

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	1
<b>CHƯƠNG I: TỔNG QUAN</b> .....	3
1.1. DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ TRỰC TRÀNG.....	3
1.1.1. Tình hình mắc bệnh ung thư trực tràng trên thế giới.....	3
1.1.2. Tình hình mắc bệnh ung thư đại trực tràng tại Việt Nam.....	4
1.2. GIẢI PHẪU TRỰC TRÀNG.....	5
1.2.1. Hình thể ngoài.....	5
1.2.2. Hình thể trong .....	6
1.2.3. Liên quan định khu .....	6
1.2.4. Mạc treo trực tràng.....	6
1.2.5. Mạch máu.....	7
1.2.6. Bạch huyết.....	9
1.2. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ TRỰC TRÀNG .....	9
1.3. SỰ HÌNH THÀNH MẠCH MÁU TRONG UT TRỰC TRÀNG.....	12
1.5. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TRỰC TRÀNG.....	14
1.5.1. Dấu hiệu lâm sàng.....	14
1.5.2. Cận lâm sàng.....	15
1.5.3. Chẩn đoán giai đoạn ung thư trực tràng.....	19
1.6. ĐIỀU TRỊ TOÀN THÂN UNG THƯ TRỰC TRÀNG DI CĂN VÀ MỘT SỐ NGHIÊN CỨU CỦA NƯỚC NGOÀI.....	22
1.6.1. Vai trò của 5FU và Leucovorin .....	22
1.6.2. Vai trò của Oxaliplatin với UTTT di căn.....	23
1.6.3. Vai trò của Irinotecan với UTTT di căn .....	25
1.6.4. Chất ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu .....	27
1.6.5. Các chất ức chế EGFR.....	30

1.6.6. Một số thuốc thể hệ mới khác.....	35
1.7. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRỰC TRÀNG DI CĂN Ở VIỆT NAM.....	36
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>40</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	40
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân .....	40
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân .....	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	41
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	41
2.2.2. Cỡ mẫu .....	41
2.3. Các thuốc sử dụng trong nghiên cứu.....	41
2.3.1. 5-Fluorouracil (5FU) .....	41
2.3.2. Calciumfolinat .....	42
2.3.3. Oxaliplatin.....	43
2.3.4. Bevacizumab .....	44
2.4. Các bước tiến hành.....	46
2.4.1. Thu thập thông tin.....	46
2.4.2. Tiến hành điều trị .....	47
2.4.3. Đánh giá kết quả điều trị.....	52
2.5. Các chỉ tiêu, tiêu chuẩn được áp dụng trong nghiên cứu.....	54
2.5.1. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST .....	54
2.5.2. Phương pháp đánh giá sống thêm.....	55
2.5.3. Phân độ độc tính.....	56
2.5.4. Thang điểm đánh giá đau.....	58
2.5.5. Đánh giá toàn trạng (PS) theo ECOG .....	59
2.6. Xử lý số liệu .....	59
2.7. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu .....	59

<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....	62
3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU .....	62
3.1.1. Tuổi .....	62
3.1.2. Giới.....	63
3.1.3. Thời điểm chẩn đoán và các điều trị trước đó .....	63
3.1.4. Lý do vào viện.....	64
3.1.5. Phân bố vị trí u nguyên phát .....	66
3.1.6. Đặc điểm mô bệnh học .....	66
3.1.7. Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh.....	67
3.1.8. Đặc điểm di căn.....	68
3.1.9. Xét nghiệm chỉ điểm u trước điều trị.....	69
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ .....	70
3.2.1. Đánh giá chất lượng cuộc sống.....	70
3.2.2. Đáp ứng của CEA sau điều trị .....	71
3.2.3. Đáp ứng điều trị theo RECIST.....	72
3.2.4. Liên quan đáp ứng điều trị với một số yếu tố .....	73
3.2.5. Điều trị sau kết thúc 6 chu kì .....	75
3.2.6. Các phương pháp điều trị phối hợp.....	75
3.2.5. Thời gian sống thêm .....	76
3.2.6. Liên quan thời gian sống thêm theo một số yếu tố.....	78
3.3. MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ .....	87
3.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết.....	87
3.3.2. Độc tính trên hệ tiêu hóa.....	88
3.3.3. Độc tính trên gan, thận, thần kinh.....	89
3.3.4. Tác dụng không mong muốn liên quan bevacizumab .....	90
3.3.5. Tuân thủ điều trị.....	91

<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN</b> .....	93
4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA NHÓM BN TRONG NGHIÊN CỨU.....	93
4.1.1. Tuổi và giới .....	93
4.1.2. Thời điểm chẩn đoán và các điều trị trước đó .....	94
4.1.3. Lý do vào viện.....	95
4.1.4. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị.....	96
4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị .....	98
4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ .....	101
4.2.1. Chất lượng cuộc sống.....	101
4.2.2. Đáp ứng điều trị .....	104
4.2.3. Điều trị sau kết thúc 6 chu kỳ .....	107
4.2.4. Các phương pháp điều trị phối hợp.....	107
4.2.5. Thời gian sống thêm .....	109
4.3. ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ	117
4.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết.....	117
4.3.2. Độc tính trên hệ tiêu hóa.....	119
4.3.3. Độc tính trên gan.....	120
4.3.4. Độc tính trên thận.....	120
4.3.5. Độc tính trên hệ thần kinh.....	121
4.3.6. Tác dụng không mong muốn liên quan đến Bevacizumab.....	122
4.4. TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ .....	123
<b>KẾT LUẬN</b> .....	124
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	127
<b>CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b> .....	128

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Xếp giai đoạn bệnh theo Dukes và Astler – Coller .....	20
Bảng 2.1. Phân độ độc tính của thuốc với hệ thống tạo máu.....	56
Bảng 2.2. Phân độ độc tính của thuốc với gan, thận.....	56
Bảng 2.3. Phân độ độc tính của thuốc trên hệ tiêu hóa.....	57
Bảng 2.4. Phân độ các tác dụng không mong muốn thần kinh ngoại vi.....	57
Bảng 2.5. Phân độ các tác dụng không mong muốn khác .....	58
Bảng 2.6. Thang điểm đau của WHO .....	58
Bảng 3.1. Thời điểm chẩn đoán .....	63
Bảng 3.2. Lý do vào viện .....	64
Bảng 3.3. Đánh giá lâm sàng trước điều trị .....	64
Bảng 3.4. Kết quả mô bệnh học .....	66
Bảng 3.5. X-quang và CT Scanner ngực trước điều trị .....	67
Bảng 3.6. Siêu âm và CT Scanner ổ bụng – tiểu khung trước điều trị .....	68
Bảng 3.7. Số lượng vị trí di căn .....	68
Bảng 3.8. Vị trí di căn .....	69
Bảng 3.9. Nồng độ CEA trước điều trị .....	69
Bảng 3.10. Đánh giá chất lượng cuộc sống trước và sau điều trị .....	70
Bảng 3.11. Đáp ứng của CEA sau điều trị.....	71
Bảng 3.12. Tỷ lệ đáp ứng .....	72
Bảng 3.13. Liên quan đáp ứng với di căn gan .....	73
Bảng 3.14. Liên quan đáp ứng với nồng độ CEA.....	73
Bảng 3.15. Liên quan giữa đáp ứng với một số yếu tố .....	74
Bảng 3.16. Thuốc điều trị sau kết thúc 6 chu kỳ.....	75
Bảng 3.17. Các phương pháp điều trị phối hợp .....	75
Bảng 3.18. Sống thêm không tiến triển.....	76

Bảng 3.19. Sống thêm toàn bộ .....	77
Bảng 3.20. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan PFS.....	85
Bảng 3.21. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan OS .....	86
Bảng 3.22. Độc tính trên hệ tạo huyết.....	87
Bảng 3.23. Độc tính trên hệ tiêu hóa.....	88
Bảng 3.24. Độc tính trên gan, thận, thần kinh .....	89
Bảng 3.25. Tác dụng không mong muốn liên quan bevacizumab.....	90
Bảng 3.26. Trì hoãn điều trị .....	91
Bảng 3.27. Giảm liều điều trị.....	92
Bảng 4.1. So sánh thời gian sống thêm với một số nghiên cứu.....	111

## DANH MỤC HÌNH

- Hình 1.1. Tỷ lệ mắc (màu xanh) và tỷ lệ tử vong (màu đỏ) của UTĐTT trên thế giới so với các ung thư khác tính chung cho cả hai giới..... 3
- Hình 1.2. Tỷ lệ mắc (màu xanh) và tỷ lệ tử vong (màu đỏ) của UTĐTT tại Việt Nam so với các ung thư khác ở cả hai giới ..... 5
- Hình 1.3. Tỉnh mạch trực tràng và hậu môn ..... 8

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi .....	62
Biểu đồ 3.2. Phân bố giới .....	63
Biểu đồ 3.3. Phân bố vị trí u nguyên phát.....	66
Biểu đồ 3.4. Thay đổi nồng độ CEA trung bình sau điều trị .....	71
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị .....	72
Biểu đồ 3.6. Liên quan đáp ứng với nồng độ CEA trước điều trị.....	74
Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm không tiến triển.....	76
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm toàn bộ .....	77
Biểu đồ 3.9. Sống thêm không tiến triển theo tuổi .....	78
Biểu đồ 3.10. Sống thêm toàn bộ theo tuổi.....	78
Biểu đồ 3.11. Sống thêm không tiến triển theo nồng độ CEA .....	79
Biểu đồ 3.12. Sống thêm toàn bộ theo nồng độ CEA.....	79
Biểu đồ 3.13. Sống thêm không tiến triển theo mô bệnh học.....	80
Biểu đồ 3.14. Sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học .....	80
Biểu đồ 3.15. Sống thêm không tiến triển theo vị trí u.....	81
Biểu đồ 3.16. Sống thêm toàn bộ theo vị trí u .....	81
Biểu đồ 3.17. Sống thêm không tiến triển theo số lượng cơ quan di căn .....	81
Biểu đồ 3.18. Sống thêm toàn bộ theo số lượng cơ quan di căn.....	81
Biểu đồ 3.19. Sống thêm không tiến triển theo tình trạng di căn gan.....	82
Biểu đồ 3.20. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn gan.....	82
Biểu đồ 3.21. Sống thêm không tiến triển theo tình trạng di căn phổi .....	83
Biểu đồ 3.22. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn phổi.....	83
Biểu đồ 3.23. Sống thêm không tiến triển theo đáp ứng điều trị .....	84
Biểu đồ 3.24. Sống thêm toàn bộ theo theo đáp ứng điều trị.....	84
Biểu đồ 3.25. Sống thêm không tiến triển theo điều trị duy trì .....	85



Biểu đồ 3.26. Sống thêm toàn bộ theo điều trị duy trì.....	85
Biểu đồ 3.27. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS).....	86
Biểu đồ 3.28. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ (OS) .....	87

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Theo tổ chức ghi nhận ung thư toàn cầu IARC (Globocan 2018), trên thế giới ước tính mỗi năm có 1,85 triệu bệnh nhân ung thư đại trực tràng mới mắc (trong đó ung thư trực tràng chiếm khoảng một phần ba), và có gần 881.000 bệnh nhân chết do căn bệnh này [1]. Tỷ lệ mắc ung thư đại trực tràng (UTĐTT) cũng thay đổi theo vị trí địa lý, tỷ lệ mắc cao nhất ở Australia, New Zealand, các nước Châu Âu, Bắc Mỹ; tỷ lệ mắc trung bình ở Châu Mỹ La Tinh, Đông Á, Đông Nam Á, Tây Á, Nam Phi; tỷ lệ thấp nhất ở Tây Phi. Tuy nhiên, bệnh có xu hướng gia tăng ở các nước này [1]. Ở Việt Nam, cũng theo GLOBOCAN 2018, mỗi năm có 14.733 bệnh nhân mắc mới, 8104 bệnh nhân chết do bệnh ung thư đại trực tràng. Tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 5 trong các loại ung thư ở cả hai giới [1].

Cho đến nay, tuy đã có rất nhiều tiến bộ trong tầm soát, chẩn đoán bệnh, cũng như sự hiểu biết của người dân về căn bệnh này, nhưng vẫn có khoảng 20% đến 30% số bệnh nhân mới được chẩn đoán đã có di căn xa. Ngoài ra, một tỷ lệ đáng kể (40% - 50%) bệnh nhân tái phát hoặc di căn sau khi phẫu thuật cắt bỏ, thường ở gan hoặc phổi [2], [3], [4]. Mặc dù có tỷ lệ di căn đáng kể, tỉ lệ sống 5 năm cho tất cả các giai đoạn của ung thư trực tràng đã được cải thiện nhiều trong vòng 4 thập kỷ qua. Những tiến bộ một phần lớn là do sự phát triển của các phương pháp điều trị mới có hệ thống. Điều trị ung thư trực tràng cho thấy sự phát triển ấn tượng trong vòng 20 năm qua, bao gồm các thuốc hóa trị liệu thế hệ thứ hai và liệu pháp sinh học mới [5].

Hóa trị liệu đã chứng tỏ vai trò ngày càng quan trọng trong điều trị UTĐTT di căn, đặc biệt có nhiều nghiên cứu thử nghiệm trong thời gian qua đã cho thấy hóa trị đem lại lợi ích cho các bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn muộn. Đã có nhiều nghiên cứu đưa ra một số phác đồ mới trong điều trị ung

thư trực tràng giai đoạn di căn, cùng với sự xuất hiện của những thuốc điều trị nhắm trúng đích, các nghiên cứu đã góp phần cải thiện đáng kể thời gian sống thêm cho người bệnh. Thời gian gần đây với sự ra đời của các hoạt chất mới và đặc biệt là kỹ nguyên của điều trị nhắm trúng đích, thời gian sống thêm của bệnh nhân UTTT di căn tăng lên gấp đôi với thời gian trung bình trên 2 năm [5], [6]. Bevacizumab (Avastin<sup>TM</sup>) là một kháng thể đơn dòng kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch (VEGF) đã được phê duyệt ở Mỹ và Châu Âu trong sử dụng kết hợp với phác đồ hoá trị FOLFOX hoặc FOLFIRI cho UTĐTT di căn.

Tại Bệnh viện K và khoa Ung Bướu và chăm sóc giảm nhẹ Bệnh viện trường Đại học Y Hà Nội, điều trị ung thư trực tràng giai đoạn di căn với phác đồ FOLFOX4 phối hợp Bevacizumab (Avastin) đã được áp dụng, bước đầu cho thấy có sự cải thiện tốt kết quả điều trị. Tuy nhiên cho tới nay, các nghiên cứu về điều trị đích kết hợp với hóa chất trong ung thư trực tràng di căn còn ít và chưa đầy đủ.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: ***“Đánh giá kết quả điều trị ung thư trực tràng di căn xa bằng hóa chất phối hợp kháng thể đơn dòng”*** với 2 mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô tuyến trực tràng di căn xa.

2. Đánh giá kết quả và một số tác dụng không mong muốn trong điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến trực tràng di căn bằng phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4.

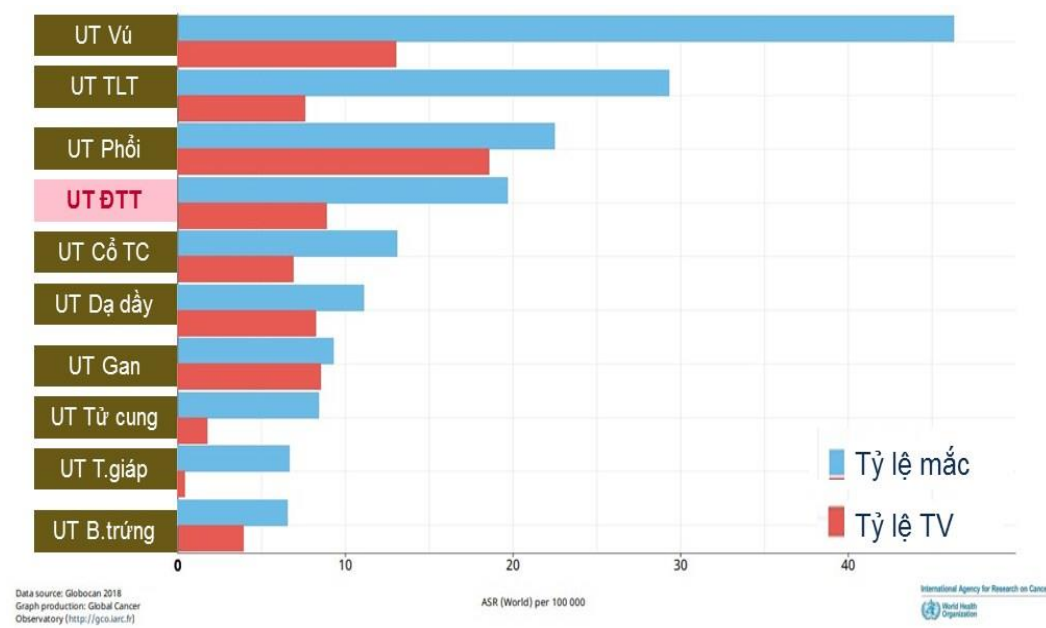
## CHƯƠNG I

### TỔNG QUAN

#### 1.1. DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ TRỰC TRÀNG

##### 1.1.1. Tình hình mắc bệnh ung thư trực tràng trên thế giới

Ung thư đại trực tràng là một trong những loại ung thư phổ biến, đứng hàng thứ 3 trong các loại ung thư ở cả 2 giới (sau ung thư vú, tiền liệt tuyến và phổi ) với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 19,7/100.000 dân; tỷ lệ tử vong là 8,9/100.000 dân [1]



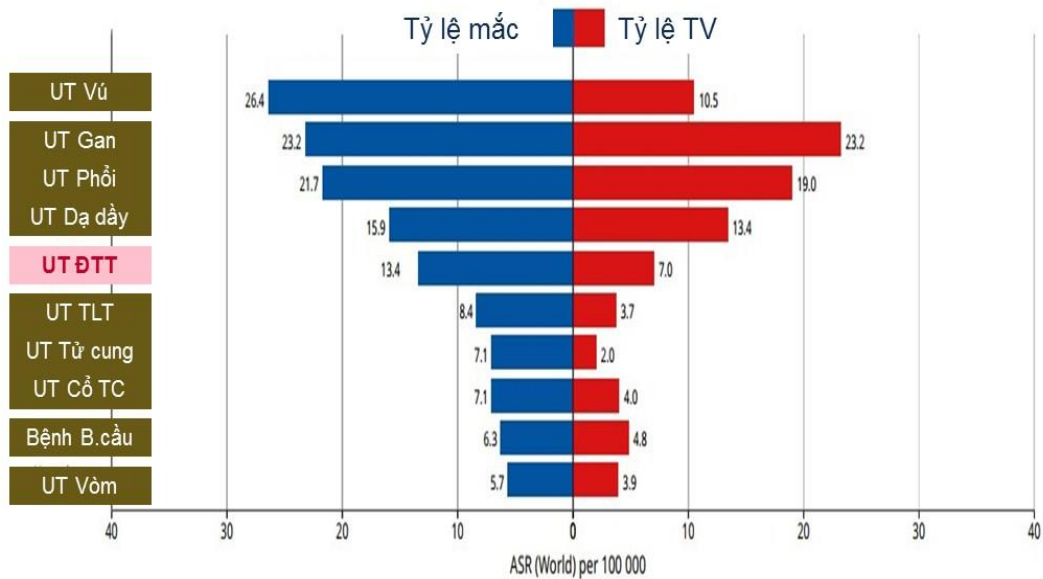
**Hình 1.1. Tỷ lệ mắc (màu xanh) và tỷ lệ tử vong (màu đỏ) của UTĐTT trên thế giới so với các ung thư khác tính chung cho cả hai giới [1].**

Chỉ tính riêng nam giới, UTĐTT đứng hàng thứ 3 sau ung thư phổi và ung thư tuyến tiền liệt với tỷ lệ mắc là 23,6/100.000 dân; tỷ lệ tử vong là 10,8/100.000 dân. Tính riêng nữ giới, UT ĐTT đứng hàng thứ 2 chỉ sau ung thư vú với tỷ lệ mắc là 16,3/100.000 dân; tỷ lệ tử vong là 7,2/100.000 dân [1].

Ung thư đại trực tràng phân lớn xảy ra ở các nước phát triển, chiếm xấp xỉ 55% các trường hợp. Trong đó tỷ lệ mắc cao nhất ở Australia, New Zealand (tỷ lệ mắc ước tính 44,8 và 32,2 trên 100.000 dân tương ứng ở nam và nữ giới), các nước Châu Âu, Bắc Mỹ. Tỷ lệ mắc thấp ở Châu Phi, Nam Trung Á. Tỷ lệ mắc trung bình ở Châu Mỹ La Tinh, Đông Á, Đông Nam Á, Tây Á, Nam Phi. Tỷ lệ mắc ở nam cao hơn ở nữ [1].

### **1.1.2. Tình hình mắc bệnh ung thư đại trực tràng tại Việt Nam**

Theo số liệu ghi nhận ung thư năm 2018 của Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế phối hợp với 2 trung tâm ghi nhận ung thư ở Hà nội và thành phố Hồ Chí Minh, UTĐTT đứng vị trí thứ 5 trong các loại ung thư với tỷ lệ mắc là 13,4/100.000 dân và tỷ lệ tử vong là 7,0/100.000 dân [1]. So với số liệu ghi nhận năm 2012, tại Việt Nam tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do UTĐTT nói chung và UTTT nói riêng ngày càng gia tăng. Chỉ tính riêng nam giới, UTĐTT đứng hàng thứ 4 với tỷ lệ mắc là 16/100.000 dân và tỷ lệ tử vong là 8,7/100.000 dân. Còn ở nữ giới, UTĐTT tăng lên đứng hàng thứ 2, chỉ sau ung thư vú, với tỷ lệ mắc là 11,6/100.000 dân và tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 5, là 5,9/100.000 dân [1].



**Hình 1.2.** Tỷ lệ mắc (màu xanh) và tỷ lệ tử vong (màu đỏ) của UTĐTT tại Việt Nam so với các ung thư khác ở cả hai giới [1].

## 1.2. GIẢI PHẪU TRỰC TRÀNG

Trực tràng là đoạn tiếp theo của đại tràng xích ma đi từ đốt sống cùng ba tới hậu môn, gồm hai phần:

- Phần trên phình ra để chứa phân gọi là bóng trực tràng, dài 12 - 15 cm, nằm trong chậu hông bé.
- Phần dưới hẹp đi để giữ và tháo phân dài 2 - 3 cm gọi là ống hậu môn [7], [8].

### 1.2.1. Hình thể ngoài

- Thiết đồ đứng ngang: thấy trực tràng thẳng.
- Thiết đồ đứng dọc: cong lượn hai phần, phần trên lõm ra trước dựa vào đường cong xương cùng cột, phần dưới lõm ra sau, điểm bẻ gập ngang chỗ bám cơ nâng hậu môn.

### **1.2.2. Hình thể trong**

- Bóng trực tràng: cột Morgani là lớp niêm mạc lồi lên cao 1 cm, rộng ở dưới, nhọn ở trên, thường có 6 - 8 cột. Van Morgani là lớp niêm mạc nổi chân cột với nhau tạo thành túi giống van tổ chim.

- Ống hậu môn: cao 2 - 3 cm nhẵn màu đỏ tím có nhiều tĩnh mạch, ống không có lông và tuyến. Niêm mạc trực tràng nhẵn hồng, có ba van: cụt, cùng dưới và cùng trên tương đương với các điểm cách hậu môn 7, 11, 12 cm.

### **1.2.3. Liên quan định khu**

- Mặt trước: nam và nữ khác nhau

Ở nam: phần phúc mạc liên quan với túi cùng Douglas và mặt sau bàng quang. Phần dưới phúc mạc liên quan với mặt sau dưới bàng quang, túi tinh, ống dẫn tinh và tuyến tiền liệt.

Ở nữ: phần phúc mạc qua túi cùng Douglas liên quan với tử cung, túi cùng âm đạo sau. Phần dưới phúc mạc liên quan với thành sau âm đạo.

- Mặt sau: liên quan với xương cùng và các thành phần ở trước xương.

- Mặt bên: liên quan với thành chậu hông, các mạch máu, niệu quản, thần kinh.

Trực tràng nằm trong một khoang, bao quanh là tổ chức mỡ quanh trực tràng. Ung thư trực tràng thường xâm lấn vào tổ chức mỡ xung quanh này.

### **1.2.4. Mạc treo trực tràng**

Thuật ngữ mạc treo trực tràng (MTTT) không có trong giải phẫu kinh điển của trực tràng. Nó xuất hiện trong y văn ngoại khoa vào năm 1982 bởi Heald phẫu thuật viên Anh quốc, người đặt nền tảng cho phẫu thuật UT TT triệt căn hiện đại. MTTT là tổ chức xơ mỡ (cellulo-graisseux) giới hạn giữa cơ thành trực tràng và lá tạng của cân đáy chậu hay còn gọi là cân trực tràng (fascia recti), bao phủ 3/4 chu vi trực tràng mặt sau bên, dưới phúc mạc. Mặt trước trực tràng dưới phúc mạc cũng là tổ chức xơ mỡ. Khối u trực tràng xâm

lần hết chiều sâu của thành trực tràng phát triển vào MTTT vượt qua cân trực tràng vào thành chậu, xâm lấn vào tổ chức quanh trực tràng [9].

### **1.2.5. Mạch máu**

Các mạch máu của trực tràng được sắp xếp thành 3 cuống rõ rệt:

#### **\* Động mạch:**

- Động mạch trực tràng trên: là hai nhánh tận tách ở động mạch mạc treo tràng dưới, ở ngang mức đốt sống cùng thứ III, động mạch phải ở sau trực tràng, động mạch trái nhỏ hơn ở trước trực tràng. Động mạch trực tràng trên tiếp nối với các động mạch trực tràng giữa và dưới ở trong thành trực tràng với động mạch Sigma bởi cung mạch nối Sudek.

- Động mạch trực tràng giữa: tách ở động mạch chậu trong hay từ một nhánh của nó. Động mạch tách nhiều nhánh cho các tạng sinh dục hơn là cho trực tràng. Ở trực tràng, động mạch phân nhánh vào niêm mạc ở phần dưới của bóng trực tràng.

- Động mạch trực tràng dưới: tách từ động mạch thẹn trong, khi động mạch này qua hố ngồi trực tràng, chạy ngang khối mỡ của hố ngồi trực tràng và phân nhánh cho khối mỡ đó, cho niêm mạc của ống môn, các cơ thắt hậu môn và da vùng hậu môn.

\* Tĩnh mạch: Các tĩnh mạch của trực tràng bắt nguồn từ một hệ thống tĩnh mạch đặc biệt, hợp thành một đám rối ở trong thành trực tràng và nhất là ở lớp dưới niêm mạc. Đám rối này rất phát triển ở phần dưới của trực tràng ngay phía trên của van hậu môn và đổ về ba tĩnh mạch trực tràng:

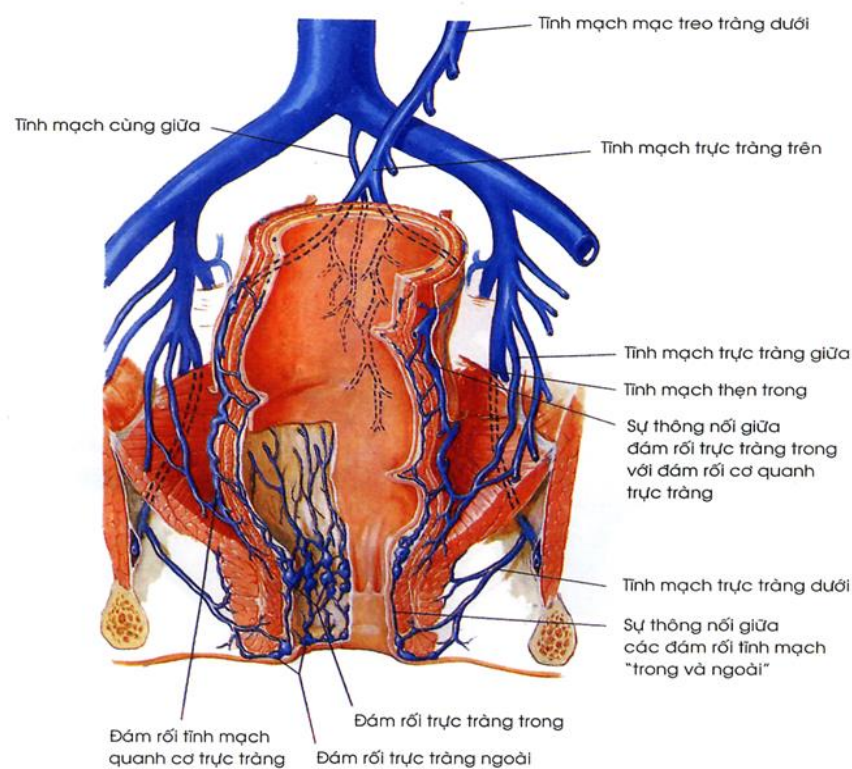
- Tĩnh mạch trực tràng trên: từ đám rối tĩnh mạch ở phần dưới trực tràng, có một số ngành đi lên trên để tụ thành tĩnh mạch trực tràng trên và tới đầu trên của trực tràng thì tạo nên nguyên ủy của tĩnh mạch mạc treo tràng dưới. Tĩnh mạch trực tràng trên là nguồn đổ về hệ thống tĩnh mạch cửa.



