

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là một trong những loại ung thư mắc hàng đầu ở Việt Nam cũng như trên toàn thế giới. Theo thống kê của tổ chức ghi nhận ung thư toàn cầu (Globocan 2012), trên thế giới mỗi năm ước tính có 1.361.000 bệnh nhân mới mắc và 694.000 bệnh nhân chết do ung thư đại trực tràng, tỉ xuất mắc và tử vong đứng hàng thứ 3 trong các bệnh ung thư [1].

Chẩn đoán ung thư đại tràng, hiện nay có những tiến bộ đáng kể. Sự phát triển nhanh chóng của các kỹ thuật hiện đại như nội soi bằng ống soi mềm, chụp cắt lớp vi tính (CT Scan), chụp cộng hưởng từ (MRI), PET và các xét nghiệm sinh học... đã làm cho việc chẩn đoán giai đoạn và các yếu tố tiên lượng được chính xác hơn [2].

Điều trị ung thư đại tràng phẫu thuật vẫn là phương pháp chính để lấy bỏ khối u nguyên phát và vét hạch vùng. Tuy nhiên phẫu thuật là biện pháp điều trị tại chỗ tại vùng, để ngăn chặn sự tái phát lan tràn, di căn xa cần phải điều trị toàn thân. Đối với ung thư đại tràng sau phẫu thuật nếu không điều trị hỗ trợ thì gần phân nửa trường hợp sẽ bị tái phát và di căn, đặc biệt là nhóm có di căn hạch [3]. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng chứng minh được lợi ích của hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật đối với ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III [4]. Nhiều nghiên cứu đa trung tâm tiến hành thử nghiệm điều trị hóa chất hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II, nhằm xác định vai trò của hóa trị liệu và tìm ra các phác đồ thích hợp cho điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II [5]. Thử nghiệm QUASAR, sử dụng phác đồ FUFA đã khẳng định lợi ích của hóa trị hỗ trợ trong điều trị UTĐT giai đoạn II, đặc biệt nhóm các bệnh nhân có nguy cơ cao như: u có độ mô học độ 3-4, có tắc hoặc thủng ruột trong lúc phẫu thuật, u T4, u xâm lấn mạch lympho, mạch máu, phẫu thuật vét được ít hơn 12 hạch làm xét nghiệm mô bệnh học [6].

Thử nghiệm lâm sàng MOSAIC, so sánh hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX với phác đồ FUFA trên bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III, kết quả sống thêm không bệnh 3 năm là 78,2% (FOLFOX) và 72,9% (FUFA),  $p=0,002$  [7]. Capecitabine là tiền chất của fluorouracil dùng đường uống được chứng minh có hiệu quả tương đương với phác đồ FUFA trong điều trị ung thư đại tràng [8]. Nhiều nghiên cứu so sánh phác đồ hóa trị triệu chứng XELOX với FOLFOX trên bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn tiến xa cho thấy hiệu quả của phác đồ XELOX tương đương với FOLFOX và ít độc tính hơn [9],[10],[11]. Thử nghiệm lâm sàng NO16968, so sánh hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX với phác đồ FUFA trên bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III, kết quả sống thêm không bệnh 3 năm là 70,9% (XELOX) và 66,5% (FUFA),  $p=0,0045$  [12].

Hiện nay, tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ, Bệnh viện K cũng như một số cơ sở chuyên khoa ung thư khác đã sử dụng phác đồ XELOX điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III nhưng chưa có công trình nào nghiên cứu về kết quả cũng như tác dụng không mong muốn của phác đồ này.

Thực hiện công trình này nhằm đánh giá kết quả và độc tính của phác đồ XELOX trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III nhằm các mục tiêu:

### **MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU**

- 1. Đánh giá kết quả và tác dụng không mong muốn của phác đồ XELOX trong điều trị hỗ trợ ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III.*
- 2. Tìm hiểu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị phác đồ trên.*

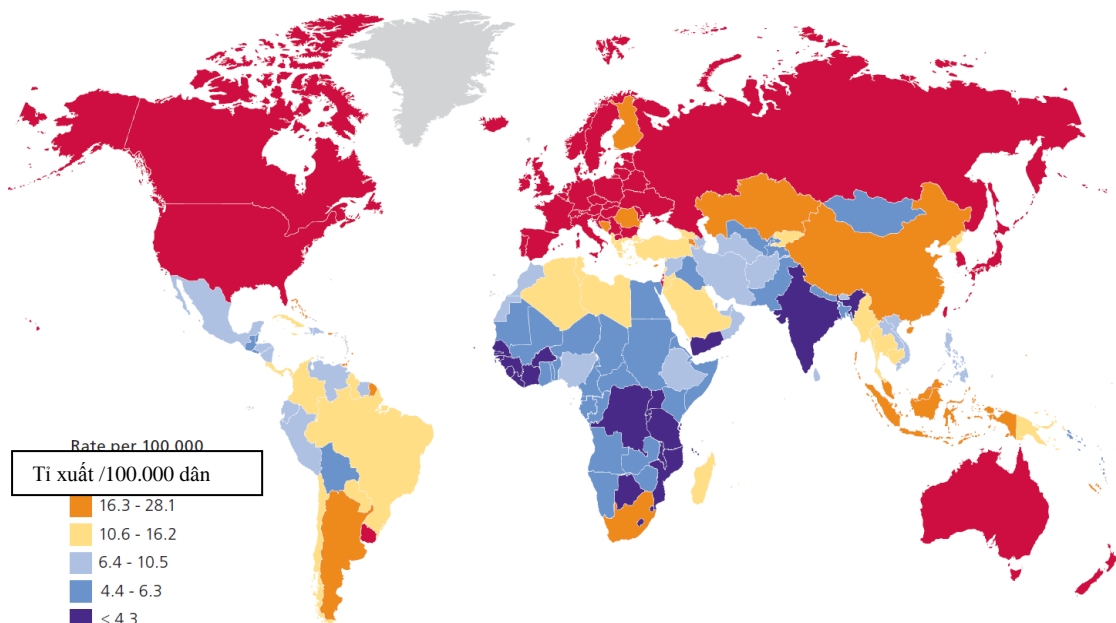
## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. DỊCH TỄ HỌC VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong những loại ung thư mắc hàng đầu ở Việt Nam cũng như trên toàn thế giới, phần lớn xảy ra ở các nước phát triển, trong đó tỉ lệ mắc cao nhất ở Australia, New Zealand, các nước Châu Âu và Bắc Mỹ. Tỉ lệ thấp nhất ở Tây Phi, các nước ở Châu Mỹ La Tinh, Đông Á, Đông Nam Á có tỉ lệ mắc trung bình. UTĐTT nam mắc cao hơn nữ, tỉ lệ nam/nữ 1,4/1. Tại Mỹ, năm 2014 ước có 136.830 bệnh nhân UTĐTT mới mắc, 50.310 bệnh nhân chết do căn bệnh này [13]. Ở Việt nam, theo số liệu công bố của tổ chức ghi nhận ung thư toàn cầu, mỗi năm Việt Nam có 8.768 bệnh nhân mắc mới, 5.976 bệnh nhân chết do bệnh ung thư đại trực tràng [1].

Ở Việt Nam, theo ghi nhận ung thư 6 vùng trong cả nước, UTĐTT mắc hàng thứ 3 ở nam và thứ 6 ở nữ [14]. Tại Cần Thơ, ghi nhận ung thư năm 2005-2011, UTĐTT mắc đứng hàng thứ 2 ở nam và thứ 4 ở nữ [15].



**Hình 1.1: Bản đồ phân bố tỉ xuất ung thư đại-trực tràng trên toàn thế giới**

“Nguồn: Thống kê của IARC – 2012” [1]

Có nhiều yếu tố khác nhau tác động đến quá trình chuyển dạng từ niêm mạc bình thường trở thành ác tính. Trong đó, môi trường và di truyền là các yếu tố đóng vai trò quan trọng [2].

### **1.1.1. Pôlíp**

Nguy cơ ác tính tương quan thuận với kích thước và mức độ dị sản của pôlíp. Những pôlíp nhỏ (<1cm) rất hiếm khi tiến triển thành ác tính, trong khi đó nguy cơ này tăng gấp 2,5-4 lần nếu pôlíp >1cm và 5-7 lần nếu bệnh nhân có nhiều pôlíp. Thời gian tiến triển thành ác tính đối với dị sản nặng là 3,5 năm và tăng sản không điển hình là 11,5 năm. Do đó, tất cả các pôlíp mới phát hiện nên được lấy trọn và theo dõi liên tục nhằm phát hiện những pôlíp còn sót hoặc mới hình thành.

### **1.1.2. Chế độ ăn**

Các chế độ ăn giàu chất béo, nhiều năng lượng, ít chất xơ dường như làm tăng nguy cơ mắc bệnh. Việc bổ sung calci và sử dụng thường xuyên aspirin có thể làm giảm khả năng xuất hiện pôlíp và UTĐTT. Các vitamin A, C, D và E không ngăn ngừa sự hình thành pôlíp.

### **1.1.3. Những bệnh lý viêm loét đường ruột**

- **Viêm loét đại tràng:** Khoảng 1% bệnh nhân UTĐTT có tiền căn viêm loét đại tràng mạn tính. Nguy cơ mắc bệnh tỉ lệ nghịch với thời gian khởi phát và tỉ lệ thuận với mức độ lan rộng và thời gian mắc bệnh. Nguy cơ tích lũy là 2% sau 10 năm, 8% sau 20 năm và 18% sau 30 năm.

- **Bệnh Crohn:** Bệnh Crohn cũng là yếu tố nguy cơ mắc bệnh UTĐTT, khả năng mắc bệnh tăng từ 1,5-2 lần.

### **1.1.4. Yếu tố cơ địa**

- **Tiền căn gia đình:** Khoảng 15% các trường hợp UTĐTT có người thân thuộc môi quan hệ thứ nhất bị bệnh UTĐTT, những người này có nguy cơ mắc bệnh tăng gấp 2 lần so với người bình thường.

- **Những thay đổi về gen:** Những rối loạn về gen do di truyền hoặc mắc

phải có thể khởi phát quá trình chuyển dạng ác tính của niêm mạc đại tràng. Phần lớn liên quan đến đột biến điểm trên họ gen K-ras.

#### **1.1.5. Hai hội chứng di truyền thường gặp**

Trong UTĐTT hai hội chứng di truyền thường được đề cập nhiều nhất là: hội chứng đa pólíp có tính gia đình và hội chứng UTĐTT không pólíp di truyền.

- **Hội chứng đa pólíp có tính gia đình:** đột biến xảy ra tại dòng gen thuộc họ APC (adenomatous polyposis coli) trên nhiễm sắc thể 5q21. Bệnh biểu hiện vào tuổi dậy thì hoặc thiếu niên với hàng trăm đến hàng ngàn pólíp đại - trực tràng. Triệu chứng thường gặp nhất gồm có đi cầu phân đen hoặc ra máu (80%), tiêu chảy (70%). Khoảng 65% trường hợp đã tiến triển thành ung thư khi có triệu chứng với độ tuổi trung bình là 39.

- **Hội chứng UTĐTT không pólíp di truyền:** phần lớn trường hợp có đột biến của một trong ba gen hMSH2, hMLH1 và hMSH6. Ngoài đại tràng và nội mạc tử cung, có 4 vị trí ung thư khác cũng thường gặp là dạ dày, buồng trứng, ruột non, thận và niệu quản. Nguy cơ mắc UTĐT từ 70-90% và nội mạc tử cung từ 30-60%. Việc xác định các đối tượng có nguy cơ mắc phải hội chứng này được dựa theo tiêu chuẩn Bethesda cải biên năm 2004 [2].

#### **1.1.6. Những yếu tố khác**

- **Hút thuốc và uống rượu:** có mối tương quan thuận với pólíp tuyến đại tràng cũng như UTĐT.

- **Nghề nghiệp:** tiếp xúc thường xuyên với Amiăng làm tăng tỉ xuất UTĐTT lên 1,5-2 lần. Ngoài ra người ta cũng ghi nhận tỉ lệ mắc bệnh gia tăng ở những công nhân trong ngành công nghiệp cao su, thuộc da và dệt [2].

#### **1.1.7. Sinh bệnh học ung thư đại trực tràng**

Trong những năm gần đây những nghiên cứu về gen và ung thư đã có tiến bộ lớn mở ra một hướng chẩn đoán và điều trị mới đầy hứa hẹn. Quá trình sinh bệnh ung thư liên quan chặt chẽ đến tổn thương 2 nhóm gen: gen sinh ung thư (oncogenes) và gen kháng ung thư (suppressor). Hai loại gen này bình thường trong tế bào đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát quá

trình sinh sản tế bào, sự biệt hoá tế bào và quá trình chết theo chương trình của tế bào (apoptosis), nhằm giúp cho sự ổn định sinh học của cơ thể. Trong đó các gen sinh ung thư, kiểm soát theo hướng tích cực, mã hoá những Protein truyền những tín hiệu phân bào. Khi các gen này bị tổn thương như bị đột biến sẽ truyền tín hiệu phân bào sai lạc mà cơ thể không kiểm soát được, dẫn đến sinh bệnh ung thư. Trái với các gen sinh ung thư, các gen kháng ung thư, mã hoá cho những Protein kiểm soát phân bào theo hướng ức chế, làm chu kỳ phân bào bị dừng ở một pha, thường ở pha G<sub>1</sub>, các gen kháng ung thư còn có chức năng làm biệt hoá tế bào, hoặc mã hoá tế bào chết theo chương trình, khi các gen kháng ung thư bị bất hoạt do đột biến sẽ làm biến đổi tế bào lành thành tế bào ác tính [16].

- ***Gen sinh ung thư (oncogenes) :***

***Gen RAS:*** Gia đình gen ras gồm 3 loại K-ras, N-ras, H-ras. Ras là một loại gen sinh ung thư nằm ở nhiễm sắc thể 12, 13, nó mã hoá cho một loại protein G, có chức năng điều hòa đường truyền tín hiệu phân bào. Nhưng khi nó bị đột biến, nó mất khả năng kiểm soát sự phân bào, dẫn đến tế bào phân chia liên tục vô độ dẫn đến ung thư. Nhiều nghiên cứu cho thấy khoảng 50% các u tuyến kích thước hơn 1cm và những ung thư biểu mô sớm có đột biến gen ras khi xét nghiệm. Với sự tiến bộ nhanh chóng của sinh học phân tử, xét nghiệm tìm gen ras đột biến trở thành một xét nghiệm sàng lọc mới cho ung thư đại trực tràng [16].

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

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

Đây là gen đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển sớm của ung thư đại trực tràng. Người ta tìm thấy có đột biến 80% gen APC ở các khối ung thư đại trực tràng. Gen apc là một gen kháng ung thư nằm trên cánh tay dài của nhiễm sắc thể số 5 (5q21). Gen apc mã hoá một loại protein có chức năng

làm kết dính giữa các tế bào, đột biến gen *apc*, gặp trong bệnh đa polip đại trực tràng tính chất gia đình, trong các u tuyến và ung thư đại trực tràng không di truyền. Ngày nay, xét nghiệm di truyền tìm gen APC đột biến được chỉ định cho các thành viên trong gia đình của bệnh nhân đa polip đại trực tràng mang tính chất gia đình để chẩn đoán sớm bệnh [2].

#### **+ Gen P53**

Gen P53 là gen kháng ung thư nằm ở cánh tay ngắn của nhiễm sắc thể 17. Khi gen P53 hoạt động bình thường nó giữ sự phát triển tế bào trong giới hạn bao gồm hãm chu kỳ tế bào, tạo điều kiện cho việc sửa chữa DNA, chết theo chương trình, sự già của tế bào, sự biệt hóa tế bào...do vậy người ta coi gen P53 như một bảo vệ cho bộ gen phát triển bình thường. Các nghiên cứu cho thấy hầu hết ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn có đột biến gen P53, tỉ lệ đột biến gen P 53 chiếm 70-75%. Sự bất hoạt của gen P53 là một yếu tố tiên lượng xấu của bệnh.

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

Gen DCC là một loại gen kháng ung thư nằm ở cánh tay dài của nhiễm sắc thể 18, gặp phổ biến ở 73% ung thư đại trực tràng, 47% các u tuyến lớn ung thư hóa. Một số nghiên cứu cho thấy ung thư đại trực tràng có tổn thương đột biến gen DCC có liên quan bệnh ở giai đoạn muộn, tiến triển, di căn xa tiên lượng xấu. Một nghiên cứu khác chỉ ra gen DCC có vai trò tiên lượng, các ung thư đại tràng giai đoạn sớm giai đoạn II, nếu có mất gen DCC thì sẽ có hiệu quả nếu bệnh nhân được điều trị hóa chất hỗ trợ [16].

#### **+ Gene SMAD4 và SMAD2.**

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

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

Gen sửa chữa ghép cặp (MMR) có trách nhiệm sửa chữa các cặp nucleotide sai xảy ra trong quá trình sao chép ADN. Sự đột biến một trong các gen sửa chữa ghép cặp (MMR) xảy ra ở phần lớn anh em họ hàng những bệnh nhân ung thư đại trực tràng di truyền không phải đa polyp (HNPCC), tuy nhiên nó cũng xảy ra ở 15% các trường hợp ung thư đại trực tràng không di truyền. Các tế bào có các gen sửa chữa ghép cặp bị đột biến trong bộ gen, sẽ liên tục được sao chép hàng chục đến hàng trăm lần, nó sẽ tạo ra một bộ gen mới được gọi là microsatellite instability (MSI). Quá trình sinh bệnh ung thư đại trực tràng trải qua nhiều giai đoạn liên quan đến tổn thương nhiều gen [16].

## **1.2. CHẨN ĐOÁN**

### **1.2.1. Lâm sàng**

Triệu chứng thay đổi tùy theo vị trí của u. Biểu hiện thường gặp nhất của những u ở đại tràng phải là khó chịu nhẹ ở vùng bụng, một khối ở bụng, hay thiếu máu dạng thiếu sắt. Đôi khi sút cân là triệu chứng duy nhất. Những tổn thương ở đại tràng bên trái thường là rối loạn đi cầu, triệu chứng nghẹt ruột, hay đi tiêu có máu trong phân. Biểu hiện cấp cứu như tắc ruột (18% trường hợp) hay thủng ruột (7% trường hợp) cũng thường xảy ra. Trong ung thư trực tràng thường có hội chứng kiết lỵ, tiêu phân đàm máu kèm mót rặn. Tuy nhiên đây là những triệu chứng không đặc hiệu, có thể gặp trong những bệnh lý lành tính như viêm loét đại trực tràng, trĩ... nên mọi trường hợp nghi ngờ cần được xác định chính xác bằng giải phẫu bệnh trước khi tiến hành điều trị triệt để [17], [18].

### **1.2.2. Cận lâm sàng**

Bệnh nhân UTĐTT thường có biểu hiện thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ do tình trạng chảy máu rỉ rả. Chức năng gan ít khi bị ảnh hưởng trừ những trường hợp giai đoạn muộn, bệnh di căn gan nhiều ổ.



Nội soi kèm sinh thiết là xét nghiệm bắt buộc phải thực hiện. Trong trường hợp không thể nội soi đánh giá toàn bộ khung đại tràng do tắc, nguy cơ thủng ruột thì phải thực hiện lại sau khi phẫu thuật cắt đoạn đại tràng nhằm tránh bỏ sót một ung thư nguyên phát thứ hai.

X quang đại tràng cản quang hoặc đôi quang kép cho một cách nhìn tổng thể toàn bộ khung đại tràng cũng như phát hiện những trường hợp dò từ u qua đoạn đại tràng hoặc ruột non khác.

Siêu âm bụng, X quang phổi, chụp cắt lớp vi tính (CT Scan), chụp cộng hưởng từ (MRI)... là các xét nghiệm bổ trợ nhằm đánh giá tình trạng lan tràn của ung thư [19],[20].

CEA (Carcinoembryonic Antigen) là xét nghiệm thường được dùng trong UTĐTT. Tuy nhiên CEA có tính đặc hiệu tương đối và có độ nhạy không cao, đặc biệt là các trường hợp giai đoạn sớm. Khi UTĐTT còn khu trú tại chỗ, CEA tăng không quá 25% các trường hợp, khi bệnh có di căn hạch vùng khoảng 50-60% trường hợp có lượng CEA tăng cao, và tăng đến 75% trường hợp nếu bệnh có di căn xa [2]. Vì vậy CEA không được dùng để tầm soát hoặc chẩn đoán. Sau phẫu thuật triệt để, nồng độ CEA thường trở về bình thường sau 4-6 tuần. Đây là một dấu hiệu có giá trị theo dõi tình trạng tái phát của bệnh.

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

#### ***1.2.3.1. Phân loại mô bệnh học***

Phân loại mô bệnh học các khối u nói chung, ung thư nói riêng là bắt buộc trước khi các bác sĩ tiến hành điều trị. Có nhiều tiên bộ vượt bậc trong hiểu biết về ung thư đường tiêu hóa, bao gồm cả các kiến thức mới về gen học, sinh học phân tử và ứng dụng điều trị trúng đích. Năm 2010, Tổ chức y tế thế giới (WHO) đã xuất bản phân loại u đường tiêu hóa cập nhật mới nhất [21].

Việc phân loại WHO mới của các khối u của hệ thống tiêu hóa không chỉ định nghĩa lại về mặt chẩn đoán phổ biến, chẳng hạn như ung thư biểu mô và

loạn sản mà còn giới thiệu những thay đổi trong danh mục và chẩn đoán các khối u đại trực tràng rất quan trọng trong thực tế hàng ngày. Những thay đổi trong danh mục và phân loại bao gồm việc giới thiệu ung thư tuyến răng cưa, ung thư biểu mô trứng cá dạng sàng và vi ung thư nhú như một phân nhóm mô học riêng biệt mới về ung thư đại trực tràng. Việc xác định độ mô học của ung thư tế bào nhẵn trước đây luôn được xếp loại G3 (độ cao), bây giờ phụ thuộc vào sự bất ổn microsatellite (MSI). Sự hiện diện nhiều (cao) của MSI (MSI-H) có tiên lượng tốt hơn so với không có MSI. Như vậy, phân tích của sự bất ổn microsatellite qua hóa mô miễn dịch hoặc phân tích theo chiều dài mảnh sinh thiết phải được ghi trong chẩn đoán mô bệnh học khối u [21].

### **Phân loại u đường tiêu hóa theo WHO 2010**

#### *Ung thư biểu mô*

Ung thư biểu mô tuyến NOS

Ung thư biểu mô tuyến trứng cá dạng sàng

Ung thư biểu mô tủy

Ung thư vi nhú

Ung thư biểu mô dạng keo

Ung thư biểu mô tuyến răng cưa

Ung thư tế bào nhẵn

Ung thư biểu mô tuyến vảy

Ung thư biểu mô tế bào hình thoi, NOS

Ung thư biểu mô vảy, NOS

Ung thư biểu mô không biệt hóa

#### *U thần kinh nội tiết*

U thần kinh nội tiết G1/ Carcinoid

U thần kinh nội tiết G2

Ung thư thần kinh nội tiết, NOS

Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn

Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào nhỏ

Hỗn hợp ung thư biểu mô tuyến thần kinh nội tiết

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

*U trung mô*

*U lympho*

### **1.2.3.2. Giải phẫu bệnh**

#### **1.2.3.2.1. Ung thư biểu mô tuyến không có ghi chú đặc biệt (NOS)**

Typ ung thư biểu mô tuyến chiếm khoảng 98% tổng số các typ mô học ung thư đại tràng.

##### **- Đại thể:**

+ Các ung thư biểu mô tuyến đại tràng có dạng nhú giống san hô, hình khuyên bao quanh chu vi đại tràng hoặc nổi cao lên bề mặt biểu mô hoặc loét.

+ Khối u thường đơn độc.

+ Trong trường hợp nhiều u (nhiều hơn 2 u tại thời điểm chẩn đoán hoặc u nhiều múi) thường gặp ở bệnh nhân có tiền sử ung thư đại tràng, có liên quan đến hội chứng viêm ruột hoặc hội chứng gia đình.

+ Có thể có thấy màng nhầy trên bề mặt.

##### **- Vi thể:**

Ung thư biểu mô tuyến xuất phát từ các tế bào biểu mô phủ hoặc các tế bào tuyến dưới niêm mạc. Các tế bào u, điển hình sắp xếp thành ống tuyến với các hình thái và kích cỡ khác nhau, tùy thuộc vào mức độ biệt hóa. Các ung thư biệt hóa cao thường thấy các cấu trúc ống tuyến điển hình, các ung thư biệt hóa thấp thường có các cấu trúc tuyến không điển hình (méo mó hay chỉ gọi hình ống tuyến). Các tế bào u mất cực tính, nhân tế bào lớn, tỉ lệ nhân/bào tương tăng cao, chất nhiễm sắc thô, ưa kiềm, hạt nhân to, rõ, có thể thấy nhân chia không điển hình. Mức độ biệt hóa của tế bào u phụ thuộc vào độ mô học của u.

Độ mô học càng cao, tính bất thường và tỉ lệ nhân chia càng rõ/ càng nhiều. Mô đệm tăng sinh xơ, xâm nhập các tế bào viêm một nhân.

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

#### ***1.2.3.2.2. Ung thư biểu mô tuyến trứng cá dạng sàng***

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

#### ***1.2.3.2.3. Ung thư biểu mô dạng keo***

Đây là một typ đặc biệt của ung thư đại trực tràng được xác định bằng > 50% diện tích mô u chứa chất nhầy ngoại bào. Những mô u có < 50% diện tích mô u chứa chất nhầy ngoại bào được xếp vào typ ung thư biểu mô tuyến không có ghi chú đặc biệt. Ung thư biểu mô tuyến dạng keo thường cho thấy cấu trúc tuyến lớn với hồ bơi của chất nhầy ngoại bào. Một số tế bào nhẵn cũng có thể được tìm thấy. Tiên lượng của ung thư tuyến dạng keo so với ung thư tuyến thông thường đã gây tranh cãi giữa các nghiên cứu khác nhau. Nhiều loại ung thư nhầy xảy ra ở những bệnh nhân có di truyền ung thư đại trực tràng không đa pôlíp hoặc hội chứng Lynch và do đó đại diện cho MSI độ cao (MSI-H). Những khối u này được dự kiến sẽ điều trị như một ung thư độ thấp.

#### ***1.2.3.2.4. Ung thư biểu mô tửy***

Đây là typ ung thư cũng được gọi là thứ typ của ung thư biểu mô không biệt hóa. U chiếm <1% các typ ung thư biểu mô đại tràng. Thường gặp ở phụ nữ lớn tuổi, ở khung đại tràng phải, ít di căn hạch.

- **Đại thể:** khối u lớn, xâm nhập tới các cơ quan kế cận.

- **Vi thể:** mô u thường có mẫu phát triển dạng đám tế bào, dạng cơ quan, không thấy cấu trúc ống hay tuyến và không thấy sản xuất chất nhầy. Các tế bào u tương đối đồng nhất, ưa eosin hình tròn hay đa diện, lượng bào tương vừa phải, hạt nhân nhỏ, nhiều nhân chia. Vùng ngoại vi tế bào u thường xâm nhập rất nhiều lympho bào. Mô u không bộc lộ các dấu ấn thần kinh nội tiết. Typ này khó phân biệt với loại ung thư biểu mô không biệt hóa, ung thư biểu mô thể tủy có liên quan hội chứng MSI và hội chứng ung thư đại trực tràng di truyền không đa pôlíp.

#### ***1.2.3.2.5. Ung thư biểu mô tế bào nhẵn***

Typ ung thư tế bào nhẵn chiếm khoảng 1% ung thư đại tràng, thường gặp ở bệnh nhân trẻ. Hay di căn hạch, màng bụng, gây cổ chướng, ít di căn gan. Thường gặp ở giai đoạn muộn, tiên lượng xấu.

- **Đại thể:** u có thể có nguồn gốc từ các pôlíp răng cưa, thường phẳng và nội soi không dễ thấy. Tổn thương hay gặp ở đại tràng phải.

- **Vi thể:** mô u thấy tăng trưởng khuếch tán của các tế bào nhẵn ấn (> 50% tổng số tế bào khối u) có ít hình cấu trúc tuyến. Các tế bào nhân hình tròn, bào tương rộng, chứa nhiều chất nhầy, đẩy nhân ra sát màng bào tương trong giống chiếc nhẫn dính mặt đá. Hình thái vi thể giống typ tế bào nhẵn ở dạ dày, vú hay phổi.

