bệnh nhân nữ. Ung thư đại tràng chiếm tỷ lệ cao hơn, gấp 1,6 lần ung thư trực tràng. Số bệnh nhân ung thư giai đoạn III, IV chiếm tỷ lệ cao (69,6%)

Theo dõi 1.261 đợt điều trị của 115 bệnh nhân chúng tôi thu được 3463 ADE, trung bình mỗi đợt truyền hóa chất bệnh nhân gặp 2,7 ADE, xác định được 10 ADE có tỷ lệ gặp cao nhất. Các ADE ghi nhận được chủ yếu là độ 1 và độ 2, rất ít độ 3 và 4. Theo phác đồ điều trị, các biến cố buồn nôn, mệt mỏi thường gặp nhiều ở tất cả các phác đồ, tuy nhiên phác đồ FOLFOX4 có tỷ lệ gặp thấp nhất ($p < 0,05$). Phác đồ FOLFIRI, ngoài hai biến cố buồn nôn và mệt mỏi, còn gặp các biến cố khác như rụng tóc, tiêu chảy, các biến cố trên gan và hệ tạo máu. Phác đồ KTĐĐ-FOLFIRI, chủ yếu gặp các biến cố trên hệ tạo máu. Theo chu kỳ điều trị, biến cố buồn nôn có tỷ lệ gặp cao nhất ở khoảng chu kỳ từ 10 - 12 (74,6%), thấp nhất ở khoảng chu kỳ 1 - 3 (48,1%) ($p < 0,05$). Các biến cố: Phản ứng tại vị trí tiêm, dị cảm và tăng AST gặp ở tất cả các khoảng chu kỳ và tỷ lệ gặp tăng lên ở các khoảng chu kỳ sau ($p < 0,05$).

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2018) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư đại trực tràng*.
2. Lê Mạnh Hà, Phạm Xuân Vỹ (2013) *Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi ung thư đại trực tràng*. Tạp chí Y học thực hành, tập 870 (số 5), tr. 133-135.
3. Nguyễn Thu Hương, Nguyễn Tuyết Mai và cộng sự (2009) *Đánh giá hiệu quả của phác đồ FOLFOX4 trong điều trị UTĐTT giai đoạn muộn tại Bệnh viện K từ tháng 01/2006 đến tháng 06/2008*. Tạp chí Y học thực hành, tập 664 (số 6), tr. 58-62.
4. Trần Hồng Linh (2009) *Đánh giá tình hình gặp sự cố bất lợi của thuốc (ADE) và hiệu quả của giám sát tích cực ADE tại Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai Hà Nội*. Luận văn thạc sỹ, Trường Đại học Dược Hà Nội.
5. Trần Thắng (2012) *Nghiên cứu áp dụng hóa trị hỗ trợ phác đồ FUFU trong điều trị ung thư biểu mô tuyến đại tràng*. Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. American Cancer Society (2011) *Colorectal cancer facts & figures 2011- 2013*: 1-5
7. Sugihara K, Ohtsu A, Shimada Y et al (2012) *Analysis of neurosensory adverse events induced by FOLFOX4 treatment in colorectal cancer patients: A comparison between two Asia studies and four Western studies*. Cancer Medicine 1(2): 198-206.
8. Tam VC, Rask S, Sengul T K et al (2009) *Generaliza of toxicity data from oncology clinical trials to clinical practice: toxicity of irinotecan - based regimen in patients with metastatic colorectal cancer*. Current oncology 16(6): 13-20.
9. Vincenzi B, Santini D, Frezza AM et al (2011) *The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX - induced liver toxicity: A retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen*. Original research: 345-349.