

Kết quả điều trị bệnh nhân ung thư đại tràng tái phát di căn bằng phác đồ bevacizumab - folfiri

Results of treatment for recurrent metastatic colon cancer with bevacizumab-folfiri regimen

Nguyễn Thanh Ngọc*, Phạm Văn Hiệu*,
Nguyễn Thanh Bình*, Trần Thị Hà Thu**,
Lê Văn Quảng**

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Trường Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng khối u, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và độc tính của phác đồ bevacizumab - folfiri trên bệnh nhân ung thư đại tràng tái phát di căn. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu và tiền cứu gồm 31 bệnh nhân ung thư đại tràng tái phát di căn. Điều trị hóa chất bevacizumab - folfiri tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1/2016 đến tháng 7/2018. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 12,9%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 32,3%. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển bệnh là $10,5 \pm 0,9$ tháng. Các độc tính của phác đồ thường gặp ở độ 1, 2. **Kết luận:** Phác đồ bevacizumab - folfiri là một lựa chọn hiệu quả và được dung nạp tốt trên bệnh nhân ung thư đại tràng tái phát, di căn.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng di căn, bevacizumab, folfiri.

Summary

Objective: To assess tumor response, progressive-free survival and toxicity of bevacizumab-folfiri regimen for patients with recurrent metastatic colon cancer. **Subject and method:** A retrospective and prospective study was done on 31 patients with recurrent metastasis colon cancer, who were received bevacizumab-folfiri treatment at 108 Military Central Hospital from January 2016 to July 2018. **Result:** The complete response rate was 12.9%, the overall response rate was 32.3%. Median progressive-free survival was 10.5 ± 0.9 months. The toxicities were at level 1, 2. **Conclusion:** Bevacizumab-folfiri regimen is an effective choice and well tolerated in patients with recurrent metastatic colon cancer.

Keywords: Metastatic colorectal cancer, bevacizumab, folfiri.

1. Đặt vấn đề

Theo thống kê của Tổ chức Ung thư Toàn cầu GLOBOCAN 2018, ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là ung thư phổ biến đứng thứ 3 về tỷ lệ mới mắc, đứng thứ 2 về tỷ lệ tử vong do ung thư

ở cả 2 giới, 70% trong số đó là ung thư đại tràng (UTĐT) [1], [2]. Cho đến nay, tuy có nhiều tiến bộ trong sàng lọc, phát hiện sớm và chẩn đoán bệnh nhưng vẫn có khoảng 20% trường hợp đã có di căn xa ngay tại thời điểm chẩn đoán và 40% tái phát sau điều trị triệt căn ban đầu [3]. Đối với nhóm bệnh nhân này, thời gian sống thêm hầu hết dưới 2 năm, hóa trị là phương pháp chính giúp cải thiện thời gian sống thêm và nâng

Ngày nhận bài: 19/8/2019, ngày chấp nhận đăng: 21/8/2019

Người phản hồi: Nguyễn Thanh Ngọc,

Email: ngocnguyen151086@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

cao chất lượng cuộc sống của người bệnh [4], [5].

Hiện nay, liệu pháp nhắm trúng đích đã trở thành xu thế mới trong điều trị UTĐTT giai đoạn di căn. Bevacizumab là một thuốc kháng tăng sinh mạch đã được FDA chấp thuận trong sử dụng kết hợp với phác đồ hóa trị folfox hoặc folfiri cho UTĐTT di căn. Những năm gần đây phương pháp này đã được áp dụng tại Việt Nam nhưng chưa có nhiều nghiên cứu được báo cáo. Do vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *Đánh giá đáp ứng và độc tính của phác đồ bevacizumab - folfiri trong điều trị UTĐTT tái phát, di căn. Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển bệnh của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 31 bệnh nhân được chẩn đoán UTĐTT tái phát di căn được điều trị bằng phác đồ bevacizumab - folfiri tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2.2. Phương pháp

3. Kết quả

Bảng 1. Đáp ứng sau điều trị theo RECIST

Đáp ứng điều trị	Sau 3 đợt n (%)	Sau 6 đợt, n (%)
Đáp ứng hoàn toàn	4 (12,9)	4 (12,9)
Đáp ứng một phần	13 (41,9)	6 (19,4)
Bệnh ổn định	7 (22,6)	7 (22,6)
Bệnh tiến triển	7 (22,6)	14 (45,2)
Tổng	31	31
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR)	17 (54,8)	10 (32,3)
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR)	24 (77,4)	17 (54,8)

Bảng 2. Độc tính lên hệ tạo huyết

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
--	------	------	------	------	------

Nghiên cứu hồi cứu và tiền cứu.

2.3. Các bước tiến hành

Thu thập số liệu, thông tin bệnh nhân theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất và dựa trên hồ sơ bệnh án đối với nhóm hồi cứu (26 bệnh nhân).

Đối với nhóm tiền cứu (5 bệnh nhân) tiến hành theo các bước:

Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân và thu thập các thông tin về đặc điểm lâm sàng (tuổi, giới, toàn trạng, triệu chứng cơ năng, thực thể).

Bước 2: Thu thập các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng (CT scanner lồng ngực - ổ bụng, CEA, công thức máu, ALT, AST, ure, creatinine, kết quả nội soi đại trực tràng, kết quả mô bệnh học).

Bước 3: Đánh giá đáp ứng và độc tính của điều trị.

Đánh giá đáp ứng sau điều trị theo tiêu chuẩn RECIST.

Đánh giá một số độc tính của thuốc theo Tổ chức Y tế Thế giới.

Theo dõi cả 2 nhóm bệnh nhân sau điều trị, qua đó ghi nhận và đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

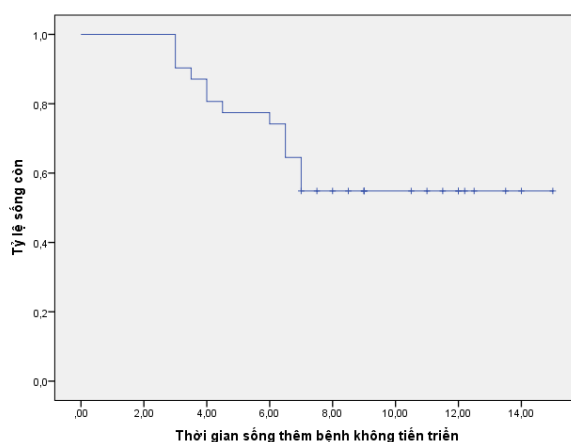
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hạ bạch cầu hạt	19 (61,3)	4 (12,9)	4 (12,9)	3 (9,7)	1 (3,2)
Hạ tiểu cầu	27 (87,1)	3 (9,7)	1 (3,2)	0	0
Thiếu máu	21 (67,7)	8 (25,8)	2 (6,5)	0	0

Bảng 3. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

	Độ 0 n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Nôn	11 (35,5)	18 (51,6)	4 (12,9)	0	0
Tiêu chảy	14 (45,2)	12 (38,7)	5 (16,1)	0	0
Thần kinh	21 (67,7)	9 (29)	1 (3,2)	0	0
Tăng huyết áp	23 (74,2)	7 (22,6)	1 (3,2)	0	0
Chảy máu	28 (90,3)	3 (9,7)	0	0	0

Bảng 4. Độc tính trên gan, thận

	Độ 0 n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Độc tính trên gan	21 (67,7)	7 (22,6)	2 (6,5)	1 (3,2)	0
Độc tính trên thận	28 (90,3)	3 (9,7)	0	0	0

**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh**

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 31 bệnh nhân UTĐT giai đoạn tái phát di căn được điều trị bằng phác đồ bevacizumab - folfiri, sau 3 chu kỳ điều trị có 4 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (12,9%), tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 54,8%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 77,4%. Sau 6 đợt điều trị có 4

bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (12,9%), tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 32,3% và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 54,8%.

Kết quả này cho thấy hiệu quả khi kết hợp thêm bevacizumab vào phác đồ hóa trị liệu, và kết quả này cũng phù hợp với kết quả của các tác giả khác trên thế giới. Nghiên cứu AVF 2107 (Hurwitz H - 2004) cho tỷ lệ đáp ứng tương ứng

là 44,8% và 34,8% ($p=0,004$) [6]. Nghiên cứu pha IV AVIRI (Sobrero - 2009) cũng cho hiệu quả đáng kể với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 53,1% và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 85,6% [7]. Các nghiên cứu trên đều chứng tỏ rằng khi kết hợp bevacizumab vào phác đồ hóa chất điều trị UTĐTT di căn cùng cho một tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn so với điều trị hóa chất đơn thuần.

Về độc tính huyết học, chủ yếu gặp hạ bạch cầu và thiếu máu độ 1 - 2. Giảm tiểu cầu ít gặp (12,9%). Các độc tính ngoài hệ tạo huyết hay gặp nhất là nôn (64,5%), tiêu chảy (54,8%), tương đương trong nghiên cứu JACCRO CC-03 (Kochi M - 2013) [8]. Các biến cố liên quan đến bevacizumab chúng tôi ghi nhận được là tăng huyết áp độ 1, 2 có tỷ lệ 25,8% và chảy máu độ 1 là 9,7%. Theo nghiên cứu AVIRI (Sobrero - 2009), tăng huyết áp xảy ra ở 28% bệnh nhân trong đó có 5% là tăng huyết áp độ 3, 33% bệnh nhân có chảy máu và trong đó có 4% là chảy máu độ 3 [7]. Trong cả 6 đợt điều trị, độc tính trên gan độ 1, 2 là 29,1%, độ 3 có 1 bệnh nhân (3,2%), chỉ gặp creatinin tăng độ 1 (9,7%), không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị hoặc giảm liều do độc tính của phác đồ.

Về thời gian sống thêm, trong phạm vi nghiên cứu này chúng tôi chỉ đánh giá về thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) của nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, toàn bộ 31 bệnh nhân đều tiến triển bệnh, trong đó 7 bệnh nhân xuất hiện tiến triển bệnh ngay sau 3 chu kỳ hoá trị, và tổng cộng 14 bệnh nhân tiến triển sau 6 chu kỳ, thời gian ổn định bệnh dài nhất là 15 tháng. Trung vị PFS là $10,5 \pm 0,9$ tháng. Nghiên cứu AVF 2107 (Hurwitz H - 2004) cho thấy trung vị PFS là 10,6 tháng. Theo kết quả nghiên cứu pha IV AVIRI (Sobrero - 2009), trung vị PFS là 11,1 tháng và có thể so sánh được với các kết quả thử nghiệm lâm sàng pha III bevacizumab kết hợp với folfiri đã được công bố [7].

5. Kết luận

Bevacizumab kết hợp folfiri là phác đồ điều trị có tỷ lệ đáp ứng cao, và dung nạp tốt, giúp cải thiện đáng kể thời gian sống thêm không tiến triển bệnh đối với nhóm bệnh nhân UTĐT tái phát, di căn.

Tài liệu tham khảo

1. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018 | UICC. <<https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>>, accessed: 13/08/2019.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2019) *Cancer statistics, 2019*. CA A Cancer J Clin 69(1): 7-34.
3. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A, Group ESMO Guidelines Working Group (2010) *Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment*. Ann Oncol 21(5): 93-97.
4. Shojaei F (2012) *Anti - angiogenesis therapy in cancer: Current challenges and future perspectives*. Cancer Lett 320: 130-137.
5. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D et al (2010) *Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: A phase III study*. Oncology 78: 376.
6. Herbert H et al (2004) *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med 350(23): 2335-2342.
7. Sobrero A, Ackland S, Clarke S et al (2009) *Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer*. Oncology 77(2): 113-119.
8. Kochi M, Akiyama Y, Aoki T et al (2013) *FOLFIRI plus bevacizumab as a first-line treatment for Japanese patients with metastatic colorectal cancer: A JACCRO CC-03 multicenter phase II study*. Cancer Chemother Pharmacol 72(5): 1097-1102.