#### ***1.2.3.2.6. Ung thư tế bào nhỏ***

Chiếm <1% tổng số ung thư đại trực tràng. Thông thường gặp ở đại tràng phải hoặc trực tràng, khoảng 30% phát sinh từ hoặc u tuyến nhú nhưng mao. Tuổi trung bình của bệnh nhân khoảng 63, tiên lượng kém do di căn sớm đến hạch và gan, đáp ứng kém với điều trị. Khoảng 70% bệnh nhân tử vong trong vòng 5 tháng.

Chẩn đoán chọc hút kim nhỏ (FNA) từ các di căn có thể chẩn đoán bệnh trước khi phát hiện u nguyên phát.

Cấu trúc mô u giống như ung thư tế bào nhỏ của phổi. Mô u gồm các đám, ổ tế bào tròn nhỏ hay bầu dục, không đa hình thái với nhân tăng sắc, hạt nhân nhỏ, nhiều nhân chia, nhiều hoại tử u và các tế bào hình đậu ở phía ngoại vi. Có thể thấy cấu trúc tuyến hiện diện 30-40%.

#### ***1.2.3.2.7. Ung thư vảy***

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

#### ***1.2.3.2.8. U carcinoid***

Hay gặp ở trực tràng, tỉ lệ u carcinoid tại Hoa Kỳ là 1/50 trường hợp ung thư tuyến. Hiếm khi có tính gia đình, thời gian sống thêm 5 năm >90%.

- **Đại thể:** u thường có kích thước <5mm, hình tròn và không loét.

- **Vi thể:** hiếm khi thấy chất nhầy hoặc hình ảnh bất thực sản. Các tế bào u xếp xếp thành đảo, bè hay các đám đơn dạng với bào tương sáng hồng nhạt, nhân nhỏ, hạt nhân nhỏ, ít hoạt động phân bào.

#### ***1.2.3.2.9. Ung thư thần kinh nội tiết***

Nhóm này không bao gồm u carcinoid và ung thư tế bào nhỏ. U hiếm gặp, độ ác tính cao, thường ở giai đoạn muộn tại thời điểm chẩn đoán. Có thể gặp u thần kinh nội tiết hỗn hợp với ung thư biểu mô.

- **Vi thể:** mô u có cấu trúc dạng cơ quan. Tế bào u lớn hơn loại tế bào nhỏ. Tế bào u có nhân đa hình rõ, tăng sắc, hạt nhân lớn, nhiều nhân chia và hoại tử. Tế bào u dương tính với các dấu ấn thần kinh nội tiết.

#### ***1.2.3.3. Độ biệt hóa tế bào***

\* Phân loại độ biệt hoá theo Dukes

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

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

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

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

#### **1.2.4. Diễn tiến tự nhiên**

Mặc dù tất cả UT biểu mô đại trực tràng đều khởi đầu bằng UT biểu mô tại chỗ, nhưng khi được phát hiện, đều có hình thái của một trong hai dạng sau đây:

*UT biểu mô của đại tràng trái:* tổn thương ban đầu có dạng nốt nhỏ gồ cao hoặc dạng pólíp. Nốt này lớn dần thành một mảng phẳng, lan rộng thành vòng trong vách ruột (thời gian ước tính để tổn thương lan hết một vòng chu vi lòng ruột là 1 đến 2 năm), nhưng là tổn thương nông, ăn lan rất chậm vào các lớp sâu. Dần dần, tổn thương vòng bị loét ở giữa, xâm nhập mạch máu trong vách. Điển hình, tổn thương hoàn toàn sẽ có dạng vòng siết ăn cứng vách ruột, làm hẹp lòng ruột kèm loét rộng ở giữa, gây nghẹt ruột. Một số trường hợp, tổn thương có dạng hơi gồ lên trong lòng ruột, xâm nhập vách ruột kèm loét nhỏ ở niêm mạc.

*UT biểu mô của đại tràng phải:* tổn thương ban đầu có nốt nhỏ gồ cao như tổn thương ở đại tràng trái. Nhưng khi tổn thương phát triển, to dần, sùi lên thành khối dạng bông cải hoặc dạng mảng rộng có nhú chồi vào trong lòng ruột. Hiếm khi có dạng mảng, dạng loét hoặc dạng vòng ăn cứng.

Theo Roediger W.E.W, UTĐT lan tràn trong thành ruột, khắp chu vi của

lòng ruột, tiếp theo đó là dính hay xâm lấn các cấu trúc lân cận, theo các đường lymphô đến các hạch lymphô cạnh đại tràng và sau đó đến các hạch lymphô đi kèm mạch máu, và bằng thuyên tắc tĩnh mạch vùng để về gan, di căn xa thường xảy ra ở gan và phổi, sau đó đến tuyến thượng thận, buồng trứng và xương, di căn não thường hiếm gặp [17].

### **1.2.5. Xếp giai đoạn**

Xếp hạng theo Dukes (1932) và Astler-Coller (1954), Modified Astler-Coller có nhiều hạn chế do không đánh giá đủ mức độ, số lượng hạch di căn. Hiện nay, các nhà ung thư học áp dụng hệ thống xếp giai đoạn TNM của AJCC/UICC để thống nhất trong việc trao đổi thông tin, còn những hệ thống phân loại khác được sử dụng để hiểu ý nghĩa của các nghiên cứu trước đây.

#### **Xếp hạng lâm sàng TNM theo AJCC 2010 [22]**

##### **T: U nguyên phát.**

Tx: U nguyên phát không đánh giá được.

T0: Không có bằng chứng của u nguyên phát.

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

T1: U xâm lấn lớp dưới niêm.

T2: U xâm lấn đến lớp cơ thành ruột

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

T4a: U xâm lấn ra tới bề mặt thanh mạc

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

##### **N: Di căn hạch bạch huyết**

Nx: Hạch vùng không thể đánh giá được.

N0: Không có hạch vùng bị di căn.

N1: Có 1-3 hạch di căn.



N1a: 1 hạch di căn

N1b: 2-3 hạch di căn

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

N2: Có  $\geq 4$  hạch di căn.

N2a: Di căn 4-6 hạch

N2b: Di căn  $\geq 7$  hạch

### **M: Di căn xa**

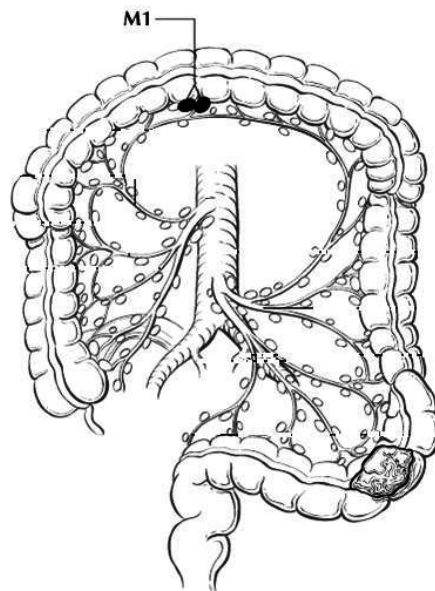
Mx: Sự hiện diện của di căn xa không thể đánh giá được.

M0: Không có di căn xa.

M1: Có di căn xa.

M1a: Di căn 1 cơ quan hoặc vị trí

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



**Hình 1.2: Xếp hạng lâm sàng di căn xa.**

“Nguồn: AJCC Cancer Staging Atlas”[22]

**Bảng 1.1: Xếp giai đoạn lâm sàng theo AJCC 2010 [22]**

<b>Giai đoạn</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	
IIIB	T3,T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	
	T1-T2	N2b	
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	
	T4b	N1,N2	
IVA	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1a
IVB	Bất kỳ T	Bất kỳ T	M1b

### **1.3. ĐIỀU TRỊ**

#### **1.3.1. Phẫu thuật**

Cho đến nay phẫu thuật cắt đại tràng vẫn là phương pháp điều trị hiệu quả nhất để điều trị khối UTĐT. Mặc dù đã được “cắt đại tràng triệt căn” nhưng vẫn có khoảng 50% trường hợp sẽ bị tái phát và di căn sau phẫu thuật. Một số chi tiết về kỹ thuật mổ gần đây đã được ghi nhận là các yếu tố có thể ảnh hưởng đến tình trạng tái phát cũng như thời gian sống thêm sau mổ [23].

#### **- Mức độ cắt đại tràng**

Trong mổ UTĐT điều quan trọng không phải là lần mức cắt ruột mà là cắt rộng mạc treo ruột để lấy được những hạch lymphô nằm dọc theo các mạch máu chi phối đoạn ruột mang u. Kỹ thuật cắt UTĐT còn đòi hỏi phải

bóc tách chính xác các lớp giải phẫu học để không phá vỡ các lớp cân bao bọc đại tràng và mạc treo đại tràng nhằm tránh khả năng tái phát tại chỗ do bỏ sót các mô bị tế bào ung thư xâm lấn [18].

Mức độ cắt đại tràng và vị trí khâu nối ruột được xác định dựa trên hệ thống mạch máu nuôi đại tràng. Phẫu thuật cắt nửa đại tràng phải dùng để điều trị các khối u ở manh tràng và đại tràng lên gồm việc cắt thắt tại góc các mạch máu hồi - đại tràng và đại tràng phải, sau đó khâu nối hồi tràng với phần giữa của đại tràng ngang. Các khối u ở đại tràng góc gan nên được làm phẫu thuật cắt nửa đại tràng phải mở rộng (cắt thắt các mạch máu hồi - đại tràng, đại tràng phải và đại tràng giữa), sau đó khâu nối hồi tràng với phần cuối của đại tràng ngang. Để xử lý các khối u ở đại tràng ngang và đại tràng góc lách lại có nhiều lựa chọn khác nhau. Mặc dù đã có phẫu thuật cắt đoạn đại tràng ngang (cắt thắt mạch máu đại tràng giữa) thường dùng để cắt UTĐT ngang, nhưng các phẫu thuật viên vẫn không yên tâm vì miệng nối ruột bị căng và máu nuôi không đủ [24],[25]. Do vậy, các phẫu thuật cắt gần toàn bộ đại tràng (cắt thắt các mạch máu hồi - đại tràng, đại tràng phải, đại tràng giữa và đại tràng trái) hoặc cắt nửa đại tràng phải mở rộng đã được đề xuất thay thế. Đối với u ở đại tràng góc lách, các phẫu thuật được dùng có thể là: cắt gần toàn bộ đại tràng hoặc cắt nửa đại tràng trái mở rộng (cắt thắt động mạch mạc treo tràng dưới). Các u ở đại tràng xuống hoặc đại tràng xích-ma được điều trị bằng phẫu thuật cắt nửa đại tràng trái và khâu nối đại tràng ngang với trực tràng. Việc cắt đại tràng dựa vào mạch máu nuôi đại tràng (cắt theo giải phẫu) đảm bảo vừa có được một diện cắt an toàn về mặt ung thư lẫn một miệng nối có máu nuôi tốt [26],[27],[28].

#### ***- Mức độ nạo vét hạch***

Các phẫu thuật viên phải nạo vét hạch đúng mức để có thể xếp giai đoạn bệnh chính xác và điều trị khỏi bệnh. Trong một nghiên cứu tiền cứu được

thực hiện trên hơn 3.000 bệnh nhân UTĐT đã ghi nhận: bệnh nhân ở giai đoạn Dukes B (T3-T4, N0, M0) có không tới 8 hạch lymphô trong bệnh phẩm mổ có tỉ lệ STKB chỉ là 54,9% so với 79,9% của các bệnh nhân có từ 8 hạch trở lên trong bệnh phẩm mổ ( $p < 0,001$ ) [29]. Một nghiên cứu khác khảo sát hồi cứu các bệnh nhân giai đoạn Dukes B (T3-T4, N0, M0) và Dukes C (T bất kỳ, N1-3, M0) cũng ghi nhận: các bệnh nhân giai đoạn Dukes B có không tới 9 hạch lymphô trong bệnh phẩm mổ có tỉ lệ sống thêm không khác gì các bệnh nhân giai đoạn Dukes C [30],[31]. Phần lớn các tác giả không ủng hộ việc đặt ra yêu cầu phải có đủ một số lượng hạch lymphô nào đó trong bệnh phẩm mổ. Tuy nhiên, việc nạo vét rộng hạch mạc treo (có được nhiều hạch lymphô trong bệnh phẩm mổ) đã giúp đánh giá giai đoạn bệnh của UTĐT chính xác hơn cũng như giúp bệnh nhân có tỉ lệ sống thêm sau mổ cao hơn. Hiện nay, theo hướng dẫn của NCCN Hoa Kỳ, sau phẫu thuật, cần lấy tối thiểu 12 hạch để làm xét nghiệm mô bệnh học để đánh giá tiên lượng và điều trị [3].

#### ***- U xâm lấn tại chỗ***

Tắc ruột, thủng đại tràng và u xâm lấn tại chỗ là ba thách thức lớn trong xử lý ngoại khoa UTĐTT. Bệnh nhân UTĐTT có tắc ruột làm tăng tỉ lệ tái phát và giảm tỉ lệ sống thêm sau mổ. Phần lớn các tác giả đều ủng hộ việc cắt nối ngay các u gây tắc ruột nằm ở đại tràng phải và đại tràng ngang, tuy nhiên việc xử lý các u gây tắc ruột nằm ở đại tràng trái lại là vấn đề còn đang bàn cãi [32]. Đã có lúc một phác đồ xử lý ba thì đã được áp dụng (làm hậu môn nhân tạo trên dòng – cắt bỏ u nguyên phát – đóng hậu môn nhân tạo). Hiện nay phần lớn các phẫu thuật viên cắt u và làm hậu môn nhân tạo một đầu kiểu Hartmann hoặc kiểu nòng súng ngay thì đầu, sau đó sẽ đóng hậu môn nhân tạo vào thì hai [33].

Thủng đại tràng ở các bệnh nhân UTĐT cũng là một yếu tố tiên lượng xấu. Lỗ thủng có thể ở ngay tại khối u hoặc ở phần đại tràng phía trên khối u xảy ra sau tắc ruột. Để xử lý biến chứng này thường cần phải cắt bỏ u nguyên phát và lỗ thủng đại tràng, làm hậu môn nhân tạo và rửa sạch ổ bụng. Tất cả các bệnh nhân UTĐT có tắc ruột hoặc thủng đại tràng đều nên được hóa trị hỗ trợ [34].

Khi u đã xâm lấn các cơ quan lân cận thì biện pháp xử lý thích hợp nhất là cắt lấy cả phần cơ quan bị u xâm lấn cùng với u thành một khối, tránh việc tách khối u khỏi chỗ dính vì nguy cơ có thể phá vỡ vỏ bao u làm gieo rắc các tế bào u vào trong xoang bụng. Nếu diện cắt không có tế bào ung thư thì tỉ lệ tái phát và tỉ lệ sống thêm của những trường hợp này cũng không khác gì so với các bệnh nhân ở giai đoạn T3-T4 khác [35].

#### ***- Phẫu thuật nội soi ung thư đại tràng***

Phẫu thuật nội soi (PTNS) đại tràng được Jacob bắt đầu vào năm 1991. Tuy nhiên sự áp dụng ban đầu dấy lên sự tranh luận về tỉ lệ tái phát tại lỗ trocar, tính triệt để tổ chức ung thư của PTNS. Gần đây, PTNS điều trị UTĐT từng bước khẳng định được tính ưu việt của nó: tính thẩm mỹ cao hơn, giảm đau sau mổ, bệnh nhân hồi phục nhanh, rút ngắn thời gian nằm viện nhưng vẫn đảm bảo về mặt ung thư học [30].

Trước đây, có rất nhiều tranh luận về việc ứng dụng PTNS điều trị UTĐT. Mọi quan tâm hàng đầu xung quanh các vấn đề như: diện cắt, số lượng hạch nạo vét được và tái phát tại lỗ trocar. Tuy nhiên, một số nghiên cứu lớn đã giải quyết được những quan ngại này. PTNS hoàn toàn có thể nạo vét hạch bằng hoặc nhiều hơn so với mổ mở, chiều dài đoạn ruột cắt bỏ và diện cắt đầu xa ở phương pháp PTNS dài hơn so với mổ mở. Lợi ích của PTNS bao gồm thời gian nằm viện ngắn hơn, ít mất máu, biến chứng vết mổ

ít hơn và phục hồi nhanh nhu động ruột sau mổ, kết quả về mặt ung thư học thì tương tự giữa PTNS và mổ mở [30].

Gần đây, có 3 nghiên cứu lớn, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đa trung tâm đã được báo cáo. Nghiên cứu đa trung tâm COLOR (Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection) đã được thực hiện để so sánh sự an toàn và lợi ích của PTNS so với mổ mở điều trị UTĐT. 627 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm PTNS và 621 bệnh nhân vào nhóm mổ mở. Mặc dù PTNS kéo dài hơn 30 phút so với mổ mở ( $p < 0,0001$ ), nhưng bệnh nhân ở nhóm PTNS có mất máu trong mổ ít hơn so với mổ mở trung bình 100 mL (từ 0-2700) so với 175 mL (0-2000,  $p < 0,0001$ ). Có 91 (17%) bệnh nhân trong nhóm PTNS được chuyển mổ mở. Số lượng hạch nạo vét được và chiều dài của đoạn ruột được cắt bỏ không có sự khác biệt giữa hai nhóm. PTNS có thời gian phục hồi nhu động ruột sớm hơn ( $p < 0,0001$ ), dùng thuốc giảm đau ít hơn, và thời gian nằm viện ngắn hơn ( $p < 0,0001$ ) so với mổ mở. Tỷ lệ biến chứng và tử vong trong 28 ngày sau mổ tương đương ở cả hai nhóm.

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm CLASICC (Conventional versus Laparoscopic-Assisted Surgery In Colorectal Cancer) của Hội đồng nghiên cứu Y khoa Anh quốc, nghiên cứu 794 bệnh nhân UTĐTT từ 27 trung tâm. Trong đó 253 bệnh nhân được mổ mở và 484 bệnh nhân được PTNS. 143 (29%) bệnh nhân PTNS được chuyển mổ mở và những bệnh nhân này có tỷ lệ biến chứng cao hơn. Tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn Dukes C2 không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Diện cắt dương tính giữa các nhóm điều trị tương đương nhau, ngoại trừ các bệnh nhân trong nhóm PTNS cắt trước điều trị ung thư trực tràng [33].

### **1.3.2. Hóa trị**

Sau phẫu thuật triệt căn, một số bệnh nhân có thể tái phát hoặc di căn do di căn vi thể âm thầm đã xảy ra trước hoặc ngay khi mổ. Tái phát hoặc di căn

là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến tử vong. Hóa trị bổ trợ UT biểu mô đại trực tràng nhằm mục đích diệt tận gốc những di căn xa vi thể này. Cho đến nay đã có rất nhiều công trình nghiên cứu về hóa trị bổ trợ UT biểu mô đại tràng nhằm cải thiện chất lượng và khả năng sống cho bệnh nhân [36].

#### **1.3.2.1. Chỉ định hóa trị**

- Hiện tại hóa trị bổ trợ có vai trò rõ ràng và đáng tin cậy cho UT biểu mô đại tràng giai đoạn III, nhưng vai trò của nó trong giai đoạn II vẫn còn đang bàn cãi [37].

*UT biểu mô đại tràng giai đoạn III:* có nhiều công trình nghiên cứu cho thấy hóa trị bổ trợ có vai trò làm giảm tỉ lệ tái phát và tăng thời gian sống thêm [38].

*UT biểu mô đại tràng giai đoạn II:* Chỉ định hóa trị bổ trợ chưa được khuyến cáo rộng rãi. Khuynh hướng khuyên nên hóa trị bổ trợ cho những trường hợp có nguy cơ cao như: u T4, thủng hoặc tắc ruột, không đánh giá đủ tình trạng hạch vùng, độ mô học biệt hóa kém, có xâm lấn khoang lympho mạch máu [38],[39].

- Hóa trị triệu chứng được sử dụng cho những trường hợp bệnh tái phát, di căn, nhằm làm giảm triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

- Đối với ung thư trực tràng nguy cơ cao, hóa trị có vai trò làm tăng nhạy xạ khi kết hợp, làm giảm tái phát và tăng thời gian sống thêm.

#### **1.3.2.2. Các thuốc hóa trị**

Từ những năm của thập niên 1950 cho đến những năm gần đây, 5FU là thuốc duy nhất được chấp thuận cho hóa trị bổ trợ UT biểu mô đại trực tràng. Gần đây, một số thuốc mới chứng tỏ có hiệu quả và được chấp thuận sử dụng đã làm phong phú thêm các thuốc hóa trị UT biểu mô đại trực tràng cũng như cung cấp thêm nhiều chọn lựa điều trị cho bệnh nhân [40],[41].

➤ **5FU với Leucovorin**

Leucovorin (LV) là chất có tác dụng hiệp lực với 5FU trong hóa trị hỗ trợ UT biểu mô đại tràng. Vì 5FU dễ bị phân hủy bởi men trong gan và sớm mất tác dụng, việc kết hợp Leucovorin và 5FU đã làm nên một phức hợp ổn định bậc ba với men tổng hợp Thymidylate, cho phép ức chế kéo dài tác dụng của men làm phân hủy 5FU. Nhiều nghiên cứu với quy mô lớn đã chứng minh sử dụng phác đồ kết hợp 5FU với Leucovorin cho điều trị hỗ trợ UTĐTT giai đoạn II, III sau phẫu thuật cho kết quả làm giảm tái phát và tăng thời gian sống thêm [42],[43].

➤ **Fluoropyrimidin uống**

Capecitabine là một dạng dẫn xuất Fluoropyrimidin carbamat, khi uống vào được hấp thu qua thành ruột rồi chuyển thành 5FU nhờ chuỗi phản ứng liên tục với 3 loại enzyme. Enzym cuối cùng là thymidine phosphorylase, hiện diện rất cao ở mô u so với mô lành, vì thế thuốc này được xem như là nền tảng của điều trị chọn lọc tác dụng ngay tế bào u và có độ dung nạp tốt [44]. Nhiều nghiên cứu lâm sàng phase III đã chứng minh capecitabine có hiệu quả tương đương với 5FU+Leucovorin điều trị UTĐTT trong điều trị triệu chứng ở giai đoạn di căn và cả trong điều trị hỗ trợ [45],[46],[47].

➤ **Oxaliplatin**

Oxaliplatin thuộc nhóm dẫn xuất platinum thế hệ thứ ba tác động như một phân tử gắn chặt vào DNA và làm tế bào chết tự nhiên [48]. Khi kết hợp với FUFA hoặc capecitabine điều trị hỗ trợ UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III, cho kết quả làm giảm tái phát và tăng thời gian STKB so với sử dụng FUFA đơn thuần [49],[50].

➤ **Irinotecan**

Irinotecan (CPT-11) là dẫn xuất bán tổng hợp từ camptothecin (hoạt chất chiết xuất từ cây camptotheca), có tác dụng gây độc tế bào qua cơ chế bất



hoạt men topoisomerase I. Trong giai đoạn tiến xa, hóa trị kết hợp irinotecan với FA hoặc capecitabine cho thấy làm tăng tỉ lệ đáp ứng và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Riêng UTĐTT giai đoạn II, III kết hợp irinotecan với FUFA hoặc capecitabine trong điều trị hỗ trợ, kết quả không làm tăng thêm thời gian sống thêm mà còn gây nhiều độc tính hơn so với nhóm sử dụng FUFA hoặc capecitabine đơn thuần. Từ các kết quả trên, hóa trị hỗ trợ với phác đồ có thêm irinotecan chưa được xem là điều trị tiêu chuẩn [51],[52].

### **1.3.2.3. Phác đồ XELOX**

#### **1.3.2.3.1. Capecitabine**

- Capecitabine là dẫn xuất fluoropyrimidine carbamate được điều chế để dùng đường uống, là thuốc độc tế bào được hoạt hóa bởi khối u và chọn lọc trên khối u. Sự hình thành 5-FU tại khối u nhờ xúc tác một cách tối ưu của yếu tố tạo mạch liên quan tới khối u là thymidine phosphorylase, nhờ đó làm giảm tối đa mức độ của mô lành với 5-FU trong cơ thể. Sự biến đổi sinh học tuần tự của men từ capecitabine thành 5-FU dẫn tới nồng độ của 5-FU cao hơn trong mô khối u.

- Sau khi uống, capecitabine được hấp thu nhanh chóng và rộng khắp, sau đó được chuyển hoá mạnh thành chất chuyển hóa 5'- deoxy-5- 18 fluorocytidine và 5'DFUR. Dùng cùng với thức ăn làm giảm tỉ lệ hấp thu capecitabine, nhưng chỉ ảnh hưởng rất ít tới diện tích dưới đường cong (AUC) của 5'DFUR và chất chuyển hóa tiếp theo của nó là 5-FU.

- Capecitabine được chuyển hóa đầu tiên bởi men carboxylesterase ở gan thành 5'-DFCR, chất này sau đó được chuyển thành 5'-FUR bởi cytidine deaminase, là men tập trung chủ yếu ở gan và mô khối u. Sự hình thành 5-FU xảy ra chủ yếu tại vị trí khối u bởi yếu tố tạo mạch có liên quan đến khối u là dThdPase, do đó làm giảm tối đa mức độ của mô lành với 5-FU trong cơ thể. Các chất chuyển hóa của capecitabine chỉ trở nên có độc tính sau khi chuyển

thành 5-FU và các chất đồng hóa của 5-FU. 5-FU được chuyển hóa tiếp thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính dihydro-5fluoruracil, 5-fluoro-ureidopropionic acid thông qua dihydropyrimidine dehydrogenase. Sau khi uống, các chất chuyển hóa của capecitabine được tìm thấy chủ yếu trong nước tiểu, 95.5% liều capecitabine được dùng tìm thấy trong nước tiểu. Bài tiết trong phân rất ít (2,6%).

- **Độc tính của capecitabine:** sử dụng capecitabine đường uống, có các triệu chứng bất thường ở hệ tiêu hóa như: khô miệng, đầy bụng, tiêu chảy, các tác dụng ngoại ý có liên quan đến viêm/loét niêm mạc như viêm thực quản, dạ dày, viêm tá tràng, viêm đại tràng, chảy máu dạ dày. Một số ít gặp bất thường về thần kinh: rối loạn vị giác, mất ngủ và các dấu hiệu về tiểu não như thất điều tiểu não, loạn vận ngôn, giảm thăng bằng, phối hợp bất thường.

Bất thường về máu và bạch huyết: thiếu máu, suy tủy (được ghi nhận là một tác dụng không mong muốn). Bất thường về da và tổ chức dưới da: ngứa, tróc da khu trú, các rối loạn móng, các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, hội chứng xuất hiện lại các tác dụng phụ giống như khi xạ trị, bong móng, móng dễ gãy, loạn dưỡng móng. Suy gan và viêm gan ứ mật được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng [44]

### 1.7.2. Oxaliplatin

- Oxaliplatin là một thuốc chống ung thư thuộc nhóm các hợp chất platinum mới, trong đó platinum nguyên tử tạo phức hợp với 1,2-diaminocyclohexane và nhóm oxalate. Oxaliplatin có phổ tác dụng rộng trong *in vitro* gây ra độc tế bào và *in vivo* có hoạt tính kháng u trên nhiều loại u bao gồm u đại-trực tràng. Có hiện tượng cộng lực về hoạt tính độc tế bào giữa oxaliplatin với 5-fluorouracil trong cả *in vitro* và *in vivo*. Các nghiên cứu về cơ chế hoạt động của oxaliplatin cho thấy các dẫn xuất mạnh là kết quả của chuyển hóa sinh học của oxaliplatin đã tương tác với DNA tạo ra cả hai loại

kết dính giữa và trong các sợi chéo nhau gây ra hiện tượng phá vỡ sự tổng hợp của DNA dẫn đến kết quả kháng u và độc tế bào.

- Sau khi tiêm nhanh vào tĩnh mạch liều thường dùng, thuốc có nửa đời thải trừ lúc ban đầu trong huyết tương từ 25 đến 50 phút. Sau đó nồng độ toàn phần của thuốc giảm xuống với nửa đời trong huyết tương là 60-70 giờ hoặc lâu hơn. Trên 90% lượng oxaliplatin trong máu liên kết đồng hóa trị với protein huyết tương. Nồng độ oxaliplatin cao nhất thấy ở thận, gan, tuyến tiền liệt, thấp hơn đôi chút ở bàng quang, cơ, tinh hoàn, tụy, lách, và thấp nhất ở ruột, tuyến thượng thận, tim, phổi, não và tiểu não.

- **Độc tính của oxaliplatin:** Các tác dụng ngoại ý của oxaliplatin được báo cáo qua các nghiên cứu lâm sàng trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn được phân tích trên 244 bệnh nhân được điều trị đơn liệu pháp và gần 1.500 bệnh nhân được điều trị phối hợp với 5-fluorouracil.

