

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, ung thư đại trực tràng là bệnh lý thường gặp, đứng hàng thứ 3 ở nam và hàng thứ 2 ở nữ trong tổng số các bệnh ung thư. Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ 4 ở nam và hàng thứ 6 ở nữ. Bệnh có xu hướng tăng lên trong những năm gần đây [0], [2], [3].

Cho đến nay, tuy có rất nhiều tiến bộ trong tầm soát, chẩn đoán bệnh cũng như sự hiểu biết của người dân về bệnh này nhưng vẫn có khoảng 20-40% ung thư đại tràng đã di căn tại thời điểm chẩn đoán [2],[3].

Điều trị ung thư đại tràng (UTĐT) di căn còn nhiều khó khăn, với thời gian sống thêm trung bình là 16-25 tháng và tỷ lệ sống sau 5 năm là 11% [4].

Mặc dù có nhiều loại thuốc mới ra đời, bao gồm các thuốc điều trị đích (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab), cải thiện hiệu quả điều trị bệnh UTĐT di căn nhưng chi phí điều trị còn quá cao và chưa phù hợp với điều kiện kinh tế của đại đa số bệnh nhân ung thư ở Việt Nam hiện nay. Vì lý do đó, ở các nước đang phát triển, số lượng bệnh nhân được sử dụng các loại thuốc này còn ít, nhiều bệnh nhân phải bỏ dở điều trị vì lý do tài chính. Do vậy, tại thời điểm hiện tại, 5Fluoropyrimidines, Oxaliplatin và Irinotecan vẫn là 3 loại thuốc “xương sống” trong điều trị ung thư đại tràng di căn.

Kết quả các phân tích gộp cho thấy thời gian sống thêm của bệnh nhân UTĐT di căn liên quan một cách có ý nghĩa thống kê với sự sử dụng cả 3 loại thuốc này trong tổng thời gian điều trị của người bệnh [5]. Hiện nay, tại nhiều cơ sở điều trị, ba loại thuốc này được sử dụng một cách lần lượt theo từng bước qua các phác đồ hai thuốc (Oxaliplatin + 5FU/LV(Xeloda): FOLFOX/XELOX, Irinotecan + 5FU/LV(Xeloda): FOLFIRI/XELIRI). Tuy nhiên, với cách sử dụng này thì không phải 100% số bệnh nhân UTĐT được

điều trị với cả 3 loại thuốc do bỏ dở điều trị vì thể trạng không cho phép điều trị bước 2... Điều này đã hạn chế hiệu quả điều trị bệnh.

Vì vậy, ý tưởng điều trị cả ba thuốc ngay từ bước một đã manh nha từ hơn 10 năm trước. Năm 2002, hai nghiên cứu pha II đầu tiên đã báo cáo hiệu quả và mức độ an toàn của phác đồ kết hợp Oxaliplatin/Irinotecan/5FULV (FOLFOXIRI) ở ngay bước một [6]. Tiếp sau đó, nhiều nghiên cứu pha III đã được thực hiện với kết quả khả quan của phác đồ này. Chính vì thế, từ 2010, phác đồ này đã được đưa vào khuyến cáo điều trị của tổ chức NCCN.

Tại Việt Nam, FOLFOXIRI dần được đưa vào áp dụng tại một số cơ sở chuyên khoa ung bướu do hiệu quả và tính khả thi của phác đồ. Tuy nhiên, cho tới hiện nay, chưa có một nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả cũng như độc tính của phác đồ.

Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư đại tràng di căn bằng hóa chất phác đồ FOLFOXIRI”** với hai mục tiêu sau:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư đại tràng di căn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn.

2. Đánh giá kết quả và độc tính của phác đồ FOLFOXIRI trong điều trị ung thư đại tràng di căn.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ ĐẠI TRÀNG

1.1.1. Trên thế giới

Theo Globocan 2012, ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ 3 ở nam với 746 000 ca mới mắc, 374 000 ca tử vong, chiếm 10% tổng số các loại ung thư, đứng hàng thứ 2 ở nữ với 614 000 ca mới mắc, 320 000 ca tử vong, chiếm 9,2% tổng số các loại ung thư.

Tỷ lệ mắc bệnh có sự khác nhau giữa các nước trên thế giới với 55% số ca mắc mới xảy ra ở các nước công nghiệp phát triển, liên quan đến chế độ ăn nhiều protein động vật và ít chất xơ. Tỷ lệ mắc cao nhất ở Australia/New Zealand (44,8/100 000 dân ở nam và 32,2/100 000 dân ở nữ), cao gấp 10 lần so với tỷ lệ này ở các nước Tây Phi (4,5/100 000 dân ở nam và 3,8/100 000 dân ở nữ) [1], [2].

1.1.2. Ở Việt Nam

- Nam giới: bệnh đứng hàng thứ tư, sau ung thư phổi, gan và dạ dày, với tỷ lệ mắc mới là 11,5/100 000 dân và tỷ lệ tử vong là 8/100 000 dân.

- Nữ giới: bệnh đứng hàng thứ 6, sau ung thư vú, phổi, gan, cổ tử cung và dạ dày, với tỷ lệ mắc mới là 9/100 000 dân và tỷ lệ tử vong là 6,1/100 000 dân [1], [3].

1.2. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ BIỂU MÔ ĐẠI TRÀNG

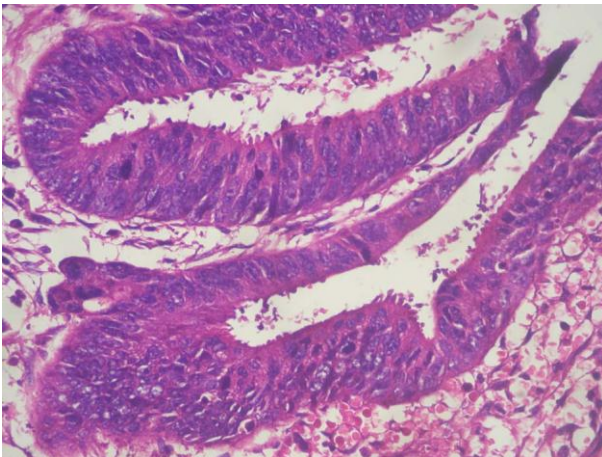
1.2.1. Phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô đại tràng

Theo Tổ chức Y tế Thế giới năm 2010, phân loại mô bệnh học của ung thư biểu mô đại tràng như sau [9].

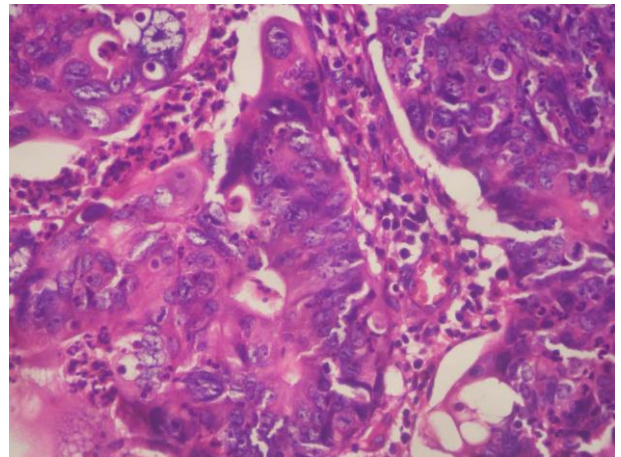
+ Ung thư biểu mô tuyến:

- Ung thư biểu mô tuyến dạng mắt sàng

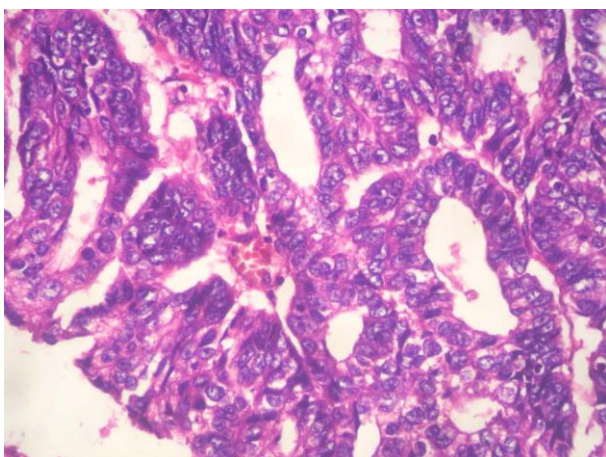
- Ung thư biểu mô thể tủy
- Ung thư biểu mô thể vi nhú
- Ung thư biểu mô tuyến chế nhày
- Ung thư biểu mô tuyến dạng khía
- Ung thư biểu mô tế bào nhân
- + Ung thư biểu mô tuyến vảy
- + Ung thư biểu mô tế bào hình thoi
- + Ung thư biểu mô tế bào vảy
- + Ung thư biểu mô không biệt hóa



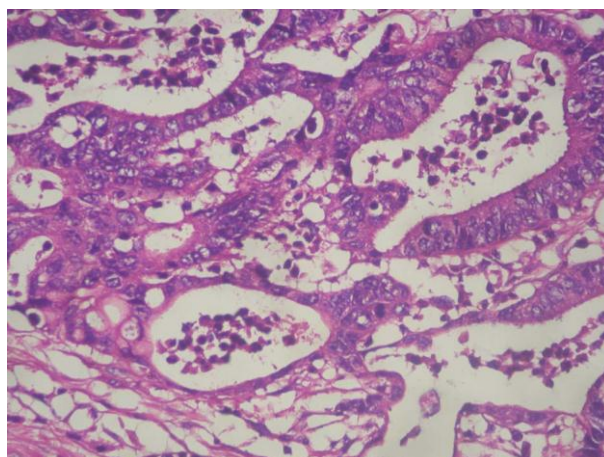
Hành 1.1. Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao (nguồn Carolyn, 2000 [10])



Hành 1.2. Ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa (nguồn Carolyn, 2000 [10])



Hành 1.3. Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa (nguồn Carolyn, 2000 [10])



Hành 1.4. Ung thư biểu mô tuyến nhầy (nguồn Carolyn, 2000 [10])

1.2.2. Ung thư biểu mô tuyến

Đây là loại rất hay gặp, chiếm tỷ lệ 90 – 95% trong tổng số các ung thư của đại tràng [3].

+ Tổn thương đại thể: hình thể u gồm:

- Thể sùi: khối u sùi vào lòng ống tiêu hóa. Mặt u không đều, chia thành nhiều thùy, nhiều múi, màu sắc loang lổ, chân rộng, nền cứng.
- Thể sùi loét: u sùi vào lòng trực tràng, mật độ mụn, dễ rụng, chảy máu, hoại tử trung tâm, tạo giả mạc, lõm xuống tạo thành ổ loét ở giữa u.
- Thể loét: khối u là một ổ loét với đáy sâu, lõm vào lòng trực tràng, màu đỏ thẫm hoặc có giả mạc hoại tử mụn ở giữa, bờ ổ loét không đều phát triển gồ lên, có thể sần sùi, dễ chảy máu khi đụng chạm.
- Thể thâm nhiễm: hiếm gặp. Tổn thương lan tỏa thường phát triển nhanh theo chiều dày theo chu vi làm chít hẹp toàn bộ khẩu kính đại trực tràng. Thành đại trực tràng chắc, cứng đỏ.

+ Tổn thương vi thể: Ung thư biểu mô tuyến được tạo thành bởi các biểu mô dạng trụ hoặc dạng cột với sự biệt hóa ở các mức độ khác nhau. Các tế bào ung thư bị biến dạng, sẫm màu hơn, kích thước thay đổi. Nhân tế bào

tăng sắc, nhiều phân bào và có những phân bào bất thường. Nhiều hạt nhân, hạt nhân không đều. Thay đổi hình thái, số lượng của nhiễm sắc thể. Bào tương ưa kiềm. Các tế bào ung thư xâm lấn màng đáy, mô đệm, xâm lấn vào thành trực tràng, lan tràn xâm lấn vào hạch bạch huyết, vào mạch máu.

1.2.3. Một số thể mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến đại tràng

+ Ung thư biểu mô tuyến chế nhày: tỷ lệ loại mô bệnh học này dao động từ 2,4% - 8,2%, ở châu Phi tỷ lệ này lên đến 30% [3]. Loại ung thư này chứa một lượng lớn chất nhày ngoại bào có mặt trong u.

Phân loại của tổ chức Y tế Thế giới còn tách riêng một thể hiếm gặp khác là ung thư biểu mô tế bào nhẵn, loại này có chứa chất nhày nội bào, đẩy nhân tế bào lệch về một phía.

+ Ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa: không còn các cấu trúc tuyến và không còn các đặc điểm khác ví dụ như chế tiết nhày.

1.2.4. Phân độ mô học ung thư biểu mô tuyến đại tràng

Dựa trên sự hình thành cấu trúc tuyến của tổ chức ung thư, ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng thường được chia thành 3 mức độ mô học [11]:

- Biệt hóa cao: trên 95% khối u hình thành cấu trúc tuyến
- Biệt hóa vừa: 50%-95% khối u có cấu trúc tuyến
- Biệt hóa kém: dưới 50% khối u có cấu trúc tuyến

1.3. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ ĐẠI TRÀNG DI CĂN

1.3.1. Chẩn đoán xác định

1.3.1.1. Lâm sàng

Triệu chứng cơ năng

+ Ía máu: Đây là triệu chứng quan trọng báo hiệu ung thư đại tràng. Bệnh nhân có thể đi ngoài ra máu đỏ tươi hoặc máu lợt như máu cá khi ở đại tràng trái, phân đen, màu bã cà phê khi ở đại tràng phải, có mùi rất hôi.

+ Rối loạn lưu thông ruột: đây là dấu hiệu sớm và là dấu hiệu báo động ung thư nhưng hay bị để muộn. Bệnh nhân có khi bị táo bón, bị ỉa lỏng, hoặc xen kẽ cả táo bón và ỉa lỏng.

+ Đau bụng: là một dấu hiệu phổ biến trong quần thể dân cư. Ở giai đoạn sớm, dấu hiệu đau bụng có giá trị chẩn đoán thấp do có rất nhiều nguyên nhân khác cùng gây đau bụng. Trong trường hợp muộn, đau thường liên quan tới bán tắc ruột, tắc ruột hoặc do u xâm lấn tổ chức xung quanh, do thủng gây viêm phúc mạc, tổn thương lan tràn ổ phúc mạc.

+ Hội chứng bán tắc ruột kiểu Koenig (chướng bụng, đau quặn, khi đánh hơi thì hết) hay gặp ở các khối u đại tràng phải.

+ Hội chứng tắc ruột hay gặp ở ung thư đại tràng trái.

+ Hội chứng ly: mót rặn, đau quặn, đi ngoài phân nhày mũi hay gặp ở ung thư đại tràng Sigma.

Tiền sử gia đình:

Hướng dẫn thực hành của các tổ chức phòng chống ung thư trên thế giới hiện nay khuyên nên đi khám bác sỹ chuyên khoa nếu có các triệu chứng đại trực tràng mà ít nhất 2 người thân trong gia đình thuộc thế hệ trước bị ung thư đại trực tràng hoặc một người mắc bệnh trước 45 tuổi.

Triệu chứng thực thể

+ Khối u trên thành bụng, vùng chậu: do u to xâm lấn thành bụng, vùng chậu.

+ Gan to do di căn gan, sờ thấy gan dưới bờ sườn kèm vàng da.

+ Bụng lõn nhõn do di căn phúc mạc kèm theo có dịch cổ trướng.

+ Hạch ngoại vi di căn: thường là hạch thượng đòn trái.

+ Thăm trực tràng: Có thể sờ thấy u đại tràng sigma (thông xuống) và kiểm tra có hay không u trực tràng phối hợp.

Triệu chứng toàn thân

Gặp ở giai đoạn muộn như:

- + Thay đổi thể trạng: do ăn uống, tiêu hóa kém, do đau, mất máu.
- + Sụt cân: bệnh nhân có thể gầy sút 5-10 kg trong vòng 2 - 4 tháng.
- + Thiếu máu: do tình trạng chảy máu mạn tính kéo dài, thường là thiếu máu thiếu sắt [11].

1.3.1.2. Cận lâm sàng

- *Nội soi kết hợp sinh thiết*: hiện nay nội soi ống cứng và ống mềm đã được dùng rộng rãi và giữ vai trò quan trọng nhất để chẩn đoán xác định các tổn thương đại trực tràng, kết hợp sinh thiết qua nội soi giúp chẩn đoán xác định bệnh sớm để điều trị kịp thời. Ưu điểm của nội soi ống mềm là khả năng quan sát rộng hơn, phát hiện được các tổn thương nhỏ [13].

- *Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh*:

+ Chụp Baryt khung đại tràng:

Trước khi nội soi ống mềm ra đời, chụp XQ đại tràng giữ vai trò quan trọng bậc nhất trong chẩn đoán ung thư đại tràng. Theo Imbembo chụp khung đại tràng có thể tìm thấy 80% các tổn thương trên 1 cm [12]. Cohen khẳng định chụp khung đại tràng, nhất là chụp đối quang kép là một phương pháp tin cậy và khuyến cáo nên phối hợp với nội soi trong chẩn đoán ung thư đại tràng [13].

+ Siêu âm ổ bụng: cho đến nay siêu âm ổ bụng được tiến hành thường qui ở những bệnh nhân có triệu chứng ung thư đại tràng. Vai trò của siêu âm đặc biệt có ích trong phát hiện các tổn thương di căn gan, buồng trứng. Với các ổ di căn từ 2 cm trở lên, siêu âm có độ nhạy tương đương với CT [12].

+ Chụp X-quang bụng không chuẩn bị: được chỉ định trong cấp cứu để chẩn đoán tắc ruột hoặc thủng u. Hình ảnh tắc ruột sẽ thể hiện qua các hình

mức nước, mức hơi, hoặc khi có thủng ruột thì trên film sẽ có hình liềm hơi dưới hoành và mờ toàn bộ ổ bụng.

+ Chụp XQ lồng ngực: được tiến hành thường qui để phát hiện những tổn thương di căn của ung thư đại tràng tới phổi.

+ Chụp cắt lớp vi tính: có ý nghĩa đánh giá mức xâm lấn u vào tổ chức xung quanh và hạch, di căn các tạng trong ổ bụng. Chụp cắt lớp phát hiện được tổn thương trên 1 cm.

+ Chụp PET/CT: Là phương pháp chẩn đoán hình ảnh, thăm dò chức năng cơ quan ở trạng thái chuyển hóa, do vậy nó có độ nhạy cao hơn so với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác. Tuy nhiên PET Scan là một phương pháp mới, nên giá thành còn rất cao. Hơn thế nữa, giá trị của PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn ung thư đại trực tràng cần phải được nghiên cứu đánh giá thêm [12].

Các xét nghiệm sinh học:

+ Xét nghiệm CEA (carcinoma embryonic antigen): đây là kháng nguyên ung thư biểu mô phôi, là một trong những chất chỉ điểm khối u quan trọng của ung thư đại tràng. Nồng độ CEA trước điều trị có sự liên quan với giai đoạn bệnh. CEA có vai trò quan trọng trong tiên lượng, theo dõi tái phát di căn và đáp ứng trong quá trình điều trị.

Trung bình, nồng độ CEA sau điều trị triệt căn trở về bình thường sau 6 tuần [18].

+ Xét nghiệm tìm máu tiềm ẩn trong phân: FOB test (Faecal occult blood): là một xét nghiệm sàng lọc có giá trị trong phòng chống ung thư đại trực tràng. Nguyên lý của xét nghiệm là phân tích xem trong phân người bệnh có chứa Hemoglobin. Tuy nhiên, độ nhạy của xét nghiệm chỉ đạt 55% [13].

Các xét nghiệm sinh học phân tử

+ Xét nghiệm đột biến gen RAS:

RAS danh từ chỉ một nhóm gen có nguồn gốc từ virus gây ung thư mô liên kết ở chuột (Rat Sarcoma Virus). Đầu tiên, người ta xác định được hai loại RAS là H-RAS (có nguồn gốc từ virus Harvey sarcoma virus) và K-RAS (có nguồn gốc từ Kirsten sarcoma virus).

Trong ung thư đại trực tràng người ta thấy có khoảng 30% - 50% số bệnh nhân có đột biến gen *KRAS* [14].

Qua các nghiên cứu, người ta thấy rằng trên 80% *KRAS* đột biến xảy ra ở trên exon số 2 của gen này, cụ thể là trên codon 12 (79%) và codon 13 (13%). Chính vì vậy, xét nghiệm đột biến *KRAS* trong hầu hết các phòng thí nghiệm hiện nay chỉ tìm đột biến trên exon số 2 [14].

Thêm vào đó, năm 1983 Robin Weiss, Lon Don, còn phát hiện thêm một thành viên khác của họ nhà RAS, đó là *NRAS*, có nguồn gốc từ virus gây ra u nguyên bào thần kinh ở người (Neuroblastoma virus).

NRAS xuất hiện khoảng 6% trong các trường hợp ung thư đại trực tràng nói chung và khoảng 12% trong số các bệnh nhân có *KRAS* không đột biến. Hầu hết các đột biến *NRAS* xảy ra trên codon 61 (60%) [14].

Do đó, hiện nay người ta đã cho ra đời khái niệm RAS không đột biến (wild type) thay vì khái niệm *KRAS* không đột biến như trước kia.

Dựa vào các nghiên cứu tiền lâm sàng, người ta thấy rằng gen *KRAS* và *NRAS* tác động vào quá trình sinh ung thư không giống nhau. *KRAS* có tác động rất sớm lên quá trình phát sinh ung thư, nó làm cho các u tuyến (Adenoma) chuyển thành các khối ung thư biểu mô (Carcinoma). Trong khi đó, *NRAS* lại tham gia vào quá trình này khá muộn, nó làm hỏng cơ chế chết theo chương trình của các tế bào ung thư khi chúng bị ép vì đứng sát nhau [14].

Cho đến hiện nay người ta vẫn chưa hiểu thấu đáo vai trò tiên lượng của đột biến gen *KRAS* đối với ung thư đại trực tràng. Nhiều nghiên cứu còn cho kết quả chưa thống nhất.

Ba nghiên cứu lớn PETACC-3, EORTC 40993 và SAKK 60-00, chưa tìm được vai trò tiên lượng của đột biến gen *KRAS* với ung thư đại trực tràng giai đoạn II và III [15].

Tuy nhiên, trong nghiên cứu N0147 trên các bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn III, các tác giả lại thấy rằng tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 3 năm của nhóm đột biến *KRAS* thấp hơn nhóm không đột biến (72,3% so với 64,2%, HR=0,7; p=0,004) [16].

Cho tới hiện nay, giới khoa học vẫn cần thêm kết quả của nhiều nghiên cứu khác để hiểu rõ hơn giá trị tiên lượng của loại đột biến này.

Các nghiên cứu hồi cứu cho thấy rằng đột biến *KRAS* là một yếu tố tiên đoán kháng thuốc với Cetuximab hoặc Panitumumab [14].

De Rook là tác giả đầu tiên nghiên cứu vai trò của đột biến *NRAS* trong tiên đoán đáp ứng với nhóm thuốc kháng EGFR. Ông làm một nghiên cứu hồi cứu lấy số liệu ở 11 trung tâm ở châu Âu. Kết quả cho thấy rằng chỉ 1/13 bệnh nhân đột biến *NRAS* có đáp ứng với thuốc kháng EGFR [17].

Trong thời gian tới, người ta khuyến nên đưa *NRAS* vào quá trình thực hành thường quy để tăng sự chính xác trong việc lựa chọn bệnh nhân sử dụng thuốc kháng EGFR.

+ Xét nghiệm đột biến gen *BRAF*: xuất hiện trong khoảng 10% các trường hợp ung thư đại tràng. Xét nghiệm có ý nghĩa tiên lượng và tiên đoán đáp ứng với các thuốc kháng EGFR [13].

+ Xét nghiệm đột biến gen sửa chữa ghép cặp ADN (*Mismatch repair genes –MMR*): thường gặp trong các trường hợp ung thư đại tràng có tính chất gia đình và khoảng 15% số trường hợp ung thư đại tràng không có tính

chất di truyền. Xét nghiệm có ý nghĩa tiên lượng bệnh. Ở giai đoạn di căn, ung thư đại tràng có đột biến gen MMR thường liên quan tới đột biến gen *BRAF* [13].

+ Xét nghiệm đột biến một số loại gen khác như: Tp53, DDC (deleted in colorectal cancer), LOH (loss of heterozygosity), APC (adenomatous polyposis coli), MUC 2 (Mucin 2). Tuy nhiên, giá trị của các xét nghiệm này cần phải nghiên cứu thêm.

1.3.2. Chẩn đoán giai đoạn

* *Phân chia giai đoạn theo Dukes (1932), cải tiến bởi Dukes và Bussey (1958) [12].*

+ Dukes A: ung thư xâm lấn tới lớp cơ giới hạn ở thành đại tràng, chưa di căn hạch.

+ Dukes B: ung thư xâm lấn thanh mạc đến các mô xung quanh, chưa di căn hạch.

+ Dukes C: ung thư đã di căn hạch, chưa di căn các tạng.

+ Dukes D: đã có di căn vào các phủ tạng.

* *Phân chia giai đoạn theo Asler và Coller (1954) [12]*

+ Giai đoạn A: u giới hạn ở niêm mạc

+ Giai đoạn B1: u xâm lấn đến lớp cơ chưa qua lớp cơ, chưa di căn hạch

+ Giai đoạn B2: u xâm lấn qua lớp cơ, chưa di căn hạch

+ Giai đoạn C1: u xâm lấn hết thành ruột, chưa có di căn hạch

+ Giai đoạn C2: u xâm lấn hết thành ruột, có di căn hạch

+ Giai đoạn D: di căn xa.

* *Phân loại TNM của UICC (2010) và AJCC 2010 [21]*

+ T: u nguyên phát

Tx: không thể đánh giá được u nguyên phát

T0: không có biểu hiện của u nguyên phát

Tis: ung thư biểu mô tại chỗ

T1: ung thư xâm lấn lớp dưới niêm mạc

T2: ung thư xâm lấn lớp cơ

T3: ung thư xâm lấn thanh mạc đến tổ chức lớp mỡ quanh đại tràng

T4: ung thư xâm lấn qua thanh mạc vào các cơ quan, tổ chức lân cận.

T4a: U xâm lấn bề mặt phúc mạc tạng.

T4b: U xâm lấn trực tiếp hoặc dính vào các cơ quan lân cận.

+ N: hạch vùng

Nx: không thể đánh giá được hạch vùng

N1: di căn 1-3 hạch vùng

N2: di căn từ 4 hạch vùng trở lên.

+ M: di căn xa

Mx: không đánh giá được di căn xa

M0: không có di căn xa

M1: có di căn xa

Bảng 1.1: Phân loại giai đoạn bệnh UTĐTT theo AJCC 2010 [21]

Giai đoạn	T	N	M	Dukes	Astler-Coller
0	Tis	N0	M0		
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	No	M0	B	B3
IIIA	T1 T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3 T4	N1	M0	C	C2/C3

III C	Bất kỳ T	N2	M0	C	C1/C2/C3
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1	D	D

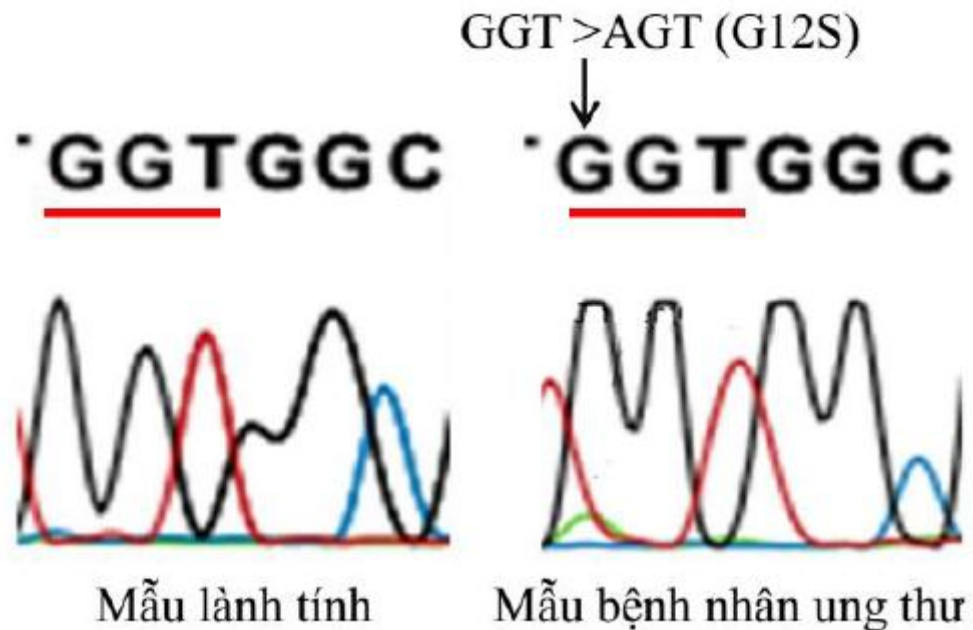
1.4. KỸ THUẬT XÉT NGHIỆM ĐỘT BIẾN GEN *KRAS*, *NRAS*

1.4.1. Kỹ thuật giải trình tự trực tiếp

1.4.1.1. Nguyên tắc của kỹ thuật giải trình tự trực tiếp

Nguyên tắc của kỹ thuật giải trình tự trực tiếp là dùng một sợi DNA làm khuôn để tổng hợp sợi DNA bổ sung. Quá trình tổng hợp sợi DNA bổ sung dựa trên nguyên tắc của kỹ thuật PCR, kèm theo sự hiện diện của những dideoxynucleotid (ddNTP) được đánh dấu bên cạnh các deoxynucleotid bình thường. Mỗi ddNTP được đánh dấu với một màu fluorochrome khác nhau và sự phân biệt các màu dựa trên độ dài bước sóng của các fluorochrome tương ứng. Sự gắn kết các ddNTP vào DNA đang kéo dài một cách ngẫu nhiên sẽ tạo ra các chuỗi DNA với độ dài hơn kém nhau 1 nucleotid, kết quả sẽ tạo ra hỗn hợp các sợi DNA có kích thước khác nhau. Thông qua điện di trên gel acrylamid có độ phân giải cao, các chuỗi DNA này sẽ được tách rời và ddNTP đã gắn kết vào từng chuỗi được xác định (A, T, C hay G). Tổng hợp thứ tự các ddNTP chính là trình tự chuỗi DNA thu được. Sau đó, trình tự chuỗi DNA thu được sẽ chuyển vào máy tính để phân tích và so sánh với dữ liệu được lưu trong các ngân hàng dữ liệu gen (như GeneBank).

1.4.1.2. Ứng dụng kỹ thuật giải trình tự trực tiếp gen *KRAS*, *NRAS*.



Hình 1.5: Hình ảnh giải trình tự gen phát hiện đột biến gen loại G12S trên exon 2 của gen KRAS (nguồn Jancik 2010 [19]).

Neumann và cộng sự nghiên cứu tình trạng đột biến gen *KRAS* trên 1018 trường hợp ung thư đại trực tràng bằng kỹ thuật giải trình tự trực tiếp. Kết quả đột biến gen *KRAS* tại codon 12, 13 và 61 đã xuất hiện trong 39,3% các mẫu được phân tích. Đột biến ở codon 12 có 7 dạng: G12D, G12S, G12C, G12L, G12A, G12R, G12V. Đột biến ở codon 13 có 2 dạng: G13C và G13D. Ở codon 61 có 3 dạng là Q61R, Q61L và Q61H. Đột biến thường gặp nhất là dạng thay thế Glycin bằng Aspartate trên codon 12 (G12D, 36%), Glycin bằng Valin trên codon 12 (G12V, 21,8%) và Glycin bằng Aspartate trên codon 13 (G13D, 18,8%) [22].

Natsumi sử dụng phương pháp giải trình tự gen xác định đột biến gen *NRAS* trên 225 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, kết quả chỉ có 5 trường hợp đột biến gen *NRAS*, trong đó 1 trường hợp G12S, 1 trường hợp G12D, 1 trường hợp G12V ở codon 12 và 2 trường hợp Q61K ở codon 61 [23].

Trong các kỹ thuật xét nghiệm gen *KRAS* và *NRAS*, kỹ thuật giải trình tự được coi là tiêu chuẩn cơ bản vì kỹ thuật này cho biết trình tự các nucleotid của gen *KRAS* và có thể xác định được tất cả các dạng đột biến, bao gồm cả các đột biến thay thế, chèn và xóa bỏ các nucleotid. Tuy nhiên, phương pháp này có độ nhạy thấp và mất nhiều thời gian thực hiện hơn.

1.4.2. Kỹ thuật *Scorpions amplification refractory mutation system (Scorpions ARMS)*

1.4.2.1. Nguyên tắc của kỹ thuật *Scorpions ARMS*

Kỹ thuật *Scorpions ARMS* là sự kết hợp của kỹ thuật khuếch đại đặc hiệu alen đột biến (*ARMS*) và công nghệ *Scorpions* trong phản ứng Real time PCR để phát hiện các đột biến gen. Kỹ thuật khuếch đại đặc hiệu alen đột biến dựa trên nguyên tắc của Taq DNA polymerase chỉ khuếch đại phân tử DNA khi đầu 3' của mồi và sợi khuôn bổ sung hoàn toàn với nhau. Phản ứng PCR bị ức chế hoàn toàn khi đầu 3' của mồi không bổ sung với sợi khuôn. Kỹ thuật cho phép khuếch đại đặc hiệu một trình tự đột biến ngay cả trong trường hợp alen đột biến đó chiếm một tỷ lệ rất nhỏ trong tổng số sợi khuôn DNA.

Scorpions là phân tử có hai chức năng với cấu tạo gồm hai đầu, một đầu mang trình tự của đoạn mồi đặc hiệu với alen đột biến cần khuếch đại, đầu còn lại là một đầu dò phát tín hiệu. Fluorophor phát tín hiệu huỳnh quang của đầu dò được gắn với quencher có nhiệm vụ dập tắt tín hiệu huỳnh quang của fluorophor. Trong phản ứng PCR, nếu có alen đột biến, phản ứng khuếch đại xảy ra, khi đầu dò bám với đoạn trình tự khuếch đại, fluorophor được giải phóng khỏi quencher, phát tín hiệu đến cảm biến của máy Realtime-PCR.

Nếu không có alen đột biến, phản ứng khuếch đại không xảy ra, không có đoạn trình tự khuếch đại để đầu dò bám vào và phân tử *Scorpions* tái lập như ban đầu, quencher sẽ dập tắt tín hiệu huỳnh quang của fluorophor, không có tín hiệu đến cảm biến của máy Realtime-PCR.

1.4.2.2. Ứng dụng kỹ thuật Scopions ARMS trong xét nghiệm gen *KRAS*, *NRAS*.

Bando và cộng sự nghiên cứu 159 mẫu bệnh phẩm ung thư đại trực tràng sử dụng kỹ thuật Scopions ARMS và giải trình tự trực tiếp. Trong đó 59 (37%) mẫu có đột biến gen *KRAS* được phát hiện bởi kỹ thuật giải trình tự trực tiếp và 70 (44%) mẫu đột biến gen *KRAS* được phát hiện bởi kỹ thuật Scopions ARMS. Tất cả các mẫu đột biến gen *KRAS* xác định bởi kỹ thuật giải trình tự trực tiếp cũng đã được phát hiện bằng kỹ thuật Scopions ARMS trong khi đó có 11 mẫu đột biến chỉ phát hiện được bằng kỹ thuật Scopions ARMS [24].

Tác giả Zhang sử dụng phương pháp Scopions ARMS để phát hiện đột biến gen *NRAS* trong 1110 trường hợp ung thư đại trực tràng di căn. Kết quả có 24 trường hợp (2,2%) đột biến gen *NRAS* trên codon 12 và 13 (bao gồm các dạng đột biến G12D, G12S, G13R, G12C, G12V, G12A, G13V) và 19 (1,7%) trường hợp đột biến gen *NRAS* trên codon 61 (bao gồm các dạng đột biến Q61R, Q61K, Q61L và Q61H) [25].

Kỹ thuật Scopions ARMS có chi phí cao, chỉ phát hiện được các dạng đột biến có chủ định trước theo thiết kế của môi, nhưng thời gian thực hiện ngắn và nổi bật là có độ nhạy cao ngay cả với những mẫu có tỷ lệ tế bào đột biến rất thấp (tới 1%).

1.5. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRẺNG DI CĂN

1.5.1. Phẫu thuật:

Ung thư đại tràng di căn được chia làm 3 nhóm lớn dựa vào khả năng phẫu thuật.

- Các bệnh nhân có thể phẫu thuật triệt căn ngay được từ đầu:
- Các bệnh nhân có thể phẫu thuật triệt căn được nếu đáp ứng với điều trị hóa chất.

- Các bệnh nhân không bao giờ có khả năng phẫu thuật triệt căn.

Nhóm 1 bao gồm các bệnh nhân có khả năng cắt được toàn bộ khối u nguyên phát và các tổn thương di căn ngay ở lần mổ đầu tiên.

Nhóm 2 bao gồm các bệnh nhân không có khả năng cắt được khối u nguyên phát và khối di căn trong lần phẫu thuật đầu tiên, tuy nhiên sau quá trình điều trị hóa chất, tổn thương u nguyên phát và u di căn thu nhỏ lại hoặc giảm số lượng tạo khả năng phẫu thuật cắt toàn bộ u nguyên phát và các tổn thương di căn.

Nhóm 3 bao gồm các bệnh nhân không bao giờ có khả năng cắt toàn bộ u nguyên phát và các tổn thương di căn do các tổn thương lan tràn quá rộng khi được phát hiện bệnh hoặc các tổn thương còn lại quá khả năng phẫu thuật triệt căn sau quá trình điều trị hóa chất.

1.5.1.1. Phẫu thuật triệt căn:

Nếu có khả năng cắt toàn bộ khối u và các tổn thương di căn thì tỷ lệ sống thêm 5 năm khoảng 20%, so với tỷ lệ này của nhóm ung thư đại tràng di căn nói chung là 5% [26].

Đối với các tổn thương di căn gan, trước khi phẫu thuật nên sinh thiết để khẳng định bản chất di căn, trong đó phải phân biệt với các tổn thương gan lành tính (nốt xơ hóa), ung thư gan nguyên phát và ung thư đường mật.

Những tiêu chuẩn cơ bản để phẫu thuật triệt căn ung thư đại tràng di căn [27]:

- Thể trạng bệnh nhân cho phép gây mê và cắt các khối di căn.

- Điều kiện ung thư học: không tồn tại những tổn thương di căn không có khả năng cắt bỏ.

- Điều kiện về giải phẫu: tổn thương di căn không xâm lấn các mạch lớn, tổ chức để lại phải đủ mạch nuôi.

- Điều kiện về kỹ thuật: có khả năng để lại đủ tổ chức tại chỗ.

- Điều kiện về đáp ứng hóa chất: chỉ đặt ra vấn đề phẫu thuật cho những trường hợp có đáp ứng với hóa chất, kháng hóa chất là một chống chỉ định.

- Chỉ định phẫu thuật phụ thuộc vào số vị trí/cơ quan bị di căn và số lượng tổn thương di căn:

+ Chỉ di căn 1 vị trí/cơ quan: phẫu thuật nếu các tổn thương có thể cắt bỏ được.

+ Di căn gan và phổi: thường phẫu thuật cắt tổn thương di căn gan trước. Tổn thương di căn phổi được phẫu thuật sau 2-3 tháng.

+ Di căn gan và phúc mạc: thường chống chỉ định phẫu thuật triệt căn

+ Di căn gan và hạch sau phúc mạc: thường chống chỉ định phẫu thuật triệt căn.

+ Di căn phúc mạc và hạch sau phúc mạc: chống chỉ định phẫu thuật triệt căn.

+ Di căn từ 3 cơ quan trở lên: chống chỉ định phẫu thuật triệt căn mặc dù các tổn thương di căn có khả năng cắt bỏ.

- Phẫu thuật triệt căn các tổn thương di căn gan:

Trước kia, chống chỉ định phẫu thuật các tổn thương di căn gan bao gồm: tổn thương lớn hơn 5 cm, nhiều hơn 3 tổn thương di căn, tổn thương ở cả hai thùy gan.

Ngày nay, với tiến bộ của y học, thì vẫn có thể phẫu thuật được các tổn thương di căn gan với kích thước lớn hơn 5cm, số lượng tổn thương di căn nhiều hơn 3. Điều kiện duy nhất là sau khi cắt hết các tổn thương nhìn thấy

được trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh thì phần gan lành còn lại tối thiểu từ 20 đến 25% tổng thể tích gan với đủ mạch nuôi và dẫn lưu mật.

- **Phẫu thuật triệt căn các tổn thương di căn phổi:**

Được chỉ định khi các tổn thương di căn đơn độc hoặc cùng nằm trong một thùy phổi.

1.5.1.2. Phẫu thuật tạm thời:

Là các phẫu thuật chỉ nhằm giảm nhẹ triệu chứng, biến chứng của ung thư mà không lấy bỏ triệt để được tổ chức ung thư.

- *Cắt u không triệt để:* Đây là phương pháp cắt u ở đại tràng nhằm loại bỏ các biến chứng trực tiếp của khối như tắc ruột, chảy máu, thủng u, không có khả năng cắt khối di căn.

- *Hậu môn nhân tạo:* Đây là phẫu thuật được thực hiện khi khối u đại tràng gây tắc hoặc có nguy cơ gây tắc ruột mà không thể cắt bỏ.

- *Nối tắt - dẫn lưu trong:* Là phẫu thuật lập lại lưu thông tiêu hoá bằng cách nối hồi-đại tràng hoặc đại tràng-đại tràng nhằm tạo lưu thông ruột theo đường tắt, không qua đoạn ruột chứa u, thực hiện khi các khối u gây tắc ruột mà không có khả năng cắt bỏ.

1.5.2. Điều trị tia xạ:

Với ung thư đại tràng giai đoạn di căn thì tia xạ chỉ có vai trò điều trị triệu chứng, được chỉ định trong các trường hợp sau:

- Tia xạ giảm đau: với những trường hợp di căn xương hoặc di căn phần mềm gây đau.

1.5.3. Các can thiệp tại chỗ

* **Đốt sóng cao tần**

* Đốt sóng cao tần các tổn thương di căn gan:

Đốt sóng cao tần các tổn thương gan được áp dụng rộng rãi trong ung thư gan và các khối di căn đến gan. Đốt sóng cao tần có thể được làm trong khi mổ bụng, trong khi phẫu thuật nội soi ổ bụng hoặc qua da dưới hướng dẫn của các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Một vài nghiên cứu cho thấy rằng các hướng tiếp cận của đốt sóng cao tần có ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát tại chỗ. Trong đó tỷ lệ này giảm dần lần lượt qua các phương pháp sau: mổ mở đốt sóng, phẫu thuật nội soi ổ bụng đốt sóng và đốt sóng qua da. Tuy vậy, tỷ lệ tái phát tại chỗ còn phụ thuộc vào kinh nghiệm của người làm và dụng cụ đốt [28].

Vị trí của tổn thương gan cũng có ảnh hưởng đến kết quả của phương pháp này:

Những tổn thương này gần các mạch máu có khẩu kính $> 1\text{cm}$ có kết quả điều trị kém hơn, có lẽ nhiệt đốt làm tăng tốc độ của dòng chảy.

Đốt sóng qua da thường không được chỉ định cho những trường hợp khối u nằm gần vòm gan vì sợ tổn thương cơ hoành hoặc ở phía thấp của gan vì sợ thủng ruột. Tuy nhiên, nếu đốt sóng khi mổ mở hoặc mổ nội soi ổ bụng thì vẫn có thể tiếp cận được những tổn thương này.

Tỷ lệ biến chứng của đốt sóng tương đối thấp. Theo tổng kết của ASCO, tỷ lệ tử vong của phương pháp là 0-2%, tỷ lệ biến chứng lớn từ 6% - 9% [30]. Tỷ lệ biến chứng theo tần suất giảm dần là: áp xe gan (7/350), tràn dịch màng phổi và cháy da (5/350), tràn khí màng phổi (3/350), tụ máu dưới bao (2/350), suy thận cấp, tràn máu màng bụng và reo rắc tế bào ung thư theo đường kim chọc, mỗi biến chứng (1/350).

* Đốt sóng cao tần các tổn thương di căn phổi:

Là một phương pháp được cân nhắc chỉ định trong các trường hợp di căn phổi nhưng không mổ được. Chỉ định cụ thể:

- Kích thước tổn thương nhỏ hơn 3 cm, số lượng tổn thương ít hơn 5 (tổn thương càng nhỏ, tiến triển càng chậm thì hiệu quả càng tốt).

Các trường hợp không nên làm:

- Khí phế thũng hoặc xơ phổi, viêm phổi tắc nghẽn mức độ nặng.
- Các tổn thương di căn ở sâu, nhất là ở rốn phổi.
- Nếu bệnh nhân có đặt máy tạo nhịp tim, cần phải hội chẩn và phối hợp với bác sỹ tim mạch.

Hiệu quả của phương pháp này đã được chứng minh trong một số nghiên cứu. Nghiên cứu của Chua trên 140 bệnh nhân di căn phổi, trong đó có 108 trường hợp là ung thư đại trực tràng. 70% số bệnh nhân có số tổn thương di căn phổi nhỏ hơn 2 [31]. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần và bệnh ổn định lần lượt là 26%, 20% và 39%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 3 năm và 5 năm lần lượt là 60% và 45%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 11 tháng.

Các biến chứng thường nhẹ nhàng và ít gặp [32]:

- Sốt, tràn dịch màng phổi phản ứng.
- Ho, khạc ít đờm kéo dài 1-2 tuần sau khi đốt.
- Tràn khí màng phổi khoảng 30%-40%.
- Áp xe phổi, viêm phổi, ho máu rất hiếm gặp.
- Reo rắc tế bào ung thư theo đường kim chọc, tắc động mạch phổi, bỏng da nặng cũng rất hiếm gặp.

* **Tiêm cồn:**

Tiêm cồn được áp dụng khá rộng rãi với những ung thư gan nguyên phát không phẫu thuật được. Với các tổn thương di căn gan, hiệu quả của tiêm cồn qua da hoặc trong khi mổ cần phải xem xét kỹ hơn. Bởi vì trong ung thư

gan nguyên phát, lớp vỏ bao quanh khối u và các nốt gan xơ ngăn không cho Ethanol phát tán ra tổ chức gan lành [33]. Chính vì vậy, nồng độ cồn tập trung cao tại khối u và phát huy hiệu quả. Liệu trong di căn gan, hiện tượng đó có xảy ra?

*** Tắc mạch bằng vi cầu phóng xạ:**

- Đây là một phương pháp mới, hiện nay chỉ có ít nghiên cứu về vấn đề này.

- Nghiên cứu lớn nhất cho tới nay là một nghiên cứu pha III, trên 46 bệnh nhân ung thư đại trực tràng chỉ di căn gan, tắc vi cầu phóng xạ bằng Yttrium-90 đã cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển lên 5,5 tháng so với 2,1 tháng của nhóm chỉ điều trị bằng truyền 5FU đơn thuần [34].

*** Hóa chất động mạch gan (hepatic intraartery chemotherapy):**

Tế bào gan lành lấy dưỡng chất chủ yếu từ tĩnh mạch cửa, ngược lại tế bào di căn lấy 80% dưỡng chất từ động mạch gan. Với đặc điểm sinh học khác biệt giữa tế bào gan lành và tế bào di căn này mà người ta đã nghĩ ra ý tưởng truyền hóa chất trực tiếp vào động mạch gan, nhằm tăng tập trung tối đa nồng độ hóa chất tại các tổn thương di căn gan.

Về mặt kỹ thuật, người ta đặt một catheter qua da vào động mạch vị tá tràng. Phía bên ngoài của catheter có một cổng để cắm truyền hóa chất.

5FU là hóa chất đầu tiên được truyền trực tiếp vào động mạch gan, kết hợp cùng với Dexamethasone để giảm nhẹ biến chứng viêm đường mật do hóa chất [35].