- Tĩnh mạch trực tràng giữa: bắt nguồn từ đám rối tĩnh mạch của bóng trực tràng, của túi tinh, của tuyến tiền liệt ở nam giới, từ âm đạo và tử cung của nữ, rồi đi theo động mạch cùng tên để đổ vào động mạch chậu trong (hay tĩnh mạch hạ vị).

- Tĩnh mạch trực tràng dưới: bắt nguồn từ đám rối tĩnh mạch của trực tràng (ở niêm mạc và ở lớp cơ của ống hậu môn), từ các tĩnh mạch ở xung quanh cơ thắt hậu môn. Các tĩnh mạch trực tràng dưới đi ngang qua hố ngồi trực tràng để đổ vào tĩnh mạch thẹn trong nhánh của tĩnh mạch chậu trong.

Máu tĩnh mạch của trực tràng sẽ đổ về hai hệ thống: hệ thống tĩnh mạch cửa bởi tĩnh mạch trực tràng trên và hệ thống tĩnh mạch chủ bởi tĩnh mạch trực tràng giữa và tĩnh mạch trực tràng dưới [7], [8].



**Hình 1.3. Tĩnh mạch trực tràng và hậu môn**

*Nguồn: Theo Frank H. Netter (2016)[10]*

### 1.2.6. Bạch huyết

Bạch huyết của trực tràng đổ về ba cuống đi theo ba cuống mạch của trực tràng.

- Cuống trên: Bạch huyết đổ vào 2, 3 hạch trực tràng trên (hạch Mondor), nằm ở dưới hay ở trên chạc của hai động mạch trực tràng trên. Các hạch này thường bị UT TT lan tới nên nơi này được gọi là rốn của trực tràng. Bạch huyết từ hạch trực tràng trên chạy lên trên, vào đám hạch Cunêô ở chỗ phát nguyên của động mạch Sigma, rồi tới đám hạch Moyniham ở chỗ phát nguyên của động mạch đại tràng trái giữa.

- Cuống giữa: Bạch huyết đổ vào nhóm hạch (hạch Gérota) ở chỗ mà động mạch trực tràng giữa tách ở động mạch hạ vị. Phần lớn bạch huyết ở cuống giữa chạy lên cuống trên.

- Cuống dưới: gồm 2 vùng:

+ Vùng chậu hông: bạch huyết của phần dưới bóng trực tràng đổ vào các hạch nằm dọc các động mạch cùng bên và các hạch ở góc nhô.

+ Vùng đáy chậu: đổ vào các hạch bẹn nông nằm trong tam giác Scacpa [7], [8].

## 1.2. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ TRỰC TRÀNG

Việc phân loại mới của WHO về các khối u của hệ thống tiêu hóa không chỉ định nghĩa lại các khái niệm phổ biến, chẳng hạn như ung biểu mô và loạn sản mà còn giới thiệu những thay đổi trong danh mục và chẩn đoán các khối u đại trực tràng rất quan trọng trong thực tế hàng ngày. Những thay đổi này bao gồm việc giới thiệu ung thư biểu mô tuyến răng cưa, ung thư biểu mô trứng cá dạng sàng và vi ung thư nhú như một phân nhóm mô học riêng biệt mới về ung thư đại trực tràng. Việc xác định độ mô học của ung thư tế bào nhẵn trước đây luôn được xếp loại G3 (độ cao), bây giờ phụ thuộc vào sự bất ổn vi vệ tinh (Microsatellite Instability - MSI). Sự hiện diện nhiều của

MSI (MSI-H) có tiên lượng tốt hơn so với không có MSI. Như vậy, phân tích của sự bất ổn microsatellite qua hóa mô miễn dịch hoặc phân tích theo chiều dài mảnh sinh thiết phải được ghi trong chẩn đoán mô bệnh học khối u [11].

## **U biểu mô**

### *Tổn thương tiền ác tính*

U tuyến, NOS (không ghi chú đặc biệt)	8140/0
U tuyến ống	NOS 8211/0
U tuyến nhung mao	NOS 8261/0
U tuyến ống nhung mao	NOS 8263/0
Tân sản nội biểu mô tuyến độ thấp	8148/0
Tân sản nội biểu mô tuyến độ cao	8148/2
<i>Tổn thương răng cưa</i>	
U tuyến răng cưa có cuống/polip	8213/0
Bệnh polip răng cưa	8213/0
U tuyến răng cưa truyền thống	8213/0

### *Ung thư biểu mô*

Ung thư biểu mô tuyến, NOS	8140/3
Ung thư biểu mô tuyến trứng cá dạng sàng	
Ung thư biểu mô tủy	
Ung thư vi nhú	
Ung thư biểu mô dạng keo	
Ung thư biểu mô tuyến răng cưa	
Ung thư tế bào nhẵn	
Ung thư biểu mô tuyến vảy	
Ung thư biểu mô tế bào hình thoi, NOS	
Ung thư biểu mô vảy, NOS	
Ung thư biểu mô không biệt hóa	

*U thần kinh nội tiết*

U thần kinh nội tiết G1 (NET G1) / Carcinoid

U thần kinh nội tiết G2 (NET G2)

Ung thư thần kinh nội tiết, NOS

Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn

Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào nhỏ

Hỗn hợp ung thư biểu mô tuyến thần kinh nội tiết

Tế bào ưa crom của ruột (EC), u thần kinh nội tiết chế tiết serotonin (NET)

Tế bào L, chế tiết peptid giống Glucagon và PP/ các u thần kinh nội tiết chế tiết PPY (Đây là một nhóm các khối u thần kinh nội tiết độ ác tính thấp sản xuất protein điều hòa, bao gồm cả tế bào L, peptide glucagon-like, polypeptide tụy (PP- pancreatic polypeptide) và peptide tyrosine tyrosine (PYY- eptide tyrosine tyrosine).

**U trung mô**

U cơ trơn

U mỡ

Angiosarcoma

U mô đệm dạ dày ruột/ác tính

Sarcoma Kaposi

Sarcoma cơ trơn

Schwannoma, NOS

U thần kinh ngoại vi, NOS

Ganglioneuroma

U tế bào hạt, NOS

**U lympho**

MALT

U tế bào áo nang

U lympho lan tỏa tế bào B lớn

U lympho Burkitt

U lympho tế bào B không xếp loại với hình ảnh trung gian giữa u lympho lan tỏa tế bào B lớn và u lympho Burkitt.

### **1.3. SỰ HÌNH THÀNH MẠCH MÁU TRONG UT TRỰC TRÀNG**

Sự hình thành mạch mới được điều hòa bởi sự cân bằng giữa các yếu tố tiền tạo mạch (yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu - vascular endothelial growth factor - VEGF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factors - FGF), yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (platelet - derived growth factor - PDGF), yếu tố tăng trưởng giống Insulin (insulin-like growth factor - IGF), yếu tố tăng trưởng chuyển dạng (transforming growth factor - TGF) và yếu tố chống tạo mạch (Antiangiogenic factors) gồm thrombospondin-1, angiostatin, và endostatin [12]. Sự hình thành mạch máu mới kèm theo sự tăng trưởng của khối u là bất thường và do đó có sự khác biệt với sự hình thành mạch ở mô bình thường. Nghịch lý thay, mặc dù số lượng mạch tăng, nhưng mô khối u vẫn bị thiếu oxy, tình trạng thiếu oxy này dẫn đến tăng kích thích sản xuất các yếu tố tiền tạo mạch, thúc đẩy hiện tượng tăng sinh mạch nhiều hơn nữa nên đã tạo ra môi trường thuận lợi cho tế bào u phát triển [13].

VEGF là yếu tố tăng trưởng chủ yếu liên quan đến sự hình thành mạch ở ung thư đại trực tràng. Nó kích hoạt tín hiệu nội bào ở các mức độ khác nhau, dẫn đến tăng trưởng tế bào nội mô, di cư, biệt hóa, và tăng cường tính thấm thành mạch. Gia đình của yếu tố tăng trưởng VEGF bao gồm một số protein được mã hóa bởi các gen khác nhau: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGFR-E, và yếu tố tăng trưởng của nhau thai (placental growth factor -PIGF). Những yếu tố tăng trưởng này được kích hoạt khi chúng liên kết với các thụ thể tyrosine-kinase khác nhau hiện diện trong màng tế bào của các tế bào nội mô (VEGFR-1, -2, -3) [14].

Có ba thụ thể VEGF được biết đến được đặc trưng bởi các miền tyrosine kinase trong phần nội bào của chúng. Mỗi một thụ thể có ái lực gắn kết khác nhau đến các đồng dạng khác nhau của VEGF (A, B, C, -D, -E và PlGF), chúng có vai trò quan trọng trong hình thành mạch khối u, đặc biệt là trong trường hợp VEGFR-2 gắn với VEGF-A. Ngoài ra, một số đồng thụ thể được gọi là neuropilins (-1 và -2) có chức năng để tăng ái tính của các thụ thể và các ligand của chúng.

Vì sự hình thành mạch rất quan trọng trong sự sống còn và phát triển của khối u, nhiều phương pháp điều trị đích bằng cách ức chế sự hình thành mạch đã được đề xuất, từ chống VEGF hoặc chống VEGFR-2, kháng thể kháng thụ thể ức chế tyrosine-kinase [15].

### **VEGF và yếu tố vi môi trường mô ung thư trực tràng**

Đa số các khối u ở người có bộc lộ VEGF, thường ở trên bề mặt tế bào và ở mức cao. Môi trường trong mô u bao gồm các tế bào không tạo huyết (như tế bào xơ non, tế bào biểu mô ...), các tế bào tạo huyết (như đại thực bào, tế bào lympho T, tế bào mono...), các protein ngoại bào (collagen, fibronectin), các phân tử sinh học như cytokin và các yếu tố phát triển. Trong môi trường khối u, các thành phần nội bào kết hợp để tạo tín hiệu phát triển, kháng lại các yếu tố ức chế phát triển, ngăn ngừa sự chết tế bào, hoạt hóa quá trình xâm nhập và di căn dẫn đến sự kháng thuốc. Môi trường u cũng kích thích quá trình tạo mạch, hình thành các mạch máu mới. Trong ung thư đại trực tràng di căn, thay đổi môi trường trong khối u liên quan đến hoạt hóa các VEGF và FGF đã được xác định là 2 yếu tố chính liên quan đến quá trình tạo mạch, đồng thời cũng giảm hoạt động của các phân tử khác như cyclooxygenase (COX2) và các sản phẩm chuyển hóa như prostaglandin, dẫn đến sự phát triển, xâm nhập khối u và hình thành các mạch máu tân tạo [16].

## 1.5. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TRỰC TRÀNG

### 1.5.1. Dấu hiệu lâm sàng

#### 1.5.1.1. Triệu chứng cơ năng

- Chảy máu trực tràng: máu lẫn phân hoặc máu lẫn nhày đỏ tươi hoặc lờ lờ máu cá, dấu hiệu này có thể bị nhầm sang bệnh lý hoặc viêm đại tràng.

- Rối loạn lưu thông ruột: phân táo, ỉa lỏng hoặc xen kẽ cả táo và lỏng.

- Thay đổi khuôn phân: phân có thể rẹt, vệt góc hoặc có rãnh do khối u trực tràng tạo ra.

- Đau hạ vị, đau tăng sinh môn, buồn đi ngoài, cảm giác đi ngoài không hết phân...

- Một số bệnh nhân đến bệnh viện ở giai đoạn muộn với triệu chứng tắc ruột do khối u chít hẹp hoàn toàn lòng trực tràng.

Khi có các triệu chứng nêu trên, đặc biệt là dấu hiệu đi ngoài ra máu cần lưu ý khám, xét nghiệm để có chẩn đoán xác định, tránh bỏ sót bệnh [2], [3].

#### 1.5.1.2. Triệu chứng thực thể

- *Toàn thân:*

+ Thiếu máu: do chảy máu trực tràng kéo dài, biểu hiện: da xanh, niêm mạc nhợt.

+ Gầy sút: có thể gầy sút 5 - 10 kg trong vòng 2 - 4 tháng.

+ Giai đoạn muộn có thể suy kiệt, sờ thấy hạch thượng đòn, hạch bẹn. khám bụng đôi khi sờ thấy khối u, gan to, dịch ổ bụng....

- *Tại chỗ:*

Thăm trực tràng: là phương pháp kinh điển, cho đến nay vẫn là phương pháp quan trọng không thể thiếu khi khám, không những giúp chẩn đoán bệnh mà còn để sàng lọc UTTT trong cộng đồng. Thăm trực tràng cho phép xác định hình dạng u, kích thước khối u so với chu vi trực tràng, vị trí u cách rìa hậu môn và mức xâm lấn ung thư, đây là một thông tin quan trọng trong chiến

lược điều trị UTTT [2], [3].

Đánh giá mức xâm lấn ung thư qua thăm trực tràng, Mason Y. phân chia làm 4 giai đoạn [15]:

- + Giai đoạn I: u di động so với thành trực tràng;
- + Giai đoạn II: u di động so với tổ chức xung quanh;
- + Giai đoạn III: u di động hạn chế;
- + Giai đoạn IV: u cố định.

Nicholls R. J. và cộng sự chỉ phân chia 2 giai đoạn, đơn giản hơn nhưng có giá trị đánh giá tiên lượng bệnh [17]

+ Giai đoạn I: u còn khu trú ở trực tràng (gồm giai đoạn I và giai đoạn II của Mason Y.);

+ Giai đoạn II: u xâm lấn qua thành trực tràng (gồm giai đoạn III và giai đoạn IV của Mason Y.)

### **1.5.2. Cận lâm sàng**

Các phương tiện cận lâm sàng giúp đóng góp thông tin trong chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn UTĐTT.

#### **1.5.2.1. Nội soi**

***Soi trực tràng ống cứng:***

Soi trực tràng ống cứng cho đến nay vẫn là phương pháp quan trọng nhất để chẩn đoán ung thư trực tràng. Phương pháp có ưu điểm là rẻ tiền, kỹ thuật đơn giản, nhưng lại cho biết chính xác u về hình dạng, kích thước và vị trí u cách rìa hậu môn để quyết định cắt cụt trực tràng hay cắt đoạn trực tràng bảo tồn cơ tròn hậu môn. Qua nội soi, thực hiện bám sinh thiết để có chuẩn đoán bệnh lý giải phẫu và có thể thực hiện một số thủ thuật như cắt polyp, hoặc giúp đặt đầu dò siêu âm nội soi trực tràng để đánh giá mức xâm lấn của UT [15], [18].



***Soi ống mềm:***

Nội soi ống mềm cho phép chẩn đoán chính xác hơn, khách quan hơn vì máy có độ phân giải hình ảnh cao hơn, có khả năng phóng đại rõ hơn, cho phép nhiều người cùng tham gia đánh giá tổn thương, có khả năng lưu trữ và chụp lại ảnh.

Do giá thành và sự phức tạp hơn về kỹ thuật, nên ống soi mềm chủ yếu để chẩn đoán ung thư đại tràng. Trong ung thư trực tràng, ống soi mềm được chỉ định để thăm khám khung đại tràng, tìm tổn thương phối hợp như ung thư đa ổ hoặc polyp phối hợp (10-30%). Tuy nhiên, tỷ lệ biến chứng soi đại tràng ống mềm cao hơn soi trực tràng ống cứng [15], [18].

**1.5.2.2. Chẩn đoán hình ảnh*****Chụp X-quang***

Chụp bụng không chuẩn bị được chỉ định trong cấp cứu để chẩn đoán tắc ruột hoặc thủng ruột do u.

Do ung thư trực tràng được chẩn đoán chủ yếu bằng lâm sàng và nội soi nên phương pháp chụp X-quang ít được ứng dụng, chỉ được thực hiện trong một số trường hợp ung thư trực tràng cao, phương pháp chẩn đoán nội soi thất bại. Phương pháp chụp đối quang kép (Double contraste) sẽ cho hình ảnh tốt hơn, cho phép phát hiện được những ung thư sớm và những polyp nhỏ.

Một số trường hợp ung thư trực tràng thể thâm nhiễm (thể chai) rất khó được chẩn đoán bằng nội soi, do lòng ruột chít hẹp nên khó đặt được máy nội soi. Trong những trường hợp này chụp X-quang là phương pháp quan trọng. So với nội soi tỷ lệ biến chứng của chụp khung đại tràng ít hơn, kinh tế hơn, ngoài ra chụp khung đại tràng giúp cho phẫu thuật viên thêm những thông tin về giải phẫu định khu [15], [18].

### ***Chụp cắt lớp vi tính (CT Scanner)***

Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng đánh giá các tổn thương nguyên phát, hạch vùng và di căn xa ở phúc mạc, gan, buồng trứng, phổi... với độ chính xác về khối u từ 50% đến 90%, di căn hạch là 70% đến 80% [15], [18], [4].

### ***Chụp cộng hưởng từ (MRI)***

Chụp cộng hưởng từ tiêu khung: kỹ thuật chụp cộng hưởng từ tiêu khung hiện đại ngày nay hiển thị mạc treo trực tràng rất rõ nét. Cộng hưởng từ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh tốt nhất để đánh giá xâm lấn tại chỗ và di căn hạch vùng đối với ung thư trực tràng. Chụp cộng hưởng từ tiêu khung có giá trị cao hơn cắt lớp vi tính trong đánh giá giai đoạn xâm lấn khối u (T) và di căn hạch (N) với độ nhạy là 95%, độ đặc hiệu 90% [15], [4].

### ***Siêu âm nội soi***

Siêu âm chẩn đoán là một kỹ thuật mới được áp dụng vào những năm 1950 và nhanh chóng phát triển vào những năm 1970 vì nó có khả năng quan sát chi tiết cấu trúc tổ chức mô mềm. Tuy nhiên nó cũng bộc lộ những hạn chế khi tổ chức siêu âm chứa nhiều khí hay cấu trúc xương, và nguyên lý dẫn truyền âm cần có sóng cao tần nhưng sóng cao tần lại khó đi qua tổ chức mô xương hay mô chứa khí. Để vượt qua hạn chế này siêu âm nội soi ra đời vào đầu những năm 1980, đầu dò siêu âm được đặt vào lòng ống tiêu hóa: thực quản, dạ dày, trực tràng... hạn chế khoảng cách từ đầu dò siêu âm tới tổ chức cần siêu âm và tránh nhiễu hình ảnh do đi qua tổ chức khí hay xương. Các nghiên cứu gần đây cho thấy siêu âm nội soi chẩn đoán giai đoạn khối u (T) chính xác đến 80-95%, di căn hạch đúng đến 70-80%. siêu âm nội soi kết hợp với sinh thiết xuyên thành trực tràng để có chẩn đoán giải phẫu bệnh trong những trường hợp u trực tràng dưới niêm. Sự phát triển trong tương lai của siêu âm nội soi với hình ảnh 3 chiều có thể trợ giúp cho phương pháp điều trị tiêu hóa chất trực tiếp vào khối u trực tràng [15], [19].

### **Chụp PET**

Chụp PET-CT được coi là một trong những phương tiện chẩn đoán hình ảnh mới nhất hiện nay trong việc đánh giá tổn thương ung thư. Tuy nhiên do giá thành chụp cao nên hạn chế chỉ định rộng rãi. Vai trò quan trọng nhất của PET-CT theo quan niệm của các nhà ung thư học là phát hiện sớm tái phát sau mổ và di căn xa của ung thư. Đây được xem là chỉ định tốt vì nếu phát hiện sớm tái phát tại chỗ và di căn xa kích thước dưới 2cm sẽ nâng tỷ lệ mổ cắt lại được tổn thương UTTT tái phát lên tới 30% [4], [15], [18].

### **Siêu âm ổ bụng**

Siêu âm có vai trò đặc biệt trong phát hiện các ổ di căn tại gan, đường mật, tụy, tuyến thượng thận và hạch mạc treo. Siêu âm nội soi còn cho phép đánh giá mức độ xâm lấn thành ruột và phát hiện các hạch di căn cạnh ĐT. Giá trị của siêu âm ngày càng được nâng cao khi tiến hành với quy trình riêng biệt là kết hợp súc rửa ĐT và bơm nước muối sinh lý làm căng lòng ĐT. Siêu âm đặc biệt có giá trị trong phát hiện các tổn thương di căn gan, buồng trứng, hạch ổ bụng. Với các ổ tổn thương di căn từ 2 cm trở lên, siêu âm có độ nhạy tương đương với CT [15], [4].

#### **1.5.2.3. Xét nghiệm CEA**

CEA (Carcino – embryonnaire antigene) là kháng nguyên ung thư biểu mô phôi, một trong những chất chỉ điểm khối u chính của ung thư đại trực tràng. Những nghiên cứu xét nghiệm CEA trong huyết thanh người cho thấy nồng độ CEA huyết thanh 5ng/ml là giới hạn cao nhất ở người bình thường. Hiện nay xét nghiệm CEA huyết thanh đã mang lại nhiều lợi ích trong chẩn đoán và điều trị ung thư đại trực tràng. Trong ung thư đại trực tràng có sự tương quan giữa tỉ lệ CEA và phân loại giai đoạn Dukes. Theo T.Conroy độ nhạy của CEA thay đổi từ 7% - 64% tùy theo giai đoạn Dukes. Nồng độ CEA trước điều trị có sự liên quan với giai đoạn bệnh và CEA có vai trò trong tiên

lượng, theo dõi đáp ứng trong điều trị cũng như tái phát di căn sau điều trị [15], [20].

#### **1.5.2.4. Xét nghiệm đột biến gen**

##### **Đột biến gen Kras:**

Gen kras nằm bên trong tế bào. Khi có đột biến gen Kras làm cho protein Kras bị kích hoạt liên tục, do đó truyền tín hiệu mà không cần tín hiệu trung gian liên quan đến thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR: epidermal growth factor receptor) tế bào vẫn tiếp tục tăng sinh, nhân lên....

Với một số loại kháng thể đơn dòng chống lại thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR) trước khi chỉ định điều trị cần làm xét nghiệm đánh giá tình trạng đột biến Kras. Chỉ có thể sử dụng thuốc kháng thụ thể yếu tố phát triển biểu bì ở những bệnh nhân không có đột biến gen Kras. Đột biến gen Kras gặp ở khoảng 35-45% bệnh nhân UTĐTT [15], [21].

##### **Đột biến gen Nras**

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. Khoảng 60% các đột biến Nras xảy ra trên codon 61 [15], [21].

##### **Đột biến gen BRAF**

Xuất hiện trong khoảng 10% các trường hợp ung thư đại trực tràng. Xét nghiệm có ý nghĩa tiên lượng bệnh và sự đáp ứng với các thuốc kháng EGFR. Các bệnh nhân có đột biến V600E BRAF có tiên lượng xấu [15], [21].

#### **1.5.3. Chẩn đoán giai đoạn ung thư trực tràng**

Năm 1932, Cuthbert E. Dukes, nhà giải phẫu bệnh tại Bệnh viện St. Mark, nước Anh đưa ra hệ thống đánh giá giai đoạn UTĐTT, đây là cách đánh giá giai đoạn đơn giản, thông dụng và dễ hiểu mang tên ông. Đến năm 1954 Astler V.B và Coller F.A thay đổi các xếp loại của Dukes một cách chi tiết hơn [4].

**Bảng 1.1: Xếp giai đoạn bệnh theo Dukes và Astler – Coller**

<b>Dukes</b>	<b>Astler-Coller</b>	<b>Tình trạng tổn thương</b>
A	A	U xâm lấn tới lớp dưới niêm mạc, lớp cơ dưới niêm mạc, lớp cơ trơn
B	B1	U xâm lấn tới sát lớp thanh mạc
	B2	U xâm lấn qua lớp thanh mạc
C	C1	U xâm lấn tới lớp cơ, có di căn hạch cạnh trực tràng
	C2	U xâm lấn tới lớp thanh mạc, di căn hạch nhóm trung gian
	C3	U xâm lấn qua lớp thanh mạc, di căn hạch cạnh trực tràng
D	D	Đã có di căn xa

Năm 1954, AJCC (Liên hiệp ủy ban ung thư Mỹ - American Joint Committee on Cancer) và năm 1997 UICC (Hiệp hội quốc tế chống ung thư - Union International Control Cancer) sửa đổi để đưa ra hệ thống TNM đánh giá giai đoạn cho hầu hết các bệnh ung thư. Hệ thống này bao gồm 3 yếu tố: T (Tumor): khối u; N (Node): hạch; M (Metastasis): di căn. Hệ thống này được cập nhật theo thời gian để phân độ phù hợp, chi tiết hơn và rất có ý nghĩa trong điều trị, tiên lượng ung thư [15].

**Xếp loại ung thư đại trực tràng theo TNM của UICC (2017) [22] và AJCC (2017) [23]:**

**T (Tumor): Khối u nguyên phát**

- Tx: Không đánh giá được độ xâm lấn của khối u nguyên phát
- To: Không xác định được u nguyên phát
- Tis: Ung thư tại chỗ niêm mạc

- T1: U xâm lấn tới lớp dưới niêm mạc
- T2: U xâm lấn tới lớp cơ
- T3: U xâm lấn qua lớp cơ tới lớp dưới thanh mạc, hoặc xâm lấn mô mỡ

quanh đại trực tràng không được phúc mạc bao phủ

- T4: Khối u xâm lấn trực tiếp vào cơ quan hay cấu trúc kế cận hoặc xâm lấn quá thanh mạc
- T4a: U xâm lấn quá thanh mạc
- T4b: U xâm lấn trực tiếp vào các tạng hoặc cấu trúc khác

#### **N (Lymph Node): Hạch**

- Nx: Không thể đánh giá được hạch vùng
- No: Không có di căn hạch vùng
- N1: Di căn 1 đến 3 hạch vùng
- N1a: Di căn 1 hạch vùng
- N1b: Di căn 2 đến 3 hạch vùng
- N1c: Không có tổn thương hạch vùng nhưng u có hiện diện ở mạc treo, dưới thanh mạc hoặc mô xung quanh trực tràng mà không phải phúc mạc.
- N2: Di căn từ 4 hạch vùng trở nên
- N2a: Di căn từ 4 đến 6 hạch vùng
- N2b: Di căn từ 7 hạch vùng trở lên

#### **M (Metastasis)**

- Mx: Không thể đánh giá di căn xa
- Mo: Không có di căn xa
- M1: Di căn xa
- M1a: Di căn xa ở 1 tạng hay 1 vị trí của phúc mạc
- M1b: Di căn xa xuất hiện nhiều hơn ở 1 tạng hay 1 vị trí của phúc mạc (lan tràn phúc mạc)

**Chú ý:** cTNM là đánh giá giai đoạn TNM của UTTT dựa trên lâm sàng, pTNM là đánh giá giai đoạn UTTT dựa trên kết quả giải phẫu bệnh sau mổ, ypTNM là đánh giá giai đoạn UTTT sau mổ đã được điều trị hỗ trợ trước mổ, rTNM là đánh giá giai đoạn TNM của UTTT tái phát sau mổ.

Khái niệm hạch vùng của trực tràng là: hạch ở MTTT, mạc treo đại tràng xích ma, mạc treo tràng dưới, mạch chậu trong, mạch trực tràng trên, mạch trực tràng giữa, mạch trực tràng dưới.

## **1.6. ĐIỀU TRỊ TOÀN THÂN UNG THƯ TRỰC TRÀNG DI CĂN**

### **1.6.1. Điều trị hóa chất**

#### ***1.6.1.1. Phác đồ có 5FU và Leucovorin***

Vào năm 1989, nghiên cứu của Michael Poon và đồng nghiệp điều trị UTĐTT di căn cho thấy có một xu hướng làm tăng thời gian sống thêm toàn bộ (OS) khi truyền 5-FU phối hợp Leucovorin, tỷ lệ đáp ứng (RR) và sống còn không tiến triển bệnh (PFS) đã được tăng lên đáng kể so với truyền 5-FU đơn độc. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 12,2 tháng đối với những bệnh nhân được truyền 5-FU phối hợp Leucovorin liều cao (200 mg/m<sup>2</sup>); 12,0 tháng đối với những người nhận 5-FU và Leucovorin liều thấp (20 mg/m<sup>2</sup>), so với 7,7 tháng đối với 5-FU một mình (P = 0,05, cả hai liều Leucovorin). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở nhóm truyền 5-FU và Leucovorin liều cao hoặc liều thấp là 26% (P = 0,04) và 37% (P <0,001), tương ứng, so với 10% của 5-FU đơn độc. Tỷ lệ thời gian để bệnh tiến triển (TTP) cho 5-FU phối hợp với liều cao hoặc liều thấp Leucovorin được cũng cải thiện đáng kể so với 5-FU một mình (P = 0,015 và P = 0,007, tương ứng). Một nghiên cứu quan trọng khác, được thực hiện bởi Petrelli và cộng sự chứng minh tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở phác đồ 5-FU với liều cao Leucovorin (48%) cao hơn đáng kể so với 5-FU đơn độc (11%) hoặc 5-FU với Methotrexate (5%; tổng thể P = 0,0009). Trong nghiên cứu pha III đánh giá 5-FU với liều cao hoặc liều thấp Leucovorin so sánh với

5-FU đơn độc, Petrelli et al đã báo cáo tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 12% cho phác đồ có 5-FU đơn độc, 30% cho 5-FU với liều cao Leucovorin ( $P < 0,01$ ), và 18,8% cho 5-FU với liều thấp Leucovorin ( $P$  không có ý nghĩa) [24].

