

Đánh giá tác dụng phụ gần và ảnh hưởng lâu dài của phác đồ FOLFOX4 trong điều trị bổ trợ bệnh nhân ung thư đại trực tràng

Follow up shortterm and longterm side-effects of FOLFOX4 regimen as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer

Phạm Thị Tuyết Nhung, Bùi Thu Phương,
Nguyễn Thị Thủy

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Theo dõi tác dụng phụ của phác đồ FOLFOX4 trong điều trị bổ trợ ung thư đại trực tràng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu trên 85 bệnh nhân ung thư đại trực tràng điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ FOLFOX4 tại Khoa A6, Bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 1/2009 đến tháng 4/2012. **Kết quả:** Tê bì bàn tay bàn chân và viêm tĩnh mạch ngoại vi là các tác dụng phụ thường gặp với mức độ và tỷ lệ tăng dần trong thời gian điều trị tới 47,5% và 20%, nhưng giảm dần sau ngừng điều trị xuống còn 14,4% và 6,2%. Giảm huyết sắc tố độ 1, 2 và 3 gặp lần lượt là 17,8%, 10,7% và 2,4%. Giảm bạch cầu phổ biến mức độ I (14,3%) và độ II (8,3%). Hầu hết bệnh nhân hết tác dụng phụ sau 2 năm. **Kết luận:** Tác dụng phụ của FOLFOX4 là có thể chấp nhận được. Độc tính trên thần kinh ngoại vi là tác dụng phụ gây giới hạn liều của phác đồ này.

Từ khóa: Phác đồ FOLFOX4, ung thư đại trực tràng, điều trị hóa chất bổ trợ.

Summary

Objective: Follow-up side-effects of FOLFOX4 regimen in adjuvant chemotherapy for colorectal cancer (CRC). **Subject and method:** Investigating 85 resected CRC patients treated with FOLFOX4 regimen as adjuvant chemotherapy in A6 Department of 108 Military Central Hospital from 1/2009. **Result:** The common side-effects was recoverable and accumulative hand-foot syndrome and peripheral phlebitis with 47.5% and 20% after 12 cycles, and decrease after chemotherapy finished 6 months at 14.4% and 6.2%. Almost patient recovered from toxicity after two years of chemotherapy. **Conclusion:** The toxicities of FOLFOX4 regimen is acceptable. Peripheral sensory neuropathy is dose-limited toxicity.

Keywords: FOLFOX4 regimen, colorectal cancer, adjuvant chemotherapy.

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. Với những

tiến bộ trong phẫu thuật, xạ trị, hóa trị và gần đây là điều trị nhắm trúng đích, miễn dịch trong điều trị đã cải thiện đáng kể thời gian sống cho bệnh nhân. Đặc biệt hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật đã cải thiện đáng kể thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân (BN). Trong những năm 2005 - 2015, phác đồ FOLFOX 4 (Oxaliplatin, 5FU, Leucovorin) được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng là phác bổ trợ chuẩn, hơn

Ngày nhận bài: 17/7/2020, ngày chấp nhận đăng: 27/7/2020
Người phản hồi: Phạm Thị Tuyết Nhung,
Email: drnhung108@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

hắn các phác đồ trước đây sử dụng như FUFA (5FU, Leucovorin) về thời gian sống thêm... Tuy nhiên, cũng như các phác đồ hóa chất khác, tác dụng phụ là không thể tránh khỏi. Bệnh viện TWQĐ 108 đã áp dụng phác đồ FOLFOX4 từ năm 2008. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *Đánh giá tác dụng phụ gần và ảnh hưởng lâu dài của phác đồ FOLFOX4 trên BN UTĐTT.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 85 BN UTĐTT đã phẫu thuật triệt căn, được điều trị hóa chất bổ trợ tại Khoa A6, Bệnh viện TWQĐ 108 từ 2010 đến năm 2012.