Huyết học: oxaliplatin khi dùng đơn liệu pháp (130mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần) gây ra ít độc tính huyết học độ 3/4.

Hệ thần kinh trung ương: độc tính giới hạn theo liều của oxaliplatin là độc tính thần kinh. Độc tính này bao gồm các bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên như loạn cảm và/hay dị cảm đầu chi có kèm hay không cảm giác vộp bẻ, thường khởi phát do lạnh. Các triệu chứng này xuất hiện trên 85% đến 95% bệnh nhân điều trị. Thời gian tồn tại của các triệu chứng này, thường là giảm đi giữa các lần điều trị, gia tăng theo số chu kỳ điều trị. Nguy cơ xuất hiện các rối loạn chức năng với liều cộng dồn 800 mg/m<sup>2</sup> (nghĩa là 10 chu kỳ) là < 15%. Các dấu hiệu và triệu chứng thần kinh sẽ cải thiện khi ngưng điều trị trong phần lớn trường hợp.

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

Độc tính khác: độc tính tai < 1%. Các rối loạn chức năng thận: 3% bệnh nhân điều trị với < 1% bệnh nhân bất thường ở độ  $\frac{3}{4}$  [48].

Phác đồ kết hợp capecitabine liều 1.000mg/m<sup>2</sup>/ uống ngày 2 lần x14 ngày cộng với oxaliplatin (130mg/m<sup>2</sup> ngày 1, chu kỳ 3 tuần) gọi là phác đồ XELOX.

#### **1.3.2.4. Hóa trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II, III**

##### **➤ 5FU với Leucovorin**

Nghiên cứu IMPACT trên 1.526 bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn II và III được thử nghiệm độc lập, ngẫu nhiên từ 3 trung tâm nghiên cứu của Ý, Canada và Pháp; so sánh giữa nhóm chỉ theo dõi sau mổ và nhóm hóa trị hỗ trợ với 6 chu kỳ 5FU-LV. Kết quả cho thấy nhóm có hóa trị hỗ trợ giảm 22% tỉ lệ tử vong, STTB 3 năm tăng có ý nghĩa thống kê (83% so với 78%). Phân tích chi tiết hơn cho thấy STTB có giá trị rõ nhất với các trường hợp có di căn hạch [53].

Thử nghiệm ngẫu nhiên của NCCTG trên 317 bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn II hoặc III đã phẫu thuật, so sánh giữa nhóm có và không có hóa trị hỗ trợ bằng 5FU (phác đồ Mayo) cũng cho thấy nhóm có hóa trị hỗ trợ có kết quả tốt hơn [54].

Các nghiên cứu tiếp theo cho thấy sử dụng 5FU-LV liều cao hoặc liều thấp trong 6-8 tháng đều như nhau. Có ít nhất là 3 thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy sử dụng 12 tháng 5FU-LV hiệu quả không cao hơn 6-8 tháng [55], [56],[57]. Do đó thời gian sử dụng điều trị hỗ trợ UTĐTT giai đoạn II, III của phác đồ 5FU-LV là 6 tháng.

##### **➤ Fluoropyrimidin uống**

Các nghiên cứu cho thấy các fluoropyrimidin uống có hiệu quả ít nhất cũng bằng với phối hợp 5FU-LV tiêm tĩnh mạch nhanh trong hóa trị hỗ trợ UT biểu mô đại tràng giai đoạn III. Capecitabine có ưu điểm về tác dụng phụ và thuận tiện khi sử dụng so với kỹ thuật truyền tĩnh mạch chậm liên tục nên

được xem là một điều trị có thể thay thế cho 5FU-LV trong hóa trị hỗ trợ UT biểu mô đại tràng [46],[58].

➤ **FOLFOX 4**

Thử nghiệm MOSAIC, hóa trị hỗ trợ trên 2.246 bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn II (40%) hoặc III (60%) với oxaliplatin kết hợp với 5FU-LV 6 chu kỳ như sau:

- Nhóm 1: truyền nhanh 5FU-LV theo phác đồ “de Gramont” (leucovorin  $200\text{mg}/\text{m}^2$  trong 2 giờ, sau đó tiêm tĩnh mạch nhanh 5FU  $400\text{mg}/\text{m}^2$  và sau đó truyền 5FU  $600\text{mg}/\text{m}^2$  trong 22 giờ, lặp lại chu kỳ mỗi 2 tuần).

- Nhóm 2: phác đồ kết hợp 5FU-LV tương tự như vậy cộng với oxaliplatin ( $85\text{mg}/\text{m}^2$  ngày 1, chu kỳ 2 tuần) gọi là FOLFOX 4.

Với thời gian theo dõi 38 tháng, STKB 3 năm của nhóm 2 cao hơn nhóm 1 (78% so với 73%) và có ý nghĩa thống kê cao ở giai đoạn III (72% so với 65%), riêng ở giai đoạn II thì không đáng kể (87% so với 84%). STTB tương tự ở cả 2 nhóm (88% và 87%) [7]. Với kết quả như vậy, hướng dẫn hóa trị hỗ trợ UT biểu mô đại trực tràng giai đoạn II nguy cơ cao và III của NCCN đã đưa phác đồ FOLFOX4 này vào sử dụng từ năm 2004 [59].

➤ **XELOX**

Thử nghiệm lâm sàng phase III đa trung tâm NO19168, thực hiện hóa trị hỗ trợ trên 1.886 bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn III sử dụng oxaliplatin kết hợp với capecitabine 8 chu kỳ so với 5FU-LV 6 chu kỳ như sau:

- Nhóm 1: truyền nhanh 5FU-LV theo phác đồ “de Gramont” (leucovorin  $200\text{mg}/\text{m}^2$  trong 2 giờ, sau đó tiêm tĩnh mạch nhanh 5FU  $400\text{mg}/\text{m}^2$  và sau đó truyền 5FU  $600\text{mg}/\text{m}^2$  trong 22 giờ, lặp lại mỗi 2 tuần).

- Nhóm 2: phác đồ kết hợp capecitabine liều  $1.000\text{mg}/\text{m}^2$ / uống ngày 2 lần x14 ngày cộng với oxaliplatin ( $130\text{mg}/\text{m}^2$  ngày 1, chu kỳ 3 tuần) gọi là phác đồ XELOX.

Với thời gian theo dõi trung bình 55 tháng, STKB 3 năm, 4 năm, 5 năm của nhóm 2 cao hơn nhóm 1 lần lượt là 70,9% và 66,5%; 68,4% và 62,3%; 66,1% và 59,8%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p=0,0045$ ). STTB 5 năm ở nhóm 2 là 77,6% so với 74,2% ở nhóm 1, sự khác biệt chưa ghi nhận có ý nghĩa thống kê ( $p=0,1486$ ) [12]. Nghiên cứu này đã khẳng định thêm kết quả của nghiên cứu MOSAIC và NSABP C-07 bằng cách chứng minh vai trò của capecitabine kết hợp với oxaliplatin làm cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTĐT giai đoạn III. Điều này có nghĩa là capecitabine có thể an toàn và thay thế 5FU truyền tĩnh mạch trong điều trị hỗ trợ ung thư.

Với kết quả như vậy, hướng dẫn hóa trị hỗ trợ UT biểu mô đại trực tràng giai đoạn II nguy cơ cao và III của NCCN đã đưa phác đồ XOLOX này vào sử dụng từ năm 2011 [60].

#### ➤ *FOLFIRI*

Các nghiên cứu CALGB 89803 so sánh có hoặc không có hóa trị hỗ trợ với irinotecan trên 1.264 bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn III: nhóm 5FU-LV liều cao (phác đồ Roswell Park) với irinotecan (phác đồ IFL), đã được đánh giá qua 2,6 năm theo dõi cho thấy cả 2 nhóm đều có STKB và STTB tương tự. Nghiên cứu phải chấm dứt vì ghi nhận tỉ lệ tử vong liên quan đến điều trị cao hơn ở nhóm IFL [58].

Nghiên cứu ACCORD 2 so sánh hóa trị hỗ trợ 5FU-LV với 5FU-LV + irinotecan (phối hợp IF) cho bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn III nguy cơ cao. Kết quả ghi nhận không khác biệt về STKB giữa 2 nhóm. Nhóm IF có tỉ lệ tác dụng phụ cao hơn [51].

Nghiên cứu PETACC 3 trên 3.005 bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn II và III (894 giai đoạn II và 2.111 giai đoạn III) được phân bố ngẫu nhiên hóa trị hỗ trợ với 5FU-LV ± irinotecan. Kết quả bước đầu sau 38 tháng theo dõi không ghi nhận khác biệt về STKB: 63,3% ở nhóm IF so với 60,3% ở nhóm 5FU-LV. Nhóm IF có tỉ lệ độc tính cao hơn [52].

Như vậy, đến thời điểm này, hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật cho UT ĐTT giai đoạn II nguy cơ cao và III là các phác đồ FOLFOX4, FLOX, XELOX, capecitabin và FUFA. Vai trò của liệu pháp nhắm trúng đích đối với giai đoạn này còn đang tiếp tục nghiên cứu [2],[3].

### **1.3.3. Điều trị trúng đích**

#### **➤ *Bevacizumab***

Kháng thể đơn dòng người kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), một yếu tố tăng trưởng cần thiết cho quá trình tân sinh mạch máu nuôi u. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy khi kết hợp bevacizumab với hóa trị trong bệnh nhân UTĐTT giai đoạn tiến xa, kết quả làm tăng tỉ lệ đáp ứng, kéo dài thời gian sống thêm so với nhóm hóa trị đơn thuần [61]. Các thử nghiệm lâm sàng kết hợp bevacizumab với hóa trị trên bệnh nhân UT ĐTT giai đoạn II, III chưa cho thấy cải thiện kết quả sống thêm [62],[63]. Hai nghiên cứu lớn được tiến hành nhằm xác định vai trò của bevacizumab trong điều trị bổ trợ UT biểu mô đại tràng giai đoạn II, III. Nghiên cứu NSABP C-08 so sánh ngẫu nhiên 2.500 bệnh nhân hóa trị bổ trợ oxaliplatin-5FU-LV có hoặc không kèm bevacizumab. Nghiên cứu Avant chia ngẫu nhiên 3.450 bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III theo ba phối hợp: (1) oxaliplatin/5FU/LV, (2) oxaliplatin/5FU/LV + bevacizumab và (3) capecitabine/oxaliplatin + bevacizumab. Kết quả không giảm tái phát và thời gian sống thêm không tăng hơn so với hóa trị đơn thuần.

#### **➤ *Cetuximab***

Kháng thể đơn dòng kháng phần ngoại bào của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR), là thuốc điều trị nhắm trúng đích đầu tiên theo cơ chế này được chấp thuận sử dụng UT biểu mô đại trực tràng di căn có tăng biểu hiện EGFR và không có đột biến K-RAS [64],[65].

Nhiều nghiên cứu lớn đang được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả của phối hợp FOLFOX ± Cetuximab trong hóa trị hỗ trợ UT biểu mô đại tràng giai đoạn II, III, nhưng cũng cho kết quả không tốt hơn sử dụng hóa trị đơn thuần [66].

➤ ***Panitumumab***

Là kháng thể đơn dòng kháng phần ngoại bào của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR), là thuốc điều trị nhắm trúng đích được FDA chấp thuận năm 2009 sử dụng trên UT biểu mô đại trực tràng di căn không có biểu hiện đột biến K-RAS [67],[68]. Hiện nay vẫn chưa xác được chấp thuận trong điều trị hỗ trợ UTĐT [69].

➤ ***Ziv-aflibercept (ZALTRAP®)***

Ziv-aflibercept là một protein tái tổ hợp có một phần của các thụ thể VEGF, nó được thiết kế để có chức năng như một cái bẫy VEGF ngăn ngừa kích hoạt các thụ thể VEGF và do đó ức chế sự tăng sinh mạch. Thử nghiệm VELOUR thử điều trị bước hai Ziv-aflibercept ở bệnh nhân UTĐT di căn tiến triển sau khi điều trị phác đồ có chứa oxaliplatin. Kết quả ghi nhận có cải thiện nhỏ thời gian sống thêm toàn bộ (13,5 tháng cho FOLFIRI/Ziv-aflibercept so với 12,1 tháng cho FOLFIRI/placebo; HR, 0,82; CI 95%, 0,71-0,94; P = 0,003) [70].

➤ ***Regorafenib (STIVARGA®)***

Regorafenib là một phân tử nhỏ ức chế đa kinase (trong đó có các thụ thể VEGF, thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi [FGF], thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu [PDGF], BRAF, KIT và RET) có liên quan đến quá trình phát triển của khối u và sự tăng sinh mạch. Thử nghiệm pha III CORRECT chia ngẫu nhiên bệnh nhân tiến triển sau điều trị tiêu chuẩn vào 2



nhóm, chăm sóc nâng đỡ với giả dược hoặc regorafenib. Nghiên cứu đã đạt được tiêu chí chính là thời gian sống thêm toàn bộ (6,4 tháng cho regorafenib so với 5,0 tháng cho giả dược; HR, 0,77; 95% CI, 0,64-0,94; P = 0,005). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng có ý nghĩa thống kê nhưng cải thiện rất ít (1,9 tháng so với 1,7 tháng; HR, 0,49; 95% CI, 0,42-0,58; P < 0,000001) [71].

#### **1.4. THEO DÕI**

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

- CEA: thực hiện mỗi 3 tháng/2 năm đầu, sau đó mỗi 6 tháng đến 5 năm cho bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn II, III đã điều trị. Nếu CEA tăng 2 lần liên tiếp thì cần tìm tái phát bằng những xét nghiệm khác.

- Khám lâm sàng mỗi 3-6 tháng/3 năm đầu.

- Soi đại tràng mỗi 3-5 năm.

- Không cần tìm máu trong phân, chụp CT Scan, X quang ngực, chức năng gan thường quy. Các xét nghiệm này chỉ nên thực hiện khi nghi ngờ tái phát [3].

#### **1.5. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG**

##### ***1.5.1. Giai đoạn bệnh***

Giai đoạn bệnh là yếu tố có giá trị tiên lượng lớn nhất. Hệ thống xếp giai đoạn theo TNM của Hiệp hội Quốc tế kiểm soát ung thư (UICC) ngoài mục đích tạo sự thống nhất trong trao đổi thông tin giữa các nhà ung thư học, còn mang ý nghĩa tiên lượng, dựa vào đó người thầy thuốc sẽ quyết định hướng điều trị tiếp theo.

**Bảng 1.2: Tỷ lệ sống thêm 5 năm theo giai đoạn bệnh của UT ĐTT [2]**

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

Hệ thống TNM xếp giai đoạn UTĐT dựa trên 3 yếu tố là độ sâu xâm lấn của u nguyên phát, số lượng hạch di căn và di căn xa. Đối với những trường hợp ung thư còn khu trú tại chỗ tại vùng thì hạch di căn dương như là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất.

### **1.5.2. Độ mô học**

Phần lớn các hệ thống phân loại chia độ mô học làm 4 loại: grad 1 (biệt hóa rõ) độ 2 (biệt hóa vừa), độ 3 (biệt hóa kém), độ 4 (không biệt hóa). Tuy nhiên nhiều nghiên cứu chỉ chia thành 2 loại: độ thấp (gồm độ 1 và 2) và độ cao (gồm độ 3 và 4). Green và cộng sự ghi nhận độ mô học có giá trị tiên lượng khi chia thành 2 độ là cao và thấp [21].

### **1.5.3. Tổng số hạch**

Qua nhiều nghiên cứu cho thấy số lượng hạch được khảo sát có liên quan đến tiên lượng của bệnh nhân. Nhiều trường hợp hạch di căn có kích thước  $\leq 5$  mm nên có thể bị bỏ sót trong quá trình bóc tách hạch. Theo Tepper, nghiên cứu 1.664 bệnh nhân nhận thấy: phải khảo sát ít nhất 12 hạch để xác định chính xác giai đoạn hạch. Từ năm 2005, Hội Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ đồng thuận đề nghị khảo sát ít nhất 12 hạch, nếu không lấy đủ hạch là yếu tố nguy cơ tương đối cao cho tiên lượng và là yếu tố xem xét điều trị hỗ trợ [21].

#### ***1.5.4. Di căn hạch vi thể***

Việc áp dụng những kỹ thuật mới nhằm phát hiện những cụm tế bào rất nhỏ hoặc những tế bào ung thư riêng lẻ trong hạch giúp xác định thêm nhiều hạch di căn mà phương pháp nhuộm HE thông thường không phát hiện được. Tuy nhiên, giá trị tiên lượng của những hạch di căn vi thể này trong UTĐT chưa được khẳng định. Ngoài ra, các phương pháp thực hiện không có sự thống nhất [21].

#### ***1.5.5. Xâm nhiễm mạch máu hoặc mạch bạch huyết***

Yếu tố này được Hội các nhà Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ xếp vào nhóm có giá trị tiên lượng xấu, cũng như UICC đưa vào bảng xếp giai đoạn TNM nhưng việc khảo sát và ghi nhận còn gặp nhiều khó khăn và chưa có sự thống nhất. Số lát cắt càng nhiều thì khả năng phát hiện xâm nhiễm càng cao và nhiều trường hợp không thể phân biệt tĩnh mạch sau mao mạch với mạch bạch huyết [21].

#### ***1.5.6. Xâm nhiễm quanh thần kinh***

Xâm nhiễm quanh thần kinh làm tăng tỉ lệ tái phát và giảm thời gian STTB [21].

#### ***1.5.7. Loại mô học***

Phần lớn các tác giả đều đồng ý rằng loại ung thư biểu mô tế bào nhẵn có tiên lượng xấu, nhưng giá trị tiên lượng của ung thư biểu mô tiết nhày còn nhiều tranh cãi. Ung thư biểu mô tế bào nhỏ là loại u độ cao thuộc hệ thần kinh-nội tiết, diễn tiến ác tính, thường cho di căn theo đường máu. Những loại mô học khác do chiếm tỉ lệ rất thấp nên giá trị tiên lượng chưa được xác định [21].

#### ***1.5.8. Tình trạng bờ diện cắt***

Đối với UT biểu mô đại tràng, có thể cắt rộng an toàn với bờ diện cắt cách u khoảng 5 cm. Tuy nhiên, việc đánh giá diện cắt bên (diện cắt viên

quanh u) gặp nhiều khó khăn. Đó là diện cắt của phần đại tràng không được phúc mạc bao phủ. Đối với đại tràng phải và đại tràng trái, diện cắt này được tạo ra do bóc tách phần sau phúc mạc [30],[32].

#### **1.5.9. Nồng độ CEA**

Mặc dù theo Hội các nhà Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ, nồng độ CEA tăng cao trước mổ ( $> 5\text{ng/ml}$ ) là yếu tố tiên lượng xấu, và theo Hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) nồng độ CEA tăng cao trước mổ có thể liên quan đến tiên lượng xấu, tuy nhiên phải kết hợp thêm các yếu tố tiên lượng khác để quyết định điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật tận gốc. Sau phẫu thuật tận gốc nếu nồng độ CEA không trở về bình thường thì bệnh nhân có nhiều nguy cơ tái phát và di căn xa [2].

#### **1.5.10. Tắc hoặc thủng ruột**

Những trường hợp có biến chứng tắc hoặc thủng ruột thường có tiên lượng xấu hơn.

#### **1.5.11. Dạng đại thể của u**

Dạng thâm nhiễm có tiên lượng xấu hơn dạng chồi sùi.

#### **1.5.12. Những yếu tố tiên lượng mới**

Nhờ vào sự phát triển của kỹ thuật phân tử, người ta đã xác định ngày càng nhiều gen cũng như các thay đổi trong bộ nhiễm sắc thể tham gia vào quá trình điều hòa chu trình tế bào. Một số yếu tố này có thể giúp xác định diễn tiến của bệnh, từ đó có phương thức xử lý thích hợp. Tuy nhiên, phần lớn vẫn còn giới hạn trong phòng thí nghiệm, một số bắt đầu được đưa vào thực nghiệm nhưng tất cả chỉ dừng lại ở mức độ nghiên cứu, chưa ứng dụng rộng rãi vào lâm sàng. Những yếu tố mới được tìm hiểu gần đây gồm: gen tổng hợp Thymidylate, mất ổn định của vi vệ tinh, mất đoạn 18q, K-ras, gen DCC...[2].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu đã được tiến hành trên 136 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III, được hóa trị tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ và Bệnh viện K từ tháng 1/2012 đến 12/2013 và được theo dõi đến 6/2016.

##### *2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nhóm nghiên cứu*

Bệnh nhân được chẩn đoán là UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III, được phẫu thuật triệt căn, có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến.

+ Bệnh nhân UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao, là có 1 trong các yếu tố nguy cơ cao sau đây: (1) Độ mô học 3,4; (2) Có tắc ruột hoặc thủng ruột trước hoặc trong lúc phẫu thuật; (3) U T4; (4) U xâm lấn mạch lympho, mạch máu; (5) Lấy ít hơn 12 hạch làm xét nghiệm mô bệnh học;

+ Không có điều trị trước như xạ trị hay hóa trị.

+  $KPS \geq 70$ .

+ Có đầy đủ các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng (CTM, sinh hóa máu, chẩn đoán giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh, xếp giai đoạn theo AJCC 2010).

+ Được hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX 6-8 chu kỳ trong 12 tuần sau phẫu thuật.

+ Được theo dõi sau điều trị đến khi bệnh nhân tử vong hoặc hết thời hạn nghiên cứu.

+ Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu.

##### *2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi đối tượng nghiên cứu*

- Bệnh nhân có UT ĐT nhưng không phải typ ung thư biểu mô.

- Bệnh nhân có ung thư thứ hai hoặc có suy gan, suy thận, suy tim, suy tủy hoặc phụ nữ mang thai.

- Bệnh nhân đã điều trị bằng hóa chất hoặc xạ trị vùng chậu trước đó.
- Bệnh nhân hóa trị không đủ 6-8 chu kỳ hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

## **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

- Phương pháp nghiên cứu: Can thiệp không có nhóm chứng.
- Bệnh nhân đã được phẫu thuật triệt căn, được đánh giá xếp giai đoạn II nguy cơ cao hoặc giai đoạn III và được hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX. Sau khi kết thúc điều trị, bệnh nhân được hẹn tái khám mỗi 3 tháng để đánh giá về lâm sàng, cận lâm sàng. Những bệnh nhân không đến khám sẽ theo dõi và thu thập thông tin qua điện thoại, thư (phiếu điều tra).

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

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

### **2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu**

#### **- Cỡ mẫu**

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỉ lệ trong dân số. Công thức tính như sau:

$$N = \frac{(Z_{1-\alpha/2})^2 \times p(1-p)}{e^2}$$

Trong đó:

- N là số bệnh nhân được điều trị bổ trợ phác đồ XELOX cần có.
- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$  (ứng với độ tin cậy 95%).
- $e = 0,075$  (sai số tối đa cho phép 7,5%).
- p: tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm của UTĐT giai đoạn II, III được hóa trị bổ trợ (Chúng tôi sử dụng kết quả nghiên cứu của Andre T., tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm là 78,2% [7]).

Thay số ta có: 
$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,78 \times 0,22}{(0,075)^2} = 117,2$$

Như vậy số bệnh nhân tối thiểu được điều trị thỏa mãn cho nghiên cứu là 118 bệnh nhân. Thực tế chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu 136 bệnh nhân thỏa mãn điều kiện nghiên cứu.

#### **- Cách chọn mẫu**

Tất cả các bệnh nhân UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III, có mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, thỏa mãn các điều kiện chọn mẫu trong thời gian từ tháng 1/2012 đến 12/2013 và được theo dõi đến 6/2016.

#### **2.2.3. Các bước tiến hành**

**- Lập bảng thu thập số liệu.**

**- Tiến hành chọn bệnh nhân:** những 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 hoặc giai đoạn II có yếu tố nguy cơ cao đủ tiêu chuẩn chọn mẫu.

**- Giải thích cho bệnh nhân và hội chẩn điều trị.**

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

**- Điều trị:** hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX:

Oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch với glucose 5% truyền ngày 1.

Capecitabine liều 1.000mg/ m<sup>2</sup> uống 2 lần/ngày, cách 12 giờ, uống 2 tuần, nghỉ 1 tuần. Chu kỳ 3 tuần.

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

Sau 3 chu kỳ, 6 chu kỳ, 8 chu kỳ hóa trị, bệnh nhân được kiểm tra thêm siêu âm bụng, chụp X-Quang phổi và xét nghiệm nồng độ CEA để đánh giá kết quả điều trị.

Các thuốc chống nôn, lợi tiểu, corticoid, thuốc nâng bạch cầu hạt được chỉ định trong quá trình 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 2003.

Hoàn tất liệu trình điều trị, bệnh nhân được hẹn theo dõi tái khám định kỳ tại phòng khám của bệnh viện mỗi 3 tháng 1 lần.

**- *Đánh giá tình trạng bệnh lúc tái khám:***

- + Khám lâm sàng (vùng bụng, hậu môn-trực tràng và toàn thân)
- + Xét nghiệm CEA
- + Siêu âm bụng
- + Chụp X quang phổi

Nếu có nghi ngờ tái phát tùy theo vị trí tổn thương nghi ngờ tái phát sẽ được làm thêm các xét nghiệm khác có thể chọn lựa như: CT hay MRI, soi đại-trực tràng, soi bàng quang... Các tổn thương phát hiện được qua khám lâm sàng hoặc các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, nội soi sẽ được sinh thiết (nếu có thể được) để làm xét nghiệm mô bệnh học.

Nếu bệnh nhân có tái phát được xem xét tiếp tục điều trị hóa chất, có hoặc không kết hợp điều trị trúng đích, xạ trị, phẫu thuật hoặc chăm sóc nâng đỡ triệu chứng và tiếp tục theo dõi tình trạng sống chết.

**- *Đánh giá kết quả điều trị:*** Tái phát, tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm, sống thêm toàn bộ 3 năm.

+ Tái phát: bao gồm 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...Chẩn đoán dựa vào khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, nội soi và xét nghiệm mô bệnh học. Xác định tái phát là sau khi điều trị, bệnh nhân có xuất hiện tổn thương mới qua khám lâm sàng, các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, nội soi, sinh thiết mô bệnh học có kết quả phù hợp với tổn thương ban đầu trước điều trị.



+ Thời gian sống thêm không bệnh được tính từ thời điểm sau phẫu thuật cho đến ngày đánh giá bệnh tái phát, di căn.

+ Thời gian sống thêm toàn bộ được tính từ thời điểm sau phẫu thuật đến lúc tử vong hoặc thời điểm biết tin tức cuối của bệnh nhân (lần tái khám cuối cùng, qua điện thoại hoặc thư) hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu.

+ Tỷ lệ và mức độ các độc tính, các tác dụng không mong muốn được xác định theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới (WHO).

Tất cả bệnh nhân đều được ghi nhận các chỉ số nghiên cứu, điều trị, theo dõi, tái khám, đánh giá độc tính, tái phát và thời gian sống thêm.

**- Đối chiếu thời gian sống thêm với các yếu tố sau:**

+ Tuổi

+ Giới

+ KPS

+ Vị trí u

+ Độ xâm lấn u

+ Hạch di căn

+ Số hạch xét nghiệm

+ Giai đoạn

+ Dạng đại thể

+ Vi thể

+ Tình huống phẫu thuật

+ Hóa trị liệu đủ 8 chu kỳ

+ Thời gian hóa trị sau phẫu thuật

**2.2.4. Các biến số nghiên cứu**

**- Tuổi và giới**

+ Tuổi: Được phân vào các nhóm tuổi sau:

<30; 30-39; 40-49; 50-59; ≥60.

- + Giới: nam, nữ.
- **Các đặc điểm lâm sàng**
  - + Chỉ số KPS: 70; 80-100
  - + Vị trí u: đại tràng (P), đại tràng (T)
  - + Độ xâm lấn u: T1, T2, T3, T4a, T4b
  - + Giai đoạn: II, III; IIA, IIB, IIC; IIIA, IIIB, IIIC.
- **Các đặc điểm giải phẫu bệnh**
  - + Dạng đại thể: sùi, loét, thâm nhiễm, phối hợp, khác
  - + Vi thể: UTBM tuyến, UTBM chế tiết nhày, khác
  - + Độ biệt hóa: tốt, vừa, kém, không biệt hóa
  - + Số hạch xét nghiệm: 1-6; 7-11;  $\geq 12$  hạch
  - + Hạch di căn vi thể: N0, N1, N2
- **Các đặc điểm điều trị**
  - + Loại phẫu thuật: cắt nửa đại tràng phải; cắt nửa đại tràng trái; cắt đoạn ĐT ngang; cắt đoạn ĐT sigma; cắt toàn bộ đại tràng
  - + Tình huống phẫu thuật: phẫu thuật chương trình; phẫu thuật cấp cứu.
  - + Hóa trị liệu đủ 8 chu kỳ: có; không
  - + Thời gian hóa trị sau phẫu thuật: < 8 tuần; 8-12 tuần
- **Kết quả theo dõi**
  - + Thời gian theo dõi: tháng
  - + Sống không bệnh, sống có bệnh, tử vong, mất dấu
- **Kết quả điều trị:**
  - + Tái phát, di căn
  - + Sống thêm: tính tỉ lệ và thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 3 năm.
  - + Độc tính của hóa trị: phân loại theo tiêu chuẩn tổ chức y tế thế giới WHO 2003.

