

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TỪ THỊ THANH HƯƠNG

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ BỔ TRỢ
PHÁC ĐỒ FOLFOX4 TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ
TUYẾN ĐẠI TRÀNG GIAI ĐOẠN III**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TỪ THỊ THANH HƯƠNG

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ BỔ TRỢ
PHÁC ĐỒ FOLFOX4 TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ
TUYẾN ĐẠI TRÀNG GIAI ĐOẠN III**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

GS.TS. NGUYỄN BÁ ĐỨC

HÀ NỘI – 2019

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là: Từ Thị Thanh Hương, nghiên cứu sinh khóa: 30 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành: Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy Nguyễn Bá Đức.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2019

Người viết cam đoan ký và ghi rõ họ tên

Từ Thị Thanh Hương

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT VÀ GIẢI THÍCH TỪ NGỮ

AJCC (American Joint Committee on Cancer)	Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ
ASCO (American Society of Clinical Oncology)	Hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ
CLASSICC (Conventional versus Laparoscopic-Assisted Surgery In Colorectal Cancer)	Phẫu thuật thường qui so với Nội soi hỗ trợ ung thư đại trực tràng
CT (Computer Tomography)	Chụp cắt lớp vi tính
CTC (Computed tomographic colonography)	Chụp cắt lớp niêm mạc đại tràng
ĐT	Đại tràng
ĐTTP	Đại tràng phải
ĐTT	Đại tràng trái
FNA (Fine needle aspiration)	Chọc hút kim nhỏ
FU	Fluorouracil
HST	Huyết sắc tố
LV	Leucovorin
MMR (Mismatch repair genes)	Gen sửa chữa ghép cặp AND
MRI (Magnetic resonance imaging)	Chụp cộng hưởng từ
MSI (Microsatellite instability)	Bộ gen microsatellite instability
MTĐTD	Mạc treo đại tràng dưới
MTĐTT	Mạc treo đại tràng trên
NCCN (National comprehensive cancer network)	Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ
NOS	Không có ghi chú đặc biệt
PTNS	Phẫu thuật nội soi
STKB	Sống thêm không bệnh
STTB	Sống thêm toàn bộ
UICC (The Union for International Cancer Control)	Hiệp hội Ung thư Quốc tế
UT	Ung thư
UTĐT	Ung thư đại tràng
UTĐTT	Ung thư đại trực tràng

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Dịch tễ học.....	3
1.2. Chẩn đoán.....	3
1.2.1. Lâm sàng.....	3
1.2.2. Cận lâm sàng.....	5
1.2.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư đại trực tràng.....	6
1.2.4. Xếp giai đoạn.....	11
1.3. Điều trị.....	14
1.3.1. Phẫu thuật.....	14
1.3.2. Điều trị hoá chất.....	18
1.3.3. Những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị ung thư đại tràng.....	24
1.4. Trong điều trị trúng đích ung thư đại tràng giai đoạn sớm.....	30
1.5. Theo dõi sau điều trị hóa chất.....	32
1.6. Các yếu tố tiên lượng.....	32
1.6.1. Giai đoạn bệnh.....	32
1.6.2. Phân loại độ mô học.....	33
1.6.3. Số hạch vét được trong phẫu thuật.....	33
1.6.4. Loại mô học.....	33
1.6.5. Nồng độ CEA.....	34
1.6.6. Các yếu tố tiên lượng liên quan đến gen.....	34
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	35
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	35
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	36
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:.....	36
2.2.2. Các bước tiến hành.....	37
2.2.3. Nội dung nghiên cứu.....	40

2.2.4. Phân tích xử lý kết quả	46
2.2.5. Đạo đức trong nghiên cứu.....	47
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	49
3.1. Đặc điểm bệnh nhân.....	49
3.2. Đặc điểm u.....	50
3.2.1. Nồng độ CEA:.....	50
3.2.2. Giải phẫu bệnh.....	52
3.2.3. Giai đoạn bệnh.....	54
3.3. Kết quả điều trị.....	54
Chương 4.80 BÀN LUẬN	80
4.1. Đặc điểm bệnh nhân.....	80
4.1.1. Tuổi và giới	80
4.1.2. Vị trí và kích thước u.....	81
4.1.3. Nồng độ CEA	83
4.1.4. Đặc điểm giải phẫu bệnh.....	84
4.1.5. Mức độ xâm lấn u.....	86
4.1.6. Di căn hạch.....	88
4.1.7. Tương quan xâm lấn u và mức độ di căn hạch	91
4.1.8. Môi tương quan tình trạng di căn hạch và độ biệt hóa.....	92
4.1.9. Giai đoạn bệnh.....	94
4.2. Đánh giá kết quả điều trị	94
4.2.1. Phương pháp điều trị.....	94
4.2.2. Kết quả điều trị	96
4.2.3. Đánh giá thời gian sống thêm	98
4.2.4. Một số độc tính của hóa chất	115
KẾT LUẬN.....	118
KIẾN NGHỊ.....	120
CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ	

TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Xếp giai đoạn lâm sàng theo AJCC2018	13
Bảng 1.2:	Tỉ lệ sống thêm 5 năm theo giai đoạn bệnh của UT ĐTT	33
Bảng 2.1.	Độc tính của hóa trị theo tiêu chuẩn của WHO 2003	45
Bảng 3.1:	Đặc điểm giới	49
Bảng 3.2:	Đặc điểm tuổi	49
Bảng 3.3:	Mô tả u	50
Bảng 3.4:	Nồng độ CEA	50
Bảng 3.5:	Liên quan kích thước u và độ xâm lấn, di căn hạch.	51
Bảng 3.6:	Đại thể, vi thể và độ biệt hóa	52
Bảng 3.7:	Tương quan giữa mức xâm lấn u và di căn hạch.....	53
Bảng 3.8:	Tương quan giữa độ biệt hóa tế bào và di căn hạch	53
Bảng 3.9:	Giai đoạn bệnh TNM (Theo AJCC 2018).....	54
Bảng 3.10:	Phương pháp điều trị	54
Bảng 3.11:	Kết quả điều trị.....	55
Bảng 3.12:	Sống thêm 5 năm toàn bộ	56
Bảng 3.13:	Sống thêm 3 năm không bệnh.....	57
Bảng 3.14:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo giới	58
Bảng 3.15:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo giới.....	59
Bảng 3.16:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo nhóm tuổi.....	60
Bảng 3.17:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo nhóm tuổi.....	61
Bảng 3.18:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo vị trí u	62
Bảng 3.19:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo vị trí u.....	63
Bảng 3.20.	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo mức độ xâm lấn u.....	64
Bảng 3.21.	Sống thêm 3 năm không bệnh theo mức độ xâm lấn u.....	65
Bảng 3.22:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch.....	66
Bảng 3.23:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo tình trạng di căn hạch	67
Bảng 3.24:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo từng giai đoạn	68
Bảng 3.25:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo từng giai đoạn.....	69

Bảng 3.26:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo độ biệt hóa tế bào	70
Bảng 3.27:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo độ biệt hóa tế bào	71
Bảng 3.28:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo loại tế bào	72
Bảng 3.29:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo loại tế bào.....	73
Bảng 3.30:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo nồng độ CEA trước phẫu thuật....	74
Bảng 3.31:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo nồng độ CEA trước hóa trị liệu ...	75
Bảng 3.32:	Các biến có giá trị dự báo với thời gian sống thêm toàn bộ.....	76
Bảng 3.33:	Các biến có giá trị dự báo với thời gian sống thêm không bệnh...	77
Bảng 3.34:	Độc tính trên hệ tiêu hóa sau mỗi chu kỳ điều trị hóa chất.....	78
Bảng 3.35:	Độc tính trên hệ tạo huyết và gan thận sau mỗi chu kỳ hóa chất ..	78
Bảng 4.1:	Thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ	100
Bảng 4.2:	Thời gian sống thêm theo từng giai đoạn.....	108

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Sống thêm 5 năm toàn bộ	56
Biểu đồ 3.2:	Sống thêm 3 năm không bệnh	57
Biểu đồ 3.3:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo giới	58
Biểu đồ 3.4:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo giới	59
Biểu đồ 3.5:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo nhóm tuổi	60
Biểu đồ 3.6:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo nhóm tuổi	61
Biểu đồ 3.7:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo vị trí u	62
Biểu đồ 3.8:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo vị trí u	63
Biểu đồ 3.9:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo mức độ xâm lấn u	64
Biểu đồ 3.10:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo mức độ xâm lấn u	65
Biểu đồ 3.11:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch	66
Biểu đồ 3.12:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo tình trạng di căn hạch	67
Biểu đồ 3.13:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo từng giai đoạn	68
Biểu đồ 3.14:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo từng giai đoạn	69
Biểu đồ 3.15:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo độ biệt hóa tế bào	70
Biểu đồ 3.16:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo độ biệt hóa tế bào	71
Biểu đồ 3.17:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo loại tế bào	72
Biểu đồ 3.18:	Sống thêm 3 năm không bệnh theo loại tế bào	73
Biểu đồ 3.19:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo nồng độ CEA trước phẫu thuật ..	74
Biểu đồ 3.20:	Sống thêm 5 năm toàn bộ theo nồng độ CEA trước hóa trị liệu ..	75

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại tràng (UTĐT) là một bệnh hay gặp ở các nước phát triển, và đang có xu hướng tăng lên ở các nước đang phát triển. Theo thống kê của Tổ chức nghiên cứu ung thư Quốc tế IARC (Globocan 2018), mỗi năm ước tính có 1.849.518 chiếm (10.2%) bệnh nhân mới mắc và có 880.792 chiếm (9.2%) bệnh nhân chết do căn bệnh ung thư đại trực tràng [1]. UTĐT là ung thư phổ biến thứ 3 ở nam, thứ 2 ở nữ, và là nguyên nhân gây chết thứ 2 sau ung thư phổi trong các bệnh ung thư. Tại Việt Nam ước tính năm 2018 trên cả nước có khoảng 5.458 người mới mắc đứng hàng thứ 5 ở cả hai giới, trong đó tỷ lệ mắc của nam đứng thứ 5 và nữ đứng hàng thứ 2 [2].

Nguy cơ tử vong của UTĐT liên quan trực tiếp tới các yếu tố nguy cơ di căn. Bệnh di căn theo ba con đường chính; lan tràn tại chỗ, theo đường bạch huyết và theo đường máu, trong đó bạch huyết là con đường di căn chủ yếu với 37% ung thư đại tràng có di căn hạch [3]. Di căn hạch luôn là một yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng kết quả điều trị [4-5].

Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính trong đó vai trò vét hạch là hết sức quan trọng, phẫu thuật là phương pháp điều trị tại chỗ. Hóa chất bổ trợ có vai trò rất lớn nhằm tiêu diệt những ổ di căn vi thể và giảm các yếu tố nguy cơ tái phát [6] đã được chứng minh rất rõ ràng, tăng thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ đặc biệt với UTĐT giai đoạn III [7]. Sự ra đời của hóa chất mới đã mang lại nhiều cơ hội cho bệnh nhân ung thư đại tràng di căn hạch [8]. Nhiều phác đồ hóa chất đang được áp dụng nhưng vấn đề là phác đồ nào mang lại hiệu quả tối ưu nhất vẫn đang được nghiên cứu.

Hóa trị liệu bổ trợ đóng một vai trò ngày càng quan trọng trong điều trị sau phẫu thuật ung thư đại tràng, đặc biệt đem lại lợi ích cho các bệnh nhân

ung thư đại tràng giai đoạn III qua các nghiên cứu lâm sàng [7]. Nghiên cứu INT- 0035 thực hiện năm 1990 trên bệnh nhân UTĐT giai đoạn III khi so sánh giữa hai nhóm. Nhóm điều hóa chất 5FU kết hợp với leucovorin so với nhóm chỉ phẫu thuật đơn thuần. Kết quả giảm tỷ lệ tái phát ở nhóm điều trị hóa chất là 41%, thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ ở hai nhóm tương ứng là 60% và 46.7%[9]. Theo tổng kết của SEER được thực hiện từ năm 1991 đến năm 2000 với 119.363 bệnh nhân UTĐT tại Mỹ về sự liên quan giữa giai đoạn bệnh và thời gian sống thêm. Kết quả với nhóm UTĐT giai đoạn III được điều trị bổ trợ tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ các giai đoạn IIIA, IIIB, IIIC tương ứng là 83%, 64% và 44% [10]. Nghiên cứu MOSAIC (2009) được thực hiện ở nhiều trung tâm, bệnh nhân chia làm 2 nhóm; 40% UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và 60% UTĐT giai đoạn III, được điều trị bổ trợ phác đồ FOLFOX4, theo dõi 82 tháng thời gian sống 5 năm không bệnh với giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III tương ứng là (73% và 67%) [11].

Tại bệnh viện K đã tiến hành điều trị hóa trị bổ trợ phác đồ có Oxaliplatin cho bệnh UTĐT giai đoạn III từ năm 2007, đã cải thiện thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ. Nhưng cho tới nay, vẫn chưa có một nghiên cứu nào đầy đủ về kết quả của hóa trị liệu bổ trợ sau phẫu thuật ung thư đại tràng. Vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu áp dụng điều trị hóa trị bổ trợ phác đồ FOLFOX4 cho UTĐT giai đoạn III.

Với hai mục tiêu nghiên cứu:

- 1. Đánh giá kết quả và các yếu tố tiên lượng hóa trị bổ trợ phác đồ FOLFOX4 trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn III.**
- 2. Đánh giá tác dụng phụ không mong muốn của phác đồ.**

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong những loại ung thư mắc hàng đầu tại Việt Nam cũng như trên toàn thế giới, phần lớn xảy ra ở các nước phát triển, trong đó tỉ lệ mắc cao nhất ở Australia, New Zealand, các nước Châu Âu và Bắc Mỹ. Tỉ lệ thấp nhất ở Tây Phi, các nước ở Châu Mỹ La Tinh, Đông Á, Đông Nam Á có tỉ lệ mắc trung bình UTĐTT nam mắc cao hơn nữ, tỉ lệ nam/nữ 1,4/1. Tại Mỹ, năm 2014 ước có 136.830 bệnh nhân UTĐTT mới mắc, 50.310 bệnh nhân chết do căn bệnh này [12]. Ở Việt Nam, theo số liệu công bố của tổ chức ghi nhận ung thư toàn cầu, mỗi năm Việt Nam có 8.768 bệnh nhân mắc mới, 5.976 bệnh nhân chết do bệnh ung thư đại trực tràng [13]. Ở Việt Nam, theo ghi nhận ung thư 5 vùng trong cả nước, UTĐTT mắc hàng thứ 3 ở nam và thứ 6 ở nữ [14]. Có nhiều yếu tố khác nhau tác động đến quá trình chuyển dạng từ niêm mạc bình thường trở thành ác tính. Trong đó, môi trường và di truyền là các yếu tố đóng vai trò quan trọng [15].

1.2. Chẩn đoán

1.2.1. Lâm sàng

UTĐT thường phát triển âm thầm không có triệu chứng đặc hiệu. Bệnh có thể phát hiện sớm ngay từ khi chưa có triệu chứng lâm sàng nhờ test sàng lọc tìm máu tiềm ẩn trong phân [16], [17].

- Triệu chứng cơ năng:

+ Triệu chứng bệnh nhân UTĐT không đặc hiệu như đi ngoài phân nhày máu hoặc tăng tần số rối loạn chức năng đường tiêu hóa như táo bón hoặc đi ngoài phân lỏng. Bất kỳ người nào trên 45 tuổi có thay đổi hoạt động ruột trên 2 tuần cần nghĩ tới UTĐT và những bệnh nhân có biểu hiện đi ngoài phân nhày máu cần được soi đại tràng để chẩn đoán chính xác nguyên nhân, phân biệt với các bệnh lành tính khác và tránh bỏ sót ung thư đại tràng.

+ Đau bụng là triệu chứng thường gặp, không đặc hiệu, giai đoạn đầu đôi khi bệnh nhân chỉ có cảm giác mơ hồ khó chịu ở bụng, càng muộn, đau càng khu trú, có khi đau quặn, trung tiện hoặc đại tiện được thì đỡ đau (dấu hiệu Koenig dương tính).

+ Đại tiện phân có máu; xuất hiện với tỷ lệ 40%, đi ngoài ra máu là triệu chứng hay gặp nhất của ung thư đại tràng. Đây là triệu chứng quan trọng báo hiệu ung thư đại tràng.

- Triệu chứng toàn thân:

+ Gầy sút cân là một triệu chứng không phổ biến trừ khi bệnh ở giai đoạn tiến triển, nhưng triệu chứng mệt mỏi lại thường gặp.

+ Thiếu máu: Mệt mỏi và thiếu máu là những triệu chứng có liên quan đến các tổn thương ở ĐT. Đây là triệu chứng không đặc hiệu với biểu hiện da xanh, niêm mạc nhợt trên lâm sàng, xét nghiệm hồng cầu, hemoglobin, hematocrit đều giảm. Đa phần bệnh nhân thiếu máu hay gặp là thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ. Trên lâm sàng đứng trước một bệnh nhân thiếu máu không rõ nguyên nhân, nếu đã loại trừ tổn thương tại dạ dày, thì việc tìm kiếm bằng chứng của thiếu máu và chảy máu từ những khối u đại tràng là rất quan trọng [16], [17].

- Triệu chứng thực thể:

+ U bụng: Khám thấy u ổ bụng là triệu chứng quan trọng xác định UTĐT, nhưng khi triệu chứng này xuất hiện thì bệnh không còn ở giai đoạn sớm [18].

+ Vàng da, gan to, cổ trướng: Đây là những triệu chứng xuất hiện muộn ở giai đoạn bệnh di căn lan tràn.

+ UTĐT luôn đối mặt với những biến chứng có thể xảy ra như vỡ u gây viêm phúc mạc lan tỏa, tắc ruột, hoặc lồng ruột ở người lớn [16].

1.2.2. Cận lâm sàng

Nội soi. Nội soi kèm sinh thiết đóng một vai trò quan trọng trong sàng lọc cũng như chẩn đoán ung thư đại trực tràng, góp phần làm giảm tỷ lệ mắc, tỷ lệ chết trong ung thư đại trực tràng, những tiến bộ về máy soi, bộ phận phụ soi, kỹ thuật soi đã giúp cho chẩn đoán ung thư ngày càng hoàn thiện. Trong lĩnh vực điều trị, nội soi cho phép thực hiện được một số can thiệp như cắt poly [19-22].

Chụp khung đại tràng đối quang kép [23-24]. Là một trong những phương pháp quan trọng để chẩn đoán ung thư đại tràng. Do ung thư đại tràng được chẩn đoán chủ yếu bằng lâm sàng và nội soi nên phương pháp chụp X quang ít được ứng dụng, chỉ được thực hiện trong một số trường hợp ung thư thể thâm nhiễm gây chít hẹp, phương pháp chẩn đoán nội soi thất bại [25]. Những hình ảnh ung thư trên phim chụp khung đại trực tràng gồm những tổn thương: Hình ảnh chít hẹp chu vi của ruột (Stenosante), hình khuyết (Lacune), và tổn thương phối hợp: Có hình ảnh chít hẹp chu vi và cả hình khuyết hay gặp trong ung thư thể loét sùi.

Chụp cắt lớp vi tính Computer Tomography (CT). Tất cả các bệnh nhân khi được chẩn đoán ung thư đại trực tràng, đều được đánh giá trước mổ bằng chụp cắt lớp vi tính bụng và tiểu khung [26-27]. Đây là những phương pháp hiện đại, cho phép có thể xác định khối u, mức xâm lấn của u, tình trạng di căn hạch vùng, di căn xa, các tạng ở trong ổ bụng [26-28-29].

Chụp XQ ngực: Phát hiện tổn thương di căn phổi

Siêu âm ổ bụng: Có thể đánh giá sự xâm lấn của u với tổ chức xung quanh và tình trạng di căn hạch, di căn gan.

Chụp PET- CT: Được ứng dụng trong chẩn đoán ung thư đại trực tràng trong một số trường hợp như các tổn thương tại chỗ ẩn [30], bệnh nhân chỉ có chỉ số CEA tăng cao mà các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác không đạt

kết quả, các tổn thương trong di căn phức tạp [31]. So sánh PET- CT với CT Scanner trong một nghiên cứu trên 105 bệnh nhân cho thấy PET- CT có độ nhạy cao hơn (87% > < 66%); độ đặc hiệu cao hơn (68% > < 59%), cho phép phát hiện giai căn giai đoạn sớm và đánh giá chính xác giai đoạn ở bệnh nhân trước phẫu thuật [32]. Tuy nhiên PET- CT là một phương pháp mới, nên giá thành còn rất cao, chỉ được chỉ định trong một số trường hợp đặc biệt gặp khó khăn trong chẩn đoán, mà các phương pháp khác không có giá trị chẩn đoán.

Nồng độ CEA (Carcinoembryonic Antigen). Là xét nghiệm thường được dùng trong UTĐTT. Tuy nhiên CEA có tính đặc hiệu tương đối và có độ nhạy không cao, đặc biệt là các trường hợp giai đoạn sớm. Khi UTĐTT còn khu trú tại chỗ, CEA tăng không quá 25% các trường hợp, khi bệnh có di căn hạch vùng khoảng 50-60% trường hợp có lượng CEA tăng cao, và tăng đến 75% trường hợp nếu bệnh có di căn xa [33]. Vì vậy CEA không được dùng để tầm soát hoặc chẩn đoán. Sau phẫu thuật triệt để, nồng độ CEA thường trở về bình thường sau 4-6 tuần. Đây là một dấu hiệu có giá trị theo dõi tình trạng tái phát của bệnh.

1.2.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư đại trực tràng

1.2.3.1. Phân loại mô bệnh học

Phân loại mô bệnh học các khối u nói chung, ung thư nói riêng là bắt buộc trước khi các bác sĩ tiến hành điều trị. Có nhiều tiến bộ vượt bậc trong hiểu biết về ung thư đường tiêu hóa, bao gồm cả các kiến thức mới về gen học, sinh học phân tử và ứng dụng điều trị trúng đích. Năm 2010, Tổ chức y tế thế giới (WHO) đã xuất bản phân loại u đường tiêu hóa cập nhật mới nhất [34]. Việc phân loại WHO mới của các khối u của hệ thống tiêu hóa không chỉ định nghĩa lại về mặt chẩn đoán phổ biến, chẳng hạn như ung thư biểu mô và loạn sản mà còn giới thiệu những thay đổi trong danh mục và chẩn đoán các khối u đại trực tràng rất quan trọng trong thực tế hàng ngày. Những thay đổi trong danh mục và phân loại bao gồm việc giới thiệu ung thư tuyến răng cưa, ung thư biểu mô

trúng cá dạng sàng và vi ung thư nhú như một phân nhóm mô học riêng biệt mới về ung thư đại trực tràng. Việc xác định độ mô học của ung thư tế bào nhẵn trước đây luôn được xếp loại G3 (độ cao), bây giờ phụ thuộc vào sự bất ổn microsatellite (MSI). Sự hiện diện nhiều của MSI (MSI-H) có tiên lượng tốt hơn so với không có MSI. Như vậy phân tích của sự bất ổn microsatellite qua hóa mô miễn dịch hoặc phân tích theo chiều dài mảnh sinh thiết phải được ghi trong chẩn đoán mô bệnh học khối u [34].

Phân loại u đường tiêu hóa theo WHO 2010

- Ung thư biểu mô

Ung thư biểu mô tuyến NOS

Ung thư biểu mô tuyến trúng cá dạng sàng

Ung thư biểu mô tủy

Ung thư vi nhú

Ung thư biểu mô dạng keo

Ung thư biểu mô tuyến răng cưa

Ung thư tế bào nhẵn

Ung thư biểu mô tuyến vảy

Ung thư biểu mô tế bào hình thoi, NOS

Ung thư biểu mô vảy, NOS

Ung thư biểu mô không biệt hóa

- U thần kinh nội tiết

U thần kinh nội tiết G1/ Carcinoid

U thần kinh nội tiết G2

Ung thư thần kinh nội tiết, NOS

Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn

Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào nhỏ

Hỗn hợp ung thư biểu mô tuyến thần kinh nội tiết

Tế bào ưa crom của ruột, u thần kinh nội tiết chế tiết serotonin

- *U trung mô*

- *U lympho*

1.2.3.2. Giải phẫu bệnh

a. Ung thư biểu mô tuyến không có ghi chú đặc biệt (NOS)

Typ ung thư biểu mô tuyến chiếm khoảng 98% tổng số các typ mô học ung thư đại tràng. Ung thư biểu mô tuyến xuất phát từ các tế bào biểu mô phủ hoặc các tế bào tuyến dưới niêm mạc. Các tế bào u, điển hình sắp xếp thành ống tuyến với các hình thái và kích cỡ khác nhau, tùy thuộc vào mức độ biệt hóa. Các ung thư biệt hóa cao thường thấy các cấu trúc ống tuyến điển hình, các ung thư biệt hóa thấp thường có các cấu trúc tuyến không điển hình (méo mó hay chỉ gọi hình ống tuyến). Các tế bào u mất cực tính, nhân tế bào lớn, tỉ lệ nhân/bào tương tăng cao, chất nhiễm sắc thô, ưa kiềm, hạt nhân to, rõ, có thể thấy nhân chia không điển hình. Mức độ biệt hóa của tế bào u phụ thuộc vào độ mô học của u. Độ mô học càng cao, tính bất thường và tỉ lệ nhân chia càng rõ/ càng nhiều. Mô đệm tăng sinh xơ, xâm nhập các tế bào viêm một nhân.

Tùy giai đoạn bệnh, mô u có thể giới hạn ở bề mặt, lớp đệm dưới niêm mạc (giai đoạn sớm) hoặc xâm nhập, phá hủy lớp cơ hay xâm nhập thanh mạc, mạc nối (giai đoạn muộn).

b. *Ung thư biểu mô tuyến trứng cá dạng sàng*

Đây là typ ung thư xâm nhập hiếm gặp của đại tràng, đặc trưng bởi sự hiện diện của các cấu trúc tuyến ác tính dạng sàng với vùng biến đổi hoại tử ở trung tâm, giống với typ u cùng tên ở vú.

c. *Ung thư biểu mô dạng keo*

Đây là một typ đặc biệt của ung thư đại trực tràng được xác định bằng > 50% diện tích mô u chứa chất nhầy ngoại bào. Những mô u có < 50% diện tích mô u chứa chất nhầy ngoại bào được xếp vào typ ung thư biểu mô tuyến không có ghi chú đặc biệt. Ung thư biểu mô tuyến dạng keo thường cho thấy cấu trúc tuyến lớn với hồ bơi của chất nhầy ngoại bào. Một số tế bào nhẵn

cũng có thể được tìm thấy. Tiên lượng của ung thư tuyến dạng keo so với ung thư tuyến thông thường đã gây tranh cãi giữa các nghiên cứu khác nhau. Nhiều loại ung thư nhầy xảy ra ở những bệnh nhân có di truyền ung thư đại trực tràng không đa pólíp hoặc hội chứng Lynch và do đó đại diện cho MSI độ cao (MSI-H). Những khối u này được dự kiến sẽ điều trị như một ung thư độ thấp.

d. Ung thư biểu mô tủy

Đây là typ ung thư cũng được gọi là thứ typ của ung thư biểu mô không biệt hóa. U chiếm <1% các typ ung thư biểu mô đại tràng. Thường gặp ở phụ nữ lớn tuổi, ở khung đại tràng phải, ít di căn hạch. Mô u thường có mẫu phát triển dạng đám tế bào, dạng cơ quan, không thấy cấu trúc ống hay tuyến và không thấy sản xuất chất nhầy. Các tế bào u tương đối đồng nhất, ưa eosin hình tròn hay đa diện, lượng bào tương vừa phải, hạt nhân nhỏ, nhiều nhân chia. Vùng ngoại vi tế bào u thường xâm nhập rất nhiều lympho bào. Mô u không bộc lộ các dấu ấn thần kinh nội tiết. Typ này khó phân biệt với loại ung thư biểu mô không biệt hóa, ung thư biểu mô thể tủy có liên quan hội chứng MSI và hội chứng ung thư đại trực tràng di truyền không đa pólíp.

d. Ung thư biểu mô tế bào nhẵn

Typ ung thư tế bào nhẵn chiếm khoảng 1% ung thư đại tràng, thường gặp ở bệnh nhân trẻ. Hay di căn hạch, màng bụng, gây cổ chướng, ít di căn gan. Thường gặp ở giai đoạn muộn, tiên lượng xấu. Mô u thấy tăng trưởng khuếch tán của các tế bào nhẵn ấn (> 50% tổng số tế bào khối u) có ít hình cấu trúc tuyến. Các tế bào nhân hình tròn, bào tương rộng, chứa nhiều chất nhầy, đẩy nhân ra sát màng bào tương trong giống chiếc nhẫn dính mặt đá. Hình thái vi thể giống typ tế bào nhẵn ở dạ dày, vú hay phổi.

e. Ung thư tế bào nhỏ

Chiếm <1% tổng số ung thư đại trực tràng. Thông thường gặp ở đại tràng phải hoặc trực tràng, khoảng 30% phát sinh từ hoặc u tuyến nhú nhưng

mao. Tuổi trung bình của bệnh nhân khoảng 63, tiên lượng kém do di căn sớm đến hạch và gan, đáp ứng kém với điều trị. Khoảng 70% bệnh nhân tử vong trong vòng 5 tháng. Chẩn đoán chọc hút kim nhỏ (FNA) từ các di căn có thể chẩn đoán bệnh trước khi phát hiện u nguyên phát. Cấu trúc mô u giống như ung thư tế bào nhỏ của phổi. Mô u gồm các đám, ổ tế bào tròn nhỏ hay bầu dục, không đa hình thái với nhân tăng sắc, hạt nhân nhỏ, nhiều nhân chia, nhiều hoại tử u và các tế bào hình đậu ở phía ngoại vi. Có thể thấy cấu trúc tuyến hiện diện 30-40%.

f. Ung thư vảy

Typ này vô cùng hiếm, bệnh hay kết hợp với viêm loét đại tràng, xạ trị và bệnh sản màng. Chẩn đoán ung thư vảy đại tràng nguyên phát cần phải xác minh không có ung thư vảy ở bất kỳ nơi nào khác trong cơ thể và cần lấy mẫu rộng rãi để loại trừ ung thư biểu mô tuyến vảy. Thường di căn đến gan, phúc mạc hoặc phổi và có thể gây tăng canxi máu. Về vi thể mô u giống ung thư vảy ở các định vị khác trong cơ thể.

g. U carcinoid

Hay gặp ở trực tràng, tỉ lệ u carcinoid tại Hoa Kỳ là 1/50 trường hợp ung thư tuyến. Hiếm khi có tính gia đình, thời gian sống thêm 5 năm >90%. Hiếm khi thấy chất nhầy hoặc hình ảnh bất thực sản. Các tế bào u xếp thành đảo, bè hay các đám đơn dạng với bào tương sáng hồng nhạt, nhân nhỏ, hạt nhân nhỏ, ít hoạt động phân bào.

h. Ung thư thần kinh nội tiết

Nhóm này không bao gồm u carcinoid và ung thư tế bào nhỏ. U hiếm gặp, độ ác tính cao, thường ở giai đoạn muộn tại thời điểm chẩn đoán. Có thể gặp u thần kinh nội tiết hỗn hợp với ung thư biểu mô. Mô u có cấu trúc dạng cơ quan. Tế bào u lớn hơn loại tế bào nhỏ, tế bào u có nhân đa hình rõ, tăng

sắc, hạt nhân lớn, nhiều nhân chia và hoại tử. Tế bào u dương tính với các dấu ấn thần kinh nội tiết.

1.2.3.3. Độ biệt hóa tế bào

* Phân loại độ biệt hoá theo Dukes

+ Độ 1: u có sự biệt hoá cao nhất với cấu trúc tuyến được tạo thành rõ rệt nhất, có tính đa hình thái nhất và sự phân chia nhân ít nhất.

+ Độ 3: u có sự biệt hoá thấp nhất, chỉ có rải rác cấu trúc tuyến, các tế bào đa hình thái và tỉ lệ gián phân cao.

+ Độ 2: độ trung gian của độ 1 và độ 3.

Jass và cộng sự sử dụng 7 tiêu chuẩn phân độ biệt hoá bao gồm: loại mô bệnh học, sự biệt hoá u nói chung, tính chất nhân, cấu trúc tuyến, kiểu tăng trưởng, sự thâm nhiễm tế bào lympho và khối lượng tổ chức xơ. Cho đến nay, hệ thống phân độ biệt hoá của Dukes được ứng dụng nhiều nhất trên thế giới.

1.2.4. Xếp giai đoạn

Xếp giai đoạn lâm sàng TNM theo AJCC 2018 [35].

T: U nguyên phát.

Tx: U nguyên phát không đánh giá được.

T0: Không có bằng chứng của u nguyên phát.

Tis: UT biểu mô tại chỗ (carcinoma insitu): u còn khu trú tại biểu mô hoặc xâm lấn lớp cơ niêm.

T1: U xâm lấn lớp dưới niêm.

T2: U xâm lấn đến lớp cơ thành ruột

T3: U xâm lấn xuyên lớp cơ đến lớp dưới thanh mạc hay đến mô xung quanh đại tràng hoặc trực tràng không có phúc mạc bao phủ.

T4a: U xâm lấn ra tới bề mặt thanh mạc

T4b: U xâm lấn trực tiếp đến cấu trúc xung quanh hay cơ quan khác.

N: Di căn hạch bạch huyết

Nx: Hạch vùng không thể đánh giá được.

N0: Không có hạch vùng bị di căn.

N1: Có 1-3 hạch di căn.

N1a: 1 hạch di căn

N1b: 2-3 hạch di căn

N1c: U hiện diện ở dưới thanh mạc, mạc treo hoặc mô xung quanh không phải cơ của đại trực tràng và không có di căn hạch vùng.

N2: Có ≥ 4 hạch di căn.

N2a: Di căn 4-6 hạch

N2b: Di căn ≥ 7 hạch

M: Di căn xa

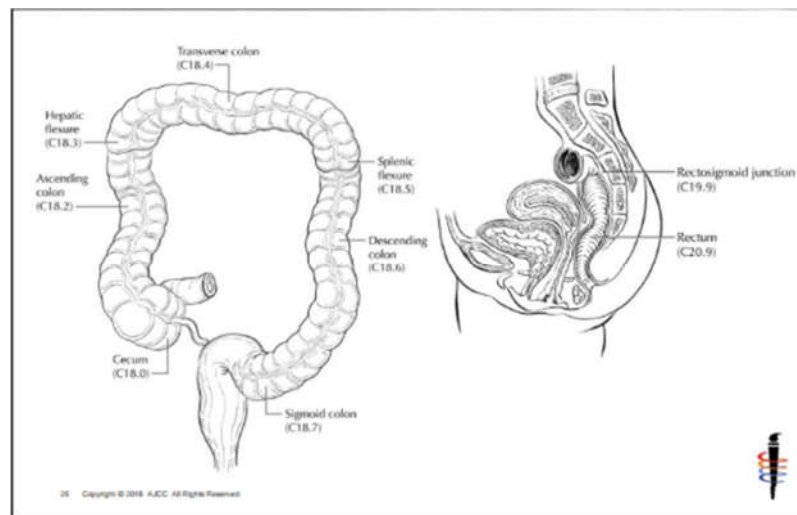
Mx: Sự hiện diện của di căn xa không thể đánh giá được.

M0: Không có di căn xa.

M1: Có di căn xa.

M1a: Di căn 1 cơ quan hoặc vị trí

M1b: Di căn từ 2 cơ quan hay vị trí trở lên



Hình 1.1: Xếp giai đoạn lâm sàng di căn xa.

“Nguồn: AJCC Cancer Staging 8th Edition”[36]

Bảng 1.1: Xếp giai đoạn lâm sàng theo AJCC2018 [36]**Chẩn đoán giai đoạn theo TNM (theo AJCC 2018)**

T (u)	N (hạch)	M (di căn xa)	Giai đoạn
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Bất kì T	Bất kì N	M1a	IVA
Bất kì T	Bất kì N	M1b	IVB
Bất kì T	Bất kì N	M1c	IVC

Phân loại N	Phân loại T					
	Tis	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	0	I	I	IIA	IIB	IIC
N1a	Không phù hợp	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
N1b	Không phù hợp	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
N1c	Không phù hợp	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
N2a	Không phù hợp	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC
N2b	Không phù hợp	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC
M1a	Không phù hợp	IVA				
M1b	Không phù hợp	IVB				
M1c	Không phù hợp	IVC				

1.3. Điều trị

1.3.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật: Phẫu thuật là điều trị hiệu quả trong bệnh UTĐT. Mặc dù đã được “cắt đại tràng triệt căn” nhưng vẫn có khoảng 50% trường hợp sẽ bị tái phát và di căn sau phẫu thuật đặc biệt ở những bệnh nhân UTĐT giai đoạn III. Hóa chất bổ trợ tăng thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ, đặc biệt ở những bệnh nhân di căn hạch, làm hạn chế ổ vi di căn sau phẫu thuật triệt căn, ảnh hưởng đến tình trạng tái phát cũng như thời gian sống thêm không bệnh sau phẫu thuật [37].

➤ *Mức độ cắt đại tràng*

Phẫu thuật UTĐT quan trọng nhất là cắt rộng mạc treo ruột để lấy được những hạch lymphô nằm dọc theo các mạch máu chi phối đoạn ruột mang u. Kỹ thuật cắt UTĐT còn đòi hỏi phải bóc tách chính xác các lớp giải phẫu học để không phá vỡ các lớp cân bao bọc đại tràng và mạc treo đại tràng nhằm tránh khả năng tái phát tại chỗ do bỏ sót các mô bị tế bào ung thư xâm lấn [38].