Sau đó người ta thêm dần các nhóm hóa chất khác kết hợp với 5FU, ví dụ: Oxaliplatin hoặc Irinotecan.

Trong nghiên cứu của mình Ducreux đã sử dụng Oxaliplatin và 5FU/Leucovorin truyền vào động mạch gan như kiểu phác đồ Gramont. Kết

quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 64%, thời gian sống thêm trung bình là 27 tháng [35].

Hiện nay, xu hướng nghiên cứu mới là kết hợp cả hóa chất động mạch gan và hóa chất tĩnh mạch toàn thân.

1.5.4. Điều trị hóa chất ung thư đại tràng di căn [40].

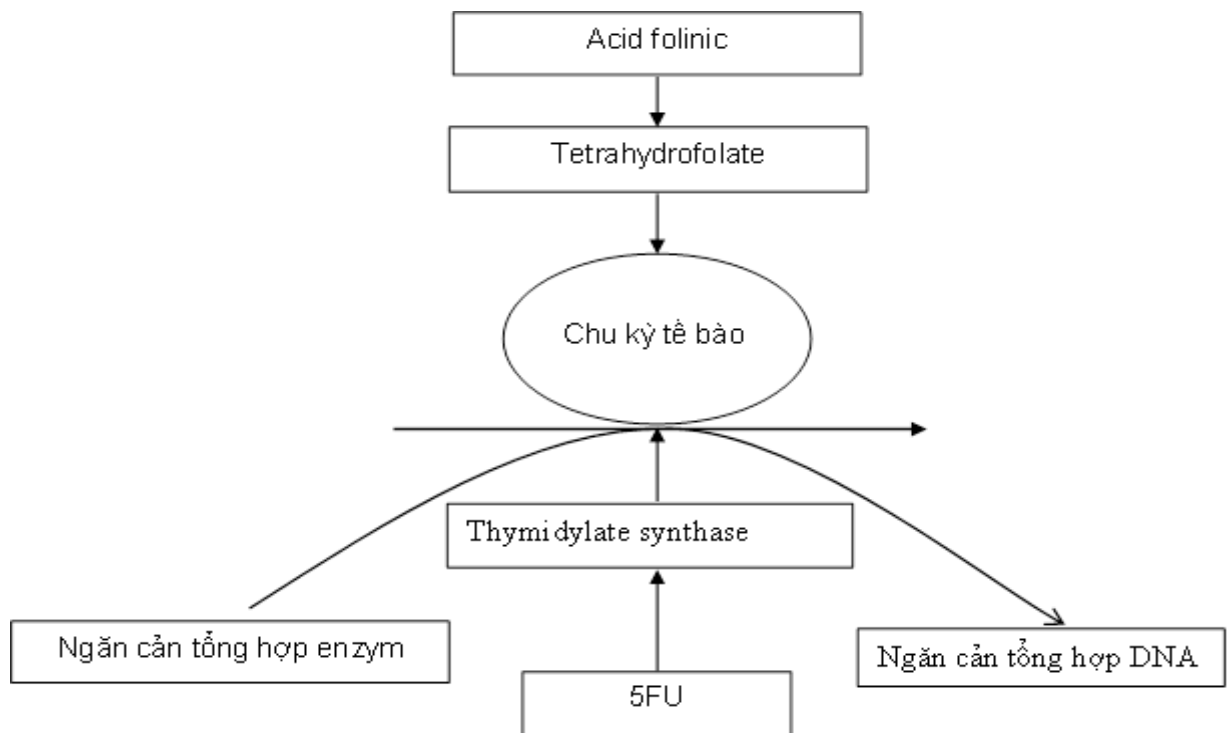
1.5.4.1. Một số hoá chất chính được sử dụng điều trị ung thư đại tràng giai đoạn di căn

a. Fluorouracil (5 FU)

Dược động học của 5FU: 5FU thuộc nhóm thuốc chống chuyển hoá, có thời gian bán huỷ 10 phút, nó tác động vào phase S của chu kỳ tế bào, qua đó ngăn cản sự tổng hợp DNA, RNA.

Cơ chế hoạt động: thuốc ức chế sự hoạt động của các enzym tổng hợp trong tế bào, là một tiền chất, nó được đưa vào trong quá trình chuyển hoá tích cực khác nhau, sau đó được gắn với enzym Thymidylate Synthase, làm ngăn cản sự tổng hợp thymidine DNA, RNA; acid folinic khi dùng cùng với 5 FU sẽ làm tăng và kéo dài sự cản trở enzym thymidylate synthase dẫn đến làm tăng hiệu quả của 5FU.

Tác dụng ngoại ý: hạ bạch cầu, hồng cầu, nôn và buồn nôn, viêm dạ dày, rụng tóc, ỉa chảy, viêm tĩnh mạch, viêm loét miệng.



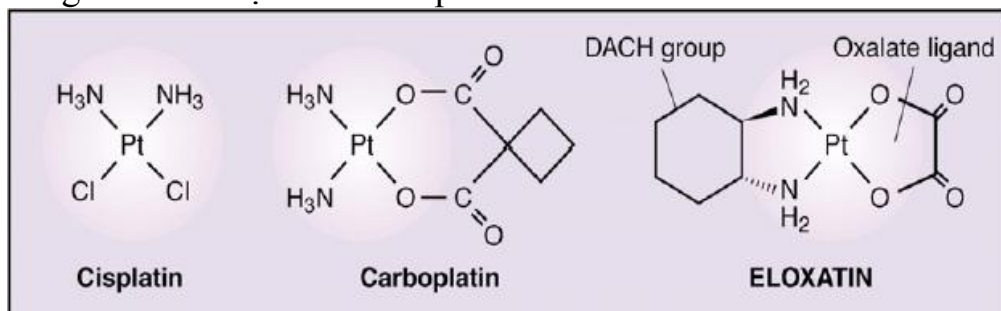
Hình 1.6. Hoạt động phối hợp của Acid folic +5FU
(nguồn Edward Chu, 2012 [38])

b. Calcium folinate

Dược động học: là một muối can xi hoà tan của acid folic, có thời gian bán huỷ là 7 giờ, cùng với 5FU nó ngăn cản kéo dài hoạt động enzym Thymidylate synthase. Hậu quả là tế bào thiếu hụt Thymidyl để tổng hợp DNA, dẫn đến làm rối loạn quá trình tổng hợp DNA và tế bào sẽ chết theo chương trình.

b. Oxaliplatin

Công thức hóa học của Oxaliplatin



Hình 1.7. Công thức hóa học của Oxaliplatin
(nguồn Edward Chu, 2012 [38])

Cơ chế tác động:

+ Oxaliplatin là thuốc chống ung thư thế hệ mới của dẫn chất Platin. Với dẫn chất platin tạo phức với 1,2 - diaminocyclohexane (DACH) (DACH - Pt) và nhóm Oxalate.

+ Cơ chế tác động chủ yếu: các sản phẩm sinh chuyển hoá của Eloxatin tương tác với các phân tử DNA, hình thành các liên kết chéo trong và giữa các chuỗi DNA dẫn đến các đột biến trong quá trình nhân lên của phân tử DNA, đặc biệt là các đột biến do lỗi ghép cặp sai. Hậu quả cuối cùng là tế bào sẽ chết theo chương trình.

+ Tác dụng độc tế bào được tăng cường khi kết hợp với 5FU.

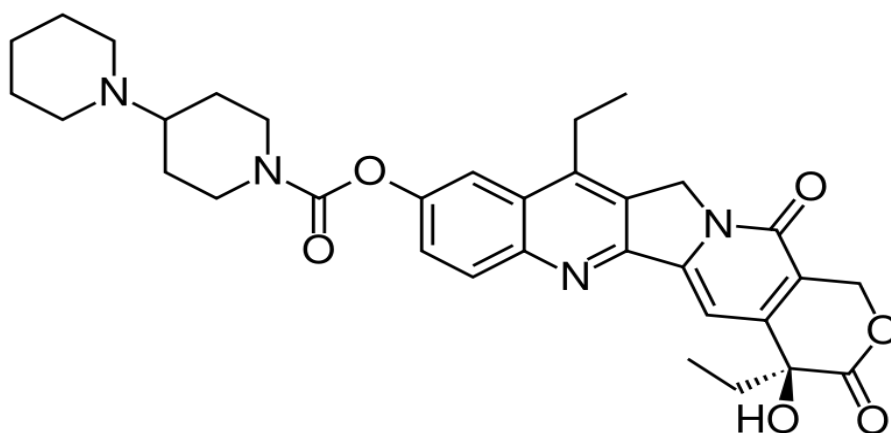
Dược động học:

+ Tại thời điểm 2h sau truyền với liều 130mg/m², 15% liều còn tồn tại trong máu, 85% nhanh chóng phân bố vào mô hoặc đào thải qua nước tiểu.

+ Oxaliplatin được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu.

+ Tác dụng phụ: Độc tính thần kinh, độc tính trên hệ tiêu hóa (ôn, buồn nôn, đau thượng vị...), độc tính trên hệ tạo huyết.

d. Irinotecan



Hình 1.8. Công thức hóa học của Irinotecan

(nguồn Edward Chu, 2012 [38])

Cơ chế tác động: Irinotecan là một dẫn xuất bán tổng hợp của cây camptothecin acuminata. Đây là một thuốc chống ung thư có tác dụng ngăn cản sự hoạt động của men DNA topoisomerase I, sự ức chế DNA topoisomerase I gây tổn thương trên sợi DNA làm phong tỏa sự chia đôi của DNA do vậy mà nó ảnh hưởng đến quá trình phân bào. Bên cạnh hoạt tính chống ung thư nó còn ức chế men cholinesterase (gây nên hội chứng cholinergic cấp).

Dược động học:

- Hấp thu: Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt 7,7 mcg/ml sau khi truyền tĩnh mạch liều 350 mg/m² trong 30 phút.

- Thời gian bán hủy trung bình trong huyết thanh là 16,9 giờ.

- Thể tích phân bố: 157 l/m²

- Thanh thải toàn thân: 15 l/h/m², không thay đổi giữa các chu kỳ.

- Thải qua nước tiểu (19,9% sau 24 giờ đầu).

- Chuyển hóa ở gan, chất chuyển hóa chính có hoạt tính là SN-38.

Đặc tính dược động học Irinotecan không thay đổi khi dùng chung với 5-FU.

Tác dụng phụ của Irinotecan: Buồn nôn, nôn, hạ bạch cầu, thiếu máu, rụng tóc, ỉa chảy, chán ăn, sốt, hội chứng cholinergic.

1.5.4.2. Những nghiên cứu kinh điển điều trị hóa chất ung thư đại tràng di căn

Năm 2000, dựa vào kết quả nghiên cứu của Saltz, IFL (Irinotecan-5FU bolus-Leucovorin) đã trở thành phác đồ tiêu chuẩn trong điều trị ung thư đại tràng di căn. Trong nghiên cứu này, IFL đã làm tăng thời gian sống thêm toàn bộ từ 12,6 tháng lên 14,8 tháng (p= 0,04) và thời gian sống thêm không bệnh từ 4,3 tháng lên 7 tháng (p= 0,004) [41]. Cũng tương tự như vậy, những bệnh nhân được điều trị IFL trong nghiên cứu của Douillard có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 17,4 tháng so với 14,1 tháng (p= 0,03) và sống thêm

bệnh không tiến triển 6,7 tháng so với 4,4 tháng ($p < 0,001$) của nhóm bệnh nhân điều trị 5FU/LV đơn thuần [42].

Năm 2004, vị trí số một của IFL trong ung thư đại tràng di căn đã bị lung lay bởi nghiên cứu N9741. Nghiên cứu này so sánh hiệu quả của IFL với FOLFOX4 và IROX (Irinotecan và Oxaliplatin). Theo đó, FOLFOX4 vượt trội hơn IFL cả tỉ lệ đáp ứng 45% vs 31%, $p = 0.002$), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (8,7 tháng vs 6,9 tháng, $p = 0,001$) và thời gian sống thêm toàn bộ (19,5 tháng vs 15 tháng, $p = 0,0001$). Hiệu quả của phác đồ IROX ở mức trung bình (thời gian sống thêm toàn bộ 17,4 tháng, $p = 0.04$ so với 5FU/LV). Nghiên cứu này khiến FOLFOX4 được công nhận bởi FDA là phác đồ tiêu chuẩn bước 1 cho ung thư đại tràng di căn ở Hoa Kỳ. Cũng cùng năm này, người ta cũng thấy rằng hiệu quả của phác đồ FOLFIRI là tương đương với FOLFOX4 khi điều trị bước một ung thư đại trực tràng di căn [43].

Khi thay thế 5FU bằng Capecitabine (Xeloda) đã tạo ra các phác đồ mới (XELOX, CAPOX, CAPIRI, XELIRI) có hiệu quả tương đương với các phác đồ kinh điển. Tuy nhiên: phác đồ chứa Xeloda có nhiều hội chứng bàn tay bàn chân hơn trong khi phác đồ chứa 5FU gây ra nhiều hạ bạch cầu hạt, viêm niêm mạc, độc tính thần kinh và tê bì [45].

1.5.4.3. Một số hướng nghiên cứu gần đây điều trị hóa chất ung thư đại tràng di căn

*** Kết hợp cả ba thuốc hóa chất ngay từ bước một**

Dựa vào kết quả của phân tích gộp 7 nghiên cứu pha III. Trong đó, kết luận quan trọng nhất là thời gian sống thêm toàn bộ liên quan một cách có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ những bệnh nhân được điều trị cả ba thuốc chứ không liên quan tới tỷ lệ bệnh nhân được sử dụng phác đồ bước 2. Phân tích này cũng chỉ ra rằng không phải 100% bệnh nhân tiến triển sau phác đồ bước 1 sẽ

điều trị tiếp bước 2 (chỉ 50-80% trong số này), nghĩa là hơn 20% số bệnh nhân sẽ không được sử dụng hết cả 3 thuốc [5].

Các nghiên cứu về ung thư đại trực tràng di căn cũng chỉ ra rằng nếu phác đồ điều trị bước một càng hiệu quả thì càng cải thiện được thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và toàn bộ [42], [41], [46].

Phác đồ phối hợp cả 3 thuốc sẽ hiệu quả hơn 2 thuốc nếu bệnh nhân dung nạp được, sẽ cải thiện được tỷ lệ phẫu thuật cắt khối di căn sau điều trị hóa chất và do đó cải thiện được khả năng kiểm soát bệnh trong một thời gian dài. Các nghiên cứu trước đây cho thấy 20% – 40% những bệnh nhân được cắt khối di căn là những trường hợp có khả năng sống còn cao. Đặc biệt, theo Folprecht, khả năng cắt bỏ khối di căn sau điều trị hóa chất có mối tương quan với tỷ lệ đáp ứng [47], [48], [49], [50].

Hiệu quả và tính an toàn của phác đồ FOLFOXIRI lần đầu tiên được báo cáo trong hai nghiên cứu phase II của Souglasko và Falcone. Trong đó tỷ lệ đáp ứng là 58,1% và 69%, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 11 và 10,4 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ là 22,5 và 26,5 tháng [6], [51].

Dựa vào kết quả của hai nghiên cứu này, tác giả đã tiếp tục thực hiện nghiên cứu pha III. Falcone chia 244 bệnh nhân ung thư đại tràng di căn thành hai nhóm: nhóm 1 điều trị bằng phác đồ FOLFOXIRI (122 bệnh nhân) và nhóm 2 điều trị bằng FOLFIRI (122 bệnh nhân). FOLFOXIRI đã chứng tỏ sự vượt trội hơn so với FOLFIRI về tỷ lệ đáp ứng (66% vs 41%, $p = 0,0002$), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (9,8 vs 6,9 tháng, $p = 0,0006$) và thời gian sống thêm toàn bộ (22,6 vs 16,7 tháng, $p = 0,032$) [52].

Tác giả Azmy, năm 2012 công bố kết quả một nghiên cứu pha III phân bố ngẫu nhiên 60 bệnh nhân ung thư đại tràng thành 2 nhóm: 30 bệnh nhân điều trị FOLFOXIRI và số còn lại điều trị FOLFIRI tại bước 1. FOLFOXIRI một lần nữa thể hiện sự vượt trội so với FOLFIRI trong tỷ lệ đáp ứng (60%

vs 33%, $p= 0.007$), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (10 tháng vs 7.5 tháng, $p= 0.0099$) và thời gian sống thêm toàn bộ (22.6 vs 16.7 tháng, $p= 0.032$) [53].

Có ý kiến cho rằng, khi sử dụng cả 3 thuốc ở bước 1 sẽ làm phác đồ bước 2, khi bệnh tiến triển, kém hiệu quả. Masi đã phân tích 71 trường hợp bệnh tiến triển trong một nghiên cứu pha II. 54 (76%) trường hợp tiếp tục điều trị: 17 bệnh nhân với FOLFOXIRI, 23 với FOLFIRI, 5 với 5FU kéo dài, 3 với FOLFOX, 3 với 5FU và Mytomicin C, 1 với Irinotecan, 1 với Irinotecan và Oxaliplatin, 1 với Raltitrexed, 17 trường hợp còn lại không điều trị tiếp do thể trạng không cho phép, từ chối và tử vong [54]. Thời gian điều trị trung bình bước 2 là 4,1 tháng với tỷ lệ độc tính độ 3, 4 rất thấp. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 33%, bệnh ổn định trong 37%, thời gian đáp ứng trung bình là 8,1 tháng. Sau 15,1 tháng theo dõi, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 6,7 tháng, sống thêm toàn bộ là 15,2 tháng. Trong các bệnh nhân dùng FOLFOXIRI tỷ lệ đáp ứng là 47%, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 8,3 tháng, sống thêm toàn bộ là 15,2 tháng. Trong các bệnh nhân dùng hai loại thuốc có 5FU (FOLFOX hoặc FOLFIRI) tỷ lệ đáp ứng là 27%, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 6,3 tháng, sống thêm toàn bộ là 15,2 tháng. 11 bệnh nhân còn lại điều trị đơn hóa chất, tỷ lệ đáp ứng là 11%, sống thêm bệnh không tiến triển là 4,8 tháng, sống thêm toàn bộ là 14,8 tháng.

Như vậy, với kết quả trên thì FOLFOXIRI bước 1 không có vẻ làm giảm hiệu quả và cũng không làm gia tăng độc tính của phác đồ bước 2.

*** Điều trị đích:**

- *Bevacizumab*

Bevacizumab là một kháng thể đơn dòng kháng yếu tố phát triển nội mô A (VEGF-A). Ung thư đại trực tràng là loại ung thư đầu tiên chứng minh được lợi ích rõ ràng của Bevacizumab bằng các thử nghiệm lâm sàng. Năm

2004 là thời điểm lần đầu tiên Bevacizumab đã chứng tỏ được lợi ích tăng tỷ lệ đáp ứng và cải thiện được cả thời gian sống thêm không bệnh lẫn toàn bộ khi kết hợp với IFL [56]. Khi được hội đồng dược phẩm, thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) ủng hộ sử dụng cho ung thư đại tràng di căn năm 2004, phác đồ FOLFOX-Avastin đã trở thành phác đồ được ưa dùng rộng rãi mặc dù chưa từng có một nghiên cứu pha III hoặc pha II nào chứng tỏ được ưu thế của phác đồ này so với các phác đồ khác. Lý do lựa chọn FOLFOX là phác đồ kết hợp với Avastin là sự vượt trội của phác đồ này so với phác đồ IFL trong nghiên cứu Intergroup N9741.

Cho đến tận bây giờ vẫn chưa có nhiều thử nghiệm lâm sàng chứng tỏ được ưu điểm kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ của Bevacizumab trong ung thư đại trực tràng [57], [58].

Tuy vậy, bắt đầu từ 2004, tại Hoa Kỳ người ta đã điều trị cho rất nhiều bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn bước 1 bằng Bevacizumab với một phác đồ hóa chất (FOLFOX, FOLFIRI, 5FU/LV). Trong khi đó, ở các quốc gia khác, chỉ khoảng 50% các bệnh nhân được sử dụng Bevacizumab ở bước 1 vì bảo hiểm không thanh toán chi phí này. Bevacizumab là một thuốc đắt và có những tác dụng phụ như: protein niệu, tăng huyết áp, chảy máu, thủng ruột, khó lành vết thương, huyết khối động mạch và bệnh não chất trắng. Liệu có nên sử dụng Bevacizumab ngay bước 1 cho tất cả các bệnh nhân ung thư đại tràng di căn, liệu có nhóm bệnh nhân nào tác dụng phụ còn lớn hơn hiệu quả, liệu có nhóm nào chống chỉ định tuyệt đối với thuốc này?

Hiện nay, chưa có một yếu tố nào để tiên lượng khối u có đáp ứng hay không đáp ứng với Bevacizumab. Đích tác động của Bevacizumab không ở trên tế bào khối u mà ở trên nội mô mạch máu. Vì vậy không có một tiêu chuẩn nào để lựa chọn bệnh nhân cho Bevacizumab, chỉ nên cân nhắc trên những trường hợp mà tác dụng phụ gây ra bởi thuốc lớn hơn hiệu quả.

Những trường hợp được khuyến cáo là không nên dùng Bevacizumab bao gồm: ho máu trên 2.5 ml hoặc hậu phẫu trong vòng 28 ngày.

Với các bệnh nhân có tiền sử huyết khối động mạch: trong một phân tích gộp trên nhóm bệnh nhân có tiền sử huyết khối động mạch trong vòng 6 – 12 tháng trước (nhồi máu não, thiếu máu não, tai biến mạch não, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cơ tim) và các bệnh nhân trên 65 tuổi trong 5 nghiên cứu sử dụng Bevacizumab đồng thời với hóa chất, kết quả cho thấy nguy cơ huyết khối động mạch tăng gấp 4.18 lần ở các bệnh nhân có tiền sử, 2.1 lần ở bệnh nhân trên 65 tuổi và 7.6 lần ở nhóm có cả hai yếu tố [60]. Kết quả này được chứng tỏ một lần nữa trong một phân tích gộp khác trên 2000 bệnh nhân nhưng lại không được thừa nhận trong phân tích nhóm theo tuổi của hai nghiên cứu tiến cứu gần đây [61],[62].

Kết quả của các nghiên cứu hiện nay cũng chưa cho phép kết luận việc dùng Aspirin có giảm nguy cơ huyết khối động mạch do Bevacizumab hay không, chỉ biết rằng khi dùng cùng Bevacizumab, Aspirin không làm tăng nguy cơ xuất huyết. Do vậy, Bevacizumab được khuyến tránh dùng cho các bệnh nhân cao tuổi có tiền sử huyết khối động mạch trong vòng 6 - 12 tháng và nên dùng kèm Aspirin cho các bệnh nhân có nguy cơ cao [60].

Liên quan đến vấn đề liền vết thương, do thời gian bán hủy của Bevacizumab khá dài (20 ngày) nên thời gian phẫu thuật phải sau 6-8 tuần tính từ liều thuốc cuối cùng.

Biến chứng xuất huyết thường gặp là chảy máu cam, một phần ba số bệnh nhân có hiện tượng này. Đứng thứ hai là ho ra máu ở bệnh nhân ung thư phổi có u nguyên phát gần rốn phổi. Xuất huyết tiêu hóa hiếm gặp, khi điều trị Bevacixumab cho các khối u tiêu hóa chưa phẫu thuật thì không làm tăng nguy cơ xuất huyết tại u mà tăng nhẹ nguy cơ thủng ruột [63].

Bevacizumab gây xuất huyết não trên một bệnh nhân di căn não trong một nghiên cứu pha I, thuốc không bị chống chỉ định tuyệt đối với nhóm bệnh nhân này nhưng phải cân nhắc tùy từng trường hợp cụ thể [64].

- *Cetuximab và Panitumumab*

Cả Cetuximab và Panitumumab chỉ hiệu quả trên nhóm bệnh nhân không đột biến gen *KRAS* (ước tính khoảng 30-50% tổng số bệnh nhân ung thư đại trực tràng).

Cetuximab: hiệu quả của Cetuximab khi kết hợp ngay bước 1 hoặc ở bước 2 với phác đồ có Irinotecan/Oxaliplatin được thể hiện trong hai nghiên cứu CRYSTAL và OPUS.

Nghiên cứu CRYSTAL, 1198 bệnh nhân UTĐT được điều trị ngay bước 1 bằng FOLFIRI kết hợp hoặc không với Cetuximab. Trong nhóm không đột biến gen *KRAS*, Cetuximab cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ (23,5 vs 20 tháng), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (9,9 vs 8,4 tháng), tỷ lệ đáp ứng và số bệnh nhân đáp ứng mô học hoàn toàn sau phẫu thuật cắt khối di căn [65], [66].

Nghiên cứu OPUS, với các bệnh nhân không đột biến *KRAS*, Cetuximab khi kết hợp với FOLFOX4 đã tăng tỷ lệ đáp ứng (61% vs 37%), cải thiện không đáng kể thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (7,7 vs 7,2 tháng) [67].

Panitumumab: Ngược lại với Cetuximab, hiệu quả của Panitumumab khi kết hợp với FOLFOX4 đã được chứng minh ngay ở điều trị bước 1 trong nghiên cứu PRIME. Panitumumab kết hợp hóa chất đã cải thiện cả tỷ lệ đáp ứng (55% vs 48%) và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (9.6 vs 8 tháng) so với hóa chất đơn thuần [68].

- *Regorafenib*: là một thuốc thuộc họ kháng tăng sinh mạch, thế hệ thứ 2. Ngoài khả năng ức chế nhiều yếu tố phát triển nội mô mạch máu (VEGFR 1, 2, 3 và TIE2) thì thuốc còn có khả năng ức chế thêm một số yếu tố sinh ung thư khác nữa (KIT, RET, RAF-1, BRAF và BRAFV600E) và các yếu tố được tiết

ra từ vi môi trường khối u (như PDGFR tiết ra từ tiểu cầu, FGFR tiết ra từ nguyên bào sợi). Regorafenib lần đầu tiên được chứng minh hiệu quả điều trị ung thư đại trực tràng di căn năm 2013, qua nghiên cứu CORRECT. Trên 760 bệnh nhân ung thư đại trực tràng đã được điều trị nhiều bước trước đó Regorafenib đã kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ từ 5 tháng (chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần) lên 6.5 tháng ($p= 0,005178$) [74].

Hiện nay thuốc đã được phê chuẩn áp dụng trên lâm sàng điều trị bước 3 và tiếp tục nghiên cứu.

- **Ziv-aflibercept** : là một thuốc kháng yếu tố phát triển nội mạc mạch máu (VEGF inhibitor). Trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn, thuốc được bán dưới tên Zaltrap.

Với khả năng gắn kết được với các yếu tố phát triển nội mạc mạch máu di chuyển trong mạch máu, kể cả hai loại VEGF-A và VEGF-B và yếu tố phát triển nhau thai (placental growth factor), thuốc ức chế khả năng tăng sinh mạch máu của khối u. Điều này dẫn tới hậu quả khối u thiếu nuôi dưỡng và hoại tử. Trong nghiên cứu pha III VELOUR, trên 1226 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn đã kháng với phác đồ hóa chất có Oxaliplatin làm nền, Aflibercept khi kết hợp với FOLFIRI đã cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân trong nhóm thử nghiệm lên 13,5 tháng so với 12,6 tháng của nhóm dùng giả dược [75].

- **Ramucirumab**: là một kháng thể đơn dòng gắn trực tiếp vào thụ thể VEGF2 trên bề mặt tế bào nội mạc mạch máu, làm ngăn cản quá trình gắn của VEGF2 vào thụ thể này.

Năm 2014, Ramucirumab đã được chỉ định trong trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ không biểu mô vảy di căn và ung thư dạ dày đoạn nối thực quản tâm vị. Năm 2015, Ramucirumab được mở rộng chỉ định trong cả

ung thư đại trực tràng di căn, sau khi kết quả của nghiên cứu RAISE được công bố. Trong nghiên cứu này, trên 1072 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn đã thất bại với các phác đồ trước đó (bao gồm cả những bệnh nhân sử dụng Avastin), Ramucirumab khi kết hợp cùng với FOLFIRI, đã cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân thử nghiệm lên 13.3 tháng so với 11.7 tháng của nhóm dùng giả dược [76].

- ***Trifluridine-tipiracil***: là một thuốc hóa chất thế hệ mới nhất của nhóm ức chế tổng hợp DNA, bao gồm hai dược chất là Trifluridine và Tipiracil. Trifluridine là hoạt chất chính, là chất có cấu trúc giống với nucleoside, còn Tipiracil ức chế enzyme Thymidyle phosphorylase, dẫn đến làm chậm quá trình giáng hóa của Trifluridine, làm tăng nồng độ và hoạt tính của chất này. Tháng 9 năm 2015, Trifluridine-tipiracil (TAS-102) được chỉ định điều trị ung thư đại trực tràng di căn sau khi thất bại với 3, 4 phác đồ trước đó, sau khi kết quả của nghiên cứu RECURSE được công bố năm 2014. Trong nghiên cứu này, trên 800 bệnh nhân ung thư đại trực tràng đã thất bại với nhiều phác đồ hóa chất trước đó, TAS-102 đã cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân thử nghiệm lên 7,1 tháng so với 5,3 tháng của nhóm dùng giả dược ($p < 0,001$) [77].

* ***Điều trị miễn dịch***

PD-1 (programmed death-1) là một protein nằm trên bề mặt tế bào, có vai trò lớn trong việc điều chỉnh đưa tế bào chết theo chương trình. PD-1 nằm nhiều trên bề mặt tế bào lympho T. Khi có biểu hiện quá mức, thì tế bào lympho T sẽ chết hàng loạt, gây ra tình trạng suy giảm miễn dịch cho người bệnh, tạo điều kiện cho bệnh ung thư có sẵn tiến triển. Thuốc chống PD-1, làm giảm số lượng tế bào lympho T chết, làm tăng cường tình trạng miễn dịch và gián tiếp tiêu diệt tế bào ung thư. Hiện nay, thuốc kháng PD-1 (Pembrolizumab) đã ứng dụng điều trị nhiều bệnh ung thư mang lại hiệu quả cao.

Trong ung thư đại trực tràng giai đoạn IV đã điều trị nhiều phác đồ trước đó, Pembrolizumab đã tăng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển lên 2,3 tháng ($p < 0,0001$) so với nhóm dùng giả dược Dung T. Le [69].

*** Một số nghiên cứu trong nước gần đây về ung thư đại tràng di căn.**

Năm 2008, Nguyễn Thu Hương nghiên cứu hiệu quả phác đồ FOLFOX4 trên 34 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, kết quả tỷ lệ đáp ứng là 41,2%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 76,5% [70].

Năm 2014, Trần Xuân Vĩnh nghiên cứu hiệu quả phác đồ FOLFIRI trên 48 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, kết quả tỷ lệ đáp ứng là 12,6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 59,8% [71].

Năm 2015, Nguyễn Văn Tú nghiên cứu hiệu quả phác đồ XELOX trên 64 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, kết quả tỷ lệ đáp ứng là 46,9%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 77% [72].

Năm 2016, Nguyễn Văn Hiếu và cộng sự công bố kết quả nghiên cứu kết quả điều trị của phác đồ Avastin-FOLFOX trên 34 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn đã cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 57,1% và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là $6,9 \pm 4,8$ tháng [79].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 39 bệnh nhân UTĐT được điều trị tại khoa Ung bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện trường Đại Học Y Hà Nội từ tháng 9 năm 2013 đến tháng 04 năm 2017.

** Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:*

+ Các bệnh nhân UTĐT di căn xa ngay tại thời điểm chẩn đoán, không còn khả năng phẫu thuật triệt căn, mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến. Được điều trị ít nhất là 3 chu kỳ phác đồ FOLFOXIRI ở bước 1.

+ Có tổn thương đo được trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh.

+ Chưa từng điều trị hóa chất trước đó.

+ Được phẫu thuật cắt khối u nguyên phát

+ Bệnh nhân không đủ điều kiện sử dụng các thuốc điều trị đích, điều trị sinh học.

+ Điểm toàn trạng là 0-1 theo ECOG.

+ Chức năng gan, thận, huyết học trước điều trị trong giới hạn bình thường

+ Không mắc các bệnh có nguy cơ tử vong gần và các bệnh mạn tính khác.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

+ Có bệnh ung thư khác kèm theo

+ Bệnh nhân có chống chỉ định với điều trị đa hóa trị liệu (trên 75 tuổi, có bệnh khác kèm theo)

+ Di căn não hoặc di căn màng não (vì hóa chất không vượt qua được hàng rào máu não)

+ Được điều trị bằng các phương pháp kiểm soát tại chỗ như: đốt sóng cao tần (tổn thương gan), xạ trị (tổn thương xương).

* Những tiêu chuẩn cơ bản để phẫu thuật triệt căn ung thư đại tràng di căn: xin tham khảo phần “Phẫu thuật” trang 18-19 của chương “Tổng quan”

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu tiền cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng, sử dụng mô hình so sánh kết quả trước - sau.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu:

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu ước tính một tỷ lệ:

$$n = Z^2(1-\alpha/2) \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

$Z(1-\alpha/2)$: Hệ số giới hạn tin cậy. Chọn $\alpha = 0,05$, tra bảng ta có giá trị

$Z(1-\alpha/2)$: Là 1,96

P: tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng của phác đồ FOLFOXIRI trong các nghiên cứu khác, giá trị này dao động từ 0,82-0,97 [6], [52], [53]. Lấy p trung bình = 0,89.

d: độ sai lệch mong muốn, chọn $d = 0,1$

Thay số vào công thức tính được cỡ mẫu tối thiểu là 37 bệnh nhân. Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi thu thập được 39 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn.

2.2.3. Quy trình nghiên cứu:

2.2.3.1. Thu thập các đặc điểm về lâm sàng, cận lâm sàng:

- Tác giả luận án là người trực tiếp khám lâm sàng, ghi xét nghiệm cận lâm sàng và ghi nhận kết quả.

- Khai thác bệnh nhân, người nhà bệnh nhân để ghi nhận: tuổi, giới, thời gian diễn biến bệnh trước khi nhập viện, lý do vào viện, triệu chứng cơ năng (ỉa máu, ỉa nhầy máu, ỉa lỏng, táo bón, thay đổi khuôn phân, đau bụng, chướng bụng, tắc ruột, bán tắc ruột).

- Khám bệnh nhân đánh giá các triệu chứng toàn thân (toàn trạng, sút cân, thiếu máu).

- Khám đánh giá các triệu chứng thực thể (dấu hiệu tắc ruột, sờ thấy u bụng, dịch ổ bụng).

- Ghi chỉ định và ghi nhận kết quả nội soi đại tràng (thực hiện tại Trung tâm nội soi bệnh viện Đại học Y Hà Nội):

+ Hình dạng đại thể u: sùi, loét, thâm nhiễm, u dưới niêm, polype ung thư hóa.

+ Kích thước u so với lòng ruột

+ Vị trí tổn thương: Đại tràng lên, đại tràng góc gan, đại tràng ngang, đại tràng góc lách, đại tràng xuống, đại tràng Sigma.

- Ghi nhận kết quả mô bệnh học sinh thiết qua nội soi (khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện Đại Học Y Hà Nội).

Ghi chỉ định và ghi nhận kết quả chụp cắt lớp vi tính ngực, bụng (máy chụp cắt lớp vi tính 6 dãy, kết quả được đọc bởi bác sỹ chuyên khoa Chẩn đoán hình ảnh, bệnh viện Đại học Y Hà Nội có kinh nghiệm làm việc 5 năm trở lên).

- Đánh giá giai đoạn TNM trước mổ (theo AJCC 2010) [21]

T: u nguyên phát

T1: UT xâm lấn lớp dưới niêm mạc

T2: UT xâm lấn lớp cơ.

T3: UT xâm lấn thanh mạc đến tổ chức lớp mỡ quanh ĐT

T4: UT đã lan qua thanh mạc xâm lấn vào cơ quan, tổ chức lân cận.

T4a: U xâm lấn bề mặt phúc mạc tạng.

T4b: U xâm lấn trực tiếp hoặc dính vào các cơ quan xung quanh.

N: hạch vùng

Nx: không thể đánh giá được hạch vùng

N0: hạch vùng chưa di căn

N1: di căn 1-3 hạch vùng

N2: di căn từ 4 hạch vùng trở lên.

M: di căn xa

Mx: không đánh giá được di căn xa

M0: không có di căn xa.

M1: có di căn xa.

Những di căn hạch ngoài hạch vùng như hạch chậu, hạch quanh động mạch chủ bụng,... được coi là di căn xa.

- Ghi nhận vị trí/cơ quan di căn xa, số lượng tổn thương đích của từng vị trí/cơ quan di căn. Tổn thương đích là tổn thương di căn đại diện cho vị trí/cơ quan di căn, có khả năng đo lường được, mỗi vị trí/cơ quan di căn không được lấy quá 5 tổn thương đích [20]. Ghi nhận tổng số lượng các tổn thương đích của các vị trí/cơ quan di căn xa, kích thước các tổn thương đích, tổng kích thước của các tổn thương đích phát hiện trên phim chụp cắt lớp vi tính 6 dãy.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán di căn xa: theo AJCC 2010 [21].

+ Lâm sàng: dựa vào bằng chứng kết hợp khi thăm khám lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính.

+ Trường hợp không diễn hình khi khám lâm sàng và trên chụp cắt lớp vi tính: sinh thiết tổn thương.

- Ghi chỉ định và nhận định kết quả: nồng độ CEA, Albumin tại thời điểm chẩn đoán. Các xét nghiệm cơ bản để chuẩn bị một cuộc mổ.

- Ghi chỉ định và ghi nhận kết quả tình trạng đột biến gen *KRAS* và *NRAS*. Nơi thực hiện là Trung tâm Gen và Protein, trường đại học Y Hà Nội.

- Bệnh nhân được phẫu thuật cắt khối u nguyên phát để tránh biến chứng tắc ruột, chảy máu hoặc thủng.

- Những trường hợp vào trong tình trạng cấp cứu (tắc ruột) thì được khám lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính ngực-bụng, làm CEA, Albumin và các xét nghiệm máu cơ bản trước khi mổ cấp cứu. Bệnh nhân không được nội soi đại tràng trước mổ vì đang có tình trạng tắc ruột. Những trường hợp này được ghi chỉ định và ghi nhận kết quả đột biến gen *KRAS*, *NRAS* khi có kết quả mô bệnh học sau khi cắt u nguyên phát.

2.2.3.2. Điều trị hóa chất phác đồ FOLFOXIRI

- Bệnh nhân sau mổ cắt u nguyên phát được nghỉ ngơi 4 tuần để phục hồi sức khỏe.

- Trước khi điều trị hóa chất bệnh nhân được làm lại công thức máu, chức năng gan thận, điện giải đồ, các dấu ấn virus viêm gan và nồng độ CEA.

- Điều trị hóa chất phác đồ FOLFOXIRI ngay ở bước 1 với liều lượng cụ thể:

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

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

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

5FU 3200 mg/m², truyền tĩnh mạch liên tục trong 48 giờ Ngày 1, 2, 3, 15, 16, 17

Chu kỳ mỗi 4 tuần. Mỗi chu kỳ có 2 đợt truyền hóa chất, đợt thứ 1 là ngày 1, đợt thứ 2 là ngày 15.

- Tác giả luận án là người trực tiếp lập phác đồ, tổ chức và theo dõi quá trình truyền hóa chất cho các bệnh nhân.

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

- Tác giả luận án là người trực tiếp khám bệnh nhân tại thời điểm một ngày trước mỗi đợt truyền, trong quá trình truyền và sau khi truyền hóa chất. Đồng thời tiếp nhận thông tin sau truyền hóa chất qua điện thoại với các trường hợp đã ngoại trú ở nhà.

- Nội dung đánh giá: ghi nhận mức độ lâm sàng các độc tính (theo bộ câu hỏi - phụ lục 2) và ghi xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận, điện giải đồ trước mỗi đợt truyền hóa chất để đánh giá mức độ độc tính huyết học, độc tính gan thận. Tất cả mức độ độc tính được đánh giá và ghi nhận vào bệnh án trước khi truyền, trong khi truyền và sau khi truyền hóa chất.

- Ghi xét nghiệm và ghi nhận nồng độ Albumin sau 3 chu kỳ điều trị, sau 6 chu kỳ điều trị.

- Nội dung và mức độ các độc tính được đánh giá cụ thể như sau:

** Chỉ số Performance status (PS) theo thang điểm của ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [73]*

- PS 0: Hoạt động bình thường, có thể thực hiện được tất cả các hoạt động thông thường không hạn chế, không cần sự giúp đỡ của thuốc giảm đau.

- PS 1: Hạn chế các hoạt động gắng sức, nhưng có thể đi lại được và thực hiện được các công việc nhẹ, công việc không đòi hỏi đi lại nhiều. Nhóm

này cũng gồm cả những bệnh nhân hoạt động bình thường như độ 0 nhưng với trợ giúp của thuốc giảm đau.

- PS 2: Có thể đi lại được và tự chăm sóc bản thân nhưng không thể làm việc được. Ngồi hoặc đi lại trên 50% thời gian thức.

- PS 3: Chăm sóc bản thân một cách hạn chế, nghỉ tại giường hoặc ghế trên 50% thức.

- PS 4: Mất khả năng chăm sóc bản thân và hoàn toàn nằm nghỉ tại giường hoặc ghế.

- PS 5: Bệnh nhân tử vong.

* *Độc tính với hệ tạo huyết*

Bạch cầu (BC), bạch cầu đa nhân trung tính (BCTT), huyết sắc tố (HST), tiểu cầu (TC).

Bảng 2.1: Phân độ độc tính với hệ tạo huyết

Độ độc tính TB máu	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
BC (x 1000)	$\geq 4,0$	3,0- <4,0	2,0- <3,0	1,0- <2,0	< 1,0
TC (x 1000)	>100	75- <100	50- < 75	25- < 50	<25 hoặc chảy máu tự phát
Hb (GM%)	>11	11-9,5	7,5-9,5	5-7,5	
BCTT (x 1000)	$\geq 1,9$	1,5-1,9	1,0-1,5	0,5-1,0	<0,5 hoặc nhiễm trùng cơ hội

* *Độc tính ngoài hệ tạo huyết*

Bảng 2.2: Phân độ độc tính ngoài hệ tạo huyết

Độ độc tính Triệu chứng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Buồn nôn	Không	Buồn nôn	Nôn thoáng qua	Nôn cần dùng thuốc	Nôn khó chữa
Nôn	Không	1 lần/24h	2-5 lần	6-10 lần	>10 lần
Tiêu chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ngày	≥ 10 lần/ngày
Viêm miệng	Không	Không đau/nổi ban	Nổi ban, loét, có thể ăn được đồ cứng	Loét, cần chế độ ăn lỏng	Đòi hỏi nuôi dưỡng bằng đường ngoài
Tóc	Không rụng	Rụng tóc số lượng ít	Rụng tóc trung bình, lốm đốm	Rụng tóc hoàn toàn nhưng hồi phục được	Rụng tóc không hồi phục
Da	Không	Ban đỏ	Bong da khô, phỏng da, ngứa	Phồng da, chảy mủ, loét	Viêm da tróc, hoại tử cần can thiệp phẫu thuật
Độc tính thần kinh	Không	Dị cảm hoặc giảm phản xạ gân xương	Dị cảm nặng và/hoặc yếu cơ mức độ vừa	Dị cảm không thể chịu đựng và/hoặc mất vận động đáng kể	Liệt

Bảng 2.3. Độ độc tính trên gan và trên thận

Độ độc tính Triệu chứng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
<i>Gan</i>					
SGOT, SGPT	BT	< 2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-20 lần BT	> 20 lần BT
<i>Thận:</i>					
Creatinine	BT	< 1,5 lần BT	1,5-3 lần BT	3,1-6 lần BT	> 6 lần BT

- Cách xử trí các tình huống trong quá trình truyền hóa chất [80]

+ Hạ bạch cầu hạt:

- Hạ bạch cầu hạt độ 1: Tiếp tục điều trị, chưa thay đổi liều các thuốc
- Hạ độ 2: Trì hoãn điều trị đến khi bạch cầu đa nhân trung tính \geq độ 1. Chưa phải thay đổi liều các thuốc ở đợt truyền tiếp theo.
- Hạ bạch cầu hạt độ 3 không sốt: Cách ly bệnh nhân ở phòng vô trùng, trì hoãn điều trị đến khi bạch cầu đa nhân trung tính \geq độ 1. Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75mg/m², giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m² và 160 mg/m² (80% liều), giảm liều Irinotecan xuống còn 135 mg/m² ở đợt truyền tiếp theo và dùng thuốc kích thích tăng sinh bạch cầu dự phòng.
- Hạ bạch cầu hạt độ 4 không sốt: Cách ly bệnh nhân ở phòng vô trùng, trì hoãn điều trị đến khi bạch cầu đa nhân trung tính \geq độ 1. Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75 mg/m², giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m² và 160 mg/m² (80% liều), giảm liều Irinotecan xuống còn 135 mg/m² ở đợt truyền tiếp theo và dùng thuốc kích thích tăng sinh bạch cầu dự phòng.

- Hạ bạch cầu hạt có sốt: Cách ly bệnh nhân ở phòng vô trùng, dùng kháng sinh dự phòng phổ rộng đến khi hết sốt và bạch cầu đa nhân trung tính $\geq 2000/\text{mm}^3$. Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75 mg/m², giảm liều 5FU xuống còn 2560 mg/m² và 160 mg/m², giảm liều Irinotecan xuống còn 135 mg/m² và dùng thuốc kích thích tăng sinh bạch cầu dự phòng.

+ Thiếu máu:

- Thiếu máu độ 1 và độ 2: Truyền khối hồng cầu cùng nhóm đến khi nồng độ Hb > 100 g/L. Chưa phải giảm liều các thuốc ở đợt truyền tiếp theo.
- Thiếu máu độ 3: Truyền khối hồng cầu cùng nhóm đến khi nồng độ Hb > 100 g/L. Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75mg/m², giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m² và 160 mg/m² (80% liều), giảm liều Irinotecan xuống còn 135 mg/m² ở đợt truyền tiếp theo.
- Thiếu máu độ 4: Truyền khối hồng cầu cùng nhóm đến khi nồng độ Hb > 100 g/L. Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75mg/m², giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m² và 160 mg/m² (80% liều), giảm liều Irinotecan xuống còn 135 mg/m² ở đợt truyền tiếp theo.

+ Hạ tiểu cầu:

- Hạ tiểu cầu độ 1 và độ 2: Trì hoãn điều trị đến khi Tiểu cầu > 100 000/mm³. Chưa cần giảm liều các thuốc ở đợt truyền tiếp theo.
- Hạ tiểu cầu độ 3: Trì hoãn điều trị đến khi Tiểu cầu > 100 000/mm³. Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75mg/m², giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m² và 160 mg/m² (80% liều), giảm liều Irinotecan xuống còn 135 mg/m² ở đợt truyền tiếp theo.
- Hạ tiểu cầu độ 4: Trì hoãn điều trị đến khi tiểu cầu > 100 000/mm³. Truyền khối tiểu cầu máy khi có dấu hiệu xuất huyết hoặc tiểu cầu <

20 000/mm³. Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75mg/m², giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m² và 160 mg/m² (80% liều), giảm liều Irinotecan xuống còn 105 mg/m² ở đợt truyền tiếp theo.

+ Tiêu chảy:

- Tiêu chảy độ 1 và độ 2: Bù nước điện giải theo mức độ mất nước. Dùng thuốc làm giảm nhu động ruột (Loperamid: uống 2 viên sau mỗi lần đi ngoài). Chưa phải giảm liều các thuốc ở đợt truyền tiếp theo.
- Tiêu chảy độ 3: Nhập viện và bù nước điện giải theo mức độ mất nước. Dùng thuốc làm giảm nhu động ruột (Loperamid: uống 2 viên sau mỗi lần đi ngoài) hoặc dùng thuốc giảm tiết dịch tiêu hóa nếu Loperamid không có tác dụng (Octreotid: liều khởi đầu là 100-150 µg x 3 lần/ngày, tiêm dưới da, tăng lên 300- 500 µg x 3 lần/ngày nếu triệu chứng không giảm sau 24 giờ). Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75mg/m², giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m² và 160 mg/m² (80% liều), giảm liều Irinotecan xuống còn 135 mg/m² ở đợt truyền tiếp theo.
- Tiêu chảy độ 4: Nhập viện và bù nước điện giải theo mức độ mất nước. Dùng thuốc làm giảm nhu động ruột (Loperamid: uống 2 viên sau mỗi lần đi ngoài) hoặc dùng thuốc giảm tiết dịch tiêu hóa nếu Loperamid không có tác dụng (Octreotid: liều khởi đầu là 100-150 µg x 3 lần/ngày, tiêm dưới da, tăng lên 300- 500 µg x 3 lần/ngày nếu triệu chứng không giảm sau 24 giờ). Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75mg/m², giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m² và 160 mg/m² (80% liều), giảm liều Irinotecan xuống còn 105 mg/m² ở đợt truyền tiếp theo.