**Bảng 2.1. Thang điểm chỉ số hoạt động cơ thể KPS**

<b>Đặc điểm</b>	<b>Điểm</b>	<b>Biểu hiện</b>
Có thể thực hiện các hoạt động bình thường; không cần sự trợ giúp.	100	Bình thường; không có dấu hiệu hoặc triệu chứng bệnh.
	90	Có thể thực hiện các hoạt động bình thường; thỉnh thoảng có các dấu hiệu hoặc triệu chứng bệnh.
	80	Thực hiện một cách gắng sức các hoạt động bình thường; các dấu hiệu hoặc triệu chứng bệnh nhiều hơn.
Không thể làm việc bình thường; cần sự trợ giúp.	70	Không thể thực hiện được các hoạt động bình thường; tự chăm sóc được.
	60	Cần sự trợ giúp không thường xuyên; có thể tự chăm sóc.
	50	Cần sự trợ giúp thường xuyên.
Không thể tự chăm sóc; cần sự chăm sóc của cơ quan y tế; bệnh diễn tiến nhanh.	40	Cần sự trợ giúp đặc biệt; không thể tự chăm sóc.
	30	Cần phải nhập viện; nằm liệt giường
	20	Bệnh nhân rất yếu, cần nhập viện và điều trị hỗ trợ tích cực.
	10	Bệnh diễn tiến nhanh, có nguy cơ tử vong
	0	Tử vong

**Bảng 2.2. Độ tính của hóa trị theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới**

<b>Độc tính</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
<b>Hệ tiêu hóa</b>					
Nôn/Buồn nôn	Không	1 lần/24 h Có thể ăn được	2-5 lần/24h Khó ăn	6-10 lần/24h Không thể ăn được	>10 lần/24h Không thể ăn được
Ỉa chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ngày	>10 lần/ngày
Đau thượng vị	Không	Cần điều trị thuốc trung hoà acid	Cần điều trị thuốc mạnh tích cực	Không kiểm soát được bằng thuốc	Thủng hoặc chảy máu
Viêm miệng	Không	Nổi ban trợt, đau, loét nhẹ	Nổi ban đau, loét, có thể ăn được	Nổi ban đau, phù nề, không thể ăn được	Nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hoá
<b>Thần kinh, da</b>					
Viêm thần kinh ngoại biên	Không	Dị cảm nhẹ	Dị cảm trung bình, mất cảm giác khách quan nhẹ hoặc trung bình	Dị cảm ảnh hưởng chức năng, mất cảm giác khách quan nghiêm trọng	Mất cảm giác lâu dài, gây suy yếu chức năng
Hội chứng tay chân	Không	Đỏ da	Khô tróc da, bóng nước, ngứa	Bong tróc da, loét	Viêm da xuất tiết, hoại tử, cần phẫu thuật
<b>Hệ tạo huyết</b>					
Bạch cầu (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥ 4	3-3.9	2-2.9	1-1.9	< 1
BC hạt (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥ 2	1.5-1.9	1-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Tiểu cầu (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	BT	75-100	50-74.9	25-49.9	< 25
HST(g/100ml)	BT	10-BT	8-10	6.5-7.9	< 6.5
Sốt giảm bạch cầu	Không	Nhẹ, không cần điều trị	Trung bình, điều trị kháng sinh đường uống	Nặng, cần sử dụng kháng sinh đường tiêm	Nặng, nguy hiểm đến tính mạng
<b>Gan, thận</b>					
SGOT/SGPT	BT	<2.5 lần BT	2.6-5 lần BT	5.1-20 lần BT	> 20 lần BT
Urê/Creatinine	BT	<1.5 lần BT	1.5-3 lần BT	3.1-6 lần BT	>6 lần BT

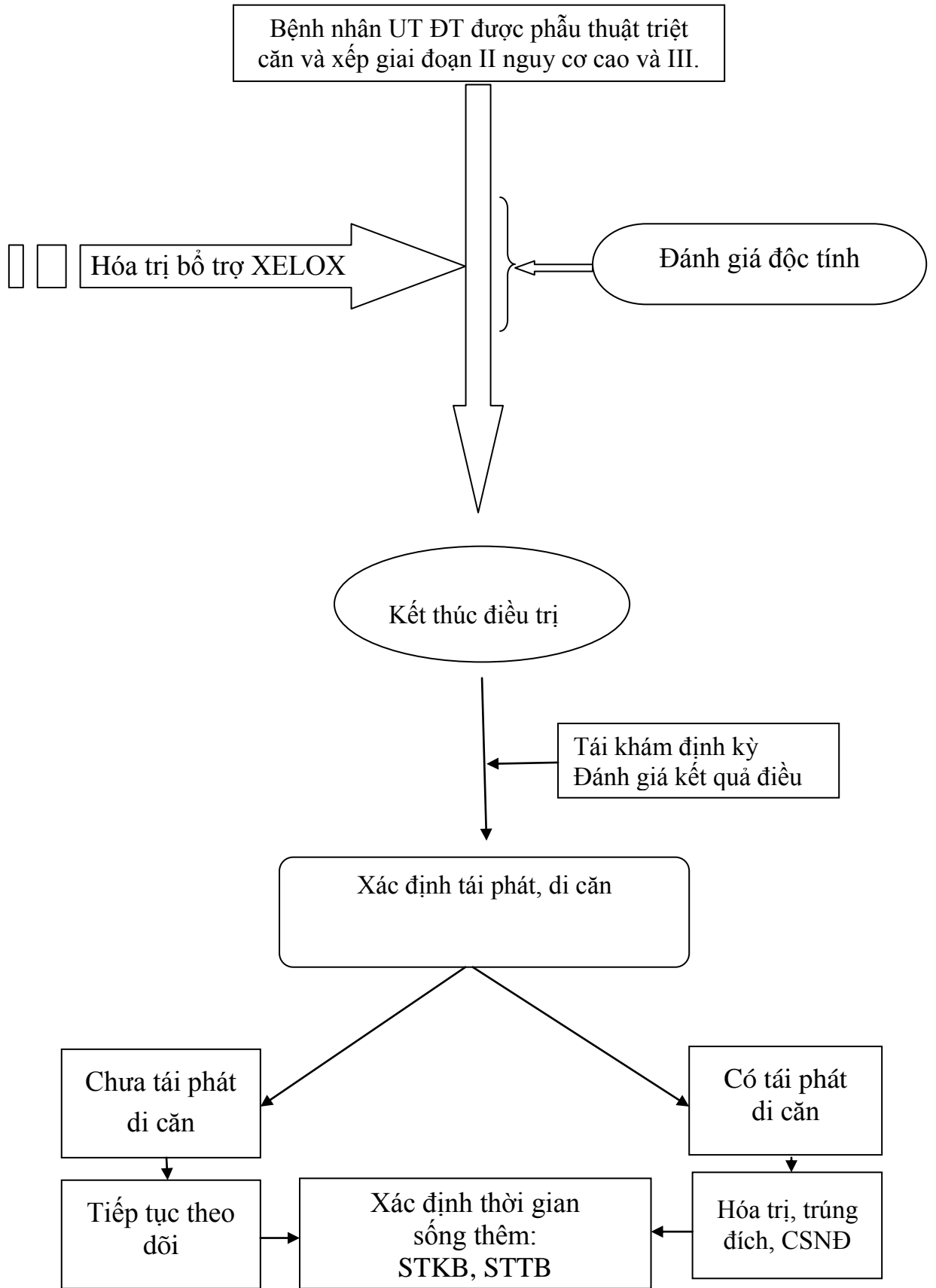
### **2.2.5. Phương pháp phân tích xử lý kết quả**

- Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Stata 8.0.
- Dữ liệu được mô tả bằng những bảng hay biểu đồ.
- So sánh các đặc điểm về tỉ lệ của nhóm nghiên cứu bằng bảng và kiểm định sự khác biệt bằng phép kiểm Chi bình phương (Pearson), phép kiểm chính xác Fisher's. So sánh 2 trung bình bằng phép kiểm T-student và so sánh phương sai bằng bảng ANOVA.
- Ước lượng thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ được phân tích theo phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan-Meier.
- Kiểm định Log-rank được dùng để khảo sát mối quan hệ giữa thời gian sống thêm với các yếu tố ảnh hưởng.
- Mô hình hồi qui Cox được dùng để khảo sát mối tương quan giữa các yếu tố ảnh hưởng với thời gian sống thêm, để xác định các yếu tố độc lập.
- Kết quả được xem là có ý nghĩa thống kê khi  $p \leq 0,05$ , với độ tin cậy 95%.

### **2.2.6. Đạo đức trong nghiên cứu**

Đề tài nghiên cứu được sự đồng ý của bệnh viện, được hội đồng chăm đề cương Trường Đại học Y Hà Nội thông qua. Đây là công trình nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị của 1 phác đồ hóa trị đã được thử nghiệm lâm sàng, được sử dụng trên thế giới, không ảnh hưởng về mặt thể chất và tinh thần của bệnh nhân, bệnh nhân được tư vấn điều trị và quyền quyết định là ở bệnh nhân có đồng ý điều trị hay không. Kết quả này sẽ khẳng định thêm vai trò của hóa trị bổ trợ UTĐT giai đoạn II, III bằng phác đồ XELOX, làm cơ sở khẳng định thêm về việc điều trị liệu pháp này, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị UTĐT. Những thông tin về bệnh nhân được giữ bí mật. Những bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu không bị phân biệt trong điều trị.

**SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU:**



## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 01 năm 2012 đến tháng 12 năm 2013, chúng tôi tiến hành chọn được 136 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III thỏa mãn điều kiện nghiên cứu.

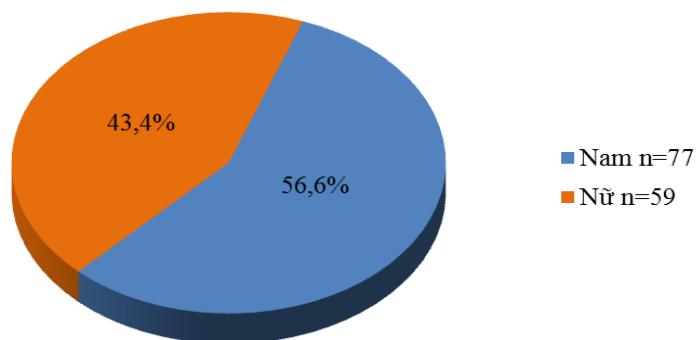
#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGHIÊN CỨU

##### 3.1.1. Tuổi và giới

*Bảng 3.1: Đặc điểm tuổi*

Nhóm tuổi	Bệnh nhân (n)	Tỉ lệ (%)
< 30	5	3,7
30- 39	14	10,3
40 - 49	25	18,4
50 - 59	43	31,6
≥ 60	49	36,0
<b>Tổng:</b>	<b>136</b>	<b>100,0</b>

*Nhận xét:* Tuổi trung bình:  $54,1 \pm 11,8$ ; tuổi cao nhất: 76; tuổi thấp nhất: 25. Nhóm tuổi hay gặp 50-59 chiếm 31,6%; hiếm gặp ở bệnh nhân < 30 tuổi.



**Biểu đồ 3.1: Đặc điểm giới**

*Nhận xét:* UTĐT gặp ở nam cao hơn nữ, tỉ lệ nam/nữ: 1,3/1

### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

**Bảng 3.2: Các đặc điểm lâm sàng**

<b>Đặc điểm</b>	<b>Bệnh nhân (n)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
<b>KPS</b>	(n=136)	
70	12	8,8
80-100	124	91,2
<b>Vị trí u</b>	(n=136)	
Đại tràng (P)	67	49,3
Đại tràng (T)	69	50,7
<b>Độ xâm lấn T</b>	(n=136)	
T2	2	1,5
T3	22	16,2
T4a	82	60,3
T4b	30	22,1
<b>Giai đoạn II</b>	(n=80)	58,8
IIA	14	10,3
IIB	52	38,2
IIC	14	10,3
<b>Giai đoạn III</b>	(n=56)	41,2
IIIA	2	1,5
IIIB	39	28,7
IIIC	15	10,0

*Nhận xét:*

- Nhóm nghiên cứu chủ yếu bệnh nhân có thể trạng tốt, KPS  $\geq$ 80 91,2%.
- Vị trí đại tràng (P) gần tương đương đại tràng (T).
- Phần lớn bệnh nhân có u xâm lấn tới thanh mạc chiếm 60,3%.



### 3.1.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh

**Bảng 3.3: Đặc điểm giải phẫu bệnh**

<b>GPB</b>	<b>Bệnh nhân (n)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
<b>Đại thể u</b>	(n=136)	100%
Thở sùi	46	33,8
Thở loét	6	4,4
Thở thâm nhiễm	12	8,8
Thở phôi hợp	57	41,9
Khác	15	11,0
<b>Vi thể</b>	(n=136)	100%
UTBM tuyến	111	81,6
UTBM chế tiết nhày	24	17,7
Nhấn	1	0,7
<b>Độ biệt hoá u</b>	(n=136)	100%
Biệt hóa cao	8	5,9
Biệt hóa vừa	95	69,9
Biệt hóa thấp	33	24,2

*Nhận xét:*

- U thể sùi hay gặp nhất chiếm 33,8%. Ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số 81,6%. Độ biệt hóa vừa chiếm chủ yếu 69,9%.

- Số hạch làm xét nghiệm trung bình là 6,8 hạch, ít nhất 1 hạch, nhiều nhất là 29 hạch. Có 19,1% bệnh nhân được xét nghiệm 12 hạch trở lên.

**Bảng 3.4: Đặc điểm hạch**

<b>Đặc điểm hạch</b>	<b>Bệnh nhân (n)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
<b>Số hạch làm xét nghiệm</b>	(n=136)	100%
1-6	86	63,2
7-11	24	17,7
≥12	26	19,1
<b>Hạch di căn vi thể</b>	(n=136)	
N0	80	58,8
N1	40	29,4
N2	16	11,8

*Nhận xét:*

- Số hạch làm xét nghiệm trung bình là 6,8 hạch, ít nhất 1 hạch, nhiều nhất là 29 hạch. 86 trường hợp xét nghiệm từ 1-6 hạch chiếm 63,8%. Có 26 trường hợp được xét nghiệm 12 hạch trở lên chiếm 19,1%.

- Có 41,2% bệnh nhân di căn hạch vi thể, trong đó phần lớn di căn từ 1-3 hạch chiếm 29,8%.

### 3.1.4. Đặc điểm điều trị

**Bảng 3.5: Đặc điểm điều trị**

	<b>Bệnh nhân (n)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
<b>Loại phẫu thuật</b>	(n=136)	100%
Cắt nửa đại tràng phải	61	44,9
Cắt nửa đại tràng trái	29	21,3
Cắt đoạn ĐT ngang	6	4,4
Cắt đoạn ĐT sigma	39	28,7
Cắt toàn bộ đại tràng	1	0,7
<b>Tình huống phẫu thuật</b>	(n=136)	100%
Phẫu thuật chương trình	111	81,6
Phẫu thuật cấp cứu	25	18,4
<b>Chu kỳ hóa trị</b>	(n=136)	100%
8 chu kỳ	123	90,4
6-7 chu kỳ	13	9,6
<b>Thời gian hóa trị sau phẫu thuật</b>	(n=136)	100%
< 8 tuần	121	88,9
8-12 tuần	15	11,0

*Nhận xét:*

- Phần lớn bệnh nhân được phẫu thuật cắt nửa đại tràng 66,2%.
- 25 bệnh nhân được mổ cấp cứu chiếm 18,4%, đa số bệnh nhân được điều trị đủ 8 chu kỳ hóa chất 90,4%. Có 13 bệnh nhân điều trị từ 6-7 chu kỳ do 1 số tác dụng phụ kéo dài phải ngưng điều trị.

### 3.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

#### 3.2.1. Độc tính hóa trị

Trong số 136 bệnh nhân hóa trị hỗ trợ, có 108 trường hợp (79,4%) bị ảnh hưởng bởi các độc tính, trong đó độc tính độ 3-4 là 16,9%.

**Bảng 3.6: Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm**

<b>Độc tính</b>	<b>Độ ½ n (%)</b>	<b>Độ ¾ n (%)</b>	<b>Tất cả n (%)</b>
Buồn nôn, nôn	28(20,6)	0	28(20,6)
Ỉa chảy	23(16,9)	0	23(16,9)
Viêm loét miệng	2(1,5)	0	2(1,5)
Đau thượng vị	15(11,0)	0	15(11,0)
Viêm TK ngoại vi	22(16,2)	0	22(16,2)
Hội chứng tay chân	24(17,7)	0	24(17,7)

*Nhận xét:* Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm chủ yếu ở độ ½, không có độc tính độ ¾.

**Bảng 3.7: Độc tính trên hệ tạo huyết, gan và thận**

<b>Độc tính</b>	<b>Độ ½ n (%)</b>	<b>Độ ¾ n (%)</b>	<b>Tất cả n (%)</b>
Giảm bạch cầu hạt	65(48,2)	10(7,4)	75(55,6)
Giảm bạch cầu có sốt	2(1,5)	0	2(1,5)
Giảm huyết sắc tố	10(7,4)	1(0,7)	8(8,1)
Giảm tiểu cầu	32(23,5)	12(8,8)	44(32,3)
Tăng SGOT/SGPT	17(12,5)	0	17(12,5)
Tăng Urê/Creatinin	2(1,5)	0	2(1,5)

*Nhận xét:*- Độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu ở độ ½, độ ¾ chỉ 16,9%

- Độc tính trên gan thận chủ yếu ở độ ½, không gặp độ ¾.

### 3.2.2. Kết quả điều trị

Bệnh nhân được theo dõi đến hết thời gian nghiên cứu hoặc bệnh nhân tử vong. Trung bình thời gian theo dõi nhóm nghiên cứu là  $40,6 \pm 7,2$  tháng. Có 5 bệnh nhân (3,7%) sau thời gian theo dõi được hơn 24 tháng thì không liên lạc được do bệnh nhân thay đổi địa chỉ, thay đổi số điện thoại...

**Bảng 3.8: Kết quả điều trị**

	<b>Bệnh nhân</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
<b>Kết quả điều trị</b>	(n=131)	100%
Sống không bệnh	106	80,9
Sống có bệnh	6	4,6
Tử vong	19	14,5
<b>Tái phát, di căn đầu tiên</b>	(n=25/131)	19,1%
Tại chỗ-tại vùng	5	20,0
Gan	9	36,0
Phổi	1	4,0
Ổ bụng	9	36,0
Xương	1	4,0

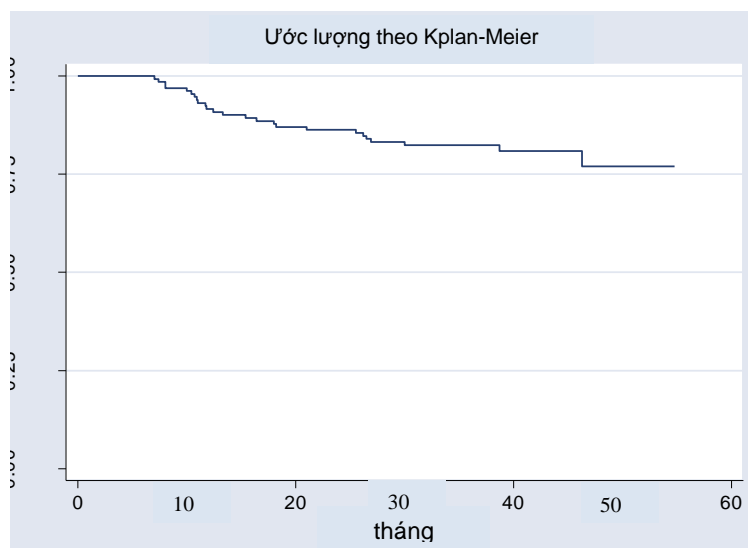
#### *Nhận xét:*

Đến kết thúc nghiên cứu ghi nhận 25 trường hợp tái phát, vị trí tái phát đầu tiên gặp nhiều nhất là gan chiếm 36%.

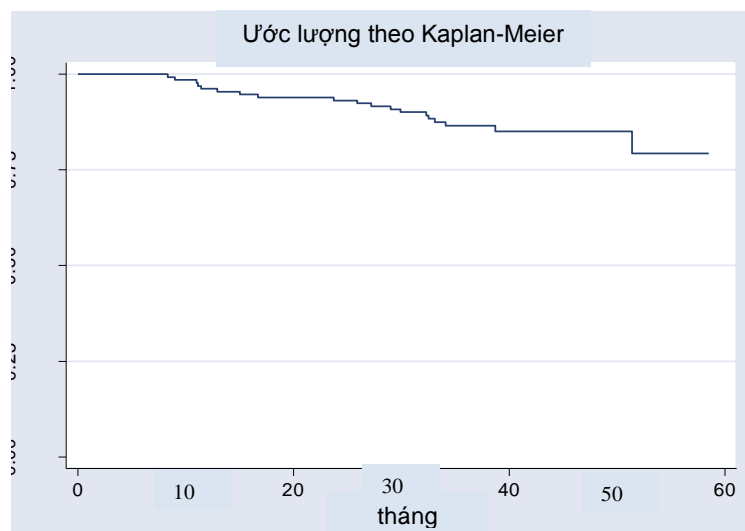
### 3.2.3. Thời gian sống thêm

**Bảng 3.9: Phân bố tỉ lệ và thời gian sống thêm**

Kết quả	n	Trung bình (tháng)	Tỉ lệ (%)	CI 95%
Sống thêm không bệnh 3 năm	131	35,8	82,4	0,75-0,88
Sống thêm toàn bộ 3 năm	131	37,9	86,7	0,79-0,91



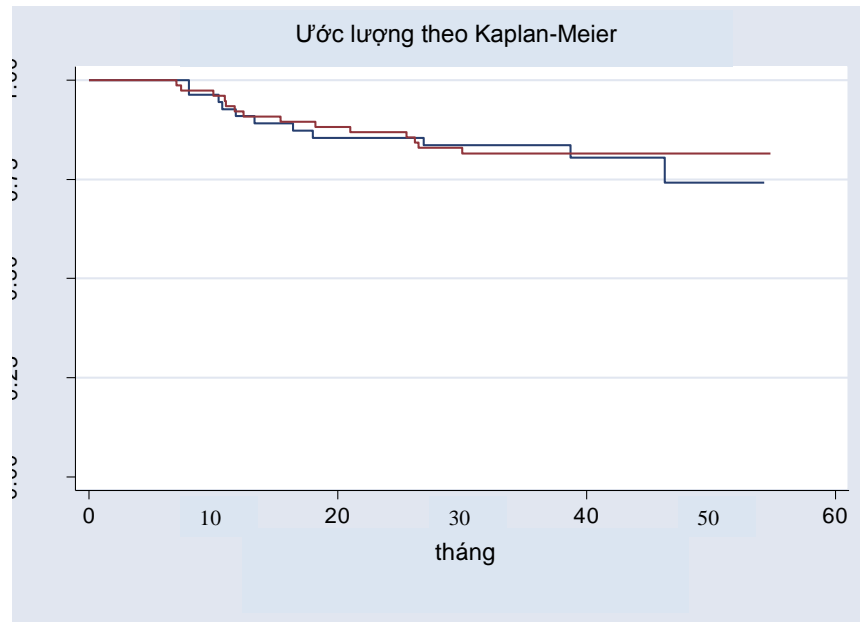
**Biểu đồ 3.2: Thời gian sống thêm không bệnh**



**Biểu đồ 3.3: Thời gian sống thêm toàn bộ**

### 3.3. TƯƠNG QUAN GIỮA THỜI GIAN SỐNG THÊM VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ

#### - Thời gian sống thêm theo giới



**Biểu đồ 3.4:** Thời gian sống thêm không bệnh theo giới

**Bảng 3.10:** Thời gian sống thêm không bệnh theo giới

Giới	(n=131)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	P
Nam	76	34,9	81,6	0,918
Nữ	55	35,1	83,6	

*Nhận xét:*

- Tỉ lệ STKB 3 năm của UTĐT ở bệnh nhân nữ có cao hơn nam, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,918$ .

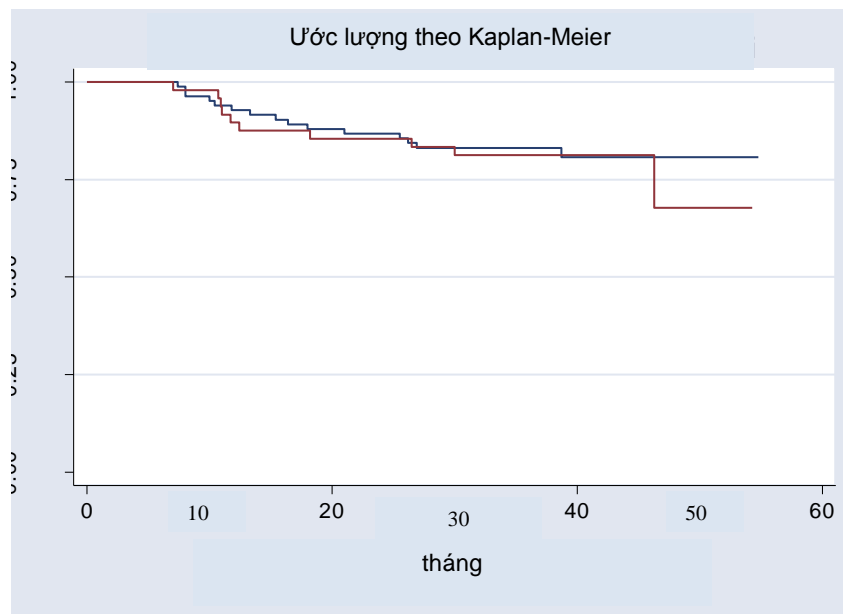
**Bảng 3.11: Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới**

Giới	(n=131)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm (%)	p
Nam	76	36,6	84,5	0,858
Nữ	55	39,5	89,0	

*Nhận xét:*

Tỉ lệ STTB 3 năm của UTĐT ở bệnh nhân nữ có cao hơn nam, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,858$ .

**- Thời gian sống thêm theo nhóm tuổi**



**Biểu đồ 3.5: Thời gian sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi**



**Bảng 3.12: Thời gian sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi**

Tuổi	(n=131)	Thời gian STKB(tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	P
< 60	83	36,6	83,1	0,671
≥ 60	48	34,3	81,2	

*Nhận xét:*

Tỉ lệ STKB 3 năm của UTĐT ở bệnh nhân < 60 tuổi có cao hơn bệnh nhân ≥ 60 tuổi, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê p=0,671.

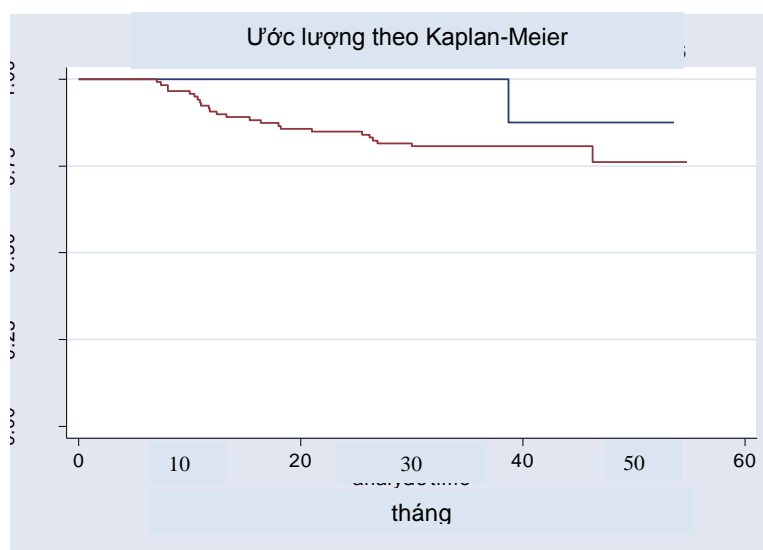
**Bảng 3.13: Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi**

Tuổi	(n=131)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm (%)	P
< 60	83	38,6	87,8	0,529
≥ 60	48	36,5	84,3	

*Nhận xét:*

Tỉ lệ STTB 3 năm của UTĐT ở bệnh nhân < 60 tuổi có cao hơn bệnh nhân ≥ 60 tuổi, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê p=0,529.