Mức độ cắt đại tràng và vị trí khâu nối ruột được xác định dựa trên hệ thống mạch máu nuôi đại tràng. Phẫu thuật cắt nửa đại tràng phải dùng để điều trị các khối u ở manh tràng và đại tràng lên gồm việc cắt thắt tại gốc các mạch máu hồi - đại tràng và đại tràng phải, sau đó khâu nối hồi tràng với phần giữa của đại tràng ngang. Các khối u ở đại tràng góc gan nên được làm phẫu thuật cắt nửa đại tràng phải mở rộng (cắt thắt các mạch máu hồi - đại tràng, đại tràng phải và đại tràng giữa), sau đó khâu nối hồi tràng với phần cuối của đại tràng ngang. Để xử lý các khối u ở đại tràng ngang và đại tràng góc lách lại có nhiều lựa chọn khác nhau. Mặc dù đã có phẫu thuật cắt đoạn đại tràng ngang (cắt thắt mạch máu đại tràng giữa) thường dùng để cắt UTĐT ngang, nhưng các phẫu thuật viên vẫn không yên tâm vì miệng nối ruột bị căng và máu nuôi không đủ [39-40]. Phẫu thuật cắt gần toàn bộ đại tràng (cắt thắt các

mạch máu hồi - đại tràng, đại tràng phải, đại tràng giữa và đại tràng trái) hoặc cắt nửa đại tràng phải mở rộng đã được đề xuất thay thế. Đối với u ở đại tràng góc lách: cắt gần toàn bộ đại tràng hoặc cắt nửa đại tràng trái mở rộng (cắt thắt động mạch mạc treo tràng dưới). Các u ở đại tràng xuống hoặc đại tràng xích-ma được điều trị bằng phẫu thuật cắt nửa đại tràng trái và khâu nối đại tràng ngang với trực tràng. Việc cắt đại tràng dựa vào mạch máu nuôi đại tràng (cắt theo giải phẫu) đảm bảo vừa có được một diện cắt an toàn về mặt ung thư lẫn một miệng nối có máu nuôi tốt [41-43].

➤ **Mức độ nạo vét hạch**

Phẫu thuật viên vét hạch đúng mức để có thể xếp giai đoạn bệnh chính xác và điều trị khỏi bệnh. Trong một nghiên cứu được thực hiện trên hơn 3.000 bệnh nhân UTĐT đã ghi nhận: bệnh nhân ở giai đoạn Dukes B (T3-T4, N0, M0) có 8 hạch lymphô trong bệnh phẩm mổ có tỉ lệ STKB chỉ là 54,9% so với 79,9% các bệnh nhân có từ 8 hạch trở lên trong bệnh phẩm mổ ($p < 0,001$) [44]. Nghiên cứu bệnh nhân giai đoạn Dukes B (T3-T4, N0, M0) và Dukes C (T bất kỳ, N1-3, M0): nhóm bệnh nhân giai đoạn Dukes B có phẫu thuật lấy được ít hơn 9 hạch lymphô trong bệnh phẩm phẫu thuật có tỉ lệ sống thêm không khác gì nhóm bệnh nhân giai đoạn Dukes C [45-46]. Dễ dàng nhận thấy rằng tỉ lệ hạch vét được phụ thuộc rất nhiều vào kỹ thuật mổ, phương pháp đánh giá và xử lý hạch bạch huyết. Kỹ thuật mổ có thể ảnh hưởng đến số lượng hạch trong mẫu bệnh phẩm được cắt bỏ. Cắt bỏ toàn bộ mạc treo cùng mạch máu tới tận gốc sẽ lấy bỏ được toàn bộ tổ chức xung quanh khối u và có khả năng sẽ tìm thấy hạch bạch huyết nhiều hơn. Thêm vào đó việc kiên trì tìm kiếm hạch hoặc sử dụng các biện pháp loại trừ tổ chức mỡ sẽ làm tăng khả năng tìm thấy hạch về mặt đại thể [43]. Việc nạo vét rộng hạch mạc treo (có được nhiều hạch lymphô trong bệnh phẩm trong phẫu thuật) đã giúp đánh giá giai đoạn bệnh của UTĐT chính xác hơn cũng như giúp tiên lượng bệnh nhân có tỉ lệ sống thêm sau phẫu thuật cao hơn.

Các hướng dẫn điều trị đều nhất trí rằng 12 hạch là số hạch tối thiểu để đánh giá chính xác giai đoạn hạch [47-48]. Hội nghị ung thư lâm sàng Mỹ (ASCO) khuyến cáo với những bệnh nhân hạch âm tính mà số lượng hạch vét được ít hơn 12 hạch cần được điều trị hóa chất bổ trợ [49].

➤ ***Bản đồ hạch cửa trong UTĐT***

Di căn theo đường bạch huyết là một trong 3 đường [3]. Các tế bào u sẽ di chuyển từ khối u ban đầu đến một hoặc một vài hạch bạch huyết trước khi liên quan đến các hạch bạch huyết khác. Người ta tiến hành tiêm các chất màu có hoặc không có đồng vị phóng xạ xung quanh khu vực của khối u cho phép xác định những hạch ban đầu mà tế bào ung thư có thể di căn, từ đó dự đoán chính xác tình trạng hạch còn lại. Gần đây người ta bắt đầu sử dụng kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch để xác định những hạch vi di căn mà không phát hiện được bằng phương pháp nhuộm thông thường. Các nghiên cứu này cho rằng việc phát hiện các hạch vi di căn có thể cải thiện việc lựa chọn bệnh nhân điều trị hóa chất bổ trợ. Tuy nhiên kết quả cho thấy không có sự khác biệt về lợi ích giữa 2 nhóm có và không có hạch vi di căn.

Tóm lại sinh thiết hạch cửa không được xem là phương pháp đầy đủ chính xác để có thể thay thế được các tiêu chuẩn về số lượng hạch vùng vét được sau phẫu thuật. Vai trò của bản đồ hạch cửa trong UTĐT cũng như ý nghĩa của hạch vi di căn vẫn còn phải được đánh giá.

➤ ***Mạch bạch huyết:***

Hệ thống bạch huyết được bố trí giống nhau trong suốt chiều dài của đại tràng và được chia thành 4 chặng hạch như sau.

Chặng hạch trong thành đại tràng: các đám rối bạch huyết dưới niêm mạc và dưới thanh mạc trong thành của đại tràng kết hợp với nhau thông qua lớp cơ và đổ vào các hạch bạch huyết nằm ngay trên thành đại tràng dưới thanh mạc, đặc biệt các hạch thuộc chặng này xuất hiện nhiều ở đại tràng sigma.

Chặng hạch cạnh đại tràng: hạch trong thành đại tràng đổ vào chặng hạch cạnh đại tràng, đây là chặng hạch nằm dọc theo thành của đại tràng lên, đại tràng xuống và đại tràng sigma, nằm bờ trên của đại tràng ngang và dọc theo mạc treo của đại tràng sigma.

Chặng hạch trung gian: bạch huyết từ chặng hạch cạnh đại tràng đổ vào hạch trung gian, đó là các hạch nằm dọc theo các nhánh của động mạch mạc treo tràng cung cấp máu cho phần đại tràng tương ứng.

Chặng hạch chính: từ các hạch trung gian, bạch huyết từ đại tràng phải đổ vào hạch chính nằm ở quanh gốc của động mạch mạc treo tràng trên, bạch huyết từ đại tràng trái đổ vào các hạch quanh gốc của động mạch mạc treo tràng dưới, rồi tất cả đều tập trung đổ vào ống ngực [5].

Phẫu thuật nội soi ung thư đại tràng [50].

Phẫu thuật nội soi (PTNS) đại tràng được Jacob bắt đầu vào năm 1991. Tuy nhiên sự áp dụng ban đầu dấy lên sự tranh luận về tỉ lệ tái phát tại lỗ trocar, tính triệt để tổ chức ung thư của PTNS. Gần đây, PTNS điều trị UTĐT từng bước khẳng định được tính ưu việt của nó: tính thẩm mỹ cao hơn, giảm đau sau mổ, bệnh nhân hồi phục nhanh, rút ngắn thời gian nằm viện nhưng vẫn đảm bảo về mặt ung thư học.

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm CLASICC (Conventional versus Laparoscopic-Assisted Surgery In Colorectal Cancer) của Hội đồng nghiên cứu Y khoa Anh quốc: thực hiện 794 bệnh nhân UTĐTT từ 27 trung tâm. Chia ra làm hai nhóm: nhóm 253 bệnh nhân được mổ mở và nhóm 484 bệnh nhân được PTNS 143 (29%) bệnh nhân PTNS thất bại trong PTNS được chuyển mổ mở và những bệnh nhân này có tỉ lệ biến chứng cao hơn. Kết quả; Tỉ lệ bệnh nhân giai đoạn Dukes C2 không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Diện cắt dương tính giữa các nhóm điều trị tương đương nhau, ngoại trừ các bệnh nhân trong nhóm PTNS cắt trước điều trị ung thư trực tràng [51].

12 hạch là số hạch tối thiểu lấy trong phẫu thuật để đánh giá chính xác giai đoạn hạch. Hội nghị ung thư lâm sàng Mỹ (ASCO) khuyến cáo với những bệnh nhân hạch âm tính mà số lượng hạch vét được ít hơn 12 hạch cần phải điều trị hóa chất bổ trợ [44].

1.3.2. Điều trị hoá chất

Phẫu thuật có vai trò quan trọng có khả năng điều trị khỏi khi bệnh giai đoạn sớm và chỉ tại chỗ, nhưng phần lớn bệnh nhân đến bệnh viện khi bệnh có xu hướng ở giai đoạn muộn, khi bệnh không còn tại chỗ lợi ích của phẫu thuật có giá trị rất giới hạn, thời gian sống 5 năm theo AJCC 2002 [52] theo tổng kết của SEER được nghiên cứu trên 119,363 bệnh nhân giai đoạn 1991-2000 giảm dần từ giai đoạn IIIA, IIIB, IIIC tương ứng là 83%, 64% và 44% [10]. Vai trò của hóa chất có vai trò đặc biệt với bệnh nhân UTĐT giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn [35].

1.3.2.1. Lịch sử điều trị hoá trị trong ung thư đại tràng

Thử nghiệm lâm sàng NSABP vào thập niên 1980 điều trị bổ trợ ở 1.166 bệnh nhân Dukes'B hoặc Dukes'C đại tràng chia làm 2 nhóm [53]: Một nhóm chỉ điều trị phẫu thuật đơn thuần và một nhóm điều trị hóa chất phác đồ MOF [54] (semustine, vincristin và Fluorouracil) lợi ích của điều trị hóa chất kéo dài thời gian sống từ 8 đến 10 năm so với nhóm không điều trị hóa [55]. Lợi ích của điều trị hóa chất còn được chứng minh qua thử nghiệm lâm sàng NCCTG: 401 bệnh nhân Dukes'B hay Dukes'C được điều trị hóa chất chia ra làm hai nhóm: phác đồ 5FU kết hợp Levamisol và 5 FU đơn thuần. Thử nghiệm đã cho thấy rằng không có sự khác biệt về hiệu quả giữa hai phác đồ. Levamisol không kéo dài thời gian sống thêm [56]. Hóa chất bổ trợ trong UTĐT đã được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng trong hai nghiên cứu trên, ngày càng nhiều hóa chất mới được sử dụng trong điều trị UTĐT như Oxaliplatin kết hợp với 5FU [57].

1.3.2.2. Hiệu quả của điều trị hóa chất bổ trợ

Hiệu quả của điều trị hóa chất bổ trợ có liên quan đến các yếu tố nguy cơ, tái phát, tỷ lệ chết và thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ.

Lợi ích thứ nhất. Theo SEER điều trị hóa chất bổ trợ trong UTĐT giai đoạn III làm giảm tỷ lệ tái phát và di căn và tăng thời gian sống thêm toàn bộ bệnh đặc biệt là thời gian sống thêm không bệnh [58].

Lợi ích thứ 2. Mayo Clinic đã [4] phân tích gộp trên 7 trung tâm khác nhau thực hiện trên 3341 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở 15.936 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III được thực hiện từ năm 1989 pha III thử nghiệm ACCENT dựa trên đặc điểm (tình trạng khối u, mô bệnh học, tỷ lệ hạch di căn) cũng như giới tính, diện tích cơ thể, đánh giá qua 5 năm sống thêm toàn bộ và 3 năm sống thêm không bệnh: Nhóm có oxaliplatin thời gian sống thêm không bệnh cao hơn một cách rõ ràng, nhưng rất có ý nghĩa bệnh nhân UTĐT giai đoạn III [59].

1.3.2.3. Thời gian sống thêm 3 năm không bệnh

Tiêu chuẩn vàng của điều trị hóa chất bổ trợ UTĐT tăng thời gian sống thêm toàn bộ. Tuy nhiên thời gian sống thêm không bệnh (là thời gian kết thúc phẫu thuật đến khi xuất hiện dấu hiệu tái phát hay di căn) [6] tại thời điểm 2- 3 năm sống thêm không bệnh, theo dõi trong khoảng 5 năm sống thêm toàn bộ, đặc biệt ở bệnh nhân UTĐT giai đoạn III [7] 3 năm không bệnh được đánh giá là điểm kết thúc điều trị và được định nghĩa lợi ích của hóa chất bổ trợ UTĐT đặc biệt là bệnh nhân UTĐT giai đoạn III [60].

1.3.2.4. Thời gian bắt đầu điều trị hóa chất sau phẫu thuật từ 6 đến 8 tuần

Điều trị hóa chất bổ trợ được bắt đầu sau khi bệnh nhân đã hồi phục sau phẫu thuật, thời gian tốt nhất để bắt đầu chu kỳ hóa chất đầu tiên theo ASCO và NCCN là từ 6 đến 8 tuần sau khi phẫu thuật, đó cũng là khoảng thời gian

hợp lý nhất để người bệnh có khả năng hồi phục được sau một cuộc đại phẫu thuật. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ giảm đi khi kéo dài khoảng cách giữa phẫu thuật với điều trị hóa chất trên 8 tuần [61-65] và tỷ lệ này còn giảm rất rõ ràng khi khoảng cách đó trên 12 tuần [66-67].

Phân tích thứ nhất: Nghiên cứu chia ra làm hai nhóm bệnh nhân thực hiện ở 8 nghiên cứu khác nhau, một nhóm khoảng cách giữa 2 phương pháp điều trị là trên 8 tuần và dưới 8 tuần [68]. Với nhóm bệnh nhân nghỉ trên 8 tuần có nguy cơ tử vong cao hơn so với nhóm dưới 8 tuần ở thời gian sống thêm toàn bộ (là HR 1,2 so với 1,15 1,26 với p 0,95).

Phân tích thứ hai: trên 10 thử nghiệm lâm sàng khác nhau tổng số 15,000[69] bệnh nhân chia ra làm 2 nhóm, nhóm 1 trên 12 tuần và nhóm 2 dưới 8 tuần có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm (là HR 1,14 và 1,10 1,17 với p 0,95 và tỷ lệ tái phát HR 1,14 và 1,10 1,18 với p 0,95).

1.3.2.5. Số chu kỳ điều trị hóa chất

Các nghiên cứu bệnh nhân điều trị hóa chất chia ra làm 2 nhóm: Nhóm 12 tháng so nhóm điều trị hóa chất từ 6 đến 8 tháng, không có sự khác biệt về lợi ích của điều trị hóa chất khi điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ Fluorouracil và Leucovorin [70-72], theo quan điểm của Cochrane khi so sánh giữa 2 nhóm; một nhóm điều trị ngắn (từ 3 đến 6 tháng) so với nhóm (từ 9 đến 12 tháng) không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ cũng như thời gian không tái phát [68]. Thời gian điều trị hóa chất bổ trợ UTĐT là 6 tháng theo NCCN.

1.3.2.6. Liều trong điều trị hóa trị

Bệnh nhân có liều điều trị hóa chất từ 85% đến 100% liều có hiệu quả điều trị cao, với nhóm dưới 85% liều thì hiệu quả của điều trị giảm rõ rệt [73]. Theo khuyến cáo ASCO với bệnh nhân UTĐT điều trị hóa chất đủ liều có

khả năng chữa khỏi, thậm chí ở những bệnh nhân có thể trạng lớn khi có đó diện tích da lớn, tác dụng phụ không nhiều, các tác giả khuyên rằng nên đảm bảo đủ liều cho tất cả bệnh nhân [74].

1.3.2.7. Thuốc hóa chất

Fluorouracil và leucovorin

Fluorouracil (5FU) dễ bị phân hủy bởi men trong gan và sớm mất tác dụng, việc kết hợp Leucovorin và 5FU đã làm nên một phức hợp ổn định bậc ba với men tổng hợp Thymidylate, Leucovorin cho phép ức chế kéo dài tác dụng của men làm phân hủy 5FU [75]. Hơn thế nữa 5FU là thuốc tốt nhất được sử dụng ở những bệnh nhân UTĐT có gen sửa chữa ghép cặp ADN (MMR). Nếu sử dụng đơn chất thì dùng 5FU đơn thuần hay phác đồ FUFA (Gramont), hoặc Capecitabine hoặc UFT hay S1.

Fluoropyrimidines uống

Fluoropyrimidines giống như Capecitabine và UFT là một dạng dẫn xuất Fluoropyrimidin carbamat, khi uống vào được hấp thu qua thành ruột rồi chuyển thành 5FU nhờ chuỗi phản ứng liên tục với 3 loại enzyme. Enzym cuối cùng là thymidine phosphorylase, thuốc này hấp thu có chọn lọc đặc biệt có mặt rất cao ở mô ung thư hơn so với mô lành, capecitabine được xem như là thuốc chính trong điều trị UTĐT và có độ dung nạp tốt [76].

Oxaliplatin

Oxaliplatin thuộc nhóm dẫn xuất platinum thế hệ thứ ba tác động như một phân tử gắn chặt vào DNA và làm tế bào chết tự nhiên [77]. Khi kết hợp với FUFA hoặc capecitabine điều trị hỗ trợ UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III, cho kết quả làm giảm tái phát và tăng thời gian STKB so với sử dụng FUFA đơn thuần [11].

Irinotecan

Irinotecan (CPT-11) là dẫn xuất bán tổng hợp từ camptothecin (hoạt chất chiết xuất từ cây camptotheca), có tác dụng gây độc tế bào qua cơ chế bất hoạt men topoisomerase I. Irinotecan không phải lựa chọn trong điều trị hỗ

trợ UTĐT không những không làm tăng thời gian sống thêm và giảm tỷ lệ tái phát mà còn tăng độc tính hơn so với nhóm điều trị phác đồ FUFA [78-79]. Kết hợp irinotecan với FA hoặc capecitabine cho thấy làm tăng tỉ lệ đáp ứng và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTĐT giai đoạn muộn, được chỉ định trong điều trị UTĐT giai đoạn muộn.

Phác đồ FOLFOX4

Fluorouracil, Leucovorin và Oxaliplatin

Cơ chế tác dụng, 5-FU hoạt động trong quá trình đồng hoá như uracil nhưng cấu trúc Fluor trong phân tử của nó lại cản trở chức năng của acid nucleic trong phân tử DNA hoặc RNA. Đồng thời, sản phẩm đồng hóa của 5-FU là FdUMP (Fluorodeoxyuridine monophosphate) cùng với acid folic kết hợp bộ 3 với Thymidylate Synthase (TS), gây ra thiếu hụt thymidine và do đó ức chế tổng hợp ADN. Cả 2 cơ chế gây độc tế bào này của 5-FU đều do kết quả của quá trình đồng hoá 5-FU trong tế bào và được xúc tác bởi Thymidine phosphorylase (TP) và Thymidine kinase (TK).

Folinat calci (leucovorin calci) là dẫn chất của acid tetrahydrofolic, dạng khử của acid folic, là chất tham gia như một đồng yếu tố cho phản ứng chuyển vận một carbon trong sinh tổng hợp purin và pyrimidin của acid nucleic. Sự suy giảm tổng hợp thymidylat ở người thiếu hụt acid folic gây tổng hợp DNA khiếm khuyết và gây thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ. Do có thể dễ dàng biến đổi thành các dẫn chất khác của acid tetrahydrofolic nên acid folinic là chất giải độc mạnh cho tác dụng độc của các chất đối kháng acid folic cả lên quá trình tạo máu lẫn trên lưới nội mô. Trong một số bệnh ung thư, nó cùng với 5FU ngăn cản kéo dài hoạt động enzym thymidylate synthase, dẫn đến cản trở quá trình tổng hợp AND, ARN cuối cùng ảnh hưởng đến sự phân bào. Ngoài ra acid folinic thâm nhập vào các tế bào và giải cứu các tế bào bình thường khỏi tác dụng độc của các chất đối kháng acid folic tốt hơn là các tế bào u, do có sự khác nhau trong cơ chế chuyển vận qua màng.

Oxaliplatin thuộc nhóm dẫn xuất platinum thế hệ thứ ba [77], trong đó platinum nguyên tử tạo phức hợp với 1,2 diaminocyclohexane và nhóm oxalate. Oxaliplatin có phổ tác dụng rộng trong in vitro gây ra độc tế bào và in vivo có hoạt tính kháng u trên nhiều loại u bao gồm u đại-trực tràng. Có hiện tượng cộng lực về hoạt tính độc tế bào giữa oxaliplatin với 5-fluorouracil trong cả in vitro và in vivo. Các nghiên cứu về cơ chế hoạt động của oxaliplatin cho thấy các dẫn xuất mạnh là kết quả của chuyển hóa sinh học của oxaliplatin đã tương tác với DNA tạo ra cả hai loại kết dính giữa và trong các sợi chéo nhau gây ra hiện tượng phá vỡ sự tổng hợp của DNA dẫn đến kết quả kháng u và độc tế bào.

Độc tính của oxaliplatin: Các tác dụng ngoại ý của oxaliplatin được báo cáo qua các nghiên cứu lâm sàng trong điều trị ung thư đại trực tràng.

Huyết học: oxaliplatin trong điều trị đơn chất ($130\text{mg}/\text{m}^2$ mỗi 3 tuần) gây ra ít độc tính huyết học độ 3-4. Hệ thần kinh trung ương: độc tính giới hạn theo liều của oxaliplatin là độc tính thần kinh. Độc tính này bao gồm các bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên như loạn cảm và hay dị cảm đầu chi có kèm hay không cảm giác vọp bẻ, thường khởi phát do lạnh. Các triệu chứng này xuất hiện trên 85% đến 95% bệnh nhân điều trị. Thời gian tồn tại của các triệu chứng này, thường là gia tăng theo số chu kỳ điều trị. Nguy cơ xuất hiện các rối loạn chức năng với liều cộng dồn $800\text{ mg}/\text{m}^2$ (nghĩa là 10 chu kỳ) là < 15%. Các dấu hiệu và triệu chứng thần kinh sẽ cải thiện khi ngưng điều trị trong phần lớn trường hợp.

Phản ứng dị ứng: không thường gặp, đi từ nổi mẩn đến sốc dị ứng đã được mô tả với các dẫn xuất platinum. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các phản ứng kiểu dị ứng xuất hiện trên 0,5% bệnh nhân điều trị với oxaliplatin.

Độc tính khác: độc tính tai < 1%. Các rối loạn chức năng thận: 3% bệnh nhân điều trị với < 1% bệnh nhân bất thường ở độ 3-4 [77].

Trong các thử nghiệm lâm sàng; kết hợp với 5FU trong điều trị UTĐT giai đoạn III làm tăng thời gian sống thêm và làm giảm tỷ lệ tái phát [80-81].

Cách truyền phác đồ FOLFOX4 trong điều trị

Folinic acid 200mg/ m² trong 2 giờ ngày thứ nhất và thứ 2.

Oxaliplatin 85mg/m² trong 2 giờ ngày thứ nhất đồng thời với folinic acid dây truyền hình chữ Y.

5FU 400mg/m² bolus ngày thứ nhất và ngày thứ 2

5FU 600mg/m² truyền 22 giờ ngày thứ nhất và thứ 2

Nghỉ 2 tuần, điều trị liên tục 12 chu kỳ

1.3.3. Những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị ung thư đại tràng

1.3.3.1. Những tiến bộ trong chẩn đoán

Trong những năm gần đây những nghiên cứu về gen và ung thư đã có tiến bộ lớn mở ra một hướng chẩn đoán và điều trị mới đầy hứa hẹn. Quá trình sinh bệnh ung thư liên quan chặt chẽ đến tổn thương 2 nhóm gen, gen sinh ung thư (oncogenes) và gen kháng ung thư (suppressor), hai loại gen này bình thường trong tế bào đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát quá trình sinh sản tế bào, sự biệt hoá tế bào và quá trình chết theo chương trình của tế bào (apoptosis), nhằm giúp cho sự ổn định sinh học của cơ thể. Trong đó các gen sinh ung thư, kiểm soát theo hướng tích cực, mã hoá những Protein truyền những tín hiệu phân bào [82].

- Gen sinh ung thư (oncogenes):

Gen ras: Gia đình gen ras gồm 3 loại K-ras, N-ras, H-ras. Ras là một loại gen sinh ung thư nằm ở nhiễm sắc thể 12, 13, nó mã hoá cho một loại protein G, có chức năng điều hòa đường truyền tín hiệu phân bào. Nhưng khi nó bị đột biến, nó mất khả năng kiểm soát sự phân bào, dẫn đến tế bào phân chia liên tục vô độ dẫn đến ung thư. Nhiều nghiên cứu cho thấy khoảng 50% các u tuyến kích thước hơn 1cm và những ung thư biểu mô sớm có đột biến

gen ras khi xét nghiệm. Với sự tiến bộ nhanh chóng của sinh học phân tử, xét nghiệm tìm gen ras đột biến trở thành một xét nghiệm sàng lọc mới cho ung thư đại trực tràng [82].

- ***Gen ức chế sinh ung thư (suppressor)***

+ ***Gen APC (Adenomatous poliposis coli)***

Đây là gen đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển sớm của ung thư đại trực tràng. Người ta tìm thấy có đột biến 80% gen APC ở các khối ung thư đại trực tràng. Gen APC là một gen kháng ung thư nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 5 (5q21). Gen APC mã hoá một loại protein có chức năng làm kết dính giữa các tế bào, đột biến gen APC, gặp trong bệnh đa polip đại trực tràng tính chất gia đình, trong các u tuyến và ung thư đại trực tràng không di truyền. Ngày nay, xét nghiệm di truyền tìm gen APC đột biến được chỉ định cho các thành viên trong gia đình của bệnh nhân đa polip đại trực tràng mang tính chất gia đình để chẩn đoán sớm bệnh [33].

+ ***Gen P53***

Gen P53 là gen kháng ung thư nằm ở nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 17. Khi gen P53 hoạt động bình thường nó giữ sự phát triển tế bào trong giới hạn bao gồm hãm chu kỳ tế bào, tạo điều kiện cho việc sửa chữa DNA, chết theo chương trình, sự già của tế bào, sự biệt hóa tế bào... do vậy người ta coi gen P53 như một bảo vệ cho bộ gen phát triển bình thường. Các nghiên cứu cho thấy hầu hết ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn có đột biến gen P53, tỉ lệ đột biến gen P53 chiếm 70-75%. Sự bất hoạt của gen P53 là một yếu tố tiên lượng xấu của bệnh.

+ ***Gen DCC (Deleted in colorectal cancer)***

Gen DCC là một loại gen kháng ung thư nằm ở nhánh dài của nhiễm sắc thể 18, gặp phổ biến ở 73% ung thư đại trực tràng, 47% các u tuyến lớn ung thư hóa. Một số nghiên cứu cho thấy ung thư đại trực tràng có tổn thương

đột biến gen DCC có liên quan bệnh ở giai đoạn muộn, tiến triển, di căn xa tiên lượng xấu. Một nghiên cứu khác chỉ ra gen DCC có vai trò tiên lượng, các ung thư đại tràng giai đoạn sớm giai đoạn II, nếu có mất gen DCC thì sẽ có hiệu quả nếu bệnh nhân được điều trị hóa chất hỗ trợ [82].

+ **Gene SMAD4 và SMAD2.**

Đây là gen kháng ung thư nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể 18. SMAD4 được tìm thấy 10%-15% ung thư đại trực tràng, trong khi SMAD2 tìm thấy <5% ung thư đại trực tràng. Người ta đã thấy vai trò của 2 gen này trong ung thư đại trực tràng khi nó bị bất hoạt.

+ **Gen sửa chữa ghép cặp ADN (Mismatch repair genes -MMR).**

Gen sửa chữa ghép cặp (MMR) có trách nhiệm sửa chữa các cặp nucleotide sai xảy ra trong quá trình sao chép ADN. Sự đột biến một trong các gen sửa chữa ghép cặp (MMR) xảy ra ở phần lớn anh em họ hàng những bệnh nhân ung thư đại trực tràng di truyền không phải đa polyp (HNPCC), tuy nhiên nó cũng xảy ra ở 15% các trường hợp ung thư đại trực tràng không di truyền. Các tế bào có các gen sửa chữa ghép cặp bị đột biến trong bộ gen, sẽ liên tục được sao chép hàng chục đến hàng trăm lần, nó sẽ tạo ra một bộ gen mới được gọi là microsatellite instability (MSI). Quá trình sinh bệnh ung thư đại trực tràng trải qua nhiều giai đoạn liên quan đến tổn thương nhiều gen [82]. Các nghiên cứu cho thấy có khoảng 15-20% bệnh nhân UTĐT có MSI – H và MMR cao, phần lớn do methyl-hóa. Các tế bào MSI-H có ưu thế tăng trưởng khi có sự hiện diện 5-FU, tế bào MMR không thể gắn với DNA bị 5-FU làm biến đổi. Những bệnh nhân có đột biến gen MSI-H và MMR không có hiệu quả khi điều trị 5FU đơn thuần, rất rõ trong nghiên cứu FOCUCS2 [83]. Bệnh nhân UTĐT giai đoạn muộn có di căn xa, điều trị hóa chất Oxaliplatin kết hợp với 5FU.

Các nghiên cứu khuyến cáo: Bệnh nhân UTĐT có xét nghiệm MMR, MSI, chỉ điều trị cho bệnh nhân UTĐT giai đoạn II khi có mô học độ 3 hoặc 4 hoặc yếu tố nguy cơ cao.

1.3.3.2. Những tiến bộ trong điều trị.

➤ *5FU với Leucovorin* (phác đồ FUFA).

Nghiên cứu IMPACT trên 1.526 bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn II và III được thử nghiệm độc lập, ngẫu nhiên từ 3 trung tâm nghiên cứu của Ý, Canada và Pháp; so sánh giữa nhóm chỉ theo dõi sau mổ và nhóm hóa trị hỗ trợ với 6 chu kỳ 5FU-LV. Kết quả cho thấy nhóm có hóa trị hỗ trợ giảm 22% tỉ lệ tử vong, STTB 3 năm tăng có ý nghĩa thống kê (83% so với 78%). Phân tích chi tiết hơn cho thấy STTB có giá trị rõ nhất với các trường hợp có di căn hạch [84].

Thử nghiệm ngẫu nhiên của NCCTG trên 317 bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn II hoặc III đã phẫu thuật, so sánh giữa nhóm có và không có hóa trị hỗ trợ bằng 5FU (phác đồ Mayo) cũng cho thấy nhóm có hóa trị hỗ trợ có kết quả tốt hơn [85].

Các nghiên cứu tiếp theo cho thấy sử dụng 5FU-LV liều cao hoặc liều thấp trong 6-8 tháng đều như nhau. Có ít nhất là 3 thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy sử dụng 12 tháng 5FU-LV hiệu quả không cao hơn 6-8 tháng [86]. Do đó thời gian sử dụng điều trị hỗ trợ UTĐT giai đoạn II, III của phác đồ 5FU-LV là 6 tháng.

➤ *Capecitabine uống.*

Capecitabine có ưu điểm về tác dụng phụ và thuận tiện khi sử dụng so với kỹ thuật truyền tĩnh mạch chậm liên tục nên được xem là một điều trị có thể thay thế cho 5FU-LV trong hóa trị hỗ trợ UT biểu mô đại tràng [87].

Thử nghiệm X-ACT: Thử nghiệm 1.987 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn: chia làm 2 nhóm; nhóm điều trị Capecitabine

2.500mg/m²/ngày (chia 2 lần trong ngày) từ ngày 1-14 chu kỳ 3 tuần, nhóm điều trị FUFA. Thời gian sống 3 năm không bệnh là (64.2% so với 60.65% với HR=0.8) tại ASCO năm 2004 [88].

➤ **FOLFOX4**

- **Thử nghiệm MOSAIC.**

Mosaic thực hiện ở 20 nước khác nhau và trên 148 trung tâm trong thời gian 10 năm: Tại các nước châu Âu, Mỹ và châu Á.

2.246 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II (40%) và giai đoạn III (60%) đã được phẫu thuật triệt căn, lựa chọn ngẫu nhiên. Hóa chất bổ trợ phác đồ FOLFOX4 (Oxaliplatin 85mg/m² ngày 1, Leucovorin 200mg/m² ngày 1,2, 5FU 400mg/m² bolus, 5FU 600mg/m² truyền liên tục 22 giờ ngày 1,2). Kết quả cho thấy việc bổ sung thêm Oxaliplatin vào phác đồ 5FU và leucovorin giúp cải thiện thời gian sống thêm 5 năm không bệnh: DFS (73% so với 68%; HR = 0,8) [11]. Phác đồ FOLFOX4 chỉ giúp cải thiện DFS một cách có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân UTĐT giai đoạn III (77.2% so với 63%, HR=0.76), với nhóm bệnh nhân giai đoạn II [89] sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (84% so với 80%, HR= 0.84). Kết quả tương tự đối với thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm (OS), sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê với nhóm bệnh nhân giai đoạn III (73% so với 69%). Độc tính hạ bạch cầu có sốt ở nhóm điều trị FOLFOX4; ỉa chảy, độc tính thần kinh ngoại biên phần lớn ở mức độ nhẹ và hồi phục được [11].

Kết quả thử nghiệm MOSAIC; Oxaliplatin đã được chứng minh khi kết hợp với FU/LV trong điều trị UTĐT giai đoạn III tại Mỹ. Phác đồ FOLFOX4 được sử dụng trong nghiên cứu này. Có rất nhiều trung tâm ung thư khác nhau tại Mỹ sử dụng phác đồ FOLFOX6 biến đổi trong phác đồ này không dùng LV truyền trong hai ngày, hay phác đồ FOLFOX7 biến đổi không truyền bolus FU.

- NSABP C-07

Nghiên cứu 2.407 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II và giai đoạn III chia ra làm 2 nhóm điều trị: 3 chu kỳ bolus hàng tuần FU/LV đơn thuần và kết hợp với Oxaliplatin (85mg/m² tuần 1,3 và 5 trong 8 tuần FLOX). Thời gian theo dõi 8 năm, có sự khác biệt thời gian sống thêm không bệnh tại thời điểm 5 năm là (64% so với 64% HR=0.82). Nhưng không có sự khác nhau sống thêm toàn bộ (78% so với 80% HR= 0.88). Độc tính: Iả chảy gặp 51 bệnh nhân điều trị phác đồ FLOX và 28 bệnh nhân điều trị FU/LV (5.5% so với 3% p=0.08) [84] nôn và buồn nôn độ 3,4 là (13% so với 9%), độc tính về thần kinh ngoại biên (8,2% so với 0.2%) như vậy nhóm điều trị FLOX có độc tính cao hơn.

Kết luận: Oxaliplatin kết hợp với bolus FU/LV hàng tuần có tác dụng phụ cao hơn nhóm điều trị FOLFOX.

Theo NCCN với nhóm UTĐT giai đoạn III khi điều trị bổ phác đồ có Oxaliplatin cải thiện thời gian sống thêm không bệnh một cách có ý nghĩa.

➤ XELOX

Thử nghiệm lâm sàng phase III đa trung tâm NO16968, thực hiện hóa trị hỗ trợ trên 1.886 bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn III sử dụng Oxaliplatin kết hợp với Capecitabine 8 chu kỳ so với 5FU-LV 6 chu kỳ như sau:

Với thời gian theo dõi trung bình 55 tháng, STKB 3 năm, 4 năm, 5 năm của nhóm 2 cao hơn nhóm 1 lần lượt là 70.9% và 66.5%; 68.4% và 62.3%; 66.1% và 59.8%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0.0045). STTB 5 năm ở nhóm 2 là 77.6% so với 74.2% ở nhóm 1, sự khác biệt chưa ghi nhận có ý nghĩa thống kê (p=0.1486) [86]. Nghiên cứu này đã khẳng định Oxaliplatin cải thiện thời gian sống thêm ở bệnh nhân UTĐT giai đoạn III.

➤ **FOLFIRI**

Thử nghiệm đa trung tâm PETACC-3 (phác đồ Folfiri).

Năm 2009 Van Cutsem E và cộng sự ở Digestive Oncology Unit, University Hospital - Bỉ đã công bố kết quả nghiên cứu trên tạp chí J Clin Oncol. Nghiên cứu được tiến hành trên 3.278 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III được chia thành 2 nhóm điều trị, nhóm điều trị LV/5FU2 (LV 200 mg/m² truyền tĩnh mạch 2 giờ, sau đó 5FU 400 mg/m² tiêm tĩnh mạch, tiếp theo 5FU 600 mg/m² truyền tĩnh mạch 22 giờ, ngày 1 và 2, chu kỳ 2 tuần, tất cả 12 chu kỳ; và nhóm LV/5FU2+Irinotecan (CPT-11 180 mg/m² được truyền tĩnh mạch ngày 1) [79]. Kết quả nghiên cứu theo dõi thời gian sống thêm 5 năm không bệnh 56.7% ở nhóm irinotecan/LV5FU2 và 54.3% ở nhóm LV5FU2 với P = 0.106; sống thêm 5 năm toàn bộ ở nhóm irinotecan + LV5FU2 là 73.6%, nhóm LV/5FU2 là 71.3%, P = 0.094, ngoài ra độc tính trên hệ tiêu hóa và hạ bạch cầu tăng lên ở nhóm có thêm irinotecan [90]. Như vậy thời gian sống thêm không bệnh, cũng như toàn bộ không được cải thiện ở nhóm có thêm irinotecan so với nhóm chỉ có LV/5FU2 trên bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III.

1.4. Trong điều trị trúng đích ung thư đại tràng giai đoạn sớm.

➤ **Bevacizumab**

Kháng thể đơn dòng người kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), một yếu tố tăng trưởng cần thiết cho quá trình tân sinh mạch máu nuôi u. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy khi kết hợp bevacizumab với hóa trị trong bệnh nhân UTĐTT giai đoạn tiến xa, kết quả làm tăng tỉ lệ đáp ứng, kéo dài thời gian sống thêm so với nhóm hóa trị đơn thuần [91].

