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

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2019

CÔNG TRÌNH ĐÃ ĐƯỢC HOÀN THÀNH

TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học:

GS. TS. NGUYỄN BÁ ĐỨC

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp tại trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2019

Có thể tìm luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Đại Y Hà Nội

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. 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.

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. Di căn hạch luôn là một yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng kết quả điều trị.

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 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. Sự ra đời của hóa chất mới đã mang lại nhiều cơ hội cho bệnh nhân ung thư đại tràng di căn hạch. 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. 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 đều trị hóa chất là 41%, thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ ở hai nhóm tương ứng là 60% và 46.7%. Theotổng 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 GĐ 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%.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 FOLFX4, 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%).

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.***

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- 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 36,9tháng; 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 cáo

BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dài 136 trang bao gồm: Đặt vấn đề 2 trang; tổng quan 39 trang; đối tượng phương pháp nghiên cứu 18 trang; kết quả nghiên cứu 32 trang; bàn luận 42 trang; kết luận 1 trang; kiến nghị 1 trang. Tài liệu 149 trang tài liệu gồm 35 tài liệu tiếng Việt, 114 tài liệu tiếng Anh. Phần phụ lục gồm hình ảnh minh họa, mẫu nghiên cứu, danh sách bệnh nhân.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.2. Chẩn đoán

1.2.1. Lâm sàng

- 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 hoặcđi ngoài phân lỏng.

+ Đau bụng là triệu chứng thường gặp, không đặc hiệu,

+ 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.

- 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.

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.

Chụp khung đại tràng đối quang kép. Là một trong những phương pháp quan trọng để chẩn đoán ung thư đại tràng

Chụp cắt lớp vi tính (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.

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.

Nồng độ CEA: 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.

PET-CT: Chỉ được thực hiện khi tất cả các phương pháp trên không phát hiện ra vì giá thành rất đắt

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

1.2.3.1. Phân loại mô bệnh học

- Vi thể; UTBM tuyến, UTBM tuyến nhầy, UTBM tế bào nhẫn, UTBM tế bào nhỏ, UTBM tế bào vẩy, UTBM tuyến- vẩy, UTBM thể tủy, UTBM không biệt hóa

- Đại thể; thể sùi, thể loét, thể loét sùi và thể thâm nhiễm.

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.

1.2.4. Xếp giai đoạn

Xếp giai đoạn lâm sàng TNM theo AJCC 2018

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: Uxâm 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

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

1.3. Điều trị

1.3.1. Phẫu thuật

- Những phương pháp phẫu thuật trong ung thư đại tràng

Phẫu thuật cắt 1/2 đại tràng phải, phẫu thuật cắt 1/2 đại tràng trái

1.3.2. Điều trị hoá chất

- Đánh giá hiệu quả của phác đồ FOLFOX4 qua *Thử nghiệm MOSAIC*

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 FOLFOX 4 (Oxaliplatin 85mg/m^2 ngày 1, Leucovorin 200mg/m2 ngày 1,2,

5FU 400mg/m^2 bolus, 5FU 600mg/m^2 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). Phác đồ FOLFOX4 chỉ giúp cải thiện DFS một cách có ý nghĩathống kê ở nhóm bệnh nhân UTĐT giai đoạn III (77,2% so với 63%, HR=0.76), với nhóm bệnh nhân giai đoạn II 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 FOLFOX 4; ỉa chảy, độc tính thần kinh ngoại biên phần lớn ở mức độ nhẹ và hồi phục được.

Nhiều thử nghiệm đã chứng minh; irinotecan, bevacixumab, cetuximab không có hiệu quả trong điều trị.

Dược động học của thuốc trong phác đồ FOLFOX4

Fluorouracil (5FU): 5FU thuộc nhóm chống chuyên hóa có thời gian bán hủy 10 phút, nó tác động vào pha S (synthese) của chu kỳ tế bào, qua đó ngăn cản sự tổng hợp AND, ARN.

Canxium folinat: dẫn xuất của acid tetrahydrolic, dạng khử của acid folic là chất như một đồng yếu cho phản ứng chuyển vận một carbon trong sinh tổng hợp purin và pyrimidin của acid nucleic. Trong một số bệnh ung thư, nó cùng với 5 FU 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

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. Khi kết hợp với FUFA hoặc capecitabine điều trị bổ 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.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên 106 bệnh nhân UTĐT GĐ III đã phẫu thuật triệt căn, được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 1 năm 2008 đến tháng 12 năm 2009 và theo dõi đến tháng 1 năm 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 đảm bảo R0.
- Có chẩn đoán xác định mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến đại tràng.
- Giải phẫu bệnh sau mổ có di căn hạch, không có di căn xa.
- Điều trị hóa chất bổ trợ với phác đồ FOLFOX4, số chu kỳ điều trị hóa chất từ 4 đến 6 chu kỳ.
- Thời gian bắt đầu điều trị hóa chất từ 6 đến 8 tuần sau phẫu thuật.
- Các chỉ số huyết học và sinh hóa trong giới hạn cho phép để điều trị hóa chất.
- Chỉ số toàn trạng 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.
- 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

- BN 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 BN 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 (SK Lwanga and S Lemeshow: Sample size determination in Health studies, a practical manual. WHO, Geneva, 1991).

$$n = Z^2_{1-\alpha} \; X \frac{p(1-P)}{d^2}$$

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.

$$n = 196^2 \; x \frac{0.7 \; x \; 0.3}{0.11^2} \approx 67$$

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 GĐ 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 UICC 2010) 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 FOLFOX 4:

Tất cả BN được khám lâm sàng, xét nghiệm huyết học, chức năng gan, chức năng thận trước mỗi chu kỳ hóa trị. Sau 3, 6 chu kỳ hóa trị, BN 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. Thuốc chống nôn, chống sốc, 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

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

❖ Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết:

- Sốt do hạ bạch cầu: Tiêm thuốc tăng bạch cầu và sử dụng kháng sinh

- Giảm tiểu cầu: Hạ tiểu cầu độ 3,4 mới truyền khối tiểu cầu

❖ Tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa:

- Tiêu chảy
- Thần kinh ngoại biên: tác dụng phụ của Oxaliplatin
- Viêm loét miệng:

Đánh giá tình trạng bệnh khi khám lại:

+ Khám lâm sang: Nồng độ CEA, Siêu âm ổ bụng.chụp X quang phổiCT 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 nghi ngờ có di căn).

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

+ Thời gian sống thêm toàn bộ

➢ ***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, giới, vị trí và kích thước u, nồng độ CEA, độ xâm lấn u, di căn hạch, giai đoạn, độ biệt hóa, mô bệnh học. Các phương pháp điều trị. Một số tác dụng không mong muốn. Đánh giá thời gian sống thêm

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

3.1.1. Tuổi và giới:

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.

Tuổi mắc thấp nhất: 28 tuổi chiếm tỷ lệ rất thấp 0.9%. Tuổi mắc trung bình: 56.25. Độ tuổi mắc cao nhất ung thư đại tràng là nhóm 50-59 chiếm 34.9%. Nhóm tuổi cao nhất trên 70 tuổi chiếm 7.5%.

3.2. Đặc điểm u

Vị trí; Đại tràng trái 50 bệnh nhân chiếm 47.1%, đại tràng phải 56 bệnh nhân chiếm 52.9%. Kích < 5cm 38 bệnh nhân chiếm 35.8%, > 5cm 68 bệnh nhân chiếm 64.2%.

3.2.1. Nồng độ CEA:

Trước phẫu thuật: 71bệnh nhân có nồng độ CEA < 5 ng/ml là 67%. >= 5ng/ml 35BN chiếm 33%. Sau phẫu thuật; 93 BN có nồng độ CEA < 5 ng/ml là 87.7%, >= 5 ng/ml 13 BN chiếm 12.3%.

Bảng 1: 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 2-3 hạch là 35 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:

Nhận xét: Thể sùi hay gặp nhất chiếm 64.2%, thể loét 27.4%, thể chai 0.9%, thể chít hẹp 7.5%. Ung thư biểu mô tuyến chiếm 83%, UTBM tuyến nhầy 17%. Độ biệt hóa cao 27.3%, biệt hóa vừa 67%, biệt hóa thấp 5.7%.