Tiêu chuẩn lựa chọn: UTĐTT, dưới 70 tuổi, chức năng tạo máu, gan, thận trong giới hạn cho phép hóa trị..., giai đoạn III, IV và giai đoạn II có yếu tố nguy cơ cao đã phẫu thuật. Các yếu tố nguy cơ cao ở giai đoạn II bao gồm: Thể mô bệnh là ung thư biểu mô kém hoặc không biệt hóa, có xâm lấn mạch/lympho, tắc ruột, phẫu thuật vét được ít hơn 12 hạch, xâm lấn thần kinh, thủng ruột, diện cắt gần hoặc diện cắt dương tính. Có chỉ số toàn trạng: ECOG < 2.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN trên có bệnh thần kinh ngoại vi trước hoặc ở thời điểm lựa chọn; đã điều trị hóa chất nhóm Platinum trước đó.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng các bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Tuổi	< 40	9	10,6
	40 - 60	58	68,2
	> 60	18	21,2
Giới	Nam	57	67
	Nữ	28	32
Vị trí u	Đại tràng	55	64,7
	Trực tràng	30	35,3
Giai đoạn bệnh	IV	3	3,5
	III	45	52,9
	II	37	43,6
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	72	84,7
	Loại khác	13	15,3

2.2. Phương pháp

Hồi cứu, cỡ mẫu tính theo công thức ước tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

Đánh giá giai đoạn bệnh theo TNM sau phẫu thuật theo AJCC-7.

Điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ FOLFOX4 với liều và cách truyền như sau: Oxaliplatin 85mg/m² pha trong 250ml glucose 5% truyền ngày 1 đồng thời với calcifolinat 200mg/m² trong vòng 2 giờ sau đó đến 5FU 400mg/m² truyền tĩnh mạch nhanh, cuối cùng là 5FU 600mg/m² pha trong 1000ml natriclorid 0,9% truyền chậm trong vòng 22 giờ. 5FU và calcifolinat được truyền ngày 1 và 2.

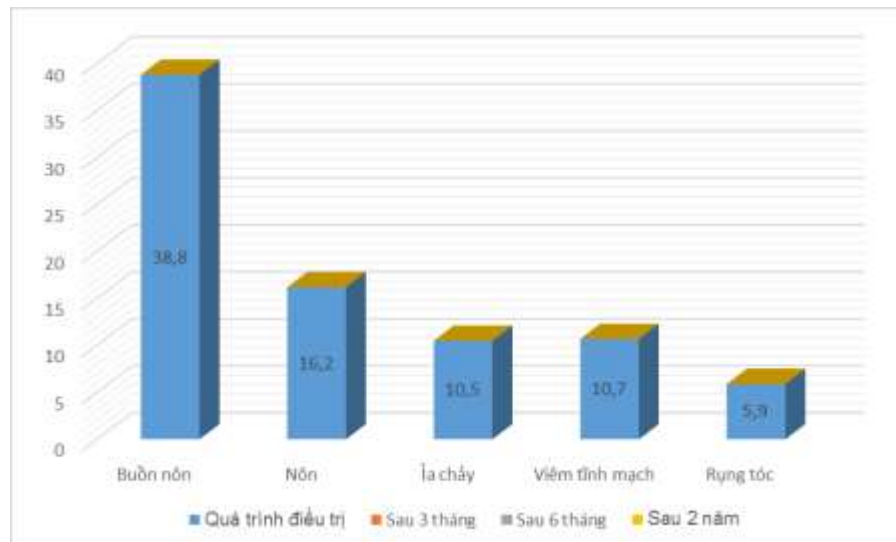
Theo dõi các tác dụng phụ của hóa chất bao gồm nôn, buồn nôn, ỉa chảy, viêm tĩnh mạch, rụng tóc, bệnh thần kinh ngoại vi như tê bì chân tay... Độc tính trên hệ tạo máu qua các chỉ số huyết sắc tố, bạch cầu, tiểu cầu và trên gan thận như GOT, GPT, bilirubin, ure, creatinin. Các tác dụng phụ được ghi nhận qua khám lâm sàng và làm xét nghiệm sau từng chu kỳ hóa chất và sau mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu sau khi kết thúc hóa chất, theo theo phân độ của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO).

Sử dụng phần mềm SPSS 16.0 để xử lý số liệu.

Độ tuổi từ 40 đến 60 tuổi chiếm 68,2% và tỷ lệ nam cao hơn nữ (67% so với 33%). 64,7% BN ung thư đại tràng và 35,3% ung thư trực tràng. Ung thư biểu mô tuyến là loại mô học chiếm đa số 84,7%. Ung thư giai đoạn II nguy cơ cao chiếm 43,6% và giai đoạn III 52,9%.