+ Nôn:

- Nôn độ 1 và độ 2: Kết hợp thuốc chống nôn nhóm kháng 5-HT3 và Primperan, Corticoid. Chưa phải giảm liều các thuốc ở đợt truyền tiếp theo.
- Nôn độ 3: Kết hợp thuốc chống nôn nhóm kháng 5-HT3 và Primperan, Corticoid. Kết hợp dùng thuốc giải lo âu (Diazepam 10mg/ngày: tiêm bắp) và giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75mg/m², giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m² và 160 mg/m² (80% liều), giảm liều Irinotecan xuống còn 135 mg/m² ở đợt truyền tiếp theo.
- Nôn độ 4: Kết hợp thuốc chống nôn nhóm kháng 5-HT3 và Primperan, Corticoid. Kết hợp dùng thuốc giải lo âu (Diazepam 10mg/ngày: tiêm bắp) và giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75mg/m², giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m² và 160 mg/m² (80% liều), giảm liều Irinotecan xuống còn 105 mg/m² ở đợt truyền tiếp theo.

+ Viêm miệng:

- Viêm miệng độ 1 và độ 2: sử dụng kháng sinh nhóm Clamydacin (Dalacin C 300 mg x 3 lần/ngày), giảm đau Lidocain dạng gel (Kamistad bôi tại chỗ). Dự phòng bằng cách điều trị các bệnh răng miệng có từ trước, uống nhiều nước, dùng bàn chải đánh răng mềm. Chưa phải giảm liều các thuốc ở đợt truyền tiếp theo.
- Viêm miệng độ 3 và độ 4: sử dụng kháng sinh nhóm Clamydacin (Dalacin C 300 mg x 3 lần/ngày), giảm đau Lidocain dạng gel (Kamistad bôi tại chỗ). Dự phòng bằng cách điều trị các bệnh răng miệng có từ trước, uống nhiều nước, dùng bàn chải đánh răng mềm. Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75mg/m², giảm liều 5FU/LV

xuống còn 2560 mg/m² (80% liều), không phải giảm liều Irinotecan ở đợt truyền tiếp theo.

+ Độc tính thần kinh:

- Độ 1: Bỏ sung thêm Magne B6, tránh tiếp xúc với lạnh. Chưa phải giảm liều các thuốc ở đợt truyền tiếp theo.
- Độ 2 kéo dài dai dẳng: Bỏ sung thêm Magne B6, tránh tiếp xúc với lạnh. Không phải giảm liều 5FU/LV và Irinotecan. Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75 mg/m².
- Độ 3, độ 4 kéo dài dai dẳng: Bỏ sung thêm Magne B6, tránh tiếp xúc với lạnh. Không phải giảm liều 5FU/LV và Irinotecan. Cân nhắc việc dừng thuốc Oxaliplatin.

+ Độc tính trên gan: Không phải điều chỉnh liều Oxaliplatin và 5FU/LV

- Nếu Bilirubin tăng từ 1-1,5 lần mức bình thường (22-35 μ mol/L): có thể dùng Irinotecan nhưng giảm liều 25%.
- Nếu Bilirubin trên 1,5 lần mức bình thường (trên 35 μ mol/L) hoặc Transaminase trên 3 lần mức bình thường (không có di căn gan) hoặc Transaminase trên 5 lần mức bình thường (có di căn gan): Không khuyến cáo dùng Irinotecan.

+ Độc tính trên thận: Không phải điều chỉnh liều Irinotecan và 5FU/LV

- Khi độ thanh thải Creatinin > 30 ml/phút: chưa phải giảm liều Oxaliplatin.
- Khi độ thanh thải Creatinin < 30 ml/phút: bắt đầu giảm liều Oxaliplatin xuống còn 65 mg/m².

2.2.3.4. *Đánh giá đáp ứng điều trị sau 3 chu kỳ, sau 6 chu kỳ điều trị:*

- Ghi xét nghiệm và ghi nhận kết quả nồng độ CEA sau 3 chu kỳ điều trị, sau 6 chu kỳ điều trị.

- Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST phiên bản 1.1 của tác giả Eisenhauer và cộng sự năm 2009: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển [20]:

Độ đáp ứng	RECIST
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	Tổn thương đích tan hoàn toàn kéo dài ít nhất 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới
Đáp ứng một phần (PR)	Tổn thương đích giảm > 30% kích thước và không xuất hiện tổn thương mới trong ít nhất 4 tuần
Bệnh giữ nguyên (SD)	Kích thước tổn thương đích giảm < 30% hoặc tăng lên < 20%
Bệnh tiến triển (PD)	Kích thước tổn thương đích tăng > 20% hoặc xuất hiện tổn thương mới

Đáp ứng toàn bộ (ĐUTB) = đáp ứng hoàn toàn + đáp ứng một phần

- Những bệnh nhân có bệnh tiến triển sau 3 chu kỳ hoặc sau 6 chu kỳ được chuyển sang phác đồ khác.

2.2.3.5. *Điều trị và theo dõi bệnh nhân sau điều trị phác đồ FOLFOXIRI.*

- Những bệnh nhân có bệnh còn ổn định hoặc tiếp tục đáp ứng sau 6 chu kỳ được chuyển sang giai đoạn điều trị duy trì bằng thuốc Capecitabin (Xeloda) dạng uống, liều lượng 2500 mg/m²/ngày trong 14 ngày, nghỉ 7 ngày để tiếp tục đợt điều trị mới.

- Trong quá trình điều trị duy trì Capecitabin, bệnh nhân được tái khám trước mỗi đợt cấp thuốc Capecitabin:

+ Khám lâm sàng đánh giá: toàn trạng chung, các dấu hiệu cơ năng, thực thể, các tác dụng phụ của hóa chất điều trị.

+ Định lượng CEA

+ Sau mỗi 3 tháng: chụp Xq phổi, cắt lớp vi tính ổ bụng, cắt lớp vi tính lồng ngực (nếu xquang phổi nghi ngờ, hoặc có dấu hiệu lâm sàng nghi ngờ, hoặc có tổn thương phổi từ trước) để đánh giá tình trạng ổn định hay tiến triển của bệnh.

2.2.3.6. *Đánh giá kết quả điều trị qua thời gian sống thêm bệnh không tiến triển:*

** Tính thời gian sống thêm bệnh không tiến triển*

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển: là khoảng thời gian giữa thời điểm bắt đầu vào nghiên cứu và thời điểm bệnh tiến triển.

- Tình trạng người bệnh: ổn định hay tiến triển.

- Sự kiện nghiên cứu là sự kiện bệnh tiến triển.

Nếu đối tượng mất thông tin: thời gian nghiên cứu là số tháng từ ngày điều trị đến ngày cuối cùng biết chắc là bệnh chưa tiến triển.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tính bằng tháng, nếu số ngày dư lớn hơn hoặc bằng 15 thì thời gian nghiên cứu được làm tròn thêm 1 tháng.

** Phân tích thời gian sống thêm bệnh không tiến triển*

Nội dung phân tích kết quả:

- Tính thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình.

- Phân tích thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo:

+ Tổng số lượng các tổn thương đích của các vị trí/cơ quan di căn.

+ Nồng độ Albumin trước phẫu thuật.

+ Vị trí/cơ quan di căn.

+ Loại mô bệnh học.

+ Nồng độ CEA trước khi điều trị hóa chất.

+ Phần trăm liều hóa chất sử dụng.

+ Mức độ đáp ứng.

+ Toàn trạng

- + Tình trạng sút cân.
- + Tình trạng có hay không có tắc ruột tại thời điểm chẩn đoán
- + Vị trí u nguyên phát.
- + Tình trạng đột biến gen *KRAS* và *NRAS*.

2.2.3.7. Đánh giá kết quả điều trị qua thời gian sống thêm toàn bộ:

- Tính tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng

2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU

- + Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.
- + Các thuật toán sử dụng:
 - Mô tả: tần suất, tỷ lệ, số trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị min, max.
 - Kiểm định so sánh:
 - + Đối với biến định tính sử dụng test so sánh χ^2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,05$.
 - + T- Student để so sánh trung bình ($p \leq 0,05$).
 - Phân tích thời gian sống thêm:
 - + Sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để ước tính thời gian sống thêm.

Đây là phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát chưa hoàn tất. Xác suất sống thêm tích lũy được tính toán dựa trên tính xác suất các sự kiện thành phần mỗi khi xuất hiện sự kiện nghiên cứu. Công thức tính xác suất sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier như sau:

Xác suất sống thêm tại thời điểm xảy ra sự kiện nghiên cứu (chết, tiến triển):

$$P_i = (N_i - D_i) / N_i$$

Trong đó:

P_i : xác suất sống (không bệnh) tại thời điểm i

N_i : số bệnh nhân còn sống (không bệnh tại thời điểm i)

D_i : số bệnh nhân tiến triển tại thời điểm i

Xác suất sống thêm tích lũy (không bệnh theo Kaplan- Meier: $St_i = P_1 \times P_2 \times \dots \times P_{i-1} \times P_i$

+ Sử dụng phương pháp kiểm định Log rank để so sánh sống thêm giữa 2 nhóm. Thống kê Log rank xấp xỉ theo phân bố χ^2 . Bản chất là áp dụng kiểm định χ^2 để kiểm định vai trò của biểu thức toán bao gồm số mất quan sát và số mất kỳ vọng.

Công thức tính của kiểm định Log-rank như sau:

$$X^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

O_1 : tổng số mất quan sát trong nhóm 1

E_1 : tổng số thất bại kỳ vọng trong nhóm 1

O_2 : tổng số mất quan sát trong nhóm 2

E_2 : tổng số thất bại kỳ vọng trong nhóm 2.

2.4. CÁC TIÊU CHUẨN ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Rủi ro và nguy cơ của nghiên cứu:

+ Nguy cơ lớn nhất có thể gặp phải khi tham gia nghiên cứu là phản ứng quá mẫn với thuốc hóa chất. Để đảm bảo tính an toàn những bệnh nhân có cơ địa dị ứng sẽ không được đưa vào nghiên cứu.

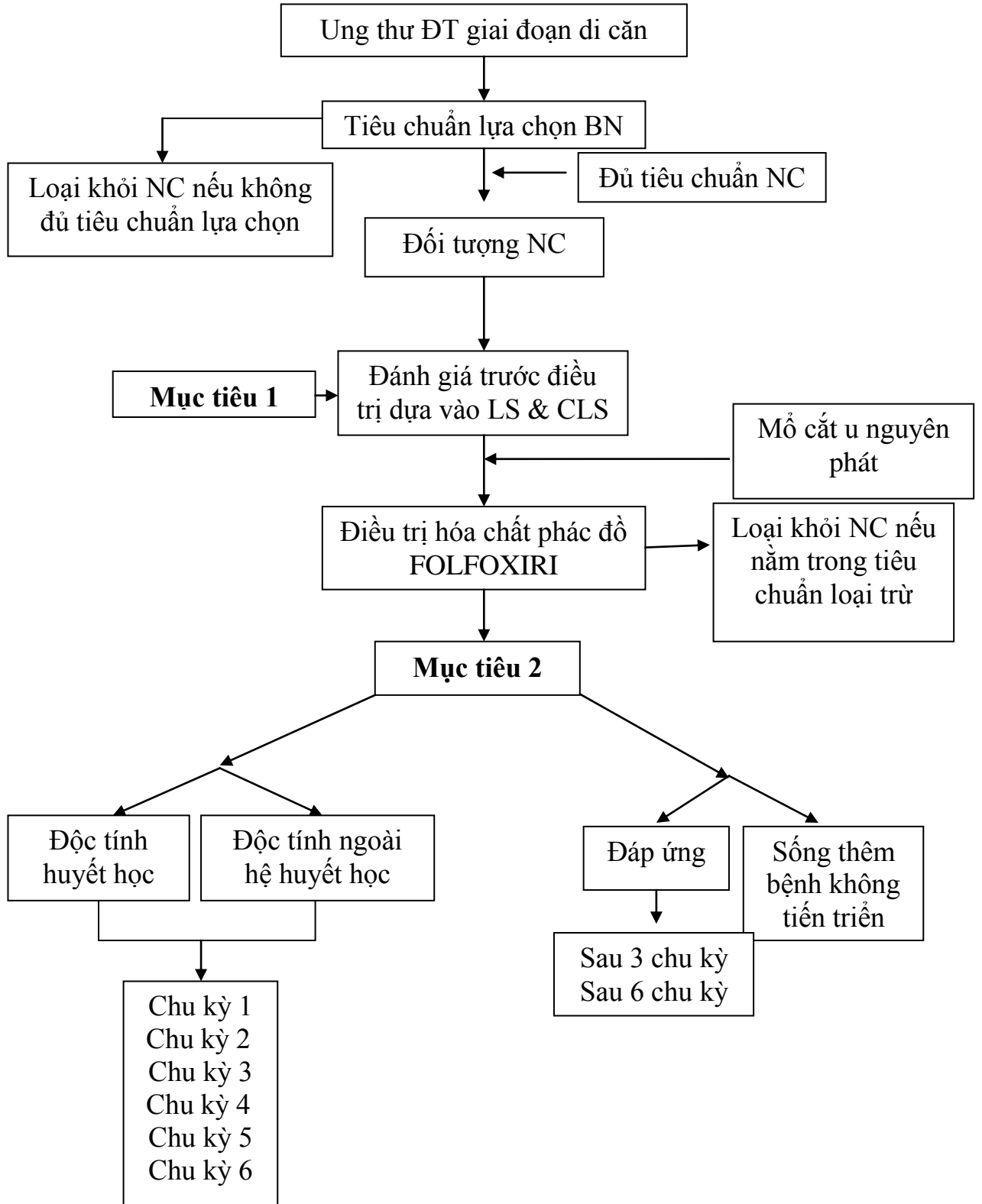
+ Nguy cơ suy tủy không hồi phục khi điều trị hóa chất: trong quá trình điều trị có sử dụng thêm các thuốc kích thích tạo bạch cầu hạt, máu và các sản phẩm từ máu.

- Lợi ích mà nghiên cứu mang lại: nếu đáp ứng tốt với điều trị hóa chất thì bệnh nhân sẽ có cơ hội cải thiện thời gian sống thêm.

- Tính tự nguyện: nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện và chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích chi tiết về nghiên cứu, những bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được ký tên vào phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật của người bệnh được mã hóa và bảo mật kỹ càng.

- Bệnh nhân có quyền rút khỏi nghiên cứu.

2.5. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

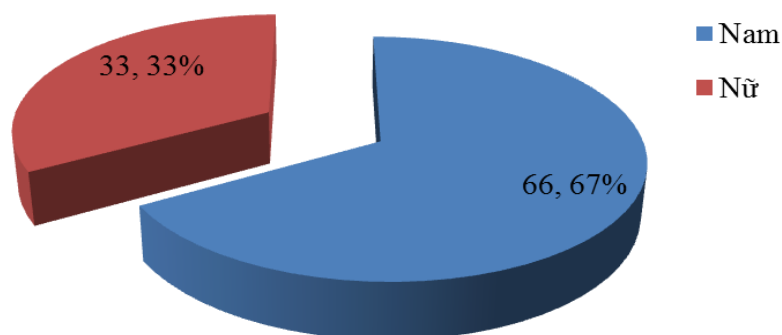


Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ ĐẠI TRÀNG TRÀNG DI CĂN KHÔNG CÒN KHẢ NĂNG PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN

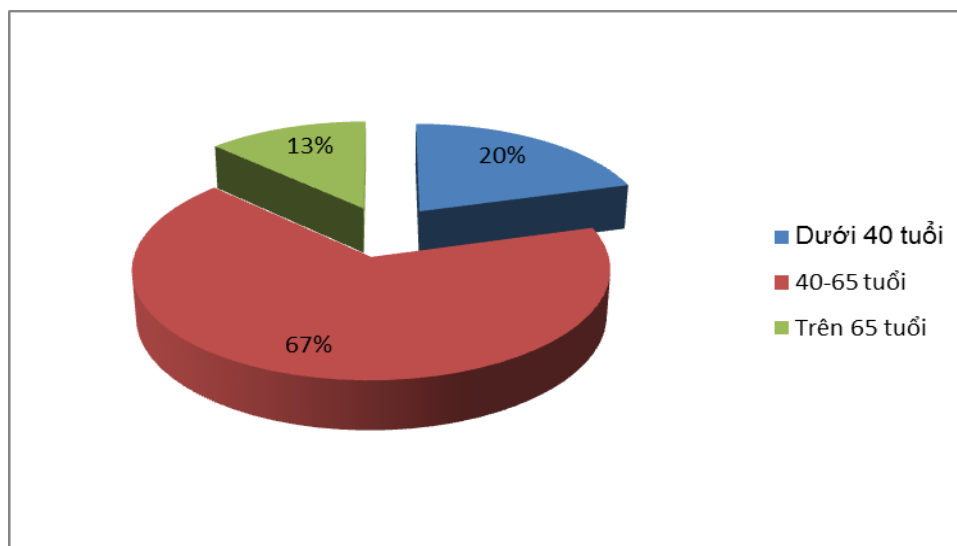
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng:



Biểu đồ 3.1: Phân bố giới tính

Nhận xét:

- Nam chiếm tỷ lệ cao hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ: 2/1.



Biểu đồ 3.2: Phân bố nhóm tuổi

Nhận xét:

- Tuổi trung bình là 52,9. Tuổi nhỏ nhất 25, tuổi lớn nhất 70.
- Nhóm tuổi thường gặp nhất là 40-65 tuổi: 26 bệnh nhân (67%).

Bảng 3.1: Lý do vào viện

	N	%
Ỉa máu	6	15,4
Ỉa nhày máu	2	5,1
Ỉa lỏng	3	7,7
Táo bón	1	2,6
Thay đổi khuôn phân	2	5,1
Đau bụng	7	17,9
Tắc ruột	17	43,6
Chướng bụng	1	2,6
Tổng	39	100.0

Nhận xét:

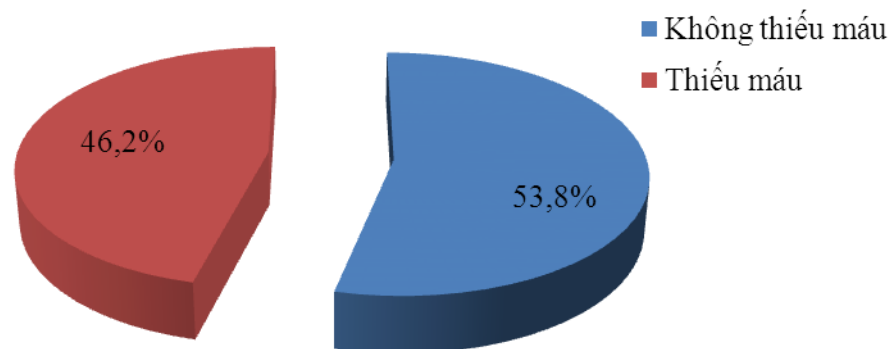
- Phần lớn bệnh nhân đi khám vì đau bụng (61,5%): bao gồm 17 trường hợp đau bụng do tắc ruột (43,6%) và 7 trường hợp đau bụng nhưng không có tắc ruột (17,9%). Các nguyên nhân tiếp theo là ỉa máu (15,4%), ỉa lỏng (7,7%), ỉa nhày máu và thay đổi khuôn phân (5,1%).

Bảng 3.2: Triệu chứng cơ năng tại thời điểm chẩn đoán

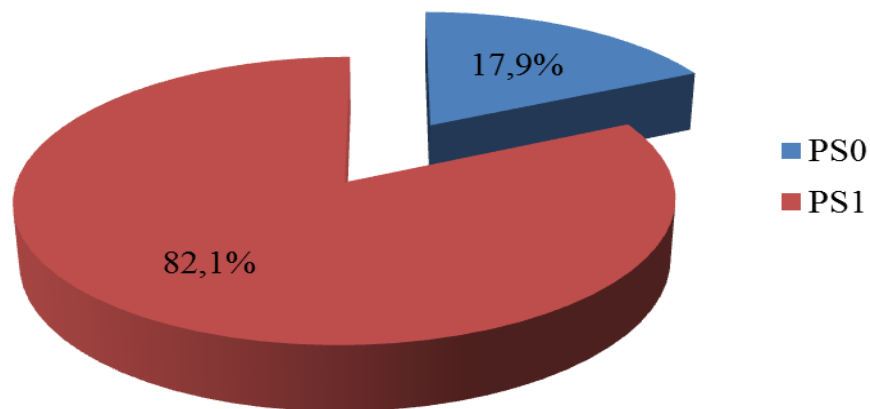
Triệu chứng cơ năng	N	%
Ỉa máu	10	25,6
Ỉa nhầy máu	5	12,8
Ỉa lỏng	9	23,1
Táo bón	3	7,7
Thay đổi khuôn phân	4	10,3
Đau bụng	29	74,4
Chướng bụng	1	2,6

Nhận xét:

Triệu chứng đau bụng thường gặp nhất (74,4%), tiếp sau đó là ỉa máu (25,6%), ỉa lỏng (23,1%).

3.1.2. Triệu chứng toàn thân tại thời điểm chẩn đoán**Biểu đồ 3.3: Dấu hiệu thiếu máu tại thời điểm chẩn đoán****Nhận xét:**

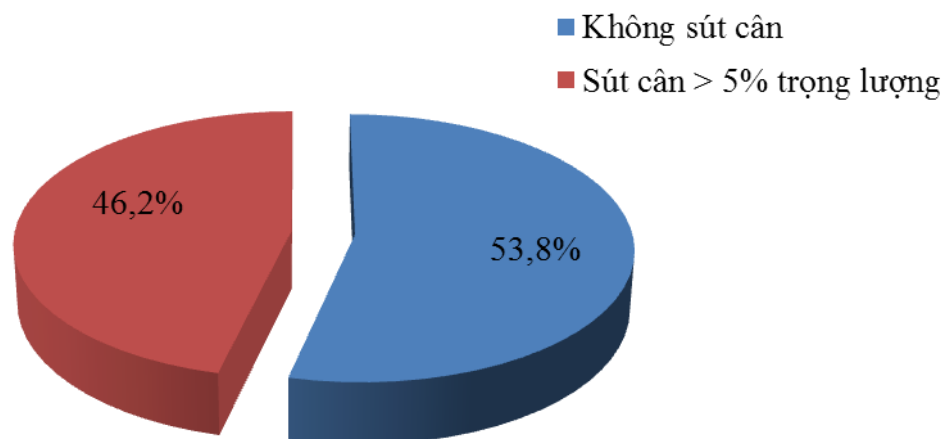
Có 46,2% số bệnh nhân có dấu hiệu thiếu máu tại thời điểm chẩn đoán.



Biểu đồ 3.4: Phân bố toàn trạng tại thời điểm chẩn đoán

Nhận xét:

Đa phần bệnh nhân có toàn trạng PS-1 (82,1%), toàn trạng PS-0 chiếm tỷ lệ 17,9%. Không có trường hợp nào có PS từ 2 trở lên.



Biểu đồ 3.5: Phân bố tình trạng sút cân tại thời điểm chẩn đoán

Nhận xét:

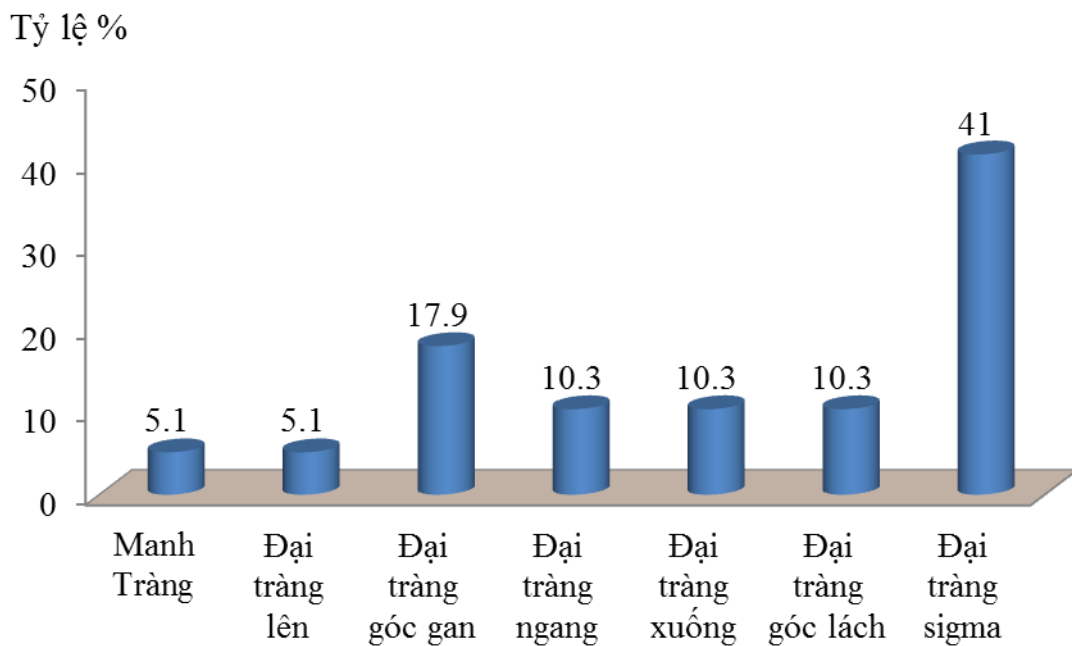
Có 46,2% số bệnh nhân có sút trên 5% trọng lượng cơ thể tại thời điểm chẩn đoán.

Bảng 3.3: Triệu chứng thực thể tại thời điểm chẩn đoán

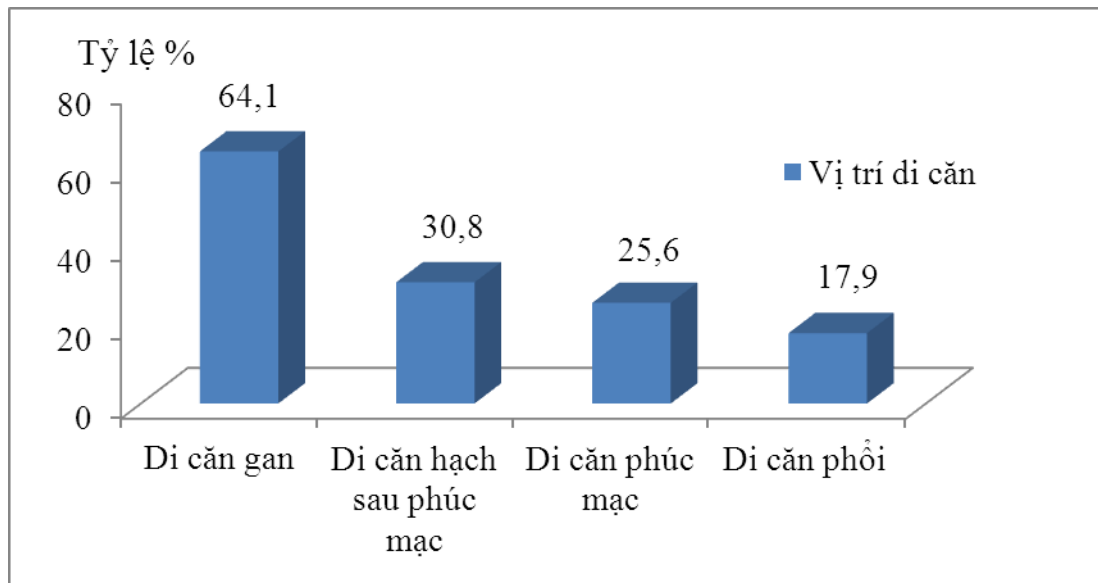
Triệu chứng	N	%
Tắc ruột	17	43,6
Sờ thấy u bụng	8	20,5
Dịch ổ bụng	1	2,6
Chưa có triệu chứng thực thể	13	33,3
Tổng	39	100

Nhận xét:

Tại thời điểm chẩn đoán, tắc ruột là dấu hiệu thực thể thường gặp nhất (43,6%), tiếp theo là dấu hiệu sờ thấy u bụng chiếm 20,5%.

**Biểu đồ 3.6: Phân bố vị trí u nguyên phát****Nhận xét:**

Vị trí u ở đại tràng Sigma chiếm tỷ lệ cao nhất (41%), tiếp theo đó là đại tràng góc gan (17,9%) và đại tràng ngang, đại tràng góc lách và đại tràng xuống (đều chiếm 10,3%).



Biểu đồ 3.7: Phân bố vị trí/cơ quan di căn xa

Nhận xét:

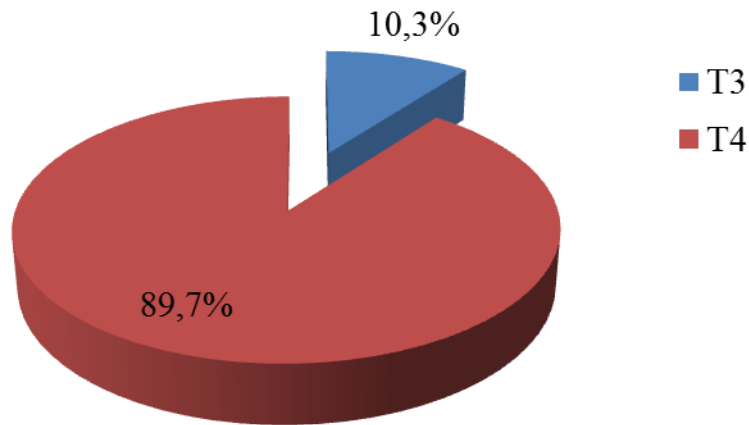
Chúng tôi ghi nhận 64,1% bệnh nhân di căn gan, 25,6% số bệnh nhân có di căn phúc mạc; 17,9% số bệnh nhân có di căn phổi. Có 30,8% số bệnh nhân có di căn hạch sau phúc mạc. Không có trường hợp nào di căn hạch ngoại vi, không có trường hợp nào di căn xương.

Bảng 3.4: Di căn gan và di căn phổi

	Không di căn gan	Có di căn gan	Tổng
Không di căn phổi	12	20	32
Di căn phổi	2	5	7
Tổng	14	25	39

Nhận xét:

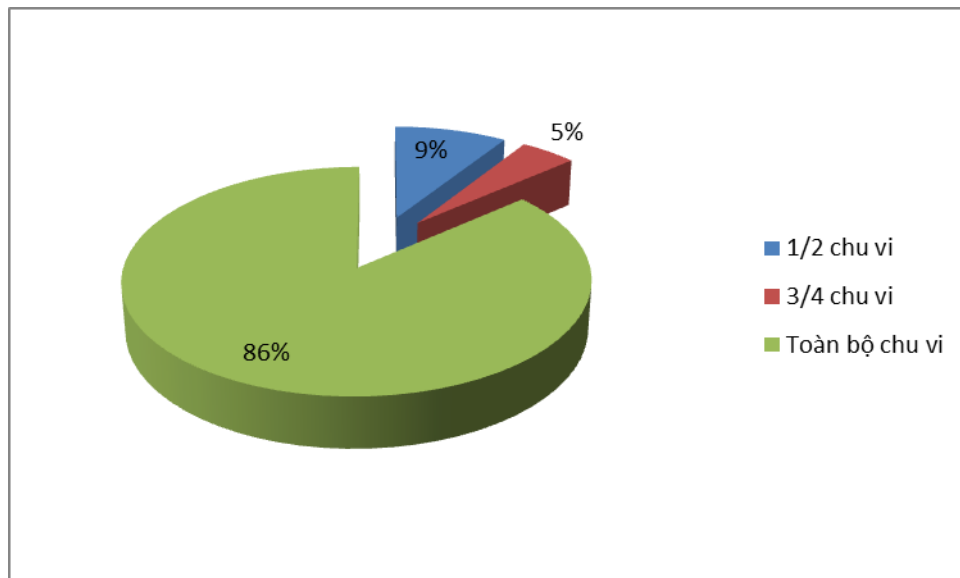
Trong số 7 trường hợp di căn phổi thì có tới 5 trường hợp có di căn gan kèm theo.



Biểu đồ 3.8: Phân bố giai đoạn khối u nguyên phát

Nhận xét:

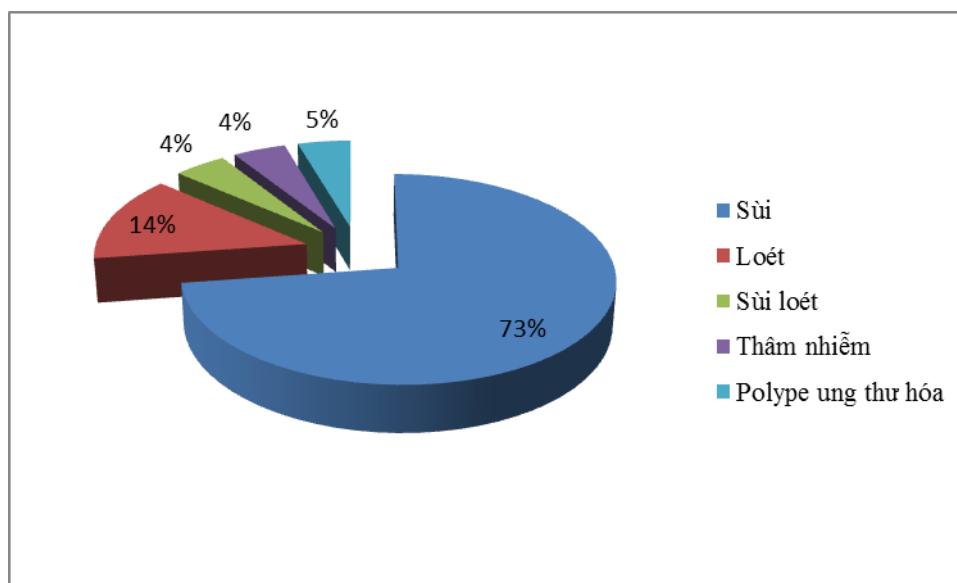
Đa phần các khối u ở giai đoạn T4 (89,7%), đánh giá trên chụp cắt lớp vi tính ổ bụng.



Biểu đồ 3.9: Phân bố kích thước khối u nguyên phát

Nhận xét:

Đa phần các khối u chiếm toàn bộ chu vi lòng ruột trên nội soi 86%. Có 17 bệnh nhân không được soi đại tràng do có tình trạng tắc ruột.



Biểu đồ 3.10: Phân bố hình dạng khối u nguyên phát

Nhận xét:

Các khối u đa phần là có dạng sùi 73%.

Bảng 3.5. CEA trước điều trị

	CEA > 20 ng/ml	CEA ≤ 20 ng/ml	Tổng
N	13	26	39
%	33,3	66,7	100

Nhận xét:

33,3% số bệnh nhân trước điều trị có nồng độ CEA lớn hơn 20 ng/ml. Trong khi đó 66,7% số bệnh nhân có nồng độ CEA thấp hơn 20 ng/ml.

Bảng 3.6: Phân loại mô bệnh học

Loại mô bệnh học	N	%
UTBM tuyến biệt hóa vừa	26	66,7
UTBM tuyến chế nhày	13	33,3
Tổng	39	100

Nhận xét:

Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa chiếm 2/3 số bệnh nhân nghiên cứu, 1/3 số bệnh nhân còn lại có loại mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến chế nhày.

Bảng 3.7: Liên quan giữa di căn phúc mạc và mô bệnh học

Tình trạng di căn phúc mạc	Loại mô bệnh học		Tổng
	UTBM tuyến biệt hóa vừa	UTBM tuyến chế nhày	
Không di căn phúc mạc	24	5	29
Có di căn phúc mạc	2	8	10
Tổng	26	13	39

p<0,001

Nhận xét:

Ung thư biểu mô tuyến chế nhày có tỷ lệ di căn phúc mạc cao hơn nhiều so với ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa, $p < 0,001$.

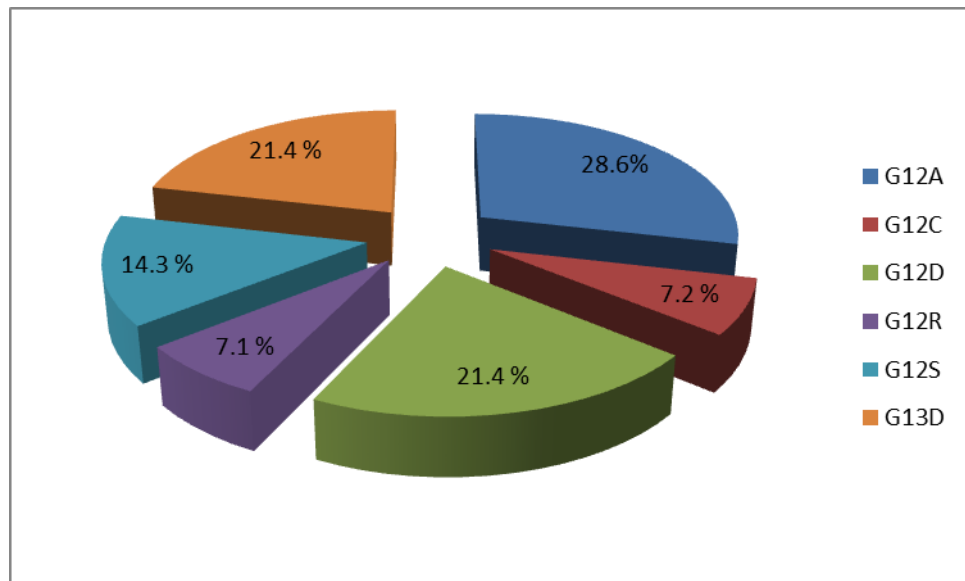
3.1.3. Tỷ lệ đột biến gen *KRAS* và *NRAS*

Bảng 3.8: Tình trạng đột biến gen *KRAS*

	Có đột biến	Không đột biến	Tổng
Gen <i>KRAS</i>	14	25	39
Tỷ lệ %	35,9%	64,1%	100%

Nhận xét:

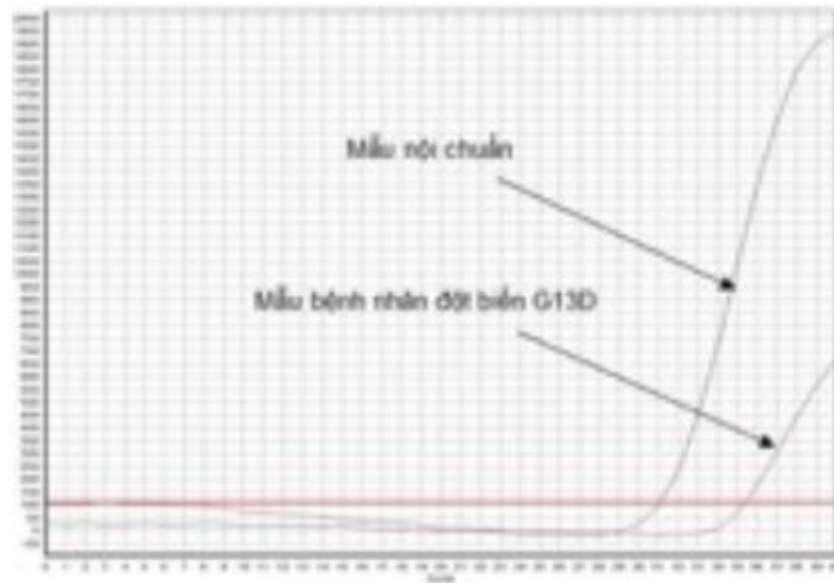
- Tình trạng đột biến gen *KRAS* gặp ở 35,9%
- Không có trường hợp nào đột biến *NRAS*



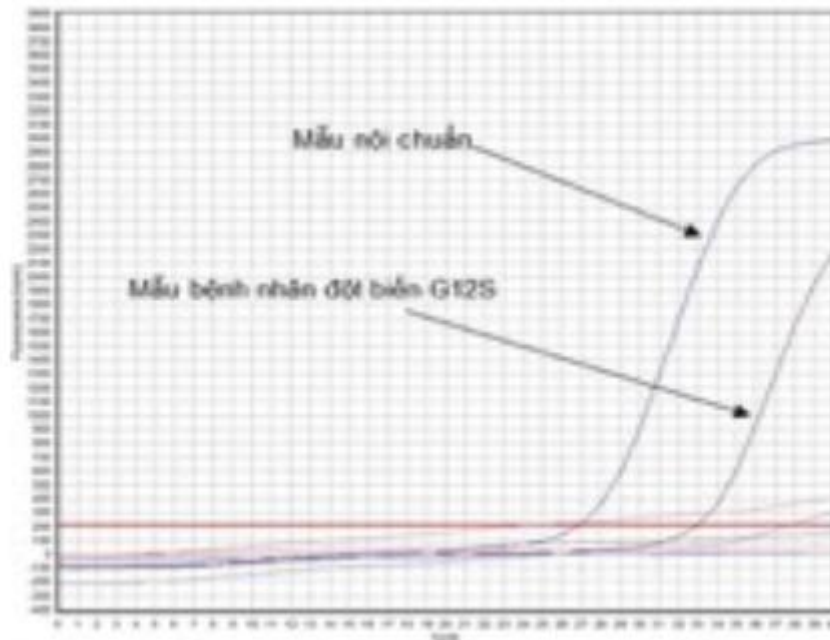
Biểu đồ 3.11: Loại đột biến gen *KRAS*

Nhận xét:

Phần lớn đột biến *KRAS* xảy ra trên codon 12 (78,6%), đột biến xảy ra trên codon 13 chỉ chiếm 21,4%.



**Hình 3.1: Đột biến G13D (codon 13) của gen KRAS
(bệnh nhân Nguyễn Như Đ 51 tuổi – số hồ sơ 15398855)**



**Hình 3.2: Mẫu đột biến G12S (codon 12) của gen KRAS
(bệnh nhân Lê Thị T 66 tuổi – số hồ sơ 16396331)**

3.1.4. Mối liên quan giữa tình trạng đột biến *KRAS* và mô bệnh học

Bảng 3.9. Tình trạng đột biến gen *KRAS* và mô bệnh học

	Có đột biến <i>KRAS</i>	Không đột biến <i>KRAS</i> và <i>NRAS</i>	Tổng
UTBMT chế nhày	5	8	13
UTBMT biệt hóa vừa	9	17	26
Tổng	14	25	39
P= 0,814			

Nhận xét:

- Không tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen *KRAS* và thể mô bệnh học.

3.1.5. Mối liên quan giữa tình trạng đột biến *KRAS* và vị trí khối u

Bảng 3.10: Tình trạng đột biến gen *KRAS* và vị trí khối u

	Có đột biến <i>KRAS</i>	Không đột biến <i>KRAS</i> và <i>NRAS</i>	Tổng
U đại tràng trái	9	15	24
U đại tràng phải	5	10	15
Tổng			39
P= 0,792			

Nhận xét:

Không tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen *KRAS* và vị trí khối u đại tràng bên phải hoặc bên trái.

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ FOLFOXIRI

Bảng 3.11: Số BN điều trị hết 3 chu kỳ, 6 chu kỳ

	N	%
Điều trị hết 3 chu kỳ	39	100
Điều trị hết 6 chu kỳ	34	87,2

Nhận xét:

100% số bệnh nhân điều trị hết 3 chu kỳ FOLFOXIRI, 34 bệnh nhân (87,2%) điều trị hết 6 chu kỳ.

Bảng 3.12: Các tình huống phẫu thuật cắt u nguyên phát

	N	%
Mổ cấp cứu	17	43,6
Mổ phiên chủ động	22	56,4
Tổng	39	100

Nhận xét:

- Tại thời điểm thăm khám ban đầu, 17 bệnh nhân có tắc ruột được mổ cấp cứu cắt u nguyên phát. Tất cả các bệnh nhân còn lại (22 trường hợp) đều được mổ phiên theo kế hoạch cắt u nguyên phát để phòng biến chứng tắc ruột, thủng, chảy máu,...

Bảng 3.13: Lý do bỏ dở điều trị hóa chất

	N	%
Số BN không điều trị đến 6 chu kỳ	5	12,8
Lý do không điều trị đến 6 chu kỳ		
Tiến triển sau 3 chu kỳ	2	5,1
Lý do khác	3	7,7

Nhận xét:

- Trong số 39 BN nghiên cứu có 2 trường hợp bệnh tiến triển sau 3 chu kỳ điều trị, các BN này được chuyển sang dùng phác đồ khác (2 BN này được chuyển sang dùng FOLFIRI). Có 3 trường hợp BN xin điều trị ở khoa Ung bướu bệnh viện tỉnh vì khoảng cách địa lý xa. Tại bệnh viện tuyến tỉnh, các BN này được điều trị bằng phác đồ FOLFIFI vì các bác sỹ ở đây chưa có kinh nghiệm điều trị phác đồ FOLFOXIRI. Tổng cộng có 34 BN điều trị đến hết 6 chu kỳ FOLFOXIRI.

Bảng 3.14: Phần trăm liều điều trị trung bình ở mỗi chu kỳ điều trị

Phần trăm liều điều trị trung bình	N	%
Phần trăm liều điều trị $\geq 90\%$	34	87,2
Phần trăm liều điều trị $< 90\%$	5	12,8
Tổng	39	100

Nhận xét:

- Trong nghiên cứu này, lý do giảm liều các thuốc điều trị duy nhất là hạ bạch cầu hạt độ 3, độ 4. Mỗi lần giảm 20% liều chuẩn của cả 3 loại thuốc. Do vậy phần trăm liều điều trị của 3 thuốc ở mỗi chu kỳ là như nhau.
- Trong tổng số 39 BN nghiên cứu, chỉ có 5 trường hợp sau khi giảm liều thì liều điều trị trung bình ở mỗi chu kỳ thấp hơn 90% liều chuẩn của 3 thuốc (5FU/Oxaliplatin/Irinotecan). Các trường hợp còn lại (34 BN chiếm 87,2%) được dùng liều trung bình trên 90% liều chuẩn.

Bảng 3.15: CEA trước, sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ điều trị

CEA	CEA \geq 20 ng/ml	CEA < 20 ng/ml	P
Trước điều trị (1)	13	26	P ₁₋₂ = 0,031
Sau 3 chu kỳ (2)	7	32	P ₂₋₃ = 1,0
Sau 6 chu kỳ (3)	7	27	P ₁₋₃ = 0,031

Nhận xét:

Trên toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu, giá trị CEA sau 3 chu kỳ điều trị và sau 6 chu kỳ điều trị giảm có ý nghĩa thống kê so với giá trị CEA trước điều trị, $p < 0,05$. Tuy nhiên giá trị CEA sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ không có sự khác biệt.

Bảng 3.16: Số lượng tổn thương đích trước điều trị, sau 3 chu kỳ, sau 6 chu kỳ điều trị

Số lượng tổn thương đích	X \pm sd	Trung vị	Min-Max	P mean	P trung vị
Trước điều trị (1)	5,08 \pm 3,05	5	1 – 12	P ₁₋₂ : 0,001	P ₁₋₂ : 0,001
Sau 3 chu kỳ (2)	3,95 \pm 2,91	5	0 – 11	P ₂₋₃ : 0,293	P ₂₋₃ : 0,308
Sau 6 chu kỳ (3)	4,24 \pm 3,51	3,5	0 – 15	P ₁₋₃ : 0,006	P ₁₋₃ : 0,005

Nhận xét:

Trên toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu, số lượng tổn thương sau 3 chu kỳ điều trị và sau 6 chu kỳ điều trị giảm xuống một cách có ý nghĩa thống kê so với số lượng tổn thương trước điều trị, $p < 0,05$.