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

Bảng 2: 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 BN (96.2%) có u xâm lấn tới thanh mạc và qua thanh mạc cũng tương ứng với nhóm BN chiếm chủ yếu T3 và T4.

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

Bảng 3: 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**	**100**

Nhận xét; Nhóm BN có GPB lý độ biệt hóa vừa và caochiếm tỷ lệ là 94.3%.

3.2.3. Giai đoạn bệnh: GĐ IIIA chiếm tỷ lệ 43.4%, GĐ IIIB chiếm 36.8% và GĐ IIIC chiếm 19.8%.

Bảng 4: 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	39.2
Phổi	4	14.2
Ổ bụng	7	25
Xương	1	3.5

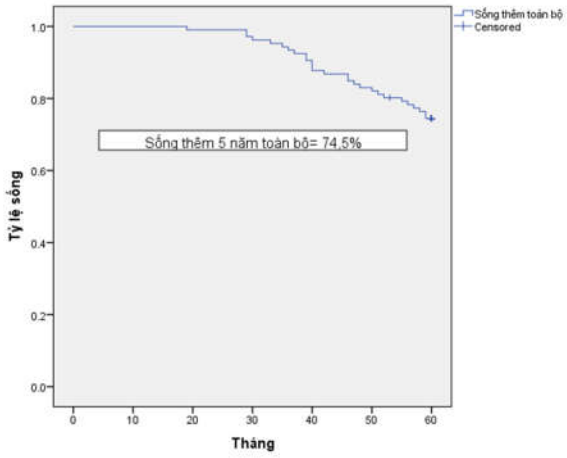
Nhận xét: Đến kết thúc nghiên cứu ghi nhận 27 trường hợp tử vong do tái phát, vị trí tái phát đầu tiên gặp cao nhất là gan chiếm 40.7%.

3.3. Kết quả điều trị

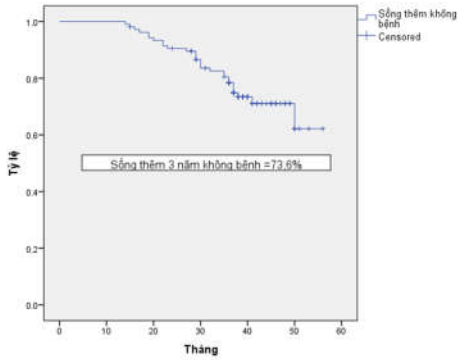
3.3.1. Các phương pháp điều trị

Đại tràng trái là 50 BN chiếm 47,1%, đại tràng phải 56 BN chiếm 52,9%. 98 BN điều trị đủ 6 chu kỳ.

3.3.1.1. Thời gian sống thêm 5 năm



Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm ở giai đoạn III là 74.5%



Xâm lấn u: 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).

Di căn hạch: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)

3.3.2. Tác dụng phụ không mong muốn

Bảng 5: Độc tính trên hệ tiêu hóa

Triệu chứng	CKHC 1	CKHC 2	CKHC 3	CKHC 4	CKHC 5	CKHC 6	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

Bảng 6: 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

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Nghiên cứu được tiến hành trên 106 BN 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.

Theo tổng kết của SEER 2010 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.

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) tỷ lệ mắc thấp hơn, cũng như thế với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hường (2011) cũng thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Các tác giả nước ngoài: nghiên cứu Andre T (2009) tỷ lệ nam là 52.4% tỷ lệ nữ mắc là 47.6% cũng gần tương tự 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%. 64.2% bệnh nhân có khối u phát triển lan rộng kích thước > 5 cm có xu hướng chiếm toàn bộ đại tràng và 35.8% bệnh nhân có u kích thước < 5 cm.

Một số nghiên cứu trong nước như; Tác giả Nguyễn Thị Thu Hường (2011) 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 ¾ chu vi, 5.1% chiếm ½ chu vi.

Liên quan kích thước u và tình trạng di căn hạch

106 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có 40 BN có kích thước u < 5cm, và 66 BN có di căn hạch kích thước u > 5cm (gấp 1.79 lần so nhóm BN kích thước u < 5cm), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p= 0.034). Trong đó; nhóm BN u<5cm số nhóm di căn 2-3 hạch là 10 BN (9.4%) nhưng với nhóm u > 5cm thì số BN tăng lên 25 BN (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 BN với kích thước u > 5cm 13 BN (cao gấp 2.6 lần so với nhóm u < 5cm). Nhóm di căn >7 hạch kích thước u < 5cm có 2 BN, kích thước u > 5cm số BN tăng lên gần ba lần số BN là 6. Kích thước u tỷ lệ thuận với tình trạng hạch di căn.

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

Tác giả Hogan J(2014) 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.

4.1.3. 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 xâm lấn cơ chỉ di căn ≤ 3 hạch, nhưng khi u xâm lấn qua lớp thanh mạc mức độ di căn trên 4 hạch là 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) 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 lấ của khối u, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p<0.05.

Nghiên cứu Wolmark N (1986) 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.

4.1.4. 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 2-3 hạch 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 4-6hạch 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%.

4.1.5. Giai đoạn bệnh

GĐ 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 BN chiếm 19.8%.

Nghiên cứu của Hyeong Joon (2011) 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.

4.2. Đánh giá kết quả điều trị

4.2.1. 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.

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 dồ FU/FA là 26.1%. 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.

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 ích các tế bào ung thư đến các nơi khác.

4.2.4. Đánh giá thời gian sống thêm

4.2.4.1. 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) 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%.

4.2.4.2. Sống thêm theo các yếu tố tiên lượng

Sống thêm theo tình trạng xâm lấn u

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) 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.

Sống thêm theo tình trạng di căn hạch.

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) điều trị bổ 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.

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 lương tốt nhất đến giai đoạn IIIB và có tiên lượng tồi nhất là giai đoạn IIIC.

Theo tổng kết của SEER (2012) 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 lọa của AJCC ở giai đoạn IIIA là 83%, IIIB là 64%, IIIC là 44%.

Sống thêm theo độ biệt hóa tế bào

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 Hogan J (2014) 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% Cl, 0,48- 1.14 p=0.16) độ biệt hóa cao, HR=1.01 (95% Cl, 0.69- 1.47, p= 0.97) độ biệt hóa vừa, HR=1.43 (95% Cl, 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.

Sống thêm theo nồng độ CEA

***Sống theo nồng độ CEA trước phẫu thuật**:*

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 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) trên 1.367 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn II, III có CEA > 5ng/ml trước phẫu thuật 634 bệnh nhân; CEA là yếu tiên lượng độc lập liên quan tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển, nhóm bệnh nhân CEA > 5ng/ml tỷ lệ tử vong gấp 2.38 lần so nhóm bệnh nhân CEA < 5ng/ml (p< 0.001; HR, 3.25 95% Cl, 2.42- 4.36) cũng tương tự như thế khi CEA huyết tương > 3.5 gm/dl tỷ lệ tử vong tăng 1,45 lần so với nhóm CEA huyết tương < 3.5 gm/dl (p=0.011; HR, 1.25 95% Cl, 1.09- 1.92). Đối vớigiai 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% Cl, 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 CEA> 5ng/ml tỷ lệ tử vong gấp 2.28 lần so nhóm bệnh nhân có CEA < 5ng/ml (p< 0.001; HR, 2.28 95% Cl, 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% Cl, 2.34- 4.07).

Sống theo nồng độ CEA sau phẫu thuật:

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

Nghiên cứu Kwan MY (2016) 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 CEA>6ng/ml, sau phẫu thuật có 924 bệnh nhân trở về bình thường sau 2 tuần phẫu thuật và 318 bệnh nhân có CEA vẫn tăng sau phẫu thuật chia ra 2 nhóm đánh giá lại CEA sau 1 năm; nhóm 1 có 37 bệnh nhân CEA > 6ng/ml, nhóm 2 có 281 bệnh nhân 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 CEA là yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ (p< 0.001).

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≤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 tràng 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,CEA trước mổ, nhưng chỉ có 2 yếu tố có p≤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 lân 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.