Thử nghiệm NSABP C-08:

Năm 2009 Allegra CJ và cộng sự ở National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project – Mỹ đã công bố kết quả nghiên cứu trên tạp chí J Clin

Oncol. Nghiên cứu được tiến hành trên 2672 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II (25%) -III được chia thành 2 nhóm điều trị, nhóm điều trị FOLFOX6 biến đổi (chu kỳ 2 tuần, với 12 chu kỳ) với bevacizumab (5 mg/kg, chu kỳ 2 tuần x 12 tuần) và nhóm FOLFOX6 biến đổi không có bevacizumab [92]. Kết quả theo dõi thời gian sống thêm 3 năm, không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị có bevacizumab và nhóm không có bevacizumab (3 năm sống thêm không bệnh 77% so với 76%, HR 0.89, 95% CI 0.76 - 1.04) [92-93].

Cetuximab

Một kháng thể đơn dòng có thành phần một phần ở người và một phần ở chuột, nó gắn vào thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (EGFR), qua đó ngăn chặn sự truyền thông tin vào trong tế bào cho sự sao chép của nhân tế bào, vì vậy tế bào không gián phân, và chết theo chương trình. Cetuximab được chứng minh có hiệu quả trong điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn, có gen wild-type K-ras, nhưng chưa được chứng minh có hiệu quả trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng.

➤ *Thử nghiệm NCCTG-N0147:*

Nghiên cứu được tiến hành trên 1.760 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III đã được phẫu thuật, có gen K-ras wild-type và 658 bệnh nhân KRAS mutant tumors [94] bệnh nhân được chia làm 2 nhóm: nhóm điều trị phác đồ Folfox có cetuximab nhóm điều trị folfox đơn thuần. Kết quả: Nghiên cứu phải đóng lại giữa chừng vì cetuximab cũng không có hiệu quả khi kết hợp với hóa chất, trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn III.

➤ *Panitumumab*

Là kháng thể đơn dòng kháng phần ngoại bào của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR), là thuốc điều trị nhắm trúng đích được FDA chấp thuận năm 2009 sử dụng trên UT biểu mô đại trực tràng di căn không có biểu hiện đột biến K-RAS [95]. Hiện nay vẫn chưa xác được chấp thuận trong điều trị hỗ trợ UTĐT giai đoạn III [96].

➤ **Ziv-aflibercept (ZALTRAP®)**

Thử nghiệm VELOUR thử điều trị bước hai Ziv-aflibercept ở bệnh nhân UTĐT di căn tiến triển sau khi điều trị phác đồ có chứa oxaliplatin. Kết quả ghi nhận có cải thiện nhỏ thời gian sống thêm toàn bộ (13.5 tháng cho FOLFIRI/Ziv-aflibercept so với 12.1 tháng cho FOLFIRI/placebo; HR, 0.82; CI 95%, 0,71-0.94; p = 0.003) [97].

➤ **Regorafenib (STIVARGA®)**

Thử nghiệm pha III CORRECT chia ngẫu nhiên bệnh nhân tiến triển sau điều trị tiêu chuẩn vào 2 nhóm, chăm sóc nâng đỡ với giả dược hoặc regorafenib. Nghiên cứu đã đạt được tiêu chí chính là thời gian sống thêm toàn bộ (6.4 tháng cho regorafenib so với 5.0 tháng cho giả dược; HR, 0.77; 95% CI, 0.64-0,94; p = 0.005). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng có ý nghĩa thống kê nhưng cải thiện rất ít (1,9 tháng so với 1,7 tháng; HR, 0.49; 95% CI, 0.42-0,58; p < 0.000001) [98].

1.5. Theo dõi sau điều trị hóa chất

Theo dõi nhằm phát hiện sớm bệnh tái phát và di căn.

- Khám định kỳ mỗi 3 tháng trong 2 năm đến 3 năm đầu. 6 tháng từ năm thứ 4 - thứ 5 và 12 tháng từ năm thứ 6.

- Nồng độ CEA: thực hiện mỗi 3 tháng trong 2 năm đến 3 năm đầu, sau đó cứ mỗi 6 tháng đến 5 năm. Nếu CEA tăng 2 lần liên tiếp thì cần tìm tái phát bằng những xét nghiệm khác.

- Soi đại tràng định kỳ mỗi 12 tháng.

- Chụp CT Scan ổ bụng cứ mỗi 6 tháng, X phổi.

- Nếu nghi ngờ di căn gan chụp MRI.

1.6. Các yếu tố tiên lượng

1.6.1. Giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh là yếu tố có giá trị tiên lượng quan trọng nhất. Theo phân loại giai đoạn TNM của Hiệp hội Quốc tế ung thư (UICC) ngoài mục đích tạo sự thống nhất giữa các nhà ung thư học, còn mang ý nghĩa tiên lượng bệnh, dựa vào đó bác sỹ chuyên ngành sẽ quyết định hướng điều trị tiếp theo.

Bảng 1.2: Tỷ lệ sống thêm 5 năm theo giai đoạn bệnh của UT ĐTT [35]

Giai đoạn	Dukes	Astler-Coller	Tỷ lệ sống thêm 5 năm
I	A	A	80 – 95%
IIA	B	B1	72 – 75%
IIB		B2	65 – 66%
IIIA	C	C1	55 – 60%
IIIB		C2	35 – 42%
IIIC			25 – 27%
IV	D	D	0 – 7%

Phân loại TNM xếp giai đoạn UTĐT: dựa vào 3 yếu tố: độ sâu xâm lấn của u nguyên phát; số lượng hạch di căn và tình trạng di căn xa. Bệnh nhân trong nghiên cứu này thì hạch di căn là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất.

1.6.2. Phân loại độ mô học

Phần lớn các hệ thống phân loại chia độ mô học làm 4 loại: độ 1 (biệt hóa rõ), độ 2 (biệt hóa vừa), độ 3 (biệt hóa kém), độ 4 (không biệt hóa).

1.6.3. Số hạch vét được trong phẫu thuật

Các nghiên cứu cho thấy số lượng hạch lấy được trong phẫu thuật có liên quan trực tiếp đến tiên lượng của bệnh nhân. Nhiều trường hợp hạch di căn có kích thước ≤ 5 mm nên có thể bị bỏ sót trong quá trình bóc tách hạch. Theo Tepper, nghiên cứu 1.664 bệnh nhân: phải lấy ít nhất 12 hạch để xác định chính xác giai đoạn hạch. Từ năm 2005, Hội Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ đồng thuận đề nghị khảo sát ít nhất 12 hạch, nếu không lấy đủ hạch là yếu tố nguy cơ cao tiên lượng xấu, yếu tố xem xét điều trị hỗ trợ [44].

1.6.4. Loại mô học

Các tác giả đều thống nhất rằng loại ung thư biểu mô tiết nhầy có tiên lượng xấu, nhưng với ung thư biểu mô tế bào nhầy đang còn nhiều tranh cãi.

Ung thư biểu mô tế bào nhỏ là loại u độ cao thuộc hệ thần kinh-nội tiết, diễn tiến ác tính, thường cho di căn theo đường máu, điều trị hóa chất theo phân loại giải phẫu bệnh lý. Những loại mô học khác do chiếm tỉ lệ rất thấp nên giá trị tiên lượng chưa được xác định [34].

1.6.5. Nồng độ CEA

Theo Hội các nhà Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ; nồng độ CEA tăng cao trước mổ ($> 5\text{ng/ml}$) là một trong các yếu tố tiên lượng xấu, đồng quan điểm của với Hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO).

Tùy theo cách thức phẫu thuật, tình trạng phẫu thuật triệt căn và số lượng hạch vét trong phẫu thuật. Nếu nồng độ CEA sau phẫu thuật không trở về bình thường thì là yếu tố có nguy cơ tái phát và di căn xa cao, CEA là yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ [33].

1.6.6. Các yếu tố tiên lượng liên quan đến gen

Khoa kỹ thuật phân tử ngày càng phát triển, người ta đã xác định ngày càng nhiều gen cũng như các thay đổi trong bộ nhiễm sắc thể tham gia vào quá trình điều hòa chu trình tế bào. Một số yếu tố này có thể giúp xác định diễn tiến của bệnh, từ đó có phương thức xử lý thích hợp. Những bệnh nhân có gen sửa chữa ghép cặp (MMR) những bệnh nhân này dùng hóa chất phác đồ FUFA hoặc Capecitabin có hiệu quả rất cao. Những yếu tố mới được tìm hiểu gần đây gồm: gen tổng hợp Thymidylate, mất ổn định của vi vệ tinh, mất đoạn 18q, bệnh nhân UTĐT có đột biến K-ras giai đoạn muộn khi điều trị Cetucimad hiệu quả rất cao, gen DCC...[33]. Hiệu quả của hóa chất ngày càng giới hạn. Liệu pháp trúng đích thường cho hiệu quả cao nhưng đòi hỏi phải xét nghiệm gen tương ứng của từng loại đích.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên 106 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn, được điều trị tại Bệnh viện K.

Thời gian từ tháng 1/2008 đến 12/2009 và được theo dõi đến tháng 1/2014.

❖ Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Tuổi ≤ 70 , > 18 .
- BN chẩn đoán UTĐT giai đoạn III theo UJCC (2018).
- Đã điều trị phẫu thuật triệt căn.
- Có chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến đại tràng bằng mô bệnh học.
- Giải phẫu bệnh sau mổ có di căn hạch, không có di căn xa.
- Điều trị hóa chất hỗ trợ với phác đồ FOLFOX4, tối đa 6 chu kỳ.
- Thời gian bắt đầu điều trị hóa chất từ 6 đến 8 tuần sau phẫu thuật.
- Thể trạng và chức năng gan thận trong giới hạn cho phép để điều trị hóa chất: PS 0-2.
- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.
- Theo dõi sau điều trị đến khi bệnh nhân tử vong hoặc hết thời hạn nghiên cứu.

❖ Tiêu chuẩn loại trừ:

- Không phù hợp các tiêu chuẩn trên.
- Đang mắc bệnh phối hợp nặng: bệnh tim mạch, rối loạn tâm thần, ung thư khác đang tiến triển.
- Tiền sử điều trị các bệnh ác tính khác trong vòng 5 năm tính từ thời điểm được chẩn đoán UTĐT.
- Bệnh nhân bỏ điều trị không phải vì lý do chuyên môn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

- Phương pháp nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng, một nhóm, không đối chứng.

- Bệnh nhân đã được phẫu thuật triệt căn, được đánh giá xếp giai đoạn III và được hóa trị bổ trợ phác đồ FOLFOX4.

Sau khi kết thúc điều trị, bệnh nhân được hẹn khám lại mỗi 3 tháng trong 5 năm đầu để đánh giá về lâm sàng, cận lâm sàng.

Những bệnh nhân không đến khám sẽ theo dõi và thu thập thông tin qua điện thoại, thư.

- Thời điểm kết thúc nghiên cứu: Kết thúc nghiên cứu khi có một trong các lý do sau:

- + Chết hoặc mất theo dõi.
- + Hết thời gian nghiên cứu.

❖ **Cỡ mẫu nghiên cứu:** Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức cho một tỷ lệ của nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng của SK Lwanga and S Lemeshow [99].

$$n = Z_{1-\alpha}^2 \times \frac{P(1-P)}{d^2}$$

Trong đó: n = số bệnh nhân cần cho nghiên cứu

$Z_{1-\alpha}$ = Mức tin cậy 95% (1.96)

P = 0.7 tỷ lệ % số BN sống thêm được 5 năm theo tác giả Geneva.

d: sai số tuyệt đối cho phép, ước tính bằng 0.11

Thay vào công thức trên, ta có theo tính toán dưới đây.

$$n = 1.96^2 \times \frac{0.7 \times 0.3}{0.11^2} \approx 67$$

Theo tính toán cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu là 67, cỡ mẫu thực tế thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn cho nghiên cứu nêu trên là 106 bệnh nhân.

Cách chọn mẫu

Tất cả bệnh nhân UTĐT giai đoạn III, có mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, thỏa mãn các điều kiện chọn mẫu trong thời gian từ tháng 1/2008 đến tháng 12/2009 và được theo dõi đến 1/2014.

2.2.2. Các bước tiến hành

- ***Lập bảng thu thập số liệu.***

- ***Tiến hành lựa chọn bệnh nhân:*** bệnh nhân UTĐT sau phẫu thuật triệt căn, có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến, được đánh giá xếp giai đoạn III (theo AJCC 2018) đủ tiêu chuẩn trong nghiên cứu.

- ***Đánh giá trước điều trị:*** Tất cả bệnh nhân được xét nghiệm thường quy về huyết học, chức năng gan, chức năng thận, chụp X quang phổi, siêu âm bụng và xét nghiệm nồng độ CEA.

- ***Điều trị:***

Hóa trị bổ trợ phác đồ FOLFOX4:

Folinic acid 200mg/m² trong 2 giờ ngày thứ 1, 2 và thứ 15,16.

Oxaliplatin 85mg/m² trong 2 giờ ngày thứ 1,15 đồng thời với folinic acid dây truyền hình chữ Y.

5FU 400mg/m² bolus ngày thứ 1,2 và ngày thứ 15,16.

5FU 600mg/m² truyền 22 giờ ngày thứ 1,2 và thứ 15,16.

Chu kỳ 28 ngày liên tục 6 chu kỳ thời gian điều trị trong 6 tháng.

Tất cả bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm huyết học, chức năng gan, chức năng thận trước mỗi chu kỳ hóa trị.

Sau 3 chu kỳ, 6 chu kỳ hóa trị, bệnh nhân được đánh giá qua siêu âm ổ bụng, chụp X-Quang phổi và xét nghiệm nồng độ CEA để đánh giá kết quả điều trị.

Các thuốc chống nôn, chống sốt, được chỉ định trong mỗi chu kỳ điều trị hóa chất.

Độc tính của điều trị được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 2010.

Hoàn thành tối đa 6 chu kỳ, bệnh nhân được hẹn theo dõi tái khám định kỳ tại phòng khám của bệnh viện mỗi 3 tháng 1 lần trong 5 năm đầu tiên, khi kết thúc điều trị.

➤ Xử lý các tác dụng không mong muốn của hóa trị:

❖ Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết:

- Sốt do hạ bạch cầu:

+ Thường sau khi truyền hóa chất 5-12 ngày, xuất hiện sốt.

+ Đồng thời xét nghiệm công thức máu cấp, tùy theo tình trạng bệnh nhân, mức độ hạ bạch cầu mà có biện pháp xử lý.

Nếu bệnh nhân hạ bạch cầu độ 3-4, phải đồng thời dùng thuốc kích thích tăng bạch cầu filgrastim (G-CSF) cho tới khi bạch cầu trở về bình thường, với kháng sinh phổ rộng 5-7 ngày.

Nếu chỉ có hạ bạch cầu độ 2-3, thì có thể chỉ cần dùng thuốc tăng bạch cầu là đủ.

- Giảm huyết sắc tố: Do tác dụng ức chế tủy xương của thuốc, tùy theo mức độ hạ HST mà ta xử lý thích hợp.

+ Nếu HST hạ độ 2-3 ta có thể dùng các thuốc kích thích sinh hồng cầu nhóm erythropoietin.

+ Nếu HST hạ độ 4 yêu cầu phải truyền máu.

- Giảm tiểu cầu

Xuất huyết giảm tiểu cầu: Nếu bệnh nhân có xuất huyết ngoài da, các mảng thâm tím khi va đập hoặc tại nơi tiêm truyền.

+ Xét nghiệm công thức máu cấp tiểu cầu hạ độ 2 bệnh nhân cần phải dùng điều trị cho chu kỳ tiếp theo.

+ Nếu tiêu cầu hạ độ 3-4 bệnh nhân cần phải truyền khối tiêu cầu.

❖ Tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa:

- Tiêu chảy: Đây là tác dụng phụ trên niêm mạc đường tiêu hóa của 5FU, xảy ra sau truyền 7-10 ngày.

+ Cho bệnh nhân dùng loperamide và các loại thuốc bảo vệ niêm mạc.

+ Nếu mất dịch, nước, điện giải phải truyền dịch để bù.

❖ Thần kinh ngoại biên: tác dụng phụ của Oxaliplatin

+ Bệnh nhân có dấu hiệu hội chứng bàn tay chân

+ Thường xuất hiện ở những chu kỳ gần kết thúc điều trị

+ Bệnh nhân dùng thuốc chống tê bì chân tay: Neurotin, panagin

❖ Viêm loét miệng:

+ Hướng dẫn bệnh nhân giữ vệ sinh răng miệng tốt

+ Sử dụng các loại vitamin, dinh dưỡng thích hợp.

+ Thuốc giảm đau, an thần.

Chúng tôi ghi nhận và xử lý độc tính theo từng chu kỳ trong quá trình điều trị và sau điều trị, theo tiêu chuẩn của WHO.

Đánh giá tình trạng bệnh khi khám lại:

+ Khám lâm sàng

+ Nồng độ CEA

+ Siêu âm ổ bụng

+ Chụp X quang phổi

+ CT ổ bụng định kỳ 6 đến 12 tháng 1 lần

+ Nội soi đại tràng định kỳ 1 năm

Các tổn thương tái phát hiện được qua khám lâm sàng hoặc các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như CT hay MRI, nội soi sẽ được sinh thiết (nếu có nghi ngờ) để làm xét nghiệm mô bệnh học.

Bệnh nhân tái phát: Xem xét tiếp tục điều trị, phẫu thuật nếu chỉ có một vị trí đơn độc, hóa chất hay điều trị triệu chứng.

Đánh giá kết quả điều trị:

- Tái phát, tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm, sống thêm toàn bộ 5 năm.
 - + Tái phát: Tái phát tại chỗ tại vùng và di căn xa. Các vị trí tái phát có thể ở tại đại tràng, vùng chậu hay di căn gan, phổi, ổ bụng, xương, mô mềm.
 - + Thời gian sống thêm không bệnh: Được tính từ thời điểm sau phẫu thuật cho đến ngày đánh giá bệnh tái phát, di căn.
 - + Thời gian sống thêm toàn bộ: Được tính từ thời điểm sau phẫu thuật đến lúc tử vong.
 - + Mức độ độc tính: Tác dụng không mong muốn được đánh giá theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới (WHO) 2003.
- Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu, điều trị, theo dõi, đánh giá độc tính, tái phát và thời gian sống thêm.

➤ Thời gian sống thêm với các yếu tố liên quan:

- Tuổi
- Giới
- Vị trí u
- Độ xâm lấn u
- Hạch di căn
- Giai đoạn
- Mối liên quan giữa xâm lấn u và hạch
- Mức độ giải phẫu bệnh
- Giải phẫu bệnh mặt vi thể
- Nồng độ CEA

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

- Tuổi: Nhóm tuổi
 - < 29
 - 30- 39

40-49

50- 59

60- 69

70

•Giới:

Nam

Nữ.

•Vị trí u

Đại tràng trái

Đại tràng phải

•Kích thước u:

< 5cm

≥ 5 cm.

•Nồng độ CEA trước phẫu thuật

Nồng độ CEA :<5 ng/ml

Nồng độ CEA :≥5 ng/ml

•Nồng độ CEA trước điều trị hóa chất.

Nồng độ CEA: <5 ng/ml

Nồng độCEA: ≥5 ng/ml

•Độ xâm lấn u:

T₁: U xâm lấn lớp dưới niêm.

T₂: U xâm lấn lớp cơ.

T₃: Khối u xâm lấn qua lớp cơ tới sát thanh mạc.

T_{4a}: U thâm nhiễm bề mặt thanh mạc.

T_{4b} U xâm lấn vào tổ chức xung quanh đại tràng.

•Di căn hạch:

- + N₀: 0 hạch
- + N₁: 1-3 hạch
- + N_{1a}: 1 hạch
- + N_{1b}: 2-3 hạch
- + N₂: ≥ 4 hạch
- + N_{2a}: 4-6 hạch
- + N_{2b}: ≥ 7 hạch

Liên quan mức độ xâm lấn u và di căn hạch.

Liên quan giữa mức độ biệt hóa và di căn hạch.

Chẩn đoán giai đoạn theo TNM (theo AJCC 2018)

T (u)	N (hạch)	M (di căn xa)	Giai đoạn
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Bất kì T	Bất kì N	M1a	IVA
Bất kì T	Bất kì N	M1b	IVB
Bất kì T	Bất kì N	M1c	IVC

	Phân loại T					
Phân loại N	Tis	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	0	I	I	IIA	IIB	IIC
N1a	Không phù hợp	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
N1b	Không phù hợp	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
N1c	Không phù hợp	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
N2a	Không phù hợp	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC
N2b	Không phù hợp	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC
M1a	Không phù hợp	IVA				
M1b	Không phù hợp	IVB				
M1c	Không phù hợp	IVC				

✓ ***Giải phẫu bệnh***

• **Dạng đại thể:**

Thể sùi

Thể loét

Thể chai

Thể chít hẹp

• **Vi thể:**

UTBM tuyến

UTBM chế tiết nhày

• **Độ biệt hóa: Chia 3 nhóm**

Biệt hóa cao

Biệt hóa vừa

Biệt hóa thấp

2.2.3.2. Đặc điểm điều trị

✓ Phẫu thuật:

Cắt nửa đại tràng phải

Cắt nửa đại tràng trái

✓ Hóa trị liệu: Đủ 4 đến 6 chu kỳ:

• **Tác dụng phụ không mong muốn:**

Đánh giá tác dụng không mong muốn sau mỗi chu kỳ điều trị hóa chất

+ *Độc tính trên hệ tiêu hóa, da niêm:*

Buồn nôn, nôn

Ỉa chảy

Viêm loét miệng

Đau thượng vị

Viêm thần kinh ngoại vi

Hội chứng tay chân

+ *Độc tính trên hệ tạo huyết và gan thận:*

Giảm bạch cầu

Giảm bạch cầu có sốt

Giảm huyết sắc tố

Giảm tiểu cầu

SGOT

SGPT

Ure

Creatinin

• **Theo dõi kết thúc sau điều trị**

+ Thời gian theo dõi: tháng

+ Thời gian sống thêm

Sống thêm 3 năm không bệnh

Sống thêm 5 năm toàn bộ.

Tử vong

Mất liên lạc

• **Kết quả điều trị:**

+ Tái phát

+ Di căn

+ Sống thêm:

Tỉ lệ và thời gian sống thêm không bệnh 3 năm

Tỉ lệ và thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm.

Bảng 2.1. Độ tính của hóa trị theo tiêu chuẩn của WHO 2003

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Hệ tiêu hóa					
Nôn/Buồn nôn	Không	1 lần/24 h Có thể ăn được	2-5 lần/24h Khó ăn	6-10 lần/24h Không thể ăn được	>10 lần/24h Không thể ăn được
Ỉa chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ngày	>10 lần/ngày
Đau thượng vị	Không	Cần điều trị thuốc trung hoà acid	Cần điều trị thuốc mạnh tích cực	Không kiểm soát được bằng thuốc	Thủng hoặc chảy máu
Viêm miệng	Không	Nổi ban trợt, đau, loét nhẹ	Nổi ban đau, loét, có thể ăn được	Nổi ban đau, phù nề, không thể ăn được	Nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hoá
Thần kinh, da					
Viêm thần kinh ngoại biên	Không	Dị cảm nhẹ	Dị cảm trung bình, mất cảm giác khách quan nhẹ	Dị cảm ảnh hưởng chức năng, mất cảm giác khách quan	Mất cảm giác lâu dài, gây suy yếu chức năng

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Hệ tiêu hóa					
			hoặc trung bình	nghiêm trọng	
Hội chứng tay chân	Không	Đỏ da	Khô tróc da, bóng nước, ngứa	Bong tróc da, loét	Viêm da xuất tiết, hoại tử, cần phẫu thuật
Hệ tạo huyết					
Bạch cầu (x10 ³ /mm ³)	≥ 4	3-3.9	2-2.9	1-1.9	< 1
BC hạt (x10 ³ /mm ³)	≥ 2	1.5-1.9	1-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Tiểu cầu (x10 ³ /mm ³)	BT	75-100	50-74.9	25-49.9	< 25
HST(g/100ml)	BT	10-BT	8-10	6.5-7.9	< 6.5
Sốt giảm bạch cầu	Không	Nhẹ, không cần điều trị	Trung bình, điều trị kháng sinh đường uống	Nặng, cần sử dụng kháng sinh đường tiêm	Nặng, nguy hiểm đến tính mạng
Gan, thận					
SGOT/SGPT	BT	<2.5 lần BT	2.6-5 lần BT	5.1-20 lần BT	> 20 lần BT
Urê/Creatinine	BT	<1.5 lần BT	1.5-3 lần BT	3.1-6 lần BT	>6 lần BT

2.2.4. Phân tích xử lý kết quả

- Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Stata 8.0
- Dữ liệu được mô tả bằng những bảng hay biểu đồ.
- So sánh các đặc điểm về tỉ lệ của nhóm nghiên cứu bằng bảng và kiểm

định sự khác biệt bằng phép kiểm chi bình phương (Pearson), phép kiểm chính xác Fisher's.

- So sánh 2 trung bình bằng phép kiểm T-student và so sánh phương sai bằng bảng ANOVA.

- Ước lượng thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ được phân tích theo phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan-Meier.

- Kiểm định Log-rank được dùng để khảo sát mối quan hệ giữa thời gian sống thêm với các yếu tố ảnh hưởng.

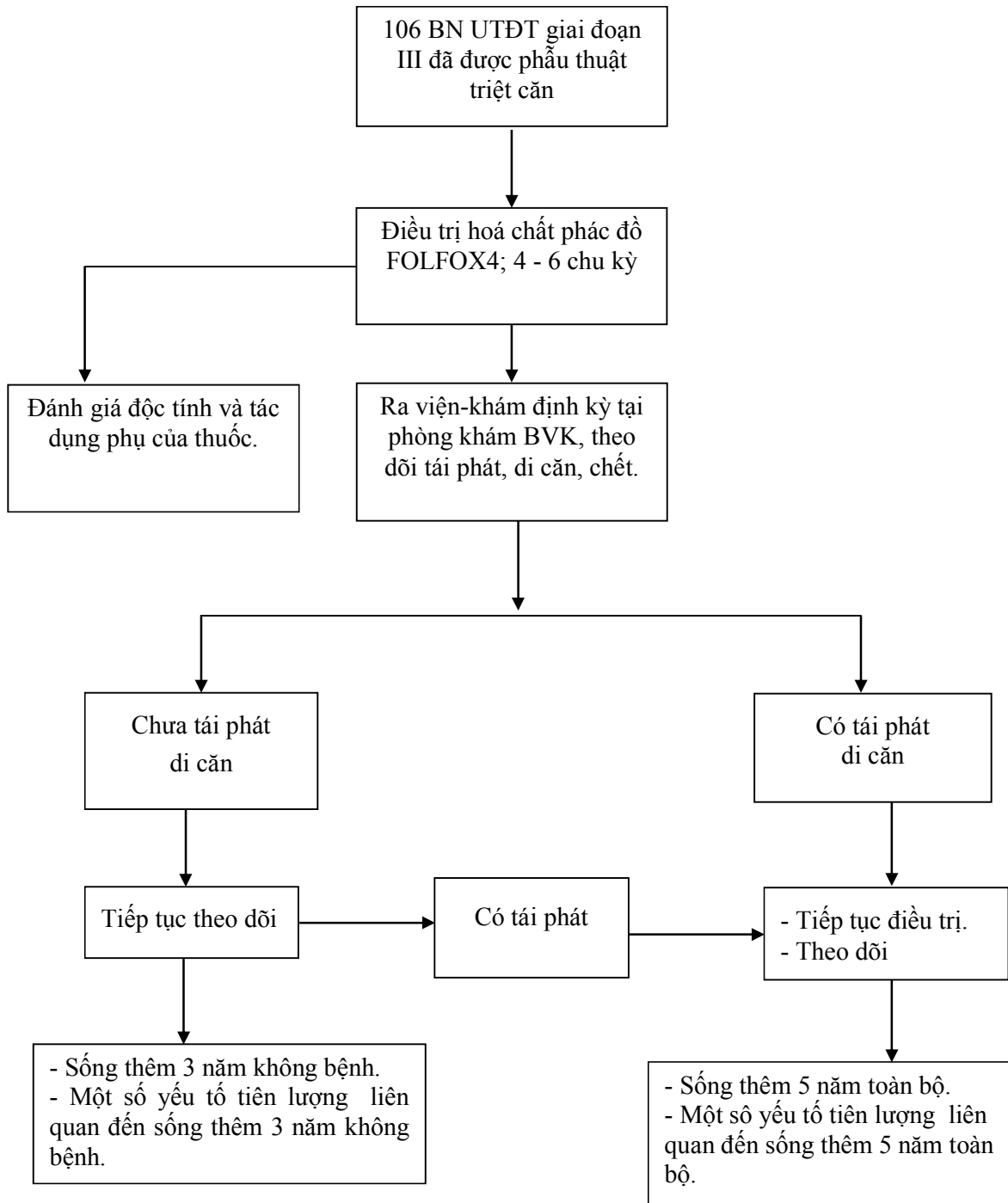
- Mô hình hồi qui Cox được dùng để khảo sát mối tương quan giữa các yếu tố ảnh hưởng với thời gian sống thêm, để xác định các yếu tố độc lập.

- Kết quả được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$, với độ tin cậy 95%.

2.2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài nghiên cứu được sự đồng ý của bệnh viện, được hội đồng chăm đề cương Trường Đại học Y Hà Nội thông qua. Đây là công trình nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị của phác đồ hóa trị đã được thử nghiệm lâm sàng, được sử dụng trên thế giới, không ảnh hưởng về mặt thể chất và tinh thần của bệnh nhân, bệnh nhân được khám trước điều trị và có quyền quyết định có đồng ý điều trị hay không. Kết quả trong nghiên cứu này sẽ khẳng định thêm vai trò của hóa chất hỗ trợ UTĐT giai đoạn III bằng phác đồ FOLFOX 4, là cơ sở khẳng định thêm về việc điều trị liệu pháp này, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị UTĐT. Những thông tin về bệnh nhân được giữ bí mật.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu 106 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III, thời gian từ tháng 01 năm 2008 đến tháng 12 năm 2009 và theo dõi đến tháng 01 năm 2014, đáp ứng theo yêu cầu nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 3.1: Đặc điểm giới

Giới	Bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Nam	57	53.8
Nữ	49	46.2
Tổng	106	100

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân nam 53.8% mắc ung thư đại tràng nhiều hơn số bệnh nhân nữ 46.2%.
- Tỷ nam/ nữ là: 1.164/1.

Bảng 3.2: Đặc điểm tuổi

Nhóm tuổi	Bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
<29	1	0.9
30-39	9	8.5
40-49	19	17.9
50-59	37	34.9
60-69	32	30.2
70	8	7.5
Tổng:	106	100

Nhận xét:

- Tuổi mắc trung bình: 56.25.
- Độ tuổi mắc cao nhất ung thư đại tràng là nhóm 50-59 chiếm 34.9%.

3.2. Đặc điểm u

Bảng 3.3: Mô tả u

Mô tả	Bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Vị trí u:		
Đại tràng trái	50	47.1
Đại tràng phải	56	52.9
Kích thước u:		
<5 cm	38	35.8
≥ 5 cm	68	64.2
Tổng	106	100

Nhận xét:

- Vị trí u xuất hiện ở đại tràng phải 52.9%.
- U kích thước lớn hơn 5 cm chiếm 62.7%.

3.2.1. Nồng độ CEA:

Bảng 3.4: Nồng độ CEA

	Bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
CEA trước phẫu thuật		
< 5 ng/ml	71	67
≥ 5 ng/ml	35	33
CEA trước hóa trị liệu		
< 5 ng/ml	93	87.7
≥ 5 ng/ml	13	12.3
Tổng	106	100

Nhận xét:

- Trước phẫu thuật: 71 bệnh nhân có nồng độ CEA < 5 ng/ml là 67%.
- Sau phẫu thuật: 93 bệnh nhân có nồng độ CEA < 5 ng/ml là 87.7%.

Bảng 3.5: Liên quan kích thước u và độ xâm lấn, di căn hạch.

	Kích thước u		p
	< 5 cm	≥ 5 cm	
Độ xâm lấn			0,0001
T2	2	2	
T3	26	20	
T4a	10	42	
T4b	0	4	
Tình trạng hạch			0,403
Di căn 1 hạch	21	24	
Di căn 2-3 hạch	10	25	
Di căn 4-6 hạch	5	13	
Di căn ≥7 hạch	2	6	
Tỷ lệ di căn hạch	100%	100%	

Nhận xét:

- Di căn hạch chủ yếu di căn ở nhóm 1 hạch là 45 bệnh nhân.
- Kích thước u chủ yếu gặp nhóm bệnh nhân ở T4 là 56 bệnh nhân.

3.2.2. Giải phẫu bệnh

3.2.2.1. Giải phẫu bệnh đại thể, vi thể và độ biệt hóa tế bào:

Bảng 3.6: Đại thể, vi thể và độ biệt hóa

GPB	Bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đại thể u:		
Thể sùi	68	64.2
Thể loét	29	27.4
Thể chai	1	0.9
Thể chít hẹp	8	7.5
Vi thể:		
Biểu mô tuyến	88	83
Biểu mô tuyến nhày	18	17
Độ biệt hoá:		
Biệt hóa thấp	6	5,7
Biệt hóa vừa	71	67
Biệt hóa cao	29	27.3
Tổng	106	100

Nhận xét:

- Thể sùi hay gặp nhất chiếm 64.2%.
- Ung thư biểu mô tuyến chiếm 83%.
- Độ biệt hóa vừa 67%.

3.3.1.1. Giải phẫu bệnh mức xâm lấn và di căn hạch.

Bảng 3.7: Tương quan giữa mức xâm lấn u và di căn hạch

Di căn hạch	Độ xâm lấn của u			
	Lớp cơ	Tới thanh mạc	Qua thanh mạc	Vào xung quanh
Di căn 1 hạch	2	20	23	0
Di căn 2-3 hạch	2	15	17	1
Di căn 4-6 hạch	0	7	10	1
Di căn ≥ 7 hạch	0	4	2	2
Tổng số	4	46	52	4
Tỷ lệ di căn hạch(%)	100	100	100	100
P	0.857			

Nhận xét:

102 bệnh nhân (96.2%) có u xâm lấn tới thanh mạc và qua thanh mạc cũng tương ứng với nhóm bệnh nhân chiếm chủ yếu T3 và T4.

3.3.1.2. Liên quan giữa độ biệt hóa và di căn hạch

Bảng 3.8: Tương quan giữa độ biệt hóa tế bào và di căn hạch

Di căn hạch	Độ biệt hóa tế bào			Tổng số
	Kém biệt hóa	Biệt hóa vừa	Biệt hóa cao	
Di căn 1 hạch	3	30	12	45
Di căn 2-3 hạch	2	24	9	35
Di căn 4-6 hạch	1	12	5	18
Di căn ≥ 7 hạch	0	5	3	8
Tổng số	6	71	29	106
Tỷ lệ di căn hạch (%)	100	100	100	

Nhận xét:

Nhóm bệnh nhân có giải phẫu bệnh lý độ biệt hóa vừa và độ biệt hóa cao chiếm tỷ lệ là 94.3%.

3.3.2. Giai đoạn bệnh.

Bảng 3.9: Giai đoạn bệnh TNM (Theo AJCC 2018)

Giai đoạn	Bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn III		
IIIA	46	43.4
IIIB	39	36.8
IIIC	21	19.8
Tổng BN	106	100

Nhận xét:

Giai đoạn IIIA chiếm tỷ lệ 43.4%, giai đoạn IIIB chiếm 36.8% và giai đoạn IIIC chiếm 19.8%.

3.3. Kết quả điều trị

3.3.1. Các phương pháp điều trị.

Bảng 3.10: Phương pháp điều trị

	Bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Loại phẫu thuật		
Cắt nửa đại tràng trái	50	47.1
Cắt nửa đại tràng phải	56	52.9
Hóa trị liệu		
Đủ 6 chu kỳ	98	92.5
4 đến 5 chu kỳ	8	7.5
Tổng	106	100

Nhận xét:

- Bệnh nhân phẫu thuật đại tràng phải chiếm 52.9%.
- 98 bệnh nhân điều trị đủ 6 chu kỳ chiếm 92.5%.

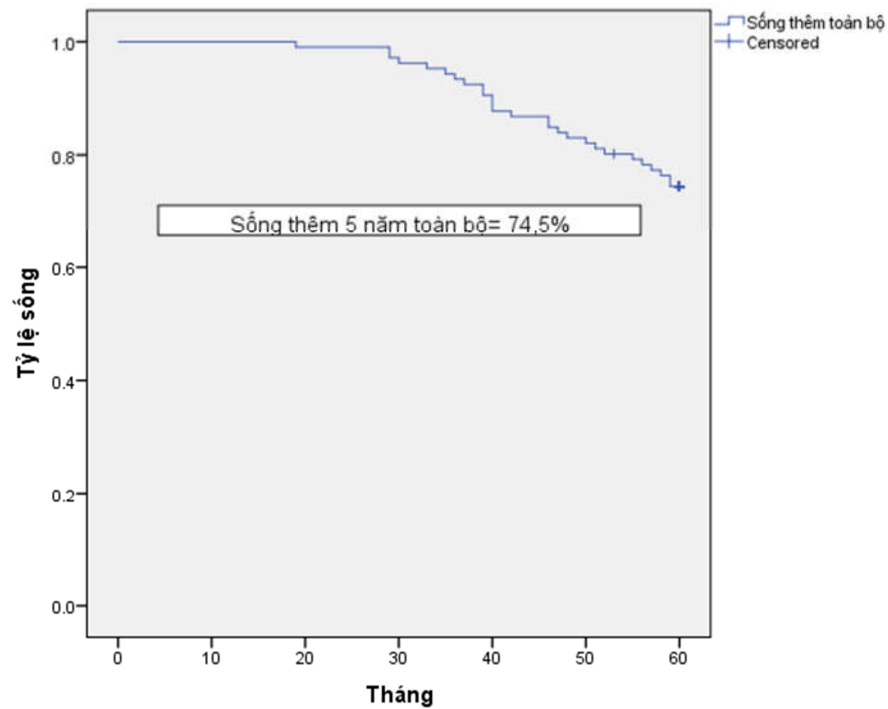
Bảng 3.11: Kết quả điều trị

	Bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Kết quả điều trị	(n=106)	100%
Sống thêm 3 năm không bệnh	78	73.6
Sống thêm 5 năm toàn bộ	79	74.5
Tử vong	27	25.5
Tái phát, di căn đầu tiên	(n=28/106)	26.4%
Tại chỗ-tại vùng	5	17.8
Gan	11	39.4
Phổi	4	14.2
Ô bụng	7	25
Xương	1	3.6

Nhận xét:

Đến kết thúc nghiên cứu ghi nhận 27 trường hợp tử vong do tái phát, vị trí tái phát đầu tiên gặp cao nhất là gan chiếm 39.4%.