Một tổng phân tích của 19 thử nghiệm ngẫu nhiên liên quan đến 3338 bệnh nhân, báo cáo có sự gia tăng gấp đôi về tỷ lệ đáp ứng với 5-FU/Leucovorin (21%) so với 5-FU đơn độc (11%;  $P < 0,0001$ ) và một chút lợi ích về thời gian sống thêm toàn bộ lâu hơn có ý nghĩa thống kê cho 5-FU/Leucovorin so với 5-FU một mình (11,7 so với 10,5 tháng, tương ứng;  $P = 0,004$ ) [25].

#### ***1.6.1.2. Phác đồ có Oxaliplatin***

Phát triển quan trọng trong đầu những năm 2000 bao gồm việc giới thiệu các chất ức chế Topoisomerase I Irinotecan và Platinum có chứa tác nhân Oxaliplatin là các thành phần của các phác đồ hóa chất gây độc tế bào điều trị UTĐTT di căn. Oxaliplatin đã được phát hiện tại thành phố Nagoya University của Nhật Bản bởi Yoshinori Kidani vào năm 1976 bằng cách kiểm soát các hoạt động kháng u của nhiều Platinum (II) phức hợp của các đồng phân 1,2- diaminocyclohexane [24].

Oxaliplatin hiện là một thành phần quan trọng của phương pháp điều trị hệ thống UTĐTT di căn. Ban đầu nó đã được nghiên cứu trong kết hợp với 5-FU/LV vào năm 1998 [5]. De Gramont và CS. sau đó chọn ngẫu nhiên 420 bệnh nhân UTĐTT di căn để điều trị bước một phác đồ 5-FU/LV so sánh với 5-FU/LV thêm Oxaliplatin (FOLFOX4). FOLFOX4 đã cho thấy cải thiện tốt về tỷ lệ đáp ứng (RR: 51% so với 22%) và sống thêm không bệnh (PFS: 9 so với 6.2 tháng) [26]. *Nghiên cứu này đã xác lập vai trò FOLFOX như là một phác đồ bước một cho điều trị UTĐTT di căn.*

FOLFOX tiếp tục chứng tỏ vai trò của nó trong điều trị UTĐTT di căn vào năm 2004 khi thử nghiệm INT 9741 được tiến hành [27]. Trong thử



nghiệm này hiệu quả của FOLFOX (5-FU/Leucovorin với Oxaliplatin) tốt hơn đáng kể so với IFL liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ (OS: 19,5 so với 15,0 tháng, tương ứng với  $P < 0,0001$ ), thời gian đến khi bệnh tiến triển (TTP: 8,7 so với 6,9 tháng;  $P = 0,0014$ ), và tỷ lệ đáp ứng (RR: 45% so với 31%;  $P = 0,002$ ). Phác đồ FOLFOX cũng đi kèm với tỷ lệ thấp hơn đáng kể tác dụng phụ như buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy ở mức độ nặng, giảm bạch cầu và sốt hơn là phác đồ IFL (tất cả  $P < 0,001$ ).

Sau thành công của Oxaliplatin kết hợp với 5-FU, một số nghiên cứu đã xem xét hiệu quả của Oxaliplatin kết hợp Capecitabine. Một phân tích gộp các thử nghiệm so sánh Capecitabine/Oxaliplatin (CAPOX) với phác đồ Oxaliplatin/5-FU/LV với tổng số 3.494 bệnh nhân UTĐTT di căn và thấy rằng mặc dù CAPOX đã có một tỷ lệ đáp ứng thấp hơn nhưng không có khác biệt đáng kể trong thời gian trung bình đến khi bệnh tiến triển (TTP) hoặc sống thêm toàn bộ (OS). Giảm tiêu cầu cũng như hội chứng bàn tay và bàn chân độ 3 và 4 gặp phổ biến hơn với phác đồ có Capecitabine [28]. Tuy vậy, CAPOX là một lựa chọn điều trị bước một cho những người không thể nhận hoặc muốn tránh các phác đồ tiêm truyền hóa chất.

Oxaliplatin cũng đã được nghiên cứu như một liệu pháp bước hai trong điều trị UTĐTT di căn. Có bốn thử nghiệm đa trung tâm đã đánh giá hiệu quả của Oxaliplatin sau khi thất bại với điều trị Irinotecan. Rothenberg và CS. chọn ngẫu nhiên 463 bệnh nhân đã thất bại với phác đồ IFL để điều trị 5-FU/LV, hoặc Oxaliplatin đơn thuần, hoặc FOLFOX4. FOLFOX4 đã được thấy là tốt hơn cả 5-FU/LV và Oxaliplatin đơn thuần với TTP trung bình là 4,6 so với 1,6 và 2,7 tháng, tương ứng [29]. Kết quả này đã được khẳng định thêm bởi Kemeny và CS. khi nghiên cứu 214 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 5-FU/LV hay FOLFOX4 sau khi thất bại với Irinotecan. Một lần nữa, FOLFOX4 trội hơn với TTP trung bình là 4,8 so với 2,4 tháng [30].

CAPOX có vai trò trong điều trị bước hai và đã được chứng minh có hiệu quả tương tự như FOLFOX khi điều trị bước hai sau khi thất bại với Irinotecan. Othenberg và CS. chia ngẫu nhiên 627 bệnh nhân sử dụng FOLFOX hoặc CAPOX và thấy rằng TTP (4,8 so với 4,7 tháng) và OS trung bình (12,5 so với 11,9 tháng) là tương tự nhau. Độc tính cũng tương tự nhau nhưng có một tỷ lệ tiêu chảy và hội chứng tay/chân độ 3-4 cao hơn nhưng ít đợt giảm bạch cầu hơn ở nhóm CAPOX [31]. *Với CAPOX được cho là không thua kém các phác đồ bước hai điều trị UTĐTT di căn, đó là một lựa chọn cho những người đã thất bại với các phác đồ có Irinotecan hoặc thường bị trì hoãn điều trị khi điều trị bằng FOLFOX do các tác dụng phụ.*

Rối loạn thần kinh là độc tính hạn chế liều của Oxaliplatin. Oxaliplatin liên quan bệnh thần kinh có thể trình bày theo một trong hai hội chứng. Phổ biến hơn là một rối loạn thần kinh cảm giác tích lũy mà bắt đầu ở ngoại biên (phần xa) và tiến đến phần gốc xảy ra ở 10-15% số bệnh nhân dùng liều lượng tích lũy của Oxaliplatin 850 mg/m<sup>2</sup>). Các rối loạn thần kinh cảm giác tích lũy phần lớn là hồi phục, 75% các bệnh nhân hồi phục khoảng 13 tuần sau khi ngừng điều trị. Một rối loạn thần kinh cảm giác cấp tính cũng có thể xảy ra và biểu hiện như dị cảm và loạn cảm kích thích (dysesthesias) mà thường ảnh hưởng đến bàn tay, bàn chân và vùng quanh miệng. Các phản ứng cấp tính cũng có thể liên quan đến đau thắt xương hàm và loạn cảm kích thích hầu thanh quản (pharyngo-laryngo-dysesthesias) [26], [27], [31].

### ***1.6.1.3. Phác đồ có Irinotecan***

Irinotecan là một chất ức chế Topoisomerase, lần đầu tiên được phát hiện và tổng hợp tại Nhật Bản bởi Yakult Honsha vào năm 1983. Các chất ức chế Topoisomerase hoạt động thông qua việc ngăn ngừa các cuộn DNA Topoisomerase, nhờ vậy ngăn ngừa hoặc ngăn chặn sự sao chép DNA và do

đó ngăn chặn tái tạo tế bào. Lần đầu tiên Irinotecan được giới thiệu như là một tác nhân tích cực cho điều trị UTĐT di căn vào năm 1997 [5]

Vai trò của Irinotecan như điều trị bước một UTĐTT di căn được xác định ban đầu trong các thử nghiệm kết hợp với 5-FU/LV. Trong các nghiên cứu, Irinotecan kết hợp với 5-FU/LV đều có tỷ lệ đáp ứng cao hơn và thời gian trung bình đến khi bệnh tiến triển (TTP) dài hơn so với 5-FU/LV đơn thuần. Thử nghiệm đầu tiên được thực hiện bởi Douillard và CS nghiên cứu có 387 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để truyền 5-FU có hoặc không có Irinotecan sử dụng mỗi 2 tuần. TTP (6,7 so với 4,4 tháng) và OS trung bình (17,4 so với 14,1 tháng) đã được cải thiện đáng kể với Irinotecan [32]. Sau đó, Saltz và CS cho thấy điều trị với liều bolus 5-FU/Leucovorin phối hợp Irinotecan (IFL) có thời gian sống thêm không bệnh lâu hơn đáng kể (7,0 so với 4,3 tháng;  $P = 0,004$ ), tỷ lệ đáp ứng cao hơn (39% so với 21%;  $P < 0,001$ ), và thời gian sống thêm toàn bộ lâu hơn (14,8 so với 12,6 tháng;  $P = 0,04$ ) so với 5-FU/Leucovorin đơn thuần khi điều trị bước 1 cho bệnh nhân UTĐTT di căn [33]. Köhne và CS [34] cũng cho thấy cải thiện TTP với IFL so với 5-FU/LV (8,5 so với 6,4 tháng), có một xu hướng cải thiện OS trong nhánh chứa Irinotecan (20,1 so với 16,9 tháng). Độc tính thấy tương tự như trong tất cả ba thử nghiệm trên bao gồm tiêu chảy độ 3 và 4 và giảm bạch cầu, buồn nôn, và viêm niêm mạc.

Thử nghiệm pha III BICC-C năm 2007 phân ngẫu nhiên 430 bệnh nhân dùng phác đồ hoặc Capecitabine/Irinotecan (CapeIRI), hoặc IFL, và hoặc FOLFIRI với việc bổ sung Bevacizumab cho tất cả các nhánh trong thử nghiệm [35]. Nhóm CapeIRI không chỉ có tác dụng phụ hơn mà cũng cho thấy một xu hướng PFS tồi tệ hơn và tồi tệ hơn đối với OS so với các nhánh khác. Trung bình PFS là 7,6 tháng đối với FOLFIRI, 5,9 tháng đối với Irinotecan cùng với bolus 5-FU/LV (mIFL) ( $P = 0,004$  cho việc so sánh với

FOLFIRI), và 5,8 tháng đối với CapeIRI. *Như vậy, nghiên cứu khuyến cáo rằng Irinotecan không được sử dụng kết hợp với Capecitabine như là liệu pháp bước một.*

Irinotecan cũng có vai trò như một liệu pháp điều trị bước hai cho UTĐTT di căn. Dữ liệu phân tích gộp ba nghiên cứu về sử dụng Irinotecan sau khi thất bại với phác đồ có chứa Oxaliplatin cho thấy tỷ lệ đáp ứng dao động 4 - 20% và PFS dao động 2,5-7,1 tháng [5].

Độc tính của Irinotecan, đặc biệt khi kết hợp với 5-FU/LV là tiêu chảy và giảm bạch cầu. Cân nhắc quan trọng, dược động học của Irinotecan có thể khác nhau đáng kể giữa các bệnh nhân. Hóa trị liệu truyền thống được định lượng bằng diện tích bề mặt cơ thể nhưng dược động học của Irinotecan kém tương quan với bề mặt cơ thể dựa trên liều [36].

### **1.6.2. Chất ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF): Bevacizumab**

Bevacizumab là một kháng thể đơn dòng nhân bản có tác dụng ức chế tác dụng của VEGF-A do đó ức chế của nó liên kết với các thụ thể VEGF và ngăn ngừa hình thành mạch. Vì vậy, khi khối u phát triển không thể theo kịp với nhu cầu oxy của nó làm cho các mô khối u cực thiếu oxy, ngăn ngừa sự phát triển tiếp tục của khối u [37].

Ý tưởng về một liệu pháp chống ung thư sử dụng thuốc điều trị đích chống hình thành mạch máu lần đầu tiên được đề xuất bởi Judah Folkman và các đồng nghiệp vào năm 1971 [24]. Tuy nhiên, phải đến năm 2004, thử nghiệm nòng cốt 2107 pha III Avastin /Fluorouracil đánh giá kháng thể đơn dòng nhân bản Bevacizumab là chất ức chế hoạt động yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu. Trong thử nghiệm này, Hurwitz và CS. chọn ngẫu nhiên 813 bệnh nhân UTĐTT di căn điều trị bước một bằng IFL với Bevacizumab hoặc IFL đơn thuần. Việc bổ sung Bevacizumab cải thiện đáng kể thời gian sống

thêm toàn bộ (OS: 20,3 so với 15,6 tháng, tương ứng;  $P < 0,001$ ), thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS: 10,6 so với 6,2 tháng;  $P < 0,001$ ), và tỷ lệ đáp ứng (RR: 44,8% so với 34,8%;  $P = 0,004$ ) so với IFL đơn thuần [38].

Thử nghiệm BICC-C cho thấy kết quả tương tự với tỷ lệ sống thêm toàn bộ trung bình là 28 tháng khi FOLFIRI được kết hợp với Bevacizumab so với 19,2 tháng với FOLFIRI đơn thuần [39]

Trong một thử nghiệm quan trọng khác, nghiên cứu ECOG 3200 (Eastern Cooperative Oncology Group 3200) lựa chọn 829 bệnh nhân trước đó được điều trị bằng IFL, chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: FOLFOX-4 phối hợp Bevacizumab và FOLFOX-4 đơn thuần, thấy rằng thời gian sống thêm toàn bộ (OS: 12,9 so với 10,8 tháng, tương ứng;  $P < 0,0011$ ), thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS: 7,3 so với 4,7 tháng;  $P < 0,0001$ ), và tỷ lệ đáp ứng (RR: 22,7% so với 8,6%;  $P < 0,0001$ ), tất cả đã được cải thiện đáng kể với điều trị Bevacizumab phối hợp FOLFOX so với FOLFOX đơn thuần [6].

Thử nghiệm TREE-2 xác nhận những lợi ích của việc thêm Bevacizumab cho phác đồ chứa Oxaliplatin. Với 223 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên một trong các phác đồ Oxaliplatin/5-FU/LV có hoặc không có Bevacizumab, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình với phác đồ có Bevacizumab là 23,7 tháng so với 18,2 tháng trong phác đồ không có Bevacizumab [40].

Thử nghiệm NO16966 lần nữa cho thấy cải thiện thời gian sống thêm không bệnh tiến triển với Bevacizumab kết hợp với XELOX hoặc FOLFOX so với XELOX hoặc FOLFOX đơn thuần nhưng không có sự khác biệt đáng kể trong tỷ lệ sống thêm trung bình. Có nhiều bệnh nhân đã được ghi nhận phải ngừng Bevacizumab do độc tính và do đó giảm sự cải thiện đáng kể thời gian sống thêm toàn bộ trung bình có thể liên quan do bệnh nhân không hoàn thành điều trị [41].

Bevacizumab cũng đã được chứng minh là có hiệu quả với 5-FU/LV ở những bệnh nhân không thể chịu đựng Oxaliplatin hoặc Irinotecan vì độc tính của nó. Kabbinavar và CS. cho thấy trong số 209 bệnh nhân UTĐTT di căn được nghiên cứu, những người nhận Bevacizumab/5-FU/LV đã có một thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 9,2 tháng và sống thêm toàn bộ 16,6 tháng so với 5-FU/LV đơn thuần với các kết quả là 9,2 và 12,9 tháng, tương ứng [42].

Phân tích phụ của nghiên cứu thuần tập BriTe [43], nghiên cứu thuần tập ARIES [44], và một phân tích hồi cứu của bệnh nhân ung thư từ thực tiễn cộng đồng Hoa Kỳ [45] đã xem Bevacizumab như một thuốc điều trị bước hai và đã chứng minh được lợi ích sống còn. Bevacizumab điều trị bước hai được trực tiếp đánh giá trong nghiên cứu châu Âu ML 18147, trong đó 820 bệnh nhân tiến triển trên phác đồ chứa Bevacizumab được chọn ngẫu nhiên với phác đồ có Fluoropyrimidine là nền tảng có hoặc không có Bevacizumab. Những người nhận phác đồ có Bevacizumab đã được cải thiện thời gian sống thêm không bệnh trung bình (5,7 so với 4.1 tháng) và thời gian sống thêm toàn bộ (11,2 so với 9,8 tháng) so với những người không nhận được Bevacizumab trong phác đồ [46].

*Như vậy, mặc dù thất bại phác đồ đầu tiên có Bevacizumab, lợi ích của Bevacizumab được giữ khi sử dụng trong điều trị bước hai. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) chấp thuận việc sử dụng Bevacizumab trong thiết lập này sau khi các dữ liệu đã được công bố.*

Bevacizumab nói chung là được dung nạp tốt, tuy nhiên các tác dụng phụ của thuốc bao gồm tăng huyết áp, protein niệu/ hội chứng thận hư, chảy máu, thủng đường tiêu hóa (GI). Đa số chảy máu thường liên quan đến chảy máu cam, nhưng hiếm khi có chảy máu đường tiêu hóa, nôn ra máu và xuất huyết nội sọ. Tăng huyết áp là tác dụng phụ thường gặp nhất và có thể được

quản lý thông qua kiểm tra huyết áp thường xuyên cũng như sử dụng các thuốc hạ huyết áp để duy trì một mức huyết áp <140/90 mmHg [5]. Ranpura và CS. thực hiện một phân tích trên Bevacizumab liên quan đến các tác dụng phụ nghiêm trọng trong đó bao gồm 10.217 bệnh nhân: 2.5% bệnh nhân đã trải qua một sự kiện gây tử vong liên quan đến Bevacizumab, phổ biến nhất là xuất huyết, giảm bạch cầu, và thủng đường tiêu hóa [47].

### **1.6.3. Các chất ức chế EGFR**

Năm 1983 và 1984, John Mendelsohn và Gordon Sato và các đồng nghiệp đề xuất thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) như là một đích mới để điều trị ung thư, dựa trên những quan sát rằng EGFR thường gặp quá mức trong các khối u biểu mô và vì vậy các kháng thể đơn dòng chống EGFR ức chế sự tăng trưởng của các tế bào ung thư [24]. Kháng thể đơn dòng Cetuximab và Panitumumab kháng EGFR là những tác nhân điều trị đầu tiên nhắm vào một phân tử đích đặc biệt: khối u có EGFR dương tính thể hiện typ KRAS tự nhiên [48]

#### **1.6.3.1. Cetuximab**

Cetuximab là một kháng thể đơn dòng chống lại các EGFR. Cetuximab không chỉ ngăn chặn liên kết của các ligand EGF gắn EGFR qua liên kết các phần bề mặt của các thụ thể, mà nó cũng gây ra rối loạn tiếp nhận bên trong (internalization) của các thụ thể. Ngoài ra còn ức chế EGFR trực tiếp, kháng thể phụ thuộc vào khả năng gây độc tế bào (ADCC) được coi là một cơ chế quan trọng của hoạt động của Cetuximab [24]

Cetuximab lần đầu tiên được nghiên cứu với vai trò điều trị bước hai ở một trong những nghiên cứu đầu tiên trong năm 2007 khi 572 những bệnh nhân UTĐTT di căn thất bại trong điều trị với Irinotecan được chọn ngẫu nhiên để dùng Cetuximab hoặc chăm sóc hỗ trợ tốt nhất. Cetuximab cho thấy đã cải thiện tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển, và thời gian

sống thêm toàn bộ trung bình (6.1 so với 4.6 tháng). Chất lượng cuộc sống cũng đã được cải thiện ở những bệnh nhân nhận Cetuximab [49].

Cetuximab kết hợp với Irinotecan lần đầu tiên được nghiên cứu trong thử nghiệm BOND 329, bệnh nhân thất bại với điều trị Irinotecan được chọn ngẫu nhiên để dùng Cetuximab đơn thuần hoặc tiếp tục Irinotecan với Cetuximab. TTP đã được cải thiện đáng kể ở phác đồ Cetuximab kết hợp Irinotecan so với Cetuximab đơn thuần (4.1 so với 1.5 tháng). Có một xu hướng cải thiện OS với Cetuximab kết hợp Irinotecan [50].

Thử nghiệm EPIC theo sau với 1.298 bệnh nhân trước đó đã thất bại với Oxaliplatin được chọn ngẫu nhiên để dùng duy nhất Irinotecan có hoặc không có Cetuximab. Bệnh nhân nhận Cetuximab đã được cải thiện PFS (4,0 vs.2.6 tháng) và cải thiện chất lượng cuộc sống. OS trung bình là tương tự giữa hai nhóm nhưng rất có thể liên quan đến một khối lượng lớn các bệnh nhân đã được bắt đầu sử dụng Cetuximab sau khi nghiên cứu đóng lại [51].

Hiệu quả của Cetuximab trong điều trị bệnh nhân UTĐTT di căn được đánh giá trong nghiên cứu CRYSTAL, mở cửa cho Cetuximab với vai trò trong điều trị bước một (Cetuximab kết hợp với Irinotecan trong điều trị bước 1 cho di căn ung thư đại trực tràng) [52]. Tổng cộng có 1.198 bệnh nhân khối u EGFR dương tính được chọn ngẫu nhiên để nhận được FOLFIRI đơn thuần hoặc FOLFIRI với Cetuximab. FOLFIRI với Cetuximab cải thiện PFS nhỏ hơn so với FOLFIRI đơn thuần (8,9 so với 8,0 tháng, tương ứng;  $P = 0,048$ ), nhưng không có sự khác biệt đáng kể trong thời gian sống thêm toàn bộ giữa 2 phương pháp điều trị (19,9 so với 18,6 tháng;  $P$  không có sự khác biệt). Trong phân tích dưới nhóm của bệnh nhân với typ KRAS tự nhiên (63%), FOLFIRI với Cetuximab cải thiện đáng kể thời gian sống thêm toàn bộ (OS: 23,5 so với 20,0 tháng;  $P = 0,01$ ), thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS: 9,9 so với 8,4 tháng;  $P = 0,001$ ), và tỷ lệ đáp ứng (RR: 57,3% so với



39,7%;  $P = 0,001$ ) so với FOLFIRI đơn thuần. Không có sự khác biệt đáng kể về hiệu quả ở những bệnh nhân có đột biến KRAS.

Thử nghiệm pha II European OPUS xem xét FOLFOX4 có hoặc không có Cetuximab với vai trò điều trị bước một cho thấy Cetuximab kết hợp FOLFOX4 có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn (OR: 57% so với 34%) và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển lâu hơn (PFS: 8.3 so với 7.2 tháng) có ý nghĩa thống kê và với một xu hướng cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ (OS: 22.8 so với 18.5 tháng,  $p = 0.39$ ). Kết quả tốt hơn này chỉ thấy trong nhóm KRAS hoang dã [53].

Thử nghiệm CALGB đã không công bố dữ liệu cuối cùng, nhưng trong phân tích ban đầu, những bệnh nhân nhận Cetuximab với FOLFOX hoặc FOLFIRI đã cho thấy tỷ lệ đáp ứng được cải thiện so với những người nhận FOLFOX hoặc FOLFIRI đơn thuần. Tuy nhiên, thử nghiệm COIN và Nordic - VII đã thất bại để thể hiện một thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ trung bình khác biệt trong phác đồ chứa Oxaliplatin có và không có Cetuximab. Thử nghiệm COIN, thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát trong đó bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận phác đồ FOLFOX liên tục, hoặc liên tục FOLFOX với Cetuximab, hoặc FOLFOX không liên tục đơn thuần. Maughan và CS [54] đã báo cáo kết quả của các phác đồ: FOLFOX với Cetuximab tăng tỷ lệ đáp ứng so với FOLFOX đơn thuần (RR: 59% so với 50%, tương ứng;  $P = 0,015$ ), nhưng không có bằng chứng về sự cải thiện thời gian sống thêm không bệnh tiến triển hoặc thời gian sống thêm toàn bộ ở những bệnh nhân có KRAS tự nhiên. Trong nghiên cứu Nordic – VII [55] được chọn ngẫu nhiên để nhận phác đồ Nordic FLOX (bolus FOLFOX), Nordic FLOX với Cetuximab, hoặc gián đoạn Nordic FLOX với Cetuximab. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS), thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS), và tỷ lệ đáp ứng (RR) là giống nhau ở 3

nhánh điều trị (OS: 20,4; 19,7 và 20,3 tháng, tương ứng; P không có ý nghĩa; PFS: 7,9, 8,3, và 7,3 tháng; P không có ý nghĩa; và RR: 41%, 49%, và 47%; P không có ý nghĩa). Ở những bệnh nhân với KRAS tự nhiên, Cetuximab đã không cung cấp bất kỳ lợi ích bổ sung so với Nordic FLOX đơn thuần cho thời gian sống thêm không bệnh tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ hoặc tỷ lệ đáp ứng. Cetuximab được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có khối u KRAS hoang dã mà đã thất bại hoặc không thể chịu đựng Irinotecan trước đó. Nó có thể được kết hợp với phác đồ có Irinotecan nhưng việc sử dụng nó với phác đồ có Oxaliplatin chưa được xác lập đầy đủ.

#### **1.6.3.2. Panitumumab**

Panitumumab là một kháng thể đơn dòng hoàn toàn nhân bản chống lại EGFR vùng ngoại bào.

Van Cutsem và CS. là những người đầu tiên thực hiện nghiên cứu pha III với tác nhân duy nhất Panitumumab so với chăm sóc hỗ trợ tốt nhất trên 463 bệnh nhân đã thất bại 5-FU, Irinotecan, và Oxaliplatin. PFS là 13,8 tuần cho những người nhận Cetuximab và 8,5 tuần cho những người nhận chăm sóc hỗ trợ tốt nhất. Sau khi nghiên cứu đóng, một số lượng lớn các bệnh nhân ở nhóm điều trị hỗ trợ tốt nhất đã được bắt đầu dùng Panitumumab, đó là lý do tại sao có thể có sự khác biệt trong OS được quan sát thấy giữa hai nhóm [56].

Trong thử nghiệm PRIME (Panitumumab Randomized Trial in Combination With Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy) [57] bệnh nhân UTĐTT di căn được chọn ngẫu nhiên để điều trị với FOLFOX có hoặc không có Panitumumab như là điều trị bước một, bất kể trạng thái EGFR hoặc KRAS. Trong nhóm có loại KRAS tự nhiên (1183 bệnh nhân, chiếm 60% số BN nghiên cứu), Panitumumab với FOLFOX cải thiện đáng kể thời gian sống thêm không bệnh tiến triển so với đơn thuần FOLFOX (PFS: 9,6 so với 8,0 tháng, tương ứng; P = 0,02), nhưng không dẫn

đến một sự cải thiện đáng kể trong thời gian sống thêm toàn bộ (OS: 23,9 so với 19,7 tháng; P không có ý nghĩa thống kê). Tiếp tục đánh giá cho thấy 108 bệnh nhân mà không có những đột biến RAS ở exon 2 thực sự đã có những đột biến KRAS ở exon 3 và 4 cũng như NRAS exon 2, 3, và 4. Những đột biến này đã dự đoán một sự thiếu đáp ứng của khối u đối với Panitumumab, cho thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn. *Sự vắng mặt hoặc có mặt của những đột biến trong KRAS là cực kỳ quan trọng khi quyết định có nên bắt đầu sử dụng thuốc ức chế EGFR [58].*

Lựa chọn bệnh nhân có RAS tự nhiên đã giúp chứng minh một lợi ích rõ ràng của Cetuximab trong thử nghiệm FIRE-3. Thời gian sống thêm toàn bộ đã được cải thiện ở những bệnh nhân với các khối u có RAS tự nhiên được điều trị với Cetuximab cộng FOLFIRI, so với nhánh Bevacizumab cộng FOLFIRI (OS: 33,1 so với 25,6 tháng, tương ứng; P = 0,011). Bệnh nhân có khối u đột biến RAS cho thấy thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trở nên tồi tệ khi Cetuximab được thêm vào FOLFIRI (PFS: 6.1 so với 12.2 tháng ở nhóm Bevacizumab; P = 0,004), và Cetuximab không liên quan đến lợi ích sống thêm toàn bộ ở những bệnh nhân này [59]. *Những kết quả này làm nổi bật tầm quan trọng của việc cung cấp các chất ức chế EGFR chỉ cho những bệnh nhân có khối u RAS tự nhiên và xem xét sử dụng các tiêu chí mở rộng để xác định đột biến KRAS và bệnh nhân không có khả năng hưởng lợi từ phương pháp này.*

Tác dụng phụ phổ biến của thuốc ức chế EGFR bao gồm mệt mỏi, khó chịu, buồn nôn, rối loạn điện giải, và phát ban. Phản ứng truyền xảy ra ở 25% bệnh nhân được điều trị với Cetuximab. Những phản ứng này thường chỉ nghiêm trọng, phổ biến nhất với lần truyền đầu tiên và trong vòng 3 giờ sau khi truyền [24].

#### 1.6.4. Một số thuốc thế hệ mới khác trong điều trị UTTT di căn

- **Regorafenib**: là một thuốc kháng yếu tố phát triển nội mạc mạch máu, thế hệ thứ 2, thuốc ức chế thụ thể VEGF 1-3 và TIE2, được chỉ định cho các trường hợp bệnh tiến triển với các phác đồ trước đó như oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab, kháng EGFR (nếu không đột biến RAS). Regorafenib đã được chứng minh hiệu quả điều trị ung thư đại trực tràng di căn năm vào 2013, qua nghiên cứu CORRECT, với 760 bệnh nhân kháng với điều trị trước đó, được điều trị regorafenib 160 mg/ngày liên tục 3 tuần nghỉ 1 tuần hoặc chăm sóc triệu chứng đơn thuần, kết quả sử dụng regorafenib đã kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ lên 6.5 tháng so với 5 tháng ở nhóm chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần ( $p= 0,00517$ ;  $HR=0,77$ ) . Hiện nay thuốc đã được phê chuẩn áp dụng trên lâm sàng điều trị bước 3 và đang tiếp tục được nghiên cứu [60]

- **Ziv-aflibercept** : là thuốc kháng yếu tố phát triển nội mạc mạch máu (VEGF inhibitor), chỉ định trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn, 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), 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 trước đó, 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 12,1 tháng của nhóm dùng giả dược. Trước đó, bệnh nhân được điều trị bevacizumab cũng không làm ảnh hưởng đến hiệu quả và độc tính của phác đồ [61].