4.2.2. Một số độc tính của 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%. 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 gapabentin theo đường uống hoặc truyền panagin cũng giảm tác dụng phụ triệu chứng này, các triệu này cũng giảm dần khi kết thúc điều trị. Viêm tĩnh mạch ngoại biên 21.7% chủ yếu là độ 1-2 tác dụng phụ củacả 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 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. 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 nhiên 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. Giảmhuyết 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 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 bổ 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%.

Nghiên cứu Trần Nguyên Bảo điều trị hóa chất phác đồ FOLFOX4 bệnh nhân UTĐT, ghi nhận tác dụng không mong nuốn 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 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 1/2008 đến tháng 12/ 2009 và theo dõi đến 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 6.6%, giảm bạch cầu có sốt 1.8%,giảm tiểu cầu độ 3- 4: 4.7%, ảnh hưởng đến chức năng gan và thân chủ yếu là ở mức độ 1-2 tương ứng là 19.7% và 15.1% bệnh nhân tự hồi phục trong quá rình 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 IIIđã phẫu thuật triệt căn. Qua nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị:

Phác đồ FOLFOX4 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 lưu ý tác dụng phụ thường gặp tiểu 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 tai 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.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING

MINISTRY OF NATIONAL DEFENSE

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

TU THI THANH HUONG

AN EVALUATION OF THE EFFICACY OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY USING FOLOFOX4 REGIMEN IN PATIENTS WITH STAGE III COLON CARCINOMA

Speciality: Oncology
Code:62720149

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL THESIS

HANOI - 2019

THE THESIS WAS FINISHED AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY

Scientific instructor: Prof. Dr. Nguyen Ba Duc

Judge 1:

Judge 2:

Judge 3:

The Thesis will be defended before Thesis Assessment Council at University Level, in Hanoi Medical University at dated 2019

The thesis can be searched at:

1. The National Library
2. Hanoi Medical University Library
3. National Library of Medicine

LIST OF RELATED MANUSCRIPTS

3. Tu Thi Thanh Huong, Nguyen Ba Duc, Do Anh Tu et al: Clinical and subclinical characteristics and unwanted side effects on patients with stage III colon cancer who underwent radical surgery received adjuvant treatment with FOLFOX4 regimen. *Vietnam Journal of Oncology,* vol.2, the 16th National symposium on cancer prevention, 121-26

4. Tu Thi Thanh Huong, Do Anh Tu et al: Initial assessment of the efficacy of adjuvant chemotherapy using FOLOFOX4 regimen in patients with stage III colon carcinoma who had undergone radical surgery at Vietnam National Cancer Hospital. *Vietnam Journal of Oncology,* vol.2, the 18th National symposium on cancer prevention, 155-16.

RATIONALE

Colon cancer is a common disease in developed countries, and tends to increase in developing countries. According to International Agency for Research on Cancer IARC (Globocan 2018), there are estimated to have been 1.849.518 new cases and 880.792 deaths due to colon cancer each year. It indeed is the third common disease in men, the second in women, and the second leading cause of cancer - related deaths worldwide. It is estimated that in Vietnam in 2018 there were approximately 5.458 new cases in both men, It indeed is the five common disease in the both men, the second in women and the five in the men.

The risk of death of colon cancer is directly related to metastatic risk factors. The disease spreads via three main routes which are localization of the primary tumor, blood stream, and lymphatics. Among them, lymphatic spread is the main metastatic patterns with 37% of colon cancer lymph node metastases. Lymph node metastasis is always a bad prognostic affecting treatment outcomes.

Surgery is the basic treatment in which lymphadenectomy plays a significant role, surgery is the on-site treatment. That adjuvant chemicals have a great role to eliminate microscopic metastases and reduce risk factors for recurrence has been proved, they help to increase disease - free survival time as well as the overall survival time especially that of patients with stage III colon cancer. The introduction of new chemicals has brought many opportunities for colon cancer patients with lymph node metastasis. Many chemotherapy regimens are being used, yet defining which regimen is the most effective is still being studied.

Adjuvant chemotherapy plays an increasingly important role in the treatment of postoperative colon cancer, especially clinical studies showed that it brings beneficial for patients with stage III colon cancer. INT-0035 study which was performed in 1990 aimed to compare two groups of surgery alone or 5FU and leucovorin in patients with stage III colon cancer. The adjuvant treatment with 5FU and leucovorin decreased the risk of cancer recurrence by 41%. Patients receiving 5FU and leucovorin had a 5-year survival rate of 60% as compared to 46.7% in those patients undergoing surgery alone. SEER data on the relationship between the disease duration and survival time identified 119,363 patients with colon cancer in the United States of America from 1991- 2000. The results showed that 5-year stage-specific survivals were 83% for stage IIIA, 64% for stage IIIB, 44% for stage IIIC. The MOSAIC study (2009) was a multicenter study, patients were divided into 2 groups: 40% of high - risk stage II and 60% of stage III colon cancer, receiving FOLOFX4 adjuvant therapy, followed up 82 months. The 5-year disease - free survival rates for patients with high-risk stage II and stage III were 73% and 67% respectively.

Vietnam National Cancer Hospital (also known as Hospital K) has been applying adjuvant chemotherapy using Oxaliplatin regimen in patients with stage III colon cancer since 2007, the disease - free survival time as well as the overall survival time have been improved. But so far, there has not been a thorough and comprehensive study of the results of adjuvant chemotherapy after colon cancer surgery. Therefore, the author conducted a study of applying adjuvant chemotherapy using FOLFOX4 regimen for stage III colon cancer, with the two following objectives:

1. ***Evaluate results and prognostic factors of adjuvant chemotherapy using FOLOFOX4 regimen in patients with stage III colon carcinoma***
2. ***Evaluate unwanted side effects of the regimen.***

NEW CONTRIBUTION OF THE THESIS

- Adjuvant chemotherapy using FOLOFOX4 regimen in patients with stage III colon cancer improved disease-free survival (DFS). The 3 - year DFS was 73.6%, the average DFS time was 36.9 months; 5-year overall survival rate was 74.5% and the average overall survival time was 59.2 months.

- The 5-year OS of patients with stage IIIa, IIIb and IIIc was 84.8%, 71.8% and 57.1%, respectively (p=0.049). The DFS after 3 years of patients with stage IIIa, IIIb and IIIc was ; 89.1%, 69,2% and 47.6%, respectively (p=0.001). The OS and DFS in different stage were considered statistically significant difference ($p<0.05$). Patients with stage IIIA colon cancer showed better prognosis than those with stage IIB and stage IIC disease.

- Prognostic factors. Analysis of each individual prognostic factors showed that disease stage, status of lymph node metastasis, depth of invasion and type of pathological anatomy had significant effects on the patients' survival time. Multivariate analysis revealed the depth of tumor invasion and status of lymph node metastasis as the two independent prognostic factors significantly correlated with patient survival, with pronostic value.

STRUCTURE OF THE THESIS

The Thesis includes 136 pages - Rationale: 2 pages, Chapter 1 Background - 39 pages, Chapter 2 Research Methodology - 18 pages, Chapter 3 Results - 32 pages, Chapter 4 Discussion - 42 pages, Conclusion - 1 page, Recommendation - 1 page. The Thesis has 149 reference documents including 35 national and 114 international reference documents. The appendices include illustrations, research samples, and patient lists.

Chapter I. BACKGROUND

Diagnosis

1.2.1. Clinical diagnosis

- Functional symptoms:

+Non-specific symptoms such as bloody mucus in stool, increasing functional gastrointestinal disorders such as constipation, watery stools.

+ Abdominal pain is a common but as a single symptom.

+ Blood in the stool is the most common symptom with 40% patients presenting with rectal bleeding.

- Systemic symptoms:

+ Weight loss is an uncommon symptom unless the disease is in progressive stage, but tiredness is more common.

+ Anaemia: Tiredness and anemia are symptoms associated with colon lesions.

1.2.2. Sub-clinical diagnosis

Colonoscopy. Colonoscopy with biopsy play an important role in screening as well as diagnosis of colorectal cancer.

*Double-contrast barium enema***.** Double-contrast barium enema is one of the important screening modality to diagnose colon cancer, it is only performed in some cases of diffuse tumor infiltration when colonoscopy fails to detect the tumor.

Computer Tomography scanning (CT). All patients who were diagnosed with colorectal cancer were evaluated before surgery by CT abdominal and sub-frame scanning.