3.2. Tác dụng phụ của phác đồ FOLFOX4

3.2.1. Tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa, viêm tĩnh mạch và rụng tóc

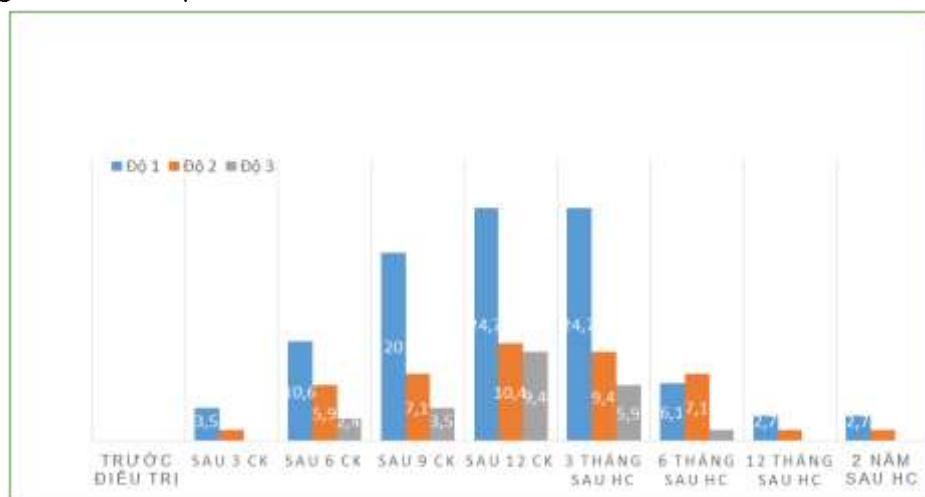


Biểu đồ 1. Tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa, viêm tĩnh mạch và rụng tóc của phác đồ FOLFOX4

Các tác dụng phụ hay gặp là nôn, buồn nôn, ỉa chảy, viêm tĩnh mạch, rụng tóc, tê bì chân tay.

3.2.2. Tác dụng phụ trên hệ thần kinh ngoại vi

Mức độ tác dụng phụ trên thần kinh cảm giác ngoại vi được biểu hiện ở biểu đồ sau trên thần kinh cảm giác ngoại vi trong và sau điều trị



Biểu đồ 2. Tỷ lệ và mức độ độc tính trên thần kinh ngoại vi của phác đồ FOLFOX4

Tỷ lệ và mức độ tổn thương thần kinh ngoại vi tăng dần trong quá trình điều trị và giảm dần sau khi kết thúc điều trị.

3.2.3. Tác dụng phụ trên hệ tạo máu và gan thận

Bảng 2. Tác dụng phụ trên hệ tạo máu của phác đồ FOLFOX4

Các chỉ số		Trước ĐT		Chu kỳ 6		Chu kỳ 12		Sau 2 năm	
		n/85	%	%	n/85	n/84	%	n/74	%
Mức độ giảm HST	Độ I	0	0	6	7,1	15	17,8	0	0
	Độ II	0	0	4	4,7	9	10,7	0	0
	Độ III	0	0	0	0	2	2,4	0	0
Mức độ giảm BC	Độ I	0	0	7	8,2	12	14,3	0	0
	Độ II	0	0	3	3,5	7	8,3	0	0
	Độ III	0	0	3	3,5	1	1,2	0	0
	Độ IV	0	0	0	0	1	1,2	0	0

Bảng 2 thấy độc tính của phác đồ FOLFOX4 trên hệ tạo máu với mức độ và tỷ lệ tăng dần theo số chu kỳ hóa chất và được hồi phục hoàn toàn sau 2 năm.

Các độc tính trên gan thận: Gây tăng men gan và suy thận ít gặp và đều hồi phục. Sau 6 chu kỳ có 4,7% và 2,3% BN tăng men gan độ 1 và 2. Sau 12 chu kỳ chỉ còn lần lượt là 2,5% và 0%. Tăng creatinin máu chỉ ở mức độ 1 gặp ở 2,5% sau kết thúc hóa chất.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu phù hợp với đặc điểm bệnh lý ung thư đại trực tràng chung. Phần lớn bệnh nhân ở độ tuổi từ 40 đến 60 (chiếm 68,2%). Tuy nhiên, tỷ lệ nam/nữ ở nghiên cứu cao (57/28) có thể do số lượng bệnh nhân còn chưa nhiều. Các bệnh nhân chủ yếu ở giai đoạn III (52,9%) và mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số (84,7%). Theo Globocan, năm 2018 có 576000 nam và 521000 bệnh nhân nữ được chẩn đoán ung thư đại trực tràng mới mắc.