- **Ramucirumab**: là một kháng thể đơn dòng chống tăng sinh mạch gắn trực tiếp vào thụ thể VEGF2 trên bề mặt tế bào nội mạc mạch. Năm 2015, Ramucirumab được chỉ định trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn, sau khi công bố kết quả của nghiên cứu RAISE, đây là nghiên cứu pha III, trên

1072 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn đã thất bại với các phác đồ trước đó, Ramucirumab (8 mg/kg IV mỗi 2 tuần) 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 không có ramucirumab [62].

- **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, thuốc vừa có tác dụng hủy hoại ADN vừa có tác dụng ức chế tạo mạch. Năm 2014, nghiên cứu pha III - RECOURSE công bố kết quả trên 800 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn đã thất bại với nhiều phác đồ hóa chất trước đó, Trifluridine-tipiracil (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 ( $p < 0,001$ ), lợi ích đạt được tương tự khi phân tích dưới nhóm với bệnh nhân đã điều trị với regorafenib [63].

#### - **Thuốc điều trị miễn dịch**

PD-1 (programmed death-1) là một protein nằm trên bề mặt tế bào, có vai trò lớn trong việc ức chế chốt kiểm miễn dịch. Hiện nay, thuốc kháng PD-1 (nivolumab hoặc pembrolizumab) đã được 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, sử dụng pembrolizumab cho tỷ lệ đáp ứng là 30 - 50%, tăng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển lên 2,3 tháng ( $p < 0,0001$ ) so với nhóm dùng giả dược [64].

### **1.7. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRỰC TRÀNG DI CĂN Ở VIỆT NAM**

Trước những năm 2000 rất ít các nghiên cứu đi sâu vào điều trị UTĐTT di căn, các kết quả của điều trị UTĐTT giai đoạn IV chủ yếu được nhắc đến trong những báo cáo tổng kết chung, với thời gian sống thêm không nhiều. Từ những năm 2000 trở lại đây, với sự xuất hiện thêm nhiều thuốc mới như

Oxaliplatin, Irinotecan và đặc biệt gần đây là các thuốc điều trị đích như Bevacizumab, Cetuximab, Pannitumumab các nghiên cứu đã tập trung nhiều hơn cho UTĐTT

di căn và đã có những kết quả khả quan hơn.

Năm 2003, Trần Thắng báo cáo kết quả nghiên cứu 68 bệnh nhân ở nhóm UTĐTT tái phát, di căn được điều trị bằng 2 phác đồ *de Gramont* (32 BN) và FUFA (36 BN) có tỷ lệ đáp ứng sau 6 đợt điều trị của 2 phác đồ tương ứng như sau: Đáp ứng hoàn toàn 9,3/5,6; Đáp ứng một phần 31,3/19,4; Bệnh ổn định 31,3/44,4; Bệnh tiến triển 28,1/30,6; Đáp ứng toàn bộ 40,6/26,0. Tuy kết quả cho thấy phác đồ *de Gramont* có đáp ứng cao hơn so với phác đồ FUFA, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,3259$ . Nghiên cứu không đánh giá thời gian sống thêm của 2 phác đồ này trong điều trị UTĐTT di căn [65].

Năm 2007, Mai Thanh Cúc và CS nghiên cứu hồi cứu trên 76 bệnh nhân UTĐTT tái phát, di căn thấy tỷ lệ phẫu thuật cắt được bướu hoặc cắt đoạn ruột chỉ có 17,1%, còn 71,1% bệnh nhân được điều trị hóa chất và có đến 28,9% chỉ điều trị chăm sóc giảm nhẹ triệu chứng (bao gồm cả phẫu thuật nội tắt, làm hậu môn nhân tạo). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ chung cho nhóm được hóa trị là 66,7%, trong đó đáp ứng một phần là 11,1%, bệnh giữ nguyên 55,6%, không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm được hóa trị là 14,4 tháng, trong khi ở nhóm chỉ được chăm sóc giảm nhẹ chỉ được 6,3 tháng [66].

Năm 2008, Nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương báo cáo kết quả điều trị bước một UTĐTT tái phát, di căn, không còn khả năng phẫu thuật bằng phác đồ FOLFOX4 tại Bệnh viện K từ 01/2006 đến 6/2008. Kết quả: Sau 6 đợt hóa chất, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 5,9%; một phần 35,3%; bệnh giữ

nguyên 35,3%; bệnh tiến triển 23,5%; đáp ứng toàn bộ 41,2%. Nghiên cứu không nhắc đến thời gian sống thêm [67].

Năm 2013, Tác giả Nguyễn Thị Kim Anh nghiên cứu điều trị bước một UTĐTT giai đoạn tái phát, di căn, không còn khả năng phẫu thuật bằng phác đồ FOLFOX4 ở Bệnh viện E Hà Nội từ 01/2007 đến 08/2013. Kết quả: 67 bệnh nhân tham gia trong nghiên cứu, trải qua 6 chu kỳ hóa chất phác đồ FOLFOX4 với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 1,5%, một phần 44,8%, bệnh giữ nguyên 31,3%, bệnh tiến triển 22,4%, đáp ứng toàn bộ 46,3%. Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 17,8 tháng  $\pm$  4,3 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm là 55,6% [68].

Năm 2014, Trần Thắng và CS thông báo kết quả điều trị hóa chất cho 23 BN UTĐTT chỉ có di căn gan điều trị tại Bệnh viện K từ 2012 đến 2013, phác đồ được dùng gồm một trong các phác đồ: FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, XELIRI. Kết quả đáp ứng sau 6 đợt điều trị: Đáp ứng hoàn toàn là 8,7%, một phần là 60,9%, bệnh ổn định 13% và bệnh tiến triển 17,4%. Đặc biệt, trong số đó có 4 bệnh nhân có thể chuyển phẫu thuật cắt bỏ được nhân di căn gan. Độc tính của các phác đồ trên hệ tạo huyết và gan thận chỉ ở độ 1-2 và hoàn toàn có thể kiểm soát được. Tác dụng phụ trên lâm sàng chủ yếu gặp tiêu chảy là 26,3% và hội chứng thần kinh ngoại vi: 26,3%, đây là những tác dụng phụ của Oxaliptatin và 5FU, tuy nhiên những tác dụng này chủ yếu gặp ở độ 1-2, có thể khắc phục được [69].

Năm 2015, Võ Văn Kha và CS báo cáo kết quả điều trị 108 BN UTĐTT di căn được điều trị bước 1 phác đồ XELOX tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ từ 01/2012 đến 12/2014 cho thấy: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 49,1%, hoàn toàn 0,9%, một phần 48,1%, bệnh ổn định 26,9%, bệnh tiến triển 18,5%. Thời gian sống thêm trung bình đến khi bệnh tiến triển là 9,6 tháng; sống thêm toàn bộ trung bình là 22,3 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tiến triển

thời điểm 1 năm là 74%, sống thêm toàn bộ sau 1 năm là 81,2%. Tác dụng phụ chủ yếu là nôn, buồn nôn 48,2%; tiêu chảy 28,7%; tê tay chân 52,8%; hội chứng bàn tay, bàn chân 12,9%. Các độc tính về huyết học chủ yếu là giảm bạch cầu hạt chiếm 16,6%, trong đó giảm độ 3/4 là 5,6%. Giảm tiểu cầu 5,6%, trong đó 2,8% giảm độ 3/4 [70].

Năm 2017, Trịnh Lê Huy báo cáo kết quả điều trị 39 BN UTĐT di căn được điều trị bước 1 phác đồ FOLFOXIRI. Kết quả DFS: trung bình 13,37 tháng OS: 12 tháng là 90%; 24 tháng là 76% [71]. Trần Nguyên Hà nghiên cứu điều trị bevacizumab phối hợp hóa chất với các phác đồ khác nhau, điều trị bước 1, 2 cho bệnh nhân ung thư ĐTT giai đoạn tiên xa tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 1,1%, một phần 33,7%, bệnh giữ nguyên là 59,6%; trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 12,1 tháng [72].

Năm 2018, Nguyễn Việt Long báo cáo kết quả điều trị 61 BN UTĐTT di căn gan được phẫu thuật lấy u nguyên phát, đốt sóng cao tần u gan, điều trị hóa chất toàn thân phác đồ FOLFOX hoặc FOLFIRI. Kết quả DFS: trung bình 14,21 tháng, OS: trung bình 36,77 tháng [73]. Lê Văn Quang báo cáo kết quả điều trị 43 BN UTĐTT tái phát di căn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn được điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện 19-8 cho kết quả: tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 48,9%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 4,7%; thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 17,8 tháng [74].

Năm 2019, Nguyễn Quang Trung báo cáo hiệu quả điều trị hóa chất cho 42 bệnh nhân UT ĐTT có di căn gan tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An, thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh là 78,6%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 11,9%. Nghiên cứu không nói đến kết quả sống thêm [75].



## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

52 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư trực tràng di căn xa được điều trị hóa chất phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 tại Bệnh viện K và khoa Ung bướu và chăm sóc giảm nhẹ Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 10/2011 đến 12/2017.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Được chẩn đoán xác định ung thư trực tràng bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, bệnh ở giai đoạn muộn (di căn hoặc tái phát di căn) với một hoặc nhiều thương tổn đo được trên thăm khám lâm sàng hoặc cận lâm sàng (chụp XQ, siêu âm, C.T.Scanner, MRI hoặc PET/CT), không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn.

- Điểm toàn trạng theo ECOG: PS = 0-1.
- Được điều trị ít nhất 6 đợt (3 chu kì).
- Bilan trước điều trị chức năng gan, thận, huyết học ở giới hạn bình thường
- Đồng ý tham gia nghiên cứu và có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Đã điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ có Oxaliplatin hoặc phác đồ có 5FU trước đó trong vòng 6 tháng.

- Có tổn thương di căn ở não hoặc màng não.
- Bệnh nhân không có chỉ định điều trị hóa chất và kháng thể đơn dòng (bệnh toàn thân nặng như: bệnh hô hấp, bệnh tim không ổn định hoặc mất bù, bao gồm cả loạn nhịp, bệnh gan hoặc thận).

- Xuất huyết đáng kể (>30ml/ một lần trong 3 tháng trước) hoặc ho ra máu (>5 ml máu tươi trong 4 tuần trước) hoặc có tăng huyết áp không kiểm soát được, đang dùng thuốc chống đông máu như aspirin >325 mg/ngày.

- Chưa đủ thời gian sau 28 ngày kể từ khi có can thiệp phẫu thuật lớn vùng bụng hoặc ngực hoặc một thủ thuật được coi là có nguy cơ đáng kể chảy máu hoặc có vết thương phẫu thuật chưa lành hẳn.

- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.
- Tiền sử mắc bệnh ung thư khác.
- Không đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn.

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng, theo dõi dọc, so sánh kết quả trước - sau.

### **2.2.2. Cỡ mẫu**

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{1-p}{\epsilon^2 \cdot p}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu

$\alpha$ : Mức ý nghĩa thống kê, chọn  $\alpha = 0,05$  (ứng với độ tin cậy là 95%)

Z: Giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị  $\alpha = 0,05$  ( $Z_{1-\alpha/2}=1,96$ )

p: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng của nghiên cứu khác với phác đồ tương tự (  $p = 0,84$  ) [40].

$\epsilon$ : Khoảng sai lệch tương đối. Chúng tôi chọn  $\epsilon = 0,1$

Áp dụng công thức trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu lý thuyết là 51 BN.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi có 52 BN đủ tiêu chuẩn được lựa chọn.

## **2.3. Các thuốc sử dụng trong nghiên cứu**

### **2.3.1. 5-Fluorouracil (5FU)**

#### **2.3.1.1. 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.

#### *2.3.1.2. 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.

#### *2.3.1.3. 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 [76].

#### *2.3.1.4. Pha chế và sử dụng*

Sử dụng 5-FU gồm có 2 phương thức truyền: 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> pha loãng trong 100 ml Natriclorua 0,9% hoặc Glucose 5%, tiêm tĩnh mạch (bolus) trong 10-15 phút vào ngày 1 và 2 của phác đồ giúp đạt ngưỡng nồng độ 5-FU cao trong máu, sau đó chuyển sang truyền duy trì tĩnh mạch 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> trong 22 giờ vào ngày 1 và 2 của phác đồ để duy trì nồng độ này (có thể sử dụng bơm tự động “easy pump”). Để đảm bảo thời gian truyền chính xác và giảm thiểu các tác dụng không mong muốn viêm tĩnh mạch ngoại vi, thoát mạch do hóa trị, bệnh nhân thường được khuyến đặt buồng truyền tĩnh mạch trung ương (PAC) và sử dụng bơm truyền tự động easy-pump.

#### *2.3.2. Calciumfolinat*

Là một muối canxi hoà tan của acid folinic, có thời gian bán huỷ là 7 giờ, 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. Calciumfolinat khi dùng cùng với 5FU sẽ làm tăng và kéo dài sự cản trở enzym thymidylate synthase dẫn đến làm tăng hiệu quả của 5FU [76].

Calciumfolinat 200mg/m<sup>2</sup> được truyền tĩnh mạch trong 2 giờ ở ngày 1. Đây là thuốc giúp làm giảm tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa của 5FU và tăng hiệu quả gây độc tế bào khi kết hợp 5FU, do đó luôn được truyền trước 5FU vào ngày 1 và ngày 2 của liệu trình điều trị. Calcium folinat được pha trong dung dịch đẳng trương Natriclorua 0,9% hoặc Glucose 5%, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ.

### **2.3.3. Oxaliplatin**

#### **2.3.3.1. 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.

#### **2.3.3.2. Dược động học:**

+ Tại thời điểm 2h sau truyền với liều 130mg/m<sup>2</sup>, 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.

#### **2.3.3.3. Độc tính:**

Độc tính thần kinh, độc tính trên hệ tiêu hóa (ôn, buồn nôn, đau thượng vị...), độc tính trên hệ tạo huyết [76].

#### 2.3.3.4. Pha chế và sử dụng

Oxaliplatin tương kỵ với dung dịch kiềm vì vậy pha Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> da với dung dịch Glucose 5% 250-500 ml, truyền tĩnh mạch ngày 1 của mỗi chu kỳ trong vòng 2 giờ sau khi kết thúc truyền bevacizumab (Avastin).

### 2.3.4. Bevacizumab

#### 2.3.4.1. Cấu trúc hóa học

Bevacizumab là kháng thể đơn dòng IgG. Cấu trúc phân tử có 2 chuỗi nhẹ, 2 chuỗi nặng và một chuỗi Oligosacarid kết nối Nitơ có trọng lượng phân tử khoảng 149 kilodalton.

Bevacizumab (biệt dược Avastin®) được sản xuất bởi công nghệ tái tổ hợp DNA từ hệ thống tế bào vú, buồng trứng của giống chuột lang Trung Quốc được nuôi dưỡng trong môi trường dinh dưỡng có chứa kháng sinh Gentamicin và được tinh chế bằng một quá trình bất hoạt và loại bỏ virus. Gentamicin được phát hiện với nồng độ <0,35 mg/L trong sản phẩm Avastin.

#### 2.3.4.2. Cơ chế tác dụng của Bevacizumab

Bevacizumab ức chế sự gắn kết của VEGF với các thụ thể của nó, Flt-1 và KDR, trên bề mặt của tế bào nội mô mạch máu. Trung hòa các hoạt động sinh học của VEGF làm giảm sự tạo mạch đến khối u, do đó ức chế phát triển khối u như đại trực tràng, vú, tuyến tụy và tuyến tiền liệt. Bevacizumab ức chế sự tiến triển của khối di căn và giảm tính thấm của các vi mạch.

Nhìn chung Bevacizumab tác dụng dựa trên các cơ chế sau:

- Ức chế sự hình thành các mạch máu mới
- Thoái triển các mạch máu tân tạo được hình thành đến khối u.
- “Bình thường hóa” chức năng các mạch máu và dòng chảy mạch máu trong u.
- Tác dụng gây độc trực tiếp trên tế bào ung thư.

#### 2.3.4.3. Độc tính

- Thủng đường tiêu hóa: Biến chứng này có thể gặp ở 0,3 - 2,4% các trường hợp và có thể dẫn đến nguy cơ tử vong.

- Chậm liền vết thương sau phẫu thuật: Khi nghiên cứu trên thỏ, sau truyền 5 liều Bevacizumab liều từ 2-50 mg/kg chu kỳ 2 tuần thấy quá trình tái tạo biểu mô vết thương bị chậm lại và mức độ phụ thuộc liều. Cơ chế được mô tả cũng giống như quá trình chậm lành vết thương do corticoid. Tuy nhiên sau khi ngừng sử dụng Bevacizumab với liều 2mg hoặc 10 mg/kg, vết thương liền hoàn toàn. Với mức liều sử dụng trên lâm sàng tương đương liều 0,5 mg/kg ở thỏ có thể làm chậm quá trình liền vết thương, trong một số trường hợp có thể có nguy cơ tử vong. Tỷ lệ gặp biến chứng liền vết thương trên bệnh nhân phẫu thuật ung thư đại trực tràng 15% ở nhóm điều trị Bevacizumab và 4% ở nhóm không điều trị. Bevacizumab nên được sử dụng cách thời gian phẫu thuật 28 ngày để giảm thiểu tối đa các biến chứng này.

- Chảy máu nghiêm trọng: Biến chứng chảy máu do Bevacizumab có thể dẫn đến ho ra máu, xuất huyết dạ dày, nôn máu, xuất huyết não, chảy máu cam, chảy máu âm đạo. Nguy cơ chảy máu cao gấp 5 lần ở nhóm điều trị Bevacizumab. Trong trường hợp chảy máu nặng (ho ra máu trên 5ml/lần, chảy máu cần được điều trị), bệnh nhân nên được ngừng điều trị Bevacizumab.

- Tăng huyết áp: Phần lớn huyết áp được kiểm soát bằng thuốc chẹn kênh calci, chỉ có khoảng <5% các trường hợp có tăng huyết áp đột ngột và có thể gây tai biến mạch não. Bệnh nhân cần được theo dõi huyết áp liên tục 2 - 3 tuần/lần trong và sau quá trình điều trị Bevacizumab.

- Chức năng buồng trứng và sinh sản: Đối với các phụ nữ còn trong độ tuổi sinh đẻ, Bevacizumab làm tăng nguy cơ suy chức năng buồng trứng và ảnh hưởng đến khả năng thụ thai. Trong một nghiên cứu tiến cứu trên 179 bệnh nhân tiền mãn kinh, tỷ lệ mất kinh cao hơn ở nhóm được điều trị

Bevacizumab (34%) so với 2% ở nhóm chứng. Sau khi ngừng điều trị Bevacizumab, chức năng buồng trứng hồi phục trên 22% bệnh nhân (7/32) [77], [78].

#### 2.3.4.4. Pha chế và sử dụng

Thuốc được pha trong dung dịch Natriclorua 0,9% 250 ml với liều 5 mg/kg trọng lượng cơ thể. Dung dịch đã pha Bevacizumab để tiêm truyền có thể bảo quản ở 2 - 8°C (36 -46°F) trong tối đa 8 giờ. Không được dùng hoặc trộn lẫn thuốc tiêm truyền Bevacizumab với dung dịch dextrose và không được dùng thuốc tiêm truyền này để tiêm tĩnh mạch.

Liều Bevacizumab ban đầu sẽ được truyền tĩnh mạch trong 90 phút. Nếu lần tiêm truyền đầu tiên được dung nạp tốt, lần thứ hai có thể thực hiện trong 60 phút. Nếu lần tiêm truyền 60 phút được dung nạp tốt, tất cả các lần truyền tiếp sau có thể thực hiện trong 30 phút.

## 2.4. Các bước tiến hành

### 2.4.1. Thu thập thông tin

Khám lâm sàng, cận lâm sàng ghi nhận các đặc điểm về:

- Tuổi, giới
- Thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện
- Các triệu chứng lâm sàng
- Chỉ số toàn trạng trước điều trị (Performance Status - PS) theo thang điểm của ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [79].
- Đo huyết áp.
- Đánh giá khối u nguyên phát:
  - + Vị trí.
  - + Kích thước u so với chu vi lòng ruột.
- Đánh giá tổn thương di căn: vị trí/ cơ quan di căn, kích thước, số lượng,...

thông qua: Kết hợp khám lâm sàng (di căn hạch ngoại biên), siêu âm ổ bụng, chụp CT hoặc/và MRI ổ bụng, nội soi, chụp phổi, CT phổi, PET/CT khi cần thiết... Tồn thương đích là tồn thương di căn đại diện cho vị trí/cơ quan di căn không được lấy quá 5 tổn thương đích. Ghi nhận tổng số lượng các tổn thương đích của các vị trí/cơ quan di căn xa qua khám lâm sàng và cận lâm sàng.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán di căn xa: theo AJCC 2017 [23], trên cơ sở ung thư nguyên phát đã được xác định, chẩn đoán di căn xa dựa vào:

+ Bằng chứng kết hợp có được khi thăm khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, X-quang, CT, IMR...), nội soi, tổn thương đại thể trong phẫu thuật có thể nhìn, sờ thấy được.

+ Tế bào/Mô bệnh học: Được sử dụng để đánh giá bổ sung bằng chứng DC một cách rõ ràng hơn, đặc biệt có giá trị trong các trường hợp không rõ ràng trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh.

- Làm các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu, nước tiểu, CEA ... trước điều trị.

- Kết quả xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.

#### **2.4.2. Tiến hành điều trị**

Giải thích cho bệnh nhân về chẩn đoán bệnh, tiên lượng, phương pháp điều trị, nguy cơ, những tác dụng phụ không mong muốn, cách theo dõi phát hiện và phòng ngừa tác dụng phụ gặp phải trong quá trình điều trị.

❖ Điều trị theo phác đồ bevacizumab (Avastin) và FOLFOX4:

Bevacizumab (Avastin) 5mg/kg cân nặng truyền TM 60-90 phút	Ngày 1
Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> /ngày truyền TM trong 2 giờ	Ngày 1
Calcium folinate 200 mg/m <sup>2</sup> / ngày truyền TM trong 2 giờ	Ngày 1, 2
5FU 400 mg/m <sup>2</sup> / ngày bơm TM trong 15 phút	Ngày 1, 2
5FU 600 mg/m <sup>2</sup> / ngày truyền TM liên tục trong 22 giờ	Ngày 1, 2

Mỗi đợt điều trị cách nhau 2 tuần. Mỗi chu kì điều trị gồm 2 đợt.



- Thời gian điều trị: hóa trị liệu bước đầu sẽ được dùng cho tới khi
  - + Bệnh tiến triển (hoặc đáp ứng các tiêu chuẩn ngừng trị liệu khác)
  - + Hoàn thành 12 đợt (6 chu kì)
  - + Bệnh nhân có độc tính không thể dung nạp được thuốc.
- ❖ Theo dõi sau kết thúc 12 đợt điều trị phác đồ bevacizumab và FOLFOX4.  
Thời gian theo dõi 2-3 tháng/lần, ghi nhận:
  - + Điều trị duy trì với bevacizumab: có hay không
  - + Tình trạng điều trị tiếp có hay không (bước 2, bước 3...), phác đồ điều trị sau đó.
    - + Tình trạng bệnh (tiến triển, ổn định).
    - + Tình trạng sống còn của người bệnh.
    - + Nếu bệnh nhân không lên khám lại: gọi điện hoặc viết thư hỏi thông tin.
- ❖ Xử trí các tình huống thường gặp trong quá trình điều trị:
  - Bevacizumab: Liều bevacizumab được sử dụng là 5 mg/kg. Không có khuyến cáo giảm liều trong quá trình điều trị. Nếu bệnh nhân xuất hiện các biến chứng nghiêm trọng không kiểm soát được, bevacizumab có thể tạm thời ngừng điều trị cho tới khi độc tính hồi phục. Ngừng điều trị vĩnh viễn bevacizumab nếu bệnh nhân có các biến chứng nặng gây ảnh hưởng tính mạng: thủng đường tiêu hóa, chảy máu độ 3-4, tắc mạch độ 4, tăng huyết áp độ 4 không kiểm soát được bằng thuốc
  - Hóa trị: Theo phân độ độc tính của tổ chức YTTG, tạm thời trì hoãn điều trị khi bệnh nhân xuất hiện các độc tính độ 3, 4. Tiếp tục điều trị nếu độc tính ở mức độ 3/4 được hồi phục: hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu, ỉa chảy. Tùy thuộc tình trạng và các biến chứng do độc tính gây ra có thể cân nhắc giảm liều hóa trị trong các lần điều trị tiếp theo.
  - Ngoại trừ các tác dụng không mong muốn như: rụng tóc, mệt mỏi, buồn nôn - nôn có thể kiểm soát được với thuốc chống nôn, các độc tính độ 3-4

khác cũng cần được hồi phục hoàn toàn trước khi tiếp tục điều trị và cân nhắc việc giảm liều cho các đợt hóa trị sau.

Bệnh nhân được kiểm tra xét nghiệm máu trước mỗi đợt điều trị và đợt điều trị tiếp theo sẽ trì hoãn cho tới khi độc tính hồi phục.

Xử trí các độc tính xuất hiện các độc tính lớn hơn độ 2. Cụ thể phác đồ điều trị như sau:

- *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/m<sup>2</sup>, giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m<sup>2</sup> và 160 mg/m<sup>2</sup> (80% liều), 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/m<sup>2</sup>, giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m<sup>2</sup> và 160 mg/m<sup>2</sup> (80% liều) ở đợt truyền tiếp theo và dùng thuốc kích thích tăng sinh bạch cầu dự phòng.

- + Độc tính hạ bạch cầu độ 3 có biến chứng sốt hoặc hạ bạch cầu hạt độ 4: Tiêm thuốc kích thích phát triển dòng bạch cầu hạt (G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor) và kháng sinh phổ rộng đường truyền tĩnh mạch (Cephalosporin thế hệ 3) dự phòng nhiễm khuẩn ngay cả khi không có bằng chứng ổ nhiễm khuẩn. Điều trị đợt tiếp theo khi bạch cầu hạt hồi phục về dưới mức độ 2 và xét khả năng giảm liều hóa chất xuống 75% nếu hạ bạch cầu độ 3 có biến chứng/ độ 4 hai lần liên tiếp. Sau khi giảm liều nếu vẫn xuất hiện các

tác dụng hạ bạch cầu hạt độ 3-4, cân nhắc ngừng điều trị oxaliplatin.

- *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/m<sup>2</sup>, giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m<sup>2</sup> và 160 mg/m<sup>2</sup> (80% liều) 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/m<sup>2</sup>, giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m<sup>2</sup> và 160 mg/m<sup>2</sup> (80% liều) 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/mm<sup>3</sup>. 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/mm<sup>3</sup>. Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75mg/m<sup>2</sup>, giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m<sup>2</sup> và 160 mg/m<sup>2</sup> (80% liều) ở đợt truyền tiếp theo.

- + Hạ tiểu cầu độ 4: Trì hoãn điều trị đến khi tiểu cầu > 100 000/mm<sup>3</sup>. Truyền khối tiểu cầu máy khi có dấu hiệu xuất huyết hoặc tiểu cầu < 20 000/mm<sup>3</sup>. Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75mg/m<sup>2</sup>, giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m<sup>2</sup> và 160 mg/m<sup>2</sup> (80% liều) 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  $\mu\text{g}$  x 3 lần/ngày, tiêm dưới da, tăng lên 300- 500  $\mu\text{g}$  x 3 lần/ngày nếu triệu chứng không giảm sau 24 giờ). Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75mg/m<sup>2</sup>, giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m<sup>2</sup> và 160 mg/m<sup>2</sup> (80% liều) 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 $\mu\text{g}$  x 3 lần/ngày, tiêm dưới da, tăng lên 300- 500  $\mu\text{g}$  x 3 lần/ngày nếu triệu chứng không giảm sau 24 giờ). Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75mg/m<sup>2</sup>, giảm liều 5FU/LV xuống còn 2560 mg/m<sup>2</sup> và 160 mg/m<sup>2</sup> (80% liều) ở đợt truyền tiếp theo.

- *Độc tính thần kinh ngoại vi*

+ Độ 1: Bổ 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: Bổ sung thêm Magne B6, tránh tiếp xúc với lạnh. Không phải giảm liều 5FU/LV. Giảm liều Oxaliplatin xuống còn 75 mg/m<sup>2</sup>.

+ Độ 3, độ 4 kéo dài dai dẳng: Bổ sung thêm Magne B6, tránh tiếp xúc với lạnh. Không phải giảm liều 5FU/LV. Cân nhắc việc dùng thuốc Oxaliplatin.

- *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/m<sup>2</sup>, giảm liều 5FU/LV.

- Mọi can thiệp, nghỉ thuốc tạm thời hoặc dừng điều trị do tác dụng phụ đều được ghi nhận.

### **2.4.3. Đánh giá kết quả điều trị**

#### **2.4.3.1. Đánh giá chất lượng cuộc sống**

Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân thông qua bộ câu hỏi EORTC QoL – C30, và CR 29 dành cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng (xem thêm phần phụ lục).

*Thời điểm đánh giá:* Trước điều trị, sau 3 chu kì và sau 6 chu kì hóa trị.

- *Cách đánh giá:* với từng triệu chứng, tại bất kỳ thời điểm đánh giá nào giá trị tính được sẽ so sánh với lần đánh giá trước hay so với ban đầu. Đánh giá mức độ đáp ứng chủ quan tính trên lần đánh giá có giá trị cao nhất (VD: lần 1: giữ nguyên, lần 2: cải thiện, lần 3: xấu đi thì đáp ứng chủ quan được tính là cải thiện)

- *Tiêu chuẩn về mức độ đáp ứng:* Với các chỉ số đánh giá chức năng – functional scales, đánh giá theo 3 mức độ (điểm số càng tăng càng có cải thiện)

Cải thiện: Tăng ít nhất 10 điểm so với lần đánh giá trước hay giảm hơn ban đầu tại bất kì thời điểm nào.

Ổn định: Thay đổi dưới 10 điểm

Xấu đi: Giảm từ 10 điểm trở lên.

Với các tiêu chuẩn đánh giá các triệu chứng: đánh giá theo 3 mức độ (điểm số càng giảm tức các triệu chứng cải thiện)

Cải thiện: Giảm ít nhất 10 điểm so với lần đánh giá trước hay giảm hơn ban đầu tại bất kì thời điểm nào.

Ổn định: Thay đổi dưới 10 điểm

Xấu đi: Tăng từ 10 điểm trở lên.

- Công thức tính điểm và đánh giá theo bộ câu hỏi:

Đối với mỗi bệnh nhân ở mỗi thời điểm đánh giá và mỗi tiêu chí đánh giá

+ Tính điểm số thô (RawScore): kí hiệu RS

RawScore = RS = (tổng số điểm của tiêu chí)/ số câu hỏi của tiêu chí

+ Tính điểm số chuẩn hóa: kí hiệu S (Score)

Đối với tiêu chí triệu chứng

Score = [(RS - 1)/ số khoảng cách mức độ] × 100.

#### 2.4.3.2. Đánh giá đáp ứng

Bao gồm: Đánh giá sự thay đổi kích thước, tính chất khối u; xác định các tỷ lệ đáp ứng theo RECIST 1.1 và mối liên quan giữa đáp ứng điều trị thuốc với một số yếu tố.

- Thời điểm đánh giá: Sau mỗi 6 đợt điều trị (hay 3 chu kì) và sau 12 đợt điều trị hóa chất (hay 6 chu kì) hoặc khi có các diễn biến bất thường về lâm sàng.

- Phương pháp đánh giá: Thu thập các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng như trước điều trị. Các tổn thương đích được đo với cùng phương pháp đánh giá và so sánh với trước điều trị.

Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng với tổn thương đích RECIST 1.1(2009) [80]. Gồm 4 mức độ: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ.

\* *Đánh giá tỷ lệ kiểm soát bệnh (Disease control rate):*

Tỷ lệ kiểm soát bệnh = tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + tỷ lệ đáp ứng 1 phần + tỷ lệ bệnh giữ nguyên.

#### 2.4.3.3. Đánh giá thời gian sống thêm

Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier, bao gồm: sống thêm bệnh không tiến triển, sống thêm toàn bộ tính bằng tháng; liên quan thời gian sống thêm với một số yếu tố.

#### 2.4.3.4. Đánh giá độc tính

Đánh giá độc tính trên huyết học, chức năng gan thận và trên các cơ quan khác theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) phiên bản 4.0 [81].

### 2.5. Các chỉ tiêu, tiêu chuẩn được áp dụng trong nghiên cứu

#### 2.5.1. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST [80]

##### Chia làm 4 mức độ

- Đáp ứng hoàn toàn: biến mất hoàn toàn các tổn thương đích.
- Đáp ứng một phần: giảm trên 30% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất các tổn thương ban đầu.
- Bệnh giữ nguyên: Không có đủ tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng một phần và cũng không đủ tiêu chuẩn đánh giá bệnh tiến triển so với tổng đường kính lớn nhất ở mức thấp nhất từ lúc bắt đầu điều trị.
- Bệnh tiến triển: Tăng ít nhất 20 % tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất ở mức nhỏ nhất được ghi nhận từ lúc bắt đầu điều trị.

##### Một số quy ước

- *Tổn thương đo được*: Là tổn thương có thể đo được chính xác ít nhất một đường kính với đường kính lớn nhất  $\geq 20$  mm theo các phương pháp thông thường hoặc  $\geq 10$  mm bằng chụp CT.

- *Tổn thương không đo được*: Là các tổn thương khác các tổn thương nói trên gồm các tổn thương nhỏ (đường kính lớn nhất  $< 20$  mm theo các phương pháp thông thường hoặc  $< 10$  mm bằng chụp CT).

- *Tổn thương đích*: Là tổn thương đo được trên lâm sàng hoặc trên chẩn đoán hình ảnh, mỗi tổn thương có kích thước tối thiểu  $\geq 20$  mm bằng các phương pháp thông thường hoặc trên 10 mm bằng chụp CT cắt lớp, mỗi cơ quan lấy tối đa là 5 tổn thương là tổn thương đích, tổng cộng 10 tổn thương trên cơ thể

và tất cả các cơ quan có tổn thương có đại diện, lấy tổng đường kính của các tổn thương chọn làm tổn thương đích để làm cơ sở đánh giá đáp ứng.

- *Tổn thương không phải đích*: Tất cả các tổn thương, vị trí bệnh còn lại được coi là các tổn thương không phải đích. Các tổn thương này không cần đo đạc nhưng ghi nhận có hoặc không trong suốt quá trình theo dõi.

- *Chỉ số đánh giá đáp ứng bao gồm*

- + Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh tiến triển.

- + Tỷ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate): Được tính là tổng của đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên.

### **2.5.2. Phương pháp đánh giá sống thêm**

Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier. Bao gồm sống thêm không tiến triển, sống thêm toàn bộ.

Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm:

- + Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log-rank khi so sánh đường cong sống thêm giữa các nhóm.

- + Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ( $p = 0,05$ ).

#### **- Sống thêm bệnh không tiến triển (PFS):**

- + Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển, khi đánh giá đáp ứng khách quan.

- + Đối với BN tử vong mà không có bệnh tiến triển được xem như có bệnh tiến triển tại thời điểm tử vong

- + Đối với BN mất thông tin: sử dụng thông tin ở lần theo dõi cuối cùng

- + Xác định các giá trị trung bình, các xác suất sống thêm không tiến triển tại thời điểm 6, 12, 18, 24, 30 tháng sau điều trị.

- + Phân tích mối liên quan giữa sống thêm không tiến triển với một số yếu tố: giới, tuổi, vị trí u, tình trạng di căn, các chỉ số trước điều trị...



### - Sống thêm toàn bộ (OS)

+ Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ ngày bắt đầu điều trị cho đến thời điểm rút khỏi nghiên cứu: Ngày chết do bệnh, ngày mất theo dõi, ngày khám bệnh cuối cùng còn sống, sau đó không còn thông tin khác hay ngày chết do các nguyên nhân khác.

+ Xác định các giá trị trung bình, các xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 6, 12, 18, 24, 30, 36 tháng sau điều trị.

+ Phân tích mối liên quan giữa sống thêm toàn bộ với một số yếu tố: giới, tuổi, chỉ số toàn trạng, vị trí u, tình trạng di căn, các chỉ số trước điều trị...

### 2.5.3. Phân độ độc tính

Theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) phiên bản 4.0 [81]

**Bảng 2.1: Phân độ độc tính của thuốc với hệ thống tạo máu**

<b>Độ độc tính</b> <b>Tế bào máu</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
Bạch cầu ( $10^9/l$ )	$\geq 4$	3 - 3,9	2 - 2,9	1 - 1,9	$< 1$
Bạch cầu hạt ( $10^9/l$ )	$\geq 2$	1,5 - 1,9	1 - 1,4	0,5 - 0,9	$< 0,5$
Huyết sắc tố (g/l)	BT	100 – BT	80 -100	65 - 79	$< 65$
Tiểu cầu ( $10^9/l$ )	BT	75 – BT	50 -74,9	25 - 49,9	$< 25$

**Bảng 2.2: Phân độ độc tính của thuốc với gan, thận**

<b>Độ độc tính</b> <b>Cơ quan</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
Gan: GOT và hoặc GPT (UI/ml)	BT	$< 2,5$ lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-20 lần BT	$> 20$ lần BT
Thận: Creatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )	BT	$< 1,5$ lần BT	1,5-3 lần BT	3,1-6 lần BT	$> 6$ lần BT

**Bảng 2.3. Phân độ độc tính của thuốc trên hệ tiêu hóa**

<b>Độ độc tính</b> <b>Tác dụng phụ</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
Buồn nôn	Không	Có thể ăn được	Khó ăn	không thể ăn được	
Nôn	Không	1 lần/24 giờ	2-5 lần	6-10lần	>10lần
Tiêu chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ngày	≥10 lần/ngày
Viêm miệng					

**Bảng 2.4: Phân độ các tác dụng không mong muốn thần kinh ngoại vi**

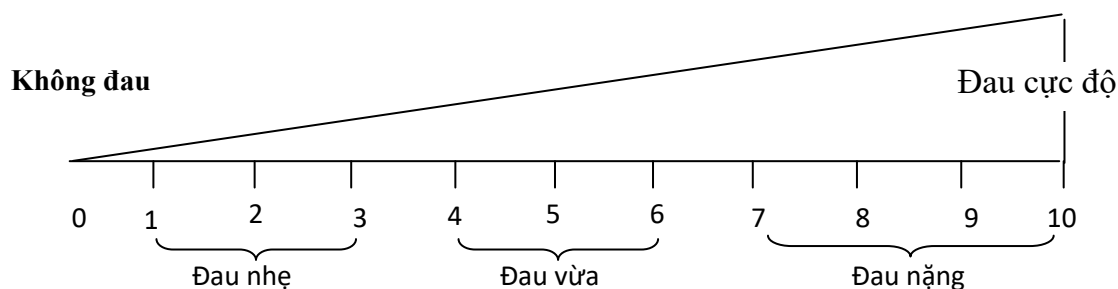
<b>Độ độc tính</b> <b>Tác dụng phụ</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>
Rối loạn thần kinh cảm giác ngoại vi	Bình thường	Triệu chứng ở mức độ nhẹ, bất thường về cảm giác, di cảm	Triệu chứng trung bình, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Triệu chứng nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân

**Bảng 2.5. Phân độ các tác dụng không mong muốn khác**

<b>Độ độc tính</b> <b>Tác dụng phụ</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
Mệt mỏi	Bình thường	Mệt mỏi ít, hết khi nghỉ ngơi	Mệt mỏi mức trung bình, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Mệt mỏi nặng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân	
Chán ăn	Bình thường	Chán ăn nhưng không ảnh hưởng đến thói quen ăn uống hàng ngày	Chán ăn, vẫn có thể ăn bằng đường miệng, không gây giảm cân, cần bổ sung dinh dưỡng	Chán ăn mức độ nhiều, kéo dài kèm theo có gầy sút, cần bổ sung bằng đường sonde	Chán ăn có nguy cơ ảnh hưởng đến chức năng sống, cần can thiệp ngay lập tức

**2.5.4. Thang điểm đánh giá đau**

- Triệu chứng đau: Vị trí, tính chất, cường độ đau được đánh giá bằng bảng thang điểm đau 0 - 10 của WHO.

**Bảng 2.6. Thang điểm đau của WHO**

### 2.5.5. *Đánh giá toàn trạng (PS) theo ECOG [79]*

PS 0: Hoạt động bình thường.

PS 1: Bị hạn chế hoạt động nặng, nhưng đi lại được và làm được việc nhẹ.

PS 2: Đi lại được nhưng không làm được các việc, hoàn toàn chăm sóc được bản thân, phải nghỉ ngơi dưới 50% thời gian thức.

PS 3: Chỉ chăm sóc bản thân tối thiểu, phải nghỉ trên 50% thời gian.

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

PS 5: Bệnh nhân tử vong.

## 2.6. Xử lý số liệu

- Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 16.0
- Các thuật toán thống kê
  - + Mô tả: Trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị min, max
  - + So sánh các tỷ lệ: Sử dụng test  $\chi^2$ , các so sánh có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ . Trong trường hợp giá trị mong đợi nhỏ hơn 5 thì sử dụng test  $\chi^2$  với hiệu chỉnh Fisher.

- + So sánh các giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng test t ghép cặp với kiểm định Wilcoxon

- Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier

- Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm:

- + Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log-rank khi so sánh đường cong sống thêm giữa các nhóm.

- + Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ( $p=0,05$ ), tỷ suất nguy cơ HR.

## 2.7. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

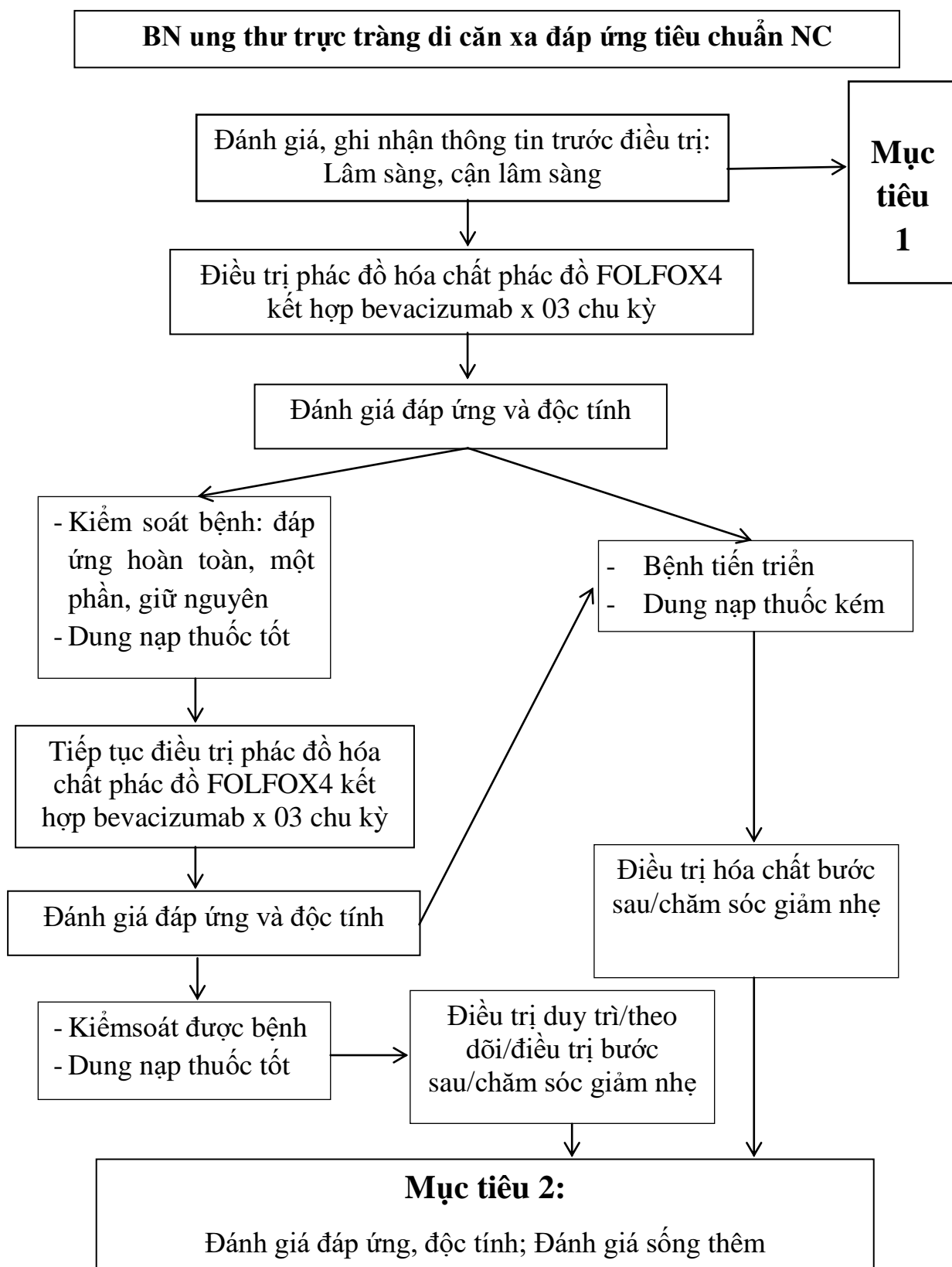
- Lợi ích của nghiên cứu: Các biện pháp điều trị trong nghiên cứu đã được thử nghiệm lâm sàng ở nhiều Trung tâm lớn trên thế giới và được áp

dụng rộng rãi ở nhiều nước phát triển. Nghiên cứu điều trị với phác đồ này với mục đích kiểm soát bệnh tốt, cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

- Tính tự nguyện: Tất cả BN trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những BN có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích đầy đủ, rõ ràng về nghiên cứu, về qui trình điều trị, các ưu, nhược điểm của từng phương pháp điều trị, các rủi ro có thể xảy ra. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hoá các số liệu trên máy vi tính.

- Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng chăm đề cương nghiên cứu sinh và được quyết định công nhận của Trường Đại học Y Hà Nội.

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



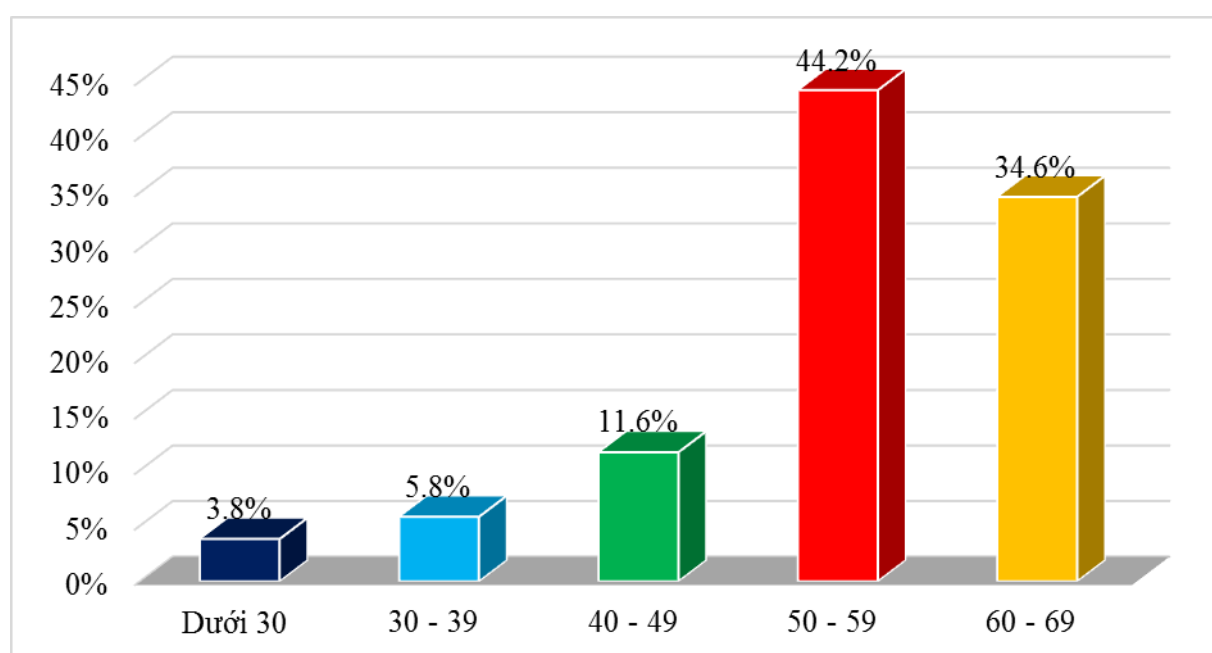
## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ tháng 10/2011 đến tháng 12/2017, chúng tôi đã thu thập được 52 BN đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

##### 3.1.1. Tuổi



*Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi*

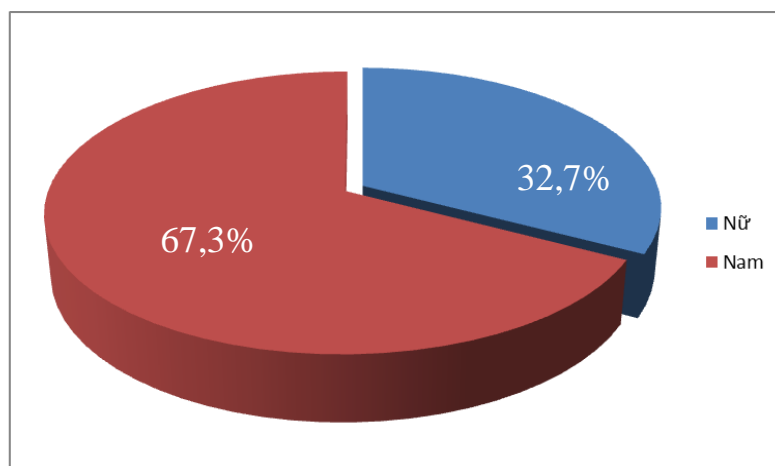
##### Nhận xét:

Tuổi trung bình là  $54,5 \pm 9,7$ .

Tuổi cao nhất là 69 và thấp nhất là 28 tuổi.

Độ tuổi gặp nhiều nhất là 50 - 59 tuổi chiếm 44,2%. Lứa tuổi dưới 30 tuổi là ít gặp, chiếm 3,8%.

### 3.1.2. Giới



**Biểu đồ 3.2. Phân bố giới**

#### Nhận xét:

Trong 52 bệnh nhân có 33 nam chiếm 67,3% và 19 nữ chiếm 32,7%. Tỷ lệ nam/nữ là 2,64/1.

### 3.1.3. Thời điểm chẩn đoán và các điều trị trước đó

**Bảng 3.1. Thời điểm chẩn đoán**

Thời điểm chẩn đoán	n	%
Lần đầu	46	88,5
Tái phát, di căn	6	11,5
<b>Tổng</b>	<b>52</b>	<b>100</b>

#### Nhận xét:

88,5% BN được chẩn đoán có di căn ngay tại thời điểm ban đầu, 11,5% BN nghiên cứu được phát hiện tái phát di căn.



### 3.1.4. Lý do vào viện

**Bảng 3.2. Lý do vào viện**

Lý do vào viện	Nhóm CD lần đầu		Nhóm tái phát, di căn	
	n	%	n	%
Đi ngoài nhày máu	34	73,9	0	0
Đau bụng	9	19,6	0	0
Ho – đau ngực	0	0	1	16,7
Hạch ngoại vi to	2	4,3	1	16,7
Khám sức khỏe, định kỳ	1	2,2	4	66,6
<b>Tổng</b>	<b>46</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>100</b>

#### Nhận xét:

- Lý do vào ở nhóm chẩn đoán lần đầu chủ yếu là đi ngoài nhày máu mũi chiếm 73,9%.
- Những trường hợp tái phát, di căn, phát hiện thường qua khám theo dõi định kỳ, chiếm 66,6%
- Một số ít BN đến khám phát hiện bệnh với những biểu hiện tại vị trí di căn (hạch ngoại vi, ho và đau ngực) với tỷ lệ chung cho cả 2 nhóm là 7,7% (4/52BN)

**Bảng 3.3. Đánh giá lâm sàng trước điều trị**

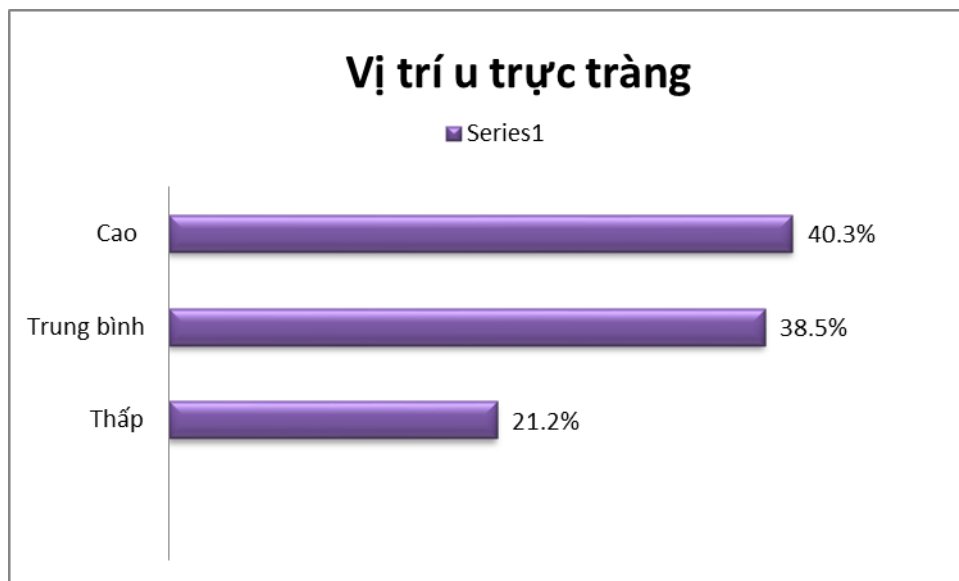
Triệu chứng	Số bệnh nhân có triệu chứng/52 BN	%
<b>Toàn trạng (ECOG PS)</b>		
0	30	57,7
1	22	42,3
<b>Đau bụng</b>		
Không đau	43	82,7
Đau	9	17,3

<b>Triệu chứng</b>	<b>Số bệnh nhân có triệu chứng/52 BN</b>	<b>%</b>
<b>Vị trí đau bụng</b>		
Khu trú	3	5,8
Lan toả	6	11,5
<b>Đau ngực</b>		
Không	50	96,2
Có	2	3,8
<b>Mức độ đau</b>		
Đau ít (1-3 điểm)	5	9,6
Đau vừa (4-6 điểm)	5	9,6
Đau nhiều ( $\geq 7$ điểm)	1	1,9
<b>Ho</b>		
Không	42	80,8
Có	10	19,2
<b>Khó thở</b>		
Không	52	100
Có	0	0
<b>Hạch ngoại vi</b>		
Không	48	92,3
Có	4	6,7
<b>Vị trí hạch</b>		
Hạch thượng đòn trái	3	5,8
Hạch vị trí khác	1	1,9

### **Nhận xét:**

- Toàn trạng BN theo thang điểm ECOG: ở 0 điểm là 57,7%, và 1 điểm 42,3%.
- Đau xuất hiện ở 11 BN (21,2%), đau bụng ở vị trí khu trú (5,8%) thường liên quan đến tổn thương di căn gan. Đau thường gặp ở mức độ vừa và ít, chỉ 1 BN có đau ở mức 7 điểm.
- Ho và đau ngực xuất hiện ở một số ít BN (19,2% và 3,8%), không có BN nào khó thở.
- Có 4 BN có hạch ngoại vi, trong đó có 3 BN (5,8%) hạch ở vị trí thượng đòn trái.

### 3.1.5. Phân bố vị trí u nguyên phát



*Biểu đồ 3.3. Phân bố vị trí u nguyên phát*

#### Nhận xét:

Ung thư trực tràng cao và trung bình hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 78,8%.

### 3.1.6. Đặc điểm mô bệnh học

*Bảng 3.4. Kết quả mô bệnh học*

Loại mô học		Số bệnh nhân	%
<b>Mô bệnh học</b>	UTBM tuyến	<b>40</b>	<b>76,9</b>
	UTBM tuyến chế nhầy	12	23,1
<b>Độ biệt hóa UTBM tuyến</b>	Thấp	8	20,0
	Vừa	29	72,5
	Cao	3	7,5

#### Nhận xét:

Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa là hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 72,5%.

### 3.1.7. Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh

**Bảng 3.5. X-quang và CT Scanner ngực trước điều trị**

Triệu chứng	Số bệnh nhân có triệu chứng/52 BN	%
<b>X-quang phổi</b>		
Không có u	47	90,4
Có u	5	9,6
<b>CT-Scanner ngực</b>		
Không có u	37	71,2
Có u	15	28,8
<b>Đặc điểm tổn thương phổi</b>		
	(n=15)	100
Một ổ	5	25
Đa ổ	10	75

#### Nhận xét:

- X-quang phổi, CLVT ngực được tiến hành đồng loạt trên 52 BN.
- Có 5 BN được phát hiện u trên X-quang phổi, CLVT phát hiện u phổi ở 15 BN(28,8%), trong đó tổn thương đa ổ chiếm 2/3 số các BN có di căn phổi.

**Bảng 3.6. Siêu âm và CT Scanner ổ bụng – tiêu khung trước điều trị**

Triệu chứng	Số bệnh nhân có triệu chứng/52 BN	%
<b>Siêu âm ổ bụng, tiêu khung</b>		
Không có u, hạch di căn	16	30,8
Có u, hạch di căn	36	69,2
<b>CT-Scanner ổ bụng, tiêu khung</b>		
Không có u, hạch di căn	11	21,2
Có u, hạch di căn	41	78,8
<b>Đặc điểm tổn thương gan</b>	(n = 30)	100
Một ổ	8	26,7
Đa ổ	22	73,3

**Nhận xét:**

- CLVT phát hiện 41 BN có hình ảnh tổn thương DC ổ bụng, trong đó chủ yếu là tổn thương u gan ở 30/52 BN (57,7%).
- Tổn thương gan thường gặp đa ổ, chiếm 73,3% trong tổng số BN di căn gan.

**3.1.8. Đặc điểm di căn****Bảng 3.7. Số lượng vị trí di căn**

Số lượng vị trí di căn	Số bệnh nhân	%
Di căn $\leq$ 2 vị trí	41	67,3
Di căn $>$ 2 vị trí	11	32,7
<b>Tổng</b>	<b>52</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:**

- Di căn  $\leq$  2 vị trí thường gặp hơn với 67,3%.
- Di căn  $>$  2 vị trí gặp ở 32,7%, thường gặp di căn trong ổ bụng phối hợp như phúc mạc, mạc treo, hạch, buồng trứng ...

**Bảng 3.8. Vị trí di căn**

Vị trí di căn	Số lượt bệnh nhân	Tỷ lệ %
Gan	30	57,7
Phổi	15	28,8
Hạch ngoại vi	4	7,7
Phúc mạc	6	11,5
Hạch ổ bụng	9	17,3
Khác	5	9,6

**Nhận xét:**

- Di căn gan là tổn thương hay gặp nhất với 30 BN chiếm 57,7%. Tiếp theo là di căn phổi gặp ở 15/52 BN ( 28,8%)

- Tổn thương ít gặp trong NC này có DC xương, Amidal ...

**3.1.9. Xét nghiệm chỉ điểm u trước điều trị****Bảng 3.9. Nồng độ CEA trước điều trị**

Nhóm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ phần trăm
<5ng/ml	8	15,4
5-30 ng/ml	8	15,4
> 30 ng/ml	<b>36</b>	<b>69,2</b>
<b>Tổng</b>	<b>52</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:**

Bệnh nhân có CEA  $\geq 5$  ng/ml chiếm tỷ lệ 84,6%, trong đó tỷ lệ bệnh nhân có CEA  $\geq 30$  ng/ml chiếm 69,2%.

## 3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

### 3.2.1. Đánh giá chất lượng cuộc sống

*Bảng 3.10. Đánh giá chất lượng cuộc sống trước và sau điều trị*

Lĩnh vực	Trước điều trị	Sau điều trị	p
	Điểm trung bình	Điểm trung bình	
<b>*Các mặt chức năng (điểm cao hơn cải thiện hơn)</b>			
Thể chất	64,5 ± 18,5	76,1 ± 17,3	<b>0,04</b>
Hoạt động	65,3 ± 21,3	76,7 ± 19,6	<b>0,03</b>
Nhận thức	56,9 ± 29,4	61,7 ± 31,4	0,56
Cảm xúc	18,7 ± 15,1	39,9 ± 22,1	<b>0,021</b>
Xã hội	31,0 ± 17,9	52,0 ± 16,4	<b>0,018</b>
<b>*Các triệu chứng và tác dụng phụ (điểm thấp hơn cải thiện hơn)</b>			
Mệt mỏi	36,4 ± 21,3	27,5 ± 18,9	0,074
Ỉa máu hoặc máu trong phân	31,1 ± 19,7	16,3 ± 15,7	<b>0,012</b>
Đau	39,3 ± 18,1	21,3 ± 15,7	<b>0,032</b>
Khó thở	34,5 ± 16,3	21,8 ± 17,9	<b>0,003</b>
Chán ăn	50,0 ± 20,6	41,7 ± 17,3	0,244
Nôn, buồn nôn	31,0 ± 11,9	25,7 ± 10,4	0,310
Rối loạn giấc ngủ	35,3 ± 27,5	42,4 ± 26,9	0,321
Tác động tài chính	51,0 ± 23,6	62,2 ± 19,8	<b>0,041</b>
<b>*Sức khỏe toàn diện</b> (Điểm cao hơn cải thiện hơn)	42,5 ± 13,2	61,1 ± 12,9	<b>0,001</b>

#### Nhận xét:

Sau điều trị, chất lượng cuộc sống được cải thiện ở hầu hết các mặt chức năng, các triệu chứng cũng được cải thiện.

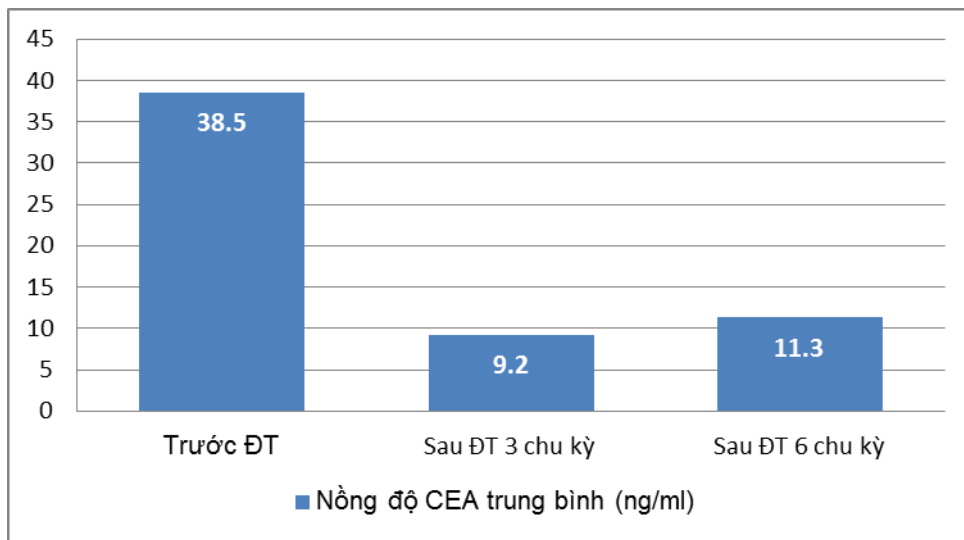
Sức khỏe toàn diện cũng được cải thiện. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,005$ .

Ảnh hưởng đến tài chính đối với bệnh nhân sau điều trị là có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,041$ .

### 3.2.2. Đáp ứng của CEA sau điều trị

**Bảng 3.11. Đáp ứng của CEA sau điều trị**

Nồng độ CEA (ng/ml)	Nồng độ CEA trung bình	p
Trước điều trị <sup>1</sup>	38,5 (2,0 – 256,93)	p (1-2) < 0,01
Sau điều trị 3 chu kỳ <sup>2</sup>	9,2 (1,0 – 24,5)	p (2-3) > 0,05
Sau điều trị 6 chu kỳ <sup>3</sup>	11,3 (3,25 – 25,25)	p (1-3) < 0,05



**Biểu đồ 3.4. Thay đổi nồng độ CEA trung bình sau điều trị**

#### Nhận xét:

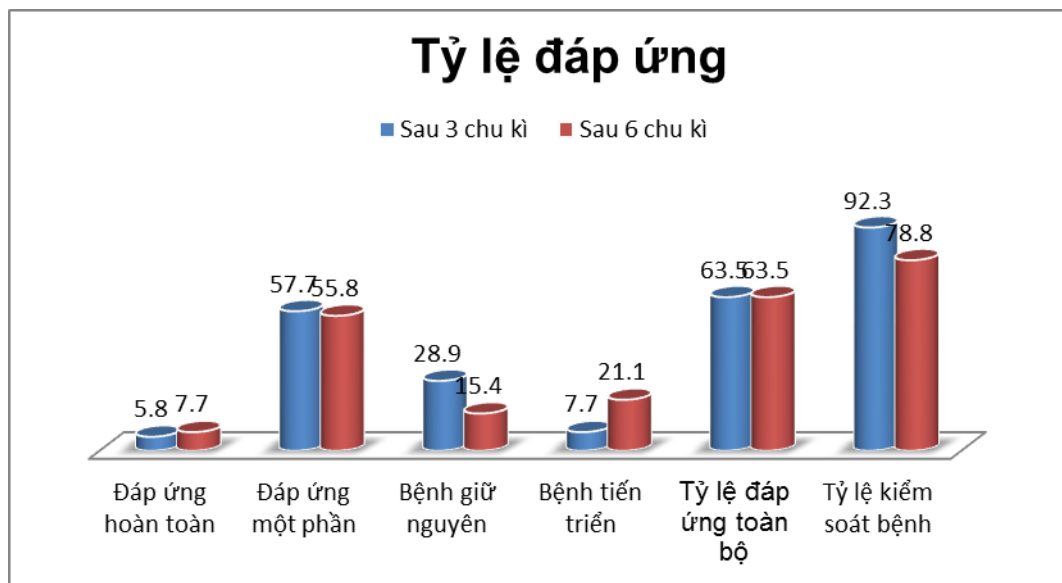
Nồng độ CEA giảm nhiều sau điều trị 3, 6 chu kỳ. Trung bình CEA trước điều trị là 38,5 ng/ml, sau điều trị 3 chu kỳ là 9,2 ng/ml ( $p < 0,001$ ), sau 6 chu kỳ là 11,3 ng/ml ( $p = 0,015$ ). Sự thay đổi nồng độ CEA sau điều trị giữa 3 và 6 chu kỳ là không có ý nghĩa thống kê.



### 3.2.3. Đáp ứng điều trị theo RECIST

**Bảng 3.12. Tỷ lệ đáp ứng**

Đáp ứng	Sau 3 chu kì		Sau 6 chu kì	
	n	%	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	3	5,8	4	7,7
Đáp ứng một phần	30	57,7	29	55,8
Bệnh giữ nguyên	15	28,9	8	15,4
Bệnh tiến triển	4	7,7	11	21,1
<b>Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ</b>	<b>33</b>	<b>63,5</b>	<b>33</b>	<b>63,5</b>
<b>Tỷ lệ kiểm soát bệnh</b>	<b>48</b>	<b>92,3</b>	<b>41</b>	<b>78,8</b>



**Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị**

#### Nhận xét

- Có 3/52 BN (5,8%) đạt được đáp ứng hoàn toàn sau 3 chu kỳ và 4 BN (7,7%) đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kỳ điều trị.
- Có 4 BN (7,7%) tiến triển bệnh sau 3 chu kỳ.
- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 3 và 6 chu kỳ đều ở mức 63,5%.

### 3.2.4. Liên quan đáp ứng điều trị với một số yếu tố

#### 3.2.4.1. Liên quan đáp ứng với di căn gan

**Bảng 3.13. Liên quan đáp ứng với di căn gan**

Tình trạng đáp ứng		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Di căn gan	Có	21	70,0	9	30,0	30	100	<b>0,04</b>
	Không	12	54,5	10	45,5	22	100	

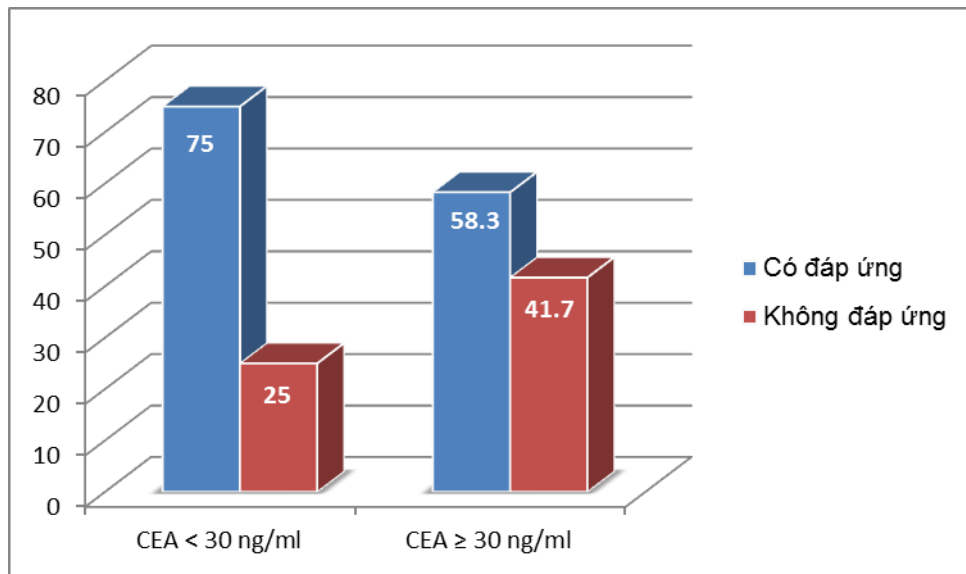
#### Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có di căn gan là cao hơn nhóm không có di căn gan. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,04$ .

#### 3.2.4.2. Liên quan đáp ứng với nồng độ CEA trước điều trị

**Bảng 3.14. Liên quan đáp ứng với nồng độ CEA**

Tình trạng đáp ứng		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
CEA < 30 ng/ml		12	75,0	4	25,0	16	100	<b>0,011</b>
CEA $\geq$ 30ng/ml		21	58,3	15	41,7	36	100	



**Biểu đồ 3.6. Liên quan đáp ứng với nồng độ CEA trước điều trị**

**Nhận xét:**

Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có nồng độ CEA  $\leq 30$  ng/ml là 75,0%, cao hơn nhóm có nồng độ CEA  $> 30$ ng/ml (58,3%). Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,011$ .

**3.2.4.3. Liên quan đáp ứng điều trị với một số yếu tố khác**

**Bảng 3.15. Liên quan giữa đáp ứng với một số yếu tố**

	Bệnh đáp ứng		Không đáp ứng		p
	n	%	n	%	
<b>*Giới</b>					
Nam	22	66,7	11	33,3	0,714
Nữ	11	57,9	8	42,1	
<b>*Vị trí u</b>					
Cao	14	66,7	7	33,3	0,749
Trung bình	13	65,0	7	35,0	
Thấp	6	54,5	5	45,5	
<b>*Mô bệnh học</b>					
UTBM tuyến	26	65,0	14	35,0	0,09
Loại khác	7	58,3	5	41,7	

**Nhận xét:** Không có mối liên quan giữa tỉ lệ đáp ứng điều trị với giới, vị trí, và đặc điểm mô bệnh học,  $p > 0,05$ .

### 3.2.5. Điều trị sau kết thúc 6 chu kỳ

**Bảng 3.16. Thuốc điều trị sau kết thúc 6 chu kỳ**

Thuốc	N = 48	%	Số tháng điều trị duy trì trung bình
5-Fluorouracil	42	87,5	5,6
Irinotecan	39	81,25	4,2
Oxaliplatin	9	18,75	3,1
Bevacizumab	18	37,5	11,3
Cetuximab	5	10,4	6,0
Khác	10	20,8	5,2
Không điều trị	6	12,5	0

#### Nhận xét:

- Sau kết thúc hóa trị, 87,5% bệnh nhân được điều trị tiếp các bước sau.
- Trong đó, 37,5% bệnh nhân được điều trị duy trì bằng bevacizumab, với số tháng trung bình điều trị bevacizumab duy trì là 11,3 tháng.
- Thời gian điều trị duy trì bằng bevacizumab dài hơn so với các thuốc hóa chất khác.

### 3.2.6. Các phương pháp điều trị phối hợp

**Bảng 3.17. Các phương pháp điều trị phối hợp**

Điều trị phối hợp	Số bệnh nhân (n=52)	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật triệu chứng	6	11,5
Xạ trị triệu chứng tại u nguyên phát	4	7,6
Phẫu thuật u nguyên phát	2	3,8
Thuốc chống hủy xương	2	3,8
<b>Tổng</b>	<b>14</b>	<b>26,9</b>

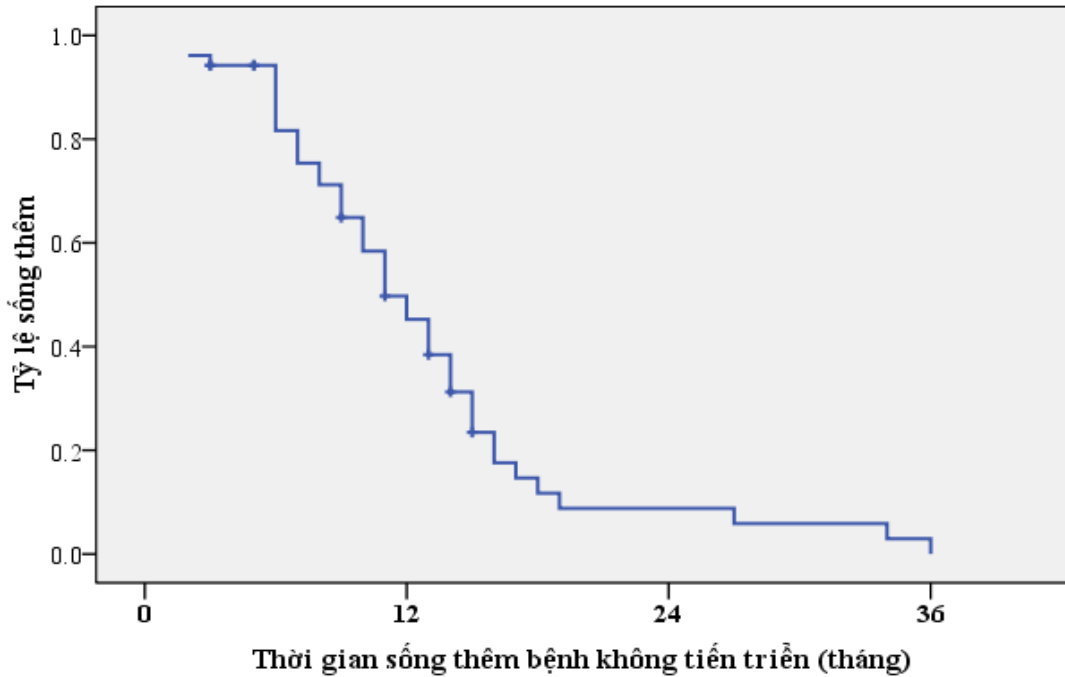
#### Nhận xét:

- Trước hóa trị có 6 bệnh nhân được phẫu thuật triệu chứng làm HMNT (11,5%), 4 bệnh nhân được xạ trị triệu chứng chiếm 7,6%.

- Có 2 bệnh nhân được điều trị đi kèm thuốc chống hủy xương.
- 2 bệnh nhân được phẫu thuật u nguyên phát sau khi đạt đáp ứng hoàn toàn tại các tổn thương di căn, chiếm 3,8%.

### 3.2.5. Thời gian sống thêm

#### 3.2.5.1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)



**Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm không tiến triển**

**Bảng 3.18. Sống thêm không tiến triển**

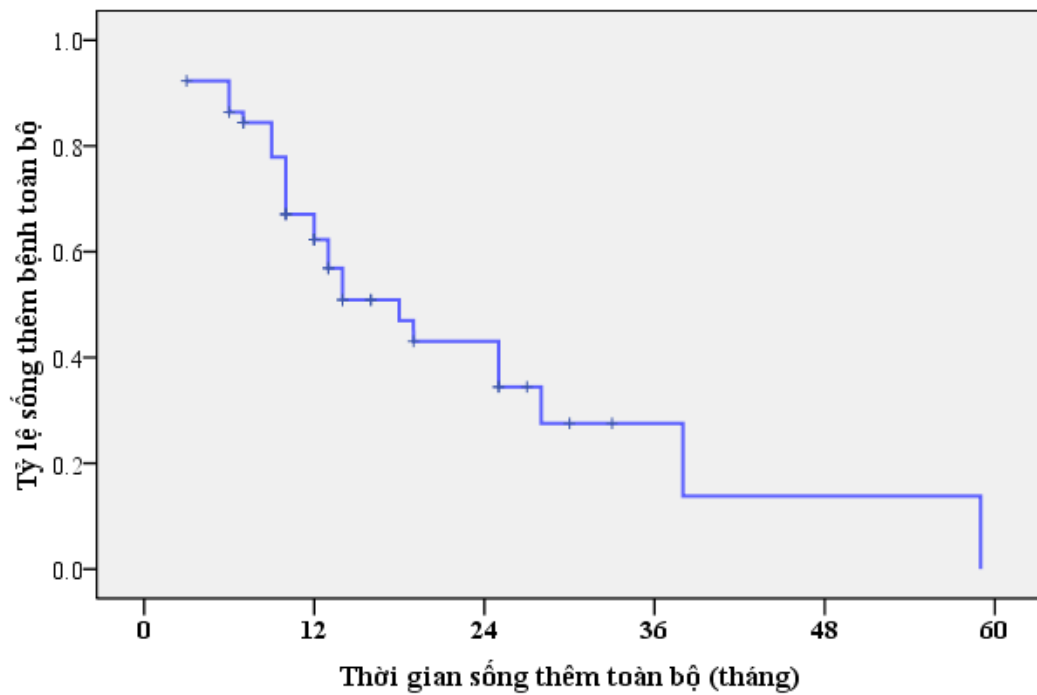
Sống thêm không tiến triển (PFS)					
Trung bình (tháng)	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)
12,1	11,5	2,0	36,0	81,7	45,2

**Nhận xét:** Với thời gian theo dõi trung bình là 26,8 tháng.

- Thời gian PFS trung bình là:  $12,1 \pm 2,8$  (tháng), trung vị là: 11,5 (tháng)  
(min: 3,0; max: 36,0)

- PFS 6 tháng là: 81,7%; 1 năm: 45,2%.

### 3.2.5.2. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS)



**Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm toàn bộ**

**Bảng 3.19. Sống thêm toàn bộ**

Sống thêm toàn bộ (OS)					
Trung bình (tháng)	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)
22,4 ± 3,6	19,0	3,0	59,0	56,9	27,6

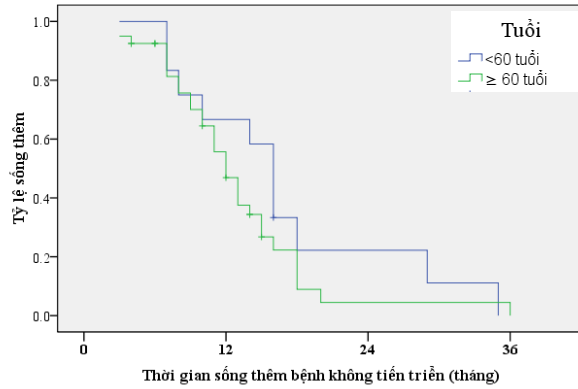
**Nhận xét:** Với thời gian theo dõi trung bình là 26,8 tháng.

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là: 22,4 ± 3,6 (tháng), min: 3,0; max: 59,0. Trung vị 19,0 tháng.

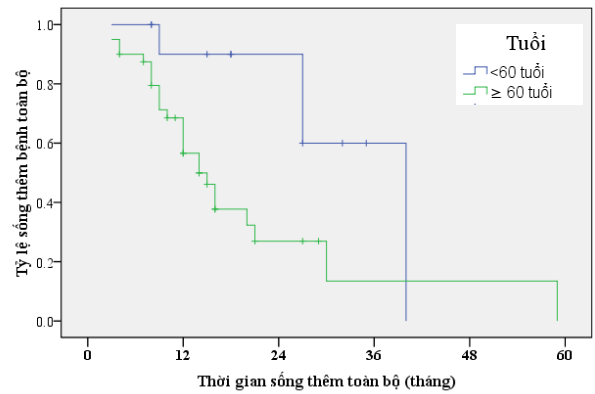
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm là: 56,9%; 2 năm: 27,6%

### 3.2.6. Liên quan thời gian sống thêm theo một số yếu tố

#### 3.2.6.1. Thời gian sống thêm theo tuổi



**Biểu đồ 3.9. Sống thêm không tiến triển theo tuổi**



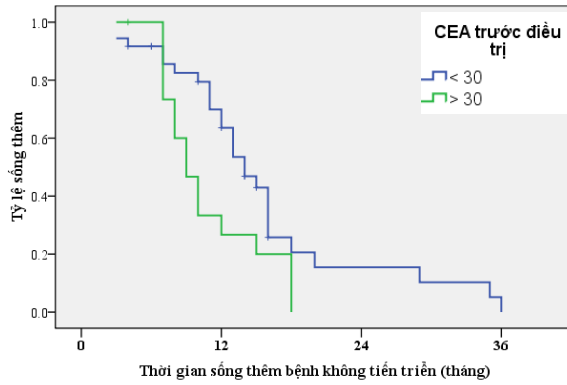
**Biểu đồ 3.10. Sống thêm toàn bộ theo tuổi**

#### Nhận xét:

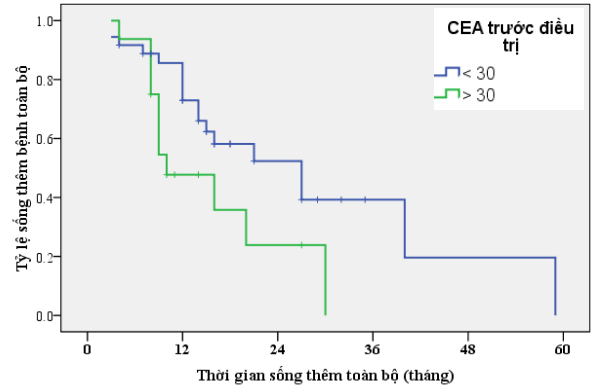
Sống thêm không tiến triển: Ở nhóm  $\geq 60$  tuổi có trung bình PFS là 10,0 tháng thấp hơn so với 12,7 tháng ở nhóm  $< 60$  tuổi. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,086$ .

Sống thêm toàn bộ: Nhóm  $\geq 60$  tuổi có trung bình OS là 19,6 tháng, thấp hơn so với 24,0 tháng ở nhóm  $\leq 60$  tuổi. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,018$ .

### 3.2.6.2. Thời gian sống thêm theo nồng độ CEA trước điều trị



**Biểu đồ 3.11. Sống thêm không tiến triển theo nồng độ CEA**



**Biểu đồ 3.12. Sống thêm toàn bộ theo nồng độ CEA**

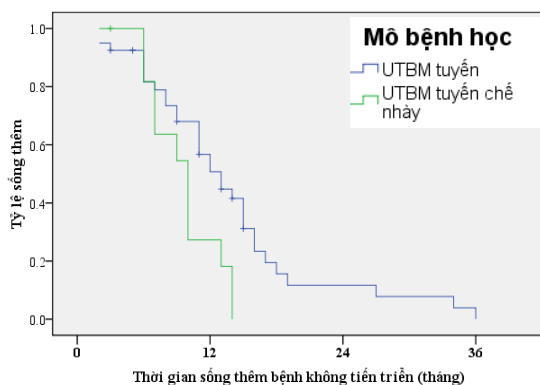
#### Nhận xét:

Sống thêm không tiến triển: Ở nhóm CEA trước điều trị < 30 có trung bình PFS là 15,7 tháng cao hơn so với 10,8 tháng ở nhóm có CEA > 30. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,036$ .

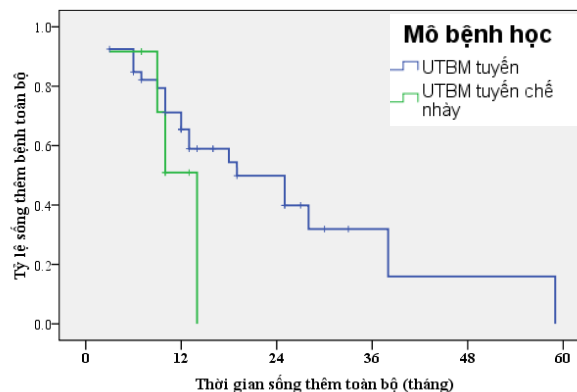
Sống thêm toàn bộ: : Ở nhóm CEA trước điều trị < 30 có trung bình OS là 25,7 tháng cao hơn so với 15,8 tháng ở nhóm có CEA > 30. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,012$



### 3.2.6.3. Thời gian sống thêm theo mô bệnh học



**Biểu đồ 3.13. Sống thêm không tiến triển theo mô bệnh học**



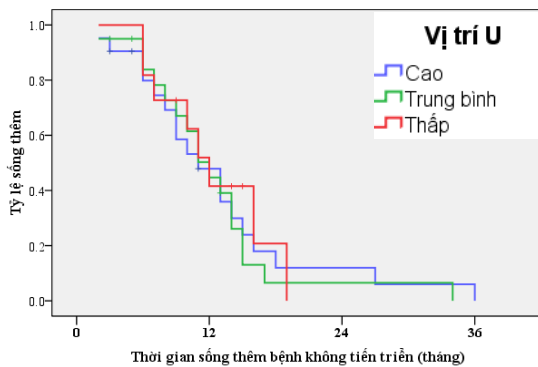
**Biểu đồ 3.14. Sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học**

#### Nhận xét:

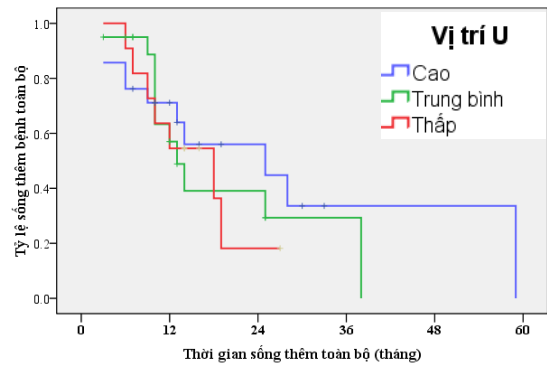
Sống thêm không tiến triển: Ở nhóm mô bệnh học biểu mô tuyến chế nhày có trung bình PFS là 9,4 tháng thấp hơn so với 13,8 tháng ở nhóm mô bệnh học là UTBM tuyến. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,018$ .

Sống thêm toàn bộ: Ở nhóm mô bệnh học biểu mô tuyến chế nhày có trung bình OS là 19,8 tháng thấp hơn so với 23,4 tháng ở nhóm mô bệnh học là UTBM tuyến. Tuy nhiên Sự khác biệt là không ý nghĩa thống kê với  $p=0,119$ .

### 3.2.6.4. Thời gian sống thêm theo vị trí u nguyên phát



**Biểu đồ 3.15. Sống thêm không tiến triển theo vị trí u**

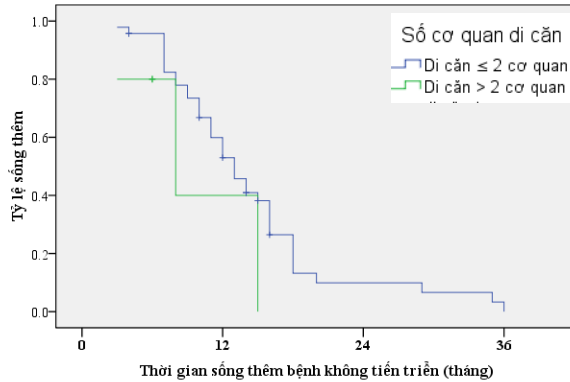


**Biểu đồ 3.16. Sống thêm toàn bộ theo vị trí u**

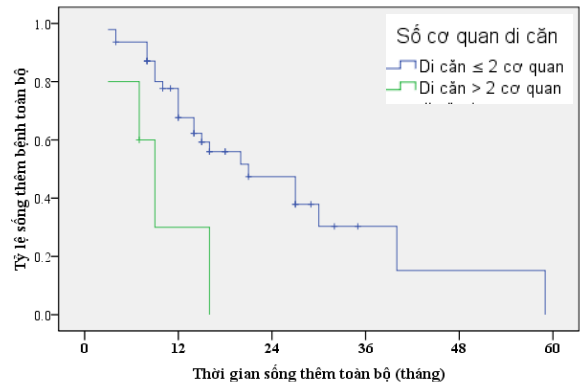
#### Nhận xét:

Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí ung thư trực tràng thấp, trung bình và cao. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,707 và 0,851.

### 3.2.6.5. Thời gian sống thêm theo số lượng cơ quan di căn



**Biểu đồ 3.17. Sống thêm không tiến triển theo số lượng cơ quan di căn**



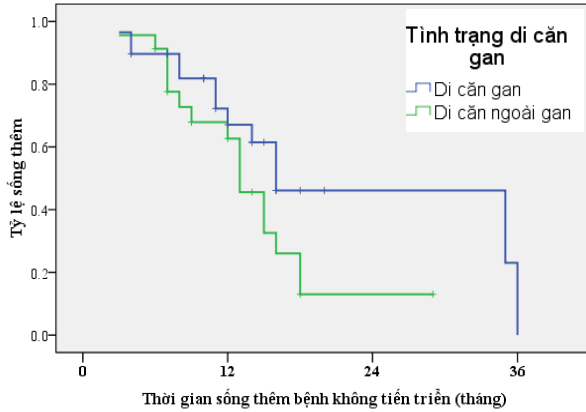
**Biểu đồ 3.18. Sống thêm toàn bộ theo số lượng cơ quan di căn**

#### Nhận xét:

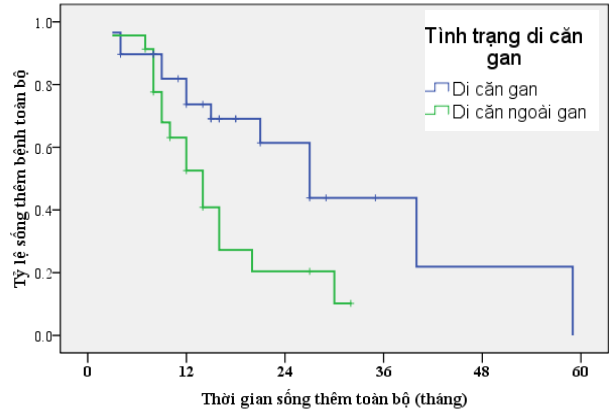
Sống thêm không tiến triển: Ở nhóm di căn 1-2 cơ quan có trung bình PFS là 15,2 tháng cao hơn so với 10,1 tháng ở nhóm di căn nhiều hơn 2 cơ quan. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,044$ .

Sống thêm toàn bộ: Ở nhóm di căn 1-2 cơ quan, trung bình OS là 24,1 tháng cao hơn so với 17,2 tháng ở nhóm di căn nhiều hơn 2 cơ quan. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,005$ .

### 3.2.6.6. Thời gian sống thêm theo di căn gan



**Biểu đồ 3.19. Sống thêm không tiến triển theo tình trạng di căn gan**



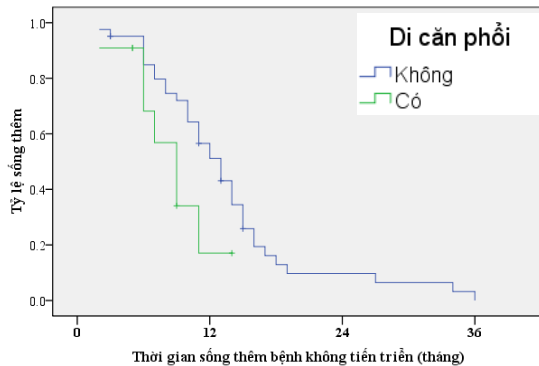
**Biểu đồ 3.20. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn gan**

#### Nhận xét:

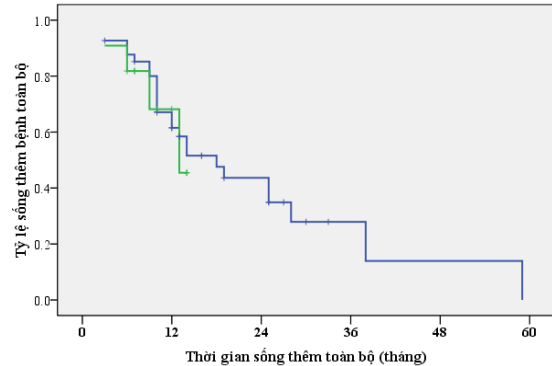
Sống thêm không tiến triển: Ở nhóm di căn gan có trung bình PFS là 16,2 tháng cao hơn so với 10,1 tháng ở nhóm di căn ngoài gan. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,044$ .

Sống thêm toàn bộ: Ở nhóm di căn gan có trung bình OS là 25,8 tháng cao hơn so với 17,6 tháng ở nhóm di căn ngoài gan. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,019$ .

### 3.2.6.7. Thời gian sống thêm theo di căn phổi



**Biểu đồ 3.21. Sống thêm không tiến triển theo tình trạng di căn phổi**



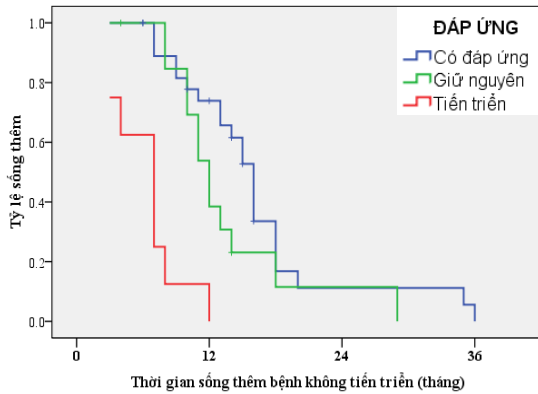
**Biểu đồ 3.22. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn phổi**

#### Nhận xét:

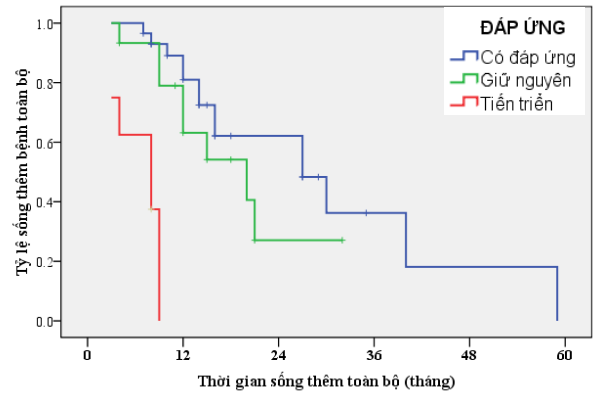
Sống thêm không tiến triển: Ở nhóm di căn phổi có trung bình PFS là 8,6 tháng thấp hơn so với 13,5 tháng ở nhóm không có di căn phổi. Sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê với  $p=0,064$ .

Sống thêm toàn bộ: Ở nhóm di căn phổi có trung bình OS là 19,6 tháng thấp hơn so với 23,7 tháng ở nhóm không có di căn phổi. Sự khác biệt là chưa ý nghĩa thống kê với  $p=0,803$ .

### 3.2.6.8. Thời gian sống thêm theo đáp ứng điều trị



**Biểu đồ 3.23. Sống thêm không tiến triển theo đáp ứng điều trị**



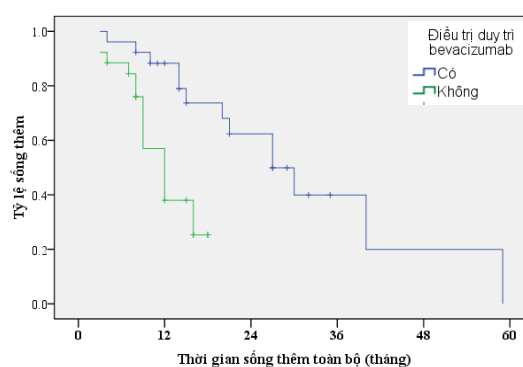
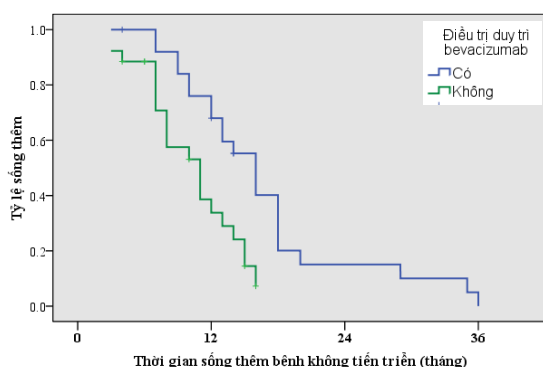
**Biểu đồ 3.24. Sống thêm toàn bộ theo đáp ứng điều trị**

#### Nhận xét:

Sống thêm không tiến triển: Ở nhóm đáp ứng điều trị có trung bình PFS là 15,4 tháng cao hơn so với 11,8 tháng ở nhóm bệnh giữ nguyên, và ở nhóm bệnh tiến triển 6,3. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,0001$ .

Sống thêm toàn bộ: Ở nhóm đáp ứng điều trị có trung bình OS là 28,0 tháng cao hơn so với 17,0 tháng ở nhóm bệnh giữ nguyên, và ở nhóm bệnh tiến triển 9,6. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,0001$ .

### 3.2.6.9. Thời gian sống thêm theo điều trị duy trì



**Biểu đồ 3.25. Sống thêm không tiến triển theo điều trị duy trì**

**Biểu đồ 3.26. Sống thêm toàn bộ theo điều trị duy trì**

#### Nhận xét:

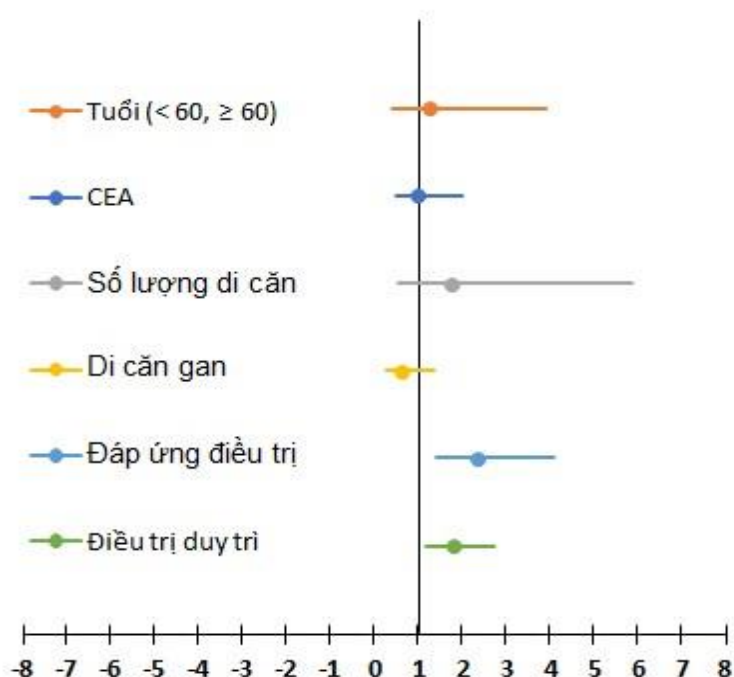
Sống thêm không tiến triển: Ở nhóm điều trị duy trì có trung bình PFS là 14,8 tháng cao hơn so với 10,4 tháng ở nhóm không điều trị duy trì. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,002$ .

Sống thêm toàn bộ: Ở nhóm điều trị duy trì có trung bình OS là 27,4 tháng cao hơn so với 11,9 tháng ở nhóm không điều trị duy trì. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,001$ .

### 3.2.6.10. Phân tích đa biến các yếu tố liên PFS

**Bảng 3.20. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan PFS**

Yếu tố	p đa biến	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
Tuổi (< 60, ≥ 60)	0,726	1,229	0,388 – 3,890
CEA	0,899	0,954	0,464 – 1,965
Số lượng di căn	0,390	1,714	0,502 – 5,859
Di căn gan	0,195	0,582	0,257 – 1,319
Đáp ứng điều trị	<b>0,003</b>	2,329	1,366 – 4,058
Điều trị duy trì	<b>0,010</b>	1,758	1,145 – 2,700



**Biểu đồ 3.27. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)**

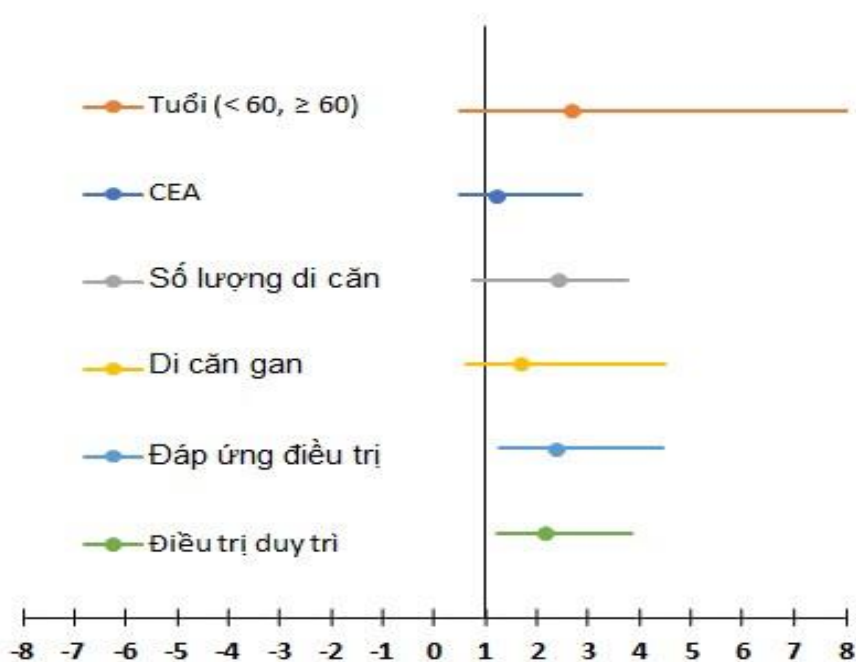
**Nhận xét:**

Đáp ứng điều trị và điều trị duy trì là yếu tố yếu tố thực sự ảnh hưởng đến PFS của BN khi phân tích đa biến ( $p < 0,05$ ).

**3.2.6.11. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan OS**

**Bảng 3.21. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan OS**

Yếu tố	P đa biến	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
Tuổi (< 60, ≥ 60)	0,248	2,687	0,502 – 14,377
CEA	0,642	1,224	0,522 – 2,872
Số lượng di căn	0,128	2,392	0,778 – 7,536
Di căn gan	0,284	1,702	0,643 – 4,506
Đáp ứng điều trị	<b>0,007</b>	2,372	1,264 – 4,452
Điều trị duy trì	<b>0,009</b>	2,164	1,212 – 3,862



**Biểu đồ 3.28. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ (OS)**

#### Nhận xét

Đáp ứng điều trị và điều trị duy trì là yếu tố thực sự ảnh hưởng đến OS của BN khi phân tích đa biến ( $p < 0,05$ ).

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

#### 3.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết

**Bảng 3.22. Độc tính trên hệ tạo huyết**

Độc tính		Không có n (%)	Độ I, II n (%)	Độ III, IV n (%)	Tổng
<b>Hạ bạch cầu</b>	Sau 3 CK	32 (61,5)	16 (30,8)	4 (7,7)	52
	Sau 6 CK	23 (47,9)	18 (37,5)	7 (14,6)	48
	<b>Tổng</b>	<b>55(55%)</b>	<b>34(34%)</b>	<b>11(11%)</b>	<b>100</b>
<b>Hạ tiểu cầu</b>	Sau 3 CK	40 (76,9)	12(23,1)	0	52
	Sau 6 CK	37 (77,1)	11 (22,9)	0	48
	<b>Tổng</b>	<b>77(77%)</b>	<b>23(23%)</b>	<b>0</b>	<b>100</b>
<b>Thiếu máu</b>	Sau 3 CK	34 (65,4)	18 (34,6)	0	52
	Sau 6 CK	31 (64,6)	16 (33,3)	1(2,1)	48
	<b>Tổng</b>	<b>65(65%)</b>	<b>34(34%)</b>	<b>1(1%)</b>	<b>100</b>



**Nhận xét:**

- Giảm bạch cầu hay gặp ở độ 1, 2 với tỷ lệ 34%. Có 11% giảm bạch cầu độ 3, 4 sau 6 chu kỳ.
- Có 23% hạ tiểu cầu độ 1,2 sau 6 chu kỳ.
- Sau 6 chu kỳ điều trị, thiếu máu độ 3, 4 gặp 2,1% trong số các BN.

**3.3.2. Độc tính trên hệ tiêu hóa****Bảng 3.23. Độc tính trên hệ tiêu hóa**

<b>Độc tính</b>		<b>Không có</b>	<b>Độ I, II</b>	<b>Độ III, IV</b>	<b>Tổng</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Tiêu chảy</b>	Sau 3 CK	41(78,8)	8(15,4)	3(5,8)	52
	Sau 6 CK	36(75)	9(18,7)	3(6,3)	48
	<b>Tổng</b>	<b>77(77%)</b>	<b>17(17%)</b>	<b>6(6%)</b>	<b>100</b>
<b>Nôn, buồn nôn</b>	Sau 3 CK	43(82,7)	7(13,5)	2(3,8)	52
	Sau 6 CK	40(83,3)	7(14,6)	1(2,1)	48
	<b>Tổng</b>	<b>83(%)</b>	<b>14(%)</b>	<b>3(%)</b>	<b>100</b>
<b>Viêm miệng</b>	Sau 3 CK	49(94,2)	3(5,8)	0	52
	Sau 6 CK	46(95,8)	2(4,2)	0	48
	<b>Tổng</b>	<b>95(95%)</b>	<b>5(5%)</b>	<b>0</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:**

- Tiêu chảy gặp 23% các trường hợp, độ 3 chiếm 6,0%.
- Nôn, buồn nôn độ 1, 2 gặp 13,5% ở 3 chu kỳ đầu, 14,6% ở 3 chu kỳ sau. Độ 3 gặp 6% sau 6 chu kỳ.
- Viêm miệng ít gặp (5%) sau 6 chu kỳ điều trị, không gặp ở độ 3, 4.

### 3.3.3. Độ tính trên gan, thận, thần kinh

**Bảng 3.24. Độ tính trên gan, thận, thần kinh**

Độc tính		Không có n (%)	Độ 1, 2 n (%)	Độ 3, 4 n (%)	Tổng
<b>Tăng men gan</b>	Sau 3 CK	37(71,2)	14(26,9)	1(1,9)	52
	Sau 6 CK	33(68,8)	15(31,2)	0	48
Tổng		70(70%)	29(29%)	1(1%)	<b>100</b>
<b>Tăng Creatinin</b>	Sau 3 CK	48(92,3)	4(7,7)	0	52
	Sau 6 CK	43(89,6)	5(10,4)	0	48
Tổng		91(91%)	8(8%)	0	<b>100</b>
<b>Độc tính thần kinh</b>	Sau 3 CK	38(73,1)	14(26,9)	0	52
	Sau 6 CK	33(68,7)	15(31,3)	0	48
Tổng		71(71%)	29(29%)	0	<b>100</b>

#### Nhận xét:

- Sau 3 chu kỳ điều trị có 26,9% tăng men gan độ 1, 2; tỷ lệ này sau điều trị là 29%. Có 1 BN (1,9%) tăng men gan độ 3.
- Chỉ gặp 8% có Creatinin cao độ 1, 2 trong các đợt điều trị.
- Độ tính thần kinh ở độ 1, 2 gặp 29%, không có bệnh nhân nào ở độ 3, 4.

### 3.3.4. Tác dụng không mong muốn liên quan bevacizumab

**Bảng 3.25. Tác dụng không mong muốn liên quan bevacizumab**

<b>Độc tính</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Cao huyết áp</b>		
Không cao	41	78,8
Cao huyết áp sau dùng thuốc	11	21,2
<b>Chảy máu</b>		
Có chảy máu	8	15,4
Không chảy máu	44	84,6
<b>Vị trí chảy máu</b>		
Mũi	3	5,8
Chân răng	3	5,8
Âm đạo	2	3,8
<b>Thủng đường tiêu hóa</b>	0	0
<b>Chậm liền vết thương</b>	0	0
<b>Huyết khối</b>	0	0

**Nhận xét:**

- Tăng huyết áp hay gặp nhất với 21,2%. Tất cả tăng ở độ 1, 2 kiểm soát được.
- Chảy máu gặp 15,4%, các trường hợp đều ở độ 1, ngoài rỉ máu không gây triệu chứng lâm sàng nào khác.
- Các tác dụng phụ khác: thủng đường tiêu hóa, chậm liền vết thương hay huyết khối đều không có.

### 3.3.5. Tuân thủ điều trị

*Bảng 3.26. Trì hoãn điều trị*

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Trì hoãn điều trị</b>		
Có	24	46,2
Không	28	53,8
<b>Nguyên nhân trì hoãn</b>		
Hạ bạch cầu	16	30,8
Thiếu máu	1	1,9
Nôn	3	5,8
Tiêu chảy	3	5,8
Tăng men gan	1	1,9
<b>Số ngày trì hoãn trung bình</b>	6,62 ± 3,23	

#### **Nhận xét:**

Số BN phải trì hoãn điều trị là 46,2%, nguyên nhân trì hoãn nhiều nhất là hạ bạch cầu với chiếm 30,8%.

**Bảng 3.27. Giảm liều điều trị**

	<b>Số bệnh nhân (n=52)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Giảm liều điều trị</b>		
Có	7	13,5
Không	45	86,5
<b>Nguyên nhân giảm liều</b>		
Hạ bạch cầu	4	7,6
Tiêu chảy	1	1,9
Tăng men gan	1	1,9
Thần kinh	1	1,9

**Nhận xét:**

- Đa số các bệnh nhân được sử dụng đủ liều, chỉ có 7 bệnh nhân phải giảm liều liên quan đến độc tính thuốc.

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA NHÓM BN TRONG NGHIÊN CỨU

##### 4.1.1. Tuổi và giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là  $54,5 \pm 9,7$ ; trẻ nhất là 28 và lớn nhất là 69 tuổi. Lượng bệnh nhân ở độ tuổi 50-59 chiếm tỷ lệ cao nhất là 44,2%. Đa số các bệnh nhân trên 40 tuổi (90,4%). Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ là 2,64/1. Tỷ lệ BN nam giới cao hơn nhiều so với nữ có thể do đối tượng lựa chọn vào nghiên cứu này với PS = 0-1 thì thường nhiều BN nam đáp ứng được hơn nữ. Với số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu không quá lớn, hơn nữa trên nhóm đối tượng ung thư trực tràng di căn nên tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi không thể đại diện cho bệnh. Tuy nhiên cũng phải nhận thấy rằng, xu hướng chung của ung thư trực tràng, nam mắc cao hơn ở nữ giới và chủ yếu gặp ở những người trên 40 tuổi.

Trịnh Lê Huy (2017) trong nhóm nghiên cứu 39 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn cho thấy độ tuổi trung bình là 52,9; nhỏ nhất là 25 tuổi và lớn nhất là 70 tuổi; bệnh nhân ở lứa tuổi từ 40 - 65 chiếm tỷ lệ cao nhất (67%); Tỷ lệ bệnh nhân nam /nữ là 2/1 [71].

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thu Hương (2008) trên các bệnh nhân UTĐTT giai đoạn tái phát và di căn tại Bệnh viện K cũng cho thấy số BN thuộc nhóm tuổi trên 40 chiếm ưu thế với tỷ lệ 97,1%, tuổi mắc bệnh trung bình là 56,5 và tỷ lệ nam/nữ là 1,43 [67].

Nghiên cứu của Lê Văn Lượng (2008), trên 100 BN UTĐTT di căn gan tại Bệnh viện Việt Đức, trung bình là 58,2 tuổi, BN ở độ tuổi 50 – 70 chiếm tỷ lệ cao nhất với 58%, tỷ lệ nam/nữ là 1,27/1 [82].

Nghiên cứu BEAT với 1927 bệnh nhân UTĐTT di căn được điều trị bước 1 phác đồ hóa chất phối hợp Bevacizumab có độ tuổi trung bình là 59, tỷ lệ nam/nữ là 1,38 [83].

Trong một phân tích gộp từ 7 nghiên cứu khác nhau đánh giá về hiệu quả và độ an toàn của Bevacizumab khi phối hợp với hóa chất điều trị UTĐTT di căn cho thấy độ tuổi trung bình là 62, tỷ lệ nam/nữ là 1,4 [77].

Từ kết quả phân bố bệnh nhân theo tuổi, các nghiên cứu của các tác giả trên đã chỉ ra lứa tuổi trên 40 được coi là một yếu tố nguy cơ mắc bệnh, do vậy trong chương trình sàng lọc ung thư trực tràng cần tập trung khám cho đối tượng trên 40 tuổi trong cộng đồng, phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm nhằm điều trị có hiệu quả.

#### **4.1.2. Thời điểm chẩn đoán và các điều trị trước đó**

Trong 52 BN nghiên cứu, có 46 BN (88,5%) phát hiện bệnh lần đầu khi đã ở giai đoạn di căn, còn lại 6 BN (11,5%) xuất hiện tái phát, di căn sau điều trị UTĐTT trước đó.

Nghiên cứu trên 100 BN UTĐTT di căn gan của tác giả Lê Văn Lượng có kết quả tỷ lệ BN UTĐTT có di căn ngay tại thời điểm chẩn đoán đầu tiên là 89% [82]. Trong khi đó, kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương (2008) có tỷ lệ BN tái phát, di căn sau điều trị chiếm đa số (67,6%) [67]. Nhìn chung, tỷ lệ BN UTĐTT được chẩn đoán bệnh khi đã có di căn nằm trong khoảng 20 – 30%. Tỷ lệ này có khác biệt giữa các nghiên cứu được lý giải chủ yếu do tiêu chuẩn lựa chọn BN của mỗi tác giả. Nghiên cứu của Lê Văn Lượng tuyển chọn những BN UTĐTT di căn gan được điều trị phẫu thuật, phần lớn là những BN có di căn gan đơn ổ khi phát hiện UTĐTT, trong khi đó nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương đã thực hiện trên nhóm BN UTĐTT di căn được điều trị hóa chất.

Tỷ lệ di căn xa ngay tại thời điểm chẩn đoán ban đầu còn cao, theo chúng tôi vấn đề này phụ thuộc vào nhiều yếu tố như ý thức về bệnh tật và sức khỏe của chính người bệnh, phụ thuộc vào kinh tế, điều kiện, hoàn cảnh của gia đình của người bệnh và sự tuyên truyền giáo dục về sức khỏe trong cộng đồng về UT TT, ngoài ra còn phụ thuộc vào các y bác sỹ ở tuyến cơ sở, khi người bệnh có các triệu chứng ban đầu như đau bụng, đi ngoài phân nhày máu, rối loạn tiêu hóa kéo dài ... cần nghĩ đến UT TT để loại trừ bệnh. Chính vì thế, việc tuyên truyền giáo dục cho người dân hiểu về bệnh UT TT cũng như việc tầm soát, chẩn đoán sớm bệnh của người thầy thuốc cần tiếp tục được nâng cao hơn nữa.

#### **4.1.3. Lý do vào viện**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có sự khác biệt rõ về hoàn cảnh chẩn đoán bệnh giữa nhóm UT TT di căn ngay thời điểm phát hiện bệnh và nhóm BN tái phát di căn sau điều trị. Với nhóm BN đầu tiên, phần lớn đến khám bệnh vì triệu chứng do u nguyên phát (đi ngoài phân nhày máu) chiếm 73,9%, chỉ có 2/52 BN (4,3%) vào viện với triệu chứng liên quan đến tổn thương di căn là hạch ngoại vi to. Ngược lại, với những BN tái phát di căn sau điều trị, hoàn cảnh phát hiện thường gặp qua khám theo dõi định kỳ (4/6 BN) chiếm 66,6%, không có trường hợp nào có rối loạn đại tiện, triệu chứng tại tổn thương di căn khiến 33,4% (2/6 BN) đến viện khám bệnh.