3.3.1.1. Thời gian sống thêm 5 năm



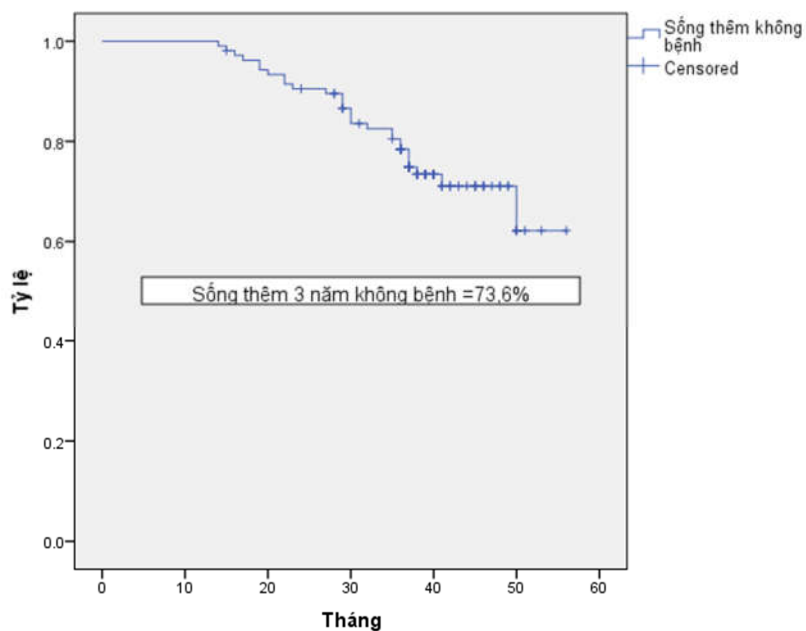
Biểu đồ 3.1: Sống thêm 5 năm toàn bộ

Bảng 3.12: Sống thêm 5 năm toàn bộ

	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 60 tháng	Sống trung bình (tháng)
60 tháng	106	74.5	59.2

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm ở giai đoạn III là 74.5%, thời gian sống 5 năm toàn bộ trung bình là 59.2 tháng.



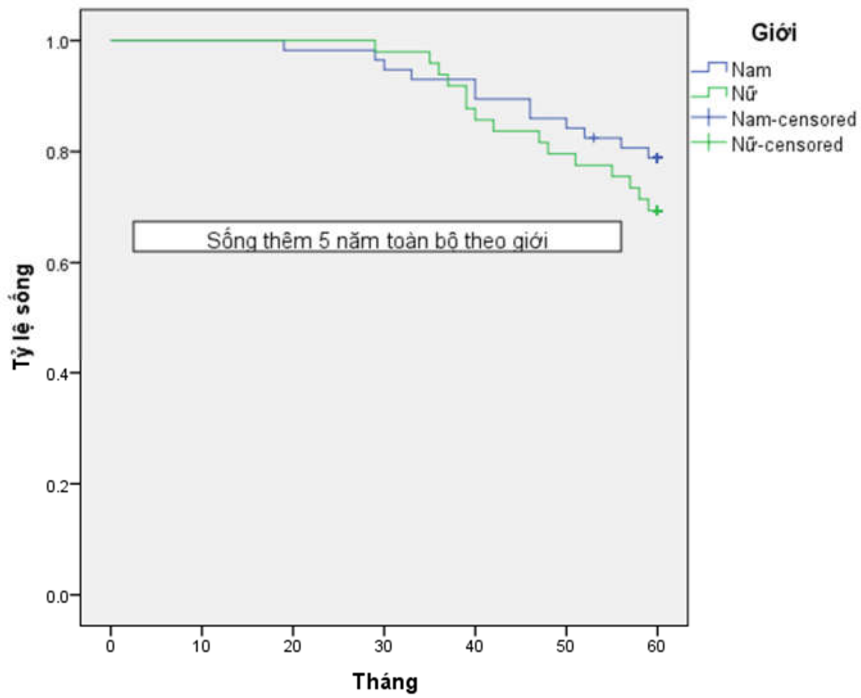
Biểu đồ 3.2: Sống thêm 3 năm không bệnh

Bảng 3.13: Sống thêm 3 năm không bệnh

	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống không bệnh % 36 tháng	Sống trung bình (tháng)
36 tháng	106	73.6	36.9

Nhận xét:

Thời gian sống thêm 3 năm không bệnh là 73.6%, thời gian sống thêm không bệnh 3 năm trung bình là 36.9 tháng.



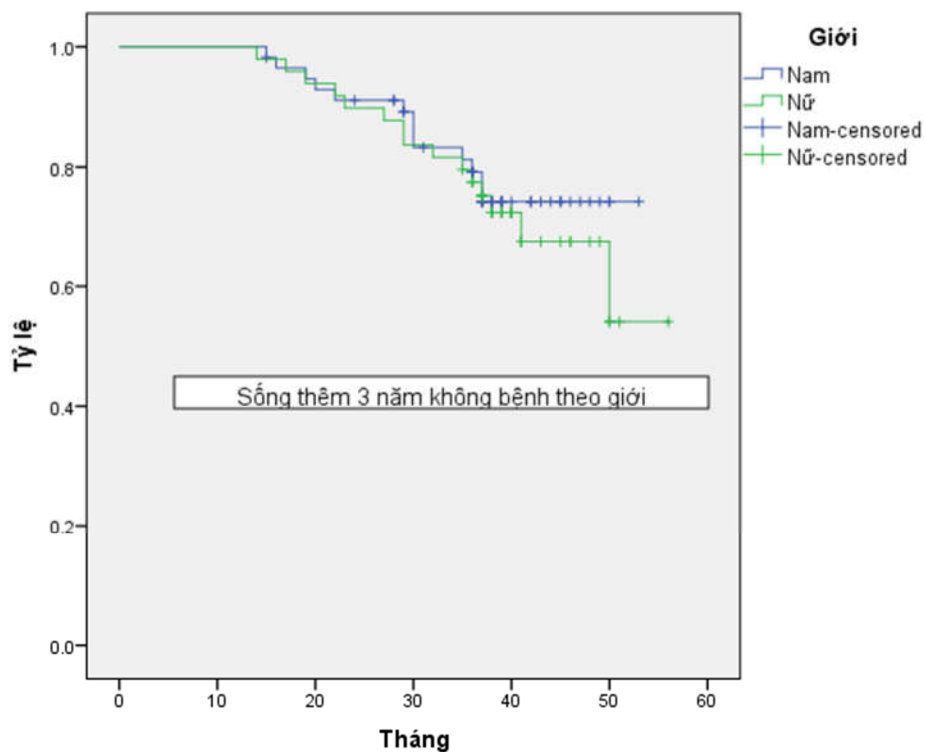
Biểu đồ 3.3: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo giới

Bảng 3.14: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo giới

Giới	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 60 tháng	Sống trung bình (tháng)	P
Nam	57	78.9	59.9	0.260
Nữ	49	69.4	58.4	

Nhận xét:

Thời gian sống toàn bộ 5 năm ở hai giới có sự khác nhau là 78.9% ở nam và 69.4% ở nữ, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p=0.260$.



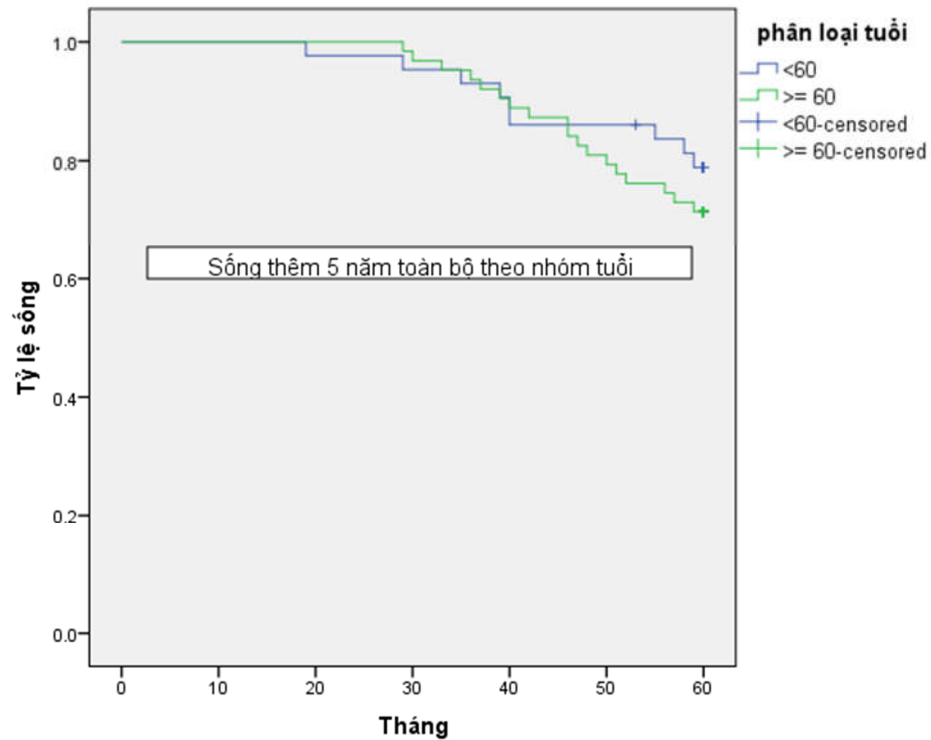
Biểu đồ 3.4: Sống thêm 3 năm không bệnh theo giới

Bảng 3.15: Sống thêm 3 năm không bệnh theo giới

Giới	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 36 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
Nam	57	77.2	36.1	0.363
Nữ	49	69.4	37.8	

Nhận xét:

Sống thêm 3 năm không bệnh ở nam và nữ cũng có sự khác biệt, nhưng sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê là 77.2% và 69.4%, với $p=0.363$.



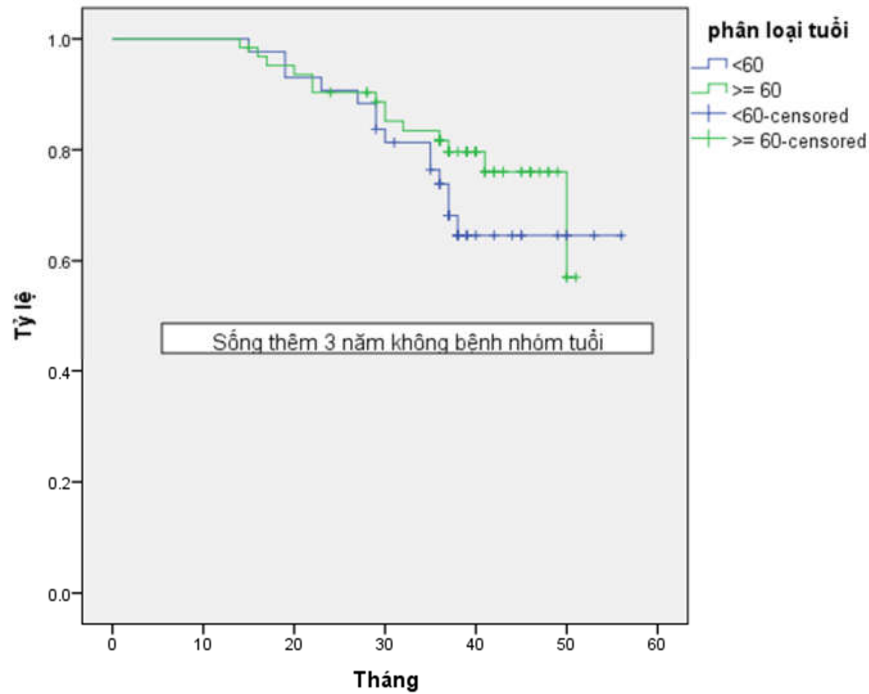
Biểu đồ 3.5: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo nhóm tuổi

Bảng 3.16: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo nhóm tuổi

Tuổi	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 60 tháng	Sống trung bình (tháng)	P
< 60	63	77.8	58.4	0.375
≥ 60	43	79.1	60.4	

Nhận xét:

Sống thêm 5 năm toàn bộ giữa 2 nhóm tuổi trên 60 tuổi và nhóm dưới 60 tuổi là 77.8% và 79.1%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p=0.375$.



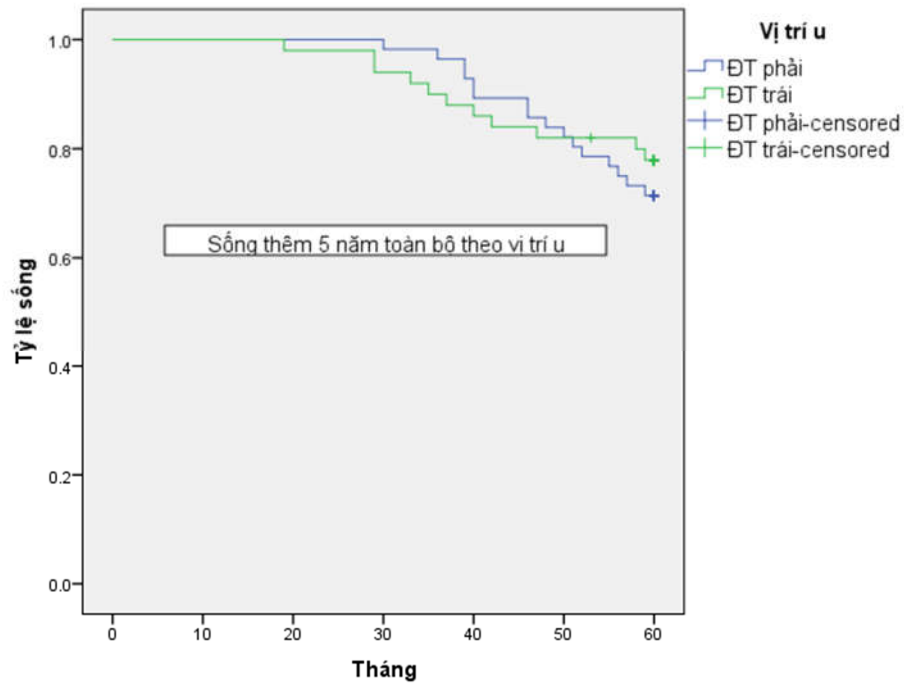
Biểu đồ 3.6: Sống thêm 3 năm không bệnh theo nhóm tuổi

Bảng 3.17: Sống thêm 3 năm không bệnh theo nhóm tuổi

Tuổi	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống không bệnh % 36 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
<60	63	71.4	37.0	0.236
≥ 60	43	67.4	36.7	

Nhận xét:

Sống thêm 3 năm không bệnh cũng có sự khác biệt giữa hai nhóm tuổi trên 60 tuổi và nhóm dưới 60 tuổi là 71.4% và 67.4%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Thời gian sống trung bình 3 năm không bệnh của hai nhóm là 37 tháng và 36.7 tháng. P=0.236.



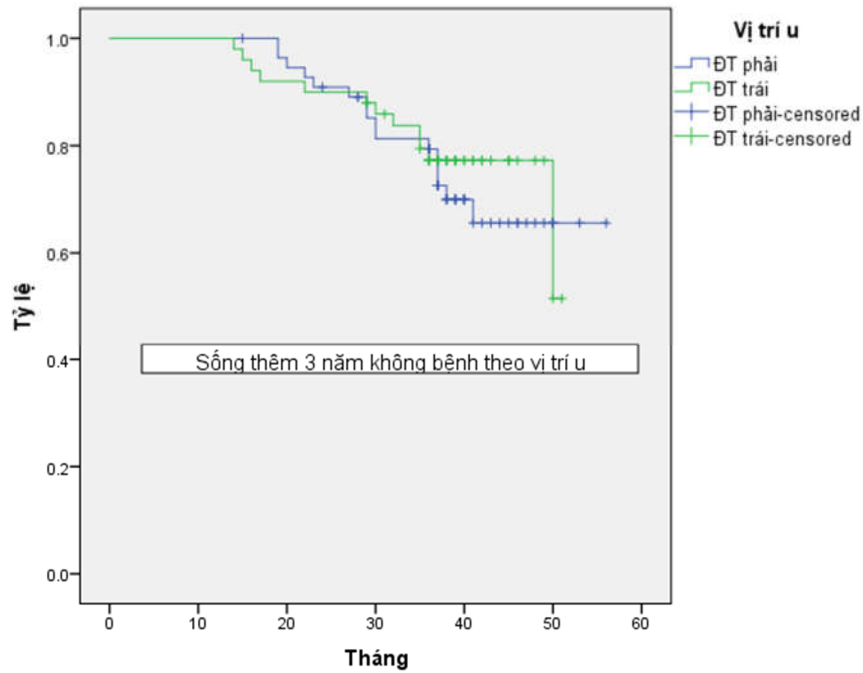
Biểu đồ 3.7: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo vị trí u

Bảng 3.18: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo vị trí u

Vị trí	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 60 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
Đại tràng trái	50	78.0	59.1	0.438
Đại tràng phải	56	71.4	59.4	

Nhận xét:

Sống thêm 5 năm toàn bộ theo vị trí khối u, với đại tràng trái là 78.0% và đại tràng phải là 71.4%, sống thêm 5 năm toàn bộ trung bình giữa hai nhóm này là 59.1 tháng và 59.4 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p=0.438$.



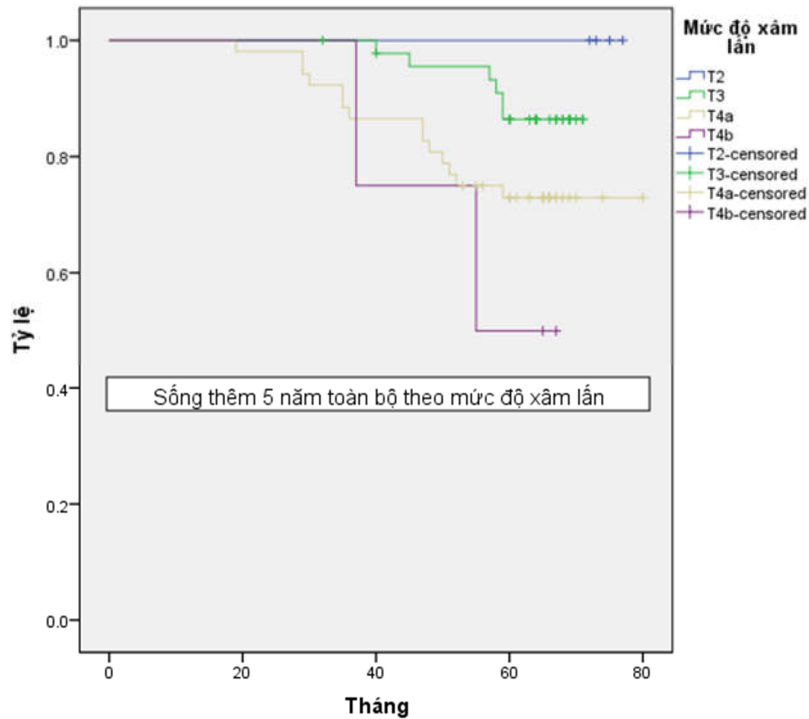
Biểu đồ 3.8: Sống thêm 3 năm không bệnh theo vị trí u

Bảng 3.19: Sống thêm 3 năm không bệnh theo vị trí u

Vị trí	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 36 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
Đại tràng trái	50	76.0	36.8	0.594
Đại tràng phải	56	71.4	37.0	

Nhận xét:

Thời gian sống thêm 3 năm không bệnh đại tràng trái là 76.0%, đại tràng phải là 71.4%, thời gian sống 3 năm không bệnh trung bình là 36.8 tháng và 37.0 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p=0.594$.



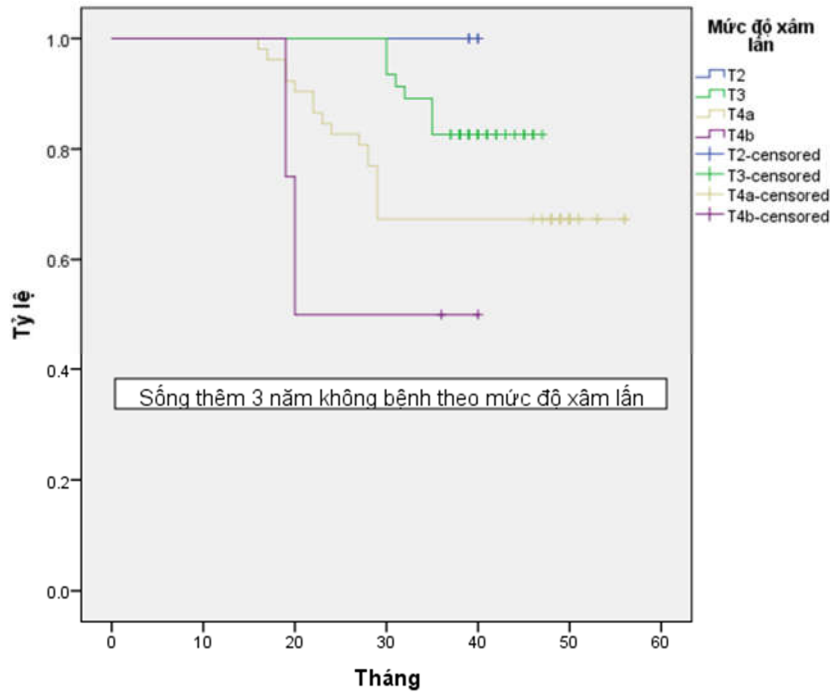
Biểu đồ 3.9: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo mức độ xâm lấn u

Bảng 3.20. Sống thêm 5 năm toàn bộ theo mức độ xâm lấn u

	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 60 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
T2	4	100.0	74.3	0.112
T3	46	86.9	63.0	
T4a	52	73.2	58.5	
T4b	4	50.1	56.0	

Nhận xét:

Thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ của bệnh nhân cao nhất ở mức xâm lấn T2 (74.3%), thấp nhất ở mức độ xâm lấn T4b (56%). Phân loại T càng cao, tỷ lệ sống thêm toàn bộ giảm dần. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa các nhóm mức độ xâm lấn không có ý nghĩa thống kê với $p=0.112$.



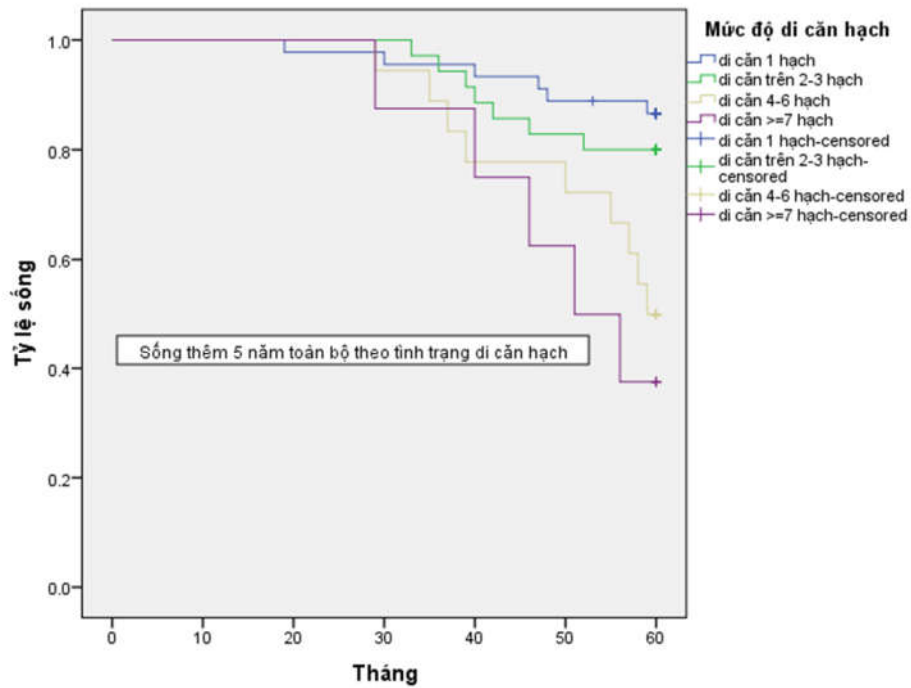
Biểu đồ 3.10: Sống thêm 3 năm không bệnh theo mức độ xâm lấn u

Bảng 3.21. Sống thêm 3 năm không bệnh theo mức độ xâm lấn u

	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 36 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
T2	4	100	41.4	0.130
T3	46	82.6	39.5	
T4a	52	67.3	39.0	
T4b	4	50.1	19.5	

Nhận xét:

Thời gian sống thêm 3 năm không bệnh của bệnh nhân cao nhất ở mức xâm lấn T2 (41.4%), thấp nhất ở mức độ xâm lấn T4b (19.5%). Phân loại T càng cao, tỷ lệ sống thêm toàn bộ giảm dần. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa các nhóm mức độ xâm lấn không có ý nghĩa thống kê với $p=0.130$.



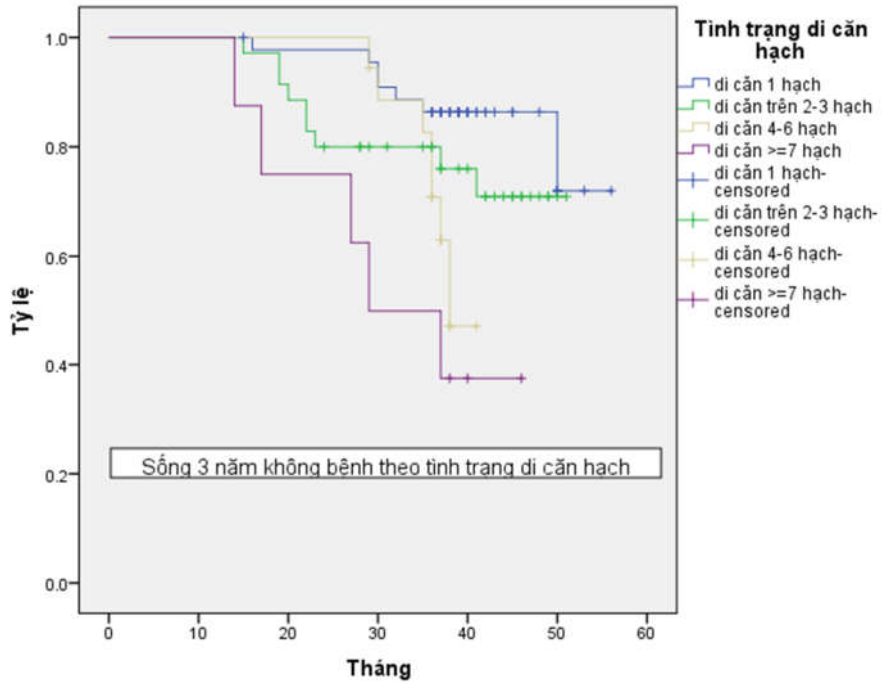
Biểu đồ 3.11: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch

Bảng 3.22: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch

	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 60 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
Di căn 1 hạch	45	86.7	61.1	0.005
Di căn trên 2-3 hạch	35	77.1	59.7	
Di căn 4-6 hạch	18	55.6	58.5	
Di căn ≥ 7 hạch	8	37.5	48.4	

Nhận xét:

UTĐT giai đoạn III di căn hạch ảnh hưởng trực tiếp đến thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ, với 1 hạch là 86.7%, di căn 2 đến 3 hạch là 77.1%, với 4 đến 6 hạch là 55.6%, trên 7 hạch tỷ sống thêm toàn bộ 5 năm giảm là 48.4%. Với p có ý thống kê. P=0.005.



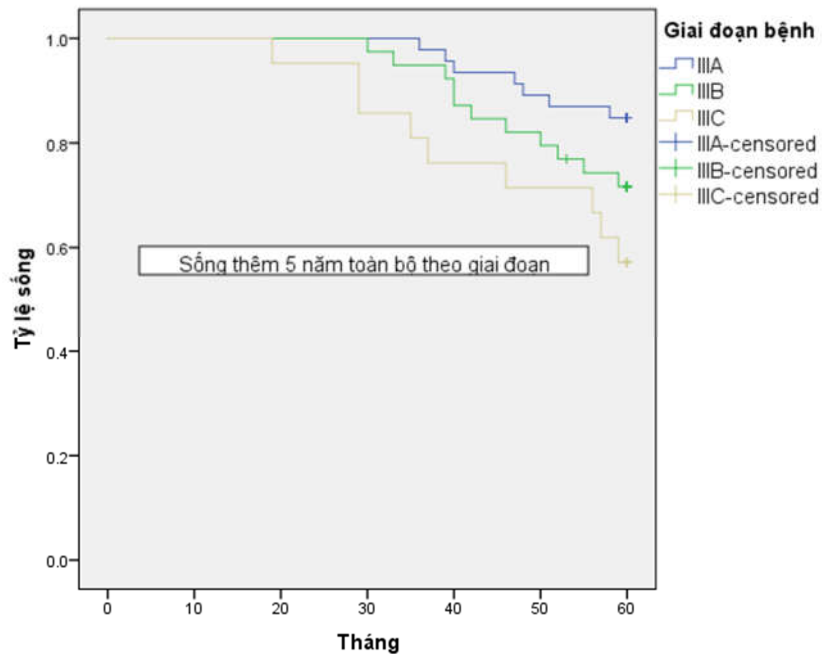
Biểu đồ 3.12: Sống thêm 3 năm không bệnh theo tình trạng di căn hạch

Bảng 3.23: Sống thêm 3 năm không bệnh theo tình trạng di căn hạch

	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 36 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
Di căn 1 hạch	45	82.2	38.7	0.023
Di căn 2-3 hạch	35	74.3	36.5	
Di căn 4-6 hạch	18	61.1	35.6	
Di căn ≥ 7 hạch	8	50.0	31.5	

Nhận xét:

Số hạch di căn ảnh trực tiếp đến thời gian sống thêm 3 năm không bệnh, với 1 hạch là 82.2%, 2 hạch đến 3 hạch là 74.3%, 4 hạch đến 6 hạch là 61.1% và nhóm trên 7 hạch là 31.5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0.023$.



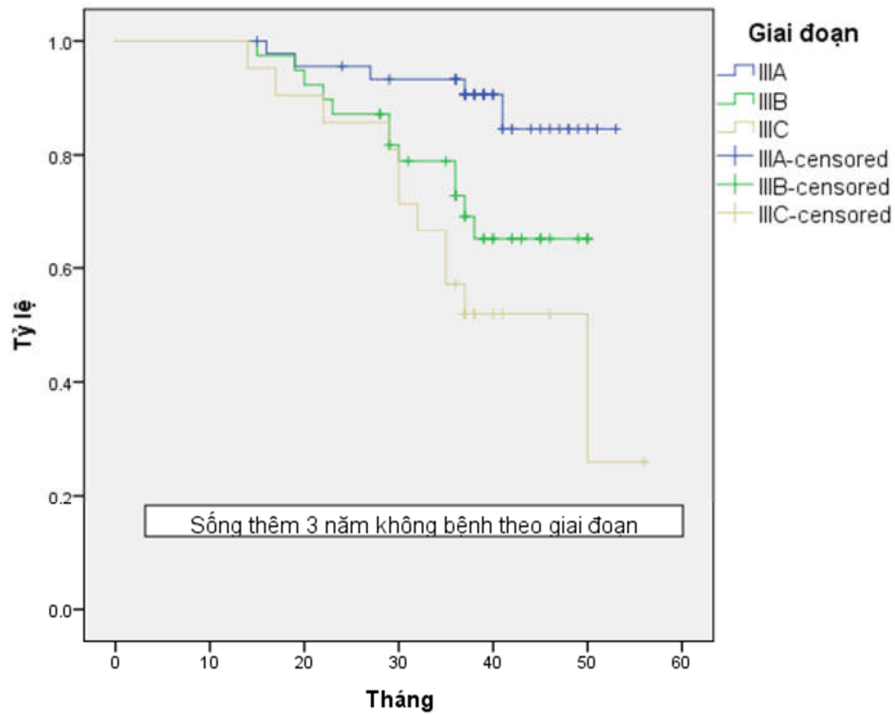
Biểu đồ 3.13: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo từng giai đoạn

Bảng 3.24: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo từng giai đoạn

	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 60 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
IIIA	46	84.8	62.1	0.049
IIIB	39	71.8	58.9	
IIIC	21	57.1	53.8	

Nhận xét:

Thời gian 5 năm toàn bộ với giai đoạn IIIA 84.8% và IIIB là 71.8% và giai đoạn IIIC là 53.8%. Thời gian sống 5 năm toàn bộ trung bình 62.1 tháng với giai đoạn IIIA, giai đoạn IIIB là 58.9 tháng và giai đoạn IIIC là 53.8 tháng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p=0.049$.



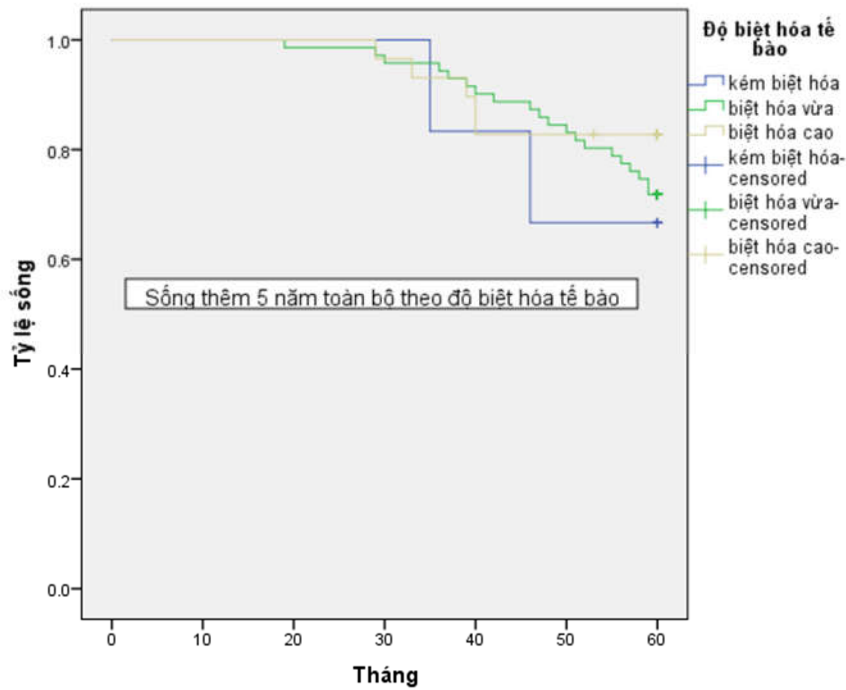
Biểu đồ 3.14: Sống thêm 3 năm không bệnh theo từng giai đoạn

Bảng 3.25: Sống thêm 3 năm không bệnh theo từng giai đoạn

	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 36 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
IIIA	46	89.1	38.3	0.001
IIIB	39	69.2	36.1	
IIIC	21	47.6	35.1	

Nhận xét:

Sống 3 năm không bệnh ở giai đoạn IIIA 89.1%, giai đoạn IIIB 69.2% và giai đoạn 35.1%. Thời gian sống 3 năm không bệnh trung bình với giai đoạn IIIA, IIIB, IIIC tương ứng là 38.3 tháng, 36.1 tháng và 35.1 tháng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, $p=0.001$.



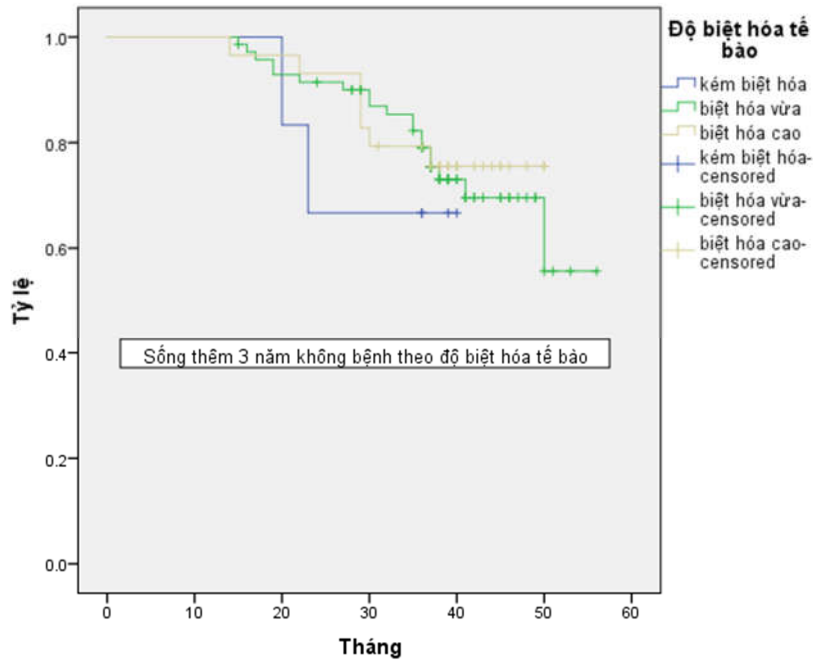
Biểu đồ 3.15: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo độ biệt hóa tế bào

Bảng 3.26: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo độ biệt hóa tế bào

Độ biệt hóa	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 60 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
Cao	29	82.8	59.8	0.472
Vừa	71	71.8	59.3	
Thấp	6	66.7	55.7	

Nhận xét:

Sống thêm 5 năm toàn bộ theo độ biệt hóa tế bào, độ biệt cao là 82.8%, độ biệt hóa vừa 71.8%, độ biệt hóa thấp 66.7%. Thời gian sống thêm 5 năm không bệnh trung bình với độ ác tính cao, độ ác tính vừa và độ ác tính thấp tương ứng là 59.8 tháng, 59.3 tháng và 55.7 tháng. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p = 0.472$.