4.2. Tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa, viêm tĩnh mạch, rụng tóc

Theo dõi trong và sau ngừng điều trị hóa chất 6 tháng chúng tôi thấy buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm tĩnh mạch ngoại vi, rụng tóc là các triệu chứng hay gặp khi sử dụng phác đồ FOLFOX4.

Buồn nôn và nôn là tác dụng phụ hay gặp. Trong quá trình điều trị có 38,7% bệnh nhân có cảm giác buồn nôn nhưng chỉ có 16,9% số BN nôn thực

sự. Mức độ và tỷ lệ biểu hiện tác dụng phụ cũng tăng dần theo các chu kỳ hóa chất. Các triệu chứng như nôn, buồn nôn đều hết khi ngừng hóa. Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương và cộng sự (buồn nôn: 30% - 38%, nôn: 8,8% - 19,2% qua các chu kỳ) [2].

Ỉa chảy: Là tác dụng phụ ít gặp từ 7,5 đến 15,3%. Chủ yếu là ở độ 1. Tỷ lệ này tương đương với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương và cộng sự (7,7% đến 17,6%); rụng tóc cũng là tác dụng phụ ít gặp (2,3% - 11,2%). Rụng tóc chủ yếu là độ 1 và hồi phục ngay sau 3 tháng kết thúc điều trị [2].

Viêm tĩnh mạch là tác dụng phụ do truyền 5FU vào các tĩnh mạch nhỏ ngoại vi. Tĩnh mạch ngoại vi của bệnh nhân có thể bị tím, đen lại, nặng hơn có thể cứng lại, hẹp lòng tĩnh mạch hay loét [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp trung bình 10,2% BN chịu tác dụng phụ này. Để khắc phục tình trạng này hiện nay ở các nước phát triển và một số cơ sở ở trong nước đã sử dụng đường truyền trung tâm qua catheter đặt cố định ở ngực trước.

4.3. Độc tính trên hệ thần kinh ngoại vi

Tê bì chân tay là tác dụng phụ phổ biến nhất của oxaliplatin, một loại hóa chất trong phác đồ FOLFOX4. Đây là độc tính giới hạn liều của thuốc này. Theo các nghiên cứu trước đây thì độc tính này có tính tích lũy và có thể hồi phục. Trong nghiên cứu của chúng tôi tác dụng phụ này bắt đầu gặp từ chu kỳ 2 với tỷ lệ 2,3%, và tăng lên theo các chu kỳ, 14,4% ở chu kỳ 6, 34,5% ở chu kỳ 12. Sau kết thúc

điều trị 6, 12 tháng số bệnh nhân chịu tác dụng phụ này giảm dần còn 14,4% và 3,9%. Có 2 bệnh nhân bị biểu hiện thần kinh ngoại vi độ 3 ở chu kỳ 6 nên phải dừng điều trị. Có 3 bệnh nhân chịu tác dụng phụ trên hệ thần kinh ngoại vi kéo dài đến 2 năm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trong nhưng thấp hơn các nghiên cứu ngoài nước. Nghiên cứu MOSAIC cho thấy trong quá trình điều trị có tới 92% bệnh nhân có triệu chứng thần kinh ngoại vi trong đó có 12,5% BN chịu tác dụng phụ độ 3. Và sau 2 năm vẫn còn tới 20,7% BN còn biểu hiện tê bì chân tay [5]. Nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương và cộng sự cho kết quả 34,6% bệnh nhân chịu tác dụng phụ này [2]