Bảng 3.17: Kích thước tổn thương đích trước điều trị, sau 3 chu kỳ, sau 6 chu kỳ điều trị

Kích thước tổn thương đích	X ±sd	Trung vị	Min-Max	P mean	P trung vị
Trước điều trị (1)	73,05 ± 60,09	55	5 – 225	P ₁₋₂ < 0,001	P ₁₋₂ < 0,001
Sau 3 chu kỳ (2)	41,51 ± 36,14	30	0 – 137	P ₂₋₃ : 0,113	P ₂₋₃ : 0,114
Sau 6 chu kỳ (3)	48,53 ± 47,53	37,5	0 - 222	P ₁₋₃ < 0,001	P ₁₋₃ < 0,001

Nhận xét:

Trên toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu, tổng kích thước tổn thương sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ điều trị giảm xuống một cách đáng kể so với tổng kích thước tổn thương trước điều trị, $p < 0,001$.

Bảng 3.18: Kích thước tổn thương gan trước điều trị, sau 3 chu kỳ, sau 6 chu kỳ điều trị

Kích thước tổn thương gan (n=25)	X ±sd	Trung vị	Min-Max	P mean	P trung vị
Trước điều trị (1)	66,84 ± 60,88	20	5 – 210	P ₁₋₂ <0,001	P ₁₋₂ < 0,001
Sau 3 chu kỳ (2)	36,16 ± 31,43	30	0 – 125	P ₂₋₃ : 0,382	P ₂₋₃ :0,422
Sau 6 chu kỳ (3)	33,58 ± 28,14	29,5	0 - 100	P ₁₋₃ < 0,001	P ₁₋₃ < 0,001

Nhận xét:

Trên toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu, tổng kích thước tổn thương gan sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ điều trị giảm xuống một cách có ý nghĩa thống kê so với tổng kích thước tổn thương gan trước điều trị, $p < 0,001$.

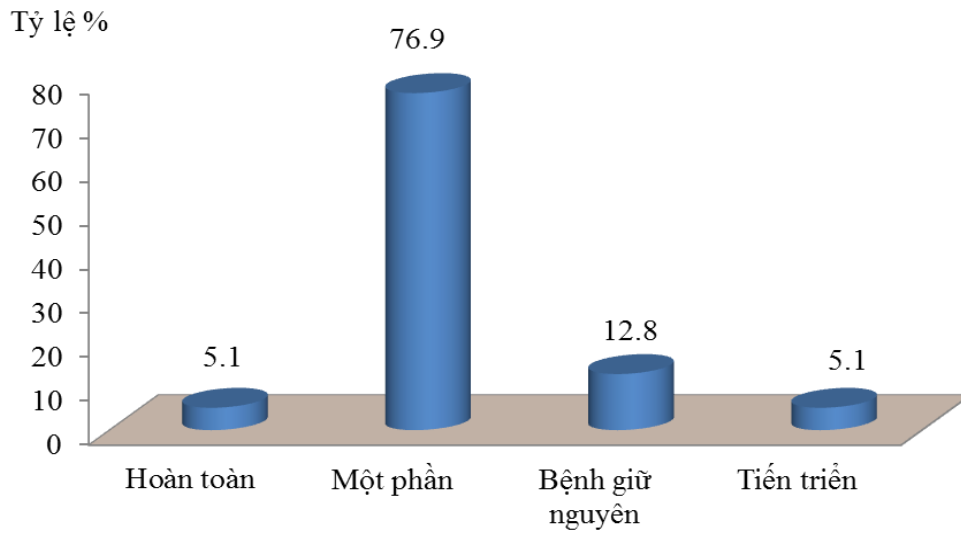
Bảng 3.19: Kích thước tổn thương ngoài gan trước điều trị sau 3 chu kỳ, sau 6 chu kỳ điều trị

Kích thước tổn thương phổi (n=7)	X ±sd	Trung vị	Min-Max	P mean	P trung vị
Trước điều trị (1)	22,71 ± 16,22	25	4 – 50	P ₁₋₂ : 0,356	P ₁₋₂ :0,317
Sau 3 chu kỳ (2)	19,86 ± 11,77	25	4 – 35	P ₂₋₃ : 0,356	P ₂₋₃ :0,317
Sau 6 chu kỳ (3)	23,29 ± 17,37	25	4 - 54	P ₁₋₃ : 0,356	P ₁₋₃ :0,317
Kích thước tổn thương hạch (n=11)					
Trước điều trị (1)	41,18 ± 34,37	25	5 – 112	P ₁₋₂ : 0,004	P ₁₋₂ : 0,012
Sau 3 chu kỳ (2)	25,09 ± 32,37	17	0 – 91	P ₂₋₃ : 0,234	P ₂₋₃ : 0,116
Sau 6 chu kỳ (3)	33,55 ± 43,12	20	0 - 140	P ₁₋₃ : 0,232	P ₁₋₃ : 0,109
Kích thước tổn thương phúc mạc (n=10)					
Trước điều trị (1)	45,90 ± 34,45	32,5	10 – 114	P ₁₋₂ : 0,023	P ₁₋₂ :0,018
Sau 3 chu kỳ (2)	24,30 ± 28,09	17,5	0 – 80	P ₂₋₃ : 0,254	P ₂₋₃ :0,343
Sau 6 chu kỳ (3)	36,86 ± 35,62	9	4 – 90	P ₁₋₃ : 0,207	P ₁₋₃ :0,237

Nhận xét:

- Trên toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu, tổng kích thước tổn thương phổi sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ điều trị không giảm một cách có ý nghĩa thống kê so với tổng kích thước tổn thương phổi trước điều trị, $p > 0,05$.

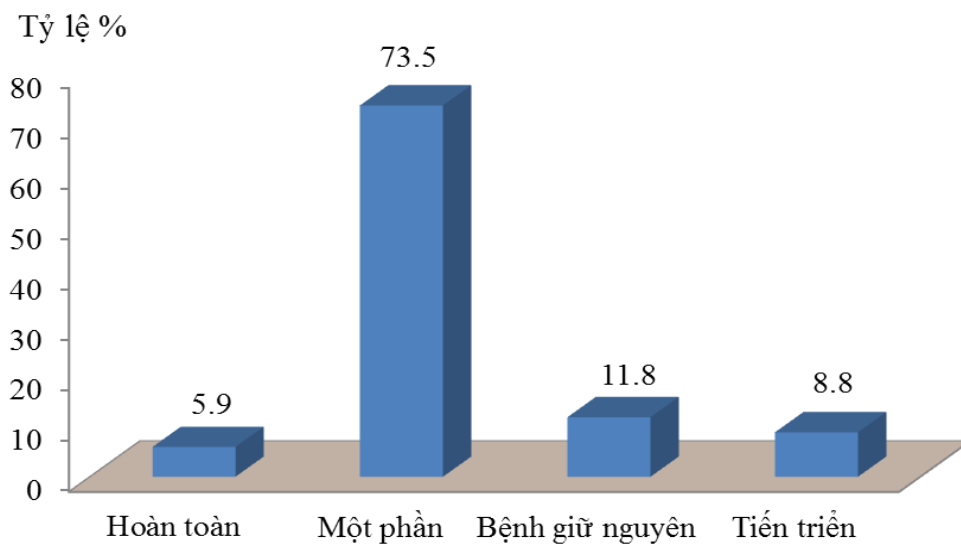
- Tổng kích thước tổn thương hạch sau phúc mạc và di căn phúc mạc sau 3 chu kỳ điều trị có giảm đi một cách đáng kể so với trước khi điều trị, $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.12: Phân bố mức độ đáp ứng sau 3 chu kỳ

Nhận xét:

Chúng tôi ghi nhận 5,1% số bệnh nhân đáp ứng toàn bộ sau 3 chu kỳ và đa phần các bệnh nhân có đáp ứng một phần (76,9%); 5 bệnh nhân (12,8%) bệnh giữ nguyên, có 5,1% số bệnh nhân bệnh tiến triển.



Biểu đồ 3.13: Phân bố mức độ đáp ứng sau 6 chu kỳ

Nhận xét:

Chúng tôi ghi nhận 5,9% số bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kỳ; 73,5% số bệnh nhân có đáp ứng một phần; 11,8% bệnh giữ nguyên và 8,8% bệnh nhân có bệnh tiến triển sau 6 chu kỳ.

Bảng 3.20: Các yếu tố tiên đoán đáp ứng sau 3 chu kỳ

	Đáp ứng hoàn toàn (1)	Đáp ứng một phần (2)	Bệnh giữ nguyên (3)	Bệnh tiến triển (4)	P chung	P riêng
Albumin	44,00±5,66	38,39±4,61	34,75±4,57	30,00±16,97	0,053	P ₁₋₂ : 0,163 P ₁₋₃ : 0,056 P ₁₋₄ : 0,014 P ₂₋₃ : 0,213 P ₂₋₄ : 0,040 P ₃₋₄ : 0,317
Phần trăm liều hóa chất dùng	100±0,00	90,65±2,49	86,25±2,5	85,00±0,00	<0,001	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ : 0,002 P ₂₋₄ : 0,003 P ₃₋₄ : 0,556

Nhận xét:

- Nồng độ Albumin huyết thanh trước điều trị ở các nhóm bệnh nhân chưa khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nhóm bệnh nhân có bệnh tiến triển sau 3 chu kỳ có nồng độ chất này thấp hơn đáng kể, $p < 0,05$, so với nhóm bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần.

- Phần trăm liều dùng các hóa chất cao nhất ở nhóm đáp ứng hoàn toàn, tiếp theo là nhóm đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và thấp nhất ở nhóm bệnh tiến triển, với $p < 0,001$ (p chung). Chúng tôi còn ghi nhận sự khác biệt đáng kể giữa nhóm đáp ứng hoàn toàn với đáp ứng một phần, đáp ứng hoàn toàn và bệnh giữ nguyên, đáp ứng hoàn toàn và bệnh tiến triển, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên, đáp ứng một phần và bệnh tiến triển.

Bảng 3.21: Liên quan giữa đáp ứng sau 3 chu kỳ và mô bệnh học

	Đáp ứng sau 3 chu kỳ	Bệnh giữ nguyên hoặc tiến triển	Tổng
UTBM Tuyến biệt hóa vừa	25	1	26
UTBM Chế nhày	7	6	13
	32	7	p=0,003

Nhận xét:

- Sau 3 chu kỳ điều trị, nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa có tỷ lệ đáp ứng cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm ung thư biểu mô tuyến chế nhày, với $p < 0,05$.

Mối liên quan giữa tình trạng đột biến KRAS và đáp ứng**Bảng 3.22. Tình trạng đột biến gen KRAS và đáp ứng sau 3 chu kỳ**

	Có đột biến KRAS	Không đột biến KRAS và NRAS	Tổng
Đáp ứng sau 3 chu kỳ	10	22	32
Bệnh giữ nguyên hoặc tiến triển	4	3	7
Tổng	14	25	39
	P= 0,196		

Nhận xét:

Không tìm thấy mối liên quan giữa mức độ đáp ứng sau 3 chu kỳ điều trị với tình trạng đột biến gen *KRAS*.

Bảng 3.23: Các yếu tố tiên đoán đáp ứng sau 6 chu kỳ

	Đáp ứng hoàn toàn (1)	Đáp ứng một phần (2)	Bệnh giữ nguyên (3)	Bệnh tiến triển (4)	P chung	P riêng
Albumin	44,00±5,66	38,04±4,96	37,00±6,48	38,00±1,73	0,417	P ₁₋₂ : 0,116 P ₁₋₃ :0,118 P ₁₋₄ : 0,200 P ₂₋₃ : 0,703 P ₂₋₄ : 0,990 P ₃₋₄ : 0,796
Phần trăm liều hóa chất dùng	100±0,00	90,80±2,77	88,75±2,50	88,33±2,88	<0,001	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ :0,011 P ₁₋₄ :0,059 P ₂₋₃ :0,624 P ₂₋₄ :0,688 P ₃₋₄ : 1,000

Nhận xét:

- Sau 6 chu kỳ điều trị, chúng tôi không còn quan sát thấy sự khác biệt của nồng độ Albumin huyết thanh trước điều trị giữa các nhóm bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển.

- Sau 6 chu kỳ điều trị, chúng tôi tiếp tục ghi nhận sự khác biệt về phần trăm liều dùng các hóa chất giữa các nhóm bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển. Riêng từng nhóm, chúng tôi

ghi nhận sự khác biệt về phần trăm liều dùng hóa chất giữa nhóm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần, giữa nhóm đáp ứng hoàn toàn và bệnh giữ nguyên.

Bảng 3.24: Liên quan giữa đáp ứng sau 6 chu kỳ và mô bệnh học

	Có đáp ứng	Bệnh giữ nguyên hoặc tiến triển	Tổng
UTBM tuyến biệt hóa vừa	23	2	25
UTBM tuyến chế nhày	4	5	9
	27	7	P=0,024

Nhận xét:

- Sau 6 chu kỳ điều trị, chúng tôi tiếp tục ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng giữa hai nhóm: ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa và ung thư biểu mô tuyến chế nhày với ưu thế nghiêng về nhóm ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa.

Bảng 3.25: Tình trạng đột biến gen *KRAS* và đáp ứng sau 6 chu kỳ

	Có đột biến <i>KRAS</i>	Không đột biến <i>KRAS</i> và <i>NRAS</i>	Tổng
Đáp ứng sau 6 chu kỳ	10	17	27
Bệnh giữ nguyên hoặc tiến triển	3	4	7
Tổng	13	21	34
	p = 0,778		

Nhận xét:

Không tìm thấy mối liên quan giữa mức độ đáp ứng sau 6 chu kỳ điều trị và tình trạng đột biến gen *KRAS*.

Bảng 3.26. Các dạng đột biến *KRAS* và đáp ứng điều trị sau 3 chu kỳ

	Đột biến <i>KRAS</i> trên codon 12	Đột biến <i>KRAS</i> trên codon 13	Tổng
Đáp ứng sau 3 chu kỳ	8	3	11
Bệnh giữ nguyên hoặc tiến triển	3	0	3
Tổng	11	3	14
P= 0,504			

Nhận xét:

Không tìm thấy mối liên quan giữa hai dạng đột biến trên codon 12 và codon 13 của gen *KRAS* với mức độ đáp ứng sau 3 chu kỳ điều trị.

Bảng 3.27. Các dạng đột biến *KRAS* và đáp ứng điều trị sau 6 chu kỳ

	Đột biến <i>KRAS</i> trên codon 12	Đột biến <i>KRAS</i> trên codon 13	Tổng
Đáp ứng sau 6 chu kỳ	8	3	11
Bệnh giữ nguyên hoặc tiến triển	2	0	2
Tổng			13
P= 0,63			

Nhận xét:

Không tìm thấy mối liên quan giữa hai dạng đột biến trên codon 12 và codon 13 của gen *KRAS* với mức độ đáp ứng sau 6 chu kỳ điều trị.

Bảng 3.28. Các liệu pháp điều trị sau 6 chu kỳ FOLFOXIRI

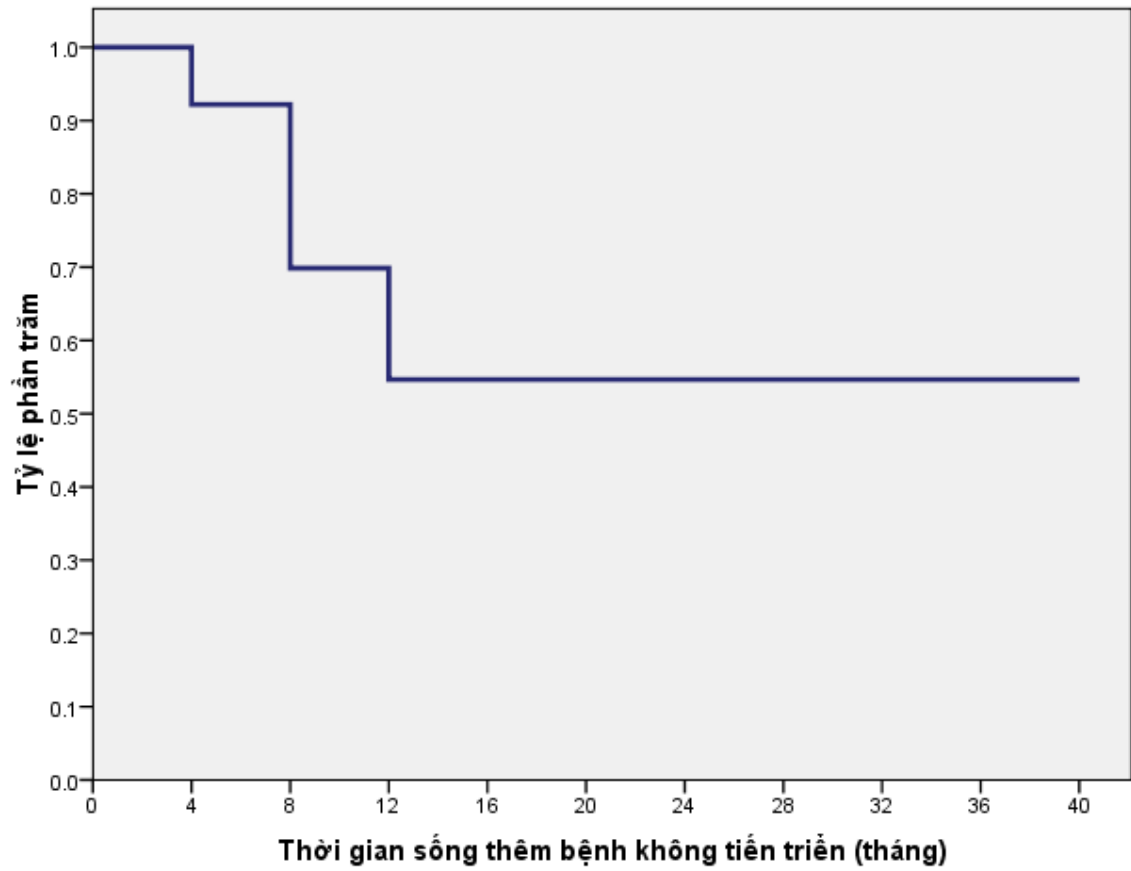
	n	%
Điều trị tại chỗ phối hợp	0	0
Điều trị duy trì bằng Capecitabin	31	91,2
Chuyển phác đồ khác	3	8,8

Nhận xét:

Không có bệnh nhân nào được điều trị bằng các phương pháp tại chỗ phối hợp (đốt sóng cao tần, nút mạch hay xạ trị,...).

Phần lớn các bệnh nhân (91,2%) có bệnh ở mức độ ổn định trở lên và được điều trị duy trì bằng Capecitabin.

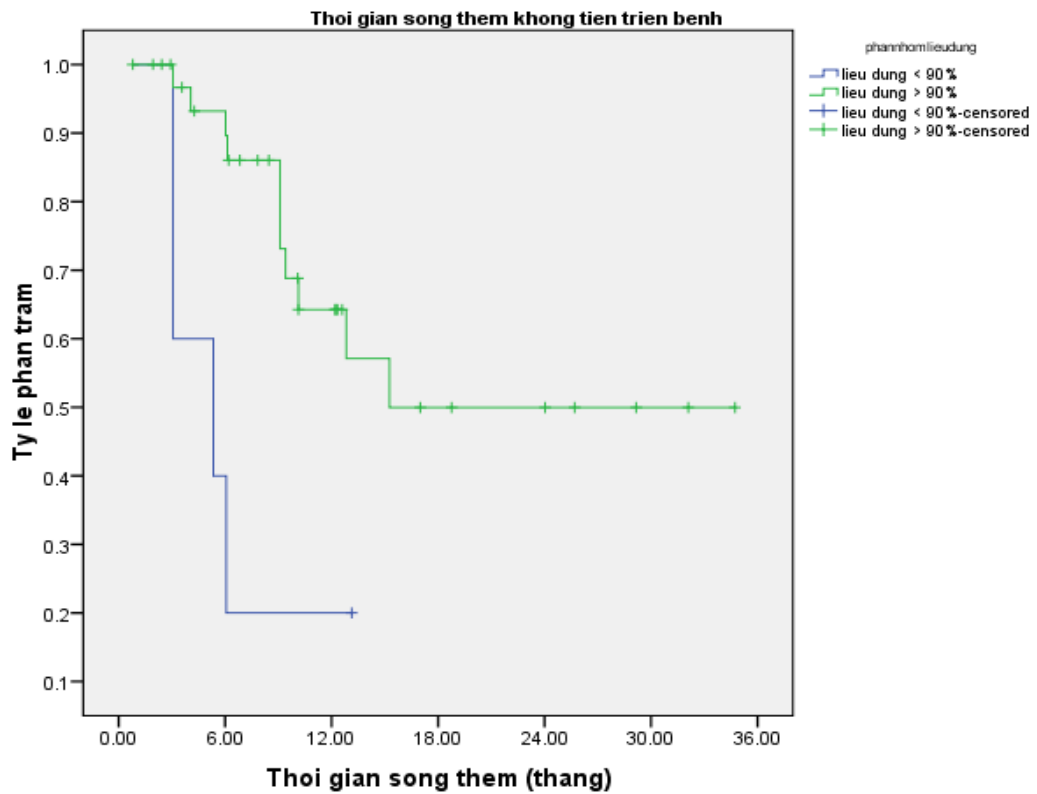
Có 3 bệnh nhân bệnh tiến triển sau 6 chu kỳ được chuyển phác đồ khác (2 bệnh nhân chuyển dùng FOLFIRI, 1 bệnh nhân dùng Irinotecan đơn thuần)



Biểu đồ 3.14: Sống thêm bệnh không tiến triển

Nhận xét:

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là $13,37 \pm 9$ tháng.



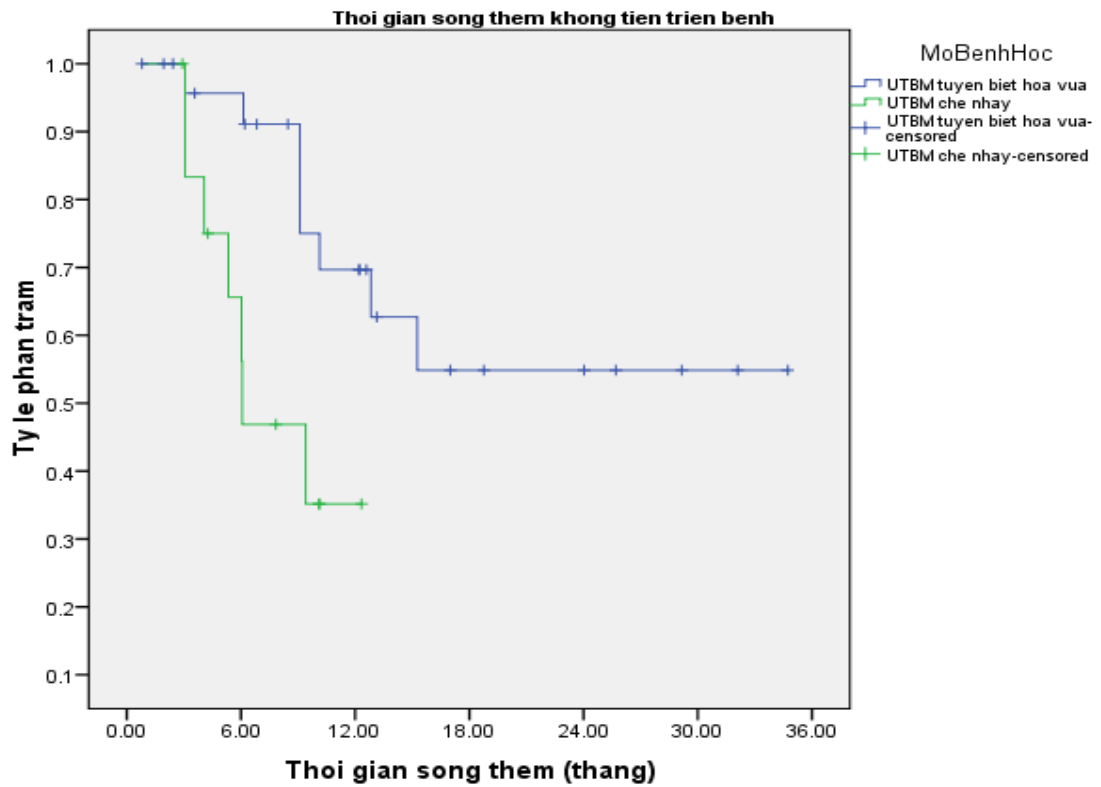
Test Log-Rank

0,005

**Biểu đồ 3.15: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển
theo phần trăm liều dùng hóa chất**

Nhận xét:

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm dùng dưới 90% liều các hóa chất thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm được dùng trên 90% liều các hóa chất.



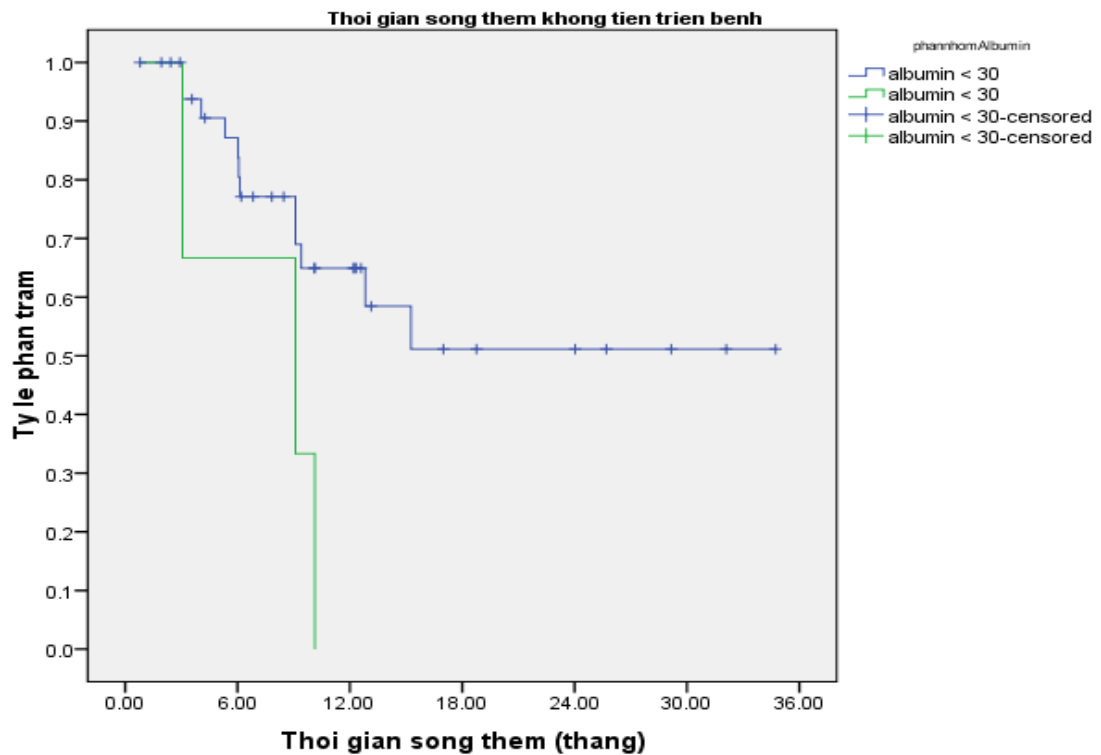
Test Log-Rank

0.012

Biểu đồ 3.16: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo loại mô bệnh học

Nhận xét:

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm ung thư biểu mô tuyến chế nhày thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa, $p < 0,05$.



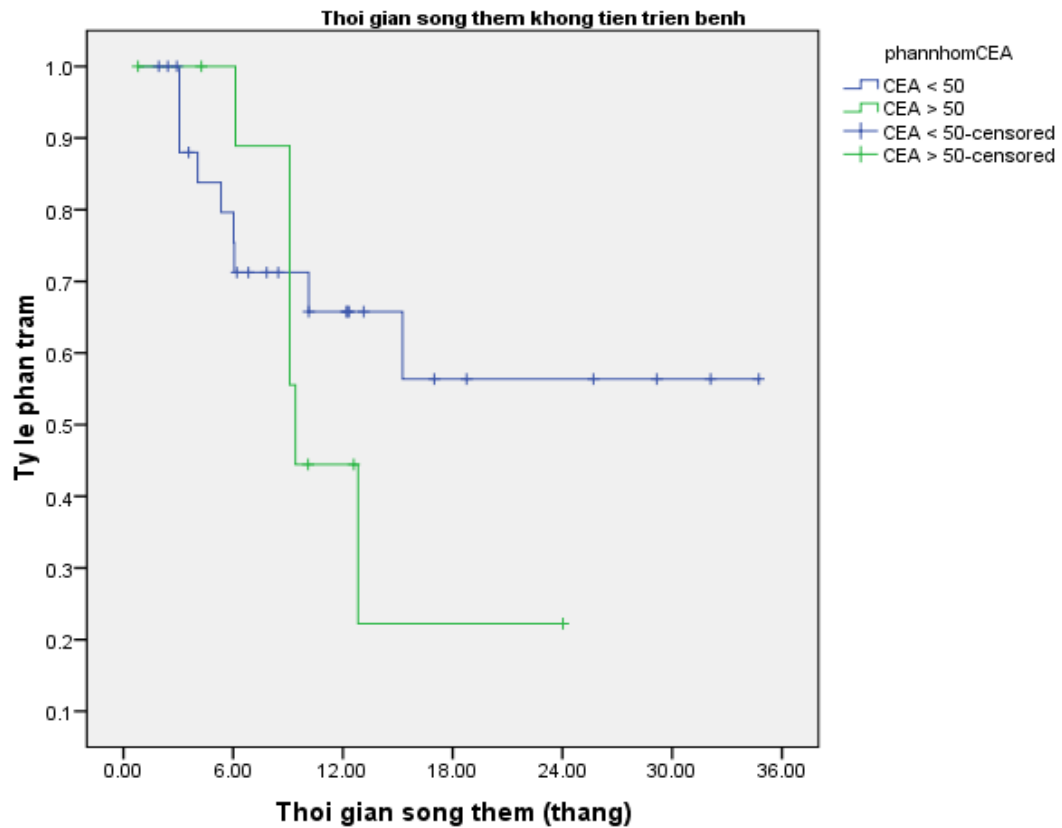
Test Log-Rank

0.036

**Biểu đồ 3.17: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển
theo nồng độ Albumin tại thời điểm chẩn đoán**

Nhận xét:

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm bệnh nhân có nồng độ Albumin huyết thanh trước điều trị dưới 30 g/l thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm có giá trị này trên 30 g/l, $p < 0,05$.



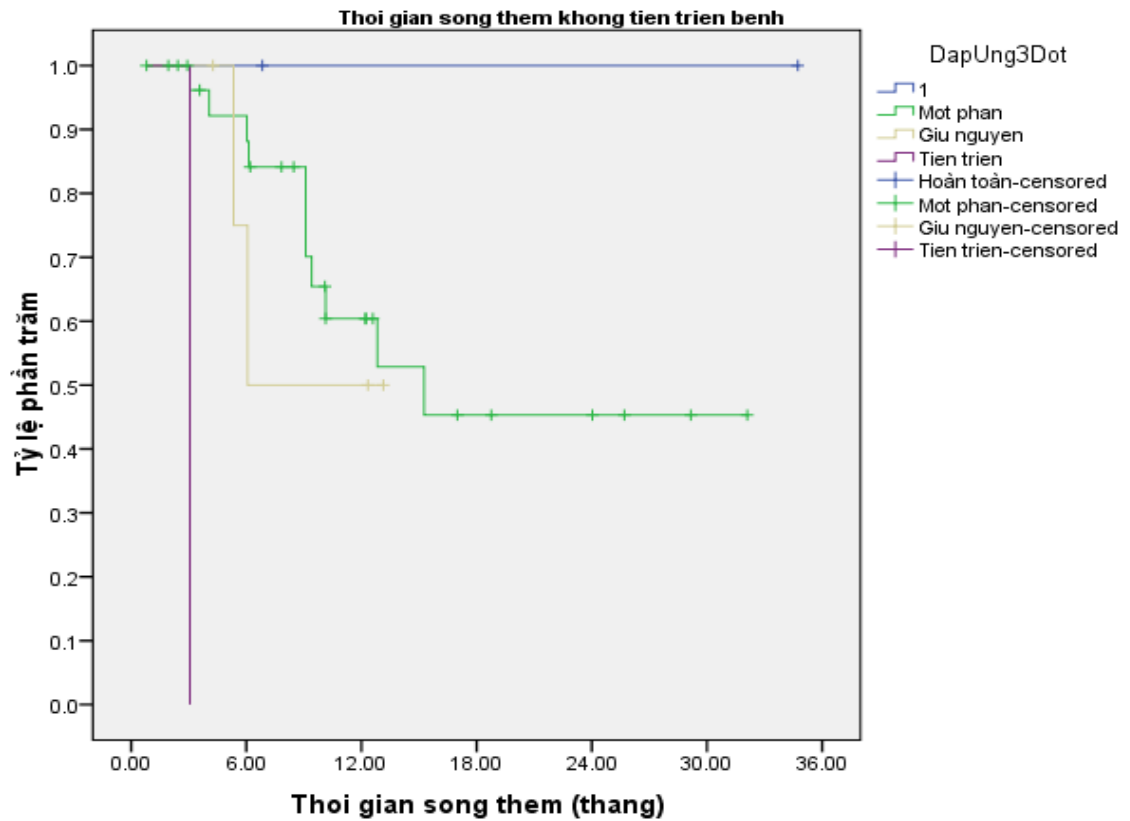
Test Log-Rank

0.358

**Biểu đồ 3.18: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển
theo nồng độ CEA trước điều trị**

Nhận xét:

Khi chọn giá trị cut-off 50 ng/ml, chúng tôi chưa ghi nhận sự khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa các nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA khác nhau.



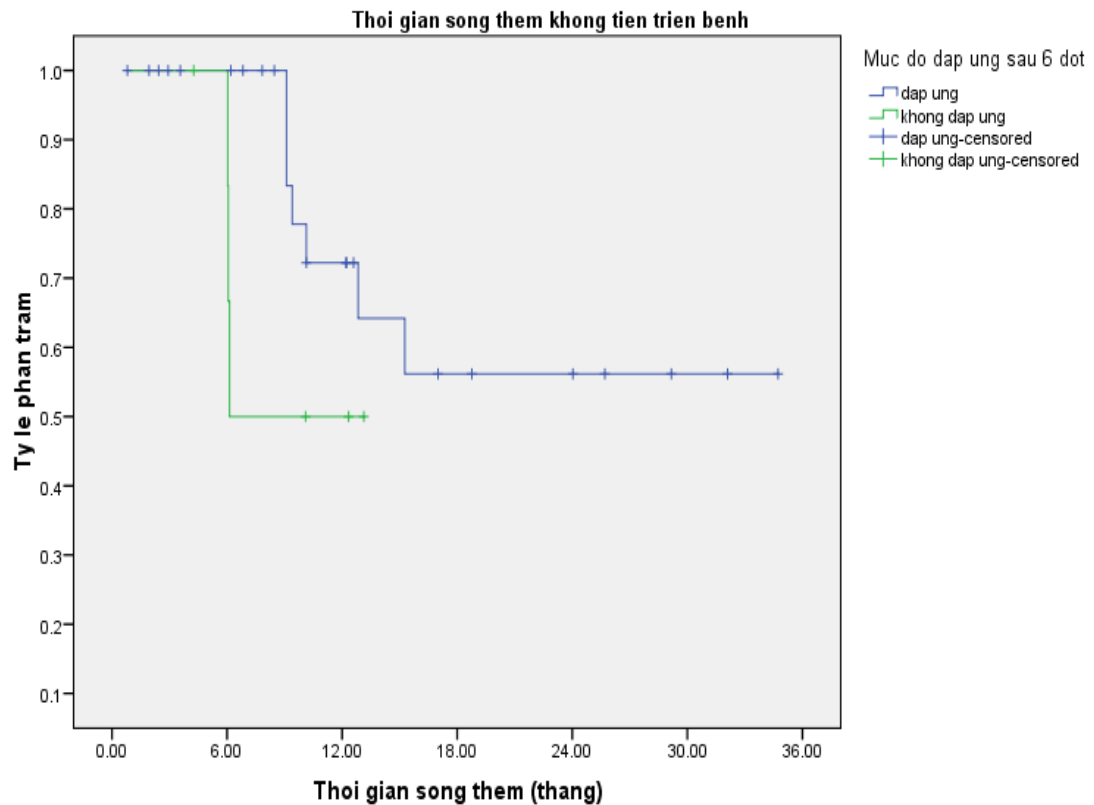
Test Log-Rank

<0.001

**Biểu đồ 3.19: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mức độ
đáp ứng sau 3 chu kỳ**

Nhận xét:

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài nhất ở nhóm đáp ứng hoàn toàn sau 3 chu kỳ, tiếp theo là nhóm đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và ngắn nhất ở nhóm bệnh tiến triển sau 3 chu kỳ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



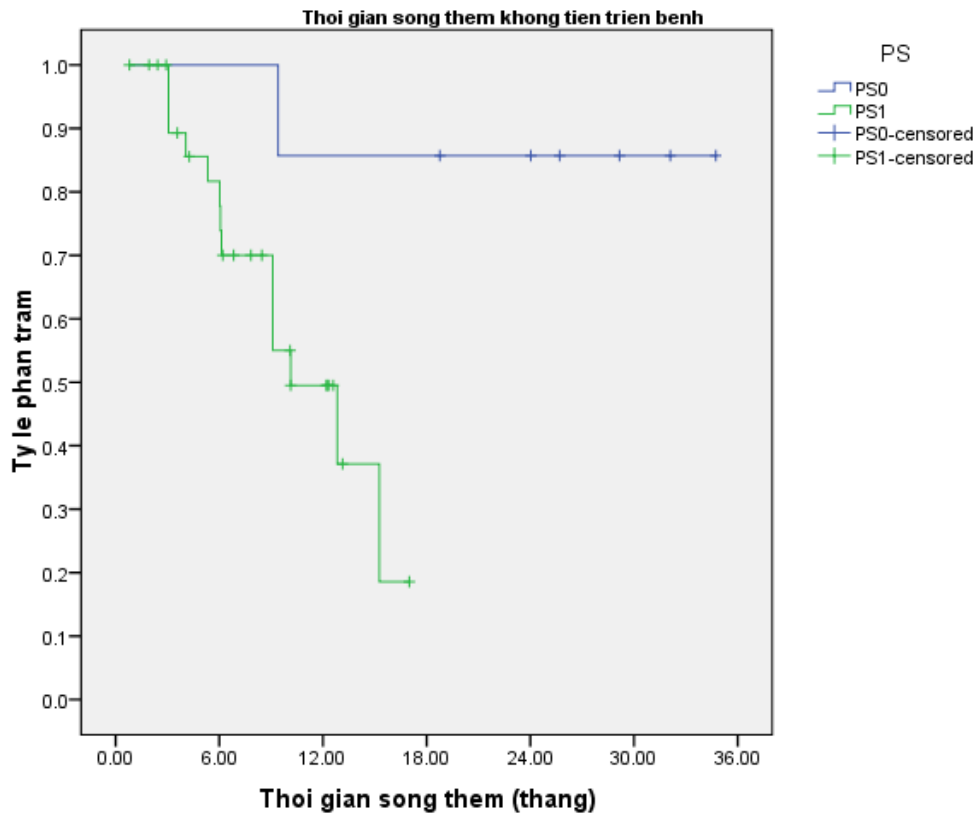
Test Log-Rank

0.124

**Biểu đồ 3.20: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển
theo đáp ứng sau 6 chu kỳ**

Nhận xét:

Sau 6 chu kỳ điều trị, chúng tôi không ghi nhận được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa nhóm BN có đáp ứng với nhóm BN có bệnh giữ nguyên hoặc tiến triển.



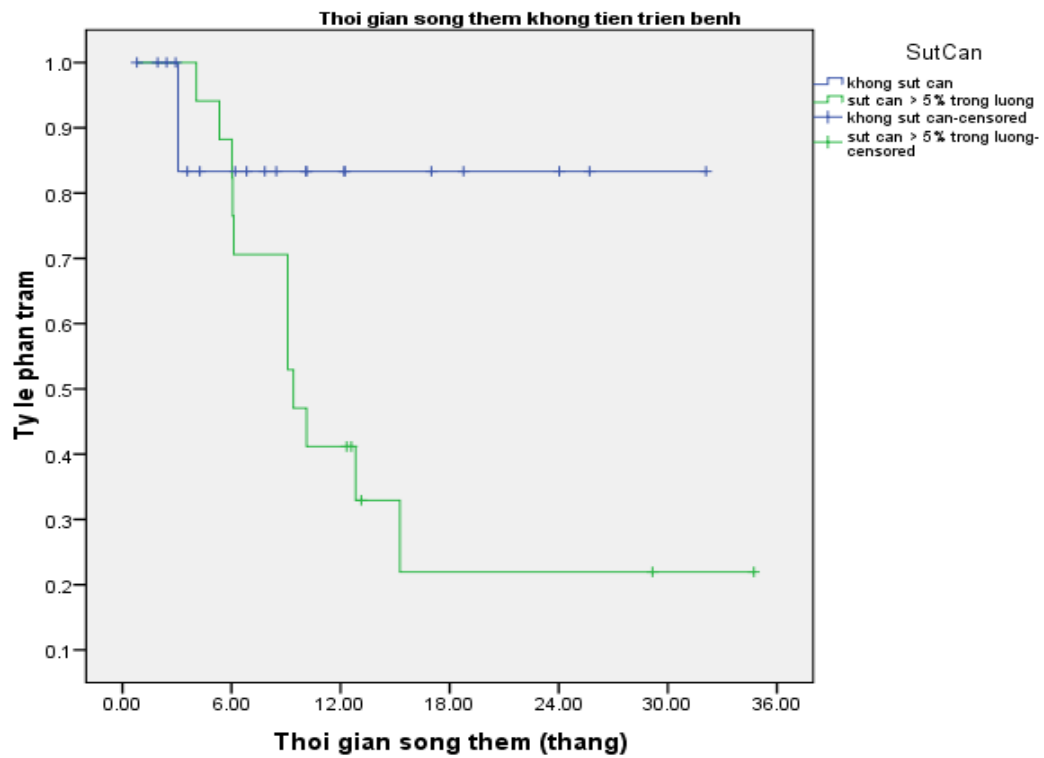
Test Log-Rank

0.03

**Biểu đồ 3.21: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo
toàn trạng bệnh nhân**

Nhận xét:

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm PS-0 dài hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm PS-1.



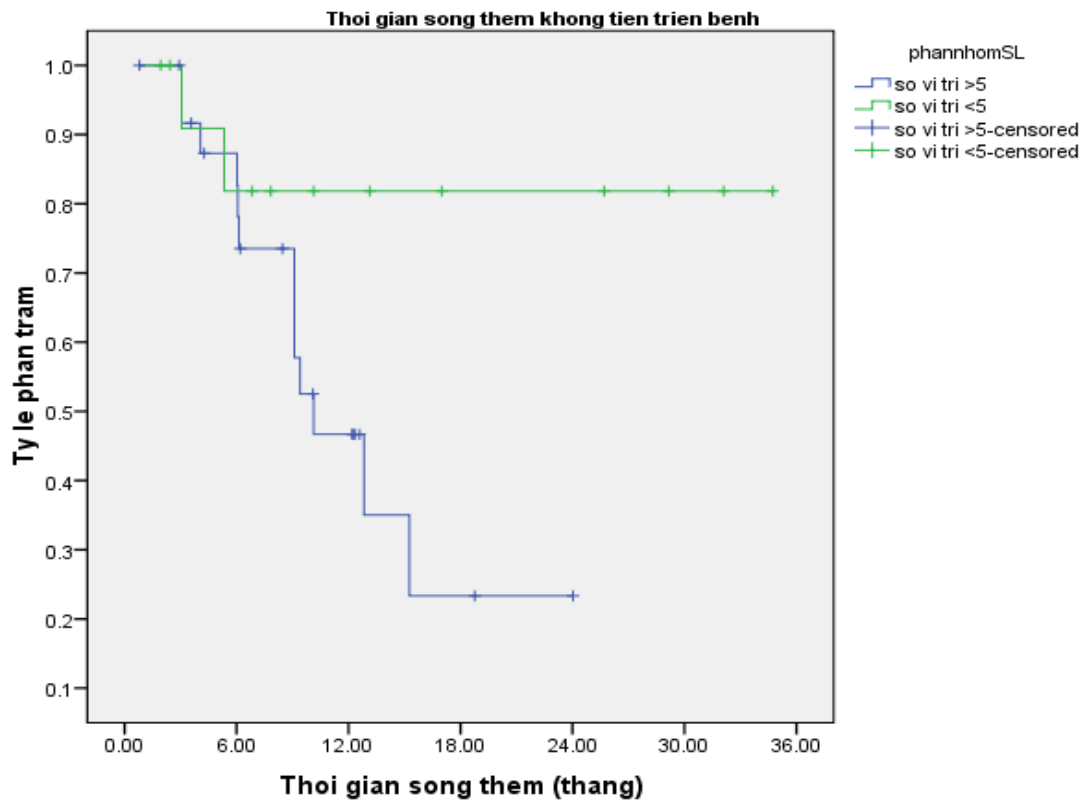
Test Log-Rank

0,023

Biểu đồ 3.22: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tình trạng sút cân tại thời điểm chẩn đoán

Nhận xét:

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm bệnh nhân có sút cân trên 5% trọng lượng cơ thể ngắn hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không sút cân, $p < 0,05$.



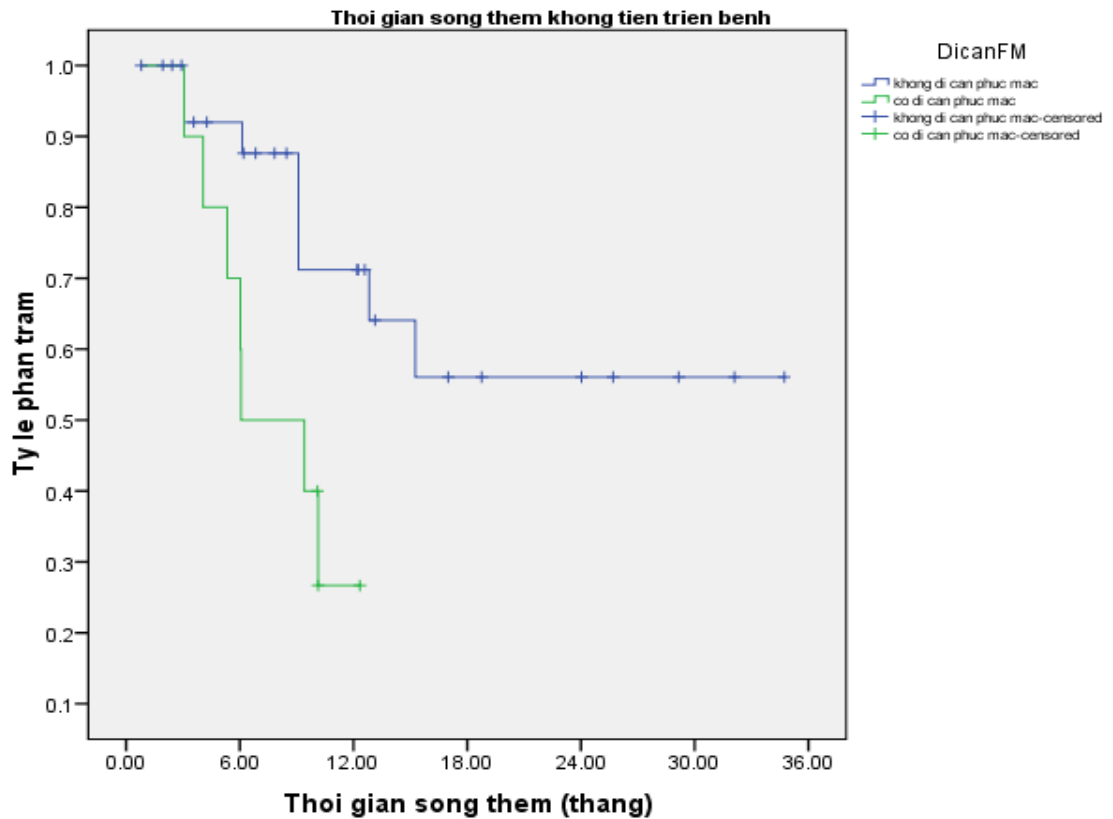
Test Log-Rank

0,043

**Biểu đồ 3.23: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển
theo tổng số lượng các tổn thương đích**

Nhận xét:

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm bệnh nhân có tổng số lượng các tổn thương đích trên 5 ngắn hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm có tổng số lượng các tổn thương đích dưới 5, với $p < 0,05$.