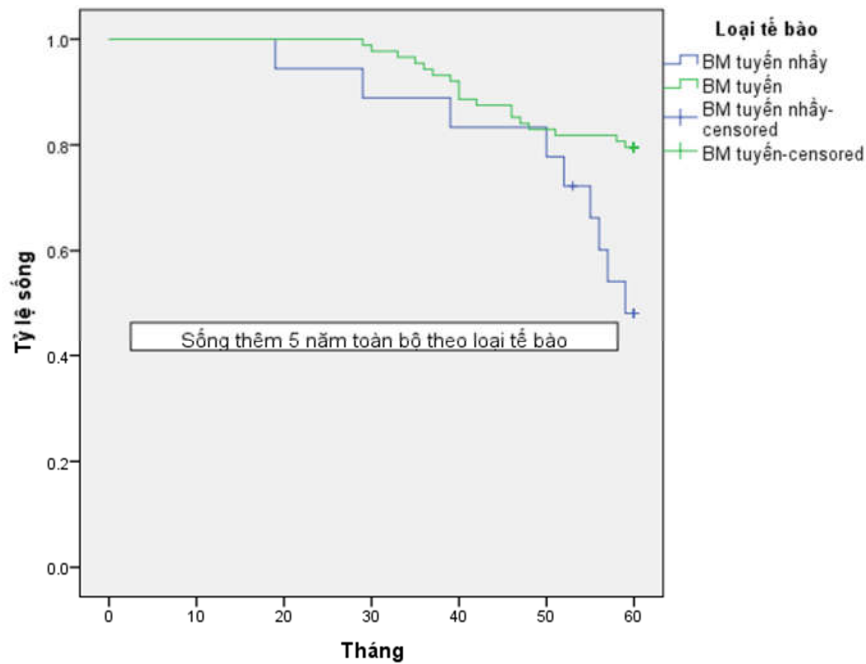
Biểu đồ 3.16: Sống thêm 3 năm không bệnh theo độ biệt hóa tế bào

Bảng 3.27: Sống thêm 3 năm không bệnh theo độ biệt hóa tế bào

Độ biệt hóa	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 36 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
Cao	29	75.9	38.1	0.892
Vừa	71	73.2	36.8	
Thấp	6	66.7	32.3	

Nhận xét:

Thời gian sống thêm 3 năm không bệnh theo mức độ biệt hóa tế bào: độ biệt hóa cao 75.9%, độ biệt hóa vừa 73.2%, độ biệt hóa thấp 66.7%, thời gian thêm 3 năm không bệnh trung bình là biệt hóa cao, biệt hóa vừa và biệt hóa thấp tương ứng là 38.1 tháng, 36.8 tháng và 32.3 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p=0.892$.



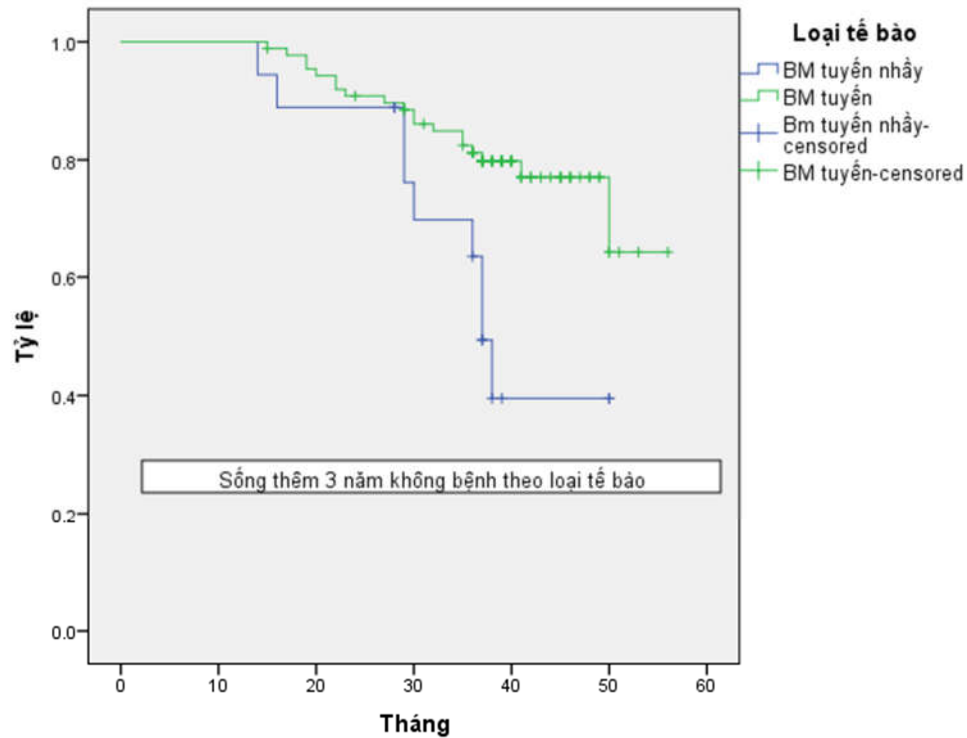
Biểu đồ 3.17: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo loại tế bào

Bảng 3.28: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo loại tế bào

Loại tế bào	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 60 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
UTBM tuyến	88	79.5	60.0	0.009
UTBM nhầy	18	50.0	55.6	

Nhận xét:

Thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ với ung thư biểu mô tuyến là 79.5% tiên lượng tốt hơn ung thư biểu mô tuyến nhầy là 50.0%, thời gian sống 5 năm toàn bộ trung bình nhóm ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tuyến nhầy là 60 tháng và 55.6 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0.009$.



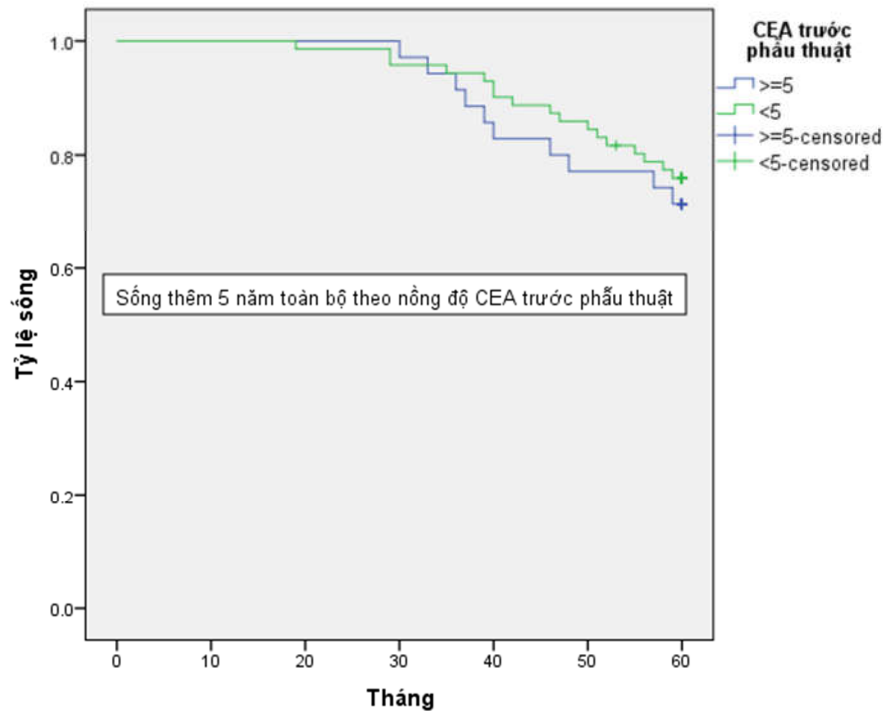
Biểu đồ 3.18: Sống thêm 3 năm không bệnh theo loại tế bào

Bảng 3.29: Sống thêm 3 năm không bệnh theo loại tế bào

Loại tế bào	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 36 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
UTBM tuyến	88	78.4	37.5	0.013
UTBM nhầy	18	50.0	33.8	

Nhận xét:

Thời gian sống thêm 3 năm không bệnh với nhóm ung thư biểu mô tuyến là 78.4%, cao hơn so với nhóm ung thư biểu mô tuyến nhầy là 50.0%. Thời gian sống 3 năm không bệnh trung bình ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tuyến nhầy tương ứng là: 37.5 tháng và 33.8 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0.013$.



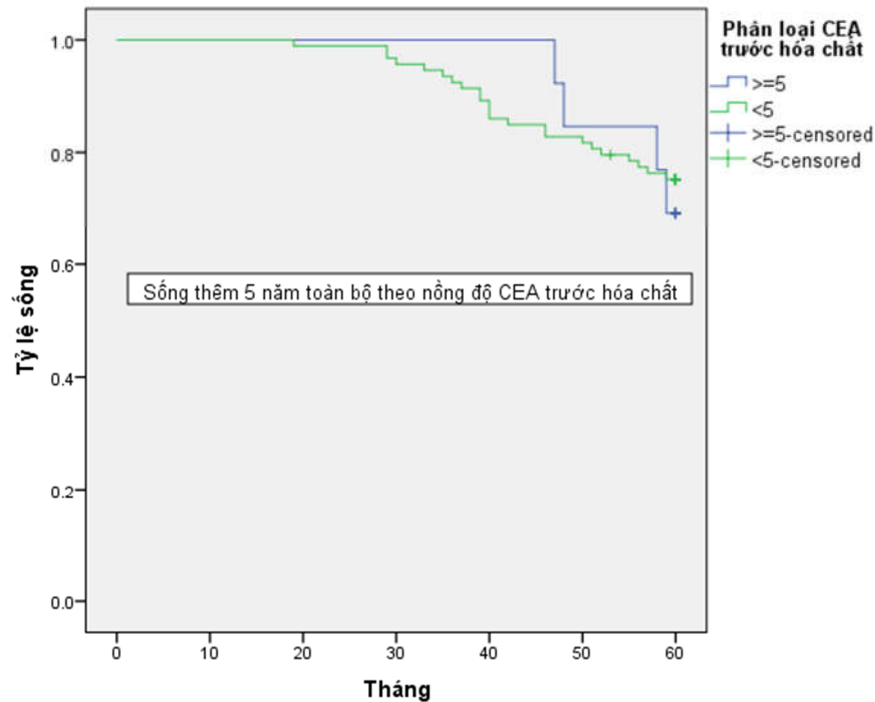
Biểu đồ 3.19: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo nồng độ CEA trước phẫu thuật

Bảng 3.30: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo nồng độ CEA trước phẫu thuật

CEA	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 60 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
< 5 ng/ml	71	76.1	60.0	0.607
≥ 5 ng/ml	35	71.4	57.7	

Nhận xét:

Thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ theo nồng độ CEA trước phẫu thuật với nhóm CEA < 5ng/ml tỷ lệ là 76.1% với nhóm CEA > 5ng/ml tỷ lệ thấp hơn là 71.4%. Thời sống 5 năm trung bình của hai nhóm là 60.7 tháng và 57.7 tháng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p = 0.607$.



Biểu đồ 3.20: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo nồng độ CEA trước hóa trị liệu

Bảng 3.31: Sống thêm 5 năm toàn bộ theo nồng độ CEA trước hóa trị liệu

CEA	Số theo dõi (Bệnh nhân)	Tỷ lệ sống % 60 tháng	Sống trung bình (tháng)	p
< 5 ng/ml	93	75.3	59.2	0.640
≥ 5 ng/ml	13	69.2	59.5	

Nhận xét:

Thời gian sống 5 năm toàn bộ theo CEA trước khi điều trị hóa chất nhóm < 5ng/ml là 75.3% và nhóm > 5ng/ml là 69.2%. Thời gian sống 5 năm toàn bộ trung bình 59.2 tháng và 59.5 tháng, không có ý nghĩa thống kê $p=0.640$.

3.3.1.2. Sống thêm liên quan đến các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến.

Bảng 3.32: Các biến có giá trị dự báo với thời gian sống thêm toàn bộ

Yếu tố	Hệ số B	Sai số chuẩn	P	Độ tin cậy (95%CI)	Tỷ suất chênh (OR)
Các biến có giá trị dự báo					
Mức xâm lấn	-0.591	0.276	0.032	0.323- 0.950	0.554
Di căn hạch	-0.690	0.239	0.004	0.314- 0.801	0.502
Các biến không có giá trị dự báo					
Giới	0.563	0.457	0.218	0.717- 4.299	1.755
Tuổi	0.040	0.023	0.089	0.994- 1.089	1.040
Nhóm tuổi	0.200	0.208	0.337	0.812- 1.837	1.221
Vị trí u	0.349	0.452	0.439	0.585- 3.437	1.418
Độ biệt hóa	0.798	0.488	0.102	0.854- 5.774	2.220
Loại GPB	-0.835	0.555	0.132	0.146- 1.286	0.434
CEA trước mổ	0.239	0.466	0.607	0.510 – 3.168	1.271

Bảng 3.33: Các biến có giá trị dự báo với thời gian sống thêm không bệnh

Yếu tố	Hệ số B	Sai số chuẩn	P	Độ tin cậy (95%CI)	Tỷ suất chênh (OR)
Các biến có giá trị dự báo					
Mức xâm lấn	-0.891	0.297	0.003	0.229-0.734	0.410
Di căn hạch	-0.879	0.252	0.000	0.253- 0.680	0.415
Các biến không có giá trị dự báo					
Giới	0.476	0.454	0.292	0.662- 3.929	1.613
Tuổi	-0.012	0.022	0.576	0.946-1.031	0.988
Nhóm tuổi	-0.240	0.212	0.256	0.520-1.191	0.787
Vị trí u	0.236	0.444	0.594	0.531- 3.024	1.267
Độ biệt hóa	0.213	0.434	0.623	0.529- 2.896	1.238
Loại GPB	-1.056	0.546	0.053	0.119-1.014	0.348
CEA trước mổ	-0.054	0.471	0.909	0.377- 2.383	0.947

Bảng 3.34: Độc tính trên hệ tiêu hóa

Triệu chứng	CKHC1	CKHC2	CKHC3	CKHC4	CKHC5	CKHC6	Tất cả
	Độ 1-2 (%)	Độ 1-2 (%)	Độ 1-2 (%)	Độ 1-2 (%)	Độ 1-2 (%)	Độ 1-2 (%)	n (%)
Buồn nôn, nôn	0	5.6	12.3	16.7	17.5	18.7	70.8
Ỉa chảy	0	0	0	1.8	0	0	1.8
Viêm loét miệng	0	0	0	0	1.8	0	1.8
Đau thượng vị	0	0	0	0	0.9	0	0.9
Viêm TK ngoại vi	0	1.8	2.9	4.5	5.3	7.2	21.7
Hội chứng tay chân	0	4.3	6.7	10.5	14.3	18.9	54.7

Nhận xét:

- Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm chủ yếu ở độ 1-2.

Bảng 3.35: Độc tính trên hệ tạo huyết và gan thận

Triệu chứng	CKHC1	CKHC2	CKHC3	CKHC4	CKHC5		CKHC6	Tất cả
	Độ 1-2 (%)	Độ 1-2 (%)	Độ 1-2 (%)	Độ 1-2 (%)	Độ 1-2 (%)	Độ 3-4 (%)	Độ 1-2 (%)	n(%)
Giảm bạch cầu	0	4.0	5.9	7.4	4.7	6.6	13.8	42.4
Giảm B.C có sốt	0	0	0	0	0	1.8	0	1.8
Giảm huyết sắc tố	1.1	2.3	3.5	4.3	4.5	0	6.1	21.7
Giảm tiểu cầu	0	1.8	4.5	6.3	4.8	4.7	12.8	34.9
SGOT- SGPT	0	2.8	3.1	3.7	4.1	0	4.2	17.9
Creatinin	0	2.3	2.4	2.8	3.6	0	4.0	15.1

Nhận xét:

- Độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu ở độ 1-2, độ 3-4 chỉ 11.3%.
- Độc tính trên gan thận chủ yếu ở độ 1-2.

Chương 4.

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Nghiên cứu được tiến hành trên 106 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III, đã phẫu thuật triệt căn, được điều trị bổ trợ phác đồ FOLFOX4, tại bệnh viện K. Từ tháng 1 năm 2008 đến tháng 12/2009 được theo dõi đến tháng 1 năm 2014.

4.1.1. Tuổi và giới

Ung thư đại tràng di căn hạch gặp ở mọi lứa tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi trẻ nhất là 28 tuổi, già nhất là 70 tuổi. Hay mắc nhất là nhóm trên 45 tuổi, tuổi trung bình mắc là 56.25 tuổi. Kết quả này phù hợp với một số kết quả nghiên cứu trong nước như tác giả: Mai Liên (2010) [100], Đào Thị Thanh Bình (2010) [101].

Theo tổng kết của SEER 2010 [102] bệnh nhân chẩn đoán ung thư đại tràng ít gặp nhóm bệnh nhân dưới 45 tuổi, với tỷ lệ mắc 2/100.000 dân/năm, tỷ lệ tăng dần theo tuổi từ 45 đến 54 là 20/100.000 dân, 55 đến 64 là 55/100.000 dân, 65 đến 74 là 150.000 dân và trên 74 tuổi là 250/100.000 dân. Như vậy trong UTĐT càng lớn tuổi tỷ lệ mắc ngày càng tăng, cũng như trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi 50 đến 59 tuổi mắc cao nhất là 34.9%, tiếp đến là nhóm tuổi 60 - 69 tuổi là 30.2% và nhóm dưới 30 tuổi chỉ có 0.9%.

Nghiên cứu Shah A (2016) [8] được thực hiện phân tích gộp từ 5 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên khác nhau bao gồm MOSAIC, NSABP, C- 7, C-8 và N016968 trên 20.898 bệnh nhân, nhóm tuổi trên 50 tuổi là 78% và nhóm dưới 50 tuổi là 22% cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của Sargent D (2007) [103] tuổi dưới 50 gặp 16%, tuổi 50- 59 chiếm 26%, tuổi từ 60-69 chiếm 39% và nhóm bệnh nhân trên 70 tuổi chiếm 19%, so với nghiên cứu của chúng tôi thì độ tuổi mắc cao hơn.

Tuổi trẻ được coi là yếu tiên lượng xấu trong UTĐT, tuổi càng trẻ khả năng di căn và tái phát càng cao, điều này được minh chứng rõ ràng trong nghiên cứu của Fancher T (2011) [104].

UTĐT thường mắc ở hai giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam giới chiếm 53.8%, cao hơn tỷ lệ mắc ở nữ giới là 46.2%, tỷ nam/nữ = 1/1.164. Một số nghiên cứu của các giả trong nước tỷ lệ về hai giới mắc ung thư đại tràng dao động khoảng từ 1.0 – 1.45. Như tác giả Trần Thắng (2012) [105] tỷ lệ mắc thấp hơn, cũng như thế với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hương (2011) [106] cũng thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Các tác giả nước ngoài: nghiên cứu Andre T (2009) [11] tỷ lệ nam là 52.4% tỷ lệ nữ mắc là 47.6% cũng gần tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của Shah A (2016) [8] và cộng sự nam tỷ lệ mắc là 53% và nữ giới tỷ lệ mắc là 47% cũng giống như nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.2. Vị trí và kích thước u

Trong nghiên cứu của chúng tôi đại tràng trái chiếm tỷ lệ là 47.1%, đại tràng phải chiếm tỷ lệ cao nhất là 52.9%. 62.7% bệnh nhân có khối u phát triển lan rộng kích thước > 5 cm có xu hướng chiếm toàn bộ đại tràng và 37.3% bệnh nhân có u kích thước < 5 cm.

Một số nghiên cứu trong nước như; Tác giả Nguyễn Thị Thu Hương (2011) [106] 68.5% bệnh nhân có khối u phát triển lan rộng chiếm toàn bộ chu vi đại tràng, 26.5% bệnh nhân có u phát triển chiếm $\frac{3}{4}$ chu vi, 5.1% chiếm $\frac{1}{2}$ chu vi.

Tuy nhiên việc xác định chu vi so với thành đại tràng chỉ mang tính chất tương đối không phản ánh hết độ mức lan rộng của khối u.

Nghiên cứu Tsai (2016) [107] bệnh nhân ung thư đại tràng phải chiếm 40.4% bệnh nhân, đại tràng trái chiếm 59.6% bệnh nhân, đại tràng ngang chiếm 16.4% bệnh nhân, nhóm bệnh nhân vị trí đại tràng trái cao hơn so với

nhóm nghiên cứu của chúng tôi, khối u ở vị trí khác nhau ở đại tràng còn phụ thuộc vào các quốc gia khác nhau.

Nghiên cứu của Shah A (2016) [8] vị trí u đại tràng trái chiếm 46% bệnh nhân, tràng phải chiếm 37% bệnh nhân, đại tràng ngang chiếm 18% bệnh nhân và đại tràng sigma chiếm 14% bệnh nhân. Nghiên cứu của Shah A cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

Liên quan kích thước u và tình trạng di căn hạch

106 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có 38 bệnh nhân có kích thước u < 5cm, 68 bệnh nhân có di căn hạch kích thước u > 5cm (gấp 1.79 lần so nhóm bệnh nhân kích thước u < 5cm), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p= 0.034$). Trong đó; nhóm bệnh nhân u<5cm số nhóm di căn 2-3 hạch là 10 bệnh nhân (9.4%) nhưng với nhóm u > 5cm thì số bệnh nhân tăng lên 25 bệnh nhân (23.6%) (cao gấp 2.5 lần so nhóm có kích thước u <5 cm). Di căn từ 4- 6 hạch khi kích thước u < 5cm là 5 bệnh nhân với kích thước u > 5cm số bệnh nhân 13 bệnh nhân (cao gấp 2.6 lần so với nhóm u < 5cm). Nhóm di căn >7 hạch kích thước u < 5cm có 2 bệnh nhân, kích thước u > 5cm số bệnh nhân tăng lên gần ba lần số bệnh nhân là 6. Kích thước u tỷ lệ thuận với tình trạng hạch di căn.

Nghiên cứu Trần Thắng (2012) [108] mối liên quan giữa kích thước u và tình trạng di căn hạch, với nhóm bệnh nhân kích thước u > 5cm tỷ lệ di căn hạch 45.8%, nhóm bệnh nhân kích thước u < 5cm tỷ lệ di căn hạch 25% cũng như trong nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu Wolmark N (1984) [109] 924 bệnh nhân UTĐT Dukes B và C; Mối liên quan kích thước u và tình trạng hạch di căn được chia ra là 3 nhóm khác nhau; nhóm 1: Khi kích thước u < 2cm và > 10cm có 73% bệnh nhân có từ 1- 4 hạch di căn và 27% bệnh nhân có trên 5 hạch di căn. Nhóm 2: Kích thước u < 2cm trong đó 13 bệnh nhân di căn từ 1- 4 hạch và 10 bệnh

nhân di căn trên 5 hạch. Nhóm 3 bệnh nhân có kích thước u > 10 cm có 71% bệnh nhân có từ 1- 4 hạch và 29% bệnh nhân có trên 5 hạch di căn di căn.

4.1.3. Nồng độ CEA

Nghiên cứu của Michael JD 2001 [110] phần lớn chất chỉ điểm ung thư đặc biệt là nồng độ CEA trong ung thư đại tràng có xu hướng tăng lên theo giai đoạn ung thư đại tràng. Nồng độ (CEA >5ng/ml) tăng dần tương ứng; bệnh nhân ung thư đại tràng Dukes A nồng độ CEA là 28%, Dukes B nồng độ CEA là 45%, Dukes C nồng độ CEA là 75% và Dukes D nồng độ CEA là 84%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, cho thấy nồng độ CEA trước phẫu thuật nồng độ cao hơn bình thường (> 5 ng/ml) chiếm 33% và nồng độ CEA (<5ng/mg) chiếm 67% và sau phẫu thuật tăng lên 87.7%, như vậy sau phẫu thuật có 20.8% bệnh nhân có nồng độ CEA trở về mức bình thường, ở nhóm bệnh nhân này thường có tiên lượng tốt hơn so với nhóm bệnh nhân nồng độ CEA vẫn cao sau phẫu thuật.

Nghiên cứu của tác giả Michael cho rằng vị trí của khối u cũng liên quan đến nồng độ CEA, khi khối u ở cho thấy đại tràng trái nồng độ CEA cao so với khối u ở đại tràng phải, không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$ [110].

Mối liên quan nồng độ CEA đến tình trạng di căn hạch; nhóm bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II không có hạch di căn, nồng độ CEA >5mg sau phẫu thuật chiếm từ 40% đến 50% bệnh nhân và lợi ích của điều trị hóa chất bổ rất có ý nghĩa. Với nhóm ung thư đại tràng giai đoạn III có di căn hạch tại vùng hay di căn hạch theo đường máu hay xâm lấn vào tĩnh mạch và tình trạng của khối u nồng độ CEA > 5mg tăng cao lên chiếm 75% [110].

Theo nghiên cứu của Verberne (2016) [111] được thực hiện ở 105 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn (AJCC) II và III; nồng độ CEA là chất chỉ điểm u rất đặc hiệu trong chẩn đoán tái phát, nhóm bệnh nhân phẫu thuật cấp cứu vì tắc ruột chất chỉ điểm ung thư nồng độ CEA tăng cao. Tác giả cho biết

chất chỉ điểm ung thư rất đặc hiệu trong theo dõi phát hiện tái phát ở bệnh nhân ung thư đại tràng được điều trị bổ trợ. Trong 105 bệnh nhân được điều trị bổ trợ trong quá trình điều trị thì phát hiện 20% bệnh nhân có nồng độ CEA tăng lên 2 tháng sau phẫu thuật. Sự liên quan giữa nồng độ CEA trước phẫu thuật có di căn hạch rất chặt chẽ, độ nhạy 55% dự báo hạch di căn đến 92% bệnh nhân có khả năng tái phát khi tăng nồng độ CEA.

Nghiên cứu của Lichusun (2009) [112] nồng độ CEA trước phẫu thuật ở 1.367 bệnh nhân ung thư đại tràng, nhóm bệnh nhân giai đoạn III có di căn hạch nồng độ CEA >5ng/ml cao hơn nhóm giai đoạn II không có di căn hạch. Tác giả cho biết nồng độ CEA là một trong 3 yếu tố tiên lượng quan trọng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân.

Nguyễn Thanh Tâm (2010) [113] nghiên cứu nồng độ CEA trước mổ cho thấy, những bệnh nhân nồng độ CEA cao, có tỷ lệ di căn hạch nhiều hơn so với những bệnh nhân có nồng độ CEA bình thường (67.3% so với 24.3%).

4.1.4. Đặc điểm giải phẫu bệnh

- Đại thể

Đại thể trong nghiên cứu của chúng tôi; thể sùi chiếm tỷ lệ 64.2%, thể loét chiếm 27.4%, thể chít hẹp chiếm 7.5% và thể chai chiếm 0.9%. Nghiên cứu này cũng phù hợp với một số tác giả trong nước như: Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hương (2011) [106] thể sùi chiếm 60.2%, sùi loét chiếm 26.5% thể loét chiếm 8.2% và thể thâm nhiễm chiếm 5.1%. Nghiên cứu của Đào Thị Thanh Bình (2010) [101] thể sùi 74.4%, thể loét và thâm nhiễm chiếm là 13.3%. Nghiên cứu đánh giá về mặt hình thái học của Lê Đình Doanh (1999) [114] cho thấy thể sùi và sùi loét là 2 thể hay gặp nhất 78.2%. Nghiên cứu của tác giả Đào Thị Thanh Bình và Lê Đình Doanh cao hơn nghiên cứu của chúng tôi ở thể sùi.

- Vi thể

Nghiên cứu 106 bệnh nhân của chúng tôi về mặt vi thể có 88 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến chiếm 83% và 18 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm 17%, như vậy ung thư biểu mô tuyến chiếm ưu thế hơn với nhóm ung thư biểu mô tuyến nhày.

Tác giả Trần Thắng (2012) nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ 77.4% và ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm tỷ lệ 22.6% tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [105].

Tác giả Lê Đình Doanh (1999) [114] nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến trong nghiên cứu chiếm 79.6% và nhóm ung thư biểu mô tuyến nhày 17.3% cũng gần tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu Mehrdad Payandeh (2016) [115] 83 bệnh nhân UTĐT; 51 (61.4%) bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến và 23 (38.6%) bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến nhày.

- Độ biệt hóa

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm bệnh nhân có độ biệt hóa cao chiếm 27.3%, nhóm biệt hóa vừa chiếm 67% và 5.7% độ biệt hóa thấp.

Nghiên cứu của Trần Thắng (2012) [108] độ biệt hóa cao chiếm 21.9%, biệt hóa vừa chiếm 52.6%, biệt hóa thấp chiếm 25.5% so với nghiên cứu của chúng tôi nhóm biệt hóa vừa của chúng tôi cao hơn.

Nghiên cứu Lê Đình Doanh [114] chỉ chia ra làm hai mức độ biệt hóa là biệt hóa cao và vừa chiếm 75.6% và nhóm biệt hóa thấp chiếm 24.4%. Nghiên cứu Nguyễn Thị Thu Hương (2011) [106] biệt hóa cao chiếm 20.2%, biệt hóa vừa chiếm 74.7% và kém biệt hóa chiếm 5.1% cũng gần tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

Tác giả Hogan J (2014) [116] nghiên cứu về mức độ biệt hóa; nhóm biệt hóa cao chiếm 20.5%, nhóm biệt hóa vừa chiếm 65.9% và nhóm kém biệt hóa chiếm 13.6%, cũng gần tương đương với nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu Mehrdad Payandeh (2016) [115] độ biệt hóa có 6.9% bệnh nhân độ biệt hóa thấp, 24.1% bệnh nhân độ biệt hóa vừa và 69% độ biệt hóa cao, cũng tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Tác giả Aspinall Sherrie (2015) [117] 93.7% là ung thư biểu mô tuyến và 6.3% ung thư biểu mô tuyến nhầy; nhóm biệt hóa cao chiếm 15.2%, nhóm biệt hóa vừa chiếm 70.4% và nhóm kém biệt hóa chiếm 17.8% so với nghiên cứu của chúng tôi nhóm biệt hóa vừa cao hơn.

Bệnh nhân UTĐT giải phẫu bệnh vi thể ung thư biểu mô tuyến chiếm ưu thế hơn nhóm ung thư biểu mô tuyến nhầy và các loại khác.

4.1.5. Mức độ xâm lấn u

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 4 bệnh nhân (3.8%) xâm lấn đến lớp cơ T2, 46 bệnh nhân (43.8%), xâm lấn đến thanh tới thanh mạc T3, 56 bệnh nhân (52.8%), thâm nhiễm bề mặt của thanh mạc (T4a) hoặc u thâm nhiễm qua thanh mạc và xâm lấn tổ chức xung quanh đại tràng (T4b). Đối tượng bệnh nhân là ung thư đại tràng giai đoạn III, nên phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán là T3- 4 chiếm tỷ rất cao, tỷ lệ T2 thấp và không có bệnh nhân nào u xâm lấn lớp niêm mạc và dưới niêm mạc. 87.7% bệnh nhân được chẩn đoán là xâm lấn vào thành đại tràng và tổ chức xung quanh đại tràng nên tất cả các bệnh nhân này đều được phẫu thuật triệt căn, với 3.8% nhóm bệnh nhân T4b phẫu thuật cắt u rộng và phần cơ quan tổ chức u xâm lấn. Tuy nhiên nhóm bệnh nhân này tính triệt căn vi thể rất khó thực hiện được thường bỏ sót tổn thương nên nhóm bệnh nhân này thường có tiên lượng xấu hơn nhóm bệnh nhân không có u xâm lấn ra tổ chức xung quanh.

Nghiên cứu Nguyễn Thị Thu Hương (2011) [106] nhóm bệnh nhân T2 chiếm 9.2%, nhóm bệnh nhân T3 chiếm 36.7% và nhóm T4 chiếm 54.1% cũng tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Theo nghiên cứu Shah A (2016) [8] thực hiện trên 20.898 bệnh nhân là phân tích gộp từ 5 thử nghiệm lâm sàng khác nhau; mức độ xâm lấn u nhóm bệnh nhân T1- T2 chiếm tỷ lệ 12% nhóm bệnh nhân T3 chiếm tỷ lệ 77% và nhóm bệnh nhân T4 chiếm tỷ lệ là 11%. Nghiên cứu nhóm này bệnh nhân T3 cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi vì nghiên cứu của chúng tôi chỉ đơn thuần là giai đoạn III.

Nghiên cứu của Aspinall Sherrie (2015) [117] nhóm bệnh nhân T1 chiếm 4.6%, nhóm bệnh nhân T2 chiếm 10.5%, nhóm bệnh nhân T3 chiếm 78.3% và nhóm T4 chiếm 6.6%. Nhóm bệnh nhân T3 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so hai tác giả, nhóm bệnh nhân T4 của chúng tôi cao hơn so hai nghiên cứu trên do nghiên cứu của chúng tôi chỉ có giai đoạn III.

Nghiên cứu của Andre T (2009) [11] nhóm bệnh nhân T2 chiếm 4.5%, nhóm bệnh nhân T3 chiếm 76% và nhóm bệnh nhân T4 chiếm 19%.

Nghiên cứu Hogan J (2014)[116] trên 435 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III nhóm bệnh nhân xâm lấn từ lớp cơ đến thanh mạc và vượt qua thanh mạc; T1, T2, T3, T4 tương ứng chiếm tỷ lệ là 3.9%, 12.9%, 68.1% và 15.1%. So với nghiên cứu của chúng tôi nhóm T3 và T4 tỷ lệ như nhau nhưng nhóm T2 nhỏ hơn một chút.

Các tác giả nước ngoài nhóm bệnh nhân T4 chiếm tỷ rất thấp, như vậy ý thức của người dân đi khám và phát hiện ở giai đoạn sớm hơn so với nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả trong nước.

Tại sao lại đánh giá mức độ xâm lấn u và xác định chính xác mức độ xâm lấn của u, câu hỏi đặt ra để xác định kế hoạch điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư đại tràng đã phẫu thuật triệt căn, kích thước u càng lớn tiên lượng

càng xấu ảnh hưởng đến thời gian sống không bệnh cũng như thời gian sống toàn bộ. Với nhóm bệnh nhân T1- T2 u xâm lấn đến lớp cơ tiên lượng tốt hơn nhóm bệnh nhân T3 u xâm lấn tới thanh mạc và nhóm bệnh nhân T4 xâm qua thanh mạc và di căn xung quanh đại tràng có yếu tố tiên lượng kém nhất.

4.1.6. Di căn hạch

Di căn hạch vùng có liên quan đến tình trạng xâm lấn u tại chỗ và độ biệt hóa của tế bào u. Đồng thời số hạch di căn là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất ảnh hưởng trực tiếp đến sống thêm toàn bộ cũng như sống thêm không bệnh của ung thư đại tràng giai đoạn III sau phẫu thuật triệt căn.

Hiện nay trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu đánh giá mức độ di căn hạch, số lượng hạch vét trong phẫu thuật và mối liên hệ của nó với kết quả điều trị.

Theo AJCC và CAP khuyến cáo số lượng hạch vét tối thiểu cần phải vét đạt được 12 hạch mới đảm bảo chính xác giai đoạn di căn [16].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ di căn từ 1 hạch chiếm 42.5% nhóm từ 2- 3 hạch chiếm 33%, nhóm từ 4- 6 hạch chiếm tỷ lệ 17% và nhóm trên 7 hạch chiếm tỷ lệ 7.5%.

Các tác giả trong nước Nguyễn Thị Thu Hương (2011) [106] tỷ lệ di căn hạch từ 1- 3 hạch (N1) chiếm 76.5% và tỷ lệ di căn hạch nhóm N2 chiếm 23.5%, nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hương [106] nhóm hạch N1 cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Nguyễn Thanh Tâm (2010) [113] nghiên cứu tổn thương hạch với UTĐT phẫu thuật triệt căn công bố tỷ lệ di căn hạch từ 1- 3 hạch chiếm 54.5% và nhóm lớn hơn 4 hạch chiếm tỷ lệ 45.5% cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của Diana Sarfati (2009) [118] trên 589 bệnh nhân; nhóm di căn từ 1- 2 hạch chiếm tỷ lệ 10%, nhóm di căn từ 3- 4 hạch chiếm tỷ lệ

13.4%, nhóm di căn từ 5- 6 hạch chiếm tỷ lệ 18.9%, nhóm di căn từ 7- 8 hạch chiếm 27% và nhóm di căn từ 9- 10 hạch chiếm 30.7%. Trong nghiên cứu của chúng tôi; nhóm hạch di căn từ 1- 3 hạch và nhóm di căn 4- 6 hạch cao hơn nghiên cứu của Sarfati, nhưng nhóm di căn trên 7 hạch của tác giả Sarfati lại cao hơn nghiên cứu của chúng tôi rất nhiều. Trong nghiên cứu về mức độ di căn hạch tác giả đánh giá nhóm hạch di căn từ 9- 10 hạch tỷ lệ tái phát rất cao.

Nghiên cứu Tsai (2016) [107] châu Á thực hiện 213 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn với số hạch vét tối thiểu là ít nhất 12 hạch trong đó tỷ lệ bệnh nhân di căn hạch nhóm N1 chiếm 60.1% và di căn nhóm N2 chiếm tỷ lệ 39.9%. Nhóm hạch di căn N2 của chúng tôi cao hơn.

Nghiên cứu của Gill S (2011) [4] nghiên cứu trên 1.109 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II và giai đoạn III, nhóm không có hạch di căn là 17.5%, tỷ lệ di căn hạch ở nhóm từ di căn 1- 3 hạch chiếm 60.3%, từ 4- 10 hạch chiếm 19.7% và nhóm trên di căn 10 hạch chiếm 2.6%. Nhóm hạch từ 1- 3 hạch cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, nhưng nhóm từ 4- 6 hạch thì nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Gill S. Trong nghiên cứu của Gill S có cả giai đoạn II nên nhóm hạch di căn từ 4 đến 6 hạch thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của Andre T (2004) [119] 1.123 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II và III nhóm không di căn hạch chiếm 40.2%, nhóm N1 chiếm 44.4% và nhóm N2 chiếm 15.7% trong nghiên cứu của Andre T, UTĐT giai đoạn II và III nên nhóm di căn hạch N2 của chúng tôi cao hơn của tác giả vì nghiên cứu của chúng tôi thực hiện bệnh nhân UTĐT giai đoạn III.