**- Thời gian sống thêm theo KPS**

**Biểu đồ 3.6: Thời gian sống thêm không bệnh theo KPS**

**Bảng 3.14: Thời gian sống thêm không bệnh theo KPS**

KPS	(n=131)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	P
70	12	35,2	81,5	0,293
80-100	124	41,4	87,5	

*Nhận xét:*

Tỉ lệ STKB 3 năm của UTĐT ở bệnh nhân KPS 80-100 có cao hơn bệnh nhân KPS 70, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,293$ .

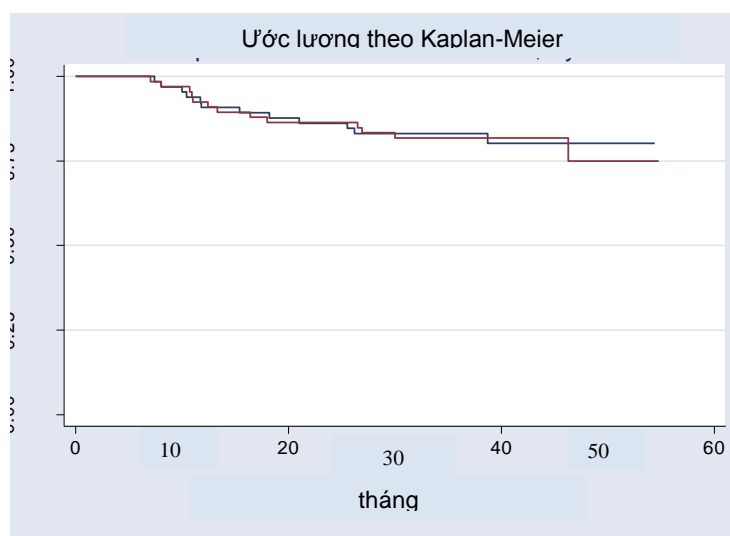
**Bảng 3.15: Thời gian sống thêm toàn bộ theo KPS**

KPS	(n=131)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm (%)	P
70	12	37,5	85,1	0,447
80-100	119	41,4	87,5	

*Nhận xét:*

Tỉ lệ STTB 3 năm của UTĐT ở bệnh nhân KPS 80-100 có cao hơn bệnh nhân KPS 70, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,447$ .

**- Thời gian sống thêm theo vị trí u**

**Biểu đồ 3.7: Thời gian sống thêm không bệnh theo vị trí u**

**Bảng 3.16: Thời gian sống thêm không bệnh theo vị trí u**

Vị trí	(n=131)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	p
Đại tràng (P)	65	35,9	83,1	0,878
Đại tràng (T)	66	35,7	81,8	

*Nhận xét:*

Tỉ lệ STKB 3 năm của UTĐT phải và UTĐT trái không có sự khác biệt  $p=0,878$ .

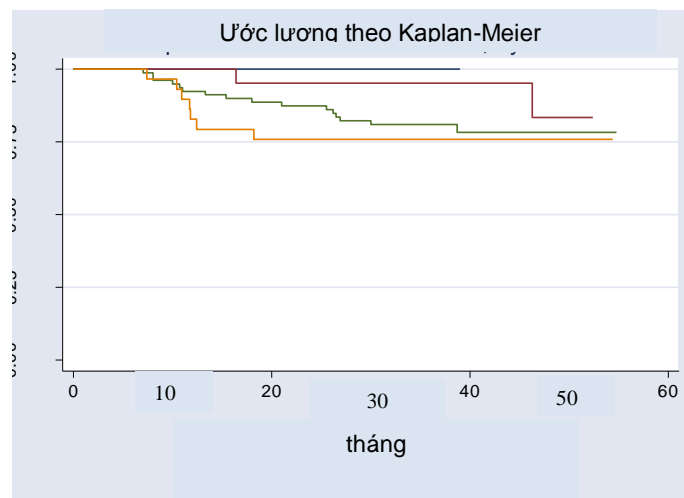
**Bảng 3.17: Thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí u**

Vị trí	(n=131)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm(%)	p
Đại tràng (P)	65	37,1	85,9	0,712
Đại tràng (T)	66	38,6	87,2	

*Nhận xét:*

Tỉ lệ STTB 3 năm của UTĐT phải và UTĐT trái, không có sự khác biệt  $p=0,712$ .

**- Thời gian sống thêm theo độ xâm lấn u**

**Biểu đồ 3.8: Thời gian sống thêm không bệnh theo độ xâm lấn u (T)**

**Bảng 3.18: Thời gian sống thêm không bệnh theo độ xâm lấn u (T)**

T	(n=131)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	P
T2	2	38,2	100	0,445
T3	21	41,3	95,2	
T4a	79	35,6	81,0	
T4b	29	32,2	75,7	

*Nhận xét:*

Tỉ lệ STKB 3 năm của UTĐT có độ xâm lấn u càng sâu thì càng thấp, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,445$ .

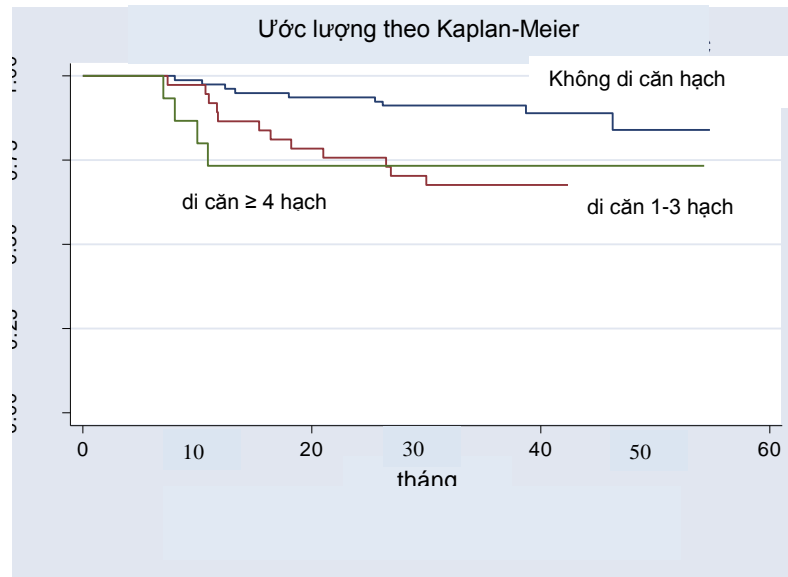
**Bảng 3.19: Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ xâm lấn u (T)**

T	(n=131)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm (%)	P
T2	2	38,2	100	0,324
T3	21	43,1	100	
T4a	79	38,0	85,3	
T4b	29	33,7	79,3	

*Nhận xét:*

Tỉ lệ STTB 3 năm của UTĐT có độ xâm lấn u càng sâu thì càng thấp, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,324$ .

**- Thời gian sống thêm theo tình trạng hạch di căn**



**Biểu đồ 3.9: Thời gian sống thêm không bệnh theo tình trạng di căn hạch**

**Bảng 3.20: Thời gian sống thêm không bệnh theo tình trạng di căn hạch**

Tình trạng di căn hạch	(n=131)	Thời gian STKB(tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	P
Chưa di căn hạch	79	39,0	91,1	0,009
Di căn 1-3 hạch	37	30,2	73,3	
Di căn ≥ 4 hạch	15	32,3	67,6	

*Nhận xét:*

UTĐT có hạch di căn càng nhiều thì tỉ lệ STKB 3 năm càng thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p=0,009$ .

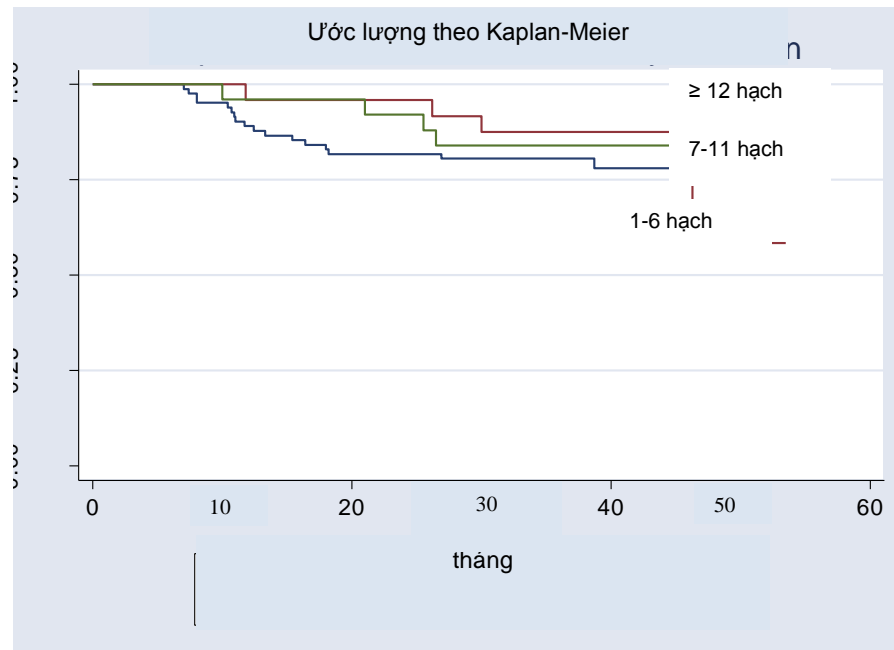
**Bảng 3.21: Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch**

Tình trạng di căn hạch	(n=131)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm(%)	P
Chưa di căn hạch	79	39,9	93,6	0,037
Di căn 1-3 hạch	37	34,9	74,9	
Di căn $\geq 4$ hạch	15	34,1	73,0	

*Nhận xét:*

UTĐT có hạch di căn càng nhiều thì tỉ lệ STTB 3 năm càng thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p=0,037$ .

**- Thời gian sống thêm theo số hạch xét nghiệm**



**Biểu đồ 3.10: Thời gian sống thêm không bệnh theo số hạch xét nghiệm**

**Bảng 3.22: Thời gian sống thêm không bệnh theo số hạch xét nghiệm**

Số hạch xét nghiệm	(n=131)	Thời gian STKB(tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	P
1-6 hạch	82	34,9	80,5	0,786
7-11 hạch	24	36,8	84,0	
≥ 12 hạch	25	37,7	87,5	

*Nhận xét:*

Bệnh nhân có số hạch lấy làm xét nghiệm mô bệnh học 1-6 có tỉ lệ STKB 3 năm thấp nhất, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,786$ .

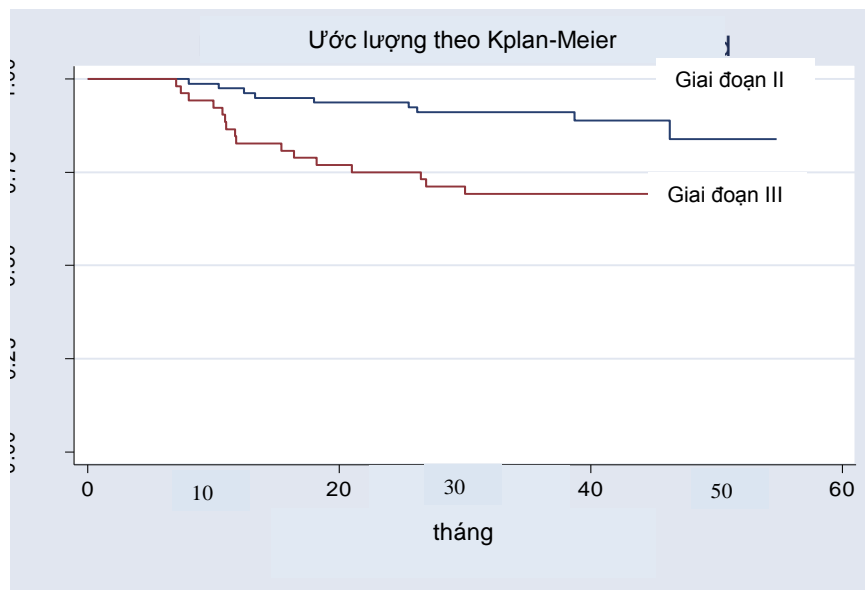
**Bảng 3.23: Thời gian sống thêm toàn bộ theo số hạch xét nghiệm**

Số hạch xét nghiệm	(n=131)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm (%)	P
1-6 hạch	82	37,3	84,9	0,811
7-11 hạch	24	37,9	87,5	
≥ 12 hạch	25	39,7	91,7	

*Nhận xét:*

Bệnh nhân có số hạch lấy làm xét nghiệm mô bệnh học 1-6 có tỉ lệ STTB 3 năm thấp nhất, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,811$ .

**- Thời gian sống thêm theo giai đoạn**



**Biểu đồ 3.11: Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn II, III**

*Nhận xét:*

Bệnh nhân UTĐT giai đoạn II có tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm cao hơn so với giai đoạn III, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p=0,002$ .

**Bảng 3.24: Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn II, III**

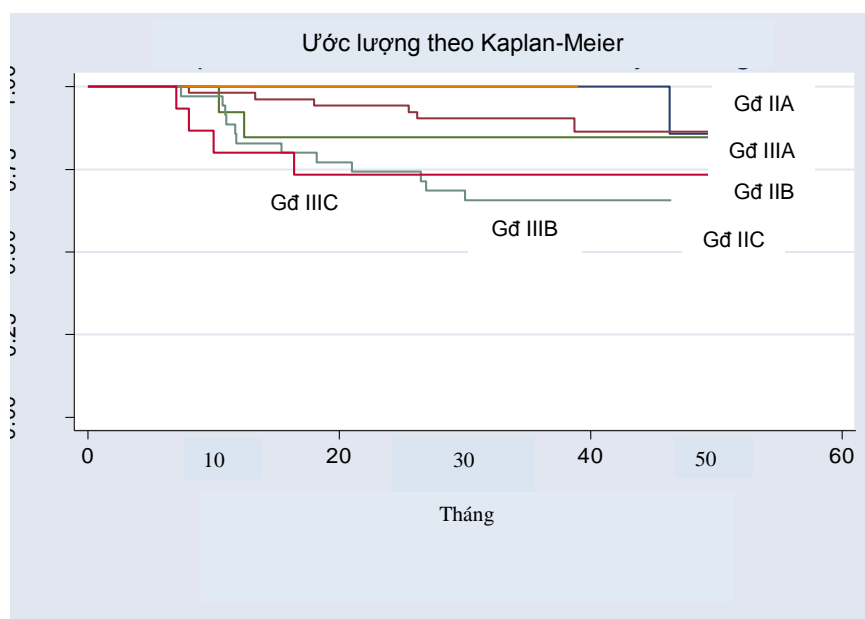
Giai đoạn	(n=131)	Thời gian	Tỉ lệ STTB	P
		STTB (tháng)	3 năm (%)	
II	79	39,9	93,6	0,011
III	52	34,7	75,3	

*Nhận xét:*

Bệnh nhân UTĐT giai đoạn II có tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm cao hơn so với giai đoạn III, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p=0,011$ .



**- Thời gian sống thêm theo từng giai đoạn**



**Biểu đồ 3.12: Thời gian sống thêm không bệnh theo từng giai đoạn**

**Bảng 3.25: Thời gian sống thêm không bệnh theo từng giai đoạn**

Giai đoạn	(n=131)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	p
IIA	14	44,5	100,0	0,046
IIB	52	38,1	90,4	
IIC	13	37,1	84,6	
IIIA	2	38,2	100,0	
IIIB	35	29,6	65,7	
IIIC	15	30,7	73,3	

**Nhận xét:**

Bệnh nhân UTĐT phân theo từng giai đoạn có tỉ lệ STKB 3 năm khác nhau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p=0,046$ .

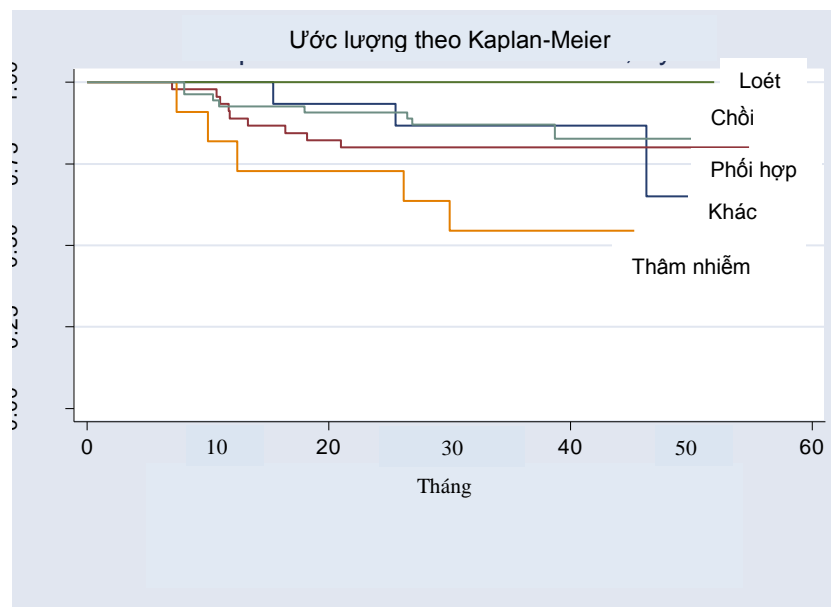
**Bảng 3.26: Thời gian sống thêm toàn bộ theo từng giai đoạn**

Giai đoạn	(n=131)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm(%)	p
IIA	14	44,8	100,0	0,128
IIB	52	39,3	94,1	
IIC	13	37,4	84,6	
IIIA	2	38,2	100,0	
IIIB	35	33,7	69,9	
IIIC	15	36,5	80,0	

*Nhận xét:*

Bệnh nhân UTĐT phân theo từng giai đoạn có tỉ lệ STTB 3 năm khác nhau, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,128$ .

**- Thời gian sống thêm theo dạng đại thể u**



**Biểu đồ 3.13: Thời gian sống thêm không bệnh theo đại thể u**

**Bảng 3.27: Thời gian sống thêm không bệnh theo đại thể u**

Đại thể u	(n=131)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	p
Sùi	45	35,5	80,0	0,088
Loét	6	40,9	100	
Thâm nhiễm	11	29,3	54,6	
Phối hợp	54	35,9	87,0	
Khác	15	38,9	86,7	

*Nhận xét:*

Bệnh nhân UTĐT có đại thể u dạng thâm nhiễm có tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm thấp nhất, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,088$ .

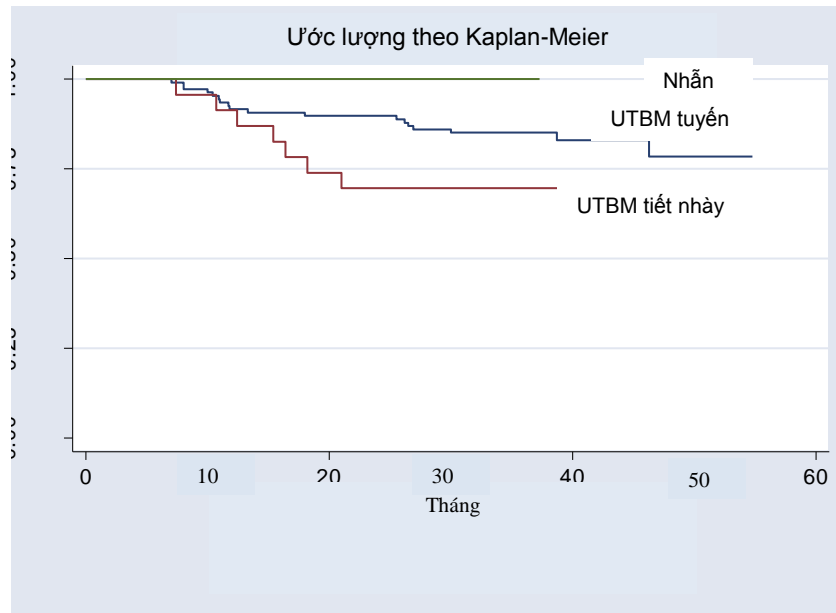
**Bảng 3.28: Thời gian sống thêm toàn bộ theo đại thể u**

Đại thể u	(n=131)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm(%)	P
Sùi	45	38,7	88,4	0,134
Loét	6	40,9	100	
Thâm nhiễm	11	32,6	63,6	
Phối hợp	54	37,1	88,4	
Khác	15	40,8	85,7	

*Nhận xét:*

Bệnh nhân UTĐT có đại thể u dạng thâm nhiễm có tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm thấp nhất, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,134$ .

- *Thời gian sống thêm không bệnh theo loại mô bệnh học*



**Biểu đồ 3.14: Thời gian sống thêm không bệnh theo loại mô bệnh học**

**Bảng 3.29: Thời gian sống thêm không bệnh theo loại mô bệnh học**

Loại mô bệnh học	(n=131)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	p
UTBM tuyến	107	36,3	85,1	0,276
UTBM tiết nhày	23	33,3	69,6	
Nhãn	1	37,3	100	

*Nhận xét:*

Bệnh nhân UTĐT có loại mô học UTBM tiết nhày có tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm thấp nhất, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,276$ .

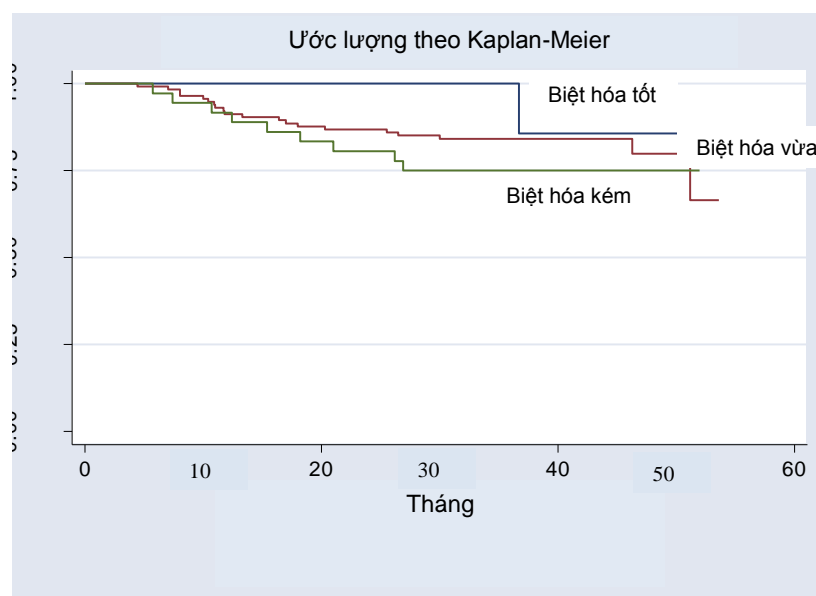
**Bảng 3.30: Thời gian sống thêm toàn bộ theo loại mô bệnh học**

Loại mô bệnh học	(n=131)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm(%)	p
UTBM tuyến	107	38,0	87,3	0,842
UTBM tiết nhày	23	37,4	82,6	
Nhấn	1	37,3	100	

*Nhận xét:*

Bệnh nhân UTĐT có loại mô học UTBM tiết nhày có tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm thấp nhất, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,842$ .

**- Thời gian sống thêm theo độ biệt hóa tế bào**



**Biểu đồ 3.15: Thời gian sống thêm không bệnh theo độ biệt hóa tế bào**

**Bảng 3.31: Thời gian sống thêm không bệnh theo độ biệt hóa tế bào**

Độ biệt hóa	(n=131)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	p
Cao	7	43,6	100,0	0,601
Vừa	92	35,6	83,7	
Thấp	32	34,6	75,0	

*Nhận xét:*

Bệnh nhân UTĐT có độ biệt hóa thấp có tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm thấp nhất, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,601$ .

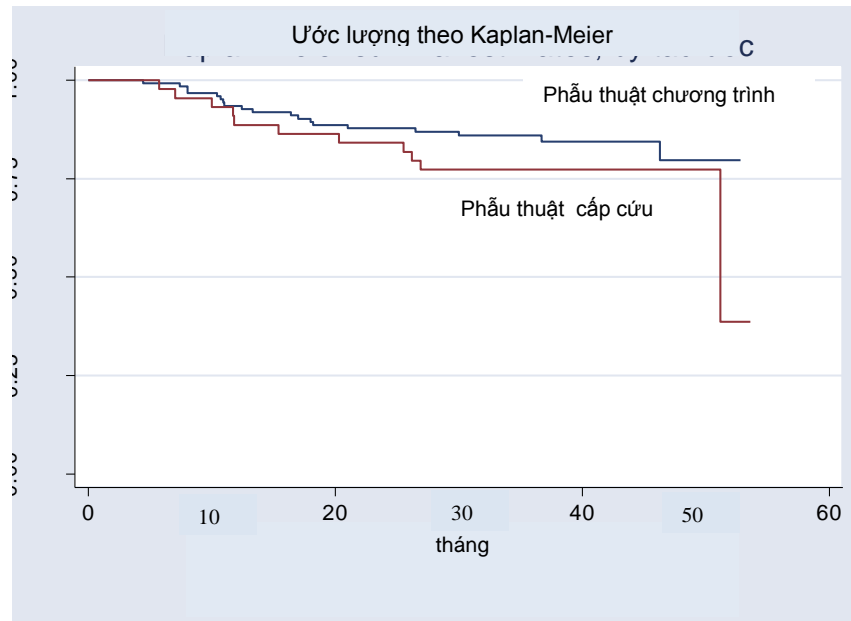
**Bảng 3.32: Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ biệt hóa tế bào**

Độ biệt hóa	(n=131)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm (%)	p
Cao	7	43,5	100,0	0,708
Vừa	92	37,8	87,4	
Thấp	32	36,7	81,1	

*Nhận xét:*

Bệnh nhân UTĐT có độ biệt hóa thấp có tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm thấp nhất, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,708$ .

**- Thời gian sống thêm theo tình huống phẫu thuật**



**Biểu đồ 3.16: Thời gian sống thêm không bệnh theo tình huống phẫu thuật**

**Bảng 3.33: Thời gian sống thêm không bệnh theo tình huống phẫu thuật**

Tình huống phẫu thuật	(n=131)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	p
Phẫu thuật chương trình	106	36,5	85,9	0,04
Phẫu thuật cấp cứu	25	32,8	68,0	

**Nhận xét:**

Bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật trong tình trạng cấp cứu có tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm thấp hơn phẫu thuật chương trình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p=0,04$ .

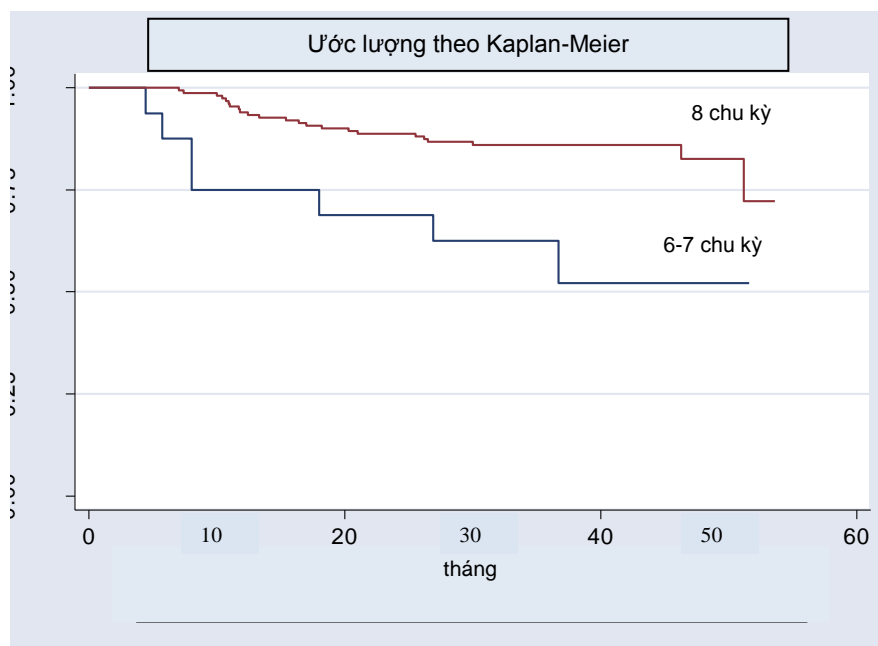
**Bảng 3.34: Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình huống phẫu thuật**

Tình huống phẫu thuật	(n=131)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm (%)	p
Phẫu thuật chương trình	106	38,6	91,2	0,003
Phẫu thuật cấp cứu	25	34,8	67,1	

*Nhận xét:*

Bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật trong tình trạng cấp cứu có tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm thấp hơn phẫu thuật chương trình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p=0,003$ .