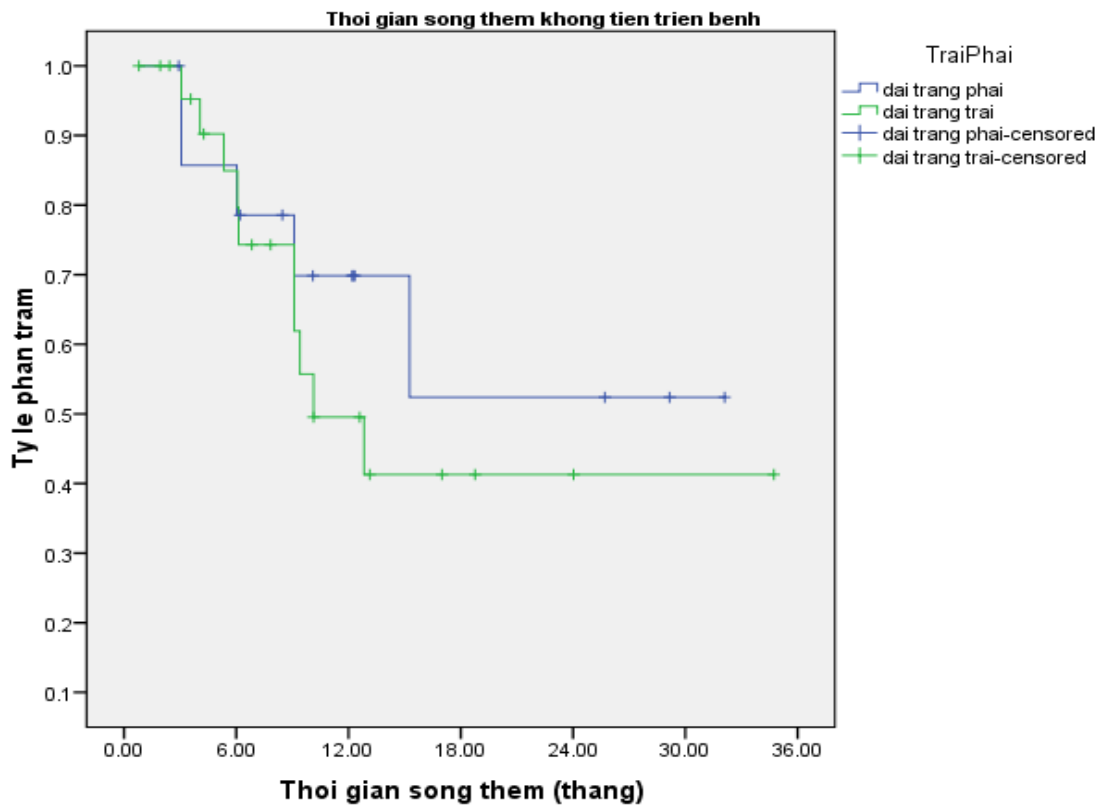
Test Log-Rank

0,015

**Biểu đồ 3.24: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển
theo tình trạng di căn phúc mạc**

Nhận xét:

Nhóm bệnh nhân di căn phúc mạc có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ngắn hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không có di căn phúc mạc, với $p < 0,05$.



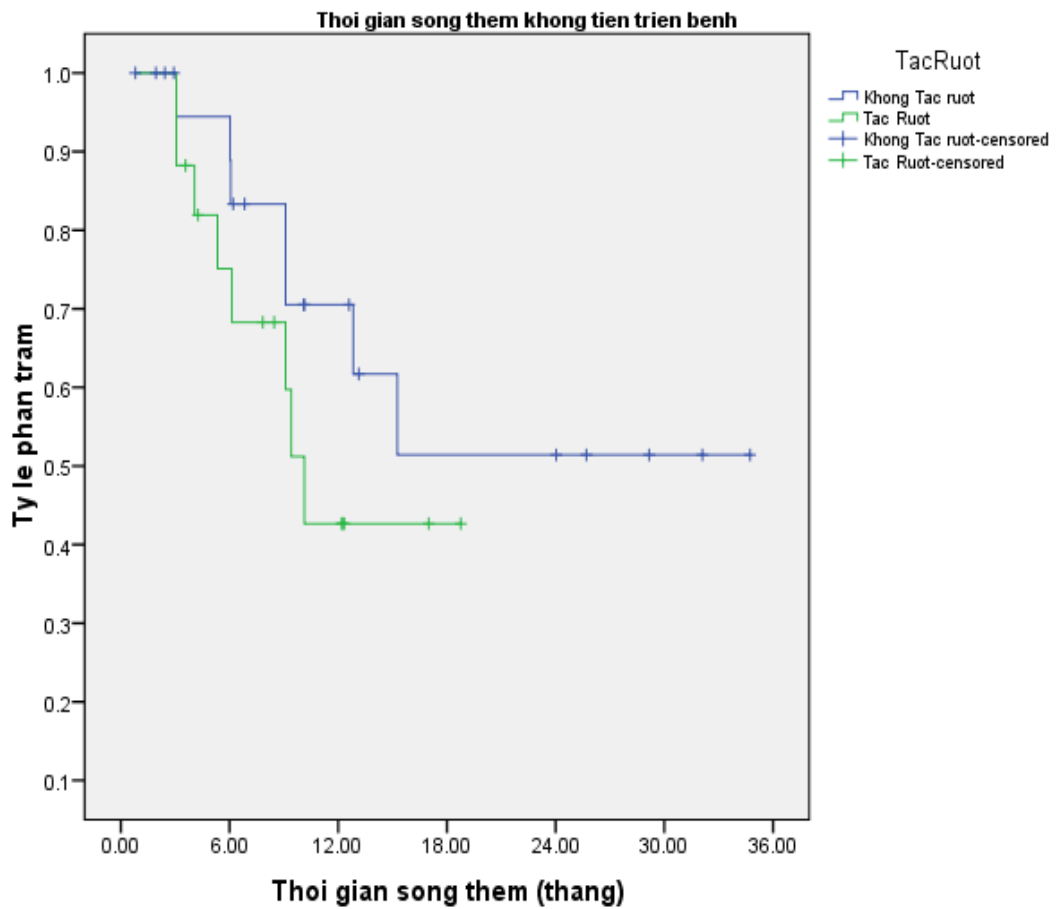
Test Log-Rank

0,48

**Biểu đồ 3.25: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển
theo vị trí u nguyên phát**

Nhận xét:

Chúng tôi chưa ghi nhận được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa hai nhóm ung thư đại tràng trái và ung thư đại tràng phải.



Test Log-Rank

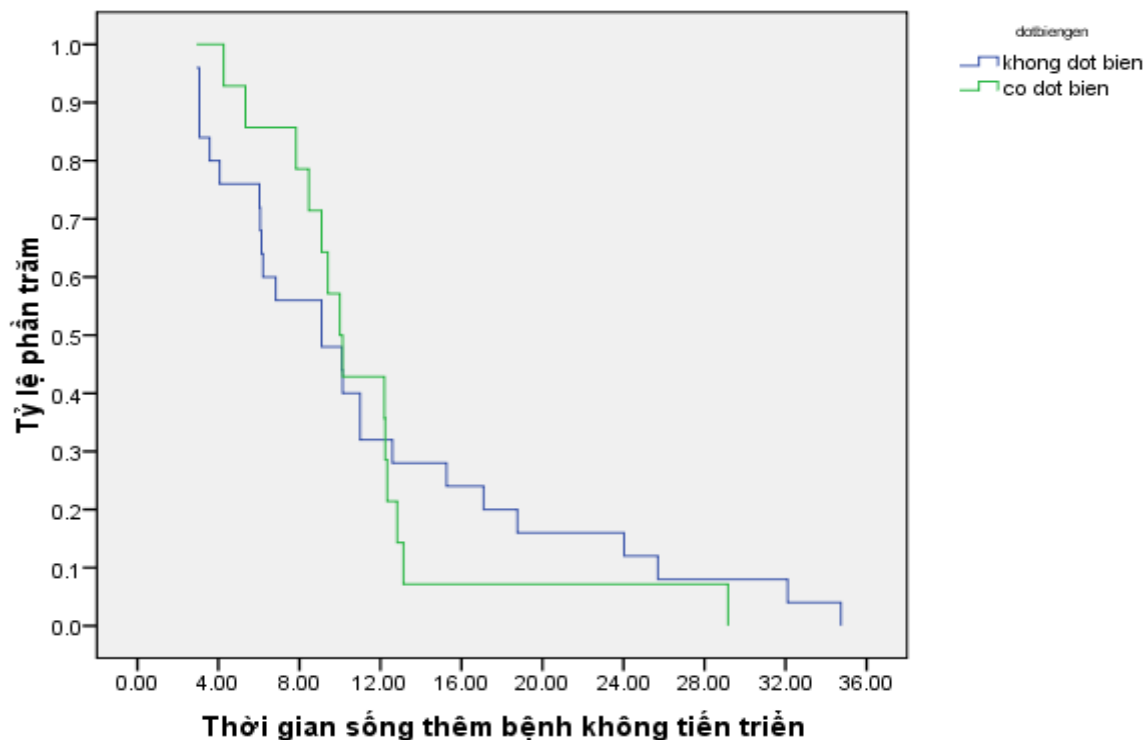
0,254

**Biểu đồ 3.26: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển
theo tình trạng tắc ruột**

Nhận xét:

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm bệnh nhân không tắc ruột có xu hướng dài hơn nhóm bệnh nhân tắc ruột, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

Mối liên quan giữa tình trạng đột biến KRAS và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Test Log-Rank

0,782

Biểu đồ 3.27: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân có đột biến gen KRAS và không đột biến gen KRAS/NRAS

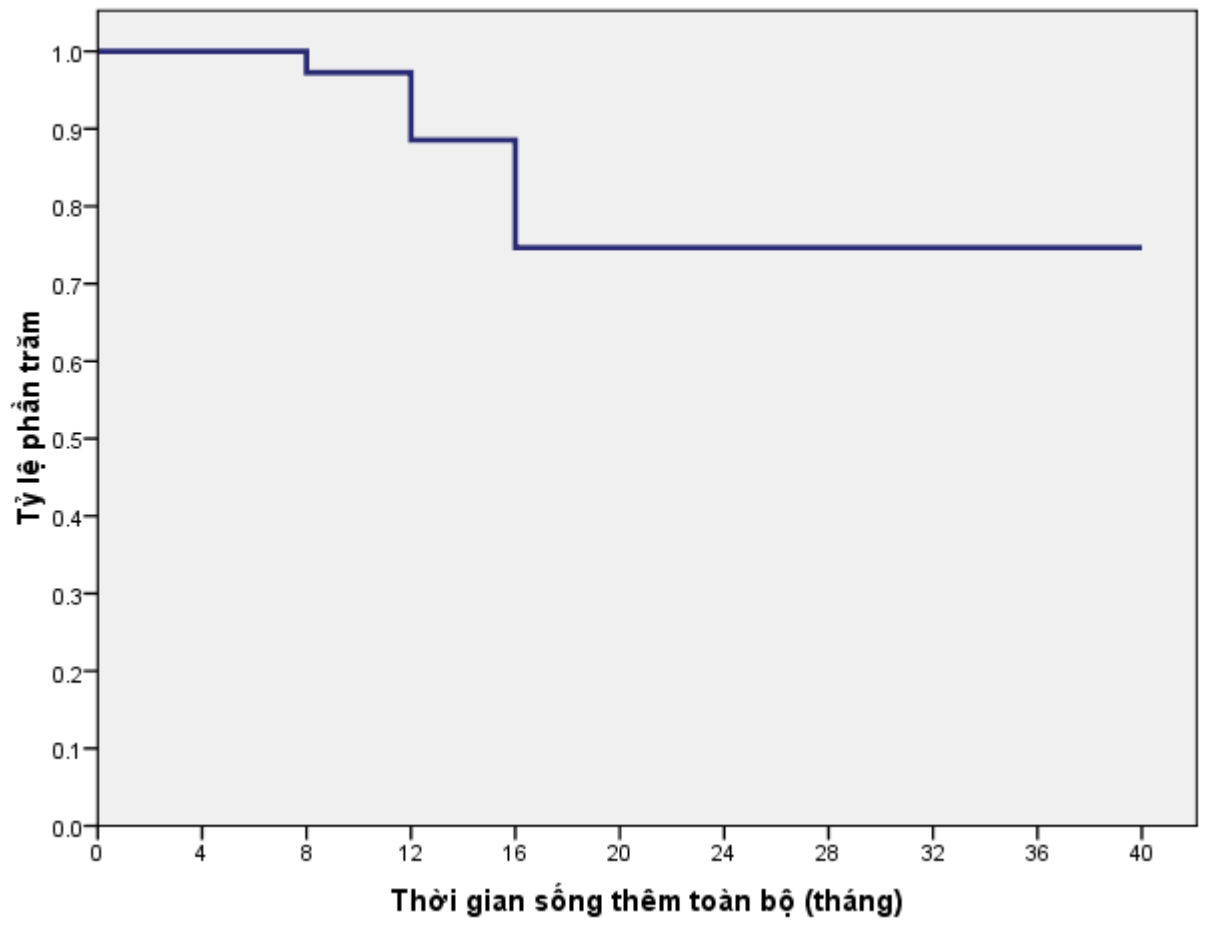
Bảng 3.29: Thời gian sống thêm toàn bộ

Thời điểm đánh giá	12 tháng	24 tháng
Tỷ lệ sống thêm toàn bộ	90%	76%

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng là 90%.

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 24 tháng là 76%



Biểu đồ 3.28: Thời gian sống thêm toàn bộ

3.3. MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ FOLFOXIRI

Bảng 3.30: Hạ bạch cầu hạt theo chu kỳ hóa chất

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Tổng
Chu kỳ 1	25 (64,1%)	6 (15,4%)	5 (12,8%)	3 (7,7%)	0	39
Chu kỳ 2	18 (46,2%)	9 (23,1%)	5 (12,8%)	6 (15,4%)	1 (2,6%)	39
Chu kỳ 3	17 (43,6%)	5 (12,8%)	6 (15,4%)	6 (15,4%)	5 (12,8%)	39
Chu kỳ 4	12 (35,2%)	6 (17,6%)	8 (23,7%)	3 (8,8%)	5 (14,7%)	34
Chu kỳ 5	18 (52,9%)	1 (2,9%)	3 (8,8%)	7 (20,6%)	5 (14,7%)	34
Chu kỳ 6	22 (64,7%)	0	2 (5,9%)	6 (17,6%)	4 (11,8%)	34
Tổng	112 (51,1%)	27 (12,3%)	29 (13,2%)	31 (14,1%)	20 (9,3%)	219

Nhận xét:

Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt nói chung là 48,9%, trong đó chủ yếu là hạ độ 1, độ 2 (25,5%), hạ độ 3 và hạ độ 4 chiếm tỷ lệ thấp 14,1% và 9,3%.

Bảng 3.31: Hạ tiêu cầu theo chu kỳ hóa chất

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Tổng
Chu kỳ 1	39(100%)	0	0	0	0	39
Chu kỳ 2	37(94,9%)	2(5,1%)	0	0	0	39
Chu kỳ 3	38(97,4%)	1(2,6%)	0	0	0	39
Chu kỳ 4	33(97%)	1(3%)	0	0	0	34
Chu kỳ 5	32(94,1%)	2(5,9%)	0	0	0	34
Chu kỳ 6	33(97,1%)	1(2,9%)	0	0	0	34
Tổng	212(96,8%)	7(3,2%)	0	0	0	219

Nhận xét:

Hạ tiêu cầu trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ rất thấp 3,2%, tất cả đều là hạ tiêu cầu độ 1.

Bảng 3.32: Thiếu máu theo chu kỳ hóa chất

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Tổng
Chu kỳ 1	34(87,2%)	4(10,3%)	1(2,6%)	0	0	39
Chu kỳ 2	35(89,7%)	4(10,3%)	0	0	0	39
Chu kỳ 3	38(97,4%)	1(2,6%)	0	0	0	39
Chu kỳ 4	30(88,2%)	2(5,9%)	2(5,9%)	0	0	34
Chu kỳ 5	32(94,1%)	1(2,9%)	1(2,9%)	0	0	34
Chu kỳ 6	32(94,1%)	1(2,9%)	1(2,9%)	0	0	34
Tổng	201(91,7%)	13(6%)	5(2,3%)			219

Nhận xét:

Thiếu máu do hóa chất trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ tương đối thấp 8,3%, chủ yếu là thiếu máu độ 1.

Bảng 3.33: Độc tính gan theo chu kỳ hóa chất

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Tổng
Chu kỳ 1	26(66,7%)	11(28,2%)	2(5,1%)	0	0	39
Chu kỳ 2	14(35,9%)	24(61,5%)	1(2,6%)	0	0	39
Chu kỳ 3	14(35,9%)	25(64,1%)	0	0	0	39
Chu kỳ 4	16(45,7%)	18(51,4%)	0	0	0	34
Chu kỳ 5	17(50%)	17(50%)	0	0	0	34
Chu kỳ 6	17 (50%)	15 (44,1%)	2 (5,9%)			34
Tổng	104 (47,5%)	110 (50,2%)	5 (2,3%)			219

Nhận xét:

Độc tính gan do điều trị hóa chất chiếm tỷ lệ 52,5%, đa phần là độc tính độ 1.

Bảng 3.34: Độc tính thận theo chu kỳ hóa chất

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Tổng
Chu kỳ 1	37(94,9%)	2(5,1%)	0	0	0	39
Chu kỳ 2	37(94,9%)	2(5,1%)	0	0	0	39
Chu kỳ 3	37(94,9%)	2(5,1%)	0	0	0	39
Chu kỳ 4	33(97,1%)	1(2,9%)	0	0	0	34
Chu kỳ 5	33(97,1%)	1(2,9%)	0	0	0	34
Chu kỳ 6	33(97,1%)	1(2,9%)	0	0	0	34
Tổng	210(95,9%)	9(4,1%)				219

Nhận xét:

Độc tính thận trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ rất thấp 4,1%, tất cả đều là độc tính độ 1.

Bảng 3.35: Nôn theo chu kỳ hóa chất

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Tổng
Chu kỳ 1	34(87,2%)	2(5,1%)	3(7,7%)	0	0	39
Chu kỳ 2	29(74,4%)	4(10,3%)	6(15,4%)	0	0	39
Chu kỳ 3	27(69,2%)	6(15,4%)	6(15,4%)	0	0	39
Chu kỳ 4	29(85,3%)	3(8,8%)	2(5,9%)	0	0	34
Chu kỳ 5	29(85,3%)	1(2,9%)	4(10,3%)	0	0	34
Chu kỳ 6	31(91,2%)	1(2,9%)	2(5,9%)	0	0	34
Tổng	179(81,7%)	17(7,7%)	23(10,6%)			219

Nhận xét:

Độc tính nôn do hóa chất trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ 18,3%, tất cả đều là nôn độ 1 và độ 2.

Bảng 3.36: Tiêu chảy theo chu kỳ hóa chất

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Tổng
Chu kỳ 1	38(97,4%)	1(2,6%)	0	0	0	39
Chu kỳ 2	35(89,7%)	2(5,1%)	2(5,2%)	0	0	39
Chu kỳ 3	36(92,3%)	1(2,6%)	2(5,1%)	0	0	39
Chu kỳ 4	32(94,1%)	2(5,9%)	0	0	0	34
Chu kỳ 5	30(88,2%)	1(2,9%)	3(8,9%)	0	0	34
Chu kỳ 6	33(97,1%)	1(2,9%)	0	0	0	34
Tổng	204(93,1%)	8(3,7%)	7(3,2%)			219

Nhận xét:

Tiêu chảy trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ 6,9% tất cả đều là tiêu chảy độ 1 và độ 2.

Bảng 3.37: Viêm miệng theo chu kỳ hóa chất

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Tổng
Chu kỳ 1	39(100%)	0	0	0	0	39
Chu kỳ 2	38(97,4%)	1(2,6%)	0	0	0	39
Chu kỳ 3	36(92,3%)	3(7,7%)	0	0	0	39
Chu kỳ 4	34(100%)	0	0	0	0	34
Chu kỳ 5	32(94,1%)	2(5,9%)	0	0	0	34
Chu kỳ 6	33(97,1%)	1(2,9%)	0	0	0	34
Tổng	212(96,8%)	7(3,2%)				219

Nhận xét:

Độc tính viêm miệng trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ rất thấp 3,63%, tất cả đều là độ 1.

Bảng 3.38: Độc tính thần kinh theo chu kỳ hóa chất

	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Tổng
Chu kỳ 1	38(97,4%)	1(2,6%)	0	0	0	39
Chu kỳ 2	38(97,4%)	1(2,6%)	0	0	0	39
Chu kỳ 3	39(100%)	0	0	0	0	39
Chu kỳ 4	32(94,1%)	2(5,9%)	0	0	0	34
Chu kỳ 5	31(91,%)	3(8,8%)	0	0	0	34
Chu kỳ 6	31(91,2%)	3(8,8%)	0	0	0	34
Tổng	209 (95%)	10(5%)				219

Nhận xét:

Độc tính thần kinh trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ thấp 5%, tất cả đều là độ 1.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN UTĐT DI CĂN KHÔNG CÒN KHẢ NĂNG PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN.

4.1.1. Tuổi, giới

Quần thể nghiên cứu của chúng tôi có số lượng bệnh nhân ở lứa tuổi từ 40 - 65 chiếm tỷ lệ cao nhất (67%), lứa tuổi dưới 40 chiếm tỷ lệ thấp nhất (20,5%). Tỷ lệ bệnh nhân từ 40-65 tuổi cũng tương tự với quần thể nghiên cứu của Vi Trần Doanh (2005) là 55,7%, của Nguyễn Văn Hiếu (2016) là 50,6% [77],[79]. Tác giả Nguyễn Thị Hằng (2016) cũng ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân trên 40 tuổi chiếm 87% [81].

Tuổi trung bình của các bệnh nhân ung thư đại tràng di căn trong nghiên cứu chúng tôi là 52,9 tuổi, nhỏ nhất là 25 tuổi và lớn nhất là 70 tuổi. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả trước đó như Vi Trần Doanh là 54,06 tuổi, của Nguyễn Văn Hiếu là 55,06 tuổi, của Nguyễn Thị Hằng là 55,6 tuổi, của Trịnh Hồng Sơn là 56 tuổi [77], [79], [81], [82].

Tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 66,7% nhiều hơn so với số bệnh nhân nữ là 33,3%; tỷ lệ nam /nữ là 2/1. Tỷ lệ nam /nữ này cao hơn so với tỷ lệ của một số tác giả khác như của Nguyễn Văn Hiếu là 1,33, của Nguyễn Thu Hương là 1,43 nhưng tương đồng với kết quả của Nguyễn Thị Hằng là 1,89 [79], [70],[81].

4.1.2. Tiền sử bản thân và gia đình

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân UTĐTT có tiền sử mắc bệnh viêm đại tràng mạn tính chiếm 2,6%. Ngoài ra tỷ lệ bệnh nhân mắc các bệnh polyp đại tràng cũng chiếm tỷ lệ cao là 10,3%.

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có 1 trường hợp (2,6%) có cha mẹ mắc ung thư đại trực tràng. Những người là con/cháu của bệnh nhân ung thư đại trực tràng có nguy cơ mắc ung thư đại trực tràng cao gấp 2 lần người bình thường. Nguy cơ này tăng lên 9 lần nếu bệnh nhân ung thư đại trực tràng ở thể hệ trước được phát hiện trước 50 tuổi [84].

4.1.3. Lý do vào viện:

Đau bụng là lí do vào viện hay gặp nhất (61,5%).

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hiếu cũng có 50,6% số bệnh nhân đau bụng [79]. Trần Thắng nghiên cứu trên 137 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II-III cũng có đến 81,7% số trường hợp đi khám do đau bụng. Tác giả cũng nhận định đây là triệu chứng phổ biến nhất trong bệnh lý này. Triệu chứng này thường có sớm nhưng có một tỷ lệ không nhỏ bị bệnh nhân bỏ qua, không chú ý vì triệu chứng này cũng hay gặp trong những bệnh lý đại tràng không phải ung thư [85].

Trong những trường hợp giai đoạn muộn, đau bụng thường liên quan tới bán tắc ruột, tắc một hoặc do u xâm lấn tổ chức xung quanh, do thủng gây viêm phúc mạc, tổn thương lan tràn ổ phúc mạc. Đây cũng là triệu chứng được xác định là lý do vào viện phổ biến nhất trong nghiên cứu của một số tác giả khác về ung thư đại tràng di căn: Vi Trần Doanh 83,7% [77], Nguyễn Thu Hương 44,1% [70].

4.1.4. Thời gian đến viện từ khi có triệu chứng đầu tiên:

Có tới 41% số bệnh nhân đến viện sau 3 tháng kể từ khi có triệu chứng đầu tiên.

Nghiên cứu của Vi Trần Doanh cũng cho thấy có tới 46,5% số bệnh nhân đến viện sau 6 tháng kể từ khi có triệu chứng đầu tiên [77]. Tỷ lệ này của Nguyễn Thu Hương là 50,5%, của Nguyễn Thị Hằng là 45,3% [70],[81].

Như vậy, không chỉ riêng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi mà phần lớn bệnh nhân trong các nghiên cứu trên giai đoạn di căn đều đến khám chậm đáng kể sau khi có triệu chứng đầu tiên. Đây là do trình độ hiểu biết của người dân về bệnh ung thư đại tràng còn hạn chế, đồng thời cũng cho thấy kiến thức về ung thư đại tràng của cán bộ y tế tuyến cơ sở, cán bộ y tế không thuộc chuyên ngành ung thư còn thấp.

4.1.5. Triệu chứng cơ năng:

- *Đại tiện phân có máu:* gặp ở 25,6% số bệnh nhân nghiên cứu.

Trong y văn, dấu hiệu này xuất hiện với tỷ lệ khoảng 40% số bệnh nhân ung thư đại tràng [86]. Đây là triệu chứng quan trọng báo hiệu ung thư đại tràng. Bệnh nhân có thể đi ngoài ra máu đỏ tươi hoặc máu lợt như máu cá khi ở đại tràng trái, phân đen, màu bã cà phê khi ở đại tràng phải, có mùi rất hôi. Dấu hiệu đi ngoài ra máu có thể gặp trong một số bệnh lành tính khác, ví dụ như bệnh trĩ. Một trong những dấu hiệu gợi ý khả năng ung thư đại trực tràng đó là khoảng cách giữa các lần đi khám: khả năng ung thư càng cao nếu khoảng cách này càng ngắn [86].

Tỷ lệ triệu chứng này của chúng tôi tương đương với tác giả Nguyễn Thị Hằng nghiên cứu 42 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn có 27,6% ỉa máu [81].

- *Dấu hiệu phân nhầy mũi :* gặp trong 12,8% số bệnh nhân nghiên cứu. Triệu chứng này cũng có thể báo hiệu ung thư, xuất hiện ở 6-29% bệnh nhân

ung thư đại trực tràng, trong khi chỉ 3-5% dân cư có triệu chứng này [87].

- *Rối loạn lưu thông ruột*: là biểu hiện của 30,8% số bệnh nhân nghiên cứu.

Nghiên cứu của các tác giả trong nước cũng có dấu hiệu rối loạn lưu thông ruột tương đối phổ biến.

Tỷ lệ này của Nguyễn Văn Hiếu là 61,9% và của Nguyễn Thị Hằng là 51,8% [79], [81].

Giá trị dự báo dương tính của triệu chứng thay đổi thói quen đại tiện là khoảng 3%. Trong số những người đi khám, giá trị dự báo dương tính của triệu chứng đi ngoài nhiều lần là 7%, của triệu chứng phân lỏng là 8%, trong khi đó giá trị dự báo dương tính của triệu chứng táo bón là 1,4% [90].

4.1.6. Triệu chứng toàn thân:

- *Thiếu máu*:

Triệu chứng này xuất hiện với tỷ lệ 46,2% số bệnh nhân nghiên cứu. Thiếu máu là hậu quả trực tiếp của chảy máu mạn tính từ khối u. Kiểu thiếu máu thường gặp là thiếu máu thiếu sắt mạn tính hồng cầu nhỏ nhược sắc. Mức độ chảy máu tiềm ẩn phụ thuộc vị trí khối u nguyên phát chứ không phụ thuộc giai đoạn. Thông thường, khối u vùng manh tràng hoặc đại tràng lên có mức độ chảy máu cao gấp 4 lần khối u ở các vị trí khác (khoảng 9ml/ngày) [91].

Thiếu máu cũng là dấu hiệu thường gặp trong nghiên cứu của các tác giả khác: Nguyễn Văn Hiếu 32,4% [79]. Nguyễn Thị Hằng: thiếu máu (33,3%) [81].

Theo y văn, dấu hiệu thiếu máu xuất hiện từ 11-57% ở các bệnh nhân ung thư đại trực tràng và dấu hiệu này thường gợi ý đến ung thư đại tràng phải [92].

Các nghiên cứu sử dụng các giá trị Hemoglobin (Hb) khác nhau làm giá trị cut-off để chẩn đoán. Hướng dẫn chẩn đoán của Hoàng gia Anh cho rằng giá trị chẩn đoán dương tính của Hb (Hb <7mm/l ở nữ và 8,5 mmol/l ở nam) là 14% khi chẩn đoán ung thư đại trực tràng ở người lớn có dấu hiệu thiếu máu [93].

- *Toàn trạng chung (PS: Performance status)*

Có 17,9% số bệnh nhân toàn trạng PS0 và 82,1% toàn trạng PS1. Không có bệnh nhân nào PS 2.

Sự phân bố toàn trạng chung của các tác giả khác là tương tự và lần lượt là:

Nguyễn Văn Hiếu: có 97,1% số bệnh nhân toàn trạng PS 0-1 [78].

Nguyễn Thu Hương: có 79,4% số bệnh nhân có thể trạng (PS) 0-1, 20,6% có PS 2 [70].

- *Gầy sút cân:*

Gầy sút cân gặp ở 46,2% số bệnh nhân nghiên cứu.

Gầy sút cũng là dấu hiệu thường gặp ở các tác giả khác.

Nguyễn Văn Hiếu (2016) nghiên cứu 34 bệnh nhân ung thư đại trực tràng có 40,1% sút cân [78].

Nguyễn Thị Hằng có tỷ lệ này 38,1% [79].

Nguyễn Quang Thái nghiên cứu 211 bệnh nhân ung thư đại tràng có 63,35% gầy sút cân [18].

Vi Trần Doanh nghiên cứu 411 bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại bệnh viện K thấy có 37,5% gây sút cân [77].

Ở các nghiên cứu nước ngoài, tỷ lệ sút cân là 18,9% của tác giả Hye Young Koo [95].

Hiện nay đa số các tài liệu thường lấy mức sút cân 5% trọng lượng cơ thể trong vòng 6-12 tháng là mức sút cân có ý nghĩa trên lâm sàng. Trong ung thư đại trực tràng và một số bệnh lý viêm đại tràng mạn tính, bệnh nhân thường sút cân mức độ đáng kể nhưng sút cân thường xuất hiện muộn: trung bình là 27 tuần. Majumdar và cộng sự nghiên cứu trên 194 bệnh nhân ung thư đại trực tràng thấy rằng 39% có sút cân. Dấu hiệu này có xu hướng liên quan tới ung thư đại tràng phải (46%) hơn là đại tràng trái (34%). Selvachandra và cộng sự đã rút ra giá trị dự báo dương tính của triệu chứng sút cân là 9,4% trong nhóm bệnh nhân đi khám bác sỹ chuyên khoa tiêu hóa. Trong quần thể dân cư nói chung, giá trị này thì thấp hơn nhiều: 1,2% [96].

Trong quần thể dân cư nói chung, khi có thêm ỉa máu, giá trị dự báo dương tính của sút cân tăng lên 4,7%, có thêm tiêu chảy thì giá trị này là 3,1% và táo bón thì tăng lên 3% [97].

4.1.7. Triệu chứng thực thể:

- *Tắc ruột:*

Xuất hiện với tỷ lệ 43,6% trong quần thể nghiên cứu

Các nghiên cứu trong nước cũng có tỷ lệ tắc ruột tương đương với chúng tôi:

Nguyễn Thị Hằng: tỷ lệ này là 51,9% [79]

Vi Trần Doanh: tỷ lệ này là 36,7% [77].

Trước đây, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng tỷ lệ tắc ruột của ung thư đại tràng di căn phụ thuộc vào tuổi. Nhóm bệnh nhân <40 và > 80 tuổi có nguy cơ tắc ruột cao hơn [98]. Gần đây, một số nghiên cứu đã có kết quả không tương đồng với nhận định đó. Ví dụ như nghiên cứu của Weichen, có lẽ là do cỡ mẫu của các nghiên cứu khác nhau và do vậy cần thêm nhiều nghiên cứu khác về vấn đề này và một phân tích gộp để tăng giá trị khoa học cho các kết luận [99].

- *Sờ thấy u bụng:*

Có 20,5% bệnh nhân sờ thấy u bụng.

Nguyễn Thị Hằng: sờ thấy u (33,3%) là triệu chứng thực thể hay gặp nhất của ung thư đại tràng [79].

Một nghiên cứu tại Anh cho thấy khoảng 4-6% số bệnh nhân ung thư đại trực tràng nằm viện có dấu hiệu sờ thấy u bụng. Người bệnh được khuyến cáo rằng, khi tự sờ thấy một khối trên thành bụng thì nên đi khám bác sỹ chuyên khoa càng sớm càng tốt [100].

Giá trị dự báo dương tính của dấu hiệu sờ thấy u bụng dao động từ 16-41% [100].

4.1.8. Đặc điểm cận lâm sàng của UTĐT di căn không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn

- *Phân bố theo vị trí ung thư nguyên phát*

Quần thể nghiên cứu của chúng tôi có ung thư đại tràng trái chiếm tỷ lệ cao nhất 61,5%. Trong đó ung thư đại tràng sigma chiếm tỷ lệ cao nhất (41%). Phân bố về vị trí u nguyên phát của nghiên cứu chúng tôi tương đồng với tác giả Nguyễn Thị Hằng với tỷ lệ ung thư đại tràng trái 54,8% trong đó ung thư đại tràng sigma chiếm 40,5% [81].

Tỷ lệ này có khác biệt so với quần thể nghiên cứu của Nguyễn Văn Hiếu và cộng sự. Theo tác giả này thì tỷ lệ ung thư đại tràng xuống cao nhất (57,3%), sau đó đến đại tràng sigma (12,7%) [79]. Sự khác nhau về tỷ lệ ung thư đại trực tràng theo vị trí nguyên phát tùy thuộc vào từng quần thể nghiên cứu ở các địa điểm khác nhau và giai đoạn khác nhau.

- Vị trí/cơ quan di căn xa của UTĐT di căn

Do đặc điểm giải phẫu, tĩnh mạch của toàn bộ đại tràng và trực tràng cao đổ vào 2 tĩnh mạch: tĩnh mạch mạc treo tràng trên và tĩnh mạch mạc treo tràng dưới rồi cuối cùng đều đổ về hệ tĩnh mạch cửa qua gan. Vì vậy gan là di căn hay gặp nhất: chiếm 64,1% số bệnh nhân. Vị trí di căn hay gặp thứ 2 là hạch sau phúc mạc với tỷ lệ 30,8%. Các tác giả khác đều có chung nhận định là tỷ lệ di căn gan cao hơn nhiều so với các vị trí khác. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hiếu có 70% di căn gan; 32,7% di căn phúc mạc, 10,9% di căn mạc nối lớn [79].

Các vị trí/cơ quan di căn thường gặp theo thứ tự: gan (64,1%), hạch sau phúc mạc (30,8%), phúc mạc (25,6%), phổi (17,9%), buồng trứng (2,6%).

Một số nghiên cứu gần đây đã gợi ý rằng: vị trí di căn của ung thư đại trực tràng có liên quan tới phân nhóm mô bệnh học. Trong đó, di căn phúc mạc, buồng trứng và di căn nhiều vị trí hay gặp ở nhóm ung thư thể chế nhày và ung thư biểu mô tế bào nhẵn. Di căn một cơ quan, đặc biệt là di căn gan thường gặp ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến [108].

Sự khác nhau về hình thái di căn giữa ung thư đại tràng và ung thư trực tràng đã được ghi nhận từ lâu. Mặc dù cả hai ung thư này đều hay di căn gan nhưng ung thư đại tràng thường di căn các cơ quan trong ổ bụng nhiều hơn, trong khi đó ung thư trực tràng thường di căn các cơ quan ngoài ổ bụng, như là phổi và não [108].

Dẫn lưu máu tĩnh mạch của đại tràng và trực tràng cao là qua hệ cửa đổ về gan, đây là một cơ sở giải phẫu mà các tác giả lý giải tại sao ung thư đại tràng thường di căn gan. Trong khi đó đoạn trực tràng giữa và thấp được dẫn lưu máu bằng hệ chủ đổ về tim phải, dẫn đến tỷ lệ di căn phổi của ung thư trực tràng cao hơn đại tràng.

Ung thư đại tràng cũng có thể di căn phổi bằng con đường lan tràn tế bào ung thư từ các tổn thương di căn gan hoặc qua hệ bạch huyết. Trong 7 trường hợp di căn phổi của nghiên cứu này thì có tới 5 trường hợp có di căn gan kèm theo. Nhiều trường hợp, ung thư đại tràng di căn phổi nhưng không có tổn thương di căn gan. Matias và cộng sự lý giải rằng có thể lúc đó các tế bào ung thư di căn tới gan ẩn mình ở dạng ngủ hoặc đã bị hệ miễn dịch của cơ thể tiêu diệt vì gan là một cơ quan có hệ miễn dịch rất tốt [108].

Matias cho rằng, di căn phổi của ung thư đại tràng xuất hiện muộn, do đặc điểm tiến triển tại phổi chậm, phải mất một thời gian mới xuất hiện. Do đó, tổn thương di căn gan thường xuất hiện sớm hơn. Matias cũng cho rằng phổi là một chặng di căn làm cơ sở để phát tán tế bào ung thư đi xa hơn, như là não và xương [108].

- Đặc điểm u trên nội soi đại tràng

Tỷ lệ bệnh nhân có kích thước u chiếm toàn bộ chu vi lòng ruột chiếm tỷ lệ cao nhất với 86,36%.

Nguyễn Văn Hiếu có tỷ lệ u chiếm toàn bộ lòng ruột là 75,8% [79].

Hầu hết các tác giả trong và ngoài nước cho rằng kích thước u là yếu tố tiên lượng của ung thư đại trực tràng. Theo Vi Trần Doanh, u chiếm toàn bộ chu vi lòng đại trực tràng chiếm 38,1% và có nguy cơ di căn xa cao gấp 1,82 lần [77].

Ahmet nghiên cứu 439 bệnh nhân ung thư đại trực tràng và rút ra kết luận: kích thước u theo chiều ngang là một yếu tố tiên lượng quan trọng. U càng to thì khả năng xâm lấn càng mạnh. Kích thước u giai đoạn Duke C1 bé hơn kích thước u giai đoạn Duke C2. Kích thước u còn liên quan tới mức độ biệt hóa của tế bào u. Những tế bào u kém biệt hóa thường có kích thước u lớn. Kích thước u cũng liên quan tới vị trí u. Thông thường những u đại tràng lớn thường nằm bên phải. Bên cạnh đó, kích thước u còn liên quan tới mức độ di căn hạch. Những khối u kích thước lớn (trên 4,5 cm) thường có tỷ lệ hạch di căn cao hơn u kích thước bé. Ahmet cũng nhận thấy rằng kích thước u lớn (trên 4,5 cm) có khả năng di căn xa cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những u dưới 4,5 cm. Mặc dù tác giả này chưa tìm thấy được mối liên hệ giữa kích thước u và tỷ lệ tái phát tại chỗ sau phẫu thuật triệt căn nhưng ông đã phát hiện ra rằng những u lớn có tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 5 năm thấp hơn những u có kích thước bé [119].

Về hình dạng đại thể của u theo nội soi, gặp nhiều nhất là thể sùi (72,72%). Kết quả này cũng tương tự với một số tác giả trước đó. Theo Nguyễn Văn Hiếu, tỷ lệ ung thư thể sùi và sùi loét chiếm 81% [79].

- Mức xâm lấn thành ruột

Chúng tôi nhận thấy trên những bệnh nhân UTĐT giai đoạn IV, giai đoạn của khối u cũng thường muộn với tỷ lệ T4 chiếm cao nhất (89,7%). Nguyễn Văn Hiếu cũng ghi nhận tỷ lệ T4 là cao nhất (51,8%) [79].

Các nghiên cứu trong nước nhận thấy sự xâm lấn của u nguyên phát qua các lớp của thành ruột là một yếu tố tiên lượng quan trọng. Theo Vi Trần Doanh khi khối u đã xâm lấn mô xung quanh thì nguy cơ di căn xa cao gấp 3,22 lần u chưa xâm lấn [77].

Một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài đã ghi nhận sự liên quan giữa mức độ xâm lấn u với di căn hạch và di căn xa. Wong và cộng sự đã phát hiện ra rằng mức độ sâu của sự xâm lấn u là một yếu tố tiên lượng quan trọng dự báo khả năng có hay không có di căn hạch và di căn xa [120]. Họ đã chứng minh được rằng mức độ xâm lấn u liên quan với di căn hạch, tỉ lệ xâm nhập tĩnh mạch ngoài thành ruột của tế bào u, mức độ biệt hóa kém và di căn xa. Hơn thế nữa, trong nhóm bệnh nhân có di căn hạch và di căn xa thì mức độ xâm lấn u ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến thời gian sống thêm toàn bộ.

Khi nghiên cứu sâu hơn nhóm bệnh nhân u T3, Hong đã phân nhóm bệnh nhân này thành 4 nhóm nhỏ hơn dựa vào mức độ xâm lấn của u tính từ bờ ngoài lớp cơ. U T3a được định nghĩa là khi mức độ xâm lấn này < 1 mm, T3b từ 1-5 mm, T3c từ 5-15 mm và T3d là > 15 mm. Ông đã nhận thấy có sự liên quan giữa mức độ xâm lấn này với các yếu tố khác, bao gồm di căn hạch và di căn xa, nhưng mức độ liên quan không quá chặt chẽ. Điều đó gợi ý rằng có sự tồn tại của một số yếu tố tiên lượng khác nữa. Cho tới nay, ngày càng nhiều các nghiên cứu đã chỉ ra vai trò tiên lượng mức độ lan tràn các tế bào u của các dấu ấn sinh học (molecular marker). Các u T4 cũng được phân chia thành T4a và T4b vì khác nhau về nguy cơ di căn hạch và di căn xa [121].

- Nồng độ CEA trước điều trị

Kháng nguyên ung thư biểu mô phôi (CEA) đã được nhiều nghiên cứu khẳng định là một yếu tố quyết định tiên lượng và theo dõi sau điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ CEA trung bình trước điều trị là 106,62.

Các nghiên cứu khác trong y văn cũng chỉ ra mối liên quan giữa nồng độ CEA với tỷ lệ di căn xa:

Nghiên cứu của Nguyễn Quang Thái cho thấy mức CEA tăng trên 10ng/ml có tỷ lệ di căn xa tăng cao rõ rệt 40,8% so với 20,3% ở nhóm CEA < 10ng/ml và khuynh hướng CEA trước mổ càng cao thì giai đoạn càng muộn [18].

Theo Vi Trần Doanh, nồng độ CEA > 10 ng/ml có nguy cơ di căn cao gấp 3,54 lần [77].

Trong ung thư đại trực tràng, ngoài mức độ di căn hạch và di căn xa còn có một số yếu tố khác ảnh hưởng đến chỉ số CEA. Trong nghiên cứu này, nồng độ CEA của nhóm ung thư biểu mô tuyến chế nhày có xu hướng thấp hơn ung thư biểu mô tuyến (45,62 ng/ml so với 137,12 ng/ml), tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Một vài nghiên cứu khác cũng đã chỉ ra rằng những bệnh nhân ung thư đại trực tràng độ mô học biệt hóa cao có tỷ lệ nồng độ CEA trên tổng số gam protein huyết thanh cao hơn độ mô học biệt hóa vừa và kém. Giá trị này ở mức độ biệt hóa cao, vừa và kém lần lượt là 18; 5,5 và 2,2 $\mu\text{g/g}$ protein [122].

Gan là nơi chuyển hóa chính của CEA. Đầu tiên, CEA sẽ được hấp thu vào tế bào Kupffer và bị loại bỏ gốc acid Sialic. Sau đó phân tử CEA thiếu acid Sialic này sẽ được hấp thu vào tế bào biểu mô gan và bắt đầu giáng hóa. Một vài bệnh lý về gan như là viêm gan sẽ làm ảnh hưởng quá trình chuyển hóa này và tăng nồng độ CEA trong máu [122].

Tình trạng hút thuốc lá thường làm tăng gấp đôi chỉ số CEA. Trong một nghiên cứu trên 700 người tình nguyện khỏe mạnh, chỉ số CEA trung bình ở người hút thuốc lá là 6,2 $\mu\text{g/L}$ trong khi ở người không hút thuốc lá là 3,4 $\mu\text{g/L}$ [122].

- *Thể mô bệnh học*

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa là thể hay gặp nhất (66,67%) sau đó đến ung thư biểu mô tuyến nhày

(33,33%). Số liệu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của các tác giả khác. Theo Nguyễn Văn Hiếu, 79,6% là ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa; 17,3% ung thư biểu mô tuyến chế nhày [79].

Gần đây, giới khoa học đã phát hiện ra rằng phân nhóm mô bệnh học ảnh hưởng quan trọng tới hình thái di căn của ung thư đại trực tràng. Huger ghi nhận nhóm ung thư biểu mô tuyến chế nhày và ung thư biểu mô tế bào nhân có khả năng di căn nhiều vị trí cao hơn đáng kể so với nhóm ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao và vừa. Tác giả nhận thấy rằng trong nhóm ung thư biểu mô tuyến chế nhày thì tỷ lệ di căn phúc mạc cũng cao hơn. Điều này cũng được báo cáo trong các nghiên cứu trước với tỷ lệ từ 22% - 45%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong 13 trường hợp ung thư biểu mô tuyến chế nhày có tới 8 trường hợp di căn phúc mạc, chiếm 61,53% cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê khi so với nhóm ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa (7,7%).

Bên cạnh đó, khi có di căn phúc mạc thì cũng làm tăng nguy cơ di căn buồng trứng. Cơ chế để lý giải sự khác biệt về hình thái di căn giữa các phân nhóm mô bệnh học chưa thực sự rõ ràng. Có một vài giả thuyết được chấp nhận. Giả thuyết đầu tiên là sự khác nhau về đặc điểm sinh học phân tử giữa các phân nhóm mô bệnh học đã tạo nên những nhóm tế bào có biểu hiện khác nhau về mức độ ác tính. Các tác giả cũng cho rằng thể chế nhày tiết ra lớp chất nhày, cho phép các tế bào ung thư di chuyển dễ dàng hơn trên bề mặt phúc mạc. Hơn thế nữa, chính lớp chất nhày này cũng tạo điều kiện cho các tế bào ung thư dễ dàng được hấp thu vào các hạch bạch huyết, làm tiền đề cho sự lan tràn toàn bộ cơ thể qua đường bạch huyết [108].

- *Tình trạng đột biến gen KRAS và NRAS*

Tỷ lệ đột biến gen *KRAS* của chúng tôi là 35,9%, chưa phát hiện bệnh nhân nào có đột biến gen *NRAS*. Tỷ lệ này phù hợp với tình hình đột biến

được báo cáo trong y văn, với 30-50% bệnh nhân ung thư đại trực tràng có đột biến KRAS và chỉ một tỷ lệ nhỏ, dưới 10%, có đột biến NRAS [14].

- *Tình trạng đột biến gen KRAS và vị trí khối u*

Trong nghiên cứu này chúng tôi không quan sát thấy mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen KRAS với vị trí khối u.

Samowitz là tác giả đầu tiên nêu lên mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen KRAS với vị trí trái phải của khối u. Ông lấy môc đại tràng góc lách chia khung đại tràng làm hai nửa trái và phải. Khi nghiên cứu 1413 trường hợp ung thư đại trực tràng, ông đã nhận thấy các khối u đại tràng bên phải có tỷ lệ đột biến gen KRAS cao hơn hẳn so với các khối u bên trái (29,1% so với 20,5%, $p < 0,05$) [109].

Cuộc tranh luận trở nên sôi nổi khi có rất nhiều nghiên cứu sau đó đưa ra kết quả trái ngược.

Akman, năm 2016, lại nhận thấy rằng chính các khối u bên phải thường không đột biến gen KRAS [110].

Nhiều nghiên cứu khác phủ nhận sự phụ thuộc của tình trạng đột biến gen KRAS vào vị trí trái phải của khối u:

Nhóm các nhà khoa học do tác giả Andreyev đứng đầu khẳng định sự độc lập của tình trạng đột biến gen KRAS với vị trí trái phải của khối u đại tràng qua một nghiên cứu 3439 bệnh nhân [111].

Tác giả Feng cũng phủ nhận sự phụ thuộc của tình trạng đột biến gen KRAS vào vị trí trái phải của khối u đại tràng dựa vào một nghiên cứu trên 206 bệnh nhân [112].

Một nghiên cứu của tác giả người Anh, Phipps, trên 1989 bệnh nhân ung thư đại trực tràng, cũng không tìm được mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen KRAS với vị trí trái phải của khối u [113].

Tác giả Huang cũng đồng tình với nhận xét đó trong một nghiên cứu công bố cùng năm 2013 trên 205 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn. Trong nghiên cứu này, ông cũng không tìm thấy mối liên hệ giữa tình trạng biểu hiện quá mức thụ thể EGFR với vị trí trái phải của khối u đại tràng [114].

Nghiên cứu của chúng tôi nằm trong nhóm các nghiên cứu phủ nhận mối liên quan trên.

- *Mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen KRAS và mô bệnh học*

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen và các thể mô bệnh học.

Mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen và mô bệnh học được nêu lên lần đầu tiên bởi Banza trong một nghiên cứu công bố năm 2002. Trong nghiên cứu của mình Banza đã tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen KRAS và loại biểu mô tuyến chế nhày [115].

Sau công bố này, nhiều tác giả khác cũng nghiên cứu về vấn đề này. Tuy nhiên, một lượng lớn các công trình nghiên cứu đã phủ nhận mối liên quan này, xin trích dẫn 3 nghiên cứu gần đây nhất:

Năm 2013, tác giả Huang, trong nghiên cứu trên 205 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn đã không tìm thấy bất cứ mối liên hệ nào giữa tình trạng đột biến gen KRAS với tuổi trung bình bệnh nhân, giới tính và thể mô bệnh học [114].

Năm 2014, tác giả Morris, cũng không tìm được mối liên hệ này sau khi nghiên cứu 484 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn [116].

Gần đây nhất vào năm 2016, tác giả Hu, công bố trên tạp chí Medicine kết quả một nghiên cứu trên 551 bệnh nhân ung thư đại trực tràng, trong đó ông không tìm thấy bất cứ mối liên hệ nào giữa tình trạng đột biến KRAS với loại mô bệnh học, độ mô học, kích thước u cũng như tình trạng di căn hạch [117].

4.2. KẾT QUẢ VÀ ĐỘC TÍNH CỦA PHÁC ĐỒ FOLFOXIRI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRÀNG DI CĂN

4.2.1. Tỷ lệ đáp ứng

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của nghiên cứu này là 82% sau 3 chu kỳ. Trong đó 5,1% đáp ứng hoàn toàn, 76,9% đáp ứng một phần, 12,8% bệnh ổn định bệnh và 5,1% bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 94,8%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, hoàn toàn, một phần và kiểm soát bệnh sau 6 chu kỳ điều trị lần lượt là 79,4%-5,9%-73,5%-91,2%.

Tỷ lệ đáp ứng của các phác đồ hai thuốc trong các nghiên cứu trong và ngoài nước

Ba nghiên cứu trong nước thời gian gần đây trên đối tượng ung thư đại trực tràng di căn, bằng các phác đồ khác nhau, cho kết quả tỷ lệ đáp ứng như sau:

Nguyễn Thu Hương, nghiên cứu hiệu quả phác đồ FOLFOX4 trên 34 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 41,2%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 76,5% [70].

Trần Xuân Vĩnh, nghiên cứu hiệu quả phác đồ FOLFIRI trên 48 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 12,6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 59,8% [122].

Nguyễn Văn Tú, nghiên cứu hiệu quả phác đồ XELOX trên 64 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, kết quả tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 46,9%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 77% [72].

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng nói chung và tỷ lệ đáp ứng một phần, tỷ lệ kiểm soát bệnh cao hơn các nghiên cứu phác đồ hai thuốc (FOLFOX/FOLFIRI/XELOX) kể trên.

Hai nghiên cứu của các tác giả nước ngoài đã chứng minh sự vượt trội của phác đồ 3 thuốc FOLFOXIRI so với phác đồ 2 thuốc FOLFIRI.

Falcone, năm 2007, trong một nghiên cứu pha III, trên 244 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV được chia thành 2 nhóm: nhóm 1 được điều trị bằng phác đồ FOLFOXIRI, nhóm 2 được điều trị bằng phác đồ FOLFIRI. Kết quả cho thấy nhóm 1 có tỉ lệ đáp ứng chung là 60% trong đó 8% đáp ứng hoàn toàn và 58% đáp ứng một phần, cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với những tỉ lệ tương ứng trong nhóm 2 là 34%, 6% và 35% [52].

Azmy, năm 2012, cũng trong một nghiên cứu tương tự, trên 60 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV. Kết quả của nghiên cứu này cũng ghi nhận tỷ lệ đáp ứng chung của nhóm 1 cao hơn nhóm 2 một cách có ý nghĩa thống kê (60% vs 33%, $p=0,007$) [53].

Tỷ lệ đáp ứng của các phác đồ hai thuốc kết hợp với thuốc điều trị sinh học

- Các nghiên cứu về phác đồ kết hợp thuốc kháng tăng sinh mạch (Anti-angiogenesis) với hóa chất có tỷ lệ đáp ứng như sau:

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hiếu và cộng sự, phác đồ Avastin-FOLFOX trên 34 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn đã cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 57,1% [79].

Hochster và cộng sự báo cáo kết quả nghiên cứu TREE đánh giá sự an toàn và hiệu quả của phác đồ hóa chất có chứa Oxaliplatin trong điều trị bước 1 cho UTĐTT di căn gồm các phác đồ FOLFOX, bFOL, CapeOx có kết hợp thêm Bevacizumab vào các phác đồ ở nhánh 2. Kết quả tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở nhánh 2 tương ứng là 52%, 39%, 46% [123].

Fuchs và cộng sự thực hiện nghiên cứu BICC-C đánh giá hiệu quả phác đồ FOLFIRI và mIFL khi thêm Bevacizumab thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 58% và 53% [124].

Guan và cộng sự công bố kết quả trong thử nghiệm pha III ARTIST cho thấy phác đồ mIFL phối hợp Bevacizumab điều trị cho nhóm bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn có tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 93,6%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 35.3%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 2.9%, và tỷ lệ đáp ứng một phần là 32.4% [125].

Nghiên cứu phân tích gộp từ 7 thử nghiệm lâm sàng của Hurwitz và cộng sự ghi nhận việc bổ sung Bevacizumab cùng với phác đồ hóa trị làm tăng tỷ lệ đáp ứng toàn bộ lên 39% [129].

- Các nghiên cứu về phác đồ kết hợp thuốc kháng thụ thể yếu tố phát triển biểu mô người (Epidermal grow factor receptor: EGFR) với hóa chất có tỷ lệ đáp ứng như sau:

Nghiên cứu CRYSTAL trên 1198 bệnh nhân UTĐT được điều trị ngay bước 1 bằng FOLFIRI kết hợp hoặc không với Cetuximab. Trong nhóm không đột biến gen KRAS, Cetuximab-FOLFIRI đã cho tỷ lệ đáp ứng là 57% [65],[66].

Nghiên cứu OPUS, với các bệnh nhân không đột biến KRAS, Cetuximab khi kết hợp với FOLFOX4 đã cho tỷ lệ đáp ứng là 61% [67].

+ Panitumumab: Trong nghiên cứu PRIME . Panitumumab khi kết hợp với FOLFOX4 cũng đã cho tỷ lệ đáp ứng là 55% [68].

Sau khi tham khảo kết quả các nghiên cứu trên, có thể nhận thấy rằng quần thể nghiên cứu của chúng tôi được điều trị bằng phác đồ FOLFOXIRI có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ không thấp hơn so với các phác đồ hai thuốc kết hợp với

các thuốc sinh học. Trong khi đó, chi phí điều trị của phác đồ FOLFOXIRI lại thấp hơn nhiều so với các phác đồ sử dụng các thuốc điều trị sinh học. Vậy trong hoàn cảnh kinh tế thấp của đại bộ phận các bệnh nhân ung thư Việt Nam, chúng ta có thể lựa chọn một phác đồ hiệu quả mà phù hợp với điều kiện kinh tế của nhiều người bệnh.

Tỷ lệ đáp ứng của các phác đồ FOLFOXIRI trong các nghiên cứu khác

Tác giả đầu tiên trên thế giới nghiên cứu về phác đồ FOLFOXIRI trong ung thư đại trực tràng di căn là Falcone. Năm 2002, ông điều trị cho 39 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV bằng Irinotecan 175 mg/m², Oxaliplatin 100 mg/m² kết hợp với Leucovorin 200 mg/m² trong ngày 1 và 5FU 3800 mg/m² truyền liên tục trong ngày 2 ngày 3. Kết quả có 5 bệnh nhân (11,9%) đáp ứng hoàn toàn, 25 bệnh nhân (59,5%) đáp ứng một phần, tỉ lệ đáp ứng chung là 71,9% [6].

Cũng năm 2002 Souglakos báo cáo kết quả điều trị 31 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV bằng Irinotecan 150 mg/m² ngày 1, Oxaliplatin 65 mg/m² ngày 2, Leucovorin 200 mg/m² ngày và 5FU bolus 400 mg/m² ngay sau Leucovorin rồi truyền chậm liên tục 1200 mg/m² trong ngày 2 và ngày 3. Nhóm bệnh nhân của ông có hai (6,5%) đáp ứng hoàn toàn, 16 bệnh nhân (51,6%) đáp ứng một phần, tỉ lệ đáp ứng chung là 58,1%; 8 bệnh nhân (25,8%) bệnh ổn định và 5 bệnh nhân (16,1%) bệnh tiến triển [51].

Năm 2007, Falcone và cộng sự công bố kết quả nghiên cứu pha III, trên 244 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV được chia thành 2 nhóm: nhóm 1 được điều trị bằng phác đồ FOLFOXIRI với liều thấp hơn so với nghiên cứu pha II (Irinotecan 165 mg/m², Oxaliplatin 85 mg/m², 5FU 3200 mg/m² và Leucovorin giữ nguyên là 200 mg/m²), nhóm 2 được điều trị bằng phác đồ FOLFIRI. Kết quả cho thấy tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 60% trong đó 8%

đáp ứng hoàn toàn và 58% đáp ứng một phần cho nhóm 1. So sánh với những tỉ lệ tương ứng trong nhóm 2 là 34%, 6% và 35%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [52].

Azmy, năm 2012, công bố kết quả nghiên cứu pha II, trên 60 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV được chia thành 2 nhóm: nhóm 1 được điều trị bằng phác đồ FOLFOXIRI với liều Irinotecan cao hơn so với nghiên cứu của Falcone (180 mg/m² vs 165 mg/m²), các thuốc khác có liều tương tự nhau, nhóm 2 được điều trị bằng FOLFIRI. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ của nhóm 1 cao hơn nhóm 2 một cách có ý nghĩa thống kê (60% vs 33%, p= 0,007) [53].

So với các nghiên cứu của tác giả nước ngoài cùng về phác đồ FOLFOXIRI, có thể nói rằng quần thể nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng không thấp hơn.

Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và phần trăm liều hóa chất sử dụng

Phần trăm liều hóa chất sử dụng là tỷ lệ giữa liều hóa chất dùng cho bệnh nhân và liều chuẩn của phác đồ.

Goldie-Coldman đã gợi ý rằng lượng thuốc đưa vào cơ thể càng cao thì càng giảm bớt khả năng kháng thuốc của quần thể tế bào ung thư [130]. Tuy vậy, trong quá trình thực hành, đôi khi thầy thuốc phải giảm liều vì bệnh nhân không dung nạp được liều chuẩn của phác đồ.

Mối liên hệ giữa phần trăm liều Irinotecan trong phác đồ FOLFIRI và phần trăm liều Oxaliplatin trong phác đồ mFOLFOX6 với tỷ lệ đáp ứng đã được một số tác giả báo cáo.

Nakayama và cộng sự đã nghiên cứu 30 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn sử dụng phác đồ mFOLFOX6 và 36 bệnh nhân sử dụng phác đồ FOLFIRI. Liều trung bình của Irinotecan trong quần thể nghiên cứu là 80%,

trong khi đó liều trung bình của Oxaliplatin là 79%. Tác giả nhận thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của nhóm bệnh nhân sử dụng liều Irinotecan nhỏ hơn 80% liều chuẩn thấp hơn một cách có nghĩa thống kê so với nhóm dùng liều thuốc này trên 80% liều chuẩn (5,9% so với 64,7%, $p=0,001$). Tỷ lệ kiểm soát bệnh của hai nhóm này lần lượt là 41,2% và 100% ($p=0,003$). Khi phân tích việc sử dụng Oxaliplatin, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trong nhóm sử dụng Oxaliplatin dưới 79% liều chuẩn và trong nhóm trên 79% liều chuẩn lần lượt là 33,3% và 46,7% ($p=0,456$). Tỷ lệ kiểm soát bệnh của hai nhóm này lần lượt là 73,3% so với 100% ($p=0,032$). Từ kết quả nghiên cứu này, tác giả khuyến cáo nên cố gắng giữ nguyên liều Irinotecan và Oxaliplatin trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn [131].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần trăm liều hóa chất dùng trong nhóm đáp ứng hoàn toàn sau 3 chu kỳ là cao nhất (100%), giảm dần ở nhóm đáp ứng một phần là $90,65 \pm 2,49\%$, nhóm bệnh giữ nguyên $86,25 \pm 2,5\%$ và nhóm tiến triển bệnh $85,00 \pm 0,00\%$. Sự khác biệt của giá trị này giữa các nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Sau 6 chu kỳ truyền hóa chất, kết quả này một lần nữa được giữ nguyên và là minh chứng rõ ràng cho mối quan hệ giữa mức độ đáp ứng và phần trăm liều hóa chất sử dụng.

Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và thể mô bệnh học

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng ung thư đại tràng thể chế nhày hoặc tế bào nhẵn có mức độ đáp ứng hóa chất kém.

Negri và cộng sự đã nghiên cứu 135 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, được chia làm hai nhóm: nhóm 1 bao gồm 45 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến thể chế nhày và nhóm 2 là nhóm chứng gồm 90 bệnh nhân. Thể chế nhày là thể thường gặp thứ hai sau ung thư biểu mô tuyến, được định nghĩa là khi thể tích chất nhày ngoại bào chiếm trên 50% thể tích khối u. Kết quả cho

thấy ung thư thể chế nhày đáp ứng kém hơn với hóa trị có 5FU làm nền. Các phân tích đơn biến và đa biến đã chứng minh được rằng thể mô bệnh học là một yếu tố tiên đoán khả năng đáp ứng với 5FU. Hơn thế nữa, thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm ung thư thể chế nhày cũng ngắn hơn so với nhóm chúng. Để lý giải cho hiện tượng này, Negri đã phát hiện rằng ung thư thể chế nhày có tỷ lệ mất ổn định vi vệ tinh (microsatellite instability – MSI) cao hơn so với ung thư biểu mô tuyến. Các nghiên cứu trong ống nghiệm đã cho thấy các u MSI ít đáp ứng với 5FU hơn so với các u không mất ổn định vi vệ tinh. Hơn thế nữa, một nghiên cứu pha III năm 2012 đã chứng tỏ điều trị hóa chất hỗ trợ bằng 5FU đơn thuần không có hiệu quả với các u MSI. Khi xem xét cơ chế sinh ung thư của các bệnh nhân ung thư thể chế nhày người ta thấy rằng nhóm bệnh nhân này có tỷ lệ đột biến gen MUC2 và KRAS cao hơn nhóm ung thư biểu mô tuyến. Các u có đột biến MUC2 cũng được chứng minh là kháng với 5FU. Tuy nhiên những trường hợp đột biến MUC2 lại rất nhạy cảm với Methotrexate [132].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 13 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến chế nhày sau 3 chu kỳ điều trị có 6 bệnh nhân bệnh giữ nguyên hoặc tiến triển (46,1%) cao hơn nhiều so với tỷ lệ này ở nhóm ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa (3,84%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,011$. Sau 6 chu kỳ điều trị, trong số 9 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến chế nhày, không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn, chỉ có 4 bệnh nhân đáp ứng một phần (44,44%), 3 bệnh nhân bệnh giữ nguyên (33,33%), tỷ lệ kiểm soát bệnh là 22,22%. Các giá trị này thấp hơn so với các giá trị tương ứng của nhóm ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa 8%-84%-4%-96% với $p<0,05$.

Ung thư thể tế bào nhầy cũng được báo cáo là đáp ứng kém với điều trị hóa chất. Loại mô bệnh học này chỉ chiếm 1-2% ung thư đại trực tràng và được định nghĩa là khi có số lượng tế bào hình nhầy, hình thành khi lượng lớn

chất nhày nội bào đẩy lệch nhân về một phía bào tương, chiếm ít nhất 50% thể tích khối u. Ung thư thể tế bào nhân thường di căn phúc mạc với tỷ lệ 51% so với 20% của ung thư biểu mô tuyến. Di căn gan trong ung thư thể tế bào nhân chỉ chiếm 32%. Các đột biến KRAS gặp tới 53% các trường hợp ung thư thể tế bào nhân, đột biến *BRAF* cũng gặp tỷ lệ cao khoảng 30-33% và hiện tượng MSI là 24-40% các bệnh nhân ung thư đại trực tràng thể tế bào nhân. Chính đặc điểm sinh học và hình thái di căn khác biệt đã khiến cho nhóm ung thư thể tế bào nhân đáp ứng kém với điều trị hóa chất toàn thân. Thể mô bệnh học này cũng là một yếu tố tiên lượng xấu với thời gian sống thêm [133].

Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và vị trí/cơ quan di căn

Một vài nghiên cứu từ thập niên 90 thế kỷ trước đã gợi ý rằng, trong số các vị trí di căn thì di căn gan cho kết quả đáp ứng tốt nhất với điều trị hóa chất, trong khi đó di căn phúc mạc cho kết quả kém nhất [134].

Sang đầu thế kỷ 20, một số nghiên cứu khác được thiết kế để làm rõ hơn về vấn đề này. Trong số đó, nổi bật nhất là kết quả nghiên cứu của Assersohn và cộng sự, đăng tải năm 1999 trên tạp chí của Anh (British journal of cancer). Assersohn nghiên cứu trên gần 500 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn được điều trị bằng một số phác đồ hóa chất. Ông rút ra kết luận rằng: di căn gan là vị trí có đáp ứng cao nhất với hóa chất 40%. Hơn thế nữa, truyền 5FU liên tục có tỷ lệ đáp ứng cao hơn truyền 5FU kiểu bolus (truyền nhanh trong 20 phút). Thể trạng bệnh nhân và nồng độ Albumin cũng là một yếu tố dự đoán đáp ứng hóa chất của các tổn thương di căn gan [135].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổn thương di căn gan đáp ứng rất tốt với hóa chất, kích thước trung bình của tổn thương di căn gan trước điều trị là

66,84 ± 60,88 giảm đáng kể sau 3 chu kỳ còn 36,16 ± 31,43 và sau 6 chu kỳ còn 33,58 ± 28,14, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Assersohn ghi nhận tỷ lệ đáp ứng của các tổn thương di căn phổi là 20,8%. Trước đó, một số nghiên cứu đã cho thấy nồng độ enzym TS ở tổn thương di căn phổi (thymidylate synthase), là enzym bị 5FU ức chế cạnh tranh, cao hơn đáng kể so với các tổn thương di căn gan. Nồng độ của enzym này cũng được xem là một yếu tố dự đoán đáp ứng với 5FU. Điều đó lý giải phần nào tỷ lệ đáp ứng của các tổn thương di căn phổi thấp hơn tổn thương di căn gan [135].

Trong nghiên cứu này, kích thước trung bình của tổn thương di căn phổi trước điều trị là 22,71 ± 16,22 không khác biệt đáng kể so với sau 3 chu kỳ điều trị 19,86 ± 11,77 và sau 6 chu kỳ điều trị 23,29 ± 17,37, $p > 0,05$.

Di căn phúc mạc thường khó phát hiện bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh trước mổ, ngay cả với chụp PET/CT. Ở giai đoạn đầu, các tổn thương di căn phúc mạc thường nhỏ, nhưng phân tán rải rác nhiều nơi trong ổ bụng. Đây là lý do chính khiến hóa chất toàn thân khó tập trung nồng độ cao tại các tổn thương di căn. Hơn thế nữa ở giai đoạn này, các tổn thương di căn phúc mạc có tốc độ tiến triển chậm. Vì vậy, hóa chất toàn thân ít có hiệu quả. Khi phát hiện được bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thì tổn thương di căn thường lớn và phúc mạc thường co rút đóng bánh nên hạn chế khả năng khuếch tán, phân phối thuốc hóa chất vào tổ chức u. Điều này cũng hạn chế hiệu quả của hóa chất toàn thân ở giai đoạn sau. Di căn phúc mạc với đặc điểm là tích lũy dịch ổ bụng gây căng chướng và gây tắc ruột do các nhân di căn. Chính tình trạng căng chướng bụng và tình trạng tắc ruột là nguyên nhân chủ yếu cản trở việc ăn uống của bệnh nhân, một điều kiện tiên quyết để điều trị hóa chất. Bên cạnh đó, di căn phúc mạc thường liên quan tới thể mô bệnh

học chế nhày hoặc tế bào nhẵn, liên quan tới các đột biến kháng thuốc như đột biến gen *BRAF*. Do vậy, tình trạng di căn phức tạp hiện nay vẫn là vấn đề nan giải cho các nhà khoa học [136].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thước trung bình tổn thương phức tạp trước điều trị $45,90 \pm 34,45$ giảm đáng kể sau 3 chu kỳ điều trị $24,30 \pm 28,09$ với $p < 0,05$. Tuy nhiên, sau 6 chu kỳ điều trị thì kích thước này lại có xu hướng tăng lên tới mức tương đương như trước khi điều trị ($36,86 \pm 35,62$, $p > 0,05$).

Mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen KRAS và đáp ứng điều trị

Khi phân tích mức độ đáp ứng, chúng tôi không tìm được mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen *KRAS* với đáp ứng điều trị phác đồ FOLFOXIRI. Chúng tôi cũng không tìm được mối liên quan giữa hai dạng đột biến của gen *KRAS* trên codon 12 và codon 13 với mức độ đáp ứng điều trị sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ.

Tình trạng đột biến gen *KRAS* đã được nhiều nghiên cứu khẳng định là một yếu tố tiên đoán quan trọng của khả năng đáp ứng với các thuốc kháng EGFR (Cetuximab và Panitumumab).

Tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu đã không xác định được giá trị tiên đoán đáp ứng của đột biến gen *KRAS* với các phác đồ không có thuốc kháng EGFR.

Nghiên cứu của Sharma năm 2010, trên 181 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn được điều trị bằng phác đồ FOLFOX có hoặc không có kết hợp với Bevacizumab, đã phủ nhận ảnh hưởng của tình trạng đột biến gen *KRAS* lên khả năng đáp ứng điều trị [126]

Năm 2014, tác giả SOEDA cũng công bố kết quả nghiên cứu của mình trên tạp chí Molecular and Clinical Oncology được thực hiện trên 194 bệnh

nhân ung thư đại trực tràng di căn. Trong đó, ông cũng không tìm sự ảnh hưởng của tình trạng đột biến gen *KRAS* lên mức độ đáp ứng với phác đồ có Oxaliplatin làm nền hoặc phác đồ có Irinotecan làm nền [127]

Tác giả Beatrix cũng có kết luận tương tự với SOEDA trong nghiên cứu trên 1622 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn được điều trị bằng phác đồ hóa chất kết hợp với Bevacizumab. Toàn văn của nghiên cứu này được đăng trên tạp chí Tiêu hóa của Anh năm 2015 (BMC Gastroenterology) [128].

4.2.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình của quần thể nghiên cứu là $13,37 \pm 9$ tháng.

a. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của các nghiên cứu khác về FOLFOXIRI

Falcone, năm 2002, điều trị cho 39 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV bằng Irinotecan 175 mg/m², Oxaliplatin 100 mg/m² kết hợp với Leucovorin 200 mg/m² trong ngày 1 và 5FU 3800 mg/m² truyền liên tục trong ngày 2 ngày 3. Kết quả có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 10,4 tháng [6].

Một nghiên cứu pha II khác của Souglakos trên 31 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV điều trị bằng Irinotecan 150 mg/m² ngày 1, Oxaliplatin 65 mg/m² ngày 2, Leucovorin 200 mg/m² ngày và 5FU bolus 400 mg/m² ngay sau Leucovorin rồi truyền chậm liên tục 1200 mg/m² trong ngày 2 và ngày 3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 13 tháng [51].

Nghiên cứu của Falcone, năm 2007, trên 244 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV được chia thành 2 nhóm: nhóm thực nghiệm được điều trị bằng phác đồ FOLFOXIRI với liều thấp hơn so với nghiên cứu pha II (Irinotecan 165 mg/m², Oxaliplatin 85 mg/m², 5FU 3200 mg/m² và

Leucovorin giữ nguyên là 200 mg/m²), nhóm chứng được điều trị bằng phác đồ FOLFIRI. Kết quả cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm thực nghiệm cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (9,8 tháng so với 6,9 tháng, p=0,0006) [52].

Azmy, năm 2012, nghiên cứu trên 60 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV được chia thành 2 nhóm: nhóm 1 được điều trị bằng phác đồ FOLFOXIRI với liều Irinotecan cao hơn so với nghiên cứu của Falcone (180 mg/m² vs 165 mg/m²), các thuốc khác có liều tương tự nhau, nhóm 2 được điều trị bằng FOLFIRI. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm 1 cao hơn nhóm 2 một cách có ý nghĩa thống kê (10 tháng so với 7,5 tháng, p= 0,0099) [53].

Như vậy là so với các nghiên cứu nước ngoài sử dụng phác đồ tương tự, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của chúng tôi là tương đương .

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của các phác đồ hai thuốc

Tác giả Trần Xuân Vĩnh nghiên cứu 48 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn bằng phác đồ FOLFIRI có kết quả thời gian sống bệnh không tiến triển là 4,7 ±1,2 tháng [122].

Hai nghiên cứu pha III đã chứng minh được ưu thế của phác đồ FOLFOXIRI về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển so với phác đồ hai thuốc.

Falcone, năm 2007, thực hiện một nghiên cứu pha III, trên 244 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV được chia thành 2 nhóm: nhóm 1 được điều trị bằng phác đồ FOLFOXIRI, nhóm 2 được điều trị bằng phác đồ FOLFIRI. Kết quả cho thấy nhóm 1 có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm 2 (9,8 tháng so 6,9 tháng, p=0,0006) [52].

Azmy, năm 2012, cũng thiết kế một nghiên cứu tương tự, trên 60 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV. Kết quả của nghiên cứu này cũng ghi nhận thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm 1 dài hơn nhóm 2 một cách có ý nghĩa thống kê (10 tháng so với 7,5 tháng, $p=0,0099$) [53].

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của phác đồ hai thuốc kết hợp thuốc điều trị sinh học

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hiếu trên 34 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn bằng phác đồ FOLFOX-Avastin có thời gian sống bệnh không tiến triển là $6,9 \pm 4,8$ tháng [79].

Nghiên cứu pha 2 TREE-2 đánh giá hiệu quả Bevacizumab kết hợp hóa trị phác đồ có Oxaliplatin và FU cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm sử dụng Bevacizumab là 8,3-10,3 tháng [123].

Theo kết quả nghiên cứu BEAT, trong số 552 bệnh nhân điều trị Bevacizumab-FOLFOX, thời gian sống thêm không tiến triển bệnh là 11,3 tháng [136].

Trong nghiên cứu NO16966, Bevacizumab khi kết hợp với XELOX mang lại hiệu quả trên 346 bệnh nhân với thời gian sống thêm không tiến triển bệnh là 10,8 tháng [28].

Trong một nghiên cứu trên 813 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn điều trị bước 1 với phác đồ IFL có/không kết hợp Bevacizumab cho thấy nhóm được điều trị Bevacizumab cho thời gian tới khi bệnh tiến triển là 11 tháng.

Nghiên cứu BICC-C: lựa chọn bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn chưa điều trị được hóa trị phác đồ FOLFIRI, IFL hoặc XELIRI kết hợp Bevacizumab. Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian sống thêm không bệnh

tiến triển 11,2 tháng ở nhóm Bevacizumab – FOLFIRI và 8,3 tháng ở nhóm Bevacizumab - ILF [124].

Nghiên cứu CRYSTAL, 1198 bệnh nhân UTĐT được điều trị ngay bước 1 bằng FOLFIRI kết hợp hoặc không với Cetuximab. Trong nhóm không đột biến gen *KRAS*, Cetuximab mang lại thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 9,9 tháng [65].

Nghiên cứu OPUS, với các bệnh nhân không đột biến *KRAS*, Cetuximab khi kết hợp với FOLFOX4 đã cho thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 7,7 tháng [67].

Hiệu quả của thuốc Panitumumab khi kết hợp với FOLFOX4 ngay bước 1 đã được thể hiện rõ ràng trong nghiên cứu PRIME. Panitumumab đã cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (9.6 tháng) [68].

Sau khi tham khảo các phác đồ hai thuốc kết hợp thuốc điều trị sinh học, quần thể nghiên cứu của chúng tôi có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển không thấp hơn các nghiên cứu này. Một lần nữa, phác đồ FOLFOXIRI tuy có giá thành thấp hơn nhưng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tương đương với các phác đồ có thuốc điều trị sinh học.

Mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và phần trăm liều hóa chất

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng phần trăm liều hóa chất sử dụng là một yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

Nakayama và cộng sự đã báo cáo thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm bệnh nhân được sử dụng trên 80% liều Irinotecan so với liều chuẩn là 9,9 tháng so với 5,6 tháng của nhóm được sử dụng Irinotecan với liều thấp hơn trong phác đồ FOLFIRI. Thời gian này của nhóm bệnh nhân được sử dụng trên 79% liều Oxaliplatin chuẩn là 8,5 tháng so với 5,6 tháng

của nhóm bệnh nhân sử dụng Oxaliplatin liều thấp hơn trong phác đồ mFOLFOX6 [131].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nếu chia quần thể bệnh nhân làm 2 nhóm: nhóm 1 được dùng $\geq 90\%$ liều hóa chất so với liều tiêu chuẩn, nhóm 2 dùng $< 90\%$ liều, thì thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm 1 dài hơn đáng kể so với nhóm 2, $p=0,005$.

Mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thể mô bệnh học

Mô bệnh học thể nhầy được nhiều nghiên cứu báo cáo là có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển thấp hơn so với nhóm ung thư biểu mô tuyến.

Nghiên cứu CAIRO thực hiện trên 810 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, chia làm hai nhóm: nhóm 1 (410 bệnh nhân) được điều trị Xeloda ở bước 1, Irinotecan ở bước 2 và Xelox ở bước 3, nhóm 2 (410 bệnh nhân) được điều trị phác đồ Xeliri ở bước 1 và Xelox ở bước 2. Khi phân tích các phân nhóm mô bệnh học, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm bệnh nhân có mô bệnh học thể nhầy là 5,3 tháng thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê khi so với 7,2 tháng của nhóm ung thư biểu mô tuyến [138].

Nghiên cứu CAIRO 2, thực hiện trên 755 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, được chia làm hai nhóm: nhóm 1 được điều trị bằng phác đồ Xelox-Bevacizumab-Cetuximab và nhóm 2 được điều trị bằng phác đồ Xelox-Bevacizumab. Phân tích các phân nhóm mô bệnh học, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm bệnh nhân mô bệnh học thể nhầy là 7,2 tháng, thấp hơn đáng kể khi so với 10,6 tháng của nhóm ung thư biểu mô tuyến [141].

Trong nghiên cứu này, 13 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến chế nhày có 7 trường hợp (53,84%) bệnh tiến triển tại thời điểm theo dõi 36 tháng. Tỷ

lệ này cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến (30,76%), $p < 0,05$. Khi biểu diễn thời gian sống bệnh không tiến triển bằng đường cong Kaplan Meier, chúng tôi thấy rõ thời gian này của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến chế nhày cách biệt hẳn so với nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến.

Mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và nồng độ Albumin huyết thanh trước điều trị

Albumin là một protein quan trọng của huyết thanh, được tổng hợp bởi các tế bào gan với tốc độ khoảng 9-12 g/ngày. Nồng độ Albumin trong huyết thanh bị ảnh hưởng bởi tình trạng dinh dưỡng, các hooc môn và gần đây người ta còn chứng minh được vai trò chi phối của tình trạng viêm. Từ lâu chúng ta đã biết ở những bệnh nhân ung thư luôn xảy ra hiện tượng hoại tử tế bào u do thiếu oxy và dinh dưỡng. Cơ thể phản ứng lại tình trạng này bằng cách tăng tiết ra các cytokine hướng viêm và CRP (C- reactive protein). Kèm theo đó là hiện tượng giảm tổng hợp Albumin. Đây là cơ sở lý luận của các nghiên cứu về mối tương quan giữa nồng độ Albumin huyết thanh và ung thư.

Ung thư đại trực tràng là một trong số các loại ung thư đã bước đầu được chứng minh rằng thời gian sống thêm có tương quan với nồng độ Albumin huyết thanh trước điều trị. Khi bệnh ở giai đoạn khu trú, những bệnh nhân mà nồng độ Albumin huyết thanh dưới 35 g/l có thời gian sống thêm ngắn hơn đáng kể so với các bệnh nhân còn lại [139].

Với giai đoạn di căn, một số nghiên cứu cũng đã ghi nhận vai trò tiên lượng của nồng độ Albumin huyết thanh với thời gian sống thêm của các bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn gan [140].

Trong khuôn khổ nghiên cứu này, chúng tôi cũng ghi nhận thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm bệnh nhân có nồng độ Albumin

huyết thanh dưới 30 g/l thấp hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân còn lại, $p < 0,005$.

Trên đây là một số bằng chứng gợi ý vai trò tiên lượng của Albumin huyết thanh với bệnh nhân ung thư đại trực tràng. Riêng với ung thư đại trực tràng di căn, để trả lời câu hỏi rằng: Albumin huyết thanh có vai trò tiên lượng chỉ với những bệnh nhân di căn gan hay với cả những bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn các bộ phận khác? Chúng tôi cho rằng cần nhiều nghiên cứu hơn nữa và cần cả một phân tích gộp.

Mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và giá trị CEA ban đầu

Hiện nay chưa có sự thống nhất giữa kết quả của các nghiên cứu về giá trị tiên lượng của CEA với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển chưa.

Nghiên cứu của Mitry và cộng sự trên 602 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn được điều trị bằng các hóa chất gây độc tế bào (5FU, Oxaliplatin, Irinotecan) cho thấy nhóm bệnh nhân mà giá trị CEA lớn hơn 50 ng/ml có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 4,2 tháng không khác biệt với thời gian này của nhóm mà CEA nhỏ hơn 50 ng/ml (cũng 4,2 tháng) [142].

Trong khi đó, tác giả Prager và cộng sự lại phát hiện ra rằng: giá trị CEA là một yếu tố tiên đoán đáp ứng với Bevacizumab và có liên quan tới thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Ông nghiên cứu 298 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn được điều trị bằng hóa chất (FOLFOX, FOLFIRI hoặc Capecitabin đơn thuần) kết hợp với Bevaciumab. Ông ghi nhận thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm bệnh nhân mà giá trị CEA cao hơn trị số trung bình của quần thể nghiên cứu (26,8 ng/ml) là 6,4 tháng, thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê khi so với 8,5 tháng của nhóm mà giá trị CEA $< 26,8$ ng/ml, $p = 0,023$ [143].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng chưa tìm được sự khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm bệnh nhân có giá trị CEA ban đầu lớn hơn và nhỏ hơn 50 ng/ml, $p > 0,05$. Có lẽ cần một nghiên cứu phân tích thêm cả các yếu tố liên quan như là: loại hóa chất, thuốc điều trị sinh học sử dụng, phân trăm liều dùng, giá trị Albumin trước điều trị,....

Mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và mức độ đáp ứng

Mức độ đáp ứng được y văn từ lâu nhắc tới là một yếu tố tiên lượng quan trọng của thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Năm 2001, Louvet và cộng sự đã công bố mối tương quan này trong một phân tích gộp 21 nghiên cứu, gồm 13500 bệnh nhân. Trong công trình của mình, Louvet cho biết mức độ đáp ứng và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của các bệnh nhân ung thư đại trực tràng có mối quan hệ rất chặt chẽ với OR là 0,655 và $p < 0,001$. Ông cũng công bố công thức tính thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, PFS (progression free survival) theo mức độ đáp ứng, RR (response rate) như sau: $PFS (\text{tháng}) = 0,1 \times RR (\%) + 3,2$. Hơn thế nữa, ông còn chứng minh được mối liên quan giữa mức độ đáp ứng và thời gian sống thêm toàn bộ cũng như là mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ [144].

Phân tích gộp của Louvet có ưu điểm là bao gồm nhiều (21) nghiên cứu, nhưng chính số lượng lớn các nghiên cứu tham gia vào phân tích gộp lại là một nhược điểm trong công trình của ông. Sự khác nhau quá lớn về các giá trị: tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ giữa các nghiên cứu đã hạn chế độ tin cậy của phân tích gộp này. Hơn thế nữa, các nghiên cứu khác nhau lại sử dụng các phương pháp khác nhau để ước lượng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Chính vì

các lý do đó, giới khoa học vẫn chờ đợi thêm các nghiên cứu khác về vấn đề này [144].

Trong khuôn khổ của đề tài này, chúng tôi cũng tìm thấy mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và mức độ đáp ứng sau 3 chu kỳ. Tuy nhiên, chúng tôi chưa tìm thấy mối liên hệ này ở thời điểm sau 6 chu kỳ điều trị. Đặc biệt, có 2 bệnh nhân được đánh giá là bệnh giữ nguyên sau 6 chu kỳ nhưng bệnh không tiến triển trong thời gian theo dõi. Như chúng ta đã biết, nhiều tổn thương có đáp ứng với điều trị: thể hiện bằng tỷ lệ thoái hóa tế bào > 25% trên xét nghiệm mô bệnh học, nhưng lại không thay đổi kích thước trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh. Đây là một nhược điểm của tiêu chuẩn RECIST 1.1. Nhược điểm này phần nào được khắc phục bằng tiêu chuẩn m-RECIST khi bổ sung tiêu chuẩn chụp PET/CT để đánh giá mức độ hấp thu hoạt tính phóng xạ của tổn thương sau điều trị.

Mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và toàn trạng.

Toàn trạng chung (PS- performance status) là một yếu tố liên quan đến tiên lượng sống còn của bệnh nhân ung thư đại tràng. Điều này đã được chỉ rõ qua kết quả nghiên cứu của Daniel và cộng sự, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân PS 2 chỉ bằng một nửa so với nhóm PS 0-1: 4,9 tháng và 8,5 tháng so với 7,6 tháng và 17,3 tháng, $p < 0,001$. Lý giải cho hiện tượng này, nhóm tác giả đã tìm ra nguyên nhân rằng: chính những bệnh tật kèm theo và các triệu chứng liên quan tới bệnh có từ trước khi điều trị, như là buồn nôn và nôn, đã làm tăng tỷ lệ và mức độ của độc tính ở nhóm bệnh nhân PS 2 trong quá trình điều trị hóa chất. Do vậy, mặc dù mức độ đáp ứng với hóa chất, kể cả những phác đồ kết hợp nhiều hóa chất, là tương đương với nhóm bệnh nhân PS 0-1, nhưng lợi ích

lâm sàng của điều trị đã bị giảm đáng kể bởi các tác dụng không mong muốn. Đó cũng chính là nguyên nhân khiến thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân này ngắn hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm PS 0-1 [94].

Một tác giả khác là Khone cũng cho rằng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ung thư đại trực tràng di căn phụ thuộc vào toàn trạng bệnh nhân. Ông nhận thấy những bệnh nhân có toàn trạng tốt (Performance status- PS- 0,1) có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tốt hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân còn lại, HR 1,29 với $p=0,005$ [145].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm PS-0 dài hơn đáng kể so với nhóm PS-1 (23,64 tháng so với 7,48 tháng, $p<0,05$).

Mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sút cân

Theo Cunningham, tình trạng sút cân làm giảm đáng kể thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Trong đó, nếu sút cân dưới 5% trọng lượng cơ thể có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tốt hơn so với các bệnh nhân sút trên 5% trọng lượng cơ thể, HR 1,25 với $p= 0,047$ [146].

Chúng tôi cũng nhận thấy rằng 17 bệnh nhân sút trên 5% trọng lượng cơ thể có tới 12 trường hợp (70,58%) tiến triển tại thời điểm 36 tháng, cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với giá trị tương tự của nhóm không sút cân (13,63%), $p < 0,05$.

Mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tổng số lượng tổn thương di căn đích

Kết quả nghiên cứu của Mitry và cộng sự trên 602 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn cho thấy nhóm bệnh nhân mà tổng số lượng các tổn thương đích lớn hơn hoặc bằng 5 có thời gian sống thêm bệnh không tiến

triển là 3,15 tháng, thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với 4,66 tháng của nhóm mà tổng số lượng các tổn thương đích nhỏ hơn hoặc bằng 4, HR 1.24; 95% CI 1.01–1.53 [142].

Chúng tôi cũng nhận thấy tỷ lệ bệnh tiến triển của nhóm có tổng số lượng các tổn thương đích trên 5 là 50% cao hơn đáng kể so với 15,38% của nhóm có tổng số lượng tổn thương đích dưới 5, $p < 0,05$.

Mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và vị trí/cơ quan di căn

Một số nghiên cứu nhận thấy kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân di căn phúc mạc kém hơn so với các bệnh nhân khác.

Franko làm một phân tích gộp trên 2095 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn từ hai nghiên cứu lớn N9741 và N9841, được điều trị bằng hóa chất toàn thân. Ông làm phân tích thời gian sống thêm ở các phân nhóm và nhận thấy rằng: thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm di căn phúc mạc là 5,8 tháng, thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với 7,2 tháng của nhóm không có di căn phúc mạc [147].

Chúng tôi ghi nhận 7 trong số 10 trường hợp (70%) di căn phúc mạc đã tiến triển bệnh trong thời gian theo dõi 36 tháng, cao hơn đáng kể so với 8/29 (27,58%) của nhóm không có di căn phúc mạc, $p < 0,05$.

Để cải thiện kết quả điều trị cho di căn phúc mạc, các nhà khoa học đang nghiên cứu áp dụng phẫu thuật cắt toàn bộ phúc mạc và truyền hóa chất tăng nhiệt nội ổ bụng (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy : HIPEC). Đánh giá ban đầu đã cho kết quả khả quan với thời gian sống thêm toàn bộ dao động từ 22,3 đến 63 tháng [148].

Vị trí khối u nguyên phát và tiên lượng:

Mối liên quan giữa vị trí khối u và tiên lượng ung thư đại tràng di căn nhận được nhiều nghiên cứu trong những năm gần đây. Nhìn chung, phần lớn các nghiên cứu đều thống nhất rằng: ung thư đại tràng phải di căn có tiên lượng xấu hơn ung thư đại tràng trái di căn. Phân tích đa biến, có hiệu chỉnh cho một số yếu tố tiên lượng biết từ trước, ủng hộ giả thuyết rằng vị trí khối u là một yếu tố tiên lượng độc lập đối với ung thư đại trực tràng di căn. Vị trí u bên trái (bao gồm cả trực tràng) có thời gian sống thêm toàn bộ vượt trội 25% so với các khối u bên phải. Tuy nhiên, kết luận này không thể áp dụng cho nhóm bệnh nhân có thể cắt khối di căn gan và u nguyên phát ngay từ đầu với mục đích điều trị triệt căn. Lý do ở đây là vai trò của hóa chất toàn thân trong nhóm bệnh nhân này không đóng phải quan trọng nhất. Với nhóm bệnh nhân này, các khối u bên trái hay bên phải đều cho kết quả sống thêm tương tự nhau [101].

Tác giả Bufill là người đầu tiên đề xuất lý giải những khác biệt trong ung thư đại trực tràng dựa vào nguồn gốc phôi học. Lý thuyết của ông trọng tâm vào những khác biệt về gen giữa đại tràng phải và đại tràng trái, lấy mốc phân chia là đại tràng góc lách. Ông cho rằng ung thư đại tràng phải có đặc điểm gen ổn định hơn, ít đột biến C-Myc và ít khi mất đoạn dị hợp tử. Ông chỉ ra rằng sự khác nhau về nguồn gốc phôi học của biểu mô đại tràng đã làm cho môi trường sinh ung thư cũng khác nhau. Thêm vào đó, ông cho biết tỷ lệ nhiều loại đột biến trong ung thư đại trực tràng khác nhau giữa hai bên phải và trái, ví dụ mất ổn định vi vệ tinh (MSI: microsatellite instability), kiểu hình methyl hóa CpG (CIMP: CpG island methylator phenotypes) liên quan nhiều đến ung thư đại tràng phải. Trong khi đó CIN (chromosomal instability) thường xuất hiện ở đại tràng trái. Chính điều đó đã dẫn đến những đặc điểm của ung thư đại tràng phải: thường xuất hiện ở những bệnh nhân cao tuổi hơn, nữ nhiều hơn nam, thường gặp thể chế nhày, thường gặp hội chứng ung

thư đại trực tràng không polyp có tính chất gia đình, điều trị bằng 5FU ít hiệu quả hơn, nhị bội thể, ít gặp nguyên nhân mất dị hợp tử, đột biến TP53 dưới 50%, u dạng MSI chiếm 25%, CIMP 25-40%. Trong khi đó, ung thư đại tràng trái thường gặp ở những bệnh nhân trẻ tuổi hơn, nam nhiều hơn nữ, ít gặp thể mô bệnh học chế nhày, điều trị 5FU hiệu quả hơn, thường đơn bội thể, thường gặp đột biến mất dị hợp tử, đột biến TP53 chiếm trên 50%, u dạng MSI chiếm tỷ lệ thấp 2-3%, kiểu hình CIMP cũng chỉ chiếm 3-10%. Bên cạnh đó, một số đột biến kháng thuốc, như là *KRAS* trên exon 2, tỷ lệ gặp ở đại tràng phải cao hơn đại tràng trái 48% so với 37%, $p=0,023$ [102],[103].

Vị trí khối u nguyên phát không có ảnh hưởng rõ rệt đến tiên lượng bệnh của nhóm ung thư đại trực tràng di căn mà có khả năng phẫu thuật u nguyên phát và tổ chức di căn với mục đích triệt căn ngay từ đầu [104]. Kết quả này gợi ý rằng, tiên lượng bệnh ung thư đại tràng di căn bên trái hay phải khác nhau là do hiệu quả điều trị toàn thân khác nhau.

Nhiều nghiên cứu đã đi sâu phân tích vấn đề này. CO-17 là nghiên cứu đã đưa ra nhận định rằng thuốc điều trị đích kháng EGFR (epidermoid growth factor receptor), Cetuximab, có hiệu quả hơn khi điều trị các khối u đại tràng trái di căn so với u đại tràng phải. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (DFS: disease progression free survival) của nhóm đại tràng trái là 5,8 tháng so với 1,8 tháng của nhóm chứng, $p<0,001$. Trong khi đó, thời gian này của nhóm đại tràng phải là 1,9 tháng, không cải thiện gì so với nhóm chứng 1,9 tháng, $p=0,26$ [105].

Modest và cộng sự đã báo cáo hiệu quả sử dụng hóa chất truyền thống cũng cho kết quả tương tự. Nhóm đại tràng trái có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển 8,2 tháng, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đại tràng phải 6 tháng, $p=0,024$. Thời gian sống thêm toàn bộ cũng có chiều hướng đó

với 21,8 tháng của nhóm đại tràng trái so với 13,6 tháng của nhóm đại tràng phải, $p=0,001$ [106].

Một nghiên cứu khác sử dụng thuốc điều trị kháng VEGFR, Bevacizumab, cũng ghi nhận thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và toàn bộ được cải thiện đáng kể cho ung thư đại tràng Sigma di căn và trực tràng so với ung thư đại tràng xuống. Thời gian này lần lượt là 9,3 và 23,5 tháng cho nhóm đại tràng Sigma/ trực tràng so với 7,2 và 13,0 tháng của nhóm còn lại [107].

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tình trạng tắc ruột

Thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư đại trực tràng có tắc ruột được xem là ngắn hơn so với các trường hợp không tắc. Nghiên cứu của Weichen cho thấy rằng tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm của nhóm bệnh nhân ung thư đại trực tràng có tắc ruột thấp hơn nhóm không tắc ruột. Tuy nhiên, khi kiểm định đa biến thì tình trạng tắc ruột chưa khẳng định được mối liên quan tới tiên lượng xấu của bệnh. Thực tế thì tình trạng tắc ruột cũng chỉ là một yếu tố tiên lượng. Một số yếu tố tiên lượng có vai trò cũng rất quan trọng đó là khả năng mổ triệt căn, di căn phúc mạc và di căn gan. Sở dĩ bệnh nhân tắc ruột có thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn nhóm còn lại vì khó có khả năng làm triệt căn do tình trạng phẫu thuật cấp cứu. Hơn thế nữa, tắc ruột trong ung thư đại tràng di căn còn liên quan tới di căn phúc mạc, một yếu tố tiên lượng xấu khác [99].

Trong khuôn khổ của nghiên cứu này, chúng tôi cũng chưa tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng tắc ruột và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

Mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen KRAS và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Trong nghiên cứu này chúng tôi chưa xác lập được sự ảnh hưởng của tình trạng đột biến gen *KRAS* lên thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

Vai trò tiên lượng thời gian sống thêm của đột biến gen *KRAS* đối với ung thư đại trực tràng di căn là một chủ đề nóng hổi gần đây và đã tiêu tốn không biết bao nhiêu giấy mực. Các nghiên cứu tuy có đôi lúc cho kết quả trái ngược nhưng đa phần đều mô tả sự độc lập giữa thời gian sống thêm với tình trạng đột biến gen *KRAS*. Dưới đây là một số ví dụ tiêu biểu:

Nghiên cứu của Huang trên 205 bệnh nhân cho thấy đột biến gen *KRAS* không có vai trò tiên lượng đối với ung thư đại trực tràng di căn. Trong khi đó tình trạng bộc lộ quá mức các thụ thể EGFR trên bề mặt tế bào ung thư nổi lên là một yếu tố tiên lượng sống còn [114]

Tác giả Sharma cũng chung nhận định khi nghiên cứu 181 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn được điều trị bằng phác đồ hóa chất FOLFOX kết hợp hoặc không với Bevacizumab [126]

Một nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện Tepecik, Thổ Nhĩ Kỳ, do tác giả Tulay Akman đứng đầu, đã ghi nhận sự không phụ thuộc của thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ với tình trạng đột biến *KRAS* [110].

Thời gian sống thêm toàn bộ

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ của quần thể nghiên cứu tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 90% và 76%.

b. Thời gian sống thêm toàn bộ của các nghiên cứu FOLFOXIRI khác

Hai nghiên cứu pha II của Falcone và Souglakos, năm 2002, trên 39 và 31 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV bằng phác đồ

FOLFOXIRI có tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng lần lượt là 96,7% và 89% [6], [51].

Falcone, năm 2007, thực hiện nghiên cứu trên 244 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV được chia thành 2 nhóm: nhóm thực nghiệm được điều trị bằng phác đồ FOLFOXIRI và nhóm chứng được điều trị bằng phác đồ FOLFIRI. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng của nhóm thực nghiệm là 85% và 65% [52].

Thử nghiệm pha III của tác giả Azmy, năm 2012, trên 60 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV được thiết kế tương tự nghiên cứu của tác giả Falcone cũng cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng của nhóm 1 lần lượt là 82% và 57% [53].

Sau khi tham khảo các nghiên cứu nước ngoài với phác đồ tương tự, tỷ lệ sống thêm toàn bộ của chúng tôi là tương đương với kết quả của các nghiên cứu này.

Thời gian sống thêm toàn bộ của các phác đồ hai thuốc

Tác giả Trần Xuân Vĩnh nghiên cứu 48 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn bằng phác đồ FOLFIRI có tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm là 54% [122].

Thời gian sống thêm toàn bộ của phác đồ hai thuốc kết hợp thuốc điều trị sinh học

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hiếu trên 34 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn bằng phác đồ FOLFOX-Avastin có tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 67% và 54% [79].

Nghiên cứu pha 2 TREE-2 đánh giá hiệu quả Bevacizumab kết hợp hóa trị phác đồ có Oxaliplatin và FU cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ của nhóm sử dụng Bevacizumab tại 12 tháng là 88% [123].

Nghiên cứu BEAT, trong số 552 bệnh nhân điều trị Bevacizumab-FOLFOX, tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 63,7% và 52% [136].

Nghiên cứu CRYSTAL, các bệnh nhân UTĐT không đột biến *KRAS* được điều trị ngay bước 1 bằng FOLFIRI kết hợp với Cetuximab tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 83% và 51% [65].

Khi kết hợp Panitumumab với FOLFOX4 ngay bước 1 trong nghiên cứu PRIME đã đem lại tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 81% và 53% [68].

Sau khi tham khảo các phác đồ hai thuốc kết hợp thuốc điều trị sinh học, quần thể nghiên cứu của chúng tôi có thời gian sống thêm toàn bộ không thấp hơn các nghiên cứu này. Một lần nữa, phác đồ FOLFOXIRI tuy có giá thành thấp hơn nhưng thời gian sống thêm toàn bộ tương đương.

4.2.3. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ FOLFOXIRI

4.2.3.1. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học

a. Hạ bạch cầu hạt

Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt nói chung trong nghiên cứu là 48,9%, trong đó chủ yếu là hạ bạch cầu hạt độ 1-2(25,5%) Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3 là 14,1% và độ 4 là 9,3%. Không có trường hợp nào sốt do hạ bạch cầu hạt.

Hạ bạch cầu hạt cũng là một trong những độc tính có tỷ lệ cao nhất ở các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài.

+ Falcone năm 2002, điều trị cho 39 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV bằng Irinotecan 175 mg/m², Oxaliplatin 100 mg/m² kết hợp với Leucovorin 200 mg/m² trong ngày 1 và 5FU 3800 mg/m² truyền liên tục trong ngày 2 ngày 3. Tiêu chảy và hạ bạch cầu hạt là những tác dụng phụ phổ biến với 14% số bệnh nhân có ít nhất một lần sốt do hạ bạch cầu hạt [6].

+ Souglakos lựa chọn 31 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV để điều trị bằng Irinotecan 150 mg/m² ngày 1, Oxaliplatin 65 mg/m² ngày 2, Leucovorin 200 mg/m² ngày và 5FU bolus 400 mg/m² ngay sau Leucovorin rồi truyền chậm liên tục 1200 mg/m² trong ngày 2 và ngày 3. Hạ bạch cầu hạt độ 3, độ 4 xảy ra ở 14 bệnh nhân (45%), hai bệnh nhân có sốt (6%) [51].

So với phác đồ hai thuốc (FOLFIRI) thì phác đồ ba thuốc (FOLFOXIRI) có tỷ lệ hạ bạch cầu hạt cao.

Trong nghiên cứu của Falcone , 2007, trên 244 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV được chia thành 2 nhóm: nhóm 1 được điều trị bằng phác đồ FOLFOXIRI với liều thấp hơn so với nghiên cứu pha II (Irinotecan 165 mg/m², Oxaliplatin 85 mg/m², 5FU 3200 mg/m² và Leucovorin giữ nguyên là 200 mg/m²), nhóm 2 được điều trị bằng phác đồ FOLFIRI. Các bệnh nhân nhóm 1 có 50% có hạ bạch cầu độ 3, độ 4 so với con số tương ứng của nhóm 2 là 0% và 28%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Sốt hạ bạch cầu của nhóm 1 là 5% không khác biệt so với tỷ lệ này của nhóm 2 (4,7%) [52].

+ Azmy, năm 2012, công bố kết quả nghiên cứu pha III, trên 60 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV được chia thành 2 nhóm: nhóm 1 được điều trị bằng phác đồ FOLFOXIRI với liều Irinotecan cao hơn so với nghiên cứu của Falcone (180 mg/m² vs 165 mg/m²), các thuốc khác có liều tương tự nhau, nhóm 2 được điều trị bằng FOLFIRI. Hạ bạch cầu hạt độ 3, độ 4 của

nhóm 1 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 2 (53% vs 26%, $p < 0.001$). Một lần nữa, tỉ lệ sốt do hạ bạch cầu hạt không khác nhau giữa hai nhóm [53].

So với các tác giả nước ngoài, tỷ lệ hạ bạch cầu hạt của chúng tôi có phần thấp hơn. Ngoài lý do tuyển chọn bệnh nhân kỹ, phát hiện và loại trừ các trường hợp chống chỉ định của thuốc, còn có quá trình theo dõi bệnh nhân sát sao. Các bệnh nhân được kiểm tra công thức máu thường quy ở ngày thứ 8 sau truyền hóa chất. Những trường hợp nào hạ bạch cầu hạt độ 2 trở lên đều được tiêm thuốc kích thích sản sinh bạch cầu và theo dõi chặt chẽ, kiểm tra số lượng bạch cầu hàng ngày để tiêm thêm thuốc kích thích sản sinh bạch cầu nếu cần cho đến khi công thức máu có trên 2000 bạch cầu hạt/ml. Thêm vào đó là sự điều chỉnh liều dùng cho từng bệnh nhân dựa vào mức độ hạ bạch cầu hạt ở chu kỳ trước.

Những trường hợp hạ bạch cầu hạt độ 3 trở lên được cách ly trong phòng vô trùng và dùng kháng sinh dự phòng phổ rộng cho đến khi bạch cầu hạt tăng lên trên 2000/ml.

Ba thuốc dùng trong nghiên cứu đều không có nguy cơ cao gây hạ bạch cầu hạt. Tỷ lệ gây hạ bạch cầu hạt của Irinotecan khi dùng đơn chất là 12% [5]. Oxaliplatin còn có tỷ lệ hạ bạch cầu hạt thấp hơn. 5FU gây hạ bạch cầu hạt nhiều nếu được truyền với tốc độ nhanh (bolus) trong vòng 20 phút. Nhưng nếu truyền tốc độ chậm, rải rác trong 48 tiếng thì tỷ lệ hạ bạch cầu hạt rất thấp. Nguyên nhân của sự khác nhau này là do hiện tượng hạ bạch cầu hạt tỷ lệ thuận với nồng độ đỉnh. Chính vì thế, cách truyền bolus tuy cho hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư cao hơn nhưng cũng kèm theo tỷ lệ hạ bạch cầu hạt cao hơn. Trong phác đồ này, khác với FOLFOX4 hay m-FOLFOX6, cả hai lần truyền bolus thuốc 5FU đã được bỏ đi hoàn toàn. Có lẽ vì thế mà mặc dù liều 5FU là 3200 mg/m² (so với 2000 và 2800 mg/m² của FOLFOX4 và m-FOLFOX6) nhưng tỷ lệ hạ bạch cầu hạt vẫn ở một con số có thể chấp nhận được, đặc biệt tỷ lệ hạ bạch cầu hạt có sốt giữa phác đồ ba thuốc (FOLFOXIRI)

và hai thuốc (FOLFIRI) là tương đương nhau [53], [52]. Trong quá trình truyền 5FU, hầu hết các bệnh nhân được sử dụng máy truyền dịch có cài đặt tốc độ truyền dịch, tránh được hiện tượng người bệnh tự ý điều chỉnh tốc độ truyền do tâm lý nôn nóng muốn kết thúc quá trình truyền sớm.

b. Thiếu máu và hạ tiểu cầu

Tỷ lệ thiếu máu và hạ tiểu cầu trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 8,3% và 3,2%. Đa phần là thiếu máu độ 1 (6%) và hạ tiểu cầu độ 1 (3,2%). Tỷ lệ thiếu máu độ 2 là 2,3%. Không có mức độ 3, độ 4 của các tác dụng không mong muốn này.

Tỷ lệ thiếu máu và hạ tiểu cầu của các tác giả nước ngoài cũng rất thấp (dưới 10%) [51], [52], [53].

Cả 3 loại thuốc Oxaliplatin, 5FU và Irinotecan đều không có tác dụng gây hạ tiểu cầu rõ rệt. Về tác dụng gây thiếu máu, chỉ có Oxaliplatin có thể gây thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc do một phần nhỏ (khoảng 7%) Oxaliplatin chui vào tế bào hồng cầu và phá vỡ các hồng cầu này sau 48 ngày. Tuy nhiên, do chỉ có một tỷ lệ nhỏ Oxaliplatin có thể chui vào tế bào hồng cầu nên mức độ thiếu máu của các phác đồ chứa Oxaliplatin nói chung và của FOLFOXIRI nói riêng không cao.

Tất cả các bệnh nhân trong quá trình điều trị của nghiên cứu này đều được bác sĩ chuyên khoa dinh dưỡng tư vấn chế độ ăn, được sử dụng các thực phẩm giàu sắt, giàu Omega 3. Hơn thế nữa, việc kiểm soát tốt triệu chứng nôn, buồn nôn đã giúp bệnh nhân ăn uống tốt hơn và hạn chế tỷ lệ thiếu máu do thiếu dinh dưỡng.

4.2.3.2. Tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa

a. Nôn, buồn nôn

Có 42/219 (18,3%) lần truyền gây nôn cho bệnh nhân. Trong đó không có bệnh nhân nào nôn độ 3, độ 4. Nôn độ 1 chiếm tỷ lệ 7,7%, nôn độ 2 chiếm 10,6%. Tỷ lệ độc tính này có phần thấp hơn so với nghiên cứu của Falcone [52], trong đó tỷ lệ nôn độ 1 là 60%, độ 2 là 53%, độ 3: 13%.

Tỷ lệ nôn độ 2 ở ba chu kỳ đầu (12,8%) cao hơn ba chu kỳ sau (8,7%). Đặc điểm của độc tính nôn của ba chu kỳ đầu thường nôn rất sớm, ngay trong khi truyền. Theo phân loại nôn do hóa chất, người ta định nghĩa loại nôn này là nôn cấp. Nguyên nhân của loại nôn này thường liên quan đến yếu tố tâm lý, tâm lý sợ hãi sẽ kích thích dây thần kinh phế vị gây nôn. Nhận thức được vấn đề này, chúng tôi thường bổ sung thuốc giải lo âu (Diazepam) cho những bệnh nhân có tiền sử nôn nhiều ở đợt truyền trước. Đó chính là lý do tại sao hiện tượng nôn độ 2 giảm dần ở các chu kỳ sau. Mặc dù cả 3 thuốc sử dụng (Irinotecan, 5FU, Oxaliplatin) không thuộc nhóm thuốc hóa chất gây nôn nhiều nhưng ngoài sử dụng nhóm thuốc kháng 5-HT3 để chống nôn, chúng tôi còn phối hợp thêm 2 nhóm khác một cách thường quy: Corticoid (dexamethasone) có cơ chế chống nôn trên thần kinh trung ương, Primperan có cơ chế chống nôn vì ức chế thụ thể D4. Những trường hợp nôn nặng (độ 3) còn được bổ sung Haloperidol, là một thuốc ức chế thụ thể chất P ở vùng CTZ (chemo-trigger zone). Vùng CTZ là một vùng quan trọng trong cơ chế gây nôn, tiếp nhận các kích thích gây nôn bản chất hóa học, kích thích trực tiếp trung tâm nôn ở sán não thất 4. Ngoài ra, Haloperidol còn có tác dụng an thần khá mạnh, làm bệnh nhân ngủ sâu và hạn chế hiện tượng nôn do tâm lý. Ngoài ra, tất cả các bệnh nhân đều được hỏi kỹ tiền sử viêm dạ dày và điều trị ổn định trước khi truyền hóa chất. Đây cũng là một nguyên nhân khiến tỷ lệ nôn của chúng tôi thấp.

b. Tiêu chảy

Tỷ lệ tiêu chảy của nhóm nghiên cứu là 6,9%. Hầu hết các bệnh nhân đều xuất hiện tiêu chảy muộn (sau 24 h truyền hóa chất). Trong đó không có tiêu chảy độ 3 và độ 4, tất cả là tiêu chảy độ 1 (3,7% và độ 2 (3,2%).

Tỷ lệ tiêu chảy của chúng tôi có phần thấp hơn các tác giả nước ngoài. Nghiên cứu của Souglakos trên 31 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV với phác đồ tương tự, tiêu chảy độ 3, độ 4 được quan sát thấy ở 10 trường hợp (32%) [51].

Tỷ lệ tiêu chảy độ 3, độ 4 của Falcone là 20%, tỷ lệ này không khác biệt với nhóm sử dụng phác đồ FOLFIRI [52].

Irinotecan ngoài tác dụng chính là ức chế enzym Topoisomerase II còn ức chế cả enzyme Acetylcholinesterase, đây là enzyme có tác dụng phân giải chất dẫn truyền thần kinh của hệ phó giao cảm Acetylcholin. Chính vì thế khi sử dụng Irinotecan sẽ gây cường phó giao cảm, làm tăng nhu động ruột và gây tiêu chảy. Tất cả các bệnh nhân của chúng tôi đều được sử dụng Atropin để dự phòng tác dụng phụ này. Tùy theo mức độ triệu chứng tiêu chảy của bệnh nhân mà được bổ sung thêm Atropin trong quá trình truyền. Ngoài ra, liều Irinotecan trong phác đồ FOLFOXIRI thấp hơn (165 mg/m²) so với các phác đồ khác (ví dụ: FOLFIRI 180 mg/m²). Hơn thế nữa, tất cả bệnh nhân điều trị đều được sàng lọc hiện tượng tăng Bilirubin máu. Sự chuyển hóa của Irinotecan và Bilirubin đều được xúc tác cùng một enzyme Glycosyl transferase. Chính vì vậy, những trường hợp tăng Bilirubin máu từ 2-3 lần bình thường được giảm liều Irinotecan theo hướng dẫn. Và khi mức Bilirubin trên 3 lần bình thường thì chúng tôi không sử dụng Irinotecan. Sự tuân thủ nghiêm ngặt chỉ định và chống chỉ định của Irinotecan đã giúp chúng tôi hạ thấp tỷ lệ tiêu chảy. Ngoài ra, kiểm soát tốt tốc độ truyền 5FU cũng hạn chế đáng kể tỷ lệ độc tính này.

c. Viêm miệng

Chỉ có 3,2% bệnh nhân có độc tính viêm miệng trong nghiên cứu này và tất cả đều là độ 1.

Trước khi bắt đầu điều trị chúng tôi đều khai thác kỹ tiền sử bệnh răng miệng của bệnh nhân và các yếu tố nguy cơ như là đái tháo đường. Những trường hợp có bệnh răng miệng kèm theo đều được khám và điều trị chuyên khoa răng hàm mặt trước khi tiến hành điều trị. Bên cạnh đó, bệnh nhân được tư vấn chế độ sinh hoạt bao gồm cách đánh răng, loại kem đánh răng không chứa nhiều Flour và loại thức ăn ít nguy cơ kích thích, tổn thương niêm mạc miệng.

Phác đồ FOLFOXIRI không sử dụng cách truyền nhanh (bolus) của 5 FU cũng là một đặc điểm khiến tỷ lệ viêm miệng thấp. Các nghiên cứu của tác giả nước ngoài cũng có tần xuất của độc tính này rất thấp (dưới 5%) [51], [52], [53].

Các trường hợp có viêm miệng đều được phát hiện sớm, điều trị bài bản nên đã hạn chế đáng kể mức độ nặng của tác dụng không mong muốn này.

4.2.3.3. Độc tính thần kinh

Độc tính thần kinh gặp trong 5% các trường hợp, nhưng tất cả đều dừng lại ở độ 1. Đây là tác dụng phụ của Oxaliplatin. Tuy nhiên, đa phần các trường hợp đều cải thiện khi được bổ sung Magne, Calci và hồi phục dần sau khi ngừng điều trị hóa chất.

Trước khi điều trị, tất cả các bệnh nhân được khai thác kỹ tiền sử bệnh tật có liên quan tới khả năng tăng độc tính thần kinh, như là bệnh thần kinh trước đó (tai biến mạch máu não cũ) hay là đái tháo đường. Trong quá trình điều trị, độc tính thần kinh luôn được theo dõi sát sao, đặc biệt là trên các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao. Bệnh nhân được tư vấn về chế độ sinh hoạt để giảm nhẹ tác dụng không mong muốn này, như là luôn giữ ấm, tránh tiếp xúc với nhiệt độ lạnh kể cả tủ lạnh và máy điều hòa, uống nước ấm. Trong trường hợp bắt buộc phải tiếp xúc với nhiệt độ lạnh thì phải sử dụng các dụng cụ bảo hộ như: găng tay, khẩu trang, giày tất.

Đặc điểm độc tính thần kinh do Oxaliplatin thường bắt đầu xuất hiện sau khi tích lũy đến liều 874 mg/m². Tuy nhiên, tác dụng không mong muốn này sẽ phục hồi sau khi dừng thuốc khoảng 13 tuần. Triệu chứng thường xuất hiện ở vùng miệng, hầu họng và thường ở ngoại vi, ngọn chi vì sợi trục càng dài thì càng dễ chịu tác động của Oxaliplatin. Tác dụng phụ này phụ thuộc vào tốc độ truyền Oxaliplatin, nếu truyền càng nhanh thì nồng độ đỉnh càng cao và mức độ triệu chứng càng nặng nề. Do vậy, thực tế lâm sàng, việc kiểm soát chặt chẽ tốc độ truyền sẽ làm hạn chế đáng kể tác dụng này [138].

4.2.3.4. Độc tính trên gan:

Có 52,5% bệnh nhân có độc tính trên gan, trong đó đa phần là độc tính độ 1 (50,2%), độc tính độ 2 chỉ chiếm 2,3%.

Độc tính gan trong nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng đa phần là độ 1, tỷ lệ độc tính độ 2 rất thấp [51], [52], [53].

Ba thuốc sử dụng trong nghiên cứu này thì Oxaliplatin được chuyển hóa và đào thải hoàn toàn ở thận nên không có ảnh hưởng trên gan. 5FU và Irinotecan được chuyển hóa và đào thải chủ yếu ở gan, có thể gây viêm gan do thuốc. Tuy nhiên, mức độ viêm gan thường nhẹ và tự phục hồi sau khi ngừng thuốc.

Trước khi điều trị, tất cả các bệnh nhân đều được khai thác kỹ tiền sử viêm gan cũng như làm xét nghiệm các dấu ấn sinh học viêm gan (HbsAg, Anti-HCV). Những trường hợp đã mắc viêm gan và HbsAg dương tính đều được xét nghiệm HbeAg, định lượng HBV-DNA để đánh giá tình trạng hoạt động của virus. Sau đó, bệnh nhân được khám bác sỹ chuyên khoa tiêu hóa để tư vấn chỉ định dùng thuốc kháng virus. Nếu bắt buộc phải dùng thuốc kháng virus thì bệnh nhân sẽ được trì hoãn chỉ định điều trị hóa chất đến hết giai đoạn tấn công của thuốc kháng virus. Chúng tôi không lựa chọn những bệnh nhân này vào trong nghiên cứu. Chỉ có một bệnh nhân có HbsAg dương tính và không có chỉ định dùng thuốc kháng virus. Tuy nhiên, bệnh nhân vẫn được dùng kèm thuốc kháng virus với mục đích dự phòng trong suốt quá trình điều trị hóa chất.

Trong quá trình điều trị, chúng tôi chú trọng đến việc sử dụng dịch truyền sau hóa chất để hỗ trợ chức năng gan, giúp làm giảm enzym gan. Đồng thời, các bệnh nhân đều được tư vấn kỹ lưỡng về nguy cơ tăng enzym gan do sử dụng thuốc nam. Tất cả các biện pháp đó đã góp phần hạn chế tối đa độc tính trên gan trong nghiên cứu này.

4.2.3.5. Độc tính trên thận:

Chúng tôi ghi nhận 4,1% số bệnh nhân có độc tính thận và tất cả đều là độ 1.

Tỷ lệ độc tính này của các tác giả nước ngoài cũng đều rất thấp (dưới 5%) [51], [52], [53].

Ba loại thuốc sử dụng trong nghiên cứu thì 5FU và Irinotecan được chuyển hóa hoàn toàn ở gan và không có tác hại trên thận. Riêng Oxaliplatin, là Platinum thế hệ thứ 3, có nhiều ưu điểm so với hai Platinum trước (Cisplatin và Carboplatin) nên đã giảm rất nhiều tác dụng không mong muốn trên thận. Oxaliplatin tan rất tốt trong nước nên gần như không có hiện tượng làm lắng đọng phân tử Platin trong ống thận và đã loại bỏ được nguy cơ gây suy thận cấp, thường gặp khi sử dụng Cisplatin.

Trước khi điều trị, những bệnh nhân có bệnh thận kèm theo, như là sỏi thận hoặc niệu quản, đều được khai thác và xử lý trước khi tiến hành điều trị phác đồ FOLFOXIRI. Không có bệnh nhân nào bị giãn đài bể thận do khối u hoặc hạch sau phúc mạc chèn ép niệu quản.

Trong quá trình điều trị, tất cả bệnh nhân đều được theo dõi sát sao số lượng nước tiểu. Những bệnh nhân có nguy cơ mất nước, như nôn và tiêu chảy, đều được phát hiện và điều trị kịp thời. Việc sử dụng thuốc nam của bệnh nhân cũng được kiểm soát và tư vấn kỹ lưỡng. Tất cả các biện pháp kể trên đã góp phần hạn chế tối đa độc tính thận trong nghiên cứu này.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư đại tràng di căn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn.

- Tỷ lệ nam/nữ: 2/1. Lứa tuổi 40-65 là thường gặp nhất 66,67%.
- Về lâm sàng: đau bụng là lý do đi khám thường gặp nhất 61,5% và cũng là triệu chứng cơ năng phổ biến nhất chiếm tỷ lệ 74,4%. Toàn trạng PS-1 chiếm tỷ lệ cao nhất 82,1%. Tắc ruột là triệu chứng thực thể thường gặp nhất 43,6%.
- Trên các xét nghiệm cận lâm sàng: ung thư đại tràng Sigma là vị trí u nguyên phát có tần suất cao nhất 41%. Hầu hết u nguyên phát ở giai đoạn T4: 89,7%. Đa phần u nguyên phát chiếm toàn bộ chu vi lòng ruột 86% và hầu hết là u dạng sùi 73%. Di căn gan chiếm tỷ lệ cao nhất 64,1%. Một phần ba (33,3%) số bệnh nhân trước điều trị có nồng độ CEA lớn hơn 20 ng/ml.
- Về mô bệnh học, ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 66,7%. Ung thư biểu mô tuyến chế nhày có tỷ lệ di căn phức tạp cao hơn các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa.
- Tỷ lệ đột biến gen *KRAS* là 35,9%, đa phần là đột biến trên codon 12 (78,6%). Chưa phát hiện trường hợp nào có đột biến gen *NRAS*. Không tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen *KRAS* và vị trí khối u cũng như thể mô bệnh học.

2. Kết luận về kết quả và độc tính của phác đồ FOLFOXIRI trong điều trị ung thư đại tràng di căn.

- Sau 3 chu kỳ điều trị, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần và bệnh giữ nguyên lần lượt là 5,1%; 76,9% và 12,8%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 94,9%. Sau 6 chu kỳ điều trị các tỷ lệ này lần lượt là 5,9%; 73,5% ; 11,8% và 91,2%. Các tổn thương di căn gan đáp ứng điều trị tốt nhất.
- Phần trăm liều hóa chất, loại mô bệnh học là yếu tố tiên đoán đáp ứng sau 3 chu kỳ và cả sau 6 chu kỳ. Không tìm thấy mối liên quan giữa mức độ đáp ứng sau 3 chu kỳ, 6 chu kỳ điều trị với tình trạng đột biến gen *KRAS*.
- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình của quần thể nghiên cứu là $13,37 \pm 9$ tháng. Phần trăm liều hóa chất, loại mô bệnh học, nồng độ Albumin huyết thanh trước điều trị, mức độ đáp ứng sau 3 chu kỳ, toàn trạng bệnh nhân, tình trạng sút trên 5% trọng lượng cơ thể, tổng số lượng các tổn thương đích, tình trạng di căn phức tạp là các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Không tìm thấy mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tình trạng đột biến gen *KRAS*. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 90% và 76%.
- Hạ bạch cầu hạt là tác dụng không mong muốn cần lưu tâm nhất, chiếm 48,9%. Nhưng chủ yếu là độ 1 và độ 2. Không có bệnh nhân nào hạ bạch cầu hạt có sốt.
- Độc tính gan do điều trị hóa chất hay gặp, chiếm 52,5%, nhưng đều là độ 1, độ 2. Tỷ lệ nôn do điều trị hóa chất là 18,3%, không có nôn độ 3, độ 4. Các độc tính khác đều rất thấp và chỉ dừng ở mức độ 1.

KIẾN NGHỊ

Phác đồ FOLFOXIRI là một phác đồ có hiệu quả tốt thể hiện bằng tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát bệnh cao, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển được cải thiện và các tác dụng không mong muốn ở mức chấp nhận được khi điều trị bước 1 ung thư đại tràng di căn. Phác đồ có thể áp dụng rộng rãi tại các cơ sở điều trị bệnh nhân ung thư trên cả nước, đặc biệt là cho những bệnh nhân không có khả năng sử dụng các thuốc điều trị đích đắt tiền.

CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

- 1. Trịnh Lê Huy, Phạm Văn Bình, Lê Văn Quảng, Phạm Huy Tân, Ngô Thu Thoa (2016).** Nhận xét một số độc tính của phác đồ FOLFOXIRI điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn IV. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1 (tập 443), trang: 47-52.
- 2. Trịnh Lê Huy, Phạm Văn Bình, Lê Văn Quảng, Ngô Thu Thoa (2016).** Bước đầu nhận xét kết quả và độc tính của phác đồ FOLFOXIRI điều trị bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1 (tập 443), trang: 99-103.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al (2013). GLOBOCAN 2012 version 1.0, Cancer incidence and Mortality Worldwide. *International Agency for Research on Cancer, Lyon*.
Available at <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/colorectal.asp>
2. Jeman A, Siegen R, Xu J, Ward E (2013). Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*, 60, 277-300.
3. Nguyễn Bá Đức, Bùi Diệu và cộng sự (2010). Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam năm 2010 qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004-2008. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 1, 73-80.
4. Elizabeth D Agabegi; Agabegi, Steven S et al (2008). *Step-Up to Medicine (Step-Up Series)*, Lippincott Williams & Wilkins, 3-1, 107.
5. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al (2004). Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil, leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*, 22, 1209-1214.
6. Falcone A, Masi G, Allegrini G et al (2002). Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional fluorouracil and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* , 20, 4006-4014.
7. Nguyễn Văn Huy (2013). Đại tràng, trực tràng. *Giải phẫu người*, Nhà xuất bản Y học, 206-253.
8. Frank H.N (2013). Đại tràng, trực tràng. *Atlas giải phẫu người (sách dịch)*. Nhà xuất bản Y học, 318-323.

9. Hamilton SR, Aaltonen LA (2010). *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
10. Carolyn C.C. (2000). *Colon and Rectal Cancer: Pathology and Staging*, Ontario Canada, 53-81
11. Fleming M, Ravula S, Tatischev S et al (2012). Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*, 3, 3, 153-73.
12. Imbembo A.L, Lefor A.T (2013). Carcinoma of the colon, rectum and anus. *The colon and rectum, Sabiston textbook of Surgery: the Biological Basis of Modern Surgical Practice*, 16th Edition, W.B. Saunders company, Philadelphia, 944-58.
13. Cohen A.M, Minsky B.D, Schilsky R.L (2015). Cancer of the colon. *Cancer of the gastrointestinal tract, Cancer: Principles and practice of Oncology*, 10th Edition, Linpincott-Raven, 1197-1234.
14. Wilson PM, Labonte MJ, Lenz HJ et al (2010). Molecular markers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer J*, May-Jun, 16(3), 262-72.
15. Roth, A.D, Tejpar S, Delorenzi, M et al (2010) . Prognostic role of *KRAS* and *BRAF* in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J. Clin. Oncol*, 28, 466-474.
16. Alberts S. R, Sargent D. J, Smyrk T C et al (2010). Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab (Cmab) in *KRAS* wild-type (WT) patients (pts) with resected stage III colon cancer (CC): Results from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *ASCO Oncol*, 28, 18s.

17. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al (2010). Effects of *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, and *PIK3CA* mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*, 11,753–762
18. Nguyễn Quang Thái (2007). *Nghiên cứu giá trị một số phương pháp chẩn đoán và kết quả sống 5 năm sau điều trị phẫu thuật ung thư đại tràng*, Luận án tiến sỹ y học, Học viện quân y.
19. Jancik S., J. Drabek, D. Radzioch, et al (2010). Clinical relevance of *KRAS* in human cancers. *J Biomed Biotechnol*, 150-960
20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45,228-247.
21. Edge S.B, Byrd D.R, Compton C.C et al (2010). Purposes and principles of staging. *AJCC cancer staging handbook*, 7th Edit, Springer, 3-14.
22. Neumann J, Zeindl-Eberhart, Kirchner T et al (2009). Frequency and type of *KRAS* mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract*, 12 (205), 858-862.
23. Natsumi I, Yoshifumi B et Shuji O (2010). *NRAS* mutations are rare in colorectal cancer. *Diagn Mol Pathol*, 19(3),157-163.
24. Bando H, Yoshino T, Tsuchihara et al (2011). *KRAS* mutations detected by the amplification refractory mutation system-Scorpion assays strongly correlate with therapeutic effect of Cetuximab. *Br J Cancer*, 3, 105, 403-406.
25. Zhang J, Zheng J, Yang Y et al (2015). Molecular spectrum of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* mutations in Chinese colorectal cancer patients: analysis of 1110 cases. *Scientific reports*, 5,186-78.

26. Richard M.G (2008). Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer. *The Oncologist*, 10(3), 40-48.
27. Dromain C, Caramella C, Dartigues P et al (2014). Liver, lung and peritoneal metastases in colorectal cancers: Is the patient still curable? What should the radiologist know. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 95, 513-523.
28. Ahmad A, Chen SL, Kavanagh MA, et al (2006). Radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: are newer generation probes better? *Am Surg*, 72, 875.
29. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, et al (1998). Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol*, 9,101.
30. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al (2010). American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 28, 493.
31. Chua TC, Sarkar A, Saxena A, et al (2010). Long-term outcome of image-guided percutaneous radiofrequency ablation of lung metastases: an open-labeled prospective trial of 148 patients. *Ann Oncol*, 21, 2017.
32. Steinke K, Sewell PE, Dupuy D, et al (2004). Pulmonary radiofrequency ablation--an international study survey. *Anticancer Res* , 24, 339.
33. Ruan DT, Warren RS (2005). Liver-directed therapies in colorectal cancer. *Semin Oncol*, 32, 85.
34. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al (2010). Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited

metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol*, 28, 3687.

35. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, et al (2005). Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol*, 23, 4881.
36. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Ung thư đại trực tràng. *Điều trị nội khoa bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, 153-156.
37. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Ung thư đại trực tràng. *Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, 269-284.
38. Edward Chu (2012). Colorectal cancer. *Physician's cancer chemotherapy drugs manual*, 410 - 420.
39. Mary F.M, Benson III (2005). Trends in the treatment of colorectal cancer. *European Pharmacotherapy*, 58-60.
40. M.G (2005). Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer. *The Oncologist*, 10(3), 40-48.
41. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al (2000). Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 343, 905-914.
42. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al (2000). Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomized trial. *Lancet*, 355,1041-1047.

43. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al (2004). A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 22, 23.
44. Seymour MT (2005). For the UK NCRI Colorectal Clinical Studies Group. Fluorouracil, oxaliplatin and CPT-11 (irinotecan), use and sequencing (MRC FOCUS): a 2135-patient randomized trial in advanced colorectal cancer (ACRC). *ASCO Annual Meeting*, 3518a
45. Patt YZ, Lee FC, Liebmann JE, Diamandidis D. et al (2007). Capecitabine plus 3-weekly irinotecan (XELIRI regimen) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: phase II trial results. *Am J Clin Oncol*, 30(4), 350-357.
46. Kohne CH, Van Cutsem E, Wils J et al (2005). Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group study 40986. *J Clin Oncol*, 23, 4856- 4865.
47. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G et al (1999). Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol*, 10, 663-669.
48. Adam R, Avisar E, Ariche A et al (2001). Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 8, 347-353.
49. Pozzo C, Basso M, Cassano A et al (2004). Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5 fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol*, 15, 933-939.

50. Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al (2005). Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumor response and resection rates. *Ann Oncol*, 16, 1311-1319.
51. Souglakos J, Mavroudis D, Kakolyris S et al (2002). A triplet combination with irinotecan (cpt-11) plus oxaliplatin (l-ohp) plus continuous infusion 5-fluorouracil (5 FU) and leucovorin (LV) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*, 20, 2661-2667.
52. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al (2007). Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin and Irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*, 25, 1670-1676.
53. Azmy M.A, Nasr K.E, Gobran N.S and Mostafa M.Y (2012). Infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *J Cell Sci Ther*, 3(4), 125.
54. Masi G, Vasile E, Loupakis F, Bursi S, Ricci S, Petrini I et al (2008). Triplet combination of Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, and Irinotecan as the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*, 7 (1), 7-14.
55. Labianca R, Sobrero A, Isa L et al (2011). Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol*, 22, 1236.
56. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al (2004). Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 350, 2335.

57. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al (2013). Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 26.
58. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK et al (2008). Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*, 26, 3523.
59. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, et al (2006). Response rate using conventional criteria is a poor surrogate for clinical benefit on progression-free (PFS) and overall survival (OS) in metastatic colorectal cancer (mCRC): a comparative analysis of N9741 and AVF 2107. *J Clin Oncol*, 24, 150s.
60. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN et al (2007). Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*, 99, 1232.
61. Sugrue MM, Yi J, Purdie D et al (2007). Serious arterial thromboembolic events (sate) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with bevcizumab: results from the BRiTE registry. *J Clin Oncol*, 25, 197s.
62. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J et al (2009). Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol*, 27, 199.
63. Sugrue M, Kozloff M, Hainsworth J et al (2006). Risk factors for gastrointestinal perforations in patients with metastatic colorectal

- cancer receiving bevacizumab plus chemotherapy. *J Clin Oncol*, 24, 154s.
- 64.** Grothey A (2006). Recognizing and managing toxicities of molecular targeted therapies for colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*, 20, 21.
 - 65.** Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al (2009). Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 360, 1408.
 - 66.** Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al (2011). Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*, 29, 2011.
 - 67.** Venook A, Niedzwicki D, Hollis D et al (2006). Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results. *J Clin Oncol*, 24, 148s.
 - 68.** Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al (2010). Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*, 28, 4697.
 - 69.** Dung T. Le, Jennifer N. Uram, Hao Wang, J (2015). PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. *N Engl J Med*, 372, 2509-2520.

70. Nguyễn Thu Hương (2008). *Đánh giá hiệu quả của phác đồ FOLFOX4 trong điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn tại bệnh viện K*, Luận văn Thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
71. Trần Xuân Vĩnh (2014). *Đánh giá hiệu quả của phác đồ FOLFIRI trong điều trị ung thư đại trực tràng tái phát tại bệnh viện K*, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
72. Nguyễn Văn Tú (2015). *Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ XELOX trong bệnh ung thư đại tràng có di căn gan tại bệnh viện K*, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
73. Oken M.M, Creech R.H, Tormey D.C, Horton J, Davis T.E, McFadden E.T (1982). Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5, 649-655.
74. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al (2013). Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 381(9863), 303-312.
75. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al (2012). Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*, 30(28), 3499–3506
76. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al (2015). Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): A randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 5, 499-508

77. Taiho Oncology's (2012). Meets Primary Endpoint of Improving Overall Survival in Global Phase III RECURSE Trial in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Taiho Pharma*, 505-06
78. Vi Trần Doanh (2005). *Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ di căn xa của ung thư đại trực tràng tại bệnh viện K 2003 – 2004*, Luận văn Thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
79. Nguyễn Văn Hiếu (2016). Đánh giá kết quả điều trị phác đồ Folfox4 kết hợp Bevacizumab trong ung thư đại trực tràng di căn. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, số 3 (101), 25-27.
80. Diana Superfin, Andrea A. Iannucia, Angela M.Davies (2008). Oncologic drugs in patients with organs dysfunction: a summary. *The Oncologist*, 12, 1070-1083.
81. Nguyễn Thị Hằng (2016). *Tìm hiểu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư đại trực tràng giai đoạn IV*, Khóa luận tốt nghiệp bác sĩ y khoa, Đại học Y Hà Nội.
82. Trịnh Hồng Sơn (2007). Kết quả bước đầu phẫu thuật cắt gan do di căn gan từ ung thư đại trực tràng. *Tạp chí y học thực hành*, số 4 (568), 33 – 35.
83. Hernande V, Clofent J. (2012). Intestinal cancer in inflammatory bowel disease: natural history and surveillance guidelines. *Annal of Gastroenterology*, 25, 193-200.
84. Askling J, Dickman PW, Karlen P, et al (2001). Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 120, 1356-1362.
85. Trần Thắng (2011), *Nghiên cứu áp dụng hóa trị liệu bổ trợ phác đồ FUFA trong điều trị ung thư biểu mô tuyến đại tràng*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.

86. Fijten G, Muris J, Starmans R, Knottnerus JA et al (1993). The incidence and outcome of rectal bleeding in general practice. *Fam Pract*, 10, 283–287.
87. Goulston K, Chapuis P, Dent O, Bokey L et al (1987). Significance of bowel symptoms. *Med J*, 146, 631-633.
88. Neugut AI, GC G (1993). Diagnostic yield of colorectal neoplasia with colonoscopy for abdominal pain, change in bowel habits and rectal bleeding. *Am J Gastroenterol*, 88, 1179–1183.
89. Curless R, French JM, Williams GV, James OF et al (1994). Colorectal carcinoma: do elderly patients present differently? *Age Ageing*, 23, 102–107.
90. Carlsson L, Hakansson A, Nordenskjold B (2001). Common cancer-related symptoms among GP patients. Opportunistic screening in primary health care. *Scand J Primary Health Care*, 19, 199–203.
91. Macrae FA, St John DJ (1982). Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology*; 82, 891.
92. Acher PL, Al Mishlab T, Rahman M, Bates T (2003). Irondeficiency anaemia and delay in the diagnosis of colorectal cancer. *Colorectal Dis*, 5, 145-8.
93. Fijten G, Starmans R, Muris J et al (1995). Predictive value of signs and symptoms for colorectal cancer in patients with rectal bleeding in general practice. *Fam Pract*, 12, 279–286.
94. Daniel JS, Claus HJ, Hanna KS et al (2009). Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 27, 1948-1955.

95. Hye YK, Kyu JP, Jae HO et al (2013). Investigation of Clinical manifestation in Korean colorectal cancer patients. *Ann Coloproctol*, 29 (4), 139-143.
96. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT (1999). How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol*, 94, 3039–3045.
97. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ (2005). Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case–control study. *Br J Cancer*, 93, 399–405.
98. Wong SK, Kneebone A, Morgan et al (2005). Surgical management of colorectal cancer in south-western Sydney 1997-2001: a prospective series of 1923 unselected cases from six public hospitals. *ANZ J Surg*, 75, 776-782.
99. Weichen, Xiao P, Jun W et al (2014). Effect of bowel obstruction on stage IV colorectal cancer. *Molecular and clinical oncology*, 2, 308-312.
100. Chohan DP, Goodwin K, Wilkinson S, Miller R, Hall NR (2005). How has the ‘twoweek wait’ rule affected the presentation of colorectal cancer? *Colorectal Dis*, 7(5),450-453.
101. Timothy JP, Carol B, Shahid U et al (2015). Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer*, 121, 830-835.
102. Bufill JA. (1990). Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med*, 113, 779-788.
103. Iacopetta B. (2002). Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*, 101, 403-408.

104. Padman S, Padbury R, Beeke C, et al (2013). Liver only metastatic disease in patients with metastatic colorectal cancer: impact of surgery and chemotherapy. *Acta Oncol*, 52,1699-1706.
105. Brule SY, Karapetis CS, O'Callaghan CJ et al (2013). Location of colon cancer (right-sided [RC] versus left-sided [LC]) as a predictor of benefit from cetuximab (CET): NCIC CTG CO.17. *ASCO Annual Meeting*, Chicago, 234-237
106. Modest DP, Schulz C, von Weikersthal LF et al (2014). Outcome of patients with metastatic colorectal cancer depends on the primary tumor site (midgut vs. hindgut): analysis of the FIRE1-trial (FuFIRI or mIROX as first-line treatment). *Anticancer Drugs*, 25, 212- 218.
107. Boisen MK, Johansen JS, Dehlendorff C et al (2013). Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 24, 2554-2559.
108. Hugen N, Van de Velde CJH, de Wilt JHW et al (2014). Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Annals of Oncology*, 00, 1-6.
109. Wade S. Samowitz, Karen Curtin, Donna Schaffer et al (2000). Relationship of *Ki-ras* Mutations in Colon Cancers to Tumor Location, Stage, and Survival: A Population-based Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 9, 1193–1197.
110. Tulay Akman, Ilhan Oztop1,Yasemin Baskin et al (2016). The association of clinicopathological features and survival in colorectal cancer patients with KRAS mutation status. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12 (1), 234-237
111. HJN Andreyev, AR Norman, D Cunningham et al (2001). Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *British Journal of Cancer*, 85(5), 692–696.

112. Feng Wang, Long Bai, Tian-Shu Liu (2015). Right- and left-sided colorectal cancers respond differently to cetuximab. *Chinese Journal of Cancer*, 34, 24.
113. A I Phipps, D D Buchanan, K W Makar et al (2013). KRAS-mutation status in relation to colorectal cancer survival: the joint impact of correlated tumour markers. *British Journal of Cancer*, 108, 1757–1764.
114. Huang, Hsiang-Lin Tsai, Yi-Ting Chen et al (2013). The prognostic values of EGFR expression and KRAS mutation in patients with synchronous or metachronous metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*, 13, 599
115. Banza V, Miglavacca M, Zanna et al (2002). Specific codon 13 KRAS mutations are predictive of clinical outcome in colorectal cancer patients, whereas codon 12 KRAS mutations are associated with mucinous histotype. *Annal of oncoloy*, 13, 1438-1446.
116. V. K. Morris, F. A. San Lucas, M. J. Overman et al (2014). Clinicopathologic characteristics and gene expression analyses of non-KRAS 12/13, RAS-mutated metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 25, 2008–2014.
117. Jing Hu, Wen-Yue Yan Li Xie et al (2016). Coexistence of MSI with KRAS mutation is associated with worse prognosis in colorectal cancer. *Medicine*, 95, 50
118. Matias R, Akseli H, Jan S et al (2016). Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Scientific reports*, 6, 29765.
119. Ahmet ZB, Yavuz O, Ilker S et al (2014). Can horizontal diameter of colorectal tumor help predict prognosis. *Ulusal Cer Derg*, 30, 115-119.