Nghiên cứu của Gill S(2004) [4] vai trò của điều trị hóa chất bổ mang lại lợi ích một cách rất khác biệt thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân có di căn hạch, và có sự rất khác nhau giữa tình trạng di căn hạch giữa các nhóm bệnh nhân. Thời gian

sống thêm 5 năm không bệnh; nhóm hạch không di căn HR=0.831, nhóm từ 1-4 hạch di căn có HR=0.605, nhóm có trên 5 hạch di căn có HR=0.601. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm nhóm khi; không có hạch di căn có HR= 0.855, nhóm từ 1- 4 hạch có HR= 0.662, nhóm bằng và nhóm trên 5 hạch có HR=0.654.

Chúng tôi nghĩ rằng sở dĩ có sự khác nhau giữa các nghiên cứu là do số lượng hạch di căn phụ thuộc vào rất nhiều vào số lượng hạch được phẫu tích và kiểm tra giả phẫu bệnh sau phẫu thuật. Hạch di căn trong UTĐT thường có kích thước nhỏ hơn 5mm, khó phát hiện bằng mắt thường, chính vì thế giải phẫu bệnh đóng vai trò phải cẩn thận kiểm tra hạch một cách đầy đủ nhất và phẫu thuật viên phải lấy tối thiểu 12 hạch [5]. Phân loại UICC TNM 2017 di căn hạch được chia thành nhiều mức nhỏ hơn để đánh giá về tiên lượng sống thêm, trong nhóm N1 chia ra; N1a, N1b nhóm hạch N2 cũng chia ra; N2a và N2b, qua đó tiên lượng được mức độ tái phát và di căn xa.

Nghiên cứu Pollett S (2008) [120] bệnh nhân UTĐT giai đoạn III có nhóm hạch di căn N1c chiếm tỷ lệ 15% di căn nốt mạc treo ruột. Theo dõi thời gian sống thêm kết quả cho thấy tổn thương dạng nốt có tiên lượng xấu hơn so với giai đoạn TN(+)M0 giai đoạn IIIc nhưng lại tốt hơn giai đoạn IV có di căn xa.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có di căn hạch N1c cũng ảnh hưởng kết quả thời gian sống thêm.

Nghiên cứu của Andre T và nhóm tác giả khác đã đặt ra câu hỏi, tại sao nhóm bệnh nhân tỷ lệ hạch không di căn vẫn có tái phát? Các nhà giải phẫu bệnh đã tìm ra câu trả lời cho câu hỏi này. Đó là tình trạng di căn hạch vi thể; tình trạng di căn hạch di căn vi thể là gì; đó là nhóm tế bào u độc lập, hoặc một chùm nhóm tế bào u có kích thước đường kính lớn nhất $\leq 0.2\text{mm}$,

nhưng lớn hơn 0.02mm, được phát hiện bằng nhuộm hóa mô miễn dịch hoặc là dùng kỹ thuật RT-PCR.

4.1.7. Tương quan xâm lấn u và mức độ di căn hạch

Mức độ xâm lấn thành đại tràng là yếu tố ảnh hưởng trực tiếp tới mức độ di căn hạch, kích thước u càng lớn tỷ lệ căn hạch càng cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% bệnh nhân u xâm lấn tới lớp cơ thì mức độ di căn hạch chỉ là dưới 3 hạch, nhưng khi u xâm lấn qua lớp thanh mạc mức độ di căn trên 4 hạch chiếm 24.5%, tỷ lệ di căn hạch tăng dần theo mức độ xâm lấn u. Mức độ xâm lấn u tỷ lệ thuận với mức độ di căn hạch, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p=0.857$.

Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Tâm (2010) [113] tình trạng di căn hạch tỷ lệ thuận với mức xâm lấn từ trong ra ngoài, tỷ lệ di căn hạch lần lượt theo mức xâm lấn; T2 chiếm 16.7%, T3 chiếm 27.8%, T4 chiếm 63.8%, tác giả cũng nhận định tỷ lệ di căn hạch tăng dần theo mức độ xâm lấn của khối u, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p<0.05$.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hường (2011) [106] tất cả bệnh nhân có u xâm lấn lớp cơ di căn dưới 4 hạch, nhưng u vượt quá lớp cơ xâm lấn thanh mạc và tổ chức xung quanh thì 25.8% bệnh nhân di căn trên 4 hạch, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0.024$.

Nghiên cứu Gill S (2004) [4] trên 3.302 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II và III phân tích yếu tố tiên lượng tác giả có nhận xét; tình trạng di căn hạch ảnh hưởng trực tiếp đến thời gian sống thêm không bệnh; nhóm có căn di căn từ 1- 4 hạch HR=2.11 (1.78, 2.51 95% CI $p<0,0001$) có thời gian thêm toàn bộ cũng như thời gian sống thêm không bệnh dài hơn nhóm bệnh nhân có trên 5 hạch di căn hoặc nhiều hạch di căn hơn HR= 4.23 (3.43, 5.20). Sự xâm lấn u và độ biệt hóa là 2 yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ; nhóm T1- T2 có yếu tố

tiên lượng tốt với HR=1.0, nhóm T3 với HR= 1.21 (0.87, 1.68, P= 0.2545), nhóm T4 với HR=1.81 (1.22, 2.70, P<0033). Tác giả kết luận; đánh giá thời gian sống thêm 5 năm không bệnh tương quan giữa tình trạng di căn hạch và mức độ xâm lấn u: nhóm không di căn hạch, tình trạng u chưa xâm lấn.

Nghiên cứu Wolmark N (1984) [109] tác giả định nghĩa C1 u xâm lấn đến lớp cơ, C2 xâm lấn thanh mạc và thanh mạc. Có mối liên quan xâm lấn u và tình trạng di căn hạch, khi có 1 hạch di căn 27% gặp ở C1 so với 28% của C2, khi có 5 hạch di căn chỉ gặp 15% ở C1 nhưng lên tới 30% ở C2.

Nghiên cứu Wolmark N (1986) [121] mối liên quan mức độ xâm lấn u và số hạch di căn; so sánh giữa 2 nhóm 1- 4 hạch và nhóm trên 4 hạch, khi số hạch di căn trên 4 thì mức độ xâm lấn sẽ gấp 2.5 lần so với nhóm khi di căn từ 1-4 hạch cũng đồng nghĩa bệnh nhân tử vong cao hơn gấp 2.5 lần.

Nghiên cứu Chan Wook (may 26, 2017) [122] tình trạng hạch di căn lan rộng ở 1.984 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn III chia ra 2 nhóm; Nhóm có tình trạng di căn hạch lan rộng và nhóm không có tình trạng di căn hạch lan rộng. Nhóm có tình trạng di căn hạch lan rộng chiếm tỷ lệ là 43.8%. Giai đoạn IIIA là 22.5%, giai đoạn IIIB là 41.1% và 73.5% là giai đoạn IIIC. Như vậy khi tình trạng hạch di căn lan rộng thì phần lớn bệnh khi chẩn đoán đã là giai đoạn IIIC. Có mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch và xâm lấn u và hay gặp ở người trẻ tuổi.

Đánh giá thời gian sống thêm 5 năm không bệnh tương quan giữa tình trạng di căn hạch và mức độ xâm lấn u. Di căn hạch và xâm lấn u là hai yếu tố tiên lượng độc lập.

4.1.8. Mối tương quan tình trạng di căn hạch và độ biệt hóa

Đánh giá mối tương quan tương quan tình trạng di căn hạch và độ biệt hóa ảnh hưởng trực tiếp tới thời gian sống thêm không bệnh cũng như sống thêm toàn bộ. Trong nghiên cứu của chúng tôi; nhóm di căn 1 hạch ở độ biệt

hóa thấp và vừa tỷ lệ di căn hạch chiếm là 73.3% so nhóm độ biệt hóa cao chiếm là 26.7%, nhóm di căn 2- 3hạch ở mức độ biệt hóa vừa và cao chiếm tỷ lệ là 74.3% so với nhóm biệt hóa cao là 25.7%, nhóm di căn từ 4- 6 hạch ở mức độ biệt hóa thấp và vừa chiếm là 72.2% so nhóm biệt hóa cao là 27.8%, cũng tương tự như thế ở nhóm có độ biệt hóa thấp và vừa di căn ≥ 7 hạch là 62.5% so với độ biệt hóa cao là 37.5%. Như vậy nhóm bệnh nhân có độ biệt hóa thấp và vừa có mức độ di căn hạch cao và nhóm bệnh nhân có độ biệt hóa cao mức độ di căn hạch thấp, có tiên lượng tốt hơn.

Nghiên cứu Gill S [4] (2004) đánh giá yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm không bệnh bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III; có 3 yếu tố ảnh trực tiếp là tình trạng di căn hạch (nhóm không di căn hạch so với nhóm di căn từ 1- 4 hạch và nhóm trên 5 hạch), sự xâm lấn u (nhóm T1- T2 và T3 và T4) và độ biệt hóa (biệt hóa thấp và biệt hóa cao), đây là 3 yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Giới và tuổi cũng ảnh hưởng đến thời gian sống toàn bộ (với $p > 0.20$). Lợi ích của điều trị hóa chất bổ trợ phụ thuộc chủ yếu vào vào 3 yếu tố là tình trạng xâm lấn u, di căn hạch và độ biệt hóa tế bào. HR giảm kéo dài thời gian sống thêm tỷ lệ di căn hạch càng cao thì tỷ lệ nghịch với thời gian sống thêm càng ngắn và có liên quan trực tiếp độ biệt hóa tế bào.

Mục tiêu của Gill S; so sánh thời gian STKB của độ biệt hóa tế bào có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh; Với nhóm di căn từ 1 đến 4 hạch được chia ra làm hai nhóm: Nhóm có độ biệt hóa thấp so với nhóm có độ biệt hóa cao 5 năm STKB tương ứng là; T1- T2 (81%), T3 (38%), T4 (23%) so với T1- T2 (76%), T3 (62%), T4(51%). Nhóm có trên 5 hạch di căn tương ứng; T1- T2 (42%), T3 (22%), T4 (12%) so với T1- T2 (58%), T3 (39%), T4 (26%). Tác giả kết luận có mối tương quan chặt chẽ giữa yếu tố di

căn hạch và mức độ xâm lấn u ảnh hưởng trực tiếp đến thời gian sống thêm 5 năm không bệnh cũng tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.9. Giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh có vai trò rất quan trọng trong tiên lượng bệnh, quyết định thời gian sống thêm không bệnh cũng toàn bộ của bệnh nhân. 106 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi; giai đoạn IIIA có 46 bệnh nhân chiếm 43.4%, giai đoạn IIIB có 39 bệnh nhân chiếm 36.8% và giai đoạn IIIC có 21 bệnh nhân chiếm 19.8%.

Nghiên cứu Frederick L(2002) [123] trên 50.042 bệnh nhân được chuẩn đoán UTĐT giai đoạn III; giai đoạn IIIA chiếm 10.7%, giai đoạn IIIB chiếm 60.5% và giai đoạn IIIC chiếm 28.8% so với nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ IIIA cao hơn nhưng giai đoạn IIIB lại thấp hơn.

Nghiên cứu Merkel S (2001) [124] UTĐT giai đoạn IIIA chiếm 10.4%, giai đoạn IIIB chiếm 50.0% và giai đoạn IIIB chiếm 39.6%

Nghiên cứu của Hyeong Joon (2011) [125] giai đoạn IIIA chiếm 8.7%, giai đoạn IIIB chiếm 72.5% và giai đoạn IIIB chiếm 18.8%. Giai đoạn IIIB cao hơn của chúng tôi nhưng giai đoạn IIIA và IIIB lại thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi giai đoạn IIIA và giai đoạn IIIB cao hơn các nghiên cứu của tác giả nước ngoài nên tiên lượng tốt hơn.

4.2. Đánh giá kết quả điều trị

4.2.1. Phương pháp điều trị

Phẫu thuật

Đối với UTĐT phẫu thuật là phương pháp điều trị cơ bản. Phẫu thuật triệt căn trong ung thư đại tràng đòi hỏi phải lấy toàn bộ mạc treo đại tràng tương ứng chẩn đoán với mạch máu nuôi dưỡng tới tận gốc. Tại thời điểm

chẩn đoán với ung thư đại tràng giai đoạn sớm u tại chỗ chỉ phẫu thuật triệt căn cũng chữa khỏi bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi 106 bệnh nhân ung thư đại tràng di căn hạch đều được phẫu thuật triệt căn, trong đó phẫu thuật cắt nửa đại tràng phải vét hạch chiếm 52.9%, phẫu thuật cắt nửa đại tràng trái vét hạch chiếm 47.1%.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hường (2011) [106] cắt nửa ĐT phải chiếm 44.9%, cắt ĐT trái chiếm 21.3%, ĐT sigma chiếm 28.7%, ĐT ngang 4.4%, 0.7% cắt toàn bộ ĐT.

Trần Thắng (2012) [105] phẫu thuật cắt ĐT phải chiếm 44.5%, cắt ĐT trái 29.2%, ĐT ngang và sigma 21.8% và cắt ĐT toàn bộ 1.5%.

Nghiên cứu của Shah A (2016)[8](phẫu thuật cắt nửa ĐT phải chiếm 46%, cắt ĐT trái 37%, cắt ĐT ngang 18%, cắt ĐT sigma 14%.

Nghiên cứu Nguyễn Thanh Tâm(2010) [113] phẫu thuật cắt ĐT phải chiếm 39.3%, cắt ĐT trái 21.3%, cắt ĐT ngang 10.2%, cắt ĐT sigma 18%.

Trong các nghiên cứu chủ yếu là cắt nửa ĐT. Nghiên cứu của chúng tôi chiếm 70.2%, Nguyễn Thị Thu Thu Hường [106] 66.2%, nghiên cứu của Trần Thắng (2012) [105] 73.7%, Nguyễn Thanh Tâm [113] 60.6%.

Phẫu thuật trong UTĐT là cắt nửa đại tràng và nạo vét hạch rộng rãi theo quan điểm của châu Âu và Mỹ.

- Hóa chất.

Mặc dù 75.8% bệnh nhân UTĐT mới chẩn đoán phẫu thuật triệt căn đơn thuần có thể điều trị khỏi nhưng 40% trong số đó phát triển di căn do những ổ vi di căn không phát hiện được tại thời điểm chẩn đoán. Mục đích của điều trị hóa chất hỗ trợ là tiêu diệt nốt những tế bào ung thư còn sót lại và giảm nguy cơ tái phát. Hóa chất sau phẫu thuật với UTĐT giai đoạn II còn rất nhiều tranh cãi chỉ được áp dụng với những bệnh nhân có nguy cơ cao, với

giai đoạn III hóa chất hỗ trợ đã chứng minh kéo dài thời gian sống thêm (Lombardi L (2010) [126]. Lợi ích của điều trị hóa chất hỗ trợ với UTĐT giai đoạn III sau phẫu thuật triệt căn đã được chứng minh qua rất nhiều nghiên cứu trên thế giới. Hiệp hội ung thư đường tiêu hóa (Gastrointestinal Cancer Disease Site Group, DSG) khuyến cáo tất cả những bệnh nhân UTĐT giai đoạn III nên bắt đầu trị hóa chất trong vòng 6 đến 8 tuần sau phẫu thuật [127]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả bệnh nhân sau phẫu thuật triệt căn đều điều trị phác đồ FOLFOX4 từ tuần thứ 6 đến tuần thứ 8. Phần lớn bệnh nhân của chúng tôi điều trị đủ 6 chu kỳ trong 6 tháng chiếm 92.5% và 7.5% bệnh nhân điều trị dừng lại ở chu kỳ 4 và chu kỳ 5, các bệnh nhân hạ bạch cầu chủ yếu ở độ 1 và tự phục hồi trong quá trình bệnh nhân nghỉ giữa 2 chu kỳ điều trị, những bệnh nhân bỏ dở dưới 4 chu kỳ chúng tôi loại ra khỏi nghiên cứu vì nó ảnh hưởng đến kết quả điều trị hoặc những bệnh nhân nghỉ quá dài do tác dụng phụ bạch cầu hạ chúng tôi cũng không đưa vào trong nghiên cứu.

Nguyễn Thị ThuThu Hường [106] có 90.4% bệnh nhân dùng đủ chu kỳ.

Trần Thắng (2012) [105] 95.6% bệnh nhân đủ liệu trình.

Andre T (2004) [119] 23.5% bệnh nhân không hoàn thành chu kỳ theo kế hoạch điều trị.

4.2.2. Kết quả điều trị

Thời gian theo dõi trung bình của nhóm nghiên cứu là 59.2 tháng. Nghiên cứu 106 bệnh nhân, chúng tôi đã tiến hành thu thập thông tin theo dõi được đến kết thúc nghiên cứu 104 bệnh nhân (97.2%), 03 bệnh nhân (2.8%) theo dõi hơn 30 tháng thì không thể liên hệ được do bệnh nhân không đến khám, thay đổi chỗ ở và số điện thoại. Thu thập thông tin về thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư là công việc đòi hỏi nhiều thời gian và công sức, vì không phải tất cả bệnh nhân sau khi điều trị xong ra viện đều có điều kiện đi khám định kỳ tại bệnh viện K, do điều kiện kinh tế, do không thể chuyển

được bảo hiểm y tế.... Tình trạng mất thông tin về bệnh nhân trên hồ sơ bệnh án khám lại thường xảy ra. Do vậy nghiên cứu về thời gian sống thêm bên cạnh dựa vào thu thập thông tin qua khám định kỳ, chúng tôi còn thu thập thông tin qua điện thoại, gửi thư điền vào mẫu có sẵn.

So với thời gian theo dõi trung bình của một số nghiên cứu như Joon J H. (37 tháng), Andre T. (37.9 tháng), Kuebler (42.5 tháng), Haller DG. (55 tháng)[11-125-128].

Tỉ lệ và thời gian theo dõi của chúng tôi đủ để đánh giá kết quả điều trị cho nhóm nghiên cứu. Kết quả điều trị qua theo dõi 59.2 tháng, số bệnh nhân còn sống không bệnh là 78 chiếm 73.6% và 28 bệnh nhân tái phát, di căn chiếm 26.4%. Trong số bệnh nhân tái phát, di căn thì vị trí xuất hiện đầu tiên gặp nhiều nhất là gan chiếm 39.3%, trong nhóm bệnh nhân này có khoảng 15% bệnh nhân tái phát tại một ổ có khả năng phẫu thuật lấy nhân di căn sau đó tiếp tục điều trị hóa chất. Hóa trị được sử dụng cho nhóm bệnh nhân tái phát là hóa chất có Irinotecan kết hợp với 5FU có thể sử dụng phác đồ Folfiri hay Xeliri hoặc điều trị Capicitabine đơn thuần. Nếu bệnh nhân có điều kiện kinh tế được sử dụng hóa trị kết hợp điều trị đích như Cetuximab hoặc/ và Bevacizumab, đánh giá đáp ứng sau mỗi 3 chu kỳ điều trị (2 tháng), với nhóm bệnh nhân có đáp ứng với hóa chất thì tiếp tục điều trị, với nhóm không có đáp ứng với hóa chất (có chứa Irinotecan) thể trạng còn tốt có thể sử dụng lại hóa chất phác đồ có chứa Oxaliplatin, nhóm thể trạng yếu thì chuyển sang điều trị chăm sóc giảm nhẹ và theo dõi tình trạng sống thêm.

Theo Andre T., tỉ lệ tái phát, di căn của UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao, III sau hóa trị phác đồ FOLFOX là 21.1%, phác đồ FU/FA là 26.1% [11]. Joon J H, nghiên cứu 82 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III hóa trị phác đồ FOLFOX4 và FOLFOX6, kết quả 17.1% tái phát di căn, trong đó di căn gan

chiếm đa số 21.4% trường hợp tái phát di căn [125].

Trong các vị trí di căn thì gan là thường gặp nhất, kế đến là phổi, điều này có thể giải thích hệ thống dẫn lưu mạch máu từ tĩnh mạch cửa đến gan chiếm ưu thế. Phần lớn các tế bào ung thư theo tĩnh mạch cửa về gan, các tế bào ung thư sẽ bị giữ lại gan, còn số ít các tế bào ung thư đến các nơi khác [129-131].

4.2.3. Đánh giá thời gian sống thêm

Nghiên cứu hóa trị hỗ trợ UTĐT, một trong những tiêu chí quan trọng nhất đánh giá hiệu quả điều trị bệnh ung thư là sự nghiên cứu về thời gian sống thêm toàn bộ cũng như không bệnh sau điều trị.

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng 2 thuật ngữ là thời gian sống thêm toàn bộ (STTB), thời gian sống thêm không bệnh (STKB) và phân tích các yếu tố liên quan có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm này.

4.2.3.1. Thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ 74.5%, có 12 bệnh nhân tử vong tại thời điểm 60 tháng, thời gian sống trung bình là 59.2 tháng, thời gian sống thêm 3 năm không bệnh đạt 73.6% số tháng sống trung bình là 36.9 tháng.

Nghiên cứu Hyeong J (2011) [125] 82 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III được điều trị phác đồ FOLFOX thời gian theo dõi 37 tháng, có 14 bệnh nhân tái phát, thời gian sống thêm 3 năm không bệnh cho giai đoạn III là 82.6% và thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ là 74.6%. Thời gian STTB 5 năm cũng tương đương với nghiên cứu của chúng tôi, nhưng thời gian STKB 3 năm cao hơn nghiên cứu của chúng tôi vì nghiên cứu của chúng tôi tất cả bệnh nhân đều là giai đoạn III.

Nghiên cứu Sharif S (2008) [132] 4.738 bệnh nhân phân tích gộp hai nghiên cứu MOSAIC và NSABP C-07 cả hai nghiên cứu đã cho thấy vai trò của Oxaliplatin trong hai phác đồ FOLFOX và FLOX đã cải thiện thời

gian 3 năm STKB; Kết quả nghiên cứu MOSAIC tương ứng là 78.2% so với 72.9% như vậy nhóm điều trị phác đồ FOLFOX cao hơn nhóm FU/LV là 5.3%, nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ FOLFOX giảm tỷ lệ tái phát 23% với HR=0.77 (95% CI 0.65- 0.91) p=0.002. Nghiên cứu của NSABP C-07; kết quả đánh giá thời gian 3 năm STKB giữa 2 phác đồ FLOX và FU/LV tương ứng là 76.1% và 71.8% sự chênh lệch giữa thời gian năm STKB là 4.3%. Giảm tỷ lệ tái phát 20% ở nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ FLOX với HR=0.8 (95% CI 0.69- 0.93) p=0.0034.

Nghiên cứu Tsai YJ (2016) [107] 213 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ FOLFOX từ 7 đến 12 chu kỳ hóa chất; kết quả sống 5 năm STTB là 77.9% và 3 năm STKB là 76,7% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p= 0.04 và p= 0.048. Cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi thời gian STTB và STKB.

Nghiên cứu Andre T (2004) [119] 2.246 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III và II nguy cơ cao ở các trung tâm khác nhau (MOSAIC) đã phẫu thuật triệt căn được điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ FOLFOX4 và FULV; kết quả đánh giá thời gian sống thêm 3 năm STKB tương ứng là 73.3% so với 67.4% (HR=0.80 95% CI, 0.68- 0.93 p=0.003) và 6 năm STTB tương ứng là 72.9% so với 68.7% (HR=0.80 95% CI, 0.65- 0.93 p=0.023).

Nghiên cứu Daniel J (2007) [104] phân tích gộp trên 20.898 bệnh nhân UTĐT đã phẫu thuật triệt căn được điều trị hoá chất Oxaliplatin kết hợp với 5FU so với nhóm điều trị FU/LV ở 18 các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên khác nhau (ACCENT); thời gian theo dõi là 8 năm. Đánh giá 3 năm STKB và 5 năm STTB là 67% UTĐT giai đoạn III và 33% UTĐT giai đoạn II, thời gian tốt nhất có dự đoán STTB tại thời điểm 5 năm. Nhóm UTĐT giai đoạn II tỷ lệ tái phát thấp hơn nhóm giai đoạn III, 74% giai đoạn II tái phát tại thời điểm 3 năm (HR=1.075 của 1.458) 82% giai đoạn III (HR= 4.751 của 5.811),

giảm tỷ lệ tái phát 32% của giai đoạn II so với 16% của giai đoạn III. Thời gian 3 năm STKB và 5 năm STTB ở giai đoạn III là HR=0.92 (95% CI, 0.85- 0.95) giai đoạn II là HR= 0.70 (95% CI, 0.44- 0.80). STKB tại thời điểm 3 năm, khi so sánh phác đồ FOLFOX4 với FU/LV tương ứng là 78.2% so với 72.9%. Phác đồ FOLFOX4 là phác đồ chuẩn cho bệnh nhân UTĐT giai đoạn III.

Van Cutsem E (2009) [79] và cộng sự nghiên cứu 3.278 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III được chia thành 2 nhóm điều trị, nhóm điều trị LV/5FU2 và nhóm LV/5FU2+ Irinotecan. Kết quả nghiên cứu theo dõi 32 tháng ở nhóm 2.094 bệnh nhân giai đoạn III cho thấy thời gian STKB 3 năm tương ứng là 60.3% và 63.3% với $p= 0.09$, ngoài ra độc tính trên hệ tiêu hóa và hạ bạch cầu tăng lên ở nhóm có thêm irinotecan. Như vậy thời gian STKB, cũng như STTB không được cải thiện ở nhóm có thêm irinotecan so với nhóm chỉ có LV/5FU2 đơn thuần trên bệnh nhân UTĐT giai đoạn III. Tác giả kết luận Irinotecan không được xem là một hóa chất điều trị bổ trợ cho bệnh nhân UTĐT giai đoạn III sau phẫu thuật triệt căn.

Allegra CJ và cộng sự (2009) [93] ở National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project – Mỹ, nghiên cứu 2.710 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II-III được chia thành 2 nhóm điều trị, nhóm điều trị FOLFOX6 biến đổi kết hợp với bevacizumab và nhóm FOLFOX6 biến đổi không có bevacizumab. Kết quả theo dõi thời gian STKB 3 năm tương ứng 77% so với 76% (HR 0,89, 95% CI 0,76 - 1.04). Tuy nhiên tác dụng phụ của nhóm có bevacizumab nhiều hơn như cao huyết áp, biến chứng vết thương, đau, đái máu, hội chứng tay chân, chảy máu đường tiêu hóa, viêm tắc tĩnh mạch xảy ra. Như vậy bevacizumab không có hiệu quả khi kết hợp với các phác đồ hóa chất, trong điều trị bổ trợ UTĐT.

Bảng 4.1: Thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ

Tác giả	Thời gian theo dõi (tháng)	STKB	STTB
		3 năm(%)	5 năm(%)
AndreT(2004,n=2.246) [116] FOLFOX4	72	68.7	72.9
Joon J H(2011, n=82) [122] FOLFOX	37	82.6	74.6
Tsai YJ(2016,n=213) [104] FOLFOX	60.5	76,7	77.9
Sharif S (2008, n= 4.738) [131] MOSAIC FOLFOX&FU/LV NSABP C-07/ FLOX&FU/LV	48	78.2 72.9 76.1 71.8	
Daniel J (2007 n=20.898) [101] FOLFOX4& FU/LV	86	78.2 72.9	
Trần Thắng (2012, n=137) [105] FU/FA	60.4	72.3	66.4
Nghiên cứu của chúng tôi (2008, n=106) FOLFOX4	60.2	73.6	74.5

4.2.3.2. Sống thêm theo các yếu tố tiên lượng

a. Sống thêm theo giới

Tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ đối với nam là 78.9% và nữ là 69.4%. Như vậy tỷ STTB bệnh nhân nam cao hơn so với nữ giới sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p= 0.260$. Tỷ lệ sống 3 năm STKB nam 77.2% và nữ 69.4% sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p= 0.363$.

Nghiên cứu Gill S (2004) [4] bệnh nhân được chia ra 2 nhóm; nhóm chỉ phẫu thuật triệt căn đơn thuần và nhóm phẫu thuật triệt căn kết hợp với hóa chất; tỷ lệ STTB 5 năm tương ứng là 65% so với 72% ở nam và 63% so với 70% ở nữ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p<0.001$; tỷ lệ 5 năm STKB 54% so với 66% ở nhóm bệnh nhân nam và 57% so với 65% ở nữ, sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0.0033$. Kết nghiên cứu của tác giả cho thấy hóa chất bổ trợ đã cải thiện STTB và STKB ở cả hai nhóm bệnh nhân. Tỷ lệ mắc ở nam cao hơn ở nữ cũng tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

b. Sống thêm theo nhóm tuổi.

STTB 5 năm nhóm bệnh nhân dưới 60 tuổi là 77.8%, nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi là 79.1%, nhóm tuổi trên 60 có tiên lượng tốt hơn nhóm dưới 60, sự khác biệt giữa 2 nhóm tuổi này không có ý nghĩa thống kê $p = 0.119$. STKB 3 năm nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi 71.4%, dưới 60 tuổi là 67.4%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p = 0.375$.

Nghiên cứu Gill S (2004) [4] bệnh nhân phẫu thuật so với phẫu thuật kết hợp với hóa chất ở 2 nhóm tuổi dưới 60 tuổi và trên 60 tuổi; STTB 5 năm tương ứng là 67% so với 74% và 62% so với 69%, với nhóm STKB là 56% so với 69%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p = 0.0002$ và $p = 0.0005$. Nghiên cứu của Gill S tuổi là một trong yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến STTB và STKB.

c. Sống thêm theo vị trí khối u

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ 5 năm STTB của ung thư đại tràng trái là 78%, đại tràng phải là 71.4% sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p = 0.438$. Tỷ lệ 3 năm STKB ung thư đại tràng trái là 76%, đại tràng phải là 71.4%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p = 0.594$.

Nghiên cứu của Trần Thắng tỷ lệ STTB và STKB của ung thư đại tràng trái 64.9% và đại tràng phải 62.9% cũng không có sự khác biệt $p = 0.824$ [108].

Nghiên cứu tại Mỹ cho thấy ung thư đại tràng phải có tiên lượng xấu hơn ung thư đại tràng trái, một số nghiên cứu khác lại cho thấy vị trí của khối của đại tràng không ảnh hưởng đến kết quả điều trị [133].

Nghiên cứu của Gill S [5] cho thấy; ung thư đại tràng trái và ung thư đại phải thời gian 5 năm STTB là 72% và 71% $p= 0.004$, 5 năm STKB là 65% và 67%, $p= 0.0002$.

Như vậy nghiên cứu của các tác giả trong nước và các tác giả nước ngoài không có sự khác biệt về sống thêm vị trí khối u ở đại tràng.

d. Sống thêm theo tình trạng xâm lấn u

Tình trạng xâm lấn u là một trong 3 yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến thời gian sống thêm của bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi; thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ ở nhóm T2, T3, T4a và T4b tương ứng là: 100%, 86.9%, 73.2% và 50.1%, với ($p=0.112$). Thời gian sống thêm 3 năm không bệnh nhóm ở T2, T3, T4a và T4b tương ứng là: 100%, 82.6%, 67.3% và 50.1% ($p=0.130$). Xâm lấn u càng sâu thì tiên lượng càng kém.

Nghiên cứu của Gill S (2004) [4] sự xâm lấn của khối u ảnh hưởng đến thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân T1- T2 là 82% nhóm bệnh nhân T3 là 71% và nhóm T4 là 64%. Có mối liên quan giữa xâm lấn u, điều trị và thời gian sống thêm, điều trị hóa chất bổ trợ cải thiện một cách đáng kể thời gian sống thêm ở nhóm bệnh T3 và T4 .

Nghiên cứu của Shah A (2016) [8] thời gian sống 5 năm toàn bộ bị ảnh hưởng trực tiếp mức độ xâm lấn của khối u, khi khối xâm lấn ra khỏi thanh mạch và ra các tạng xung quanh đại tràng tỷ lệ thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ giảm, với nhóm T1- T2 giai đoạn sớm tỷ lệ tái phát rất thấp.

Nghiên cứu Willet CG (1999) trên 152 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn 2, giai đoạn 3 có tình trạng T4. Kết quả thời gian sống thêm không bệnh 10 năm của nhóm bệnh nhân còn tồn dư khác biệt so với nhóm bệnh nhân lấy được u triệt căn, không di căn hạch và nhóm có di căn hạch với tỷ lệ theo thứ tự 19% so với 88% và 58% [134].

Trong nghiên cứu điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn. Các nghiên cứu trên chỉ ra rằng nhóm bệnh nhân chưa xâm lấn tới thanh mạc (T1- T2) thời gian sống thêm tốt hơn so với nhóm xâm lấn đến thanh mạc và qua thanh mạc (T3- T4).

Đánh giá tình trạng xâm lấn mạch máu, thần kinh, mạch bạch huyết, đã có rất nhiều nghiên cứu cho thấy rằng đó là một trong những yếu tố tiên lượng xấu, các bệnh nhân có các yếu tố này tỷ lệ tái phát và di căn rất cao. Đây là một yếu tố độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ các tác giả cũng đồng nhất phải đánh giá tình trạng xâm lấn mạch máu bạch huyết ở tất cả các xét nghiệm giải phẫu bệnh các khối u thậm chí cả các polyp ác tính.

Tình trạng tồn dư sau phẫu thuật, ở những bệnh nhân có u xâm lấn rộng ra tổ chức xung quanh cũng được nhiều nghiên cứu đề cập. Những tổn thương này thường chẩn đoán ở giai đoạn T4a, T4b, tuy nhiên chúng ta ít gặp đánh giá tổn thương vùng rìa khối u trong các báo cáo giải phẫu bệnh.

Chính vì vậy mà các nhà giải phẫu bệnh đã đưa ra thuật ngữ; R0, R1, R2 tương đương với không còn tế bào u sót lại, còn tế bào u dạng vi thể. Dựa trên những báo cáo giải phẫu bệnh như vậy mà các nhà lâm sàng có thể đưa ra những kế hoạch điều trị tiếp theo cho bệnh nhân chính xác và hiệu quả hơn [135].

đ. Sống thêm theo tình trạng di căn hạch.

Di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng trực tiếp đến thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ, số lượng hạch di căn càng nhiều thì tỷ lệ nghịch với thời gian sống thêm [136-137].

Nghiên cứu của nhóm dự án điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật di căn hạch ở bệnh nhân UTĐT và ung thư vú tại Mỹ (NSABP); kết quả đối nhóm UTĐT có trên 4 hạch di căn có tỷ lệ tử vong cao gấp 2 lần so nhóm bệnh nhân chỉ di

căn từ 1- 3 hạch [138].

Nghiên cứu của chúng tôi 5 năm STTB; nhóm 1 hạch là 86.7%; 2- 3 hạch là 77.1%; 4- 6 hạch là 55.6% và ≥ 7 hạch là 37.5% (với $p= 0.005$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê). Sống thêm 3 năm không bệnh; nhóm 1 hạch là 82.2%, nhóm 2- 3 hạch là 74.3%, nhóm 4- 6 hạch là 61.1% và nhóm ≥ 7 hạch là 50%, với $p= 0.023$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu Gill S (2004) [4] điều trị hỗ trợ UTĐT giai đoạn II, III đã phẫu thuật triệt căn; kết quả sống 5 năm toàn bộ nhóm bệnh nhân chưa có di căn hạch là 81%, nhóm di căn 1- 4 hạch là 71% và nhóm ≥ 5 hạch là 44%. 5 năm STKB ở nhóm chưa di căn hạch là 76%, từ 1- 4 hạch là 65%, nhóm ≥ 5 hạch là 40%. Nghiên cứu của tác giả cũng tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu Tsikitis V. L (2009) [139] 329 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III phẫu thuật triệt căn số hạch được lấy trong phẫu thuật tối thiểu 12 hạch; 249 bệnh nhân nhóm hạch N1 và 80 bệnh nhân N2, dựa vào tỷ lệ nạo vét hạch chia ra làm 2 nhóm bệnh nhân; < 12 hạch so với nhóm > 12 hạch; đánh giá 5 năm STKB tương ứng là 67.2% so với 59.7%.

Nghiên cứu Wong KP (2011) [140] tỷ lệ hạch di căn ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh nhân UTĐT giai đoạn III, nghiên cứu được thực hiện ở 533 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III với mục tiêu của nghiên cứu là tỷ lệ hạch di căn (HDC) ảnh hưởng đến thời gian sống thêm STTB và STKB ở bệnh nhân UTĐT giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn; số hạch trung bình lấy được và số hạch di căn trung bình tương ứng là 11 và 2, tỷ lệ hạch di căn hạch trung bình là 0.263 (0.03- 1), thời gian sống trung bình là 56.25 tháng: 5 năm STTB và STKB là 55.9% và 49.4%. Chia ra 4 nhóm với tỷ lệ hạch di căn hạch khác nhau là: (nhóm 1, $HDC \leq 0.125$; nhóm 2, $0.15 < HDC \leq 0.263$; nhóm 3, $0.263 < HDC \leq 0.500$ và nhóm 4 $HDC > 0.500$), kết quả 5 năm STTB và STKB tương

ứng với 4 nhóm trên là 72.8%, 63.1%, 50.0%, 39.6% ($p < 0.001$) và 68.5%, 54.1%, 47.2%, 29.9% ($p < 0.001$). Như vậy di căn hạch là yếu tố độc lập ảnh hưởng tới thời gian sống thêm bệnh nhân UTĐT giai đoạn III [140].

Nghiên cứu Huh JW (2013) [141] đánh giá thời gian sống thêm ở bệnh nhân di căn hạch và di căn phúc mạc UTĐT. 1.437 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III đã phẫu thuật triệt căn chia ra làm 4 nhóm; chưa di căn hạch và di căn phúc mạc ($n=850$), có di căn hạch ($n=178$), di căn phúc mạc ($N= 271$) và di căn hạch và di căn phúc mạc ($n= 138$), kết quả thời gian theo dõi trung bình là 56 tháng, 5 năm STTB tương ứng là 82%, 73%, 71%, 56% $p < 0.01$, và 5 năm STKB là 80%, 70%, 65%, 46% $p < 0.001$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê như vậy khi có di căn hạch và di căn phúc mạc là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng trực tiếp đến STTB và STKB. Tác giả kết luận khi cả 2 nhóm hạch di căn hạch và di căn phúc mạc là yếu tố dự đoán STTB và STKB bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III [141].