**- Thời gian sống thêm theo chu kỳ hóa trị**



**Biểu đồ 3.17: Thời gian sống thêm không bệnh theo chu kỳ hóa trị**



**Bảng 3.35: Thời gian sống thêm không bệnh theo chu kỳ hóa trị**

Hóa trị	(n=131)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	p
08 chu kỳ	118	36,1	85,6	0,060
6-8 chu kỳ	13	32,6	69,2	

*Nhận xét:*

Bệnh nhân UTĐT được hóa trị 8 chu kỳ có tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm cao hơn nhóm hóa trị 6-7 chu kỳ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p=0,060$ .

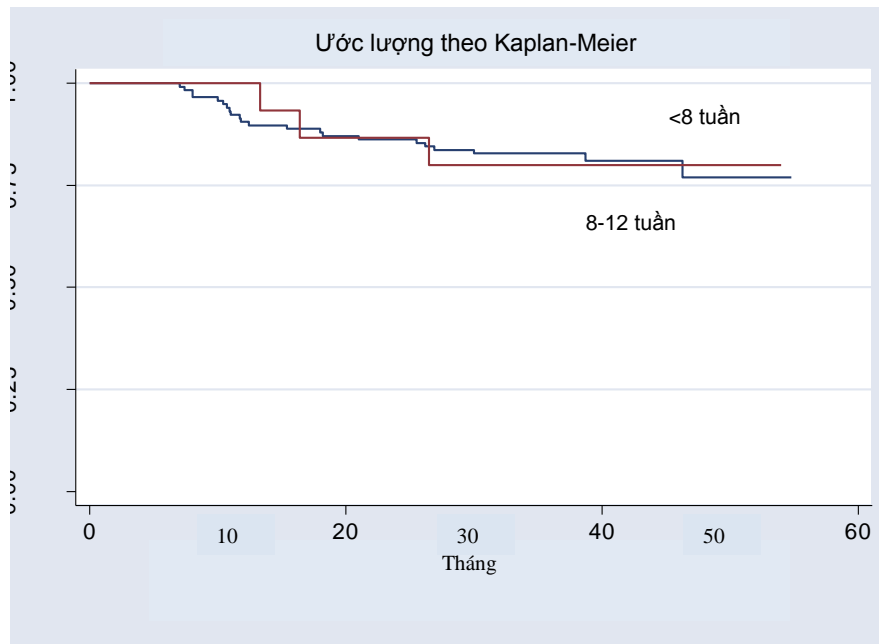
**Bảng 3.36: Thời gian STTB theo chu kỳ hóa trị**

Hóa trị	(n=131)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm (%)	p
08 chu kỳ	118	38,0	87,6	0,081
6-8 chu kỳ	13	36,7	76,9	

*Nhận xét:*

Bệnh nhân UTĐT được hóa trị 8 chu kỳ có tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm cao hơn nhóm hóa trị 6-7 chu kỳ, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,081$ .

**- Thời gian sống thêm theo thời gian từ phẫu thuật đến hóa trị**



**Biểu đồ 3.18: Thời gian STKB theo thời gian từ phẫu thuật đến hóa trị**

**Bảng 3.37: Thời gian STKB theo thời gian từ phẫu thuật đến hóa trị**

Thời gian	(n=131)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	p
<8 tuần	116	35,9	82,8	0,924
8-12 tuần	15	34,7	80,0	

**Nhận xét:**

Bệnh nhân UTĐT được hóa trị từ 8-12 tuần thấp hơn nhóm được hóa trị trước 8 tuần nhưng sự khác biệt không có, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,924$ .

**Bảng 3.38: Thời gian STTB theo thời gian từ phẫu thuật đến hóa trị**

Thời gian	(n=131)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm (%)	p
<8 tuần	118	37,7	85,8	0,363
8-12 tuần	15	39,1	91,7	

*Nhận xét:*

Bệnh nhân UTĐT được hóa trị từ 8-12 tuần thấp hơn nhóm được hóa trị trước 8 tuần nhưng sự khác biệt không có, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,363$ .

**- Thời gian sống thêm liên quan đến các yếu tố qua phân tích đa biến**

**Bảng 3.39: Thời gian sống thêm không bệnh liên quan đến các yếu tố**

Yếu tố	HR	(95%CI)	P
Tình huống phẫu thuật	2,358	0,981-5,666	0,05
Hạch di căn	0,637	0,140-2,892	0,560
Giai đoạn	1,062	0,087-12,917	0,962
Phân giai đoạn	1,716	0,652-4,514	0,274

*Nhận xét:*

Tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh, HR=2,358,  $p=0,05$ .

**Bảng 3.40: Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan đến các yếu tố**

<b>Yếu tố</b>	<b>HR</b>	<b>(95%CI)</b>	<b>P</b>
Tình huống phẫu thuật	4,389	1,642-11,729	0,003
Hạch di căn	1,870	0,515-7,787	0,341
Giai đoạn	1,535	0,219-10,716	0,665

**Nhận xét:**

Tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ, HR=4,389, p=0,003.

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGHIÊN CỨU**

##### ***4.1.1. Tuổi và giới***

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 54,1. Tuổi nhỏ nhất là 25, lớn nhất là 76. Nhóm tuổi thường gặp 40-59 chiếm 50%, nhóm tuổi mắc chủ yếu là 50-59 chiếm 31,6%, có 36% bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên. Ít gặp bệnh nhân dưới 30 và trên 70, Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước. Trần Thắng (2010), nghiên cứu 137 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ FU/FA có tuổi trung bình là 53,3. Nhóm tuổi thường gặp 41-60 chiếm 52,5%, có 28,4% bệnh nhân trên 60 tuổi [72].

Trong nghiên cứu này nam giới chiếm 56,9%, nữ chiếm 43,1%. Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước. Theo Phan Thị Hồng Đức (2013), nam chiếm 55,1%, nữ chiếm 44,9% [73]. Nguyễn Thị Thúy Hằng (2013), nam chiếm 51,4%, nữ chiếm 48,6%. Andre T. (2009), UTĐT giai đoạn II, III nam chiếm 52,4%, nữ chiếm 47,6% [74].

##### ***4.1.2. Đặc điểm lâm sàng***

###### ***- Chỉ số toàn trạng cơ thể.***

Trong nghiên cứu này, chỉ số toàn trạng cơ thể KPS từ 80-100 chiếm đa số (91,2%). Chỉ số toàn trạng cơ thể là một trong các yếu tố cân nhắc chỉ định và phác đồ điều trị. Những bệnh nhân có chỉ số thể trạng cơ thể thấp thì cân nhắc về lợi ích và tác dụng phụ của phác đồ điều trị, đặc biệt các phác đồ kết hợp nhiều thuốc như FOLFOX hay XELOX thì lại ít chỉ định cho những bệnh nhân có chỉ số toàn trạng thấp. Theo Nguyễn Thị Thúy Hằng (2013), nghiên cứu 70 bệnh nhân hóa trị bổ trợ phác đồ

XELOX, chỉ số toàn trạng cơ thể KPS 80-100 là 87,2% [74]. Theo Haller DG.(2011), hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX, UTĐT có chỉ số KPS 80-100 là 99% [12].

**- Vị trí u.**

UTĐT trái gặp 50,7%, UTĐT phải 49,3%. Theo Gill S (2004), UTĐT trái gặp 53%, UTĐT phải gặp 46% [4]. Kết quả phân bố vị trí u trong nghiên cứu Trần Thắng, ung thư đại tràng trái gặp 41%, ung thư đại tràng phải 37.6%, UTĐT ngang 12.8%, UTĐT sigma 8.6% [72]. Ung thư đại tràng trái vẫn chiếm đa số.

**- Mức xâm lấn u.**

Trong 136 bệnh nhân, chỉ có 02 bệnh nhân (1,5%) có u xâm lấn đến lớp cơ (T2), còn lại 22 bệnh nhân (16,2%) có u đã xâm lấn qua lớp cơ tới sát thanh mạc, 112 bệnh nhân (82,4%) u xâm lấn thâm nhiễm bề mặt thanh mạc (T4a) hoặc u xâm lấn vào tổ chức xung quanh đại tràng (T4b). Do đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị hóa chất hỗ trợ, nên chủ yếu các bệnh nhân có khối u đã xâm lấn sâu vào thành đại tràng và tổ chức xung quanh đại tràng. Những bệnh nhân này phải phẫu thuật cắt rộng u và phần cơ quan có tổ chức u xâm lấn, tuy nhiên tính triệt căn trên vi thể rất khó thực hiện, dễ bỏ sót tổn thương, nên nhóm bệnh nhân này thường có tiên lượng xấu hơn. Theo Andre T., các bệnh nhân giai đoạn II, III hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX có u xâm lấn T2, T3, T4 lần lượt 4,5%, 76% và 19% [7].

Đánh giá mức độ xâm lấn của u, đặc biệt làm sao xác định u đã xâm lấn qua thanh mạc chưa, đóng một vai trò rất quan trọng, nó góp phần đề ra phương thức điều trị cho bệnh nhân, đồng thời nó là yếu tố đánh giá tiên lượng bệnh. Những bệnh nhân có u đã xâm lấn qua thanh mạc, có thời gian sống trung bình ngắn hơn bệnh nhân có u chưa xâm lấn qua lớp thanh mạc

[21]. Shepherd (1997) cho thấy những bệnh nhân có u chưa xâm lấn thanh mạc sống thêm 5 năm đạt 90%, ngược lại những bệnh nhân có u xâm lấn qua thanh mạc hoặc có nhân di căn phúc mạc sống thêm 5 năm lần lượt là 70% và 35% [75].

Đánh giá tình trạng xâm lấn mạch máu, thần kinh, mạch bạch huyết, đã có nhiều nghiên cứu cho thấy nó là một yếu tố tiên lượng xấu. Do tính chất quan trọng của nó, nên người ta đã khuyến cáo nên đánh giá tình trạng xâm lấn mạch máu, mạch bạch huyết ở tất cả các xét nghiệm giải phẫu bệnh các khối u, bao gồm các các polyp ác tính [2]. Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận tình trạng xâm lấn mạch máu, thần kinh, mạch bạch huyết không đáng kể.

Tình trạng u tồn dư sau phẫu thuật, ở những bệnh nhân có u xâm lấn rộng ra tổ chức xung quanh cũng được nhiều nghiên cứu đề cập. Những tổn thương này thường xảy ra ở những bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn T4a-T4b, tuy nhiên chúng ta ít gặp những đánh giá tổn thương vùng rìa khối u trong các báo cáo giải phẫu bệnh. Willett CG, Goldberg (1999) nghiên cứu trên 152 bệnh nhân UTĐT có u T4. Kết quả là thời gian STKB 10 năm của nhóm bệnh nhân còn u tồn dư khác biệt so với nhóm bệnh nhân được lấy u triệt căn không có di căn hạch và có di căn hạch với tỉ lệ theo thứ tự 19% so với 88% và 58% [76]. Chính vì vậy mà các nhà giải phẫu bệnh đã đưa ra thuật ngữ R0, R1, R2 tương đương với không còn tế bào u sót lại, còn tế bào u dạng vi thể, còn tế bào dạng đại thể. Dựa trên những báo cáo giải phẫu bệnh như vậy, mà các nhà lâm sàng có thể đưa ra những quyết định điều trị tiếp theo cho bệnh nhân được chính xác và hiệu quả hơn [77].

#### **- Di căn hạch.**

Di căn hạch vùng có liên quan đến tình trạng xâm lấn u tại chỗ và độ biệt hóa của tế bào u. Đồng thời số hạch di căn có liên quan đến tiên lượng

bệnh thời gian sống thêm của UTĐT giai đoạn II-III. Các chuyên gia ở Mỹ khuyến cáo cần thiết phải kiểm tra mô bệnh học tối thiểu 12 hạch để xác định chính xác tình trạng di căn hạch vùng, do vậy đặt ra tiêu chuẩn khi phẫu thuật, cần phải nạo vét tối thiểu 12 hạch [3].

Di căn hạch vùng là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất sau phẫu thuật UTĐT, dựa vào đó để đưa ra quyết định có điều trị hỗ trợ hay không. Trong nghiên cứu của chúng tôi gồm 136 bệnh nhân, trong đó 80 bệnh nhân (58,8%) chưa có di căn hạch, 56 bệnh nhân (41,2%) đã có di căn hạch vùng. Di căn hạch N1 29,4%, di căn hạch N2 gặp 11,8%.

Trần Thắng, nghiên cứu 137 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III, trong đó 86 bệnh nhân (62,8%) chưa có di căn hạch, 51 bệnh nhân (37,2%) đã có di căn hạch vùng ở các mức độ khác nhau. Di căn hạch N1 30,6%, di căn hạch N2 gặp 6,5% [72]. Andre T, nghiên cứu 1.123 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III hóa trị hỗ trợ thấy 40,2% bệnh nhân không có di căn hạch, N1 44,4%, N2 15,1% [7].

Theo phân loại TNM 2010, di căn hạch được chia thành nhiều mức nhỏ hơn để đánh giá về mặt tiên lượng bệnh, đặc biệt chú ý nhóm hạch di căn N1 được ghép thêm nhóm N1c. Nghĩa là những bệnh nhân trước đây có tổn thương di căn dạng nốt tròn, bất kể kích thước trên tổ chức mỡ quanh đại trực tràng, mạc treo ruột được xem như là một di căn xa, thì nay chỉ là di căn hạch vùng, mặc dù nó không giống cấu trúc của hạch. Người ta quan sát thấy rằng, số lượng di căn dạng nốt này có liên quan đến thời gian STKB [22]. Theo Lo DS, Pollett Siu (2008), nghiên cứu bệnh nhân UTĐT giai đoạn III, 15% có di căn nốt mạc treo ruột (N1c). Kết quả cho thấy tổn thương dạng nốt có tiên lượng xấu hơn so với u giai đoạn T/N0M0, tương tự giai đoạn T/N(+)-M0 (IIIc), tốt hơn giai đoạn TN/M(+)- (UTĐT di căn xa) [78]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp di căn dạng nốt ở thành đại tràng(N1c).



Trên thực tế vẫn có 1 tỉ lệ không nhỏ bệnh nhân không có di căn hạch vùng, nhưng lại xuất hiện tái phát sớm. Một câu hỏi được đặt ra cho các nhà lâm sàng và các nhà giải phẫu bệnh, liệu chúng ta có bỏ sót tổn thương hay không, và các nhà giải phẫu bệnh đã tìm ra được cách lý giải cho câu hỏi này. Đó là tình trạng di căn hạch vi thể, vậy di căn hạch vi thể là gì: Đó là một nhóm tế bào u biệt lập, hoặc một chùm nhóm tế bào u có kích thước đường kính lớn nhất  $\leq 0,2$  mm, nhưng lớn hơn 0,02 mm, được phát hiện bằng phương pháp nhuộm HE, hóa mô miễn dịch, hoặc dùng kỹ thuật RT-PCR.

**- Giai đoạn bệnh.**

Giai đoạn bệnh có vai trò quan trọng trong tiên lượng bệnh. Nó quyết định thời gian sống thêm của bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi giai đoạn II chiếm 58,8%, giai đoạn III chiếm 41,2%. Các giai đoạn IIB, IIIB chiếm đa số với tỉ lệ lần lượt là 38,2%; 28,7%.

Theo Trần Thắng, giai đoạn II chiếm 62,8%, giai đoạn III chiếm 37,2%. Trong đó giai đoạn IIB 27%, IIB 27,8% [72]. Nghiên cứu của Andre T., giai đoạn II 40,2%, giai đoạn III 59,8% [7]. Theo số liệu công bố 2007 của viện ung thư quốc gia Mỹ cho biết ung đại tràng giai đoạn I-II chiếm 40%, UTĐT giai đoạn III gặp 37%, UTĐT giai đoạn IV gặp 19% [79].

Theo Nguyễn Quang Thái (2002), UTĐT I-II 40,3%, giai đoạn III 29,9%, giai đoạn IV 26,5%, không xếp loại 3,3% [80] Theo Nguyễn Thanh Tâm (2010), UTĐTTT giai đoạn I chiếm 12,4%, giai đoạn II 38,2%, giai đoạn III 49,4%. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Tâm cho thấy, giai đoạn III chiếm chủ yếu. Tác giả cho rằng phần lớn bệnh nhân đến khám đều đã ở giai đoạn muộn, chứng tỏ khả năng chẩn đoán sớm vẫn còn hạn chế ở Việt nam, cũng như ở các nước đang phát triển [81].

Như vậy bệnh nhân giai đoạn II trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỉ lệ cao hơn so với các tác giả trong và ngoài nước, có lẽ là do mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi, tập trung đánh giá kết quả của hóa trị liệu hỗ trợ trong điều trị ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn II-III.

### **4.1.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh**

#### ***- Mô tả đại thể.***

Đánh giá hình thể bên ngoài của khối u, gặp chủ yếu thể sùi 33,8%, thể loét 4,4%, thể thâm nhiễm 8,8%, thể phối hợp 44,3%. Theo Nguyễn Thị Thúy Hằng, u thể sùi chiếm 64,3%, loét 8,6%, sùi loét 24,3% [74]. Nguyễn Thanh Tâm (2010), thể sùi gặp 58,4%, thể loét 30,3%, như vậy chiếm phần chủ yếu vẫn là thể sùi và thể loét, tương tự như nghiên cứu của chúng tôi [81].

Theo Hamilton S.R. và Vogelstein B, thể sùi thường phát triển vào trong lòng đại tràng, thể loét ưu thế phát triển trong thành đại tràng, thể thâm nhiễm ưu thế phát triển trong thành đại tràng theo chu vi. UTĐT phải thường là thể sùi, trong khi UTĐT ngang, đại tràng trái là thể thâm nhiễm, chít hẹp. Về tiên lượng UTĐT thể thâm nhiễm chít hẹp gây tắc ruột, nên có tiên lượng xấu hơn [21].

#### ***- Vi thể.***

Trong nghiên cứu, ung thư biểu mô tuyến chiếm 81,6%, UTBM tuyến chế tiết nhày chiếm 17,7 và 0,7 % là ung thư tế bào nhẵn. Theo Nguyễn Thị Thúy Hằng, ung thư biểu mô tuyến chiếm 87,1%, UTBM tuyến chế tiết nhày chiếm 11,4% và 1,5% là ung thư tế bào nhẵn [74]. Như vậy chiếm ưu thế vẫn là ung thư biểu mô tuyến, kết quả này cũng tương tự với tác giả Lê Đình Doanh (1999), ung thư biểu mô tuyến chiếm 79,6%, tuyến chế nhày chiếm 17,3% [82]. Theo Hamilton UTBM tuyến chiếm đa số 90-95%, UTBM nhày chiếm 11-17%. Ung thư biểu mô chế tiết nhày hay gặp ở đại tràng sigma, khi phát hiện thường ở giai đoạn muộn và có tiên lượng xấu, ít nhạy cảm với hóa trị liệu [21].

#### ***- Độ biệt hoá.***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi loại biệt hoá cao 5,9%, biệt hoá vừa chiếm 69,9%, biệt hoá thấp 24,2%. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Lê Đình Doanh, ung thư biểu mô biệt hoá cao và vừa chiếm 75,6%, biệt hoá

thấp 24,4% [82]. Andre T., biệt hóa vừa và cao 81%, biệt hóa thấp và không biệt hóa chỉ 4% [7]. Như vậy trong tất cả các nghiên cứu trong và ngoài nước, ung thư biểu mô tuyến biệt hoá cao và vừa chiếm chủ yếu.

**- Số lượng hạch xét nghiệm.**

Qua nhiều nghiên cứu cho thấy số lượng hạch được khảo sát có liên quan đến tiên lượng của bệnh nhân. Nhiều trường hợp hạch di căn có kích thước  $\leq 5$  mm nên có thể bị bỏ sót trong quá trình bóc tách hạch. Các phẫu thuật viên phải nạo vét hạch đúng mức để có thể xếp giai đoạn bệnh chính xác và điều trị khỏi bệnh. Trong một nghiên cứu tiền cứu được thực hiện trên hơn 3.000 bệnh nhân UTĐT đã ghi nhận: bệnh nhân ở giai đoạn Dukes B (T3-T4, N0, M0) có không tới 8 hạch lymphô trong bệnh phẩm mổ có tỉ lệ STKB chỉ là 54,9% so với 79,9% ở các bệnh nhân có từ 8 hạch trở lên trong bệnh phẩm mổ ( $p < 0,001$ ) [28]. Trước đây, phần lớn các tác giả không ủng hộ việc đặt ra yêu cầu phải có đủ một số lượng hạch lymphô nào đó trong bệnh phẩm mổ. Tuy nhiên, việc nạo vét rộng hạch mạc treo (có được nhiều hạch lymphô trong bệnh phẩm mổ) đã giúp đánh giá giai đoạn bệnh của UTĐT chính xác hơn cũng như giúp bệnh nhân có tỉ lệ sống thêm sau mổ cao hơn [29].

Theo đồng thuận của Hội các nhà giải phẫu bệnh Hoa Kỳ [21] và đề nghị của Ủy ban hợp tác phòng chống ung thư Hoa Kỳ (AJCC) [22], số lượng hạch tối thiểu được nạo vét ít nhất là 12 hạch thì việc xếp giai đoạn lâm sàng UTĐT mới chính xác. Nhờ đó việc chỉ định điều trị hóa chất hỗ trợ hay không sẽ được quyết định. Nếu không lấy đủ hạch là yếu tố nguy cơ tương đối cao cho tiên lượng và là yếu tố phải xem xét hóa trị hỗ trợ sau mổ [2],[3].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả bệnh nhân đều được lấy hạch xét nghiệm. Số hạch trung bình được xét nghiệm là 6,8 hạch. Có 19,1% bệnh nhân xét nghiệm từ 12 hạch trở lên. Phần lớn số hạch khảo sát ít hơn 7 (chiếm 63,2%). Theo Nguyễn Thị Thúy Hằng số hạch lấy làm xét nghiệm sau phẫu

thuật <7 là 80%, 5,7% xét nghiệm  $\geq 12$  hạch [74]. Andre T số hạch làm xét nghiệm  $\geq 10$  hạch là 65,4% [7]. Các nghiên cứu trong nước phân lớn bệnh nhân UTĐT sau phẫu thuật số hạch lấy làm xét nghiệm mô bệnh học không đủ làm ảnh hưởng đến quyết định chỉ định hóa trị hỗ trợ, đặc biệt giai đoạn II.

#### **4.1.4. Đặc điểm điều trị**

##### **- Loại phẫu thuật.**

Điều trị UTĐT phẫu thuật vẫn là phương pháp chính để lấy bỏ khối u nguyên phát và vét hạch vùng. Trong nghiên cứu này ghi nhận loại phẫu thuật gặp chủ yếu là phẫu thuật cắt đại tràng phải vét hạch chiếm 44,9%; phẫu thuật cắt đại tràng trái vét hạch chiếm 21,3%; phẫu thuật cắt đoạn đại tràng ngang 4,4%, cắt đại tràng sigma chiếm 28,7%; có 1 trường hợp khối u đa ổ vị trí đại tràng góc gan và đại tràng trái nên phải cắt toàn bộ đại tràng (chiếm 0,7%).

Theo Trần Thắng (2010), phẫu thuật cắt ĐT phải chiếm 44,5%, cắt ĐT trái 29,2%, cắt đoạn ĐT ngang và ĐT sigma 21,8%, 1,5% cắt toàn bộ đại tràng [72].

##### **- Tình huống phẫu thuật.**

Trong nghiên cứu có 18,4% bệnh nhân mổ trong tình trạng cấp cứu do tắc ruột hoặc vỡ u. Có 08 bệnh nhân được phẫu thuật triệt để ngay thì đầu, số còn lại bệnh nhân được mở hậu môn tạm và sau đó được phẫu thuật triệt căn thì hai. Theo Phan Thị Hồng Đức có 21,8% bệnh nhân nhập viện có biến chứng tắc ruột, thủng ruột và xuất huyết tiêu hóa [73]. Theo Andre T. có 24,6% bệnh nhân phẫu thuật có biến chứng trong đó 17,9% bệnh nhân tắc ruột, 6,9% bệnh nhân có vỡ u. Theo Trần Thắng có 14,6% phải mổ cấp cứu do tắc ruột [7]. Thường khi bệnh nhân được mổ phiên thì khả năng phẫu thuật lấy u và nạo vét hạch được triệt để hơn, do vậy kết quả tốt hơn, tỉ lệ STKB và toàn bộ cao hơn.

***- Hóa trị liệu đủ chu kỳ.***

Phần lớn bệnh nhân theo đủ được 8 chu kỳ điều trị chiếm 90,4%, có 13 bệnh nhân (9,6%) không hóa trị đủ 8 chu kỳ, chu kỳ hóa trị thấp nhất là 6, phần lớn do tác dụng phụ kéo dài nên một số bệnh nhân phải cho ngưng điều trị hoặc chuyển sang điều trị capecitabine đơn chất.

Theo Phan Thị Hồng Đức, hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX có 11,5% bệnh nhân không điều trị hoàn tất đủ chu kỳ, chủ yếu do tác dụng phụ [73]. Andre T., có 25,3% bệnh nhân không hoàn tất đủ chu kỳ theo kế hoạch đối với phác đồ FOLFOX và 13,5% đối với phác đồ FU/FA [7]. Theo Trần Thắng hóa trị hỗ trợ phác đồ FU/FA thì tỉ lệ này là 4,4% [72]. Điều này có thể do tác dụng phụ của phác đồ FU/FA thấp hơn XELOX và FOLFOX.

***- Thời gian hóa trị sau phẫu thuật.***

Phần lớn bệnh nhân được hóa trị trong 8 tuần sau phẫu thuật chiếm 88,9%, có 15 bệnh nhân(11,0%) hóa trị từ 8-12 tuần. Do bệnh nhân từ các nơi khác chuyển đến nên phải chờ hội chẩn kết quả mô bệnh học xác định chẩn đoán. Tương tự Phan Thị Hồng Đức, thời gian chờ hóa trị sau phẫu thuật 8-12 tuần là 15% [73].

## **4.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ**

### ***4.2.1. Đánh giá một số độc tính của hóa trị***

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 79,4% bệnh nhân có các độc tính ảnh hưởng do hóa trị, trong đó có 16,9% bệnh nhân bị ảnh hưởng độc tính ở mức độ  $\frac{3}{4}$ . 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 niêm:***

Buồn nôn, nôn: Đây là triệu chứng thường gặp, trong nghiên cứu, tỉ lệ nôn, buồn nôn 20,6% ở độ  $\frac{1}{2}$ ; chúng tôi thường dùng loại chống nôn như primperan 10 mg, ondansetron 8mg trước khi truyền. Ỉa chảy độ  $\frac{1}{2}$  16,9%,

đây là biến chứng dễ xử lý. Tuy nhiên nếu bệnh nhân, nhân viên y tế chủ quan có thể dẫn đến tình trạng mất nước, rối loạn điện giải rất nguy hiểm. Viêm loét miệng 1,5% độ ½; bệnh nhân chỉ xuất hiện viêm miệng nhẹ, loét miệng chiếm tỉ lệ thấp. Đau thượng vị là triệu chứng gây viêm niêm mạc dạ dày, bệnh nhân thường có biểu hiện ợ hơi, ợ chua, đau thượng vị, nếu soi dạ dày sẽ có tình trạng viêm dạ dày nhẹ, biểu hiện của đau thượng vị chiếm 11,0%. Viêm thần kinh ngoại vi chiếm 16,2% ở độ ½, không gặp độ ¾, đây là tác dụng phụ của oxaliplatin, triệu chứng này đôi khi làm bệnh nhân khó chịu. Hội chứng bàn tay chân độ ½ 17,7%. Các triệu chứng này thường hồi phục dần sau khi ngưng hóa 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 55,6%, trong đó có 7,4% giảm độ ¾. Phần lớn những bệnh nhân này sau nghỉ 1 tuần, tự hồi phục lại tiếp tục điều trị; những bệnh nhân giảm bạch cầu hạt độ ¾ thường dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu Filgrastim 2-3 ngày bạch cầu sẽ tăng trở lại. Trong nghiên cứu giảm bạch cầu có sốt chiếm 1,5%, phải dùng thuốc tạo bạch cầu và kháng sinh phổ rộng từ 5-7 ngày. Giảm tiểu cầu chiếm 32,3%, trong đó có 8,8% giảm tiểu cầu ở mức độ ¾. Phần lớn bệnh nhân tự hồi phục, một số ít cần truyền tiểu cầu. Giảm huyết sắc tố độ ½ gặp 7,4%, thông thường bệnh nhân tự phục hồi, không cần phải sử dụng thuốc kích thích tăng hồng cầu; trong nghiên cứu gặp 1 bệnh nhân (0,7%) giảm huyết sắc tố độ 3 phải truyền máu. Tăng men gan GOT-GPT độ ½ gặp 12,5%, 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 là 1,5%.