120. Wong SK, Jalaludin BB, Henderson CJ et al (2008). Direct tumor invasion in colon cancer: correlation with tumor spread and survival. *Dis Colon Rectum*, 51, 1331-1338.
121. Hong YY, Rumi S, Heon-Kyn H et al (2012). Does T3 subdivision correlate with nodal or distant metastasis in colorectal cancer? *J Korean Soc Coloproctol*, 28(3), 160-164.
122. Bhatnagar J, Tewari H, Bhatnagar M, Austin GE. (1999). Comparison of carcinoembryonic antigen in tissue and serum with grade and stage of colon cancer. *Anticancer Res*, 19, 2181–2188.
123. Hochster HS¹, Hart LL, Ramanathan RK. (2008). Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*, 26(28), 4697.
124. Fuchs CS¹, Marshall J, Mitchell E (2007). Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*. 20, 25(30),4779-4786.
125. Guan ZZ¹, Xu JM, Luo RC (2011). Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chin J Cancer*, 30(10), 682-689.
126. Neelesh Sharma, Maher Saifo, Ila R Tamaskar et al (2010). KRAS status and clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFOX chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*, 1, 90-96.
127. Hiroshi Soeda, Hideki Shimodaira, Mika Watanabe et al (2014). KRAS mutation in patients with metastatic colorectal cancer does not preclude benefit from oxaliplatin- or irinotecan-based treatment. *Molecular and Clinical Oncology*, 2, 356-362.

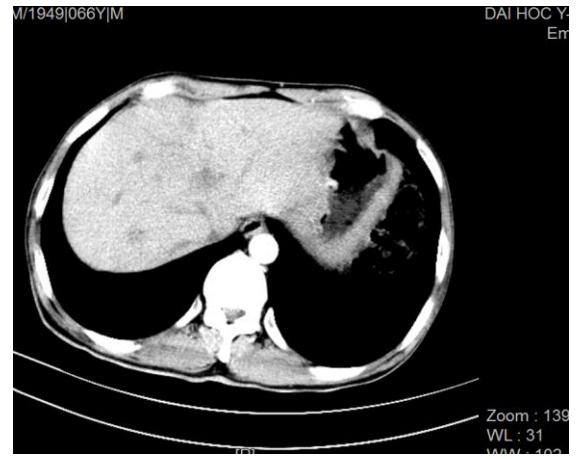
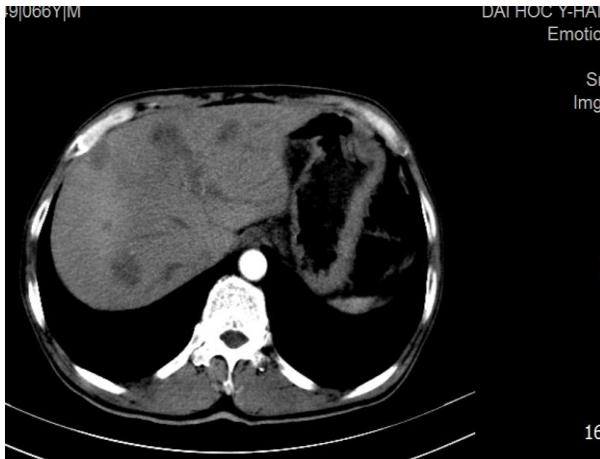
128. Beatrix Bencsikova^{1,2}, Zbynek Bortlicek³, Jana Halamkova et al (2015). Efficacy of bevacizumab and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: broadening KRAS-focused clinical view. *BMC Gastroenterology*, 15, 37.
129. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al (2005). Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 23, 3502–3508.
130. Coldma AJ, Goldie JH (1987). Impact of dose-intense chemotherapy on the development of permanent drug resistance. *Semin Oncol*, 14, 29–33.
131. Nakayama G, Tanaka C, Uehara K et al (2014). The impact of dose/time modification in irinotecan and oxaliplatin-based chemotherapies on outcomes in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 10, 334-343.
132. Negri FV, Wotherspoon A, Cunningham D et al (2005). Mucinous histology predicts for reduced fluorouracil responsiveness and survival in advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 16, 1305-1310.
133. Nagtegaal ID, Huguen N (2015). The increasing relevance of tumor histology in determining oncological outcomes in colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*, 11, 259-266.
134. Kouri M, Nordling S, Kuusela P et al (1993). Poor prognosis associated with elevated serum Ca 19-9 level in advanced colorectal carcinoma, independent of DNA ploidy or SPF. *Eur J Cancer*, 29A, 1691-1696.
135. Assersohn A, Norman A, Cunningham A et al (1999). Influence of metastatic site as an additional predictor for response and outcome in advanced colorectal carcinoma. *British Journal of Cancer*, 79, 1800-1805.

136. Ihemelandu CH, Shen P, Stewart JH et al (2011). Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Semin Oncol*, 38(4), 568–575.
137. E. Van Cutsem; F. Rivera; S. Berry et al (2009). Safety and Efficacy of First-line Bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and Fluoropyrimidines in Metastatic Colorectal Cancer: The BEAT Study. *Ann Oncol*, 20(11), 1842-1847.
138. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al (2007). Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 370,135–142.
139. Nazha B, Moussaly E, Zaarour M et al (2015). Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis: nutritional marker or inflammatory surrogate? *World J Gastrointest Surg*, 7(12), 370-377.
140. Schindl M, Wigmore SJ, Currie EJ et al (2005). Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases. *Arch Surg*, 140, 183-189.
141. Tol J, Koopman M, Cats A, et al (2009). Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 360, 563–572.
142. E. Mitryl, J.Y. Douillard, E. Van Cutsem et al (2004). Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials. *Annals of Oncology*, 15, 1013–1017.
143. Gerald W. Prager, Kira H. Braemswig, Alexandra Martel et al (2014). Baseline carcinoembryonic antigen (CEA) serum levels predict bevacizumab-based treatment response in metastatic colorectal cancer. *Cancer Sci*, 105, 996–1001.

144. Louvet C, de Gramont A, Tournigand C et al (2001). Correlation between progression free survival and response rate in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*, 91, 2033-2038.
145. Koehne CH, Cunningham D, Di CF et al (2002). Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol*, 13, 308–317.
146. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD et al (1998). Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*; 352, 1413–1418.
147. Jan Franko, Qian Shi, Charles D. Goldman et al (2012). Treatment of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis With Systemic Chemotherapy: A Pooled Analysis of North Central Cancer Treatment Group Phase III Trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol*, 30, 263-267.
148. Ihemelandu CH, Shen P, Stewart JH et al (2011). Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Semin Oncol*, 38(4), 568–575.

MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA

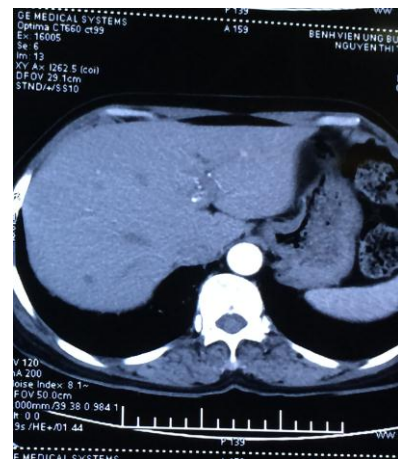
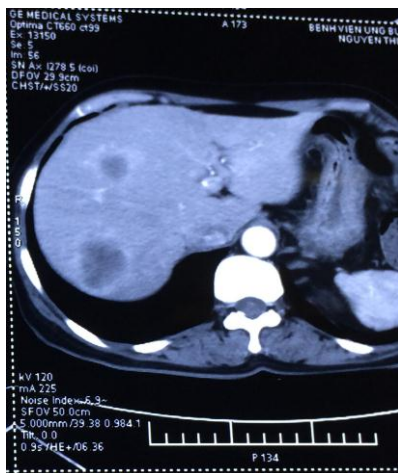
Bệnh nhân: Đoàn Thanh H , 68 tuổi, số hồ sơ: 1448756



Tồn thương di căn gan trước điều trị

Tồn thương di căn gan sau 3 chu kỳ
điều trị

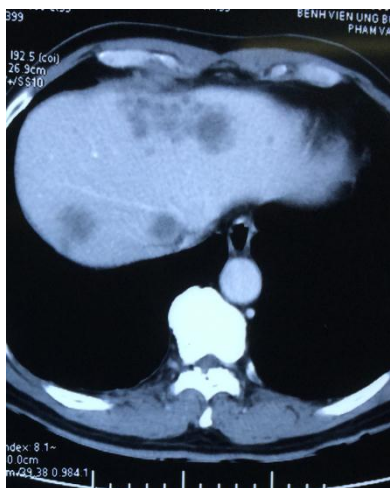
Bệnh nhân: Nguyễn Thị L, 58 tuổi, số hồ sơ: 14434154



Tồn thương di căn gan trước điều trị

Tồn thương di căn gan sau 3 chu kỳ
điều trị

Bệnh nhân: Phạm Văn Đ, 25 tuổi, số hồ sơ: 15013576



Tổn thương di căn gan trước điều trị



Tổn thương di căn gan sau 3 chu kỳ điều trị

Phụ lục 1

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN

I. PHẦN HÀNH CHÍNH

1. Họ và tên:.....Số hồ sơ:.....
2. Giới: nam (1).....nữ (2)..... 3. Tuổi:.....
4. Nghề nghiệp: cán bộ (1)....; làm ruộng (2)....; cán bộ hưu (3)....; nội trợ (3)....; khác (4).....
5. Địa chỉ liên lạc:.....
Điện thoại:.....
6. Nơi giới thiệu đến:.....tự đến.....
7. Ngày vào viện.....Ngày ra viện.....

II. PHẦN CHUYÊN MÔN

1. Lý do vào viện:.....

2. Triệu chứng:

Đại tiện phân có nhầy máu	1	Đau hạ vị	5	Đau tức hậu môn	8
Đại tiện phân lỏng	2	Cảm giác mót rặn, đi ngoài không hết phân	6	Nổi u vùng bụng	9
Táo bón	3	Khuôn phân nhỏ, dẹt	7	Bán tắc ruột	10
Sút cân	4kg/tháng		Tắc ruột	11

Số lần đi ngoài trung bình trong 1 ngày: lần

Dấu hiệu khác:.....

1. Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi bệnh nhân vào viện:tuần.....tháng.....năm.....không rõ

2. Các cách thức điều trị trước khi vào viện:

Chưa điều trị gì: 1 Nội khoa: 2 Đông y: 3 Khác: 4

3. Điều trị ở tuyến nào:

Tự điều trị: 1 Lang vườn: 2 Y tế xã: 3

Y tế quận, huyện: 4 Tuyến tỉnh: 5

Tuyến TW khác: 6

6. Tiền sử

6.1. Bản thân:

- Viêm loét ĐTT mạn: Có: 1 Không: 2 - Ly, trĩ: Có: 1 Không: 2

- Polyp ĐTT: Có: 1 Không: 2 - Bệnh mạn tính khác: Có: 1 Không: 2

6.2. Gia đình:

- Có người bị UTĐTT: Có: 1 Không: 2

- Có người bị ung thư khác: Có: 1 Không: 2

- Nếu có: số người bị: Cha: 1 Mẹ: 2 Anh chị em: 3 Khác: 4

7. Khám thực thể

- Sờ thấy u bụng: Có: 1 Không: 2

- Thăm TT: U di động: 1 U di động hạn chế, cố định: 2 Không thấy u

- Dịch cổ chướng: Có: 1 Không: 2

- Triệu chứng khác:

8. Xét nghiệm:

- Số lượng HC: - Số lượng Hb: Albumin máu:

- CEA trước điều trị:

- X quang phổi:

- X quang khung đại tràng - Chụp bụng không chuẩn bị

- X quang khác:

- Siêu âm

- CT:

- MRI tiêu khung:

9. Tổn thương nội soi:

- Vị trí:	Manh tràng	1	ĐT xuống	6
	Đại tràng lên	2	ĐT Sigma	7
	ĐT góc gan	3	Trực tràng cao	8
	ĐT ngang	4	Trực tràng trung bình	9
	ĐT góc lách	5	Trực tràng thấp	10

- Số lượng tổn thương 1 vị trí: 1 2 vị trí: 2 >2 vị trí: 3

- Kích thước u so với lòng ruột:

1/4 chu vi: 1 1/2 chu vi: 2 3/4 chu vi: 3 Toàn bộ chu vi: 4

- Hình dạng đại thể của tổn thương:

Sùi: 1 Loét: 2 Sùi loét: 3 Thâm nhiễm: 4

Dưới niêm: 5 Polyp K hóa: 6

10. Tổn thương trong phẫu thuật:

- Dịch ổ bụng: Có: 1 Không: 2

- Xâm lấn của u:

Không có: 1 Xâm lấn thanh mạc, tổ chức mỡ xung quanh: 2

Âm đạo: 3 Bàng quang 4 Thành tiêu khung: 5 Xương cùng: 6

Tuyến tiền liệt 7 Thành bụng: 8 Xâm lấn khác.....

- Di căn xa

Gan 1 Lách 2 Mạc nối 3 Dạ dày 4 Hạch ở xa 5

DC lan tràn phúc mạc 6 Tử cung, buồng trứng 7 Tụy 8 Khác...

11. Di căn xa ở nơi khác

Phổi 1 Não 2 Xương 3 Khác....

12. Loại phẫu thuật Có chuẩn bị 1 Cấp cứu 2

13. Cách thức phẫu thuật

Cắt u nổi ngay 1 Cắt u, làm HMNT 2 Chỉ làm HMNT 3 Nổi tắt 4

14. Kết quả giải phẫu bệnh lý: Số tiêu bản.....

- Tình trạng xâm lấn của u so với thành ruột (xếp theo T)

T1: 1 T2: 2 T3: 3 T4: 4

- Tình trạng tổn thương hạch: (xếp theo N)

N0: 1 N1: 2

N2: 3 N3: 4

- Thê giải phẫu bệnh lý:

Ung thư biểu mô tuyến: 1 Ung thư biểu mô tuyến nhày: 2

Ung thư biểu mô không biệt hóa: 3 Loại khác: 4

- Độ mô học:

Độ I: 1 Độ II: 2 Độ III: 3

- Tình trạng đột biến gen KRAS NRAS

15. Tổng hợp chẩn đoán: Ung thư.....T N M Giai đoạn.....

16. Điều trị hóa chất:

Số đợt:

Sự tuân thủ điều trị theo phác đồ: Đúng hẹn Có trì hoãn

Mức độ liều dùng:

17. Đáp ứng sau điều trị: Sau 3 chu kỳ: Sau 6 chu kỳ:

18. Độc tính trên hệ tạo huyết: Độ 1 Độ 2 Độ 3 Độ 4

- Hạ bạch cầu hạt trung tính

- Thiếu máu

- Giảm tiểu cầu

19. Độc tính ngoài hệ tạo huyết Độ 1 Độ 2 Độ 3 Độ 4

- Nôn, buồn nôn

- Tiêu chảy

- Viêm miệng
- Độc tính thần kinh
- Ảnh hưởng toàn trạng

20. Ngày kết thúc điều trị:/.../....

21. CEA sau điều trị: <5 ng/ml: 1 5- < 10 ng/ml: 2

III. CÁC THÔNG TIN GHI NHẬN SAU ĐIỀU TRỊ

1. Tái khám định kỳ:

**Lần 1: ngày..../.../....

Các thông tin ghi nhận

**PHỤ LỤC 2: BỘ CÂU HỎI ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH NGOÀI HỆ TẠO
MÁU CỦA PHÁC ĐỒ FOLFOXIRI**

Bác có các triệu chứng này sau khi truyền hóa chất không?	Mức độ mà bác cảm nhận				
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Triệu chứng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Buồn nôn	Không	Buồn nôn	Nôn thoáng qua	Nôn cần dùng thuốc	Nôn khó chữa
Nôn	Không	1 lần/24h	2-5 lần	6-10 lần	>10 lần
Tiêu chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ngày	≥ 10 lần/ngày
Viêm miệng	Không	Không đau/nổi ban	Nổi ban, loét, có thể ăn được đồ cứng	Loét, cần chế độ ăn lỏng	Loét miệng không thể ăn được
Rụng Tóc	Không rụng	Rụng tóc số lượng ít	Rụng tóc trung bình, lốm đốm	Rụng tóc hoàn toàn nhưng có mọc lại ở cuối đợt	Rụng tóc không có dấu hiệu mọc lại
Da	Không	Ban đỏ	Bong da khô, phỏng da, ngứa	Phồng da, chảy mủ, loét	Viêm da tróc, hoại tử da không tự liền
Cảm giác và vận động	Không	Dị cảm hoặc giảm phản xạ gân xương	Dị cảm nặng và/hoặc yếu cơ mức độ vừa	Dị cảm không thể chịu đựng và/hoặc mất vận động đáng kể	Liệt

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU
UNG THƯ ĐẠI TRÀNG DI CĂN**

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Số hồ sơ
1	Trương Văn B	46	Nam	14356089
2	Bùi Văn T	38	Nam	14375441
3	Triệu Văn T	46	Nam	14433841
4	Nguyễn Thị L	58	Nữ	14434154
5	Đỗ Ngọc Ch	70	Nam	14482379
6	Đoàn Thanh H	68	Nam	14487560
7	Trần Ngọc H	60	Nam	14519115
8	Thân Thị Đ	55	Nữ	14522757
9	Nguyễn Đình H	58	Nam	14541363
10	Nguyễn Văn B	67	Nam	14612108
11	Vũ Thị T	68	Nữ	14627768
12	Nguyễn Văn Ch	60	Nam	14696869
13	Nguyễn Đình C	63	Nam	15013431
14	Phạm Văn Đ	25	Nam	15013576
15	Nguyễn Văn Tr	50	Nam	15115468
16	Lê Anh T	38	Nam	15208994
17	Lê Hữu D	25	Nam	15228707
18	Nguyễn Trường G	35	Nữ	15343416
19	Bùi Thị Kim Nh	61	Nữ	15343898
20	Tạ Thị L	60	Nữ	15347994
21	Đinh Viết H	49	Nam	15381448
22	Phùng Ngọc L	56	Nữ	15383500
23	Nguyễn Thị L	45	Nữ	15384314

24	Trần Văn T	62	Nam	15387460
25	Nguyễn Như Đ	51	Nam	15398855
26	Đặng Văn S	60	Nam	15367532
27	Nguyễn Văn Q	43	Nam	15305084
28	Hoàng Văn Th	58	Nam	16035542
29	Diêm Công L	53	Nam	16049744
30	Đoàn Thị L	33	Nữ	16056327
31	Đặng Thành N	64	Nam	16195214
32	Nguyễn Thị N	55	Nữ	16264373
33	Nguyễn Thế A	34	Nam	16264717
34	Nguyễn Thị N	64	Nữ	16271293
35	Mai Thị H	60	Nữ	16274307
36	Lê Thị T	67	Nữ	16396331
37	Đinh Hữu H	54	Nam	16420079
38	Nguyễn Ngọc T	53	Nam	16468127
39	Phạm Xuân C	57	Nam	17528251

Cán bộ hướng dẫn

**Lãnh đạo khoa Ung Bướu
và Chăm Sóc Giảm Nhẹ**

PGS.TS. Ngô Thu Thoa

Xác nhận của phòng Kế Hoạch Tổng Hợp

Bệnh Viện Đại Học Y Hà Nội

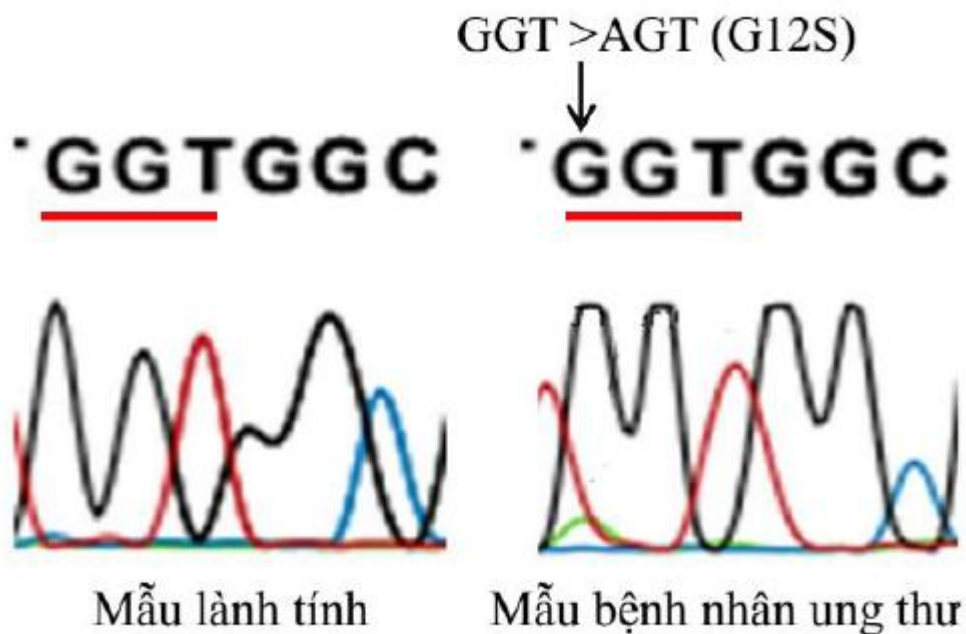
MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1.....	3
TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ ĐẠI TRÀNG	3
1.1.1. Trên thế giới	3
1.1.2. Ở Việt Nam	3
1.2. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ ĐẠI TRÀNG	3
1.2.1. Phân loại mô bệnh học ung thư đại tràng	3
1.2.2. Ung thư biểu mô tuyến.....	5
1.2.3. Các thể mô bệnh học khác của ung thư biểu mô tuyến đại tràng.....	6
1.2.4. Phân độ mô học ung thư biểu mô tuyến đại tràng	6
1.3. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ ĐẠI TRÀNG DI CĂN	6
1.3.1. Chẩn đoán xác định.....	6
1.3.2. Chẩn đoán giai đoạn.....	12
1.4. KỸ THUẬT XÉT NGHIỆM ĐỘT BIẾN GEN <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i>	14
1.4.1. Kỹ thuật giải trình tự trực tiếp.....	14

Nguyên tắc của kỹ thuật giải trình tự trực tiếp là dùng một sợi DNA làm khuôn để tổng hợp sợi DNA bổ sung. Quá trình tổng hợp sợi DNA bổ sung dựa trên nguyên tắc của kỹ thuật PCR, kèm theo sự hiện diện của những dideoxynucleotid (ddNTP) được đánh dấu bên cạnh các deoxynucleotid bình thường. Mỗi ddNTP được đánh dấu với một màu fluorochrome khác nhau và sự phân biệt các màu dựa trên độ dài bước sóng của các fluorochrome tương ứng. Sự gắn kết các ddNTP vào DNA đang kéo dài một cách ngẫu nhiên sẽ tạo ra các chuỗi DNA với độ dài hơn kém nhau 1 nucleotid, kết quả sẽ tạo ra hỗn hợp các sợi DNA có kích thước khác nhau. Thông qua điện di trên gel acrylamid có độ phân giải cao, các chuỗi DNA

này sẽ được tách rời và ddNTP đã gắn kết vào từng chuỗi được xác định (A, T, C hay G). Tổng hợp thứ tự các ddNTP chính là trình tự chuỗi DNA thu được. Sau đó, trình tự chuỗi DNA thu được sẽ chuyển vào máy tính để phân tích và so sánh với dữ liệu được lưu trong các ngân hàng dữ liệu gen (như GeneBank). 14

1.4.1.2. Ứng dụng kỹ thuật giải trình tự trực tiếp gen *KRAS*, *NRAS*. 14



..... 15

1.4.2. Kỹ thuật Scopions amplification refractory mutation system (Scopions ARMS) 16

1.5. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRÀNG DI CĂN 17

1.5.1. Phẫu thuật: 17

1.5.2. Điều trị tia xạ: 20

1.5.3. Các can thiệp tại chỗ 20

1.5.4. Điều trị hóa chất ung thư đại tràng di căn [44]. 24

Chương 2 **37**

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU **37**

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU 37

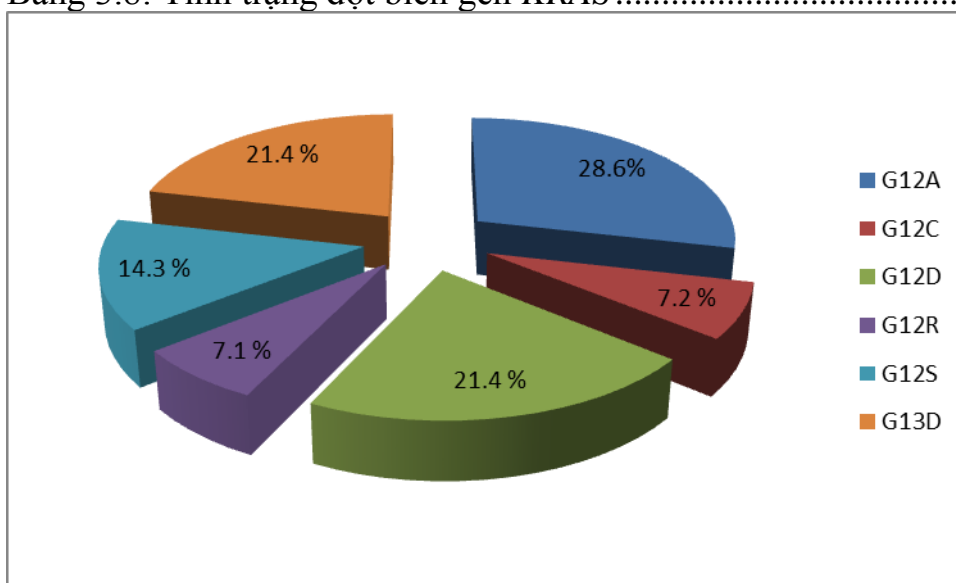
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	38
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:.....	38
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu:	38
2.2.3. Quy trình nghiên cứu:	39
2.2.3.1. Thu thập các đặc điểm về lâm sàng, cận lâm sàng:	39
2.2.3.2. Điều trị hóa chất phác đồ FOLFOXIRI	41
- Bệnh nhân sau mổ cắt u nguyên phát được nghỉ ngơi 4 tuần để phục hồi sức khỏe.....	41
- Trước khi điều trị hóa chất bệnh nhân được làm lại công thức máu, chức năng gan thận, điện giải đồ, các dấu ấn virus viêm gan và nồng độ CEA.....	41
- Điều trị hóa chất phác đồ FOLFOXIRI ngay ở bước 1 với liều lượng cụ thể:.....	41
2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU	52
2.4. CÁC TIÊU CHUẨN ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	53
2.5. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU.....	54
Chương 3.....	55
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	55
3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ ĐẠI TRÀNG TRÀNG DI CĂN KHÔNG CÒN KHẢ NĂNG PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN.....	55
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng:.....	55
3.1.2. Triệu chứng toàn thân tại thời điểm chẩn đoán	57
3.1.3. Tỷ lệ đột biến gen KRAS và NRAS	64
3.1.4. Mối liên quan giữa tình trạng đột biến KRAS và mô bệnh học ...	66
3.1.5. Mối liên quan giữa tình trạng đột biến KRAS và vị trí khối u	66
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ FOLFOXIRI	67

<i>Mối liên quan giữa tình trạng đột biến KRAS và đáp ứng</i>	74
Nhận xét:	91
<i>Mối liên quan giữa tình trạng đột biến KRAS và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển</i>	92
3.3. MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ FOLFOXIRI	94
Nhận xét:	98
Chương 4	99
BÀN LUẬN	99
4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN UTĐT DI CĂN KHÔNG CÒN KHẢ NĂNG PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN.	99
4.1.1. Tuổi, giới	99
4.1.2. Tiền sử bản thân và gia đình	99
4.1.3. Lý do vào viện:.....	100
4.1.4. Thời gian đến viện từ khi có triệu chứng đầu tiên:	100
4.1.5. Triệu chứng cơ năng:	101
4.1.6. Triệu chứng toàn thân:	102
4.1.7. Triệu chứng thực thể:	104
4.1.8. Đặc điểm cận lâm sàng của UTĐT di căn không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn.....	105
- <i>Mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen KRAS và mô bệnh học</i> ...	113
4.2. KẾT QUẢ VÀ ĐỘC TÍNH CỦA PHÁC ĐỒ FOLFOXIRI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRÀNG DI CĂN	114
4.2.1. Tỷ lệ đáp ứng.....	114
4.2.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển	124
Thời gian sống thêm toàn bộ.....	138

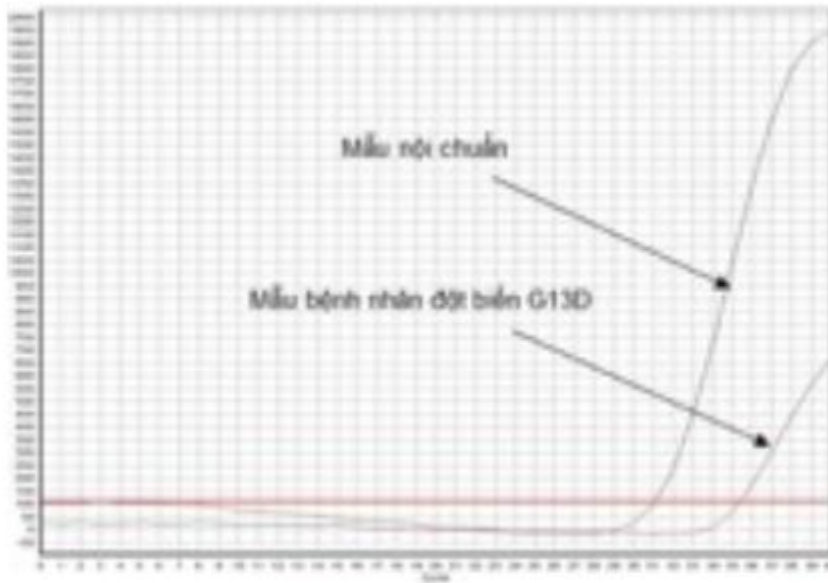
4.2.3. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ FOLFOXIRI .	140
KẾT LUẬN	150
KIẾN NGHỊ	152
CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	153
TÀI LIỆU THAM KHẢO	154
CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

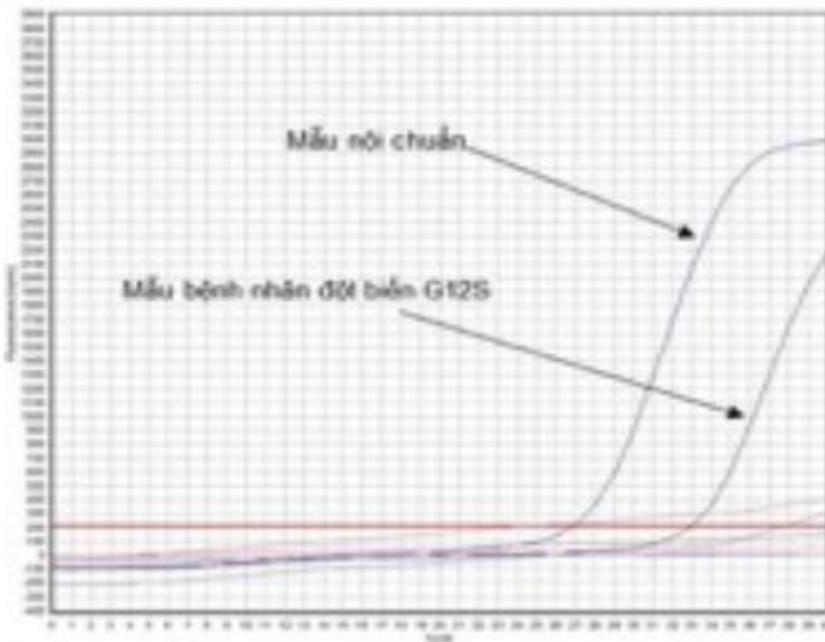
Bảng 1.1: Phân loại giai đoạn bệnh UTĐTT theo AJCC 2010 [21].....	13
Bảng 2.1: Phân độ độc tính với hệ tạo huyết	43
* Độc tính ngoài hệ tạo huyết	44
Bảng 2.2: Phân độ độc tính ngoài hệ tạo huyết.....	44
Bảng 2.3. Độc tính trên gan và trên thận	45
Bảng 3.1: Lý do vào viện	56
Bảng 3.2: Triệu chứng cơ năng tại thời điểm chẩn đoán	57
Bảng 3.3: Triệu chứng thực thể tại thời điểm chẩn đoán.....	59
Bảng 3.4: Di căn gan và di căn phổi	60
Bảng 3.5. CEA trước điều trị	62
Bảng 3.6: Phân loại mô bệnh học	63
Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa chiếm 2/3 số bệnh nhân nghiên cứu, 1/3 số bệnh nhân còn lại có loại mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến chế nhày.	63
Bảng 3.7: Liên quan giữa di căn phúc mạc và mô bệnh học	63
Bảng 3.8: Tình trạng đột biến gen <i>KRAS</i>	64



..... 64



..... 65



..... 65

Bảng 3.9. Tình trạng đột biến gen <i>KRAS</i> và mô bệnh học	66
Bảng 3.10: Tình trạng đột biến gen <i>KRAS</i> và vị trí khối u	66
Bảng 3.11: Số BN điều trị hết 3 chu kỳ, 6 chu kỳ	67
N	67
%	67
Điều trị hết 3 chu kỳ	67
39	67
100	67
Điều trị hết 6 chu kỳ	67
34	67

87,2	67
Nhận xét: 67	
100% số bệnh nhân điều trị hết 3 chu kỳ FOLFOXIRI, 34 bệnh nhân (87,2%) điều trị hết 6 chu kỳ..... 67	
Bảng 3.12: Các tình huống phẫu thuật cắt u nguyên phát 67	
N	67
%	67
Mổ cấp cứu..... 67	
17	67
43,6	67
Mổ phiên chủ động..... 67	
22	67
56,4	67
Tổng 67	
39	67
100	67
Nhận xét: 67	
-	Tại thời điểm thăm khám ban đầu, 17 bệnh nhân có tắc ruột được mổ cấp cứu cắt u nguyên phát. Tất cả các bệnh nhân còn lại (22 trường hợp) đều được mổ phiên theo kế hoạch cắt u nguyên phát để phòng biến chứng tắc ruột, thủng, chảy máu,..... 67
Bảng 3.13: Lý do bỏ dở điều trị hóa chất..... 67	
N	67
%	67
Số BN không điều trị đến 6 chu kỳ..... 67	
5	67
12,8	67
Lý do không điều trị đến 6 chu kỳ 67	
Tiến triển sau 3 chu kỳ 67	
Lý do khác..... 67	
2	67
3	67
5,1	67
7,7	67
Nhận xét: 68	
-	Trong số 39 BN nghiên cứu có 2 trường hợp bệnh tiến triển sau 3 chu kỳ điều trị, các BN này được chuyển sang dùng phác đồ khác (2 BN này được chuyển sang dùng FOLFIRI). Có 3 trường hợp BN xin điều trị ở khoa Ung bướu bệnh viện tỉnh vì khoảng cách địa lý xa. Tại bệnh viện tuyến tỉnh, các BN này được điều trị bằng phác đồ

FOLFIFI vì các bác sỹ ở đây chưa có kinh nghiệm điều trị phác đồ FOLFOXIRI. Tổng cộng có 34 BN điều trị đến hết 6 chu kỳ FOLFOXIRI..... 68

Bảng 3.14: Phần trăm liều điều trị trung bình ở mỗi chu kỳ điều trị.....	68
Phần trăm liều điều trị trung bình	68
N	68
%	68
Phần trăm liều điều trị $\geq 90\%$	68
34	68
87,2	68
Phần trăm liều điều trị $< 90\%$	68
5	68
12,8	68
Tổng	68
39	68
100	68
Nhận xét:	68

- Trong nghiên cứu này, lý do giảm liều các thuốc điều trị duy nhất là hạ bạch cầu hạt độ 3, độ 4. Mỗi lần giảm 20% liều chuẩn của cả 3 loại thuốc. Do vậy phần trăm liều điều trị của 3 thuốc ở mỗi chu kỳ là như nhau..... 68
- Trong tổng số 39 BN nghiên cứu, chỉ có 5 trường hợp sau khi giảm liều thì liều điều trị trung bình ở mỗi chu kỳ thấp hơn 90% liều chuẩn của 3 thuốc (5FU/Oxaliplatin/Irinotecan). Các trường hợp còn lại (34 BN chiếm 87,2%) được dùng liều trung bình trên 90% liều chuẩn. .. 68

Bảng 3.15: CEA trước, sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ điều trị	69
Nhận xét:	69

Bảng 3.16: Số lượng tổn thương đích trước điều trị, sau 3 chu kỳ, sau 6 chu kỳ điều trị	69
---	----

Bảng 3.17: Kích thước tổn thương đích trước điều trị, sau 3 chu kỳ, sau 6 chu kỳ điều trị	70
---	----

Bảng 3.18: Kích thước tổn thương gan trước điều trị, sau 3 chu kỳ, sau 6 chu kỳ điều trị	70
--	----

Nhận xét: 70

Bảng 3.19: Kích thước tổn thương ngoài gan trước điều trị sau 3 chu kỳ, sau 6 chu kỳ điều trị.....	71
--	----

Nhận xét: 72

Chúng tôi ghi nhận 5,9% số bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kỳ; 73,5% số bệnh nhân có đáp ứng một phần; 11,8% bệnh giữ nguyên và 8,8% bệnh nhân có bệnh tiến triển sau 6 chu kỳ..... 72

Bảng 3.20: Các yếu tố tiên đoán đáp ứng sau 3 chu kỳ	73
Bảng 3.21: Liên quan giữa đáp ứng sau 3 chu kỳ và mô bệnh học	74
Bảng 3.22. Tình trạng đột biến gen <i>KRAS</i> và đáp ứng sau 3 chu kỳ	74
Bảng 3.23: Các yếu tố tiên đoán đáp ứng sau 6 chu kỳ	75
Nhận xét:75	
Bảng 3.24: Liên quan giữa đáp ứng sau 6 chu kỳ và mô bệnh học	76
Bảng 3.25: Tình trạng đột biến gen <i>KRAS</i> và đáp ứng sau 6 chu kỳ	76
Bảng 3.26. Các dạng đột biến <i>KRAS</i> và đáp ứng điều trị sau 3 chu kỳ	77
Bảng 3.27. Các dạng đột biến <i>KRAS</i> và đáp ứng điều trị sau 6 chu kỳ	77
Bảng 3.28. Các liệu pháp điều trị sau 6 chu kỳ FOLFOXIRI.....	78
Nhận xét:82	
Nhận xét:84	
Nhận xét:87	
Nhận xét:88	
Nhận xét:89	
Bảng 3.29: Thời gian sống thêm toàn bộ	92
Bảng 3.30: Hạ bạch cầu hạt theo chu kỳ hóa chất	94
Nhận xét:94	
Bảng 3.31: Hạ tiểu cầu theo chu kỳ hóa chất.....	95
Nhận xét:95	
Bảng 3.32: Thiếu máu theo chu kỳ hóa chất.....	95
Nhận xét:95	
Bảng 3.33: Độc tính gan theo chu kỳ hóa chất	96
Bảng 3.34: Độc tính thận theo chu kỳ hóa chất	96
Nhận xét:96	
Bảng 3.35: Nôn theo chu kỳ hóa chất	97
Nhận xét:97	
Bảng 3.36: Tiêu chảy theo chu kỳ hóa chất	97
Nhận xét:97	
Bảng 3.37: Viêm miệng theo chu kỳ hóa chất	98
Bảng 3.38: Độc tính thần kinh theo chu kỳ hóa chất	98

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố giới tính	55
Biểu đồ 3.2: Phân bố nhóm tuổi.....	55
Biểu đồ 3.3: Dấu hiệu thiếu máu tại thời điểm chẩn đoán.....	57
Nhận xét: 57	
Có 46,2% số bệnh nhân có dấu hiệu thiếu máu tại thời điểm chẩn đoán.	57
Biểu đồ 3.4: Phân bố toàn trạng tại thời điểm chẩn đoán	58
Nhận xét: 58	
Đa phần bệnh nhân có toàn trạng PS-1 (82,1%), toàn trạng PS-0 chiếm tỷ lệ 17,9%. Không có trường hợp nào có PS từ 2 trở lên.	58
Biểu đồ 3.5: Phân bố tình trạng sút cân tại thời điểm chẩn đoán	58
Nhận xét: 58	
Có 46,2% số bệnh nhân có sút trên 5% trọng lượng cơ thể tại thời điểm chẩn đoán.	58
Biểu đồ 3.6: Phân bố vị trí u nguyên phát.....	59
Biểu đồ 3.7: Phân bố vị trí di căn xa	60
Nhận xét: 60	
Chúng tôi ghi nhận 25,6% số bệnh nhân có di căn phúc mạc; 17,9% số bệnh nhân có di căn phổi; 64,1% bệnh nhân di căn gan. So với di căn phổi và di căn phúc mạc thì di căn gan chiếm tỷ lệ cao hơn. Có 30,8% số bệnh nhân có di căn hạch sau phúc mạc. Không có trường hợp nào di căn hạch ngoại vi, không có trường hợp nào di căn xương.	60
Biểu đồ 3.8: Phân bố giai đoạn khối u nguyên phát	61
Biểu đồ 3.9: Phân bố kích thước khối u nguyên phát	61
Nhận xét: 61	
Đa phần các khối u chiếm toàn bộ chu vi lòng ruột trên nội soi. Có 17 bệnh nhân không được soi đại tràng do có tình trạng tắc ruột.	61
Biểu đồ 3.10: Phân bố hình dạng khối u nguyên phát	62
Biểu đồ 3.11: Loại đột biến gen <i>KRAS</i>	64
Nhận xét: 64	
Phần lớn đột biến <i>KRAS</i> xảy ra trên codon 12, đột biến xảy ra trên codon 13 chỉ chiếm 21,4%.....	64
Biểu đồ 3.12: Phân bố mức độ đáp ứng sau 3 chu kỳ.....	72
Biểu đồ 3.13: Phân bố mức độ đáp ứng sau 6 chu kỳ.....	72
Biểu đồ 3.14: Sống thêm bệnh không tiến triển.....	79
Nhận xét: 79	
Biểu đồ 3.15: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo phân trăm liều dùng hóa chất	80

Biểu đồ 3.16: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo loại mô bệnh học	81
Nhận xét: 81	
Biểu đồ 3.17: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo nồng độ Albumin tại thời điểm chẩn đoán.....	82
Biểu đồ 3.18: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo nồng độ CEA trước điều trị.....	83
Nhận xét: 83	
Biểu đồ 3.19: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mức độ đáp ứng sau 3 chu kỳ	84
Biểu đồ 3.20: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đáp ứng sau 6 chu kỳ.....	85
Biểu đồ 3.21: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo toàn trạng bệnh nhân	86
Biểu đồ 3.22: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tình trạng sút cân tại thời điểm chẩn đoán	87
Biểu đồ 3.23: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tổn số lượng tổn thương đích	88
Biểu đồ 3.24: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tình trạng di căn phúc mạc.....	89
Biểu đồ 3.25: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo vị trí u nguyên phát.....	90
Biểu đồ 3.26: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tình trạng tắc ruột	91
Biểu đồ 3.27: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân có đột biến gen <i>KRAS</i> và không đột biến gen <i>KRAS</i>	92
Biểu đồ 3.28: Thời gian sống thêm toàn bộ.....	93

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao (nguồn Carolyn, 2000 [10])	4
Hình 1.2. Ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa (nguồn Carolyn, 2000 [10])	4
Hình 1.3. Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa (nguồn Carolyn, 2000 [10])	5
Hình 1.4. Ung thư biểu mô tuyến nhầy (nguồn Carolyn, 2000 [10])	5
Hình 1.5: Hình ảnh giải trình tự gen phát hiện đột biến gen loại G12S trên exon 2 của gen KRAS (nguồn Jancik 2010 [19]).....	15
Hình 1.6. Hoạt động phối hợp của Acid folic +5FU (nguồn Edward Chu, 2012 [42]).....	25
Hình 1.7. Công thức hóa học của Oxaliplatin (nguồn Edward Chu, 2012 [42]).....	25
Hình 1.8. Công thức hóa học của Irinotecan (nguồn Edward Chu, 2012 [42])	26
Hình 3.1: Đột biến G13D (codon 13) của gen KRAS (bệnh nhân Nguyễn Như Đ 51 tuổi – số hồ sơ 15398855)	65
Hình 3.2: Mẫu đột biến G12S (codon 12) của gen KRAS (bệnh nhân Lê Thị T 66 tuổi – số hồ sơ 16396331)	65

DANH MỤC VIẾT TẮT

5FU	: 5 Fluorouracil
AJCC	: Hiệp hội ung thư Mỹ (American Joint Committee on Cancer)
BH	: Biệt hóa
CEA	: Kháng nguyên ung thư bào thai (carcinoembryonic antigen)
FM	: Phúc mạc
M	: Di căn xa (Metastasis)
MBH	: Mô bệnh học
MRI	: Cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging)
MTTD	: Mạc treo tràng dưới
MTTT	: Mạc treo tràng trên
N	: Hạch (lymph nodes)
NCCN	: Mạng lưới ung thư quốc gia của Mỹ (National Comprehensive Cancer Network).
PET/CT	: Chụp cắt lớp bức xạ positron (Positron emission tomography/ computed tomography)
PS	: Toàn trạng (Performance status)
SL	: Số lượng
T	: Khối u (Tumor)
UTBM	: Ung thư biểu mô
UTĐT	: Ung thư đại trực tràng
WHO	: Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization)

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Phó giáo sư, Tiến sỹ Ngô Thu Thoa, người thầy đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Phó giáo sư, Tiến sỹ Nguyễn Văn Hiếu, nguyên Chủ nhiệm bộ môn Ung Thư - Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã tận tình giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập từ giai đoạn bác sỹ nội trú cho tới nay.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Phó giáo sư, Tiến sỹ Lê Văn Quảng, Chủ nhiệm Bộ môn Ung Thư - Trường Đại học Y Hà Nội, trưởng khoa Ung Bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, người thầy, người anh đã hướng dẫn và tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập, công tác và hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám Hiệu, phòng Sau Đại học-Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám Đốc Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, tập thể khoa Ung Bướu và Chăm sóc giảm nhẹ đã giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn khoa Nội Quán Sứ - Bệnh viện K, khoa Nội 1- Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội đã hỗ trợ tôi trong quá trình hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn những đồng nghiệp và bạn bè đã giúp đỡ, động viên tôi trong quá trình hoàn thành luận án.

Cuối cùng, từ tận đáy lòng tôi xin dành tình cảm sâu sắc nhất tới bố mẹ hai bên, vợ con và những người thân trong gia đình đã luôn sát cánh, sẻ chia khó khăn và là nguồn động lực lớn nhất để tôi vững bước trên con đường sự nghiệp.

Trịnh Lê Huy

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trịnh Lê Huy, nghiên cứu sinh khóa 32, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

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

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2017

Người viết cam đoan

Trịnh Lê Huy

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRỊNH LÊ HUY

nghi^an cøu kãt qu¶ ®iòu trÞ ung th-

®¹i trung

di c`n B»NG HãA CHÊT ph,c ®ã

folfoxiri

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

~~HÀ NỘI 2017~~

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TRỊNH LÊ HUY

nghi^an cøu kãt qu¶ ®iòu trÞ ung th-

®¹i trụng

di c`n B»NG HãA CHÊT ph,c ®ã

folfoxiri

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. NGÔ THU THOA

HÀ NỘI – 2017