Nghiên cứu Chan Wook (may 26, 2017) [122] tình trạng di căn hạch lan rộng là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng lập trực tiếp đến thời gian sống thêm bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn III. 1.948 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III trong đó 43.8% có hạch di căn lan rộng, thời gian theo dõi trung bình là 62 (+/-) 3.4 tháng chia ra làm 2 nhóm: Nhóm có tình trạng hạch di căn lan rộng và nhóm không có tình trạng hạch di căn lan rộng; nhóm có tình trạng hạch di căn lan rộng thường gặp nhóm bệnh nhân trẻ, mức độ u xâm lấn cao, số hạch di căn nhiều, hạch xâm lấn qua thanh mạc và di căn vào mạc treo. Kết quả thời gian sống thêm theo 2 nhóm hạch, nhóm có tình trạng hạch di căn lan rộng so với nhóm không có tình trạng hạch di căn lan rộng. STKB 5 năm là 66.4% so với 80.1% với $p < 0.001$, IIIB 66.0% so với 80.1% $p < 0.001$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, giai đoạn IIIA 86.3% so với 93.4% $p=0.067$, IIIC 54% so với 62.3% sự khác biệt giai đoạn IIIA và IIIC

không có ý nghĩa thống kê. STTB 5 năm 74.8% so với 85.6% giai đoạn IIIB 76.8% so với 84.8% $p < 0.001$, IIIC 64.5% so với 77.4% $p < 0.034$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. IIIA 92.4% so với 92.6% sự khác biệt giai đoạn IIIA không có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu Abdulrahman MA (2017) [142] nhóm bệnh nhân có di căn phúc mạc (DCPM) thực hiện ở 3.807 bệnh nhân UTĐTT dựa và tình trạng hạch xâm lấn chia ra 2 nhóm; nhóm chưa di căn phúc mạc DCPM và nhóm có di căn phúc mạc DCPM, trong đó nhóm có DCPM chỉ là 565 bệnh nhân chiếm 14.8% khối u xâm lấn qua thanh mạc tới các cơ quan lân cận phẫu thuật triệt căn ($p=0.001$) và TNM giai đoạn muộn ($p= 0.001$) so với nhóm chưa DCPM. Kết quả khi so sánh 2 nhóm; có DCPM và chưa DCPM, STTB 5 năm là 65% và 88% ($p= 0.001$), STKB 5 năm 63% và 85%. Trong số có DCPM ở giai đoạn IIA không điều trị hóa chất hỗ trợ sau phẫu thuật so với nhóm có điều trị hỗ trợ 5 năm STTB là 89.3% so với 50.8% ($p= 0.001$). Phân tích các yếu tố liên quan thì nhóm có DCPM là yếu tố độc lập ảnh hưởng trực tiếp đến thời gian STTB 5 năm với chỉ số HR=1.495 (95% CI, 1.175- 1.961; $p= 0.001$) và STKB 5 năm HR= 1.495 (95% CI, 1.237- 1.806; $p= 0.001$), vai trò của hóa chất hỗ trợ di căn hạch cải thiện thời gian STKB và STTB.

e. Thời gian sống thêm theo giai đoạn

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi sống thêm 5 năm toàn bộ giai đoạn IIIA, giai đoạn IIIB, giai đoạn IIIC tương ứng là 84.8%, 71.8% và 57.1%, sự khác giữa các giai đoạn có ý nghĩa thống kê $p < 0.049$. STKB 3 năm toàn bộ giai đoạn IIIA, IIIB, IIIC tương ứng là 89.1%, 69.2% và 47.6%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0.001$. Như vậy UTĐT giai đoạn IIIA có tiên lượng tốt nhất đến giai đoạn IIIB và có tiên lượng tồi nhất là giai đoạn IIIC.

Theo tổng kết của SEER (2012) [3] 119.363 bệnh nhân nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm tại Mỹ trong 10 năm về bệnh UTĐT ở các giai đoạn khác nhau; kết quả STTB 5 năm được đưa ra theo phân loại của AJCC ở giai

đoạn IIIA là 83%, IIIB là 64%, IIIC là 44%.

Nghiên cứu Merkel S (2001) [124] 603 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn và điều trị hóa chất thời gian theo dõi trung bình 53 tháng, thời gian sống 5 năm của UTĐT giai đoạn IIIA 81%, giai đoạn IIIB 57.8% và giai đoạn IIIC 29.9%.

Nghiên cứu Frederick L (2002) [50] 50.042 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III có hạch di căn (National Cancer Date Base từ 1987 – 1993) được phẫu thuật triệt căn số hạch lấy phải ít nhất là 12 hạch, sau phẫu thuật điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ 5FU/LV ở bệnh nhân UTĐT giai đoạn III; (IIIA, IIIB, IIIC) kết quả đánh giá 5 năm tương ứng là 59.8%, 42.0% và 27.3%, với $p < 0.0001$.

Bảng 4.2: Thời gian sống thêm theo từng giai đoạn

Tác giả	IIIA	IIIB	IIIC
SEER (2012, n= 119.363) [102]	83	64	44
Merkel S(2001, n= 603) [121] FU/LV	81	57.8	29
Frederick L(2002, n= 50.042) [47] FU/LV	59.8	42.0	27.3
Nghiên cứu của chúng tôi (2008, n= 106) FOLFOX	84.8	71.8	57.1

f. Sống thêm theo độ biệt hóa tế bào

Độ biệt hóa tế bào, xâm lấn u và tình trạng di căn hạch là 1 trong 3 yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh nhân UTĐT, nhóm bệnh nhân có độ kém biệt hóa và không biệt hóa thường có tiên lượng xấu khả năng tái phát và tử vong cao, nhóm biệt hóa cao có tiên lượng tốt nhất (theo Gills) [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi sống 5 năm STTB, độ biệt hóa cao 82.8%, biệt hóa vừa 71.8%, biệt hóa thấp 66.7% với ($p=0.472$); sống thêm 3 năm STKB, biệt hóa cao 75.9%, biệt hóa vừa 73.2% và kém biệt hóa

66.7% với ($p= 0.892$), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p= 0.892$). Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm giảm dần theo độ mức độ biệt hóa.

Nghiên cứu Gill S (2004) [4] cho biết, tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ của nhóm; độ biệt hóa cao, vừa và thấp lần lượt là: 66% và 54% ($p<0.0001$) cho nhóm phẫu thuật đơn thuần, 75% và 55% cho nhóm phẫu thuật và hóa trị liệu hỗ trợ ($p=0.8912$). Tỷ lệ sống 5 năm không bệnh của nhóm; độ biệt hóa cao, vừa và thấp là: 57% và 47% ($p<0.0001$) cho nhóm phẫu thuật đơn thuần, 70% và 49% cho nhóm phẫu thuật và hóa trị liệu hỗ trợ ($p=0.807$). Theo Gill S ung thư có độ biệt hóa thấp có độ ác tính cao, nên tiên lượng xấu, tỷ lệ sống thêm thấp hơn so với ung thư có độ biệt hóa cao và vừa.

Nghiên cứu Hogan J (2014) [116] chia ra 3 mức độ biệt hóa tế bào, độ biệt hóa cao, độ biệt hóa vừa và độ biệt hóa thấp là một trong các yếu tố ảnh hưởng đến STTB bệnh nhân UTĐT tỷ lệ sống thêm chỉ số HR tương ứng là HR=0.74 (95% CI, 0,48- 1.14 $p=0.16$) độ biệt hóa cao, HR=1.01 (95% CI, 0.69- 1.47, $p= 0.97$) độ biệt hóa vừa, HR=1.43 (95% CI, 0.80- 2.55 $p=0.23$) biệt hóa thấp. Như vậy nhóm kém biệt hóa khả năng tái phát và tử vong cao gấp 2 lần so với nhóm biệt hóa cao, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

g. Sống thêm theo loại tế bào

Loại tế bào cũng là yếu tố tiên lượng đến thời gian sống thêm bệnh nhân UTĐT, ung thư biểu mô tuyến nhầy thường liên quan đến tổn thương gây tắc ruột, lan tràn phúc mạc thường có tiên lượng xấu, ung thư biểu mô tuyến (UTBM) có tiên lượng tốt hơn. Nghiên cứu của chúng tôi UTBM tuyến chiếm 83% và UTBM tuyến nhầy chiếm 17%, tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ UTBM tuyến là 79,5%, UTBM tuyến nhầy là 50.0% có ý nghĩa thống kê với ($p= 0.009$). Tỷ lệ 3 năm STKB UTBM tuyến là 78.4% và UTBM tuyến nhầy là 50,0%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p= 0.013$).

Nghiên cứu Trần Thắng (2012) [105] tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ của UTBM tuyến là 74.7%, UTBM tuyến chế nhầy là 64.7% ($p=0.05$), tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh của UTBM tuyến 68.2%, UTBM tuyến chế nhầy 59.6% ($p=0.271$).

Nghiên cứu Hogan J (2014) [116] 435 bệnh nhân UTĐT trong đó 17.8% ung thư biểu mô tuyến nhầy và 82.3% ung thư biểu mô tuyến (UTBM tuyến). Đánh giá thời sống thêm toàn bộ của 2 nhóm với nhóm UTBM tuyến nhầy chỉ số HR=0.75 (95% CI, 0.46- 1.21 $p=0.22$) với nhóm UTBM tuyến HR= 1.24 (95% CI, 0.80- 1.91 $p= 0.34$) sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Điều trị hóa chất hỗ trợ có Oxaliplatin bệnh nhân UTĐT giai đoạn III giảm tỷ lệ tử vong nhóm bệnh nhân có giải phẫu bệnh UTBM tuyến nhầy HR= 0.47 (95% CI, 0.23- 0.99 $p= 0.04$), nghiên cứu cũng chỉ ra rằng bệnh nhân UTĐT giai đoạn III hóa chất cải thiện thời gian STTB, và là yếu tố tiên lượng độc lập dự đoán thời gian STTB.

Nghiên cứu Chen JS (2010) [143] mục tiêu nghiên cứu đánh giá yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm UTĐT 45 bệnh nhân UTBM tế bào nhẵn, 332 bệnh nhân UTBM tuyến nhầy, 2.984 bệnh nhân UTBM tuyến. Tỷ lệ xâm lấn u liên quan tình trạng di căn hạch (trắng hạch) hoặc lan rộng tới màng bụng tăng lên; với nhóm UTBM TB nhẵn (23/28, 82.1%), UTBM tuyến nhầy (79/104, 76.0%), UTBM tuyến (343/694, 49.4%) với $p<0.001$. Thời gian STTB 1 năm, 2 năm và 5 năm với UTBM TB nhẵn tương ứng là 77.8%, 26.7% và 11.9%; UTBM tuyến nhầy tương ứng là 81.6%, 65.9% và 49.4%; UTBM tuyến tương ứng là 84.1%, 73.3% và 58.7%. Nghiên cứu này tác giả kết luận; nhóm bệnh nhân tiên lượng tốt hơn tương ứng UTBM tuyến, UTBM tuyến nhầy và tồi nhất UTBM TB nhẵn.

Nghiên cứu Mehrdad Payandeh (2016) [115] 82 bệnh nhân UTĐTT có giải phẫu bệnh UTBM tuyến và UTBM tuyến nhầy. Mục tiêu nghiên cứu

đánh giá yếu tố tiên lượng và đánh giá sống thêm bệnh nhân khi so sánh UTBM tuyến nhầy so với UTBM tuyến ở Tây Iran, thời gian theo dõi trung bình là 32 tháng, tỷ lệ 5 năm STTB tương ứng là 81.4% so với 87.4%, 5 năm STKB là 39% và 60.3% với $p < 0.005$, với UTĐTT giai đoạn III, IV nhóm bệnh nhân UTBM tuyến nhầy tiên lượng kém hơn UTBM tuyến. Tác giả kết luận UTBM tuyến nhầy thường gặp ở tuổi trẻ và có nguy cơ tái phát và tỷ lệ tử vong cao hơn UTBM tuyến.

h. Sống thêm theo nồng độ CEA

Sống theo nồng độ CEA trước phẫu thuật:

Nồng độ CEA trước phẫu thuật trên 5 ng/ml là yếu tố độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh nhân UTĐTT.

Nghiên cứu của chúng tôi nồng độ CEA trước phẫu thuật trên 5 ng/ml tỷ lệ STTB 5 năm là chiếm 71.4%, dưới 5ng/ml là 76.1%, thời gian sống trung bình là 60 tháng ($p = 0.607$).

Nghiên cứu Li Chu Sun (2009) [144] trên 1.367 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn II, III có nồng độ CEA > 5ng/ml trước phẫu thuật 634 bệnh nhân; nồng độ CEA là yếu tiên lượng độc lập liên quan tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển, nhóm bệnh nhân nồng độ CEA > 5ng/ml tỷ lệ tử vong gấp 2.38 lần so nhóm bệnh nhân nồng độ CEA < 5ng/ml ($p < 0.001$; HR, 3.25 95% CI, 2.42- 4.36) cũng tương tự như thế khi nồng độ CEA huyết tương > 3.5 gm/dl tỷ lệ tử vong tăng 1,45 lần so với nhóm nồng độ CEA huyết tương < 3.5 gm/dl ($p = 0.011$; HR, 1.25 95% CI, 1.09- 1.92). Đối với giai đoạn; theo phân loại của UICC ở nhóm giai đoạn III và IV bệnh nhân tử vong cao gấp 3.25 lần nhóm giai đoạn I và II ($p < 0.001$; HR, 3.25, 95% CI, 2.42- 4.36). Nồng độ CEA, CEA huyết thanh và giai đoạn là các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm bệnh không tiến triển. Sống thêm toàn bộ: nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA > 5ng/ml tỷ lệ tử vong gấp 2.28 lần so nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA <

5ng/ml ($p < 0.001$; HR, 2.28 95% CI, 1.73- 3.01). Giai đoạn phân loại theo UICC nhóm giai đoạn III- IV bệnh nhân tử vong cao gấp 3.09 lần giai đoạn I- II ($p < 0.001$; HR, 3.09, 95% CI, 2.34- 4.07). Kết luận nồng độ CEA và giai đoạn là hai yếu tố ảnh hưởng đến STTB.

Sống theo nồng độ CEA sau phẫu thuật:

Nghiên cứu của chúng tôi có 93 bệnh nhân có nồng độ CEA dưới 5 ng/ml thời gian sống 5 năm toàn bộ 75.3% và 13 bệnh nhân có nồng độ CEA trên 5 ng/ml 5 năm STTB 69.2%, thời gian sống trung bình 59.2 tháng.

Nghiên cứu Kwan MY (2016) [145] đánh giá yếu tố tiên lượng CEA trước và sau phẫu thuật thay đổi ảnh hưởng đến thời gian STTB và STKB bệnh nhân UTĐT 9.380 bệnh nhân UTĐTT được phẫu thuật triệt căn, có 1.242 bệnh nhân có nồng độ CEA > 6ng/ml, sau phẫu thuật có 924 bệnh nhân trở về bình thường sau 2 tuần phẫu thuật và 318 bệnh nhân có nồng độ CEA vẫn tăng sau phẫu thuật chia ra 2 nhóm đánh giá lại CEA sau 1 năm; nhóm 1 có 37 bệnh nhân nồng độ CEA > 6ng/ml, nhóm 2 có 281 bệnh nhân nồng độ CEA < 6ng/ml. Tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật triệt căn; đối với nhóm 1 (24/37 bệnh nhân) chiếm 64.9%, nhóm 2 chỉ có (65/281 bệnh nhân) chiếm 23.1%, tiếp tục thực hiện phẫu thuật triệt căn ở nhóm 2 chỉ có tái phát 22 bệnh nhân (33.8%), không có bệnh nhân nào phẫu thuật triệt căn được thực hiện ở nhóm 1 ($p < 0.001$). Kết luận nồng độ CEA là yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ ($p < 0.001$).

Nghiên cứu Tae DJ (2013) [146] 605 bệnh nhân UTĐT đã được phẫu thuật triệt căn nồng độ CEA giảm sau phẫu thuật ảnh hưởng đến thời gian sống thêm, nhóm bệnh nhân nồng độ CEA bình thường trước và sau phẫu thuật STTB và STKB tốt hơn. Tác giả chia ra 4 nhóm; nhóm A trước PT có nồng độ CEA ≤ 5 ng/ml, nhóm B trước PT có nồng độ CEA > 5 ng/ml, nhóm C trước có PT nồng độ CEA > 5 ng/ml và sau PT có nồng độ CEA > 5ng/ml,

nhóm D có nồng độ CEA trước và sau nồng độ CEA có PT > 5ng/ml. Đánh giá thời gian STTB và STKB 5 năm tương ứng giữa nhóm A và nhóm B là 82.69% so với 63.84% (P<0.001) và 78.78% so với 59.50%, (P < 0.001). Đánh giá 5 năm STTB và STKB nhóm C nhóm D tương ứng là 79.37% so với 25.49% (P < 0.001) và 73.61% so với 24%, (P < 0.001).

Nghiên cứu Cheng JM 2006 [147] nồng độ CEA cao trước phẫu thuật là yếu tố nguy cơ cao bệnh nhân UTĐTT, 423 bệnh nhân UTĐTT được phẫu thuật triệt căn, 242 bệnh nhân có nồng độ CEA trở lại bình thường và 181 bệnh nhân nồng độ CEA tăng cao sau phẫu thuật; nhóm bệnh nhân này tham gia vào nghiên cứu, trong đó có 16 bệnh nhân chỉ phẫu thuật triệu chứng và 165 bệnh nhân PT triệt căn, trong 165 bệnh nhân này được chia ra làm 2 nhóm theo nồng độ nồng độ CEA; nhóm 1 có nồng độ CEA > 5ng/ml chiếm 48.5% và nhóm 2 có nồng độ CEA < 5ng/ml chiếm 51.5%, thời gian STTB 5 năm của nhóm 2 tương ứng là 18.9% và không có bệnh nhân ở nhóm 1 với p=0.004.

Nồng độ CEA được xem là một chất chỉ điểm khối u, để theo dõi tình trạng tái phát và sự tồn dư của khối u sau phẫu thuật. Nếu sau phẫu thuật nồng độ CEA vẫn cao > 5 ng/ml, chúng ta cần phải đánh giá lại tính triệt căn của phẫu thuật còn sót lại tổ chức ung thư hay không, hoặc có thể khối u tái phát sớm. Đây là tình trạng chúng tôi thường gặp trên lâm sàng khi theo dõi bệnh nhân sau mổ ung thư đại trực tràng. Nhiều khi chỉ có chỉ số nồng độ CEA tăng cao, mà không phát hiện được tổn thương tái phát, tuy nhiên sau một thời gian theo dõi, tình trạng u tái phát mới được phát hiện. Điều này có thể giải thích khi khối u tái phát còn nhỏ, chưa thể phát hiện qua lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán cận lâm sàng thông thường, khối u tái phát, hoặc tồn dư sẽ tiết ra nồng độ CEA, làm nồng độ CEA cao hơn bình thường.

Do vậy nồng độ CEA được xem là chất chỉ điểm u đánh giá sự tồn dư của khối u còn sót lại sau phẫu thuật, nó là căn cứ quan trọng giúp cho việc quyết định điều trị tiếp theo cho bệnh nhân.

j. Sống thêm liên quan đến các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến.

Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng cho thấy, thời gian sống thêm, tỷ lệ sống thêm toàn bộ và không bệnh phụ thuộc vào một số yếu tố sau:

Các biến có giá trị dự báo với thời gian sống thêm toàn bộ: Quan sát Bảng 3.41 cho thấy có 3 yếu tố có hệ số B (-), đó là các yếu tố: mức xâm lấn của u, tình trạng di căn hạch, loại giải phẫu bệnh, nhưng chỉ có 2 yếu tố có $p \leq 0.05$: mức xâm lấn của u, tình trạng di căn hạch. Các yếu tố còn lại đều có hệ số B (+).

Mức xâm lấn của u; hệ số B = -0.591, $p=0.032$, tỷ suất chênh (OR)= 0.554, các chỉ số này phản ánh, mức xâm lấn của u có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ, u càng xâm lấn sâu, thì tỷ lệ sống thêm càng giảm.

Tình trạng di căn hạch; hệ số B = -0.690, $p=0.004$, tỷ suất chênh (OR)= 0.502, các chỉ số này phản ánh, tình trạng di căn hạch có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ, di căn hạch càng nhiều, thì tỷ lệ sống thêm càng giảm.

k. Các biến có giá trị dự báo với thời gian sống thêm không bệnh

Quan sát Bảng 3.42 cho thấy có 6 yếu tố có hệ số B (-), đó là các yếu tố: mức xâm lấn của u, tình trạng di căn hạch, tuổi, nhóm tuổi, loại giải phẫu bệnh, nồng độ CEA trước mổ, nhưng chỉ có 2 yếu tố có $p \leq 0.05$: mức xâm lấn của u, tình trạng di căn hạch. Các yếu tố còn lại đều có hệ số B (+).

Mức xâm lấn của u; hệ số B = -0,891, $p=0.003$, tỷ suất chênh (OR)= 0,410, các chỉ số này phản ánh, mức xâm lấn của u có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ, u càng xâm lấn sâu, thì tỷ lệ sống thêm càng giảm.

Tình trạng di căn hạch; hệ số B = -0,879, $p=0.0001$, tỷ suất chênh (OR)= 0.415, các chỉ số này phản ánh, tình trạng di căn hạch có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh, di căn hạch càng nhiều, thì tỷ lệ sống thêm càng giảm.

Có 2 yếu tố tiên lượng; Mức xâm lấn sâu vào thành đại tràng và tổ chức xung quanh, đây là yếu tố tiên lượng có tính độc lập cao, đáng tin cậy nhất. Bên cạnh mức xâm lấn thì tình trạng di căn hạch cũng đóng một vai trò quan trọng, đồng thời nó cũng là một yếu tố tiên lượng độc lập có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Như vậy mức xâm lấn, di căn hạch là 2 yếu tố tiên lượng có giá trị dự báo cao.

Ngoài ra các yếu tố khác như giới, vị trí u, độ tuổi, độ biệt hóa tế bào, loại tế bào là những yếu tố tiên lượng ít có giá trị dự báo.

4.2.4. Một số độc tính của hóa chất

Trong nghiên cứu của chúng tôi đánh giá độc tính sau mỗi chu kỳ điều trị hóa chất.

Chúng tôi ghi nhận có 70.8% bệnh nhân có các độc tính độ 1- 2 ảnh hưởng do hóa trị và 11.3% bệnh nhân bị ảnh hưởng độc tính ở mức độ 3-4. Trong nghiên cứu này không ghi nhận trường hợp nào tử vong do độc tính của hóa trị.

Độc tính lên hệ tiêu hóa, thần kinh, da

Nôn và buồn nôn là hai triệu chứng hay gặp trong nghiên cứu, tỷ lệ nôn và buồn nôn ở độ 1-2 chiếm 70.8%, chúng tôi đã sử dụng thuốc chống nôn như ondansetron 8mg trước và sau khi tuyến hóa chất, hoặc có thể phác đồ truyền liên tục trong 44 giờ đôi khi làm bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi vì thời gian quá dài nên bệnh nhân có cảm giác nôn và buồn nôn. Hội chứng bàn chân tay 54.7% chỉ gặp ở độ 1-2 trong phác đồ dùng 5FU liều cao, bệnh nhân cảm khó chịu tăng dần lên ở chu 4, 5 và 6, bệnh nhân được sử dụng thuốc thần kinh ngoại biên gabapentin theo đường uống hoặc truyền panagin cũng giảm tác dụng phụ triệu chứng này, các triệu chứng này cũng giảm dần khi kết thúc điều trị và không có bệnh nhân nào gặp tác dụng phụ ở độ 3- 4. Viêm tĩnh mạch ngoại biên 21.7% chủ yếu là độ 1-2 tác dụng phụ của cả 2 loại hóa chất

oxaliplatin và fluoracil. Tiêu chảy 1.9% chủ yếu độ 1 chỉ thoáng qua. Viêm loét miệng 1.9% độ 1-2, đau vùng thượng vị 0.9%. Tất các triệu chứng này giảm dần và mất khi kết thúc điều trị.

Độc tính trên hệ tạo huyết, gan và thận

Giảm bạch cầu hạt: trong nghiên cứu của chúng tôi, giảm bạch cầu hạt chiếm tỉ lệ 42.4%, trong đó có 6.6% giảm độ 3- 4. Phần lớn những bệnh nhân ở độ 1-2 sau nghỉ 1 tuần tự hồi phục lại tiếp tục điều trị; những bệnh nhân giảm bạch cầu hạt độ 3-4 thường dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu Filgrastim 1- 2 ngày bạch cầu sẽ tăng trở lại. Trong nghiên cứu của chúng tôi giảm bạch cầu có sốt chiếm 1.8% phải dùng thuốc kích thích tăng bạch cầu và phải kháng sinh phổ rộng theo đường truyền tĩnh mạch từ 5-7 ngày, nhóm bệnh nhân hạ bạch cầu độ 3 và 4 đều được theo dõi sát và được tiêm thuốc tăng bạch cầu chủ động ngày thứ 7 và ngày thứ 10 trong quá trình truyền hóa chất. Giảm tiểu cầu chiếm 28.2%, trong đó có 4.7% giảm tiểu cầu ở mức độ 3- 4, Oxaliplatin là nguyên gây nhân hạ tiểu cầu trong quá trình điều trị, phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi giảm tiểu cầu độ 1- 2 và tự hồi phục, một số ít bệnh nhân (4.7%) giảm tiểu cầu độ 3- 4 phải cần truyền khối tiểu cầu. Giảm huyết sắc tố độ 1- 2 gặp 21.7%, thông thường bệnh nhân tự phục hồi, không cần phải sử dụng thuốc kích thích tăng hồng cầu. Tăng men gan GOT-GPT độ 1- 2 gặp 17.9%, đa phần ở mức độ nhẹ, bệnh nhân tự hồi phục. Tăng ure, creatinin hiếm gặp, thường ở mức độ nhẹ, trong nghiên cứu tăng creatinin độ 1- 2 là 15.1%.

Nghiên cứu Phan Thị Hồng Đức[148] trên 156 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III điều trị phác đồ FOLFOX4 tác dụng thần kinh ngoại biên 92,8% có độ 3 chiếm 17.7%, nôn và buồn nôn chiếm 73.7% trong đó độ 3- 4 là 5.1%, ỉa chảy 23.6% độ 3- 4 là 5.1%, ỉa chảy 23.6% độ 3- 4 là 5.6%. Giảm bạch cầu có sốt 1.8%, giảm tiểu cầu 77.4% có 1.7% độ 3- 4.

Nghiên cứu Andre T (2004), 1.118 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II,III

điều trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX4 giảm bạch cầu hạt là 78.9% độ 3- 4 là 4.1% sốt do giảm bạch cầu 1.8%, giảm tiểu cầu 77.4% độ 3- 4 là 1.7%, nôn 73.7%, tiêu chảy 56.3%, trong đó tiêu chảy độ 3- 4 là 10.8%[119].

Nghiên cứu Trần Nguyên Bảo[149] điều trị hóa chất phác đồ FOLFOX4 bệnh nhân UTĐT, ghi nhận tác dụng không mong muốn độc tính thần kinh 39.2%, nôn và buồn nôn 34.8%, ỉa chảy 19.6% trong đó độ 3 là 2.2%, không có độ 4, giảm bạch cầu 23.9% trong đó 2.2% giảm độ 3 không có giảm độ 4 và 4.3% giảm tiểu cầu.

Như vậy kết quả này cũng gần tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, các độc tính trên cơ quan gan, thận của chúng tôi gan thận không đáng kể. So với các nghiên cứu trên thì độc tính hội chứng tay chân và viêm tĩnh mạch ngoại vi cũng rất khác nhau về độc tính này. Có nghiên cứu cho thấy tỷ lệ này cao, một số tác giả lại cho kết quả thấp. Các độc tính này thường nhẹ và thoáng qua thường bị ảnh hưởng biểu hiện nhiều khi tiếp xúc với thời tiết lạnh, các bác sỹ hướng dẫn bệnh nhân chú ý tránh tiếp xúc nước quá lạnh, nóng, ngâm chân tay vào nước muối ấm và bôi kem dưỡng ẩm cho da. Vì các triệu chứng nhẹ ít hưởng đến cuộc sống và sinh hoạt của bệnh nhân nên cả bệnh nhân và bác sỹ dễ bỏ qua.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 106 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III sau phẫu thuật triệt căn, được hoá trị liệu bổ trợ phác đồ FOLFOX4, tại bệnh viện K, từ tháng 1/2008 đến tháng 12/2009 và theo dõi đến tháng 1/2014, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Kết quả điều trị và các yếu tố tiên lượng phác đồ FOLFOX4

- Hóa trị bổ trợ phác đồ FOLFOX4 trong ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn III có kết quả sống thêm cao. Trong đó tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm là 73.6% và thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 36.9 tháng; tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 74.5% và thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 59.2 tháng.

- Tỷ lệ STTB 5 năm giai đoạn IIIa, IIIb và IIIc; 84.8%, 71.8% và 57.1% ($p=0.049$); tỷ lệ STKB 3 năm giai đoạn IIIa, IIIb và IIIc; 89.1%, 69.2% và 47.6% ($p=0.001$). Tỷ lệ STTB và STKB có sự khác biệt giữa các giai đoạn với $p < 0.05$; giai đoạn IIIa có tiên lượng tốt nhất, giai đoạn IIIb và giai đoạn IIIc có tiên lượng xấu nhất.

- Các yếu tố tiên lượng. Khi phân tích đơn lẻ từng yếu tố tiên lượng, các yếu tố giai đoạn bệnh, tình trạng di căn hạch, mức xâm lấn u, loại giải phẫu bệnh lý có ảnh hưởng rõ rệt đến thời gian sống thêm. Phân tích đa biến cho thấy: mức xâm lấn của khối u và tình trạng di căn hạch là 2 yếu tố tiên lượng độc lập, có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm, là yếu tố tiên lượng có giá trị dự báo cao

2. Tác dụng không mong muốn

Hóa trị phác đồ FOLFOX4 độc tính chấp nhận được. Có 42.4% bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi các độc tính, các độc tính thường ở mức độ 1-2, chỉ có 13.1% độc tính ở mức độ 3-4. Độc tính nặng về huyết học như giảm bạch cầu

hạt độ 3-4 là 6.6%, giảm bạch cầu có sốt 1.8%, giảm tiểu cầu độ 3- 4: 4.7%, ảnh hưởng đến chức năng gan và thận chủ yếu là ở mức độ 1-2 tương ứng là 19.7% và 15.1% bệnh nhân tự hồi phục trong quá trình điều trị. Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm chủ yếu ở độ nhẹ: nôn, buồn nôn 70.8%, độc tính thần kinh ngoại vi 21.7%, hội chứng bàn tay chân 54.7% các triệu chứng này giảm dần khi kết thúc điều trị.

KIẾN NGHỊ

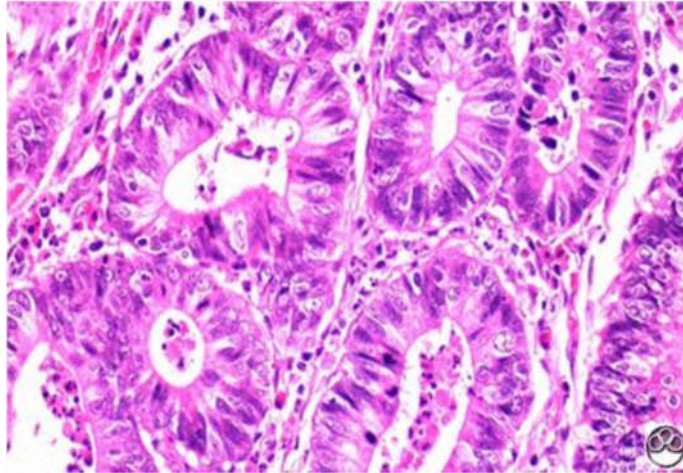
Nghiên cứu này, chúng ta thấy hóa trị phác đồ FOLFOX4 mang lại kết quả đáng khích lệ, tỉ lệ và thời gian sống thêm cao, ít độc tính, điều này làm khẳng định thêm vai trò chỉ định hóa trị bổ trợ của phác đồ FOLFOX4 trong ung thư đại tràng sau phẫu thuật trên người Việt Nam, đặc biệt là giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn. Qua nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị:

Phác đồ FOLFOX4 đã được chỉ định điều trị thường quy cho tất cả bệnh nhân UTĐT giai đoạn III phẫu thuật không lấy đủ 12 hạch xét nghiệm, các độc tính có thể chấp nhận được, nhưng phải lưu ý tác dụng phụ thường gặp tiêu cầu hạ hay gặp khi sử dụng Oxaliplatin liều cao.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ

1. Từ Thị Thanh Hương, Nguyễn Bá Đức, Đỗ Anh Tú và cộng sự: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tác dụng phụ không mong muốn bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn được điều trị bổ trợ phác đồ FOLFOX4. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 2, chuyên đề hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần XVI, 121-26.
2. Từ Thị Thanh Hương, Đỗ Anh Tú và cộng sự: Bước đầu đánh giá hóa chất bổ trợ phác đồ hóa chất chất FOLFOX4 bệnh ung thư đại tràng giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn tại bệnh viện K. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 2, chuyên đề hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần XVIII, 155-161.

HÌNH ẢNH MÔ BỆNH HỌC BỆNH NHÂN UTĐT



Hình ảnh vi thể: UTBM tuyến biệt hóa cao
Bệnh nhân Mai Thị S. Số HS 6966/09

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram và cộng sự (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394-424.
2. J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram và cộng sự (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. 144(8), 1941-1953.
3. (2010). SEER stat Fact Sheets: Colon and Rectum, <<http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>>.
4. S. Gill, C. L. Loprinzi, D. J. Sargent và cộng sự (2004). Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*, 22(10), 1797-1806.
5. Vincent T và DeVita (2008). *Principles & Practice of oncology*, Lippincott Williams & Wilkins,
6. Buyse M, Benedetti J, Bot B và cộng sự (2007). Endpoint in adjuvant treatment trial ; aystematic review of the literature in colon cancer and propose defenitron for future trials *J Natl cancer inst*, 99, 998.
7. D. J. Sargent, S. Patiyil, G. Yothers và cộng sự (2007). End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol*, 25(29), 4569-4574.
8. M. A. Shah, L. A. Renfro, C. J. Allegra và cộng sự (2016). Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. *J Clin Oncol*, 34(8), 843-853.

9. W. Schippinger, H. Samonigg, R. Schaberl-Moser và cộng sự (2007). A prospective randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with stage II colon cancer. *Br J Cancer*, 97(8), 1021-1027.
10. J. B. O'Connell, M. A. Maggard và C. Y. Ko (2004). Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*, 96(19), 1420-1425.
11. T. Andre, C. Boni, M. Navarro và cộng sự (2009). Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*, 27(19), 3109-3116.
12. C. E. DeSantis, C. C. Lin, A. B. Mariotto và cộng sự (2014). Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 64(4), 252-271.
13. Nguyễn Văn Hiếu *Ung thư đại trực tràng* Nhà xuất bản Y học
14. Nguyễn BáĐức, Bùi Diệu và Trần Văn Thuận (2010). Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004-2008. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 1(XV), 73-80.
15. D. Tan (2015). *Principles of Molecular Diagnostics and Personalized Cancer Medicine* Lippincott Williams & Wilkins,
16. C. C.C (2008). “Colon cancer”, *Abeloff’s Clinical Oncology*. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier, (Chapter 81),
17. M. B. D. Cohen A.M, Schilsky R.L (1997). “*Cancer of the rectum, Cancer of the gastrointestinal tract*”, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Lippincott – Raven,
18. I. T (1996). Liver metastases from colorectal cancer: Lessons from Past and Present clinical studies. *Bri J Surg*, 83, pp.456-460.

19. W. Atkin, E. Dadswell, K. Wooldrage và cộng sự (2013). Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*, 381(9873), 1194-1202.
20. H. Brenner, M. Hoffmeister, V. Arndt và cộng sự (2010). Protection From Right- and Left-Sided Colorectal Neoplasms After Colonoscopy: Population-Based Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 102(2), 89-95.
21. J. M. Langevin và S. Nivatvongs (1984). The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg*, 147(3), 330-333.
22. M. A. Passman, R. F. Pommier và J. T. Vetto (1996). Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum*, 39(3), 329-334.
23. Cheong Y, Farrow R, Frank CS và cộng sự Utility of flexible sigmoidoscopy as an adjunct to doublecontrast barium enema examination. *Abdom Imaging 1998*, 23:138.
24. S. Halligan, K. Wooldrage, E. Dadswell và cộng sự (2013). Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*, 381(9873), 1185-1193.
25. E. J. Irvine, J. O'Connor, R. A. Frost và cộng sự (1988). Prospective comparison of double contrast barium enema plus flexible sigmoidoscopy v colonoscopy in rectal bleeding: barium enema v colonoscopy in rectal bleeding. *Gut*, 29(9), 1188-1193.

26. K. M. Horton, R. A. Abrams và E. K. Fishman (2000). Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics*, 20(2), 419-430.
27. A. J. Taylor và J. E. Youker Imaging in colorectal carcinoma. *Seminars in Oncology*, 18(2), 99-110.
28. W. Hundt, R. Braunschweig và M. Reiser (1999). Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *Eur Radiol*, 9(1), 78-84.
29. E. Nerad, M. J. Lahaye, M. Maas và cộng sự (2016). Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 207(5), 984-995.
30. C. S. Nahas, T. Akhurst, H. Yeung và cộng sự (2008). Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation. *Ann Surg Oncol*, 15(3), 704-711.
31. P. Flamen, O. S. Hoekstra, F. Homans và cộng sự (2001). Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *European Journal of Cancer*, 37(7), 862-869.
32. P. Flamen, O. S. Hoekstra, F. Homans và cộng sự Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer. *European Journal of Cancer*, 37(7), 862-869.
33. Steven K và e. al (2015). *Cancer of the colon, Cancer Principles and practice of oncology edited by Vincent T Devita* Wolters Kluwer, Philadelphia.
34. Hamilton SR, Bosman FT và B. P (2010). *Carcinoma of the colon and rectum. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RHand Theise ND, (eds), IARC Press, Lyon.*

35. Edge SB, Byrd DR, Compton CC và cộng sự (2010). *Colorectal cancer, AJCC Cancer Staging handbook*, Springer, New York.
36. George J Chang (2018). AJCC Cancer Staging 8th Edition: Colon and Rectal Cancer Staging Update Webinar.
37. Salim Amrani (2015). *Colon cancer, Surgical Oncology Apractical and Comprehensive Approach edited by Quyen D. Chu et al*, Springer, New York.
38. Rothenberger DA, Bullard KM (2007) và (2007). *Colon, Rectum, and Anus. Schwartz's Principles of Surgery*, McGraw- Hill's,
39. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF và cộng sự (2003). *Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer*, Dis Colon Rectum,
40. N. P. West, E. J. Morris, O. Rotimi và cộng sự (2008). Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol*, 9(9), 857-865.
41. M. Prandi, R. Lionetto, A. Bini và cộng sự (2002). Prognostic Evaluation of Stage B Colon Cancer Patients is Improved by an Adequate Lymphadenectomy: Results of a Secondary Analysis of a Large Scale Adjuvant Trial. *Ann Surg*, 235(4), 458-463.
42. Sugihaga K, Kinugasa Y và T. S (2014). *Radical colonic resection. Colorectal cancer diagnosis and clinical management*, Wiley Blackwell,
43. N. P. West, W. Hohenberger, K. Weber và cộng sự (2010). Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol*, 28(2), 272-278.