Theo Nguyễn Thị Thanh Hằng, nghiên cứu 70 trường hợp UTĐT giai đoạn III, hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX. Tác dụng phụ giảm bạch cầu 41,3%, giảm độ ¾ là 11,3%. Giảm huyết sắc tố 19,3%, chủ yếu độ 1. Giảm tiểu cầu

6,7%. Tiêu chảy gặp 20%, 1,2 % độ 3, viêm thần kinh ngoại biên 52,5% trong đó độ 1 là 40%. Hội chứng bàn tay bàn chân 15%, có 2,5% độ  $\frac{3}{4}$  [75]. Schmoll và cs, nghiên cứu 938 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III, hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX, cho thấy độc tính thần kinh là 78%, trong đó độ  $\frac{3}{4}$  là 11%; buồn nôn và nôn là 43% và 66% trong đó độ  $\frac{3}{4}$  lần lượt 6% và 5%; ỉa chảy 60% độ  $\frac{3}{4}$  là 19%; hội chứng bàn tay bàn chân 29% trong đó độ  $\frac{3}{4}$  là 5%; giảm bạch cầu 27%, độ  $\frac{3}{4}$  9%; đau thượng vị 17%, 94% bệnh nhân có liên quan đến ít nhất 1 dấu hiệu độc tính trong đó 55% bệnh nhân có liên bị ảnh hưởng độc tính độ  $\frac{3}{4}$  [47].

Cassidy và cs, nghiên cứu 350 bệnh nhân UTĐT di căn, hóa trị phác đồ XELOX, nhận thấy các tác dụng phụ nôn là 34%, buồn nôn 22%, ỉa chảy 26%, hội chứng bàn tay bàn chân 16%, giảm bạch cầu hạt 18%, giảm tiểu cầu 12% [9]. Theo Phan Thị Hồng Đức, nghiên cứu 156 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III, hóa trị phác đồ FOLFOX4, cho thấy tác dụng thần kinh ngoại biên 92,8% có 17,7% độ 3, buồn nôn và nôn 73,7%, trong đó độ  $\frac{3}{4}$  là 5,1%, ỉa chảy 23,6%, độ  $\frac{3}{4}$  là 5,6%. Giảm bạch cầu hạt có sốt 1,8%, giảm tiểu cầu 77,4%, có 1,7% giảm độ  $\frac{3}{4}$  [73]. Từ Thị Thanh Hương, hồi cứu 70 trường hợp UTĐT giai đoạn III, hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX4 cho thấy tác dụng phụ tê tay chân 75-80%, 15% tê đầu chi độ 3, buồn nôn và nôn 13,8%, trong đó độ  $\frac{3}{4}$  là 3,6%, ỉa chảy 27%, độ  $\frac{3}{4}$  là 8,8%. Giảm bạch cầu 5,1%, không có giảm độ  $\frac{3}{4}$  và 8% giảm tiểu cầu [83].

Tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Trần Nguyên Bảo, hồi cứu 46 bệnh nhân UTĐTT hóa trị phác đồ FOLFOX4, ghi nhận độc tính thần kinh 39,2%. Buồn nôn 34,8%, ỉa chảy 19,6%, trong đó độ 3 là 2,2%, không có độ 4. Giảm bạch cầu là 23,9%, trong đó 2,2% giảm độ 3, không có giảm độ 4 và 4,3% giảm tiểu cầu [84]. Andre. T và cs, nghiên cứu 1.118 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX4, giảm bạch cầu hạt là 78,9%, độ

$\frac{3}{4}$  là 41,1%; sốt do giảm bạch cầu 1,8%, giảm tiểu cầu 77,4%, độ  $\frac{3}{4}$  1,7%; nôn 73,7%, tiêu chảy 56,3% trong đó tiêu chảy độ  $\frac{3}{4}$  là 10,8% [7]. Kuebler JP nghiên cứu 1.247 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III hóa trị hỗ trợ phác đồ FLOX, giảm bạch cầu có sốt là 2,2%, tiêu chảy 38%, độc tính thần kinh độ 3 là 8,2%, độ 4 0,2%. 5% bệnh nhân có độc tính độ  $\frac{3}{4}$  [85].

Như vậy kết quả này cũng gần tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, các độc tính trên cơ quan gan, thận không đáng kể. So với các phác đồ FOLFOX, FLOX nghiên cứu của chúng tôi ít gặp độc tính trên huyết học và thần kinh hơn.

#### **4.2.2. Kết quả điều trị**

Thời gian theo dõi trung bình của nhóm nghiên cứu là 40,6 tháng. Nghiên cứu 136 bệnh nhân, chúng tôi đã tiến hành thu thập thông tin theo dõi được đến kết thúc nghiên cứu 131 bệnh nhân (96,3%), 05 bệnh nhân (3,7%) theo dõi hơn 24 tháng thì không thể liên hệ được do bệnh nhân không tái khám, thay đổi chỗ ở và số điện thoại. Thu thập thông tin về thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư là công việc đòi hỏi nhiều thời gian và công sức, vì không phải tất cả bệnh nhân sau khi điều trị xong ra viện đều có điều kiện đi khám định kỳ tại cơ sở điều trị, do điều kiện kinh tế, do phân tuyến bảo hiểm y tế.... Tình trạng mất thông tin về bệnh nhân trên hồ sơ bệnh án tái khám thường xảy ra. Do vậy nghiên cứu về thời gian sống thêm bên cạnh dựa vào thu thập thông tin qua khám định kỳ, chúng tôi còn thu thập thông tin qua điện thoại, gửi thư điền vào mẫu có sẵn.

So với thời gian theo dõi trung bình của một số nghiên cứu như Joon J H. (37 tháng), Andre T. (37,9 tháng), Kuebler (42,5 tháng), Haller DG. (55 tháng) [47],[49],[50]. Tỷ lệ và thời gian theo dõi của chúng tôi đủ để đánh giá kết quả điều trị cho nhóm nghiên cứu.



Nghiên cứu hóa trị hỗ trợ UTĐT, một trong những tiêu chí quan trọng nhất để đánh giá kết quả điều trị bệnh ung thư, đó là nghiên cứu về tỉ lệ và thời gian sống thêm sau điều trị. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng 2 thuật ngữ chính, là tỉ lệ STKB và tỉ lệ STTB 3 năm, ngoài ra nghiên cứu tiến hành phân tích các yếu tố liên quan có ảnh hưởng đến các tỉ lệ sống thêm.

Kết quả điều trị qua theo dõi 40,6 tháng, số bệnh nhân còn sống không bệnh là 106 chiếm 80,9%, 25 trường hợp tái phát, di căn chiếm 19,1%, 19 trường hợp tử vong chiếm 14,5%. Trong số trường hợp tái phát, di căn thì vị trí xuất hiện đầu tiên gặp nhiều nhất là gan chiếm 36,0% các trường hợp tái phát di căn.

Theo Andre T., tỉ lệ tái phát, di căn của UTĐT giai đoạn II, III sau hóa trị phác đồ FOLFOX là 21,1%, phác đồ FU/FA là 26,1% [49]. 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 [50].

Trong các vị trí di căn thì gan là thường gặp nhất, kế đến là phổi, điều này có thể giải thích hệ thống dẫn lưu mạch máu từ tĩnh mạch cửa đến gan chiếm ưu thế. Phần lớn các tế bào ung thư theo tĩnh mạch cửa về gan, các tế bào ung thư sẽ bị giữ lại gan, còn số ít các tế bào ung thư đến các nơi khác [86],[87], [88]. Những bệnh nhân tái phát, di căn phần lớn được tiếp tục hóa trị phác đồ XELIRI, FOLFIRI, hoặc Capecitabine. Một số ít có điều kiện được sử dụng hóa trị kết hợp điều trị đích như cetuximab, bevacizumab hoặc chăm sóc nâng đỡ và theo dõi tình trạng sống thêm.

#### **4.2.3. Thời gian sống thêm**

Trong một phân tích gộp 20.898 bệnh nhân UTĐT trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy rằng UTĐT sau phẫu thuật, hóa trị hỗ trợ, có liên quan mạnh giữa tỉ lệ STKB 3 năm với STTB 5 năm [89]. Mặt khác FDA Hoa

kỳ đã chấp thuận kết quả STKB 3 năm trong các thử nghiệm lâm sàng như MOSAIC, NSABP C-07, NO 16968 nên kết quả nghiên cứu này tỉ lệ STKB 3 năm có giá trị để đánh giá kết quả điều trị hỗ trợ bệnh nhân UTĐT [3].

Kết quả nghiên cứu, tỉ lệ STKB 3 năm là 82,4%, có 25 bệnh nhân tái phát tại thời điểm theo dõi 40,6 tháng, thời gian STKB trung bình đạt 35,8 tháng; tỉ lệ STTB 3 năm 86,7%, có 19 bệnh nhân tử vong tại thời điểm theo dõi, thời gian STTB trung bình đạt 37,9 tháng.

Ở trong nước chưa có nghiên cứu nào về sống thêm 3 năm trên bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX. Andre T. và cộng sự (2004), nghiên cứu 2.246 bệnh nhân UTĐT đã được phẫu thuật giai đoạn II, III điều trị phác đồ FOLFOX4 và nhóm điều trị phác đồ FU/FA. Kết quả theo dõi 37,9 tháng, tỉ lệ STKB 3 năm (DFS) ở phác đồ FOLFOX4 (78,2%) và FU/FA (72,9%) ( $p=0,002$ ). Tỉ lệ STTB 3 năm (OS) ở phác đồ FOLFOX4 (87,7%) và FU/FA (86,6%) ( $P = 0,002$ ) ( $p > 0,05$ ) [7]. Joon JH và cs (2011), nghiên cứu 82 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao, III sau phẫu thuật triệt căn hóa trị phác đồ FOLFOX4 hoặc FOLFOX6 biến đổi. Theo dõi 37 tháng, tỉ lệ STKB 3 năm là 82,9%, tỉ lệ STTB 3 năm là 87,5%. Tỉ lệ STKB 3 năm ở nhóm sử dụng FOLFOX4 là 83,9% và nhóm sử dụng FOLFOX6 là 80,8% ( $p=0,755$ ) [50].

Kuebler J P. và cs (2007), nghiên cứu trên 2.492 bệnh nhân UTĐT đã được phẫu thuật giai đoạn II-III, được chia thành 2 nhóm điều trị, nhóm FULV và nhóm điều trị FLOX (giống như nhóm FULV thêm oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>). Kết quả thời gian theo dõi trung bình 42,5 tháng. Tỉ lệ sống thêm không bệnh (DFS) 3 năm là 71,8% cho nhóm FULV; 76,1% cho nhóm FLOX [85]

Thử nghiệm NO19168 (XELOX): Thử nghiệm lâm sàng phase III đa trung tâm [12]: thực hiện hóa trị hỗ trợ trên 1.886 bệnh nhân carcinôm đại tràng giai đoạn III sử dụng phác đồ XELOX và FU/FA. Với thời gian theo dõi trung bình 55 tháng, STKB 3 năm, của nhóm XELOX cao hơn nhóm FU/FA

là 70,9% và 62,3% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p=0,004$ ). STTB 5 năm ở nhóm 2 là 77,6% so với 74,2% ở nhóm 1, sự khác biệt chưa ghi nhận có ý nghĩa thống kê ( $p=0,148$ ). Nghiên cứu này đã khẳng định thêm kết quả của nghiên cứu MOSAIC và NSABP C-07 bằng cách chứng minh vai trò của capecitabine kết hợp với oxaliplatin làm cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTĐT giai đoạn III. Điều này có nghĩa là capecitabine có thể an toàn và thay thế 5FU truyền tĩnh mạch trong điều trị hỗ trợ ung thư.

Năm 1993 nhóm National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project ở Mỹ đã công bố thử nghiệm NSABP C-03, được tiến hành trên 1.081 bệnh nhân UTĐT giai đoạn Duke B-C từ 1987-1989, bệnh nhân được chia thành 2 nhóm; nhóm thứ nhất sử dụng semustine, vincristin, 5FU (MOF); nhóm thứ 2 sử dụng 5FU và leucovorin, thời gian theo dõi trung bình 47,6 tháng. Kết quả cho thấy STKB 3 năm ở nhóm FUFA là 73% so với 64% ở nhóm MOF, theo dõi 3 năm nhóm bệnh nhân được điều trị phác đồ FUFA giảm tỉ lệ tái phát 30%, giảm tỉ lệ chết 32% so với nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ MOF; như vậy điều trị phác đồ FUFA làm tăng thời gian STKB và toàn bộ [54].

Nhóm IMPACT đã tiến hành nghiên cứu trên 1.526 bệnh nhân UTĐT Dukes B và C (giai đoạn II-III) ở 3 trung tâm Italia, Pháp, Canada; thử nghiệm được tiến hành năm 1989, bệnh nhân được chia làm 2 nhóm, nhóm theo dõi, và nhóm điều trị 5FU 370-400 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 200mg/m<sup>2</sup> truyền 5 ngày liên tục, chu kỳ 28 ngày, 6 chu kỳ. Kết quả cho thấy nhóm được điều trị liều cao FUFA giảm tỉ lệ chết 25%, giảm tỉ lệ tái phát 31%; tăng thời gian STKB 3 năm từ 62% lên 71%, STTB 3 năm từ 78% lên 83% [53].

Nhóm QUASAR đã công bố kết quả thử nghiệm trên tạp chí Lancet, nghiên cứu được tiến hành trên 4.927 bệnh nhân UTĐT đã được phẫu thuật triệt căn từ năm 1994-1997, sau đó bệnh nhân được chia thành 4 nhóm: nhóm 1 sử dụng 5FU 370 mg/m<sup>2</sup> và leucovorin liều cao 175 mg/m<sup>2</sup> ; nhóm 2 5FU

370 mg/m<sup>2</sup> và leucovorin liều thấp 25 mg/m<sup>2</sup>; nhóm 3 và 4 thêm vào hoặc levamisol hoặc giả dược levamisol. Kết quả cho thấy thời gian STTB 3 năm và không bệnh tương tự giữa 2 nhóm dùng leucovorin và không dùng leucovorin (70,1% so với 71,0%); (36% so với 35,8%), nhóm được thêm levamisol có thời gian sống thêm kém hơn so với nhóm giả dược (69,4% so với 71,5% 3 năm; p=0,06); tỉ lệ tái phát cao hơn ở nhóm có dùng levamisol (37,0% so với 34,9% 3 năm; p=0,16). Như vậy levamisol không làm giảm tỉ lệ tái phát, không cải thiện thời gian sống thêm; leucovorin liều cao cho kết quả như liều thấp [6].

Năm 2002 một tác giả Đức Dencausse Y. và cộng sự nghiên cứu 180 bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật triệt căn, từ năm 1993-1997; bệnh nhân được chia thành 3 nhóm nghiên cứu, nhóm A dùng 5FU và levamisol trong 12 tháng; nhóm B dùng 5FU và leucovorin 12 tháng; nhóm C dùng 5FU và leucovorin 6 tháng. Kết quả cho thấy thời gian STKB giống nhau ở 2 nhóm B và C; so sánh nhóm A và nhóm B+C, tỉ lệ tái phát sau 3 năm (39,6% so với 39,1%); thời gian sống thêm 3 năm (74,1% so với 74,9%), như vậy người ta ủng hộ điều trị phác đồ FUFA 6 tháng, được công nhận là một phác đồ chuẩn trong điều trị hỗ trợ UTĐT giai đoạn III [43].

Theo tổng kết của tổ chức SEER, dựa trên nhiều kết quả nghiên cứu về UTĐT công bố tại ASCO 2006, sống thêm 5 năm toàn bộ chung cho tất cả các giai đoạn của UTĐT khoảng 65,2% [79]. Gill S (2004), đưa ra kết quả nghiên cứu điều trị hỗ trợ FUFA UTĐT giai đoạn II-III, từ kết quả tổng kết 7 thử nghiệm lâm sàng tại Mỹ và Châu Âu, nhóm được điều trị hỗ trợ sống 5 năm toàn bộ 71%, so với nhóm chỉ phẫu thuật đơn thuần 64%; tỉ lệ sống thêm 5 năm không bệnh ở nhóm có điều trị hỗ trợ 67% so với 55% ở nhóm chỉ phẫu thuật đơn thuần [4]. Kết quả này cũng khẳng định thêm vai trò của hóa trị hỗ trợ trong UTĐT của phác đồ FU/FA.

Năm 2009 Van Cutsem E. và cộng sự nghiên cứu 3.278 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III được chia thành 2 nhóm điều trị, nhóm điều trị LV5FU2 và nhóm LV5FU2+Irinotecan. Kết quả nghiên cứu theo dõi 32 tháng ở nhóm 2.094 bệnh nhân giai đoạn III cho thấy thời gian STKB 3 năm 63,3% ở nhóm irinotecan/LV5FU2 và 60,3% ở nhóm LV5FU2 với  $p=0,09$ , ngoài ra độc tính trên hệ tiêu hóa và hạ bạch cầu tăng lên ở nhóm có thêm irinotecan. Như vậy thời gian STKB, cũng như toàn bộ không được cải thiện ở nhóm có thêm irinotecan so với nhóm chỉ có LV5FU2 trên bệnh nhân UTĐT giai đoạn III [52]. Irinotecan không được xem là một hóa chất cho điều trị hỗ trợ UTĐT sau phẫu thuật.

Năm 2009 Allegra CJ. và cộng sự ở National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project – Mỹ đã công bố kết quả nghiên cứu trên tạp chí J Clin Oncol. Nghiên cứu được tiến hành trên 2.710 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II-III được chia thành 2 nhóm điều trị, nhóm điều trị FOLFOX6 biến đổi (chu kỳ 2 tuần, với 12 chu kỳ) với bevacizumab (5 mg/kg, chu kỳ 2 tuần x 12 tuần) và nhóm FOLFOX6 biến đổi không có bevacizumab. Kết quả theo dõi thời gian sống thêm 3 năm, không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị có bevacizumab và nhóm không có bevacizumab (3 năm STKB 77% so với 76%, HR 0,89, 95% CI 0,76 - 1.04), tuy nhiên tác dụng phụ của nhóm có bevacizumab nhiều hơn như cao huyết áp, biến chứng vết thương, đau, đái máu, hội chứng tay chân, nhưng không có thủng, chảy máu đường tiêu hóa, viêm tắc tĩnh mạch xảy ra. Như vậy bevacizumab không có hiệu quả khi kết hợp với các phác đồ hóa chất, trong điều trị hỗ trợ UTĐT [62].

Thử nghiệm NCCTG-N0147: nghiên cứu được tiến hành trên 1760 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III đã được phẫu thuật, có gen K-ras wild-type, bệnh nhân được chia làm 2 nhóm, nhóm điều trị phác đồ FOLFOX6 biến đổi có

hoặc không có cetuximab, tuy nhiên nghiên cứu phải dừng giữa chừng do không đạt được hiệu quả khi phân tích giữa kỳ. Như vậy cetuximab cũng không được xem là có hiệu quả khi kết hợp với hóa chất, trong điều trị hỗ trợ UTĐT [66].

Nguyễn Quang Thái (2002), nghiên cứu trên 203 bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật giai đoạn 1992-1997 tại Bệnh viện K, sau đó hầu như bệnh nhân không được điều trị gì thêm, vì tại thời điểm đó vẫn chưa áp dụng điều trị hỗ trợ cho UTĐT, những bệnh nhân chỉ được điều trị phẫu thuật đơn thuần, sống thêm 5 năm toàn bộ ở tất cả các giai đoạn 46,16%, sống thêm 5 năm toàn bộ cho riêng nhóm bệnh nhân giai đoạn Duke B và Duke C (giai đoạn II-III) là 53,28% [78]. Vai trò quan trọng của hóa trị liệu hỗ trợ sau phẫu thuật, giúp cải thiện thời gian STKB cũng như thời gian STTB ở bệnh nhân UTĐT giai đoạn II-III.

**Bảng 4.1: Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn II-III**

<b>Tác giả</b>	<b>Thời gian theo dõi (tháng)</b>	<b>STKB 3 năm(%)</b>	<b>STTB 3 năm(%)</b>
Andre T (2004,n=2.246) [7] FOLFOX4	37,9	78,2	87,7
KueblerIP (2007,n=2407) [85] FLOX	42,5	76,5	
Joon J H(2011, n=82) [50] FOLFOX	37	82,9	87,5
Nghiên cứu này (2016,n=136) XELOX	40,6	82,4	86,7

### 4.3. TƯƠNG QUAN GIỮA THỜI GIAN SỐNG THÊM VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ

#### *- Thời gian sống thêm theo giới.*

Tỉ lệ STKB 3 năm ở nam 81,6%, ở nữ 83,6%; tỉ lệ STTB 3 năm ở nam 84,5%, ở nữ 89,0%; như vậy tỉ lệ STKB và STTB ở nữ cao hơn so với nam giới, tuy nhiên sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê. Theo Gill S (2004), tỉ lệ STTB và STKB ở nam và nữ với BN chỉ phẫu thuật, với BN được điều trị hỗ trợ FUFA; có sự khác biệt về tỉ lệ STKB và STTB giữa nhóm được điều trị và không được điều trị hỗ trợ với  $p < 0,01$ , nhưng không có sự khác biệt sống thêm theo giới [4]. Kết quả nghiên cứu của Gill S. cho thấy, điều trị hóa chất hỗ trợ cho cải thiện thời gian sống thêm so với chỉ phẫu thuật đơn thuần, nhưng tỉ lệ sống thêm ở nam và nữ tương tự nhau.

#### *- Thời gian sống thêm theo nhóm tuổi.*

Tỉ lệ STKB 3 năm theo nhóm tuổi, cho thấy nhóm tuổi  $< 60$  là 83,1%; nhóm  $\geq 60$  là 81,2%; tỉ lệ STTB 3 năm theo nhóm tuổi, đối với nhóm tuổi  $< 60$  là 87,8%, nhóm  $\geq 60$  là 84,3%, như vậy nhóm tuổi  $< 60$  cho tiên lượng tốt hơn nhóm tuổi  $\geq 60$ , nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Trần Thắng (2010), hóa trị hỗ trợ UTĐT giai đoạn II, III bằng phác đồ FU/FA cho thấy tỉ lệ STKB và STTB theo nhóm tuổi  $< 60$  và  $\geq 60$  là không có sự khác nhau [72]. Theo Gill S. (2004), tỉ lệ STKB và STTB ở nhóm tuổi  $< 60$  và nhóm tuổi  $\geq 60$  cho nhóm điều trị phẫu thuật đơn thuần và nhóm điều trị phẫu thuật sau đó hóa trị hỗ trợ FUFA là không khác nhau. Như vậy kết quả nghiên cứu của Trần Thắng và Gill S. cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Theo Jessup, nhiều tác giả nhận thấy bệnh nhân UTĐT  $< 60$  tuổi thường có tiên lượng xấu, tuy nhiên không phải tất cả các nghiên cứu đều xác nhận điều này. Có thể do ở các bệnh nhân trẻ thường kết hợp với giai đoạn lâm sàng trễ và độ mô học biệt hóa kém nên tiên lượng xấu hơn [90]. Theo

Jackson, tỉ lệ STKB 3 năm ở nhóm < 60 là 69%, cao hơn nhóm 60 tuổi nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [91].

**- Thời gian sống thêm theo chỉ số KPS.**

Tỉ lệ STKB 3 năm nhóm KPS 70 là 81,5%; nhóm KPS 80-100 là 87,5%; tỉ lệ STTB 3 năm theo nhóm KPS 70 là 85,1%, nhóm KPS 80-100 là 87,5%, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Những bệnh nhân có thể trạng kém thường dung nạp hóa trị kém, làm thời gian điều trị kéo dài, ảnh hưởng đến sống thêm.

**- Thời gian sống thêm theo vị trí u.**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm của UTĐT phải 83,1%; UTĐT trái 81,8%; tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm của UTĐT phải 85,9%; UTĐT trái 87,2%, kết quả cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ . Tại Mỹ đã tổng kết cho thấy UTĐT phải có tiên lượng xấu hơn ung thư đại tràng trái, tuy nhiên một số nghiên cứu khác cho thấy không có sự khác biệt kết quả điều trị liên quan với vị trí khối u [92]. Trong nghiên cứu Trần Thắng, tỉ lệ STKB và STTB của UTĐT trái và UTĐT phải khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$  [72]. Theo Gill S. (2004), tỉ lệ STTB và STKB ở nhóm bệnh nhân UTĐT trái và đại tràng phải không có sự khác biệt [4].

**- Thời gian sống thêm theo độ xâm lấn u.**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm của UTĐT T3, T4a, T4b lần lượt là 95,2%, 81,0%, 75,7%; tỉ lệ sống toàn bộ 3 năm của UTĐT T3, T4a, T4b lần lượt là 100%, 85,3%, 79,3%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ . Theo Phan Thị Hồng Đức, tỉ lệ STKB và STTB ở nhóm T3 cao hơn T4, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê [73].

**- Thời gian sống thêm theo giai đoạn II, III.**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ STKB 3 năm đối với giai đoạn II 91,1%, giai đoạn III là 69,2% . Kết quả cho thấy sự khác biệt về tỉ lệ STKB 3



năm giữa giai đoạn II và III ( $p=0,002$ ). Tỷ lệ STTB 3 năm đối với giai đoạn II 93,6%, giai đoạn III là 75,3% . Có sự khác biệt rõ về tỷ lệ STKB 3 năm giữa giai đoạn II và III ( $p=0,01$ ). Theo Trần Thắng [72], tỷ lệ STKB và STTB đối với giai đoạn II cao hơn giai đoạn III rất có ý nghĩa thống kê.

Andre T và cộng sự (2004), nghiên cứu 2.246 bệnh nhân UTĐT đã được phẫu thuật giai đoạn II, III điều trị phác đồ FOLFOX4 và nhóm điều trị phác đồ FU/FA. Kết quả theo dõi 37,9 tháng, tỷ lệ STKB 3 năm (DFS) ở giai đoạn II điều trị phác đồ FOLFOX4 (87,0%) và FU/FA (84,3%), ở giai đoạn III điều trị phác đồ FOLFOX4 (72,2%) và FU/FA (65,3%) [7]. Joon JH và cs (2011), nghiên cứu 82 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao, III sau phẫu thuật triệt căn hóa trị phác đồ FOLFOX4 hoặc FOLFOX6 biến đổi. Theo dõi 37 tháng, tỷ lệ STKB 3 năm là 82,9%, tỷ lệ STKB 3 năm là 84,6% ở giai đoạn II và 82,6% ở giai đoạn III [50]. Haller DG, Taberero J (2011), tiến hành điều trị phác đồ XELOX hoặc FUFA cho bệnh nhân UTĐT đã được phẫu thuật giai đoạn III. Kết quả cho thấy tỷ lệ STKB 3 năm tốt hơn ở nhóm điều trị phác đồ XELOX 70,9% so với FUFA 66,5%. Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ 77,6% ở phác đồ XELOX và 74,2% ở phác đồ FUFA [12]. Cassidy J. (2006), công bố thử nghiệm X-ACT trên bệnh nhân UTĐT giai đoạn III. Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian STKB 3 năm và toàn bộ giữa uống capecitabine và sử dụng phác đồ FUFA lần lượt là (64% và 61%,  $p = 0,05$ ); (81% và 78%,  $p = 0,07$ ) [46]. Như vậy tỷ lệ sống thêm tương tự nhau giữa 2 phác đồ, tuy nhiên tác dụng phụ của capecitabine là hội chứng tay chân rất nặng nề hơn so với phác đồ FUFA, đặc biệt khi sử dụng capecitabine cho người già.

Qua các nghiên cứu, chúng ta thấy rằng giai đoạn II, III là ảnh hưởng rất lớn đến sống thêm của bệnh nhân. Đặc biệt nhóm bệnh nhân giai đoạn III có tiên lượng xấu, nên nhóm này cần xem xét điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật.

**Bảng 4.2. Thời gian sống thêm không bệnh theo từng giai đoạn II,III**

Tác giả	Thời gian theo dõi (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	
		Giai đoạn II	Giai đoạn III
Andre T (2004, n=2.246, FOLFOX4) [7]	37,9	78,2%	72,2%
Joon J H (2011, n=82, FOLFOX) [50]	37	84,6%	82,6%
Haller DG (2011, n=1.864, XELOX) [12]	57		70,9%
NC này (n=136, XELOX)	40,6	91,1%	69,2%

**- Thời gian sống thêm theo từng giai đoạn.**

Khi nghiên cứu ảnh hưởng của các yếu tố tiên lượng đến kết quả điều trị, chúng tôi nhận thấy giai đoạn bệnh đóng vai trò quan trọng đối với thời gian sống thêm của người bệnh. Kết quả nghiên cứu, tỉ lệ STKB 3 năm giai đoạn IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC lần lượt 100%, 90,4%, 84,6%, 100%, 65,7%, 73,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,046$  (Bảng 3.26). Tỉ lệ STTB 3 năm giai đoạn IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,128$ ).

Chúng ta thấy rằng giai đoạn IIIA có tỉ lệ sống thêm không bệnh cao hơn so với giai đoạn IIB, điều này chứng tỏ bệnh nhân UTĐT giai đoạn IIB có tiên lượng xấu hơn UTĐT giai đoạn IIIA. Tỉ lệ sống thêm toàn bộ ở các giai đoạn tuy có sự khác nhau, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê.

Theo Trần Thắng, sống thêm theo từng giai đoạn nhận thấy giai đoạn bệnh đóng vai trò quan trọng đối với thời gian sống thêm của người bệnh. Kết

quả nghiên cứu, tỉ lệ STKB và STTB khác nhau giữa từng giai đoạn [72]. Theo số liệu tổng kết của SEER-Mỹ tiến hành nghiên cứu 10 năm, các bệnh nhân UTĐT tại các trung tâm ung thư của Mỹ. Kết quả STKB và STTB đều khác nhau theo từng giai đoạn. Số liệu của SEER cho thấy giai đoạn IIIA cho tiên lượng tốt hơn giai đoạn IIB, cũng giống như kết quả nghiên cứu của chúng tôi và Trần Thắng. Đây là lý do cần phải chỉ định hóa chất bổ trợ cho UTĐT giai đoạn IIB, nhằm cải thiện thời gian sống thêm cho người bệnh.

Hiện nay trên thế giới điều trị bổ trợ UTĐT giai đoạn II vẫn chưa được thống nhất hoàn toàn, có một số trung tâm ung thư ủng hộ việc điều trị, một số không ủng hộ điều trị, tuy nhiên một số nghiên cứu gần đây như Quasar tại Châu Âu, Mayo Clinic tại Mỹ đã cho thấy, UTĐT giai đoạn II có nguy cơ cao như u to xâm lấn ra xung quanh (T4), có tắc ruột thủng ruột, xâm lấn mạch máu, bạch huyết, thần kinh trên vi thể, độ ác tính cao, có CEA trước mổ cao, không lấy đủ 12 hạch khảo sát sau phẫu thuật thì nên được điều trị bổ trợ. Chính vì vậy nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá kết quả của hóa trị liệu bổ trợ trong UTĐT giai đoạn II có yếu tố nguy cơ cao, mà dựa vào đó chúng ta có thể đưa ra chỉ định cho điều trị hóa chất bổ trợ một cách thường quy, đem lại lợi ích cần thiết cho người bệnh [2],[36]. Năm 2007 Gray R ở nhóm hợp tác Quasar đã công bố kết quả điều trị cho 3239 UTĐT giai đoạn II, tỉ lệ STTB và STKB cho nhóm điều trị hóa chất phúc đề FUFA cao hơn so với nhóm phẫu thuật đơn thuần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [93].

Nhiều nghiên cứu cho thấy UTĐT giai đoạn II, đặc biệt khi có những yếu tố nguy cơ tái phát cao thì tỉ lệ sống thêm cho nhóm điều trị hóa chất bổ trợ cao hơn so với nhóm phẫu thuật đơn thuần [94],[95],[96],[97].

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự khi so sánh với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, điều đó càng khẳng định thêm vai trò của hóa trị liệu bổ trợ, trong việc cải thiện thời gian sống thêm ở bệnh nhân UTĐT giai đoạn II có yếu tố nguy cơ cao.

***- Thời gian sống thêm theo tình trạng di căn hạch.***

Di căn hạch vùng là một yếu tố tiên lượng tin cậy sau phẫu thuật UTĐT, là cơ sở cho điều trị bổ trợ sau phẫu thuật. Trong nghiên cứu, kết quả tỉ lệ sống thêm 3 năm không bệnh của nhóm chưa di căn hạch 91,1%, di căn 1-3 hạch 73,3%, di căn  $\geq 4$  hạch 67,6% ( $p=0,009$ ). Tỉ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ khác nhau giữa nhóm hạch di căn, nhóm chưa di căn hạch 93,6%, di căn 1-3 hạch 74,9%, di căn  $\geq 4$  hạch 73,0% ( $p=0,037$ ).

Theo Chang GJ (2007), ngoài số hạch di căn, tổng số hạch được lấy bỏ trong phẫu thuật cũng là yếu tố ảnh hưởng đến thời gian STKB và toàn bộ UTĐT giai đoạn II-III [98],[99]. Ngoài ra tỉ lệ giữa hạch di căn và tổng số hạch được phẫu tích cũng làm xét nghiệm mô bệnh học là một chỉ số cũng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Theo Intergroup 0089-Mỹ, tiến hành nghiên cứu điều trị bổ trợ phác đồ FUFA cho bệnh nhân UTĐT giai đoạn II-III. Kết quả cho thấy thời gian sống thêm thấp hơn ở nhóm bệnh nhân có tỉ lệ hạch di căn cao hơn trong số hạch được phẫu tích [100],[101]. Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận tỉ lệ STKB theo số hạch xét nghiệm từ 1-6 hạch; 7-11 hạch;  $\geq 12$  hạch lần lượt là 81,4%; 84,6; 87,5% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p=0,718$ . Tương tự tỉ lệ STTB theo số hạch xét nghiệm cũng khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

***- Thời gian sống thêm theo độ biệt hóa tế bào.***

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ STKB 3 năm nhóm có độ biệt hóa cao 100%; nhóm có độ biệt vừa 83,7%; nhóm có độ biệt hóa thấp 75,0%, sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,601$ ; tỉ lệ STTB 3 năm ghi nhận sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,708$ .

Đánh giá độ ác tính tế bào (độ biệt hóa) chúng tôi nhận thấy rằng, tế bào không biệt hóa, hoặc kém biệt hóa thì bệnh có xu hướng tái phát và tử vong sớm hơn, và thường có tiên lượng xấu. Vì thế đối với những bệnh nhân giai

đoạn IIa có thêm độ biệt hóa thấp hoặc không biệt hóa, nên chỉ định điều trị hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật.

Phần lớn các hệ thống phân loại chia độ mô học làm 4 loại: độ 1 (biệt hóa rõ) độ 2 (biệt hóa vừa), độ 3 (biệt hóa kém), độ 4 (không biệt hóa). Tuy nhiên nhiều nghiên cứu chỉ chia thành 2 loại: độ thấp (gồm độ 1 và 2) và độ cao (gồm độ 3 và 4). Green và cộng sự ghi nhận độ mô học có giá trị tiên lượng khi chia thành 2 độ là cao và thấp. Độ biệt hóa của u: Theo truyền thống, độ biệt hóa của mô u chia thành các mức độ: Tốt, vừa và kém. Độ biệt hóa kém liên quan với tiên lượng nghèo nàn song có sự khác biệt giữa các đánh giá vì xếp độ biệt hóa mang nhiều yếu tố chủ quan, không thống nhất [21].

Theo Gill S., ung thư có độ biệt hóa thấp có độ ác tính cao, nên tiên lượng xấu, tỉ lệ sống thêm thấp hơn so với ung thư có độ biệt hóa cao và vừa, đồng thời UTĐT có độ biệt hóa cao và vừa đạt được hiệu quả cao khi điều trị hóa chất bổ trợ, có sự khác biệt giữa nhóm được điều trị hóa trị liệu bổ trợ và nhóm chỉ theo dõi sau phẫu thuật với  $p < 0,0001$  [4].

***- Thời gian sống thêm theo loại tế bào.***

Nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ sống thêm 3 năm không bệnh của UTBM tuyến 85,1%, UTBM tuyến tiết nhày 69,6% ( $p=0,276$ ), tỉ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của UTBM tuyến 87,3%, UTBM tuyến tiết nhày 82,6% ( $p=0,842$ ). Kết quả cho thấy ung thư biểu mô tuyến tiết nhày có tiên lượng xấu hơn ung thư biểu mô tuyến, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Theo đa số các nghiên cứu cho thấy loại tế bào cũng là một yếu tố liên quan đến kết quả điều trị, ung thư biểu mô nhày thường liên quan đến tổn thương gây tắc ruột, lan tràn ổ phúc mạc, do vậy tiên lượng xấu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp ung thư giai đoạn IIB, dạng tế bào nhẵn, nhưng trường hợp này bệnh nhân còn sống nên chưa ghi

nhận rõ về tiên lượng của loại tế bào này. Theo Jessica B. (2004), tổng kết tỉ lệ sống thêm của UTĐT theo mô bệnh học cho biết, tỉ lệ sống thêm ở nhóm tế bào nhân thấp hơn ở nhóm UTBM tuyến và UTBM tuyến chế nhày [102]. Nguyễn Quang Thái (2002), theo dõi thời điểm 32 tháng, loại ung thư biểu mô tuyến chế nhày có tỉ lệ sống thêm 40,2%, trong khi các loại khác 50% [80]. Tác giả đã đưa ra nhận xét UTĐT loại biểu mô tuyến chế nhày cho tỉ lệ sống thêm thấp hơn các loại khác.

***- Thời gian sống thêm theo tình trạng phẫu thuật.***

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ sống 3 năm không bệnh của phẫu thuật theo chương trình 85,9%, cao hơn phẫu thuật cấp cứu 68,0%. Tỉ lệ sống 3 năm toàn bộ của phẫu thuật chương trình 91,2%, cao hơn phẫu thuật cấp cứu 67,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trong nghiên cứu của Trần Thắng, tỉ lệ sống 5 năm toàn bộ của phẫu thuật theo kế hoạch đạt 75,4%, cao hơn phẫu thuật cấp cứu 59,2% [72]. Nguyễn Quang Thái (2002), cho biết tỉ lệ sống ở 42 tháng ở nhóm mổ cấp cứu là 8,97%, trong khi ở nhóm mổ theo kế hoạch sống thêm 5 năm 48,63% [80]. Theo Hynes D.M., tỉ lệ sống 5 năm toàn bộ của phẫu thuật theo kế hoạch đạt 68%, cao hơn phẫu thuật cấp cứu 47% [103].

Tình trạng phẫu thuật cũng là một yếu tố liên quan đến kết quả điều trị. Khi bệnh nhân được phẫu thuật trong tình trạng tắc ruột, thủng ruột, u vỡ thì khả năng được phẫu thuật triệt căn lấy u và nạo vét hạch sẽ bị giảm đi nhiều. Ngược lại khi bệnh nhân được phẫu thuật theo chương trình, sẽ được chuẩn bị kỹ lưỡng, do đó u sẽ được cắt bỏ rộng rãi hơn, lấy hạch triệt để hơn và kết quả sẽ tốt hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 số trường hợp sau phẫu thuật cấp cứu làm hậu môn nhân tạo, sau đó được phẫu thuật thì 2, nên khả năng phẫu thuật triệt để có thể tốt hơn.

***- Thời gian sống thêm theo thời gian từ phẫu thuật đến hóa trị.***

Thời gian chờ hóa trị quá lâu cũng có thể tạo cơ hội cho những vi di căn phát triển. Theo Phan Thị Hồng Đức, tỉ lệ STTB ở nhóm có thời gian chờ hóa trị > 8 tuần thấp hơn nhóm chờ hóa trị < 8 tuần [73], sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo Ahmed và cs, tỉ lệ sống còn toàn bộ ở nhóm có thời gian chờ hóa trị <56 ngày thì cao hơn nhóm có thời gian hóa trị >56 ngày sau phẫu thuật [104]. Theo kết quả nghiên cứu, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt về thời gian sống thêm với thời gian hóa trị. Kết quả của chúng tôi có 15 trường hợp, chiếm 11,0% có thời gian hóa trị hơn 8 tuần, nhưng nhóm này đa số ở giai đoạn II nên khi tính toán sự khác biệt không có ý nghĩa.

Hóa trị nên được thực hiện sớm khi bệnh nhân ổn định sau phẫu thuật. Chưa có sự đồng thuận nào về thời gian nên hóa trị sau phẫu thuật, nhưng đa số các nghiên cứu thực hiện hóa trị trong vòng 8 tuần sau phẫu thuật [2].

***- Thời gian sống thêm theo chu kỳ hóa trị.***

Theo Ahmed, thời gian sống thêm ở nhóm có hóa trị đủ chu kỳ cao hơn nhóm không hóa trị đủ chu kỳ ( $p < 0,001$ ) [104]. Theo nghiên cứu của Phan Thị Hồng Đức, có 11,5% bệnh nhân hóa trị không đủ chu kỳ, nhưng chưa tìm thấy sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa 2 nhóm [73]. Chúng tôi ghi nhận những bệnh nhân hóa trị 08 chu kỳ thì có tỉ lệ STKB và STTB cao hơn nhóm hóa trị 6-7 chu kỳ, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Có thể cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ nên tính toán không có ý nghĩa thống kê.

***- Thời gian sống thêm liên quan đến một số yếu tố qua phân tích đa biến.***

***+ Thời gian sống thêm không bệnh.***

Khi phân tích đơn biến ta thấy rằng các yếu tố tình huống phẫu thuật, hạch di căn, giai đoạn và phân tầng giai đoạn bệnh có ảnh hưởng đến thời gian STKB. Nhưng khi phân tích đa biến theo các yếu tố tiên lượng cho thấy,

chỉ có tình huống phẫu thuật có ảnh hưởng đến thời gian STKB. Bệnh nhân phẫu thuật trong tình trạng cấp cứu, thủng hoặc tắc ruột có nguy cơ tái phát 2,3 lần so với những bệnh nhân phẫu thuật theo chương trình. Theo nghiên cứu của Trần Thắng, mức xâm lấn của u có ảnh hưởng đến thời gian STKB, u càng xâm lấn sâu, thì tỉ lệ sống thêm càng giảm. Tình trạng di căn hạch có ảnh hưởng đến thời gian STKB, di căn hạch càng nhiều, thì tỉ lệ sống thêm càng giảm [72]. Theo Phan Thị Hồng Đức, độ mô học và số hạch được khảo sát có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh [73]. Theo Campton C và cs, tình huống phẫu thuật có ảnh hưởng đến thời gian STKB trong ung thư đại tràng [105].

**+ Thời gian sống thêm toàn bộ.**

Khi phân tích đơn biến ta thấy rằng các yếu tố tình huống phẫu thuật, hạch di căn, giai đoạn bệnh có ảnh hưởng đến thời gian STTB. Nhưng khi phân tích đa biến theo các yếu tố tiên lượng cho thấy, tình huống phẫu thuật có ảnh hưởng đến thời gian STTB. Tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập đến thời gian STTB. Những bệnh nhân phẫu thuật trong tình trạng cấp cứu, thủng hoặc tắc ruột có tỉ lệ STTB giảm hơn 4,3 lần so với những bệnh nhân phẫu thuật chương trình.

Theo nghiên cứu của Trần Thắng, mức xâm lấn của u, tình trạng di căn hạch, mức xâm lấn của u có ảnh hưởng đến thời gian STTB, u càng xâm lấn sâu, thì tỉ lệ sống thêm càng giảm. Tình trạng di căn hạch có ảnh hưởng đến thời gian STTB, di căn hạch càng nhiều, thì tỉ lệ sống thêm càng giảm [72]. Theo Phan Thị Hồng Đức, hạch di căn có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ [73].

Theo Haller và cs, số hạch di căn và thời gian chờ hóa trị có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân [12]. Theo Yothers và cs, số hạch di căn và tình trạng xâm lấn của khối u có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm



[95]. Theo Campton C và cs, tình huống phẫu thuật, độ mô học, xếp hạng T có ảnh hưởng đến thời gian STTB [105].

Nghiên cứu của chúng tôi có thể cỡ mẫu còn nhỏ, thời gian theo dõi còn ngắn nên chưa thấy được các yếu tố như giai đoạn bệnh, hạch di căn là yếu tố tiên lượng độc lập. Qua kết quả nghiên cứu chúng ta thấy rằng tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng quan trọng, có giá trị dự báo cao. Ngoài ra các yếu tố khác như giai đoạn bệnh, hạch di căn cũng là những yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến bệnh nhưng giá trị dự báo thấp hơn.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 136 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và III, sau phẫu thuật triệt căn, được hoá trị liệu hỗ trợ phác đồ XELOX tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ. Chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### 1. Kết quả điều trị phác đồ XELOX

- Hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX trong ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn II, III có kết quả sống thêm cao. Trong đó tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm là 82,4% và thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 35,8 tháng; tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 86,7% và thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 37,9 tháng.

- Kết quả sống thêm ở giai đoạn II tốt hơn giai đoạn III. Tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm đối với giai đoạn II là 91,1%, giai đoạn III là 69,2% và thời gian sống thêm không bệnh trung bình ở giai đoạn II là 39,0 tháng, giai đoạn III là 30,8 tháng ( $p=0,002$ ); tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm giai đoạn II là 93,6%, giai đoạn III là 75,3% và thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ở giai đoạn II là 39,9 tháng, giai đoạn III là 34,7 tháng ( $p=0,011$ ).

- Hóa trị phác đồ XELOX độc tính chấp nhận được. Có 79,4% bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi các độc tính, các độc tính thường ở mức độ nhẹ, chỉ có 16,9% độc tính ở mức độ 3-4. Độc tính nặng về huyết học như giảm bạch cầu hạt độ 3-4 7,4%, giảm bạch cầu có sốt 1,5 %, giảm tiểu cầu độ 3-4 8,8%, giảm huyết sắc tố độ 3-4 0,7%. Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm chủ yếu ở độ nhẹ: nôn, buồn nôn 20,6%, độc tính thần kinh ngoại vi 16,2%, hội chứng bàn tay chân 17,7% phần lớn hồi phục sau khi ngưng điều trị.

## **2. Một số yếu tố tiên lượng**

- Khi phân tích đơn biến theo từng yếu tố ta thấy các yếu tố tình huống phẫu thuật, hạch di căn, giai đoạn bệnh và phân từng giai đoạn có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh. Nhưng khi phân tích đa biến theo các yếu tố cho thấy chỉ có tình huống phẫu thuật có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh. Yếu tố tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập. Bệnh nhân phẫu thuật trong tình trạng cấp cứu, thủng hoặc tắc ruột có nguy cơ tái phát 2,3 lần so với những bệnh nhân phẫu thuật theo chương trình.

- Khi phân tích đơn biến theo từng yếu tố ta thấy các yếu tố tình huống phẫu thuật, hạch di căn, giai đoạn bệnh có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ. Nhưng khi phân tích đa biến theo các yếu tố cho thấy chỉ có tình huống phẫu thuật có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ. Yếu tố tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập. Bệnh nhân phẫu thuật trong tình trạng cấp cứu, thủng hoặc tắc ruột có nguy cơ tử vong cao hơn 4,3 lần so với những bệnh nhân phẫu thuật chương trình.

## **KIẾN NGHỊ**

Nghiên cứu này, chúng ta thấy hóa trị phác đồ XELOX cũng 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 hỗ trợ của phác đồ XELOX trong ung thư đại tràng sau phẫu thuật trên người Việt Nam, đặc biệt là giai đoạn II nguy cơ cao. Qua nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị:

Phác đồ XELOX nên được xem xét chỉ định thường quy cho những bệnh nhân UTĐT giai đoạn III và giai đoạn II có các yếu tố nguy cơ cao như: tình huống phẫu thuật cấp cứu do tắc ruột, thủng ruột, u T4, độ mô học cao, phẫu thuật không lấy đủ 12 hạch xét nghiệm.

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. DỊCH TỄ HỌC VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ.....	3
1.1.1. Pôlíp .....	4
1.1.2. Chế độ ăn.....	4
1.1.3. Những bệnh lý viêm loét đường ruột.....	4
1.1.4. Yếu tố cơ địa .....	4
1.1.5. Hai hội chứng di truyền thường gặp .....	5
1.1.6. Những yếu tố khác .....	5
1.1.7. Sinh bệnh học ung thư đại trực tràng.....	5
1.2. CHẨN ĐOÁN.....	8
1.2.1. Lâm sàng .....	8
1.2.2. Cận lâm sàng.....	8
1.2.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư đại trực tràng.....	9
1.2.4. Diễn tiến tự nhiên.....	15
1.2.5. Xếp giai đoạn .....	16
1.3. ĐIỀU TRỊ.....	18
1.3.1. Phẫu thuật.....	18
1.3.2. Hóa trị.....	22
1.3.3. Điều trị trúng đích.....	31
1.4. THEO DÕI .....	33
1.5. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG.....	33
1.5.1. Giai đoạn bệnh .....	33
1.5.2. Độ mô học.....	34
1.5.3. Tổng số hạch .....	34
1.5.4. Di căn hạch vi thể.....	35
1.5.5. Xâm nhiễm mạch máu hoặc mạch bạch huyết .....	35

1.5.6. Xâm nhiễm quanh thân kinh .....	35
1.5.7. Loại mô học.....	35
1.5.8. Tình trạng bờ diện cắt .....	35
1.5.9. Nồng độ CEA .....	36
1.5.10. Tắc hoặc thủng ruột.....	36
1.5.11. Dạng đại thể của u.....	36
1.5.12. Những yếu tố tiên lượng mới .....	36
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>37</b>
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	37
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nhóm nghiên cứu .....	37
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi đối tượng nghiên cứu.....	37
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	38
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	38
2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu .....	38
2.2.3. Các bước tiến hành .....	39
2.2.4. Các biến số nghiên cứu .....	41
2.2.5. Phương pháp phân tích xử lý kết quả.....	45
2.2.6. Đạo đức trong nghiên cứu.....	45
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>47</b>
3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGHIÊN CỨU.....	47
3.1.1. Tuổi và giới .....	47
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng.....	48
3.1.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh.....	49
3.1.4. Đặc điểm điều trị.....	51
3.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ.....	52
3.2.1. Độc tính hóa trị.....	52
3.2.2. Kết quả điều trị.....	53
3.2.3. Thời gian sống thêm.....	54
3.3. TƯƠNG QUAN GIỮA THỜI GIAN SỐNG THÊM VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ .....	55

Chương 4: BÀN LUẬN.....	77
4.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGHIÊN CỨU.....	77
4.1.1. Tuổi và giới.....	77
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng.....	77
4.1.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh.....	82
4.1.4. Đặc điểm điều trị.....	84
4.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ.....	85
4.2.1. Đánh giá một số độc tính của hóa trị.....	85
4.2.2. Kết quả điều trị.....	88
4.2.3. Thời gian sống thêm.....	89
4.3. TƯƠNG QUAN GIỮA THỜI GIAN SỐNG THÊM VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ.....	95
KẾT LUẬN.....	106
KIẾN NGHỊ.....	108
DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC	

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1:	Xếp giai đoạn lâm sàng theo AJCC 2010 .....	18
Bảng 1.2:	Tỉ lệ sống thêm 5 năm theo giai đoạn bệnh của UT ĐTT .....	34
Bảng 2.1:	Thang điểm chỉ số hoạt động cơ thể KPS .....	43
Bảng 2.2:	Độc tính của hóa trị theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới .....	44
Bảng 3.1:	Đặc điểm tuổi .....	47
Bảng 3.2:	Các đặc điểm lâm sàng .....	48
Bảng 3.3:	Đặc điểm giải phẫu bệnh .....	49
Bảng 3.4:	Đặc điểm hạch.....	50
Bảng 3.5:	Đặc điểm điều trị.....	51
Bảng 3.6:	Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm.....	52
Bảng 3.7:	Độc tính trên hệ tạo huyết, gan và thận .....	52
Bảng 3.8:	Kết quả điều trị .....	53
Bảng 3.9:	Phân bố tỉ lệ và thời gian sống thêm.....	54
Bảng 3.10:	Thời gian sống thêm không bệnh theo giới.....	55
Bảng 3.11:	Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới .....	56
Bảng 3.12:	Thời gian sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi .....	57
Bảng 3.13:	Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi .....	57
Bảng 3.14:	Thời gian sống thêm không bệnh theo KPS .....	58
Bảng 3.15:	Thời gian sống thêm toàn bộ theo KPS.....	58
Bảng 3.16:	Thời gian sống thêm không bệnh theo vị trí u .....	59
Bảng 3.17:	Thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí u.....	59
Bảng 3.18:	Thời gian sống thêm không bệnh theo độ xâm lấn u (T) .....	60
Bảng 3.19:	Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ xâm lấn u (T).....	60
Bảng 3.20:	Thời gian sống thêm không bệnh theo tình trạng di căn hạch .....	61
Bảng 3.21:	Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch.....	62
Bảng 3.22:	Thời gian sống thêm không bệnh theo số hạch xét nghiệm.....	63



Bảng 3.23:	Thời gian sống thêm toàn bộ theo số hạch xét nghiệm .....	63
Bảng 3.24:	Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn II, III .....	64
Bảng 3.25:	Thời gian sống thêm không bệnh theo từng giai đoạn .....	65
Bảng 3.26:	Thời gian sống thêm toàn bộ theo từng giai đoạn.....	66
Bảng 3.27:	Thời gian sống thêm không bệnh theo đại thể u .....	67
Bảng 3.28:	Thời gian sống thêm toàn bộ theo đại thể u .....	67
Bảng 3.29:	Thời gian sống thêm không bệnh theo loại mô bệnh học .....	68
Bảng 3.30:	Thời gian sống thêm toàn bộ theo loại mô bệnh học.....	69
Bảng 3.31:	Thời gian sống thêm không bệnh theo độ biệt hóa tế bào.....	70
Bảng 3.32:	Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ biệt hóa tế bào .....	70
Bảng 3.33:	Thời gian sống thêm không bệnh theo tình huống phẫu thuật.....	71
Bảng 3.34:	Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình huống phẫu thuật.....	72
Bảng 3.35:	Thời gian sống thêm không bệnh theo chu kỳ hóa trị .....	73
Bảng 3.36:	Thời gian STTB theo chu kỳ hóa trị .....	73
Bảng 3.37:	Thời gian STKB theo thời gian từ phẫu thuật đến hóa trị.....	74
Bảng 3.38:	Thời gian STTB theo thời gian từ phẫu thuật đến hóa trị.....	75
Bảng 3.39:	Thời gian sống thêm không bệnh liên quan đến các yếu tố .....	75
Bảng 3.40:	Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan đến các yếu tố .....	76
Bảng 4.1:	Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn II-III.....	94
Bảng 4.2:	Thời gian sống thêm không bệnh theo từng giai đoạn II,III .....	98

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Đặc điểm giới.....	47
Biểu đồ 3.2:	Thời gian sống thêm không bệnh .....	54
Biểu đồ 3.3:	Thời gian sống thêm toàn bộ.....	54
Biểu đồ 3.4:	Thời gian sống thêm không bệnh theo giới .....	55
Biểu đồ 3.5:	Thời gian sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi.....	56
Biểu đồ 3.6:	Thời gian sống thêm không bệnh theo KPS .....	57
Biểu đồ 3.7:	Thời gian sống thêm không bệnh theo vị trí u .....	58
Biểu đồ 3.8:	Thời gian sống thêm không bệnh theo độ xâm lấn u (T).....	59
Biểu đồ 3.9:	Thời gian sống thêm không bệnh theo tình trạng di căn hạch.....	61
Biểu đồ 3.10:	Thời gian sống thêm không bệnh theo số hạch xét nghiệm.....	62
Biểu đồ 3.11:	Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn II, III.....	64
Biểu đồ 3.12:	Thời gian sống thêm không bệnh theo từng giai đoạn .....	65
Biểu đồ 3.13:	Thời gian sống thêm không bệnh theo đại thể u.....	66
Biểu đồ 3.14:	Thời gian sống thêm không bệnh theo loại mô bệnh học .....	68
Biểu đồ 3.15:	Thời gian sống thêm không bệnh theo độ biệt hóa tế bào .....	69
Biểu đồ 3.16:	Thời gian sống thêm không bệnh theo tình huống phẫu thuật .....	71
Biểu đồ 3.17:	Thời gian sống thêm không bệnh theo chu kỳ hóa trị .....	72
Biểu đồ 3.18:	Thời gian STKB theo thời gian từ phẫu thuật đến hóa trị.....	74

## DANH MỤC HÌNH

- Hình 1.1: Bản đồ phân bố tỉ xuất ung thư đại-trực tràng trên toàn thế giới..... 3
- Hình 1.2: Xếp hạng lâm sàng di căn xa ..... 17