Chest X-ray. Chest X-ray to dectect whether the cancer has spread to the lungs.

Abdominal untrasound. Abdominal untrasound to assess tumor invasion to neighboring organs or structures, involvement of lymph nodes, liver metastasis.

CEA (Carcinoembryonic Antigen) concentration. CEA is a test often used in colon cancer. CEA is not an absolute test with high sensitivity for colon cancer, especially for patients with early stage of colon cancer.

PET-CT. PET- CT dectect when CEA is creasing but not imaging in the CT or MRI.

Histopathology

- Microscopic types of tumor: Adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma, small cell carcinoma, squamous cell carcinoma, adenosquamous carcinoma, medullary carcinoma, undifferentiated carcinoma.

- Macroscopic types of tumor: protuberant tumor, ulcer tumor, protuberant tumor with ulcers, diffuse infiltration.

Tumor cell differentiation degree

* Dukes classification

+ Dukes 1: Tumors have the most well - differentiated, with the most clearly formed gland structure, with many polymorphs, and the least core division.

+ Dukes 3: Tumors have the least poorly differentiated, with some scattered gland structure and polymorphic cells and high rate of pyrolysis.

+ Dukes 2: Intermediate stage between stage 1 and stage 3.

1.2.4. Colon cancer staging

TNM staging by AJCC 2018

T: Primary Tumor

Tx: Primary tumor cannot be assessed

T0: No evidence of primary tumor

Tis (Carcinoma in situ): intraepithelial or invasion of lamina propria1

T1: Tumor invades submucosa

T2: Tumor invades muscularis propria

T3: Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues

T4a: Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum

T4b: Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures

N : Regional Lymph nodes

Nx: Regional lymph nodes cannot be assessed.

N0: There is no spread to regional lymph nodes.

N1: There are tumor cells found in 1 to 3 regional lymph nodes

N1a: There are tumor cells found in 1 regional lymph node.

N1b: There are tumor cells found in 2 or 3 regional lymph nodes.

N1c: There are nodules made up of tumor cells found in the structures

near the colon that do not appear to be lymph nodes.

N2: There are tumor cells found in 4 or more regional lymph nodes.

N2a: There are tumor cells found in 4 to 6 regional lymph nodes.

N2b: There are tumor cells found in 7 or more regional lymph nodes.

M: Distant metastasis

Mx: Distant metastasis cannot be assessed.

M0: The disease has not spread to a distant part of the body.

M1: The disease has spread to distant part(s) of the body.

M1a: The cancer has spread to 1 other part of the body beyond the colon or rectum.

M1b: The cancer has spread to more than 1 part of the body other than the colon or rectum.

Clinical staging by AJCC 2018

T (u)	N	M	Stage
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
Any T	Any N	M1a	IVA
Any T	Any N	M1b	IVB
Any T	Any N	M1c	IVC

1.3. Treatment

1.3.1. Surgery

- Surgical methods in colon cancer

Surgical resection of ½ right colon, Surgical resection of ½ left colon,

1.3.2. Chemotherapy

-Trial evaluating the efficacy of FOLFOX4 regimen MOSAIC trial

A total of 2,246 patients with stage II (40%) and stage III (60%) colon cancer were treated with the FOLFOX4 regimen. The results showed that the addition of Oxaliplatin to 5FU and leucovorin regimen helped improve the 5-year DFS (73% vs. 68%; HR = 0,8). FOLFOX4 regimen has only improved a statistically significant improvement in DFS in patients with colon cancer stage III (77.2% vs. 63%, HR=0.76), but not for those with stage II [105] (84% vs. 80%, HR= 0,84). In terms of 5-year overall survival time (OS), the difference was only statistically significant for patients with stage III (73% vs. 69%).

Many trials have demonstrated that irinotecan, bevacixumab and cetuximab are not effective in colon cancer treatment.

Drug pharmacokinetics in FOLFOX4 regimen

Fluorouracil (5FU): 5FU is classified as antimetabolite with half-life of 10 -15 minutes, it is most active in the S-phase (synthese) of the cell cycle, through which

Calcium folinate is the derivative of tetrahydrofolic acid, the active form of folic acid. Folinic acid as a co-factor participates in many metabolic reactions including purine synthesis, pyrimidine synthesis and nucleic acid conversion. In treating some cancers, the major site of action of 5FU when combined with it is thymidylate synthase resulting in pronounced and prolonged inhibition of DNA synthesis, finally affecting cell division.

Oxaliplatin belongs to a third-generation platinum derivative that acts as a molecule adhered to DNA and induces cell death. Oxaliplatin combined with FUFA or capecitabine in the treatment of high-risk stage II and stage III colon cancer reduce the recurrence rate and increase DFS in comparison with single use of FUFA.

Chapter 2
RESEARCH TARGET AND METHODOLOGY

2.1. Research target

A total of 106 patients with stage III colon cancer with radical surgery, who were treated at Vietnam National Cancer Hospital from January 2008 to January 2014 were studied.

❖ Inclusion criteria:

- Age =<70 years old , >18 years old.
- Diagnosed with stage III colon cancer according to UJCC (2010).
- Underwent radical surgery to ensure R0.
- Diagnosis of histopathology: colon adenocarcinoma.
- Postoperative pathology: lymph node metastasis, no distant metastasis.
- Adjuvant chemotherapy using FOLFOX4 regimen, the number of chemotherapy cycles is 4 to 6 cycles.

- Begin to receive chemotherapy within 6 to 8 weeks after surgery.
- Hematological and biochemical parameters within permissible limits for chemotherapy.
- Performance status PS 0-2.
- Have a full medical record.
- Follow up after treatment until the patient dies or the study period expires.

❖ Exclusion criteria:

- Not conforming to the above criteria.
- With presence of severe comorbidities: cardiovascular disease, mental disorder.
- History of treatment of other malignant diseases within 5 years of the time of diagnosis of colon cancer.
- Patients who quit treatment not for professional reasons.

2.2. Research methodology

2.2.1. Research design:

- Research methodology: uncontrolled clinical trial.

- Sample size: The sample size is calaculated using the formula for a proportion of uncontrolled clinical intervention studies (SK Lwanga and S Lemeshow: Sample size determination in Health studies, a practical manual. WHO, Geneva, 1991).

$$n = Z^2_{1-\alpha} \, X \frac{p(1-P)}{d^2}$$

where: n = the number of patients

$Z_{1-\alpha}$ = at CI 95% = (1.96)

P = 0.7 the rate of patients with 5 - year overall survival according to Geneva

d: absolute deviation, estimated by 0.11

Applying the above formula, we have the following calculation.

$$n = 196^2 \, x \frac{0.7 x 0.3}{0.11^2} \approx 67$$

The minimum sample size of study was 67 individuals. The actual sample size satisfying the inclusion criteria for the study was 106 patients.

Sampling methods

All patients with stage III colon cancer with histopathology of adenocarcinoma, satisfying the inclusion criteria during from January 2008 followed by January 2014.

2.2.2. Sampling techniques

- Making a data table.

- Selecting patients*:* Patients were eligible when they had undergone radical surgery, having anatomical surgery of adenocarcinoma, proven stage III colon cancer (according to UICC 2018).

- Evaluation of pre-treatment: All patients are routinely tested for hematology, liver function, renal function, chest radiography, abdominal ultrasound and CEA test.

- Treatment:

Adjuvant chemotherapy using FOLFOX regimen 4:

Folinic acid 200mg/m2 in 2 hours on days 1, 2, 15 and 16.

Oxaliplatin 85mg/m2 in 2 hours on days 1 and 15 concurrently with folinic acid given via a Y-connector.

5FU 400mg/m2 bolus on day 1,2, 15 and 16

5FU 600mg/m2 continuous infusion in 22 hours on days 1, 2, 15, and 16

A 28-day cycle, for six cycles continuously in 6 months

During treatment, physical examinations, hematological test, liver and kidney function tests were assessed prior to each chemotherapy cycle.

After 3 cycles, 6 cycles of chemotherapy, patients were assessed using abdominal ultrasound, chest X-ray and CEA test to evaluate treatment results.

Toxicity grading was based on the World Health Organization (WHO) criteria 2010.

After completion of the chemotherapy with a maximum of 6 cycles, patients were scheduled to follow the follow-up visit at the hospital every 3 months for the first 5 years.

➢ Handling unwanted effects of chemotherapy:

Gastrointestinal toxicity: Nausea, vomiting, diarrhea, stomatitis, mucositis, phlebitis, hand-foot syndrome.

Toxicity on the digestive system, liver and kidney

Follow-up assessment:

+ Clinical examination: CEA testing, abdominal ultrasound, chest X-ray, abdominal CT scan every 6 to 12 months, colonoscopy annually.

Lesions rediscovered through clinical examination or diagnostic imaging tools such as CT or MRI, colonoscopy will be biopsied (if possible) for histopathology test.

Patients who developed recurrence: Consider continuing treatment, surgery if there's only a single site, chemotherapy or symptomatic treatment and continue to monitor until death.

Evaluation of treatment effectiveness:

➢ Recurrence, 3-year DFS rate, 5-year Overall survival (OS) rate.

+ Recurrence: locoregional recurrence or distant metastatic. Colorectal cancer can recur at the colon, pelvis or metastasise to the lungs, liver, peritoneum, bones, soft tissues.

+ Disease-free survival (DFS) was defined as the time from operation day to the date of relapse and metastasis assessment.

+ Overall survival was defined as the time from operation day to death (from any cause)

+ Toxicity level: Unwanted effects that are assessed according to the standards of the World Health Organization (WHO) 2003.

All patients in the study received treatment, following - up, assessement of toxicity, relapse and survival time.

➢ ***Risk factors associated with the survival period after recurrence:***

Age, gender, tumor location, depth of tumor invasion, lymph node metastasis, disease stage, relationship between tumor invasion and lymph node metastasis, degree of histopathology, microscopic classification, CEA concentration levels.

2.2.3. Research content

Age, gender, tumor location, tumor invasion, CEA levels, lymph node metastasis, disease stage, grading, histopathology.

Treatment methods.

Unwanted effects (Toxicity level according to the standards of the WHO 2003).

Assessment of survival period after recurrence.

Chapter 3. RESULTS

The study included a total of 106 patients with stage III colon cancer, conducted from January 2008 to January 2014, and met the research requirements.

3.1. Patients

3.1.1. Age and gender:

The rate of male patients with colon cancer was 53.8%, higher than that of female patients (46.2%). Male - female ratio was 1,164/1.

The youngest age was 28 years, accounting for a very low rate of 0.9%. The average age was 56.25. The 50-59 years old group was the most common colon cancer patients, accounting for 34.9%. 7.5% of the patients with colon cancer were over 70 years old.

3.3.1.Tumor location and size

The tumor appearing on the right colon accounted for 52.9%, Left colon. accounted for 47.1%. Tumor size larger than 5 cm accounted for 64.2%, under than 5 cm accounted for 35.8%,

3.3.2. CEA concentration:

Pre-operative: 71 patients with normal CEA <5 levels, 35 patients with normal CEA <5 levels. Pre-chemotherapy CEA; 93 patients with normal CEA <5 levels, 13 patients with normal CEA <5 levels

3.3.3. Association between tumor size and the invasion depth, lymph node metastasis

Association between tumor size and invasion depth, lymph node metastasis

	Tumor size		**P**
	< 5 cm	**≥ 5 cm**	
Invasion depth			0.0001
T2	3	1	
T3	26	20	
T4	10	42	
Incidence rate of T4 tumors	0	4	
Lymph node status			0.403
1 positive node	21	24	
2-3 positive nodes	10	25	
4-6 positive nodes	6	12	
≥7 positive nodes	3	5	
Lymph node metastasis rate	100%	100%	

The disease progression occurred in 35 of patients with 2 - 3 positive nodes. The majority of larger lymph nodes involved were observed in 52 patients with T4 stage.

3.3.3. Histopathologic features:

3.3.3.1. Marcoscopic and microscopic classification, degree of differentation:

Protuberant tumor was the most common type of colorectal cancer, accounted for 64.2%, Ulcer tumor accounted for 27.4%, Diffuse Infiltration Diffuse account for 7.5% and Protuberant tumor with ulcer 0.9%; Microscopic type; adenocarcinoma accounted for 83%, Mucinous adenocarcinoma account 17%. Degree of differentiation; Moderately differentiated accounted for 67% and well - differentiated carcinoma accounted for 27.3% of the population and Poorly differentiated accounted for 5.7%.

3.3.3.2. Correlation between the depth of invasion and lymph node metastasis

Correlation between the depth of invasion and lymph node metastasis

No. of nodes involved	Depth of invasion			
	Through muscularis propria	To serosa	Through serosa	Invades nearby structures
1 positive node	4	20	15	5
2-3 positive nodes	2	15	15	2
4-6 positive nodes	1	7	7	4
≥7 positive nodes	1	4	2	2
Total	8	46	39	13
(%)	100	100	100	100
P	0.857			

There were 98 patients whose had tumor penetrates to the serosa (T3) and through the serosa (T4) accounted for 92.5%.

3.3.3.3. Correlation between degree of differentiation and lymph node metastasis

3.3.4. Colon cancer staging

Correlation between degree of differentiation and lymph node metastasis

No. of nodes involved	Degree of differentiation			**Total**
	Poor	Moderate	High	
1 positive node	3	30	12	45
2-3 positive nodes	2	24	9	35
4-6 positive nodes	1	12	5	18
≥7 positive nodes	0	5	3	8
Total	6	71	29	**106**
(%)	**100**	**100**	**100**	

The group of patients with pathological anatomy of moderate and high degree of differentiation accounted for 94.3%.

3.2.3 Stage (AJCC 2018)

Stage IIIA: 43.4%, Stage IIIB: 36.8%, Stage IIIC: 19.8,

3.4. Treatment results

3.4.1. Treatment methods

Among 106 patients in our study, 50 patients underwent the surgical resection of the left colon, and 56 patients had their right colon resected, accounting for 47.1% and 52.9% respectively. There were 98 patients who treated for 6 cycles, and 8 patients treated by cycles 4 and 5 (7.5%).

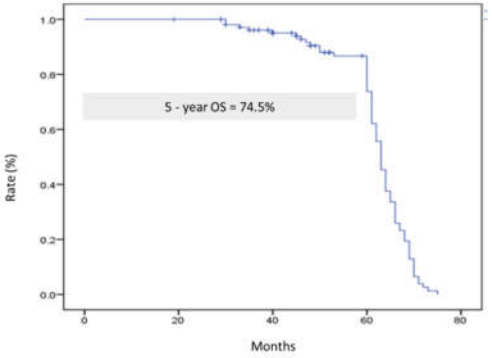
Treatment results

Table: Treatment results

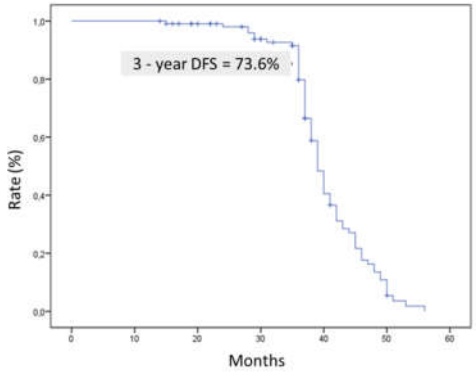
	No. of patients	**(%)**
Treatment results	(n=106)	100%
3-year DFS	78	73.6
5-year OS	1	0.9
Death	27	25.5
1st recurrence, metastatic	(n=27/106)	25.5%
Locoregional recurrence	5	18.5
Liver	11	40.7
Lung	3	11.1
Abdomen	7	25.9
Bone	1	3.7

By the end of the study, 27 cases of recurrence were reported. The most common site of first recurrence was liver, accounting for 40.7%.

5-year overall survival



The 5-year overall survival rate of patients with stage III was 74.5 %.



3-year disease-free survival

The disease-free survival after 3 years was 73.6%.

Table: 5-year OS by status of lymph node metastasis

No. of nodes involved	No. of patients	Survival rate % 60 months	Average survival (months)	p
1 positive node	45	86.7	61.1	
2-3 positive nodes	35	77.1	59.7	
4-6 positive nodes	18	55.6	58.5	
≥7 positive nodes	8	37.5	48.4	0.005

For the 5-year OS, the less the lymph node metastasis, the better the prognosis was; the difference was found to be statistically significant (p = 0.005).

Table : 3-years DFS by status of lymph node metastasis

No. of nodes involved	No. of patients	Survival rate % 36 months	Average survival (months)	p
1 positive node	45	82.2	38.7	
2-3 positive nodes	35	74.3	36.5	
4-6 positive nodes	18	61.1	35.6	0.023
≥7 positive nodes	8	50.0	31.5	

In the association between DFS after 3 years and lymph node metastasis, the more lymph node metastasis, the poorer the prognosis. The difference was found to be statistically significant with p = 0.023.

Unwanted effects

Gastrointestinal toxicity

Toxicities	CYCLE 1	CYCLE 2	CYCLE 3	CYCLE 4	CYCLE 5	CYCLE 6	TOTAL
	GRADDE 1-2 (%)	GRADDE 1-2 (%)	GRADDE 1-2 (%)	GRADDE 1-2 (%)	GRADDE 1-2 (%)	GRADDE 1-2 (%)	n (%)
Nausea, vomiting	0	5.6	12.3	16.7	17.5	18.7	70.8
Diarrhea	0	0	0	1.8	0	0	1.8
Stomatitis	0	0	0	0	1.8	0	1.8
Epigastric pain	0	0	0	0	0.9	0	0.9
Peripheral neuropathy	0	1.8	2.9	4.5	5.3	7.2	21.7
Hand - food syndrome	0	4.3	6.7	10.5	14.3	18.9	54.7

Gastrointestinal toxicity was most commonly seen in Grade 1 - 2.

Toxicity on hematopoietic and hepatic and renal systems

Toxicities	CYCLE 1	CYCLE 2	CYCLE 3	CYCLE 4	CYCLE 5		CYCLE 5	TOTAL
	GRADDE 1-2 (%)	GRADDE 1-2 (%)	GRADDE 1-2 (%)	GRADDE 1-2 (%)	GRADDE 1-2 (%)	GRADDE 3-4(%)	GRADDE 1-2 (%)	n(%)
Granulocytopenia	0	4.0	5.9	7.4	4.7	6.6	13.8	42.4
Febrile neutropenia	0	0	0	0	0	1.8	0	1.8
Reduced hemoglobin	1.1	2.3	3.5	4.3	4.5	0	6.1	21.7
Thrombocytopenia	0	1.8	4.5	6.3	4.8	4.7	12.8	34.9
Elevated SGOT/SGPT	0	2.8	3.1	3.7	4.1	0	4.2	17.9
Elevated urea / creatinine	0	2.3	2.4	2.8	3.6	0	4.0	15.1

Toxicity on hematopoietic system was mainly in grade 1 or 2; only 13.1% in grade 3 or 4. Toxicity on liver and kidney was mainly in grade 1 or 2, not in grade 3 or 4.

Chapter 4. DISCUSSION

4.1. Patients characteristics

A total of 106 patients with stage III colon cancer who had undergone radical surgery were treated with adjuvant chemotherapy using FOLFOX4 regimen at Vietnam National Cancer Hospital from January 2008 to January 2014.

4.1.1. Age and gender

Colon cancer with lymph node metastasis occurs in all age groups in this study, the youngest age group is 28 years old, the oldest is 70 years old. The most common is the group over 45 years old, the average age is 56.25 years old.

According to SEER 2010, colon cancer are less seen in people under 45 years old, only 2 per 100,000 populations. The incidence is increasing with 20, 55, 150, and 250 cases per 100,000 for ages 45 - 54, 55 - 64, 65 - 74, and older than 74 years old respectively.

Youth is considered to be a poor prognosis in colon cancer, the younger the age, the higher the chance of metastasis and relapse. This is clearly demonstrated in the study of Fancher T (2011).

Colorectal cancer is common in both sexes. In this study, the incidence of colon cancer in men was higher than that in women (53.8% and 46.2% respectively). The male - female ratio was 1/1,164.

Similarly with our study, in a study Tran Thang (2012) reported a lower incidence rate.

Foreign authors: In the study of Andre T (2009), the incidence betwen two gender was 52.4% in men and 47.6% in women. It is consistent with the findings of this study.

4.1.2. Tumor location and size

In this study, left sided colon cancer accounted for 47.1% while the tumor on the right side of colon was 52.9%. 62.3% of the patients whose tumor was >5cm in advanced stage had a tendency of total circumferential invasion; 37.7% of the patients had tumor size <5 cm.

In some in-country studies, Nguyen Thi Thu Huong (2011) [101], for instance, 68.5% of patients was with tumor invaded over the entire circumferential colon, 26.5% patients was with tumor invaded ¾ circumferential colon, 5.1% patients was with tumor invaded ½ circumferential colon.

Shah A (2016) showed that most common site tumor was the left-sided colon (46%), followed by the right-sided colon (37%), transverse colon (18%), sigmoid colon (14%.).

Relationship between the depth of invasions, lymph node metastasis and degree of differentiation

Correlations between the depth of invasion and lymph node metastasis

The degree of colonic wall invasion is a factor that directly affects the level of lymph node metastasis; the larger the tumor size, the higher the rate of lymph node metastasis. In patients with tumor cells invaded into the muscularis propria layer (T2), the rate of lymph node metastasis was very low at 7.5%. The rate of tumor invaded the serosa (T3) and through the serosa (T4) were 43.4% and 49.1% respectively; the difference was statistically significant (p = 0.0001).

Nguyen Thanh Tam's study (2010) showed that the lymph node metastasis status was directly proportional to the depth of tumor inside - out growth pattern. The rate of lymph node metastasis increased in proportion to invasive levels; 63.8% of patients with stage T4, followed by stage T3 and T2 at 27.8% and 16.7%, respectively.

Wolmark N (1986) showed the relationship between the depth of tumor invasion and lymph node metastasis. When there were more than 4 nodes involved, the depth of invasion was 2.5 times higher than that of the group with 1 - 4 lymph nodes. This also means that the mortality rate was 2.5 times higher among patients with more than 4 nodes.

4.1.3. Correlation between degree of differentiation and lymph node metastasis

The correlation between lymph node metastasis and degree of differentiation directly affects the free-disease survival time. In this study, the rate of lymph node metastasis for 1 poorly or moderately differentiated positive node was 74.3%; that of well- differentiated was 25.7%. The 4 – 6 nodal group which was poorly or moderately differentiated accounted for 72.2%; that of well- differentiated was 27.8%. The same applied for ≥7 lymph nodes, 62.5% and 37.5% respectively.

In this study, the 5 - year OS rate for patients with 1 positive node was 86.7%, followed by patients with 2 to 3 positive nodes (77.1%), patients with 4 to 6 positive nodes (55.6%) and those with 7 or more nodes (37.5%). The difference was statistically significant, p=0.005.

The 5-year OS of patients with stage IIIa, IIIb and IIIc was 84.8%, 71.8% and 57.1%, respectively (p=0.049). The DFS after 3 years of patients with stage IIIa, IIIb and IIIc was ; 89.1%, 69,2% and 47.6%,

respectively (p=0.001). The OS and DFS in different stage were considered statistically significant difference (p<0.05). Patients with stage IIIA colon cancer showed better prognosis than those with stage IIB and stage IIC disease.

In a study conducted by Gill S (2004) to evaluate the association between degree of differentiation and the survival time. In patients with 1 to 4 positive nodes, tumors described as well differentiated or poorly differentiated with 5 – year DFS: T1- T2 (81%), T3 (38%), T4 (23%) compared to T1- T2 (76%), T3 (62%), T4 (51%). In patients with five or more nodes: T1- T2 (42%), T3(22%), T4 (12%) compared to T1- T2 (58%), T3 (39%), T4 (26%).

4.1.4. Colon cancer staging

The disease stage plays a crucial role in the prognosis, determining the DFS as well as the OS of the patient's survival. 106 colon cancer patients in this study included 46 patients with stage IIIA (43.4%), 39 patients with stage IIIB (36.8%) and 21 patients with stage IIIC (19.8%).

Hyeong Joon's study (2011), stage IIIA accounted for 8.7%, stage IIIB accounted for 72.5% and stage IIIB accounted for 18.8%. The rate of patients with stage IIIB was higher than that of this study, however, the rate of patients with stage IIIA and stage IIIB were lower.

4.2. Evaluation of treatment results

4.2.1. Treatment results

The average follow-up time of this study was 59.2 months. Among 106 patients, we conducted follow-up and collected data of 104 patients (97.2%) until the end of the study; 03 patients lost to follow - up (2.8%) after 30 months as they stopped following up, changed living address and phone number.

Compared to the average follow-up time of some studies such as Joon J H. (37 months), Andre T. (37.9 months), Kuebler (42.5 months), Haller DG. (55 months), our follow-up proportion and time were sufficient to evaluate the treatment results for the studied patients.

Treatment results after 59.2 months follow-up showed that DFS patients was 78 accounted for 73.6%, 27 patients relapsed, metastasis accounted for 25.5%, 19 patients died accounting for 14.5 %. Among patients who experienced recurrence or metastatic progression, liver was the most common site, accounting for 40.7% of patients with relapsed, metastasis.

According to Andre T., the rate of relapse and metastasis of high-risk stage II and stage III colon cancer after chemotherapy of FOLFOX regimen was 21.1%, that of FU/FA protocol was 26.1%. Joon J H studied 82 patients with stage II and III colon cancer who received FOLFOX4 and FOLFOX6 regimens. The metastatic recurrence was 17.1%, in which liver metastasis accounted for the majority (21.4%) of the total metastatic relapse cases.

Colon cancer most often spreads to the liver, then to the lungs. This can be explained by the predominance of the vascular drainage system from the portal vein to the liver. Most cancer cells follow the portal vein to the liver, cancer cells will be retained by the liver, and few cancer cells will go to other organs.

4.2.2. Patients' survival assessment

4.2.2.1. Overall survival and disease - free survival

In this study, the 5-year OS rate was 74.5%; 12 patients died after 60 months of follow up; the average duration of OS was 59.2 months. The 3 - year DFS was 73.6%, the average DFS time was 36.9 months.

According to SEER database, based on many study results on colon cancer published at ASCO 2006, the 5-year OS for all stages of colon cancer accounted for 65.2%.

In a multicenter study conducted by Andre T (2004), 2246 patients who had undergone curative resection for stage II or III colon cancer received adjuvant treatment of FOLFOX4 and FULV (MOSAIC). The three-year DFS rate was 73.3% and 67.4% respectively (HR=0.80 95% CI, 0.68- 0.93 p=0.003) and the 6 - year OS rate was 72.9% and 68.7% respectively (HR=0.80 95% CI, 0.65 - 0.93 p=0.023).

4.2.2.2. Survival time by prognostic factors

Survival time by cancer stage

The study results reported the 5-year OS of patients with stage IIIa, IIIb and IIIc was 84.8%, 71.8% and 57.1%, respectively, the difference was statistically significant (p<0.049). The DFS after 3 years of patients with stage IIIa, IIIb and IIIc was 89.1%, 69.2% and 47.6%, respectively, this was considered statistically significant difference (p<0.001). Patients with stage IIIA colon cancer showed best prognosis, followed by those with stage IIB and stage IIC disease.

In the study to assess survival time, Sargent D (2011) pooled the analysis using data from 12,676 patients with stage III (74%) and stage II (26%) who had undergone radical surgery and to receive adjuvant treatment of FU in combination with oxaliplatin or irinotecan from 6 trials including MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07, C89803. In the stage III patients, 69% and 84% of patient recurrences occurred in the first 3 years (3-year DFS), respectively (compared to the OS with 5-6 years of follow up 57% and 77% in stage II patients), and median survival

following recurrence in patients with stage III disease was 19 months (compared to 29 months in stage II patients).

Survival time by the depth of invasions status

In this study, the 5 - year OS rate for patients T2, T3, T4a and T4b followed by 100%, 86.9%, 73.2% and 50.1%, p=0.112.

The 3 - year DFS rate for patients T2, T3, T4a and T4b followed by 100%, 82.6%, 67.3% and 50.1%, p=0.130.

Survival time by lymph node metastasis status

Lymph node metastasis has been considered as independent prognostic factor that directly affects the patients' OS and DFS. The number of metastatic lymph nodes is inversely proportional to the survival time.

A National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) trial on adjuvant treatment after surgery of lymph node metastases from colon cancer and breast cancer patients in the US revealed that the mortality rate in patients with more than 4 metastatic lymph nodes was 2 times higher than that of the patients with only 1- 3 lymph nodes.

In this study, the 5 - year OS rate for patients with 1 positive node was 86.7%, followed by patients with 2 to 3 positive nodes (77.1%), patients with 4 to 6 positive nodes (55.6%) and those with 7 or more nodes (37.5%). The difference was statistically significant, p=0.005.

The DFS rate for patients with 1 positive node was 82.2%, followed by patients with 2 to 3 positive nodes (74.3%), patients with 4 to 6 positive nodes (61.1%) and those with 7 or more nodes (50%). The difference was statistically significant, p=0.023.

In a pooled analysis of adjuvant chemotherapy trials for patients with resected colon cancer stage II and III done by Gill S (2004), the OS rate for patients with no positive nodes was 81%, followed by patients with 1 to 4 positive nodes (71%) and patients with five or more nodes (44%). The DFS rate for patients with no positive nodes was 76%, followed by patients with 1 to 4 positive nodes (65%) and patients with five or more nodes (40%). These results were consistent to our study.

Survival time by differentiation degree

In our study, the 5 - year OS rate for patients with well-differentiated disease, moderately - differentiated disease and poorly differentiated disease was 82.8%, 71.8% and 66.7%, respectively with p = 0.472; the 3-year DFS rate for patients with well-differentiated disease, moderately - differentiated disease, and poorly differentiated disease was 75.9%, 73.2% and 66.7%, respectively with p = 0.892. The difference was not statistically significant (p = 0.892). The survival decreases as the tumor loses its differentiation.

Hogan J (2014) divided into 3 levels of tumor cell differentiation i.e. well-differentiated, moderately - differentiated and poorly differentiated site. The degree of differentiation is one of the factors affecting OS rate for patients with colon cancer. Well - differentiated hazard ratio was HR = 0.74 (95% CI, 0.48- 1.14 p = 0.16), moderately - differentiated HR = 1.01 (95% Cl, 0.69- 1.47, p = 0.97), poorly - differentiated HR = 1.43 (95% Cl, 0.80- 2.55 p = 0.23). Thus, patients with less differentiation had the likelihood of relapse and death 2 times higher than that of the well-differentiated group, the difference was not statistically significant.

Our study showed that adenocarcinoma accounted for 83% and the mucinous adenocarcinoma accounted for 17%; the 5-year OS rate of the adenocarcinoma was 79.5%, and that of the mucinous adenocarcinoma was 50.0% with statistical significance (p = 0.009). The DFS after 3 years of adenocarcinoma was 78.4% and that of mucinous adenocarcinoma 50.0%, the difference was not statistically significant (p = 0.013).

The study of Tran Thang (2012) reported that the 5-year OS rate of adenocarcinoma was 74.7%, that of mucinous adenocarcinoma was 64.7% (p = 0.05), 5 - year DFS of adenocarcinoma was 68.2%, that of mucinous adenocarcinoma was 59.6% (p = 0.271).

Survival time by CEA concentration

Survival time by preoperative CEA concentration

In this study, preoperative CEA concentration of more than 5 ng/ml and below 5 ng/ml of patients was 71.4% and 76.1%, respectively. The average follow-up period was 60 months (p= 0.607).

Li Chu Sun (2009) studied a total of 1367 patients with stage II and III colorectal cancer. The number of patients with serum CEA ≥5 ng/ml were 634. CEA level was an independent prognostic factor of progression-free survival. Patients with CEA ≥5 ng/ml were 2.38 times more likely to die of cancer than those whose CEA <5 ng/ml (p< 0.001; HR, 3,25 95% CI, 2.42- 4.36) for progression-free survival. Patients with albumin level ≥ 3.5 gm/dl h were 2.38 times more likely to die of cancer than those whose albumin level <3.5 gm/dl (p=0.011; HR, 1,25 95% CI, 1.09- 1.92). In terms of cancer stage, patients with UICC stage III/IV were 3.25 times more likely to die of cancer than those with UICC stage I/II (*P* < 0.001; HR, 3.25; 95% CI, 2.42–4.36). UICC stage, serum CEA and serum albumin levels as predictors of progression-free survival. Regarding overall

survival, patients with serum CEA ≥ 5 ng/ml were 2.28 times more likely to die of cancer than those whose serum CEA <5 ng/ml ($P < 0.001$; HR, 2.28; 95% CI, 1.73–3.01) for overall survival. Patients with UICC stage III/IV were 3.09 times more likely to die of cancer than those with UICC stage I/II ($P < 0.001$; HR, 3.09; 95% CI, 2.34–4.07).

In conclusion, CEA concentration and cancer stage are the two factors affecting patients' overall survival.

Survival time by postoperative CEA concentration

In this study, preoperative CEA concentration below 5 ng/ml of 93 patients was 75.3%, 13 patients with a postoperative CEA more than 5 ng/ml was 69.2%. The average follow-up period was 59.2 months.

Kwan M Y (2016) evaluated the correlation between preoperative and postoperative CEA levels and the OS and DFS of colorectal cancer patients. 9,380 CRC patients underwent surgery; CEA levels >6 ng/mL were observed in 1,242 patients with CRC. High preoperative CEA levels were normalized in 924 patients within 2 weeks from surgery. However, high CEA levels were present in 318 patients at 2-week post-surgery, and, of these, 37 patients had sustained elevated CEA levels at >6 ng/mL until 1 year after surgery; 281 patients with a postoperative CEA≤6 ng/mL 1 year after surgery. The recurrence rate was 64.9% (24/37) and 23.1% (65/281) in groups 1 and 2, respectively. Twenty-two patients in group 2 (33.8%) had a curative resection after recurrence compared with no patients in group 1 ($p < 0.001$). In conclusion, CEA levels were prognostic factors for the 5 – year overall survival ($p < 0.001$).

Multivariate analysis **of** prognostic factors **and** survival time

There are two prognostic factors. The depth of tumor invasion to the colonic wall and nearby structures is a highly independent and most reliable prognostic factor. Besides, lymph node metastasis also plays an important role, and it is also an independent prognostic factor that affects the survival time. Thus the depth of tumor invasion and lymph node metastasis are the two prognostic factors with high predictive value.

4.2.3. Chemotherapy toxicities

In this study, chemotherapy toxicities were observed in 70.8% of the patients, only 13.1% was reported to be in grade 3 or 4. There was no chemotherapy-related deaths due to its toxicity.

Gastrointestinal, neurological, and cutaneous toxicities

Vomiting and nausea are two common symptoms in the study, grade 1 or 2 vomiting and nausea accounted for 70.8%. Grade 1 or 2 hand - food syndrome that accounted for 54.7% only occured in patients who receveid high dose 5FU regimen ; the patient felt more gradually increasing uncomfortable in cycles 4, 5 and 6. Phlebitis was 21.7% and mainly at grade 1 or 2 due to side effects of oxaliplatin and fluoracil. Diarrhea accounted for 1.9%, mainly at grade 1 and that was just transient. Grade 1 or 2 stomatitis and epigastric pain accounted for 1.9% and 0.9%, respectively. All of these symptoms diminished and disappeared at the end of treatment.

Toxicity on the digestive system, liver and kidney

Granulocytopenia: in this study, granulocytopenia accounted for 42.4% including 6.6% grade 3 or 4 granulocytopenia. Most of patients in grade 1 or 2 continued the treatment after 1 week of self - recovery. Patients with grade 3 or 4 granulocytopenia often took granulocyte colony-stimulating factor Filgrastim, white blood cells will increase again after 2-3 days. In the study, fever with neutropenia accounted for 1.8%; Patients had to use drugs to increase the degree of leukocytosis and broad - spectrum antibiotics administered via intravenous for 5-7 days. Thrombocytopenia accounted for 28.2% including 4.7% of grade 3 or 4 thrombocytopenia. Most of patients in grade 1 or 2 recovered themselves. A small number of patients who experienced grade 3 or 4 thrombocytopenia had to take platelet transfusion. Grade 1 or 2 reduced hemoglobin was accounted in 21.7% of patients, patients usually self-recovered without taking stimulating red blood cells drugs. 17.9% of the patients experienced grade 1 or 2 elevated liver enzymes of GOT-GPT; mainly mild, patients self-recovered. Elevated creatinine and urea levels were rare, mainly mild, grade 1 or 2 elevated creatinine in this study was accounted for 15.1%.

Study conducted by Andre T (2004) on 1,118 patients with stage II, III colon cancer who received adjuvant treatment of FOLFOX4 regimen reported grade 3 or 4 granulocytopenia (78.9%,), febrile neutropenia (1.8%), grade 3 or 4 thrombocytopenia (77.4%), vomiting (73.7%), diarrhea (56.3% including grade 3 or 4 diarrhea of 10.8%).

Tran Nguyen Bao's study on chemotherapy treatment of FOLFOX4 regimen on patients with colon cancer noted some adverse events such as neurotoxicity 39.2%, vomiting and nausea 34.8%, diarrhea 19.6% (grade 3 diarrhea accounted for 2.2%, no presence of grade 4 diarrhea), granulocytopenia 23.9% (grade 3 accounted for 2.2%, no presence of grade 4) and thrombocytopenia 4.3%.

CONCLUSION

In this study, 106 patients with stage III colon cancer who had undergone radical surgery and treated with adjuvant chemotherapy using

FOLFOX4 regimen at Vietnam National Cancer Hospital were recoded from January 2008 to Decemeb 2009 follow up January 2014. Data were collected and analyzed for the following results.

1. Treatment results and prognostic factors for FOLFOX4 regimens

- Adjuvant chemotherapy using FOLOFOX4 regimen in patients with stage III colon cancer improved disease-free survival (DFS). The 3 - year DFS was 73.6%, the average DFS time was 36.9 months; 5-year overall survival rate was 74.5% and the average overall survival time was 59.2 months.

- The 5-year OS of patients with stage IIIa, IIIb and IIIc was 84.8%, 71.8% and 57.1%, respectively (p=0.049). The DFS after 3 years of patients with stage IIIa, IIIb and IIIc was 89.1%, 69,2% and 47.6%, respectively (p=0.001). The OS and DFS in different stage were considered statistically significant difference ($p<0.05$). Patients with stage IIIA colon cancer showed better prognosis than those with stage IIB and stage IIC disease.

- Prognostic factors. Analysis of each individual prognostic factors showed that disease stage, status of lymph node metastasis, depth of invasion and type of pathological anatomy had significant effects on the patients' survival time. Multivariate analysis revealed the depth of tumor invasion and status of lymph node metastasis as the two independent prognostic factors significantly correlated with patient survival, with pronostic value.

3. Unwanted side effects

The toxicity of FOLFOX-4 chemotherapy was acceptable. Toxicities were observed in 42.4% of the patients, most common ones was grade 1 or 2, only 13.1% was seen in grade 3 or 4. Severe hematological toxicities included grade 3 or 4 granulocytopenia (6.6%,), febrile neutropenia (1.8%), grade 3 or 4 neutropenia (4.7%.). The incidence rates of grade 1 or 2 toxicity of liver and kidney functions were reported to be 19.7% và 15.1% respectively, patients recovered during the treatment. Gastrointestinal, neurological, and cutaneous toxicities were mainly mild: vomiting and nausea 70.8%, peripheral neurotoxicity 21.7%, hand - food syndrome 54.7% . These symptoms gradually decreases at the end of treatment.

RECOMMENDATIONS

The study shows that chemotherapy of FOLFOX4 regimen yielded encouraging results with high rate of survival and longer survival time, less toxicity, which further confirmed the role of adjuvant chemotherapy of FOLFOX4 regimen after colon cancer surgery in Vietnamese patients, especially on stage III patients who had undergone radical surgery. Through this study, following recommendations are made :

The FOLFOX4 regimen is indicated for routine treatment for all patients in stage III whose surgery does not get a minimum of 12 lymph nodes for examination, toxicities can be acceptable, however, common side effects such as thrombocytopenia when using oxaliplatin, especially during the last cycles should be noted.