44. T. E. Le Voyer, E. R. Sigurdson, A. L. Hanlon và cộng sự (2003). Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*, 21(15), 2912-2919.
45. M. Buunen, R. Veldkamp, W. C. Hop và cộng sự (2009). Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*, 10(1), 44-52.
46. R. O. Dillman, K. Aaron, F. S. Heinemann và cộng sự (2009). Identification of 12 or more lymph nodes in resected colon cancer specimens as an indicator of quality performance. *Cancer*, 115(9), 1840-1848.
47. M. L. McGory, P. G. Shekelle và C. Y. Ko (2006). Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*, 98(22), 1623-1633.
48. H. Nelson, N. Petrelli, A. Carlin và cộng sự (2001). Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*, 93(8), 583-596.
49. A. B. Benson, 3rd, D. Schrag, M. R. Somerfield và cộng sự (2004). American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*, 22(16), 3408-3419.
50. F. L. Greene, A. K. Stewart và H. J. Norton (2002). A New TNM Staging Strategy for Node-Positive (Stage III) Colon Cancer: An Analysis of 50,042 Patients. *Ann Surg*, 236(4), 416-421.
51. A. Van Gossum, M. Munoz-Navas, I. Fernandez-Urien và cộng sự (2009). Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med*, 361(3), 264-270.

52. P. D. Greene FL, Fleming ID, et al (2002). *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*, Springer, New York
53. M. Buyse, A. Zeleniuch-Jacquotte và T. C. Chalmers (1988). Adjuvant therapy of colorectal cancer: Why we still don't know. *JAMA*, 259(24), 3571-3578.
54. N. Wolmark, B. Fisher, H. Rockette và cộng sự (1988). Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst*, 80(1), 30-36.
55. R. E. Smith, L. Colangelo, H. S. Wieand và cộng sự (2004). Randomized trial of adjuvant therapy in colon carcinoma: 10-year results of NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst*, 96(15), 1128-1132.
56. C. G. Moertel, T. R. Fleming, J. S. Macdonald và cộng sự (1995). Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med*, 122(5), 321-326.
57. N. Wolmark, H. Rockette, B. Fisher và cộng sự (1993). The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol*, 11(10), 1879-1887.
58. Online program for colon cancer <www.adjuvantonline.com>, Accessed on September 21, 2011.
59. L. A. Renfro, A. Grothey, Y. Xue và cộng sự (2014). ACCENT-Based Web Calculators to Predict Recurrence and Overall Survival in Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 106(12),
60. D. Sargent, Q. Shi, G. Yothers và cộng sự (2011). Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *Eur J Cancer*, 47(7), 990-996.

61. R. P. Merkow, D. J. Bentrem, M. F. Mulcahy và cộng sự (2013). Effect of postoperative complications on adjuvant chemotherapy use for stage III colon cancer. *Ann Surg*, 258(6), 847-853.
62. P. Gibbs, D. Handolias, S. McLaughlin và cộng sự (2008). Single-institution experience of adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy for stage III colon cancer. *Internal Medicine Journal*, 38(4), 265-269.
63. S. Hendren, J. D. Birkmeyer, H. Yin và cộng sự (2010). Surgical complications are associated with omission of chemotherapy for stage III colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 53(12), 1587-1593.
64. S. Bayraktar, U. D. Bayraktar và C. M. Rocha-Lima Timing of Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Colorectal Cancers. *Clinical Colorectal Cancer*, 9(3), 144-149.
65. A. C. Bos, F. N. van Erning, Y. R. van Gestel và cộng sự (2015). Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer*, 51(17), 2553-2561.
66. I. Chau, A. R. Norman, D. Cunningham và cộng sự (2005). A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol*, 16(4), 549-557.
67. I. S. F. Lima, Y. Yasui, A. Scarfe và cộng sự (2011). Association between receipt and timing of adjuvant chemotherapy and survival for patients with stage III colon cancer in Alberta, Canada. *Cancer*, 117(16), 3833-3840.
68. G. Des Guetz, B. Uzzan, J. F. Morere và cộng sự (2010). Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, (1), Cd007046.

69. J. J. Biagi, M. J. Raphael, W. J. Mackillop và cộng sự (2011). Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 305(22), 2335-2342.
70. Y. Dencausse, G. Hartung, J. Sturm và cộng sự (2002). Adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer with 5-fluorouracil and levamisole versus 5-fluorouracil and leucovorin. *Onkologie*, 25(5), 426-430.
71. D. G. Haller, P. J. Catalano, J. S. Macdonald và cộng sự (2005). Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol*, 23(34), 8671-8678.
72. M. J. O'Connell, J. A. Laurie, M. Kahn và cộng sự (1998). Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol*, 16(1), 295-300.
73. P. Chambers, S. H. Daniels, L. C. Thompson và cộng sự (2012). Chemotherapy dose reductions in obese patients with colorectal cancer. *Ann Oncol*, 23(3), 748-753.
74. J. J. Griggs, P. B. Mangu, H. Anderson và cộng sự (2012). Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 30(13), 1553-1561.
75. H. M. Pinedo và G. F. Peters (1988). Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol*, 6(10), 1653-1664.
76. J. Cassidy, J. Douillard, C. Twelves và cộng sự (2006). Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *Br J Cancer*, 94(8), 1122-1129.

77. (2011). Product Insert. ELOXATIN (oxaliplatin). Bridgewater, NJ: sanofi-aventis U.S. LLC, <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021759s012lbl.pdf>, January 27, 2014.
78. L. B. Saltz, D. Niedzwiecki, D. Hollis và cộng sự (2007). Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol*, 25(23), 3456-3461.
79. E. Van Cutsem, R. Labianca, G. Bodoky và cộng sự (2009). Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*, 27(19), 3117-3125.
80. H. K. Sanoff, W. R. Carpenter, C. F. Martin và cộng sự (2012). Comparative effectiveness of oxaliplatin vs non-oxaliplatin-containing adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst*, 104(3), 211-227.
81. M. A. Shah, L. A. Renfro, C. J. Allegra và cộng sự (2016). Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. *Journal of Clinical Oncology*, 34(8), 843-853.
82. D. Tan (2015). *Molecular Diagnostics of Colorectal Cancer, Principles of Molecular Diagnostics and Personalized Cancer Medicine* , , Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, Philadelphia.
83. M. T. Seymour, L. C. Thompson, H. S. Wasan và cộng sự (2011). Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet*, 377(9779), 1749-1759.

84. J. P. Kuebler, H. S. Wieand, M. J. O'Connell và cộng sự (2007). Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*, 25(16), 2198-2204.
85. H. S. Hochster, L. L. Hart, R. K. Ramanathan và cộng sự (2008). Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*, 26(21), 3523-3529.
86. H. J. Schmoll, J. Tabernero, J. Maroun và cộng sự (2015). Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 33(32), 3733-3740.
87. H. J. Schmoll, C. Twelves, W. Sun và cộng sự (2014). Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol*, 15(13), 1481-1492.
88. C. Twelves, A. Wong, M. P. Nowacki và cộng sự (2005). Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*, 352(26), 2696-2704.
89. Andre T, de Gramont A, Vernerey D và cộng sự (2015). Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in satge II to III colon cancer; Uptode 10 years Survival and Outcomes According to BRAF mutation and Mismatch Repair Status of MOSAIC Study. ; . *Jclin Oncol*, 33, 4176.

90. M. Ychou, J.-L. Raoul, J.-Y. Douillard và cộng sự (2005). A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Journal of Clinical Oncology*, 23(16_suppl), 3502-3502.
91. (2013). Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab) C: Genentech, Inc, August 15, 2014.
92. Allgra CJ, O'Connell MJ và e. al (2013). Bevacizumab in stage II- III colon cancer; 5 –year uptadte of the National Surgical Adjuvnat Breast and Bowel Project C-08 trial *J Clin Oncol*, 31, 359.
93. C. J. Allegra, G. Yothers, M. J. O'Connell và cộng sự (2009). Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol*, 27(20), 3385-3390.
94. S. R. Alberts, D. J. Sargent, S. Nair và cộng sự (2012). Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA*, 307(13), 1383-1393.
95. T. Oaks (2014). Package Insert. Vectibix® (Panitumumab), CA: Amgen Inc.,
<http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125147s186lbl.pdf. >, August 15, 2014.
96. Stephen S, Karen D và C. A (2015). Controversies in adjuvant chemotherapy, Colorectal Cancer Diagnosis and Clinical Management 179-199.
97. E. Van Cutsem, J. Taberero, R. Lakomy và cộng sự (2012). Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*, 30(28), 3499-3506.

98. A. Grothey, E. Van Cutsem, A. Sobrero và cộng sự (2013). Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 381(9863), 303-312.
99. S.K. Lwanga và S. Lemeshow (1991). Sample size determination in health studies : a practical manual. *World Health Organization*,
100. Mai Liên và (2010). *Đánh giá kết quả điều trị hóa chất hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn Dukes B tại bệnh viện K 2004 – 2009*, Luận văn tốt nghiệp cao học chuyên ngành ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội.
101. Đào Thị Thanh Bình (2010). *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xác định một số yếu tố nguy cơ tái phát, di căn trong ung thư đại tràng tại Bệnh Viện K*, Luận văn tốt nghiệp cao học chuyên ngành ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội.
102. a. E. R. S. SurveillanceEpidemiology (2004). Program Public-Use Data (1973-2000)~, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch , released April 2002, based on the November 2001 submission, <<http://www.seer.cancer.gov>. >, August 6, 2004.
103. T. T. Fancher, J. A. Palesty, L. Rashidi và cộng sự (2011). Is gender related to the stage of colorectal cancer at initial presentation in young patients? *J Surg Res*, 165(1), 15-18.
104. Sargent DJ, Patiyil S, Kohne CH và cộng sự (2007). Endpoint in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst*, 99, 998.

105. Trần Thắng (2012). *Nghiên cứu áp dụng hóa trị liệu hỗ trợ phác đồ FUFA sau phẫu thuật ung thư biểu mô tuyến đại tràng*, Trường Đại học Y Hà Nội.
106. Nguyễn Thị Hường (2010). *Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị ung thư đại tràng giai đoạn III*, Trường Đại học Y Hà Nội.
107. Y. J. Tsai, J. K. Lin, W. S. Chen và cộng sự (2016). Adjuvant FOLFOX treatment for stage III colon cancer: how many cycles are enough? *Springerplus*, 5(1), 1318.
108. Trần Thắng, Phạm Duy Hiền và Đ. Q. N. v. cs (2010). Nghiên cứu áp dụng hóa trị liệu hỗ trợ phác đồ FUFA sau phẫu thuật ung thư biểu mô tuyến đại tràng *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 1, 73-80.
109. N. Wolmark, E. R. Fisher, H. S. Wieand và cộng sự (1984). The relationship of depth of penetration and tumor size to the number of positive nodes in Dukes C colorectal cancer. *Cancer*, 53(12), 2707-2712.
110. M. J. Duffy (2001). Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem*, 47(4), 624-630.
111. Charlotte Verberne, Zhuozhao Zhan, Irene Grossmann và cộng sự (Sensitivity and specificity of carcinoembryonic antigen (CEA) in an intensified colorectal cancer follow-up protocol). *University of Groningen*,
112. Li Chu Sun (2009). Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patient undergoing surgical treatment *BMC Cancer* 2009, 9:288 doi:10.1186/1471-2407/9/288,
113. Nguyễn Thanh Tâm (2010). *Nghiên cứu tổn thương hạch trong ung thư biểu mô đại trực tràng được phẫu thuật triệt căn.*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

114. Lê Đình Doanh, Hoàng Văn Kỳ, Ngô Thu Thoa và cộng sự (1999). Nghiên cứu hình thái học ung thư đại trực tràng gặp tại bệnh viện K Hà Nội 1994- 1997. *Tạp chí thông tin Y Dược*, 66-70.
115. M. Payandeh, M. Sadeghi và E. Sadeghi (2016). Mucinous and Non-Mucinous Adenocarcinoma in Colorectal Cancer Patients. *Iranian Journal of Blood and Cancer*, 8(3), 75-79.
116. J. Hogan, J. P. Burke, G. Samaha và cộng sự (2014). Overall survival is improved in mucinous adenocarcinoma of the colon. *Int J Colorectal Dis*, 29(5), 563-569.
117. S. L. Aspinall, C. B. Good, X. Zhao và cộng sự (2015). Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: relative dose intensity and survival among veterans. *BMC Cancer*, 15, 62.
118. D. Sarfati, S. Hill, T. Blakely và cộng sự (2009). The effect of comorbidity on the use of adjuvant chemotherapy and survival from colon cancer: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*, 9, 116.
119. T. Andre, C. Boni, L. Mounedji-Boudiaf và cộng sự (2004). Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*, 350(23), 2343-2351.
120. D. S. Lo, A. Pollett, L. L. Siu và cộng sự (2008). Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer*, 112(1), 50-54.
121. N. Wolmark, B. Fisher và H. S. Wieand (1986). The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Ann Surg*, 203(2), 115-122.
122. C. W. Kim, J. Kim, S. S. Yeom và cộng sự (2017). Extranodal extension status is a powerful prognostic factor in stage III colorectal cancer. *Oncotarget*, 8(37), 61393-61403.

123. Frederick L, M. Greene, Andrew K và cộng sự (2002). A New TNM Staging Strategy for Node-Positive (Stage III) Colon Cancer An Analysis of 50,042 Patients. *ANNALS OF SURGERY*, Vol. 236, No. 4, 416–421.
124. S. Merkel, U. Mansmann, T. Papadopoulos và cộng sự (2001). The prognostic inhomogeneity of colorectal carcinomas Stage III: a proposal for subdivision of Stage III. *Cancer*, 92(11), 2754-2759.
125. H. J. Jeon, J. H. Woo, H. Y. Lee và cộng sự (2011). Adjuvant Chemotherapy Using the FOLFOX Regimen in Colon Cancer. *J Korean Soc Coloproctol*, 27(3), 140-146.
126. L. Lombardi, F. Morelli, S. Cinieri và cộng sự (2010). Adjuvant colon cancer chemotherapy: where we are and where we'll go. *Cancer Treat Rev*, 36 Suppl 3, S34-41.
127. D. J. Jonker, K. Spithoff và J. Maroun (2011). Adjuvant systemic chemotherapy for Stage II and III colon cancer after complete resection: an updated practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 23(5), 314-322.
128. H. J. Schmoll, T. Cartwright, J. Tabernero và cộng sự (2007). Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol*, 25(1), 102-109.
129. G. P. Kanas, A. Taylor, J. N. Primrose và cộng sự (2012). Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*, 4, 283-301.
130. A. Brouquet, J. N. Vauthey, C. M. Contreras và cộng sự (2011). Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg*, 213(1), 62-69; discussion 69-71.

131. W. S. Lee, S. H. Yun, H. K. Chun và cộng sự (2007). Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis*, 22(6), 699-704.
132. S. Sharif, M. J. O'Connell, G. Yothers và cộng sự (2008). FOLFOX and FLOX Regimens for the Adjuvant Treatment of Resected Stage II and III Colon Cancer. *Cancer Invest*, 26(9), 956-963.
133. R. J. Troisi, A. N. Freedman và S. S. Devesa (1999). Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer*, 85(8), 1670-1676.
134. C. G. Willett, S. Goldberg, P. C. Shellito và cộng sự (1999). Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am*, 5(4), 242-247.
135. C. Wittekind, C. Compton, P. Quirke và cộng sự (2009). A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer*, 115(15), 3483-3488.
136. W. Ceelen, Y. Van Nieuwenhove và P. Pattyn (2010). Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol*, 17(11), 2847-2855.
137. C. C. Chin, J. Y. Wang, C. Y. Yeh và cộng sự (2009). Metastatic lymph node ratio is a more precise predictor of prognosis than number of lymph node metastases in stage III colon cancer. *Int J Colorectal Dis*, 24(11), 1297-1302.
138. G. J. Chang, M. A. Rodriguez-Bigas, J. M. Skibber và cộng sự (2007). Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*, 99(6), 433-441.

139. V. L. Tsikitis, D. L. Larson, B. G. Wolff và cộng sự (2009). Survival in stage III colon cancer is independent of the total number of lymph nodes retrieved. *J Am Coll Surg*, 208(1), 42-47.
140. K. P. Wong, J. T. Poon, J. K. Fan và cộng sự (2011). Prognostic value of lymph node ratio in stage III colorectal cancer. *Colorectal Dis*, 13(10), 1116-1122.
141. J. W. Huh, J. H. Lee, H. R. Kim và cộng sự (2013). Prognostic significance of lymphovascular or perineural invasion in patients with locally advanced colorectal cancer. *Am J Surg*, 206(5), 758-763.
142. A. M. Alotaibi, J. L. Lee, J. Kim và cộng sự (2017). Prognostic and Oncologic Significance of Perineural Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 24(6), 1626-1634.
143. J. S. Chen, P. S. Hsieh, J. M. Chiang và cộng sự (2010). Clinical outcome of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon. *Chang Gung Med J*, 33(1), 51-57.
144. L. C. Sun, K. S. Chu, S. C. Cheng và cộng sự (2009). Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer*, 9, 288.
145. K. M. Yang, I. J. Park, C. W. Kim và cộng sự (2016). The prognostic significance and treatment modality for elevated pre- and postoperative serum CEA in colorectal cancer patients. *Ann Surg Treat Res*, 91(4), 165-171.
146. T. L. Dedavid e Silva và D. C. Damin (2013). Lymph node ratio predicts tumor recurrence in stage III colon cancer. *Rev Col Bras Cir*, 40(6), 463-470.

147. C. J. Ma, J. S. Hsieh, W. M. Wang và cộng sự (2006). Multivariate analysis of prognostic determinants for colorectal cancer patients with high preoperative serum CEA levels: prognostic value of postoperative serum CEA levels. *Kaohsiung J Med Sci*, 22(12), 604-609.
148. Phan Thị Hồng Đức (2013). Hóa trị hỗ trợ carcinoma đại tràng giai đoạn III với phác đồ FOLFOX4. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 4, 239-250.
149. Trần Nguyên Bảo và cộng sự (2003). Đánh giá đáp ứng điều trị phác đồ FOLFOX4 trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 2, 97-101.

**PHỤ LỤC1: MẪU THƯ ĐIỀU TRA SAU KHI BỆNH NHÂN RA VIỆN
BỆNH VIỆN**

..., ngày tháng năm 20

Kính gửi:.....

Tôi tên làcông tác tại Bệnh viện....., tôi rất quan tâm đến tình trạng sức khoẻ của ông (bà) sau khi điều trị tại bệnh viện.

Nếu được, xin cho biết số điện thoại của Ông (bà) hoặc gia đình, người thân để chúng tôi tiện liên lạc: Điện thoại:.....

Mong vui lòng trả lời thư này bằng cách điền dấu (X) vào các ô trống dưới đây:

Sau khi ra viện Ông(bà) có đi tái khám lại không? **Có:** **Không:**

Nếu có, khám định kỳ mỗi mấy tháng 1 lần? 3 tháng: 6 tháng:

Lần tái khám gần đây nhất: Ngày... tháng ...năm....., tại:

2. Bệnh có bị tái phát hay di căn không? **Có:** **Không:**

- Nếu có, thì vào thời gian nào? Ngàytháng.....năm.....

- Vị trí tái phát: Tại chỗ cũ: ; gan: ; Phổi: ; xương: ; chỗ khác:

- Có điều trị khi bệnh tái phát không? **Có:** **Không:**

- Nếu có, điều trị tại đâu?:.....thời gian nào?Tháng.....năm.....

4. Hiện tại sức khoẻ : **Tốt:** **Trung bình:** **Xấu:**

Nếu không may bệnh nhân đã từ trần, xin được gửi lời chia buồn sâu sắc cùng gia đình. Xin người nhà trả lời giúp và cho biết:
Ngày.....tháng.....năm.....đã từ trần, nguyên nhân từ trần.....

Người trả lời

Ghi chú: Đọc xong thư, mong ông (bà) hoặc gia đình xin gửi lại cho tôi theo địa chỉ đã ghi sẵn ngoài phong bì đã dán tem và có thể liên lạc với chúng tôi theo điện thoại:

Xin trân trọng cảm ơn!

PHỤC LỤC 2:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN UNG THƯ

BỆNH VIỆN K

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU UNG THƯ ĐẠI TRÀNG

SỐ HỒ SƠ:

I. HÀNH CHÍNH

Họ và tên:.....

Tuổi..... Giới.....

Địa chỉ liên lạc:.....

.....Điện thoại:.....

Địa chỉ báo tin:.....

.....Điện thoại:.....

Ngày vào viện:..... Ngày ra viện:.....

Nghề nghiệp:.....

II. HỎI BỆNH:

1. Lý do vào viện:

-gây sút

2-ia lỏng

3-ia nhầy

-ia máu đen

5-ia phân dẹt

6-ia phân đen

'-ia khó

8- đau bụng

9- Lý do khác

2. Thời gian xuất hiện các triệu chứng đầu tiên

-gây sút:.....tháng

2-ia lỏng:.....tháng

3-ia nhầy:.....tháng

-ia máu đen:.....tháng

5-ia phân dẹt:.....tháng

6-ia phân đen:....tháng

'-ia khó:.....tháng

8-đau bụng:.....tháng

3. Chẩn đoán trước đây:

-Viêm đại tràng mạn

2-Bệnh đại tràng chức năng

3-Bệnh lý

-Polype đại tràng

5-Bệnh trĩ

6-Khác

4. Các điều trị trước đây:

-đông y 2-tây y 3-Mỏ
-Hóa chất

5. Tiền sử

5.1. Bản thân:

-Viêm đại tràng mạn 2-Bệnh đại tràng chức năng 3-Bệnh lý
-Polype đại tràng 5-Bệnh trĩ 6-Ung thư khác

5.2. Tiền sử gia đình:

-Ung thư đại tràng 2-Ung thư trực tràng 3-Đa polype đại tràng
-Polype đại-trực tràng 5-Ung thư khác 6-Khác

III. KHÁM BỆNH

Toàn trạng (ECOG):

...

0 1 2

Cân nặng:.....Chiều cao:.....Diện tích da:.....

Da, niêm mạc:

- bình thường • xanh • xanh nhợt

Khám bụng:

- bình thường • sờ thấy u • bụng chướng
- có dịch ổ bụng • tắc ruột • viêm phúc mạc

Khám các bộ phận khác:

- 1-triệu chứng hô hấp • 2-triệu chứng tim mạch • 3-triệu chứng tiết niệu
- 4-triệu chứng thần kinh • 5-đau xương • 6-gan to

IV. CẬN LÂM SÀNG

- **Chụp khung đại tràng đối quang kép:**

- Không có u
- Hình cắt cụt
- Ngấm thuốc kém
- Khác

- **Nội soi ống mềm**

- + **Tính di động**

- Di động
 - Không di động
- + **Kích thước u**
 - U chiếm <1/2 chu vi
 - U > 1/2 chu vi
 - U < 5 cm
 - U > 5 cm

- + **Chảy máu**

- Có chảy máu
 - Không chảy máu

- **Giải phẫu bệnh lý:**

- + **Đại thể**

- Thở sùi
 - Thở loét
 - Thở chai
 - Thở chít hẹp

- + **Vi thể**

- UTBM tuyến
 - UTBM tuyến nhầy

- + **Mức độ xâm lấn:**

- Dưới niêm
 - Tới lớp cơ
 - Tới thanh mạc
 - Tổ chức xung quanh

- + **Di căn hạch:**

- 1-không di căn hạch
 - 2- di căn 1-3 hạch
 - 3- di căn trên 4 hạch

- + **Độ biệt hóa:**

- 1-không biệt hóa
 - 2- kém biệt hóa
 - 3-biệt hóa vừa
 - 4-biệt hóa cao

- + **Độ mô học:**

- Grade I
 - Grade II
 - Grade III
 - Grade IV

- **Mô tả sau phẫu thuật:**

- | | |
|----------------------|------------------------|
| 1-Xâm lấn thanh mạc | 2-Di căn hạch mạc treo |
| 3-Xâm lấn gan | 4-Xâm lấn dạ dày |
| 5-Xâm lấn phúc mạc | 6-Thủng vào ổ bụng |
| 7-Xâm lấn thành bụng | 8-Xâm lấn ruột non |
| 9-Khác | |

- **Các chẩn đoán hình ảnh:**

Thời điểm	Trước PT	Trước HC	Sau 3 đợt HC	Sau 6 đợt HC
CLS				
CEA				
SA ổ bụng				
X quang phổi				
CT ổ bụng				

V. CHẨN ĐOÁN

1. Đại tràng:

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 1- Đại tràng phải | 2- Đại tràng trái |
|-------------------|-------------------|

2. Giai đoạn

- | | | |
|---------|--------|--------|
| 1- IIIA | 2-IIIB | 3-IIIC |
|---------|--------|--------|

VI. ĐIỀU TRỊ

1. Phẫu thuật:

- | | | |
|------------------|------------------|----------------------|
| 1- Cắt ½ ĐT phải | 2- Cắt ½ ĐT trái | 3-Cắt đoạn đại tràng |
|------------------|------------------|----------------------|

2. Phác đồ điều trị lần này: FOLFOX 4

- Oxaliplatin 85 mg/m² TM trong 120 phút ngày 1,15
- Leucovorin 400 mg/m² truyền cùng thời gian với Oxaliplatin, ngày 1,15
- 5-FU 400 mg/m² da bolus ngày 1,15 sau đó 600 mg/m²/ngày truyền TM liên tục 44 giờ

Chu kỳ 28 ngày, Tổng đợt điều trị 6 chu kỳ, đánh giá lại toàn trạng bệnh nhân, đáp ứng bệnh sau mỗi 3 chu kỳ.

Số đợt FOLFOX 4 đã điều trị

- 3
- 4
- 5
- 6

3. MỘT SỐ TÁC DỤNG PHỤ

- **Trước điều trị hóa chất:**

- Huyết học:
 - +HCT
 - +BC
 - +BC hạt
 - +TC
- Sinh hóa:
 - +SGPT
 - +SGOT
 - +Creatinin

1. Chu kỳ HC 1

Huyết học

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
HGB					
BC					
BC hạt					
TC					

Sinh hóa

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
SGPT					
SGOT					
Creatinin					

Tác dụng phụ khác

- Đau thượng vị
- Buồn nôn
- Nôn
- Viêm TM
- Sốt
- Ỉa chảy
- Rụng tóc
- Viêm miệng
- Dị ứng
- Da
- HC chân tay
- Thần kinh

2. Chu kỳ HC 2

Huyết học

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
HGB					
BC					
BC hạt					
TC					

Sinh hóa

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
SGPT					
SGOT					
Creatinin					

Tác dụng phụ khác

- Đau thượng vị
- Sốt
- Dị ứng
- Buồn nôn
- Ỉa chảy
- Da
- Nôn
- Rụng tóc
- HC chân tay
- Viêm TM
- Viêm miệng
- Thần kinh

3. Chu kỳ HC 3

Huyết học

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
HGB					
BC					
BC hạt					
TC					

Sinh hóa

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
SGPT					
SGOT					
Creatinin					

Tác dụng phụ khác

- Đau thượng vị
- Sốt
- Dị ứng
- Buồn nôn
- Ỉa chảy
- Da
- Nôn
- Rụng tóc
- HC chân tay
- Viêm TM
- Viêm miệng
- Thần kinh

4. Chu kỳ HC 4

Huyết học

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
HGB					
BC					
BC hạt					
TC					

Sinh hóa

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
SGPT					
SGOT					
Creatinin					

Tác dụng phụ khác

- Đau thượng vị
- Sốt
- Dị ứng
- Buồn nôn
- Ỉa chảy
- Da
- Nôn
- Rụng tóc
- HC chân tay
- Viêm TM
- Viêm miệng
- Thần kinh

5. Chu kỳ HC 5

Huyết học

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
HGB					
BC					
BC hạt					
TC					

Sinh hóa

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
SGPT					
SGOT					
Creatinin					

Tác dụng phụ khác

- Đau thượng vị
- Sốt
- Dị ứng
- Buồn nôn
- Ỉa chảy
- Da
- Nôn
- Rụng tóc
- HC chân tay
- Viêm TM
- Viêm miệng
- Thần kinh

6. Chu kỳ HC 6

Huyết học

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
HGB					
BC					
BC hạt					
TC					

Sinh hóa

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
SGPT					
SGOT					
Creatinin					

Tác dụng phụ khác

- Đau thượng vị
- Sốt
- Dị ứng
- Buồn nôn
- Ỉa chảy
- Da
- Nôn
- Rụng tóc
- HC chân tay
- Viêm TM
- Viêm miệng
- Thần kinh

4. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

1. Thời gian sống thêm không bệnh (DFS):

.....

2. Thời gian sống thêm toàn bộ:

.....

3. Tổng thời gian theo dõi:

.....

4. Khám lại:

- Thời gian khám lại gần đây nhất:

ngày.....tháng.....năm.....

- Kết quả: • Tái phát • Không tái phát

Ngày tái phát: ngày.....tháng.....năm.....

• Tử vong•Chưa tử vong

Ngày tử vong: ngày.....tháng.....năm.....

5. Gửi thư:

a. Thư lần 1:

.....

.....

b. Thư lần 2:

.....

.....

Hà Nội, ngày.....tháng.....năm.....

Thạc sỹ Từ Thị Thanh Hương

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRÀNG GIAI ĐOẠN III
THAM GIA NGHIÊN CỨU TỪ NĂM 2008 ĐẾN 2009**

STT	Số hồ sơ	Họ và tên	Năm sinh	Giới tính	Nghề nghiệp
1	4514/08	Nguyen The H	1952	Nam	Cán bộ
2	5970/07	Vu Van P	1954	Nam	Nông dân
3	5613/08	Vu Van X	1942	Nam	Cán bộ
4	3076/09	Nguyen Trong L	1964	Nam	Tự do
5	8332/08	Pham Hai T	1956	Nam	Nông dân
6	145/09	Dao Van C	1963	Nam	Cán bộ
7	4965/08	Tran Thi T	1952	Nữ	Nông dân
8	4094/08	Nguyen Thi G	1940	Nữ	Công nhân
9	4611/09	Tran Van M	1955	Nam	Nông dân
10	8816/08	Nguyen Thanh N	1976	Nam	Cán bộ
11	2080/09	Nguyen Thi Dieu H	1978	Nữ	Cán bộ
12	1353/08	Pham Thi C	1943	Nữ	Nông dân
13	5613/08	Vu Van X	1942	Nam	Cán bộ
14	1902/09	Nguyen Thi S	1976	Nữ	Nông dân
15	288/09	Bui Thi H	1965	Nữ	Nông dân
16	1751/09	La Van C	1959	Nam	Nông dân
17	2810/09	Le Thi Thao	1956	Nữ	Nông dân
18	3913/08	Hoang Thi Hung A	1945	Nữ	Cán bộ
19	9571/08	Lai Thi T	1941	Nữ	Cán bộ
20	1862/08	Nguyen Van X	1951	Nam	Tự do
21	4641/09	Pham Tuan H	1950	Nam	Cán bộ
22	5494/09	Nguyen Thi H	1969	Nữ	Cán bộ
23	6962/09	Trinh Van S	1970	Nam	Nông dân
24	6146/09	Luong Van Q	1945	Nam	Nông dân
25	6966/09	Mai Thi S	1955	Nữ	Cán bộ
26	914/09	Truong Quang T	1960	Nam	Tự do
27	4219/09	Nguyen Hai L	1960	Nam	Tự do

28	865/09	Le Thi D	1948	Nữ	Nông dân
29	4329/09	Ly Van H	1958	Nam	Nông dân
30	3992/09	TRan Thi S	1950	Nữ	Công nhân
31	3197/09	Nhu Thi M	1957	Nữ	Tự do
32	771/09	Tran Thi Duc T	1963	Nữ	Cán bộ
33	9838/09	Nguyen Thi H	1953	Nữ	Cán bộ
34	160/09	Hoang Huu D	1951	Nam	Cán bộ
35	10315/09	Nguyen Thi T	1959	Nữ	Cán bộ
36	8684/09	Nguyen Cao T	1958	Nam	Cán bộ
37	9993/09	Nguyen Nhu D	1963	Nam	Tự do
38	10401/09	Vu Thi T	1956	Nữ	Nông dân
39	10309/09	Tran Van M	1960	Nam	Tự do
40	10675/09	Nguyen Ngoc S	1965	Nam	Công nhân
41	4173/09	Nguyen Minh D	1945	Nam	Cán bộ
42	810/09	Nguyen Thi H	1949	Nữ	Tự do
43	627/09	Nguyen Thi M	1947	Nữ	Cán bộ
44	9439/08	Nguyen Thanh S	1947	Nam	Cán bộ
45	8152/08	Nguyen Quoc D	1961	Nam	Nông dân
46	5064/08	Nguyen Thi H	1973	Nữ	Cán bộ
47	8688/08	Luong Manh T	1955	Nam	Cán bộ
48	1576/08	Bui Thi Kim T	1981	Nữ	Nông dân
49	1088/09	Nguyen Thi T	1948	Nữ	Nông dân
50	9838/09	Nguyen Thi H	1950	Nữ	Cán bộ
51	1819/09	Nguyen Quoc T	1961	Nam	Cán bộ
52	7861/09	Nguyen Y L	1975	Nữ	Cán bộ
53	3731/08	Dinh Thi C	1961	Nữ	Nông dân
54	290/09	Nguyen Thi T	1965	Nữ	Nông dân
55	8594/08	Bui Thi H	1955	Nữ	Cán bộ
56	2748/08	Do Thi C	1963	Nữ	Tự do
57	9714/08	Nguyen Thi T	1945	Nữ	Tự do
58	5048/08	Ha Thi D	1948	Nữ	Nông dân

59	5914/09	Dinh Luu P	1942	Nam	Nông dân
60	2354/09	Nguyen van D	1950	Nam	Tự do
61	2482/08	Nguyen Van B	1969	Nam	Nông dân
62	2346/09	Nguyen Ich K	1953	Nam	Nông dân
63	4900/08	Ly Thi T	1946	Nữ	Cán bộ
64	4802/09	Le Thi Thuy H	1954	Nam	Tự do
65	3900/08	Hoang Van X	1953	Nam	Tự do
66	2121/08	Nguyen Hai H	1955	Nam	Tự do
67	4609/08	HONag Xuan M	1966	Nam	Tự do
68	5972/08	Luu Thi D	1951	Nữ	Cán bộ
69	438/08	Tran Thi H	1965	Nữ	Cán bộ
70	5472/09	Pham Thi N	1960	Nữ	Cán bộ
71	1031/08	Doan Van L	1965	Nam	Công nhân
72	2835/09	Pham Thi D	1934	Nữ	Nông dân
73	474/09	Hoang Thanh L	1959	Nam	Cán bộ
74	570/09	Hoang Quang K	1940	Nam	Cán bộ
75	7056/08	Pham Viet H	1964	Nam	Tự do
76	6598/08	Vo Phi T	1963	Nam	Nông dân
77	295/09	Dinh Thi N	1961	Nam	Nông dân
78	5298/09	Dang Van C	1950	Nam	Nông dân
79	1259/09	Hoang Thi H	1964	Nữ	Tự do
80	3352/09	Dinh Ngoc B	1986	Nam	Công nhân
81	8112/09	Nguyen Van B	1957	Nam	Cán bộ
82	942/09	Le Phuong N	1972	Nữ	Tự do
83	10189/09	Nguyen Thi L	1968	Nữ	Tự do
84	9472/08	Pham Van C	1948	Nam	Cán bộ
85	3898/08	Tran Thi T	1979	Nữ	Tự do
86	2704/09	Dang Ba L	1966	Nam	Nông dân
87	389/09	Do Thi O	1952	Nữ	Tự do
88	17928/08	Le Thi Kim T	1964	Nữ	Nông dân
89	1541/09	Mai Nguyen T	1965	Nam	Nông dân

90	1808/09	Vu Thi B	1951	Nữ	Tự do
91	9994/08	Nguyen Quang T	1954	Nam	Nông dân
92	3071/09	Trang Thi M	1960	Nữ	Tự do
93	1591/09	Nguyen Dinh C	1981	Nam	Cán bộ
94	1224/09	Ha Thi L	1958	Nữ	Nông dân
95	233/09	Le Thi Hong M	1977	Nữ	Cán bộ
96	4683/09	Doan Thi B	1948	Nữ	Cán bộ
97	7849/09	Tran Cong C	1960	Nam	Cán bộ
98	2896/09	Dang Hai C	1972	Nam	Tự do
99	5558/09	Vu Van Q	1945	Nam	Cán bộ
100	5866/09	Pham Bich V	1958	Nữ	Cán bộ
101	4930/09	Ha Xuan T	1950	Nam	Cán bộ
102	5833/08	Nguyen Thi T	1959	Nữ	Cán bộ
103	4676/08	Ngo Van L	1949	Nam	Nông dân
104	7969/08	Nguyen Van B	1978	Nam	Cán bộ
105	4460/08	Luong Truong G	1958	Nam	Nông dân
106	4972/09	Nguyen Van T	1953	Nam	Cán bộ

Hà Nội, ngày 23 tháng 11 năm 2018
PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP