

- quality of health care in rural Bangladesh", *Bulletin of world health organization* (79), tr. 512-517.
3. Junya Tokunaga; Yuichi Imanaka (2002). "Influence of length of stay on patient satisfaction with hospital care in Japan". *International Journal for Quality in Health Care*, 18(4), tr. 493-502.
 4. Trịnh Thị Mến (2014). Thực trạng khám chữa bệnh và sự hài lòng của người bệnh khám chữa bệnh ngoại trú tại bệnh viện đa khoa Đông Hưng, Thái Bình năm 2014. Luận văn Thạc sĩ Quản lý bệnh viện, Trường đại học Y tế công cộng, Hà Nội.
 5. Nguyễn Thị Hoài Thu (2017). Sự hài lòng của người bệnh về dịch vụ khám chữa bệnh tại Khoa Khám bệnh Bệnh viện đa khoa tỉnh Tuyên Quang năm 2016. *Tạp chí Y học thực hành*, số 6 (1049)/2017.
 6. Quách Thị Nghĩa (2015). Đánh giá sự hài lòng của người bệnh về dịch vụ khám chữa bệnh bảo hiểm y tế tại Khoa Khám bệnh Bệnh viện đa khoa huyện Tân Lạc, tỉnh Hòa Bình năm 2011. *Tạp chí Y học thực hành*, số 8 (974)/2015.
 7. Phạm Nhật Yên (2008). Đánh giá sự hài lòng của người bệnh về chất lượng dịch vụ khám chữa bệnh tại Khoa khám chữa bệnh theo yêu cầu Bệnh viện Bạch Mai năm 2008. Luận văn thạc sĩ Y tế công cộng, Trường đại học Y tế công cộng, Hà Nội.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRÀNG DI CĂN KHÔNG CÒN CHỈ ĐỊNH PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN BẰNG HÓA CHẤT PHÁC ĐỒ FOLFOXIRI

Trịnh Lê Huy*, Lê Văn Quảng*, Ngô Thu Thoa**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và độc tính của phác đồ FOLFOXIRI điều trị bệnh nhân ung thư đại tràng di căn. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng, thực hiện trên 39 bệnh nhân ung thư đại tràng di căn không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn. **Kết quả:** Sau 3 chu kỳ điều trị, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần và bệnh giữ nguyên lần lượt là 5,1%; 76,9% và 12,8%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 94,9%. Sau 6 chu kỳ điều trị các tỷ lệ này lần lượt là 5,9%; 73,5%; 11,8% và 91,2%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 13,37 ± 9 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 90% và 76%. Hạ bạch cầu hạt là tác dụng không mong muốn hay gặp nhất, chiếm 48,9%, chủ yếu là độ 1 và độ 2. Không có bệnh nhân nào hạ bạch cầu hạt có sốt. Độc tính gan chiếm 52,5%, nhưng đều là độ 1. Tỷ lệ nôn là 18,3%, không có nôn độ 3, độ 4. Các độc tính khác đều rất thấp và chỉ ở mức độ 1. **Kết luận:** Phác đồ FOLFOXIRI có tỉ lệ đáp ứng cao, thời gian sống thêm được cải thiện và độc tính chấp nhận được cho bệnh nhân ung thư đại tràng di căn.

Từ khóa: Folfoxiri, ung thư đại tràng di căn.

SUMMARY

THE TREATMENT RESULTS OF FOLFOXIRI IN UNRESECTABLE METASTATIC COLON CANCER

Objectives: To evaluate the treatment results and toxicity profile of triplet combination FOLFOXIRI in the treatment of unresectable metastatic colon cancer patients. **Patients and methods:** Uncontrolled

clinical trial carried on 39 colon cancer patients. **Results:** After 3 cycles of treatment, the rate of complete response, partial and disease stable rate were 5.1%; 76.9% and 12.8% respectively. Disease control rate was 94.9%. After 6 cycles of treatment, these rates were 5.9%; 73.5%; 11.8% and 91.2% respectively. The median progression free survival was 13.37 ± 9 months. The 12 month- survival and 24 month- survival was 90% and 76%. Granulocytopenia is the most considerable side effect, accounting for 48.9%, but mostly grade 1 and grade 2. There are no patients with febrile neutropenia. Liver toxicity, accounted for 52.5%, but all were grade 1. The incidence of chemotherapy induced nausea was 18.3%, none was grade 3 or grade 4. The other toxicities were very low and all were at grade 1. **Conclusion:** The combination FOLFOXIRI resulted high response rate, improved survival rate and acceptable toxicity for unresectable metastatic colon cancer patients.

Key words: Folfoxiri, stage IV colon cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại thời điểm hiện tại, 5Fluoropyrimidines, Oxaliplatin và Irinotecan vẫn là 3 loại thuốc "xương sống" trong điều trị ung thư đại tràng giai đoạn IV. Kết quả các phân tích gộp cho thấy thời gian sống thêm của bệnh nhân UTDT liên quan một cách có ý nghĩa thống kê với sự sử dụng cả 3 loại thuốc này trong tổng thời gian điều trị của người bệnh. Hiện nay, ba loại thuốc này được sử dụng một cách lân lượt theo từng bước điều trị qua các phác đồ (bước 1: FOLFOX/XELOX, bước 2: FOLFIRI/XELIRI). Với cách dùng thuốc này, chỉ có 60%-80% số bệnh nhân UTDT được điều trị với cả 3 loại thuốc do nhiều nguyên nhân khác nhau như bỏ dở điều trị, thể trạng không cho phép điều trị bước 2.

Vì vậy, ý tưởng điều trị cả ba thuốc ngay từ bước một (FOLFOXIRI) đã manh nha từ hơn 10

*Trường Đại học Y Hà Nội

**Bệnh viện K

Chủ trách nhiệm chính: Trịnh Lê Huy

Email: trinhlehuey@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 24.10.2017

Ngày phản biện khoa học: 21.12.2017

Ngày duyệt bài: 28.12.2017

năm trước. Nhiều nghiên cứu pha II, pha III đã được thực hiện với kết quả khả quan của phác đồ này [1]. Từ năm 2010, phác đồ này đã được đưa vào khuyến cáo điều trị của tổ chức NCCN.

Tại Việt Nam, FOLFOXIRI dần được đưa vào áp dụng tại một số cơ sở chuyên khoa ung bướu. Tuy nhiên, cho tới hiện nay, chưa có một nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả cũng như độc tính của phác đồ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: **Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại tràng di căn bằng hóa chất phác đồ Folfoxiri.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- **Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:** Được chẩn đoán là UTDT di căn, không cắt được khối di căn ngay từ đầu, mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến. Được điều trị ít nhất là 3 chu kỳ phác đồ FOLFOXIRI. Điểm toàn trạng là 0-1 theo ECOG. Chức năng gan, thận, huyết học trước điều trị trong giới hạn bình thường.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Có bệnh ung thư khác kèm theo hoặc có chống chỉ định với điều trị đa hóa trị liệu (trên 75 tuổi, có bệnh khác kèm theo)

2. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

3. Cơ mẫu nghiên cứu: Thu thập tất cả bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn lựa chọn từ tháng 10/2013 đến tháng 4/2017 tại khoa Ung bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, bệnh viện đại học Y Hà Nội. Tổng số bệnh nhân thu thập được là 39 trường hợp.

4. Quy trình nghiên cứu:

4.1. Thu thập các đặc điểm về lâm sàng, cận lâm sàng: Đặc điểm lâm sàng và đặc điểm cận lâm sàng ung thư đại tràng di căn xa không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn

4.2. Sau khi các bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn sẽ được tiến hành điều trị hóa chất phác đồ FOLFOXIRI

Irinotecan: 165mg/m², truyền tĩnh mạch trong 1 giờ. Ngày 1,15

Oxaliplatin: 85mg/m², truyền tĩnh mạch trong 2 giờ. Ngày 1,15

Calcium folinat 200mg/m², truyền tĩnh mạch trong 2 giờ. Ngày 1,15

5FU 3200mg/m², truyền tĩnh mạch liên tục trong 48 giờ. Ngày 1, 2, 3, 15, 16, 17. Chu kỳ mỗi 4 tuần.

4.3. Đánh giá độc tính của phác đồ theo từng chu kỳ và sau 3 đợt, 6 đợt điều trị.

Chi số Performance status (PS) theo thang điểm của ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Độc tính với hệ tạo huyêt: hạ bạch cầu, thiếu máu, hạ tiểu cầu. Độc tính ngoài hệ tạo

huyết: độc tính tiêu hóa, niêm mạc miệng, da, tóc, thần kinh.

4.4. Đánh giá đáp ứng điều trị sau 3 đợt, sau 6 đợt điều trị:

Theo tiêu chuẩn RECIST của tác giả Therasse và cộng sự năm 2000

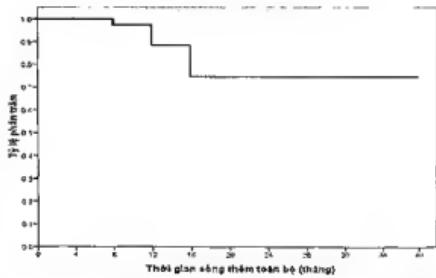
4.5. Theo dõi bệnh nhân sau điều trị: bằng khám lâm sàng, xq phổi, siêu âm ổ bụng, chụp cắt lớp vi tính, nồng độ CEA để đánh giá tình trạng thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ.

3. Xử lý số liệu: Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm toàn bộ

Bảng 1: Tỉ lệ đáp ứng sau 3 chu kỳ

Mức độ đáp ứng	Tỷ lệ %
Toàn bộ	5,1
Một phần	76,9
Bệnh giữ nguyên	12,8
Bệnh tiến triển	5,2

Bảng 2: Tỉ lệ đáp ứng sau 6 chu kỳ

Mức độ đáp ứng	Tỷ lệ %
Toàn bộ	5,9
Một phần	73,5
Bệnh giữ nguyên	11,8
Bệnh tiến triển	8,8

Bảng 3: Các độc tính

Loại độc tính	Độ 0 (%)	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 (%)	Độ 4 (%)
Hạ BC hạt	51,1	12,3	13,2	14,1	9,3
Thiểu máu	91,7	6	2,3		0
Hạ TC	96,8	3,2	0	0	0
Độc tính gan	47,5	50,2	2,3	0	0
Độc tính thận	95,9	4,1	0	0	0
Nôn	81,7	7,7	10,6	0	0
Tiêu chảy	93,1	3,7	3,2	0	0
Viêm miếng	96,8	3,2	0	0	0
Độc tính thần kinh	95	5	0	0	0

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của Falcone trên 39 bệnh nhân có 11,9% đáp ứng hoàn toàn, 59,5% đáp ứng một phần, tỉ lệ đáp ứng chung là 71,9%. Tiêu chảy và hạ bạch cầu hạt là những tác dụng phụ phổ biến với 14% số bệnh nhân có ít nhất một lần sốt do hạ bạch cầu hạt.

Nghiên cứu của Souglakos trên 31 bệnh nhân cho 6,5% tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 6,5%, đáp ứng một phần 51,6%, tỉ lệ đáp ứng chung là 58,1%. Hạ bạch cầu hạt độ 3, độ 4 xảy ra ở 14 bệnh nhân (45%), hai bệnh nhân có sốt (6%). Tiêu chảy độ 3, độ 4 ở 10 trường hợp (32%), độc tính thần kinh độ 3, độ 4 ở 3 trường hợp (9%).

Falcone [3], 5 năm sau, tiếp tục thực hiện một nghiên cứu pha III, trên 244 bệnh nhân nhằm so sánh 2 nhóm: nhóm 1 được điều trị bằng FOLFOXIRI và nhóm 2 được điều trị bằng FOLFIRI. Kết quả cho thấy nhóm 1 có tỉ lệ đáp ứng chung là 60% trong đó 8% đáp ứng toàn bộ và 58% đáp ứng một phần, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các tỷ lệ tương ứng trong nhóm 2 là 34%, 6% và 35%. Nhóm 1 cũng có độc tính thần kinh độ 2, độ 3 (19%) và hạ bạch cầu độ 3/4 (50%) cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với độc tính tương ứng của nhóm 2 (0% và 28%). Tuy nhiên, sốt hạ bạch cầu và tiêu chảy độ 3/4 không khác biệt giữa hai nhóm.

Nghiên cứu pha II của Azmy [4], năm 2012, trên 60 bệnh nhân được thiết kế tương tự như của Falcone. Nhóm 1 một lần nữa lại có tỷ lệ đáp ứng chung cao hơn nhóm 2 (60% vs 33%, p= 0,007). Độc tính thần kinh độ 2/3 và hạ bạch cầu hạt độ 3/4 ở nhóm 1 vẫn nhiều hơn ở nhóm 2 (20% vs 0%, p< 0,001 và 53% vs 26%, p< 0,001). Và tỷ lệ sốt do hạ bạch cầu hạt không khác nhau giữa hai nhóm.

Tỷ lệ đáp ứng chung của chúng tôi không thấp hơn so với các báo cáo được trích dẫn từ y văn ở phía trên. Liều hóa chất sử dụng được lấy

khuôn mẫu từ nghiên cứu pha III năm 2007 của Falcone [3].

Độc tính huyết học của chúng tôi không cao hơn các tác giả khác: hạ bạch cầu hạt thường gặp nhất, độ 3/4 là 29,4% nhưng không có trường hợp nào sốt do giảm bạch cầu đa nhân trung tính.

Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học chủ yếu là độc tính thần kinh (95%) nhưng tất cả đều là độ 1. Độc tính gan chiếm 52,5% nhưng chủ yếu là độ 1 (chiếm 95,6%).

V. KẾT LUẬN

Từ những kết quả ban đầu cho thấy phác đồ kết hợp cả ba thuốc (Irinotecan, Oxaliplatin, 5FU) là một phác đồ có hiệu quả tốt và mức độ độc tính có thể chấp nhận được đối với bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Falcone A, Masi G, Allegrini G, Danesi R, Pfanner E, Brunetti IM et al (2002): Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional fluorouracil and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 20: 4006-14.
2. Souglakos J, Mavroudis D, Kakolyris S, Kourousis Ch, Vardakis N, Androulakis N et al (2002): A triplet combination with irinotecan (cpt-11) plus oxaliplatin (I-ohp) plus continuous infusion 5-fluorouracil (5 fu) and leucovorin (lv) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 20: 2661-7.
3. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allerini G, Barbara C et al (2007): Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin and Irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 25: 1670-6.
4. Azmy M.A, Nasr K.E, Gobran N.S and Mostafa M.Y (2012): Infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *J Cell Sci Ther* 3(4): 125.