4.4. Tác dụng phụ trên hệ tạo máu và chức năng gan thận

Sau 6 chu kỳ có 7,05% BN bị thiếu máu độ 1 và 4,7% BN bị thiếu máu độ 2; có 8,2%, 3,5% và 3,5% BN bị hạ bạch cầu ở các mức độ 1, 2 và 3. Sau 12 chu kỳ có 18,7%, 11,2% và 2,5% BN bị thiếu máu độ 1, 2 và 3; có 15%, 8,7%, 1,2% và 1,2% BN bị hạ bạch cầu ở các mức độ 1, 2, 3 và 4. Tỷ lệ bệnh nhân chịu tác dụng phụ trên hệ tạo máu ở nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương và cộng sự (huyết sắc tố chỉ giảm ở độ 1 và độ 2 với tỷ lệ 3,8%; giảm bạch cầu độ 1 và 2 là 19,2% và 5,9%). Không có tác dụng phụ độ 3, 4 trên hệ tạo máu). Có sự khác biệt này là do trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn các BN dùng 100% liều hóa chất trong khi trong nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương và cộng sự có tới 35,1% số BN giảm liều dùng $\leq 85\%$ liều hóa chất [2]. Tác dụng phụ gây tăng men gan và suy thận ít gặp hơn và đều ở mức độ nhẹ. Sau 2 năm thì 100% các BN theo dõi được đã hồi phục hoàn toàn về huyết học.

5. Kết luận

Qua theo dõi tác dụng không mong muốn của 85 BN UTĐTT điều trị hóa chất hỗ trợ sau phẫu thuật phác đồ FOLFOX4 chúng tôi có một số kết luận sau:

Tác dụng phụ thường gặp nhất của phác đồ FOLFOX4 là tê bì bàn tay bàn chân, mức độ tăng dần tới 34,5% sau 12 chu kỳ, sau đó giảm dần còn 14,4% và 3,9% sau ngừng điều trị 6, 12 tháng.

Buồn nôn, nôn, ỉa chảy gặp trong quá trình điều trị hóa chất lần lượt là 38,7%, 16,9% và 11,1%.

Mức độ giảm huyết sắc tố tăng dần trong 12 chu kỳ hóa chất: Sau 6 chu kỳ 7,5% BN giảm độ 1 và 4,7% giảm độ 2; sau 12 chu kỳ có 18,7%, 11,2% và 2,5% BN giảm HST độ 1, 2 và 3.

Giảm bạch cầu xuất hiện sau 3 chu kỳ, mức độ và tỷ lệ giảm bạch cầu tăng trong quá trình hóa trị độ I từ 8,2% tới 15%, độ II từ 3,5% đến 8,7% từ chu kỳ 6 tới chu kỳ 12. Giảm bạch cầu độ III và IV hiếm gặp (1,2%).

Men gan và creatinin tăng mức độ nhẹ với tỷ lệ thấp là 4,7% và 2,5%.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Bá Đức (2007) *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản y học.
2. Nguyễn Thu Hương, Nguyễn Tuyết Mai, Lê Văn Quảng, Phạm Cẩm Hương (2009) *Đánh giá hiệu quả của phác đồ FOLFOX 4 trong điều trị UTĐTT giai đoạn muộn tại Bệnh viện K từ tháng 01/2006 đến tháng 6/2008*. Y học thực hành (664) – 6/2009.
3. Trần Thắng (2002) *Đánh giá kết quả hóa trị liệu trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng tại bệnh viện K từ 1997 đến 2002*. Luận văn Thạc sĩ Y học, 2002.
4. NCCN guidelines (2020) *Colon and rectal cancer*. Version 2.2011. Version 4.2020
5. Thierry A, Corrado B, Matilde N (200) *Improved overall survival with Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial*, Journal of clinical oncology, Volume 27, 7.2009.
6. Jacek AK, Stephanie R, Land, Reena S (2006) *Cecchini: Validation of a self-reported neurotoxicity scale in patients with operable colon cancer receiving oxaliplatin*. Quality of Life Outcomes – Volume 4 – 9/2006.
7. Asan Medical Center (2008) *The cancer chemotherapeutic handbook*, six edition, 2008.
8. Berger DP, Engelhardt M, Henß H (2008) Mertelsmann R (2008) *Concise Manual of Hematology and Oncology*, Springer.
9. WHO (2000) *Classification of tumors: Pathology and genetics of tumor of digestive system*, chapter IV, IARC.
10. Edge SB, Compton CC (2010) *The American Joint Committee on Cancer: Cancer staging manual seventh edition*, chapter 14.