Nghiên cứu của tác giả Lê Văn Lượng (2008) trên những BN UT ĐTT di căn gan điều trị tại Bệnh viện Việt Đức, với đối tượng nghiên cứu chủ yếu là UT ĐTT đã di căn ngay tại thời điểm phát hiện bệnh, tỷ lệ số BN vào viện với các triệu chứng rối loạn đại tiện do u nguyên phát chiếm đến 81% [82].

Báo cáo của Lê Văn Quang thấy trong số 43 BN UT ĐTT giai đoạn muộn đến viện với lý do hay gặp nhất là đau bụng (32,6%) và rối loạn tiêu hóa (30,2%) [74]. Tác giả Trần Thắng trong một nghiên cứu về UT ĐTT giai



đoạn di căn cũng có nhận xét triệu chứng đại tiện phân nhầy máu là lý do chính khiến người bệnh đi khám bệnh (44,2%), triệu chứng đau bụng do bán tắc ruột chiếm 36,7% [65]. Tác giả Nguyễn Thu Hương trong nghiên cứu của mình, khi phân tích lý do vào viện ở nhóm BN tái phát và di căn sau điều trị cũng cho thấy khám theo dõi định kỳ giúp phát hiện bệnh ở 65,2% BN [67]. Nghiên cứu của Nguyễn Kim Anh thấy đối với nhóm bệnh nhân tái phát, di căn phát hiện chủ yếu qua khám định kỳ (25,4%) [68]. Điều này cho thấy khám định kỳ đóng vai trò hết sức quan trọng trong việc theo dõi phát hiện sớm tái phát, di căn để có thể bắt đầu điều trị kịp thời, nâng cao hiệu quả điều trị cho người bệnh.

#### **4.1.4. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị**

##### **- Toàn trạng**

PS là chỉ số quan trọng, cần thiết phải được đánh giá chính xác trước và trong quá trình điều trị để có thể lựa chọn hay điều chỉnh cách thức điều trị, phác đồ hóa chất và liều lượng thuốc cho phù hợp với bệnh nhân.

Trong 52 BN của nghiên cứu này, các bệnh nhân có chỉ số PS tốt, mức 0 chiếm 57,7% và mức PS = 1 chiếm 42,3%. Các bệnh nhân có chỉ số PS lớn hơn không nằm trong tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu. Trong các nghiên cứu về UTTT, nhóm đối tượng nghiên cứu được điều trị hóa chất đều có tỷ lệ BN có chỉ số PS tốt 0-1 chiếm đa số, phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn BN để có khả năng có thể trải qua hóa trị.

Trong nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương trên nhóm UTĐTT di căn được điều trị bằng phác đồ FOLFOX, tỷ lệ nhóm BN có chỉ số toàn trạng PS 0-1 là 79,4% [67].

Nghiên cứu của Giantonio trên tổng số 286 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ FOLFOX-Avastin có 48,9% bệnh nhân có PS bằng 0; 46,9% bệnh nhân có PS bằng 1, và PS bằng 2 chỉ có 4,2% [6].

Nghiên cứu BEAT báo cáo trong nhóm bệnh nhân UTĐTT di căn xa sử dụng phác đồ FOLFOX phối hợp Avastin, 69% bệnh nhân có PS bằng 0; 31% bệnh nhân có PS bằng 1, không có bệnh nhân nào PS bằng 2 [83]. A. de Gramont (2000) nghiên cứu trên 210 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn điều trị phác đồ FOLFOX cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số PS 0-1 chiếm 89,5%; còn lại 10,5% bệnh nhân có PS bằng 2 [26].

#### **- Đau bụng:**

Đau bụng là triệu chứng khá thường gặp trong UTĐTT, nhất là khi bệnh ở giai đoạn muộn, đã xâm lấn, di căn. Tuy nhiên còn tùy thuộc vào vị trí, kích thước tổn thương mà biểu hiện đau khác nhau. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Anh cho biết đau bụng gặp ở 22 bệnh nhân (32,8%), nhiều nhất là đau vùng hạ vị (45,5%) sau đó là vùng hạ sườn phải và bụng cao (36,4%) [68].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đau bụng gặp ở 9 bệnh nhân (17,3%) với các vị trí khác nhau tùy theo vị trí di căn, tái phát. Đau gặp ở hạ sườn phải, hạ vị, đau tức khắp bụng ... Trong số bệnh nhân có tổn thương di căn gan chỉ có 4 bệnh nhân đau vùng hạ sườn phải. Đa phần bệnh nhân chỉ đau ở mức độ nhẹ và vừa, có 1 bệnh nhân di căn gan đau ở mức độ nặng.

#### **- Các triệu chứng hô hấp:**

Ho khan, ho kéo dài không rõ nguyên nhân ở bệnh nhân đã điều trị ung thư là triệu chứng nghi ngờ cần nghĩ tới bệnh nhân có tổn thương di căn phổi. Trong nghiên cứu này, ho gặp ở 10 bệnh nhân trong số 15 bệnh nhân có di căn phổi. Tương tự, Nguyễn Thu Hương gặp ho ở 4 bệnh nhân trong số 10 bệnh nhân có di căn phổi [67], báo cáo của Nguyễn Thị Kim Anh, số bệnh nhân có ho gặp nhiều hơn với 8 bệnh nhân trong tổng số 10 bệnh nhân di căn phổi [68].

### **- Hạch thượng đòn:**

Ung thư trực tràng di căn chủ yếu theo hai đường là đường máu và đường bạch huyết. Di căn theo đường bạch huyết thường gặp di căn hạch vùng, khi di căn đến hạch ngoại vi được tính là di căn xa, tuy nhiên tỷ lệ di căn hạch ngoại vi thường không cao, trong trường hợp di căn hạch ngoại vi, vị trí hay gặp là hạch thượng đòn, đặc biệt là hạch thượng đòn trái, ngoài ra ung thư trực tràng thường cho di căn hạch bẹn.

Theo Trần Thắng, tỷ lệ di căn hạch ngoại vi là 8,8%, trong đó di căn hạch cổ và hạch bẹn có tỷ lệ như nhau, cùng chiếm 4,4% [65].

Tỷ lệ di căn hạch ngoại vi trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự trong nghiên cứu của Trần Thắng là 5,8%, trong đó có 3/4 BN di căn đến vị trí hạch thượng đòn trái [65], thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương (có 6 bệnh nhân, 17,7% di căn hạch thượng đòn, không có di căn hạch ngoại vi ở vị trí khác) [67] và nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Anh (có 13 bệnh nhân, 19,4% có di căn hạch ngoại vi, trong đó, có 10 bệnh nhân (76,9%) xuất hiện hạch thượng đòn trái, có 3 bệnh nhân ung thư trực tràng thấp di căn hạch bẹn) [68].

### **4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị**

#### *4.1.5.1. Xquang và CLVT ngực:*

Tất cả 52 BN trong nghiên cứu đều được thực hiện Xquang, CLVT ngực, cũng như siêu âm ổ bụng, CLVT ổ bụng - tiểu khung, lồng ngực nhằm phát hiện các tổn thương di căn tại phổi, hạch trung thất, tại gan, hạch ổ bụng hay các cơ quan khác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Xquang thường qui chỉ phát hiện 5 trường hợp có u phổi, chụp CLVT ngực phát hiện tất cả 15 BN có di căn phổi. Trong số 15/52 (28,8%) BN có di căn phổi, tổn thương đa ổ chiếm 10/15 BN (75%), thường các tổn thương có kích thước dưới 2cm, chính vì

vậy mà Xquang thường qui đã bỏ sót. Qua đây chúng tôi thấy việc chụp CT lồng ngực cho BN UT TT nên được chỉ định thường qui trong chẩn đoán ban đầu cũng như theo dõi sau điều trị, tránh bỏ sót tổn thương di căn phổi.

#### 4.1.5.2. Siêu âm ổ bụng và CLVT ổ bụng - tiểu khung:

Toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu được tiến hành siêu âm ổ bụng, qua đó phát hiện 36 trường hợp (69,2%) có tổn thương bất thường trong ổ bụng, trong đó phát hiện được di căn gan là chủ yếu với 25/36 bệnh nhân, siêu âm phát hiện tổn thương hạch ổ bụng bất thường trong 3/9 BN di căn hạch ổ bụng. Kết quả CLVT ổ bụng và tiểu khung có hình ảnh bất thường ở 41 trường hợp, trong đó riêng di căn gan phát hiện thêm 5 BN không được phát hiện qua siêu âm. 30/52 BN (57,7%) trong nghiên cứu có di căn gan, trong đó 22/30 BN (73,3%) có tổn thương di căn gan đa ổ.

Nguyễn Quang Trung trong báo cáo hiệu quả điều trị hóa chất cho 42 bệnh nhân UT ĐTT có di căn gan cho thấy qua CT ổ bụng phát hiện 83,3% di căn gan đa ổ, còn 16,7% có di căn gan một ổ [75].

Trong nghiên cứu của Lê Văn Lượng, siêu âm ổ bụng cũng giúp phát hiện nhân di căn gan ở 61,2% trường hợp, trong đó phát hiện nhân di căn có kích thước < 1cm lên tới 13,3% [82].

Theo chúng tôi, kết quả siêu âm phụ thuộc rất nhiều vào kinh nghiệm người làm, ảnh hưởng bởi tình trạng ổ bụng nhiều dịch hay nhiều hơi, kích thước của tổn thương di căn... Tuy nhiên siêu âm lại là một thăm dò đơn giản, rẻ tiền, không gây hại, chính vì vậy nó được sử dụng rộng rãi, thường quy trong tầm soát và theo dõi di căn ung thư trong ổ bụng.

#### 4.1.5.3. Vị trí và số lượng vị trí tổn thương di căn:

Di căn gan là tổn thương gặp nhiều nhất trong nghiên cứu chúng tôi với 30 BN (57,7%), di căn phổi có 15 BN chiếm 28,8%, trong số đó 5 trường hợp có cả di căn gan và phổi; di căn hạch ổ bụng gặp ở 9/52 BN, chiếm 17,3%.

Trong 52 BN được lựa chọn vào nghiên cứu này, đa số BN có di căn tại 1 - 2 cơ quan, vị trí, chiếm 67,3%, có 11 BN di căn trên 2 vị trí cơ quan (32,7%).

Nghiên cứu của Trần Thắng cho thấy tỷ lệ di căn gan chiếm 41,2% BN UTĐTT di căn [65]. Nghiên cứu của Nguyễn Kim Anh thấy rằng di căn gan là tổn thương gặp nhiều nhất với 33 bệnh nhân (49,3%), trong đó di căn gan đơn độc là 35,8%; di căn phổi có 10 bệnh nhân (14,9%); di căn hạch ngoại vi có 4 bệnh nhân (6%); còn lại là tổn thương ở các vị trí khác như phúc mạc, thành bụng, hạch ổ bụng và tái phát tại u nguyên phát [68].

Nghiên cứu của Lê Văn Quang trên 43 BN UTĐTT giai đoạn muộn thấy di căn một vị trí chiếm 53,5%, di căn từ 2 vị trí cơ quan trở lên là 46,5% [74].

Van Cutsem E báo cáo trong nghiên cứu BEAT, ở nhóm bệnh nhân dùng phác đồ FOLFOX và Avastin có 69% bệnh nhân có di căn gan, 28% có di căn phổi và 38% di căn từ 2 vị trí trở lên [83].

Nghiên cứu của Giantonio BJ và CS cho biết có đến 73,4% bệnh nhân có di căn gan và 55,5% có di căn phổi trong nhóm bệnh nhân dùng phác đồ FOLFOX và Avastin [6].

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. Người ta cho rằng, tế bào ung thư từ đại tràng thường đi theo dòng tĩnh mạch mạc treo tràng dưới, cuối cùng về gan qua tĩnh mạch cửa và gây nên di căn gan. Còn tế bào ung thư trực tràng chu du theo tĩnh mạch trực tràng giữa và dưới rồi về phổi theo tĩnh mạch chủ dưới nên thường di căn phổi. Thế nhưng, tĩnh mạch cửa qua tĩnh mạch trên gan cuối cùng cũng đổ vào tĩnh mạch chủ dưới về tim rồi lên phổi, vậy tại sao ung thư đại tràng lại ít di căn phổi, trong khi đó ung thư trực tràng di căn gan cũng không phải hiếm.

Nhờ sự phát triển của sinh học phân tử, ngày nay người ta phát hiện ra một số dấu ấn sinh học giúp cho tế bào ung thư đại tràng dễ dàng dừng lại và phát triển tại gan. Điều tương tự cũng đang được tìm kiếm với tế bào ung thư trực tràng ở phổi. Điều này có vẻ hợp lý hơn so với quan điểm cũ. Đó là cơ sở của sự ra đời học thuyết di căn ”đất và hạt giống” trong đó cho rằng mỗi cơ quan di căn có đặc điểm phù hợp cho một số loại tế bào ung thư nhất định [84].

#### 4.1.5.4. Kháng nguyên biểu mô phổi (CEA):

Kháng nguyên ung thư biểu mô phổi (CEA) đã được khẳng định là chất chỉ điểm chính của UTĐTT, một yếu tố quan trọng trong tiên lượng và theo dõi sau điều trị, được sử dụng thường quy trong theo dõi đáp ứng điều trị và tái phát sau điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi trên nhóm UTĐTT giai đoạn di căn, đa số BN có chỉ số CEA tăng trên mức bình thường (5ng/ml) chiếm tỷ lệ 84,6%, trong đó có 36 BN (69,2%) có nồng độ CEA trên 30 ng/ml.

Trong nghiên cứu của Nguyễn Việt Long (2018) trên BN UTĐTT di căn gan thấy tỷ lệ tăng chỉ số CEA chiếm 67,2%, trong đó số trường hợp có CEA  $\geq$  30 ng/ml chiếm 43,4% [73].

Nghiên cứu của Nguyễn Kim Anh: CEA < 5 ng/ml chiếm 23,9%; CEA từ 5-10 ng/ml chiếm 16,4%; CEA từ 11-50 ng/ml chiếm 29,9% và CEA > 50 ng/ml chiếm 13,4% [68]. Nghiên cứu của tác giả Trần Thắng trên các BN UTĐTT di căn cũng đưa ra tỷ lệ CEA theo các mức độ sau: CEA < 5 ng/ml chiếm 19,1%; CEA từ 5-10 ng/ml chiếm 23,5%; CEA từ 11-50 ng/ml chiếm 36,8% và CEA > 50 ng/ml chiếm 20,6% [69].

## 4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

### 4.2.1. Chất lượng cuộc sống

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống EORTC QOL – C30 – CR29 của hiệp hội ung thư châu Âu nhằm đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trước điều trị và sau khi kết

thúc điều trị đối với bệnh nhân được điều trị hóa chất phức đồ kết hợp FOLFOX4-bevacizumab [85]. Đây là bộ câu hỏi tiêu chuẩn, được áp dụng rộng rãi trên khắp thế giới để đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư trực tràng. Bộ câu hỏi này gồm 2 phần: 30 câu hỏi C30 là bộ câu hỏi chung cho tất cả các bệnh ung thư. CR29 là bộ câu hỏi dành riêng cho ung thư trực tràng. Ban đầu bộ câu hỏi này bao gồm 38 câu CR38, sau được rút gọn lại còn 29 câu và hiện nay bộ câu hỏi này được sử dụng rộng rãi trên khắp thế giới để đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư trực tràng [86]. Bộ câu hỏi đánh giá gồm rất nhiều tiêu chí. Bao gồm các tiêu chí đánh giá sức khỏe chung, các vấn đề khác về chức năng và triệu chứng bệnh, ảnh hưởng của phương pháp điều trị đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Đối với tiêu chí triệu chứng bệnh, chúng tôi chủ động lựa chọn một số câu hỏi nhằm lượng giá đáp ứng chủ quan của bệnh nhân ung thư trực tràng bao gồm các triệu chứng: đi ngoài phân máu, đau bụng, đau ngực do bệnh.

Tại thời điểm sau kết thúc điều trị 6 chu kỳ hóa trị, chúng tôi đánh giá mức độ cải thiện điểm số trung bình của các triệu chứng theo bộ câu hỏi chất lượng cuộc sống. Theo cách đánh giá của bảng đánh giá chất lượng cuộc sống, điểm số trung bình các triệu chứng càng cao, mức độ ảnh hưởng của triệu chứng đến chất lượng cuộc sống càng tăng. Theo biểu đồ biểu diễn kết quả phân tích điểm trung bình chất lượng sống trước và sau điều trị cho thấy chỉ số đánh giá chất lượng cuộc sống trung bình được cải thiện ở hầu hết các mặt. Các triệu chứng của bệnh đều đạt mức cải thiện, trong đó cải thiện triệu chứng đi ngoài phân máu đạt cao nhất.

Sau điều trị, nhóm bệnh nhân nghiên cứu có điểm số cao hơn trước điều trị ở hầu hết các mặt chức năng: thể chất, cảm xúc, xã hội. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê sau điều trị so với trước điều trị.

Ảnh hưởng về mặt tài chính, trong nghiên cứu của chúng tôi, khi đánh giá bằng bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống, kết quả cho thấy ảnh hưởng của vấn đề tài chính sau điều trị so với trước điều trị là có ý nghĩa. Điều này là hoàn toàn dễ hiểu, do chi phí điều trị cao, không phải tất cả các bệnh nhân đều có khả năng tiếp cận. Hơn nữa giá thuốc hiện còn cao hơn mặt bằng chung thu nhập của bệnh nhân dẫn tới việc điều trị bằng thuốc đích kết hợp cũng mang lại những khó khăn với người bệnh. Đặc biệt là khi điều trị duy trì sau đó. Chính vì vậy chỉ có 37% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có khả năng điều trị tiếp duy trì bằng bevacizumab.

Các nghiên cứu trên thế giới đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trực tràng cũng đều đánh giá về chức năng đại tiện của bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do lượng bệnh nhân còn hạn chế, hơn nữa các triệu chứng chủ yếu bao gồm ỉa nhày máu nên khi đánh giá chất lượng cuộc sống bằng bộ câu hỏi, chủ yếu thu thập được thông tin về triệu chứng này. Kết quả nghiên cứu cho thấy, về triệu chứng ỉa nhày máu thực sự có cải thiện sau điều trị so với trước điều trị.

Các triệu chứng khác về ảnh hưởng của điều trị như mệt mỏi, nôn buồn nôn, chán ăn cũng không có sự khác biệt. Có thể nhận thấy, về mặt cơ năng, việc điều trị hầu như không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Các tác dụng phụ của phác đồ chúng tôi xin phân tích kỹ hơn trong phần tác dụng phụ của thuốc.

Một số khó khăn, tính đầy đủ và chính xác trong đánh giá chất lượng cuộc sống dựa trên bộ câu hỏi QoL C30 – CR29. Bao gồm các yếu tố về phía người đánh giá: Hạn chế về mặt không gian, thời gian tiếp xúc với người bệnh khi giải thích về việc đánh giá và câu hỏi đánh giá với người được đánh giá. Vấn đề tâm lý giữa bệnh nhân với nhân viên y tế có thể ảnh hưởng đến kết quả đánh giá.



Về phía người được đánh giá (bệnh nhân): Trình độ nhận thức, học vấn ảnh hưởng đến việc đánh giá. Thời điểm đánh giá cũng là yếu tố ảnh hưởng.

Về bộ câu hỏi, có một số câu hỏi hiện không phù hợp với người Việt Nam, đôi khi gây khó hiểu và khó đánh giá. Chính vì vậy trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phần nào gây khó đánh giá. Ví dụ một số câu hỏi Q56 đến Q59 cần được xem xét về độ tin cậy khi phỏng vấn, chủ yếu là về vấn đề tình dục. Bởi trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 34,6% các bệnh nhân trên 60 tuổi, chính vì vậy nên ở các câu hỏi này chúng tôi cũng không tiến hành phân tích do thông tin không đầy đủ.

## **4.2.2. Đáp ứng điều trị**

### **4.2.2.1. Đáp ứng điều trị theo CEA**

CEA là một glycoprotein có ở màng bào tương của các tế bào màng nhày bình thường nhưng số lượng có thể tăng lên trong các ung thư thể tuyến (adenocarcinoma), đặc biệt là ung thư đại trực tràng. Nồng độ trong mô cao nhất của CEA được thấy ở ung thư biểu mô đại trực tràng nguyên phát và di căn gan của ung thư này, với nồng độ CEA trong màng nhày đại tràng có thể cao gấp 500 lần giá trị bình thường. Vai trò chủ yếu của CEA không phải dùng để chẩn đoán mà là theo dõi đáp ứng điều trị.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, sau điều trị nồng độ trung bình CEA giảm rõ, còn 9,2 ng/mL sau điều trị 3 đợt và 11,3 ng/mL sau 6 đợt so trước điều trị là 38,5 ng/mL. Chúng tôi thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ CEA trước và sau 3, 6 đợt điều trị. Điều này có thể thấy vì nồng độ CEA giảm rất nhanh ở 3 đợt điều trị đầu nếu bệnh nhân có đáp ứng tốt với điều trị. Có nhiều nghiên cứu cho thấy có sự tương quan giữa nồng độ CEA và đáp ứng điều trị, đặc biệt là đối với ung thư trực tràng được điều trị bằng thuốc kháng tăng sinh mạch [77], [87].

#### **4.2.2.2. Đáp ứng theo RECIST**

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 3 chu kỳ của nghiên cứu này là 63,5%. Trong đó 5,8% đáp ứng hoàn toàn; 57,7% đáp ứng một phần, 28,9% bệnh ổn định và 7,7% bệnh tiến triển; tỷ lệ kiểm soát bệnh là 92,3%. Sau 6 chu kỳ tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, hoàn toàn, một phần và kiểm soát bệnh lần lượt là 63,5% - 7,7% - 55,8% - 78,8%.

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 ở nhánh 1, 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% cao hơn hẳn khi tỷ lệ đáp ứng ở nhánh 1 tương ứng là 41%, 20% 27% [40].

Fuchs C.S. và CS thực hiện nghiên cứu BICC-C đánh giá hiệu quả phác đồ FOLFIRI và mFOL khi thêm Bevacizumab thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 58% và 53%, tương ứng, trong khi tỷ lệ này ở nhóm không có Bevacizumab là 47%, và 43%, tương ứng [39].

Nghiên cứu của Lièvre A cho thấy trong tổng số 31 bệnh nhân được điều trị Bevacizumab kết hợp phác đồ FOLFIRI hoặc FOLFOX có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 3.2% (1 BN), đáp ứng một phần đạt 29% và 38.8% giữ được bệnh ổn định với tỷ lệ kiểm soát bệnh chung là 71% [87].

Guan ZZ và cộng sự công bố kết quả khi so sánh hai phác đồ hóa chất đơn thuần và phối hợp Bevacizumab điều trị cho 2 nhóm BN ung thư đại trực tràng di căn thấy phác đồ thêm Bevacizumab có 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%, trong khi ở nhóm chỉ điều trị hóa chất đơn thuần có tỷ lệ tương ứng là: 17.2%; 0% và 17.2% [88]. Trong nghiên cứu của Yamazaki K thấy nhóm BN được điều trị phác đồ FOLFOX và bevacizumab có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 62% [89].

Các nghiên cứu trên đều chứng tỏ rằng khi thêm Bevacizumab vào phác đồ hóa chất điều trị UTĐTT di căn cùng cho một tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn so với điều trị hóa chất đơn thuần. Báo cáo của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn một số báo cáo khác có thể do chúng tôi chỉ có bệnh nhân PS = 0 – 1 nên thể trạng chung của bệnh nhân tốt hơn so với một số nghiên cứu có cả bệnh nhân PS = 2.

#### **4.2.2.3. Liên quan đáp ứng điều trị với một số yếu tố**

##### **- Liên quan đáp ứng với di căn gan**

Khi phân tích mối liên quan đáp ứng với một số yếu tố chúng tôi nhận thấy, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có di căn gan là 70%, cao hơn so với nhóm di căn ngoài gan (54,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,04$ .

Một số nghiên cứu cho thấy trong số các vị trí di căn thì di căn gan cho kết quả đáp ứng tốt nhất với điều trị hóa chất. 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 rút ra kết luận rằng: di căn gan là vị trí có đáp ứng cao nhất với hóa chất [90].

##### **- Liên quan đáp ứng với nồng độ CEA trước điều trị**

Khi phân tích tỷ lệ đáp ứng phác đồ với nồng độ CEA trước điều trị chúng tôi thấy rằng, ở nhóm có nồng độ CEA < 30ng/ml có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với nhóm có nồng độ CEA > 30ng/ml. với tỷ lệ đáp ứng tương ứng là 75% so với 58,3%, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,011$ . Điều này có thể giải thích rằng khi nồng độ CEA tăng cao hơn chứng tỏ thể tích u cũng nhiều hơn, hơn nữa khi đó sự ức chế tăng sinh mạch dẫn đến tác động lên u cũng giảm hơn, chính vì vậy ở nhóm CEA tăng cao, đáp ứng sẽ thấp hơn.

Có thể nhận thấy 2 yếu tố có thể dự đoán đáp ứng điều trị phác đồ FOLFOX4 kết hợp bevacizumab là di căn gan và nồng độ CEA thấp dưới 30 ng/ml, đây thực sự là điều có ý nghĩa, đặc biệt đối với trường hợp ung thư trực tràng di căn.

Khi phân tích đáp ứng phác đồ với một số yếu tố, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan đáp ứng điều trị với các yếu tố khác như giới, vị trí tổn thương, hay mô bệnh học. Việc đánh giá mối liên quan đáp ứng phác đồ với một số yếu tố thực sự có ý nghĩa nhất là đối với các trường hợp mong muốn điều trị triệt căn, ngay cả khi ở giai đoạn IV.

#### **4.2.3. Điều trị sau kết thúc 6 chu kỳ**

Những bệnh nhân được điều trị sau kết thúc hóa trị cho thấy, 18 bệnh nhân được điều trị duy trì bằng bevacizumab với thời gian điều trị duy trì trung bình là 11,3 tháng, cao hơn so với các thuốc hóa chất khác điều trị duy trì. Qua đây có thể nhận thấy, việc điều trị duy trì bevacizumab đối với bệnh nhân có thể dung nạp khá tốt. Đây cũng là một lợi thế của thuốc so với các hóa chất khác. Oxaliplatin chỉ điều trị được hơn 3 tháng do thuốc có độc tính thần kinh, với các thuốc khác như 5-FU, irinotecan chúng ta cũng không thể điều trị lâu dài do độc tính hoặc bệnh nhân tiến triển, với thời gian điều trị trung bình chỉ 4-5 tháng. Trong các thử nghiệm lâm sàng lớn như FIRE-3 [91], hay phân tích gộp của Yaffee và cộng sự [5] cũng đưa ra các kết quả tương tự với thời gian điều trị duy trì Bevacizumab lên tới 13-14 tháng, cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Điều này là hoàn toàn phù hợp bởi ngoài nguyên nhân về chuyên môn, tại nước ta việc ngừng điều trị còn do nguyên nhân kinh tế khi bệnh nhân không thể chi trả được chi phí điều trị của thuốc. Đối với kết quả duy trì với hóa chất, kết quả của các tác giả trên cũng có các nhận định tương tự rằng việc điều trị duy trì với hóa chất không kéo dài quá 6 tháng do độc tính hoặc bệnh tiến triển.

#### **4.2.4. Các phương pháp điều trị phối hợp**

Nghiên cứu này trước khi điều trị hóa chất có 6 bệnh nhân được phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo và 4 bệnh nhân được xạ trị triệu chứng tại u nguyên phát chống chảy máu và bí tắc, ngoài ra trong quá trình điều trị có 2

bệnh nhân được điều trị thuốc chống hủy xương, việc điều trị này không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị hóa chất. Có 2 trường hợp sau kết thúc 6 chu kỳ hóa trị, tổn thương di căn xa tại gan đáp ứng hoàn toàn. 2 bệnh nhân này được phẫu thuật cắt tổn thương u nguyên phát tại trực tràng. Đối với 2 bệnh nhân này, kết quả sống thêm sau thời gian theo dõi tương đối tốt. Một bệnh nhân tiến triển tại gan trở lại sau 15 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân này đạt 21 tháng. Bệnh nhân còn lại tiến triển sau 26 tháng và tiếp tục được điều trị bước 2. Hiện tại rất nhiều nghiên cứu hồi cứu đã được tiến hành nhằm xác định vai trò của phẫu thuật khối u nguyên phát trong ung thư đại trực tràng di căn, những nghiên cứu này đều nhận thấy, đối với nhóm bệnh nhân được phẫu thuật u nguyên phát, thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ được cải thiện. Venderbosh và CS [92] đã tiến hành nghiên cứu hồi cứu trên 847 bệnh nhân thuộc 2 thử nghiệm CAIRO I và CAIRO II, trong đó có 300 bệnh nhân được phẫu thuật khối u nguyên phát. Kết quả cho thấy, đối với những bệnh nhân này, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS cao hơn (10,5 tháng so với 7,8 tháng) và thời gian sống thêm toàn bộ cũng là cao hơn (20,7 tháng so với 13,4 tháng). Tuy nhiên trong nghiên cứu của tác giả, một phần không nhỏ bệnh nhân được phẫu thuật khối u nguyên phát trước khi điều trị hóa chất, tác giả Gulack B và cộng sự cũng cho nhận định tương tự [93]. Chính vì vậy khó có thể xác định thực sự vai trò PT khối u nguyên phát giúp kéo dài thời gian sống thêm hay không. Hiện tại, thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm pha III GRECCAR 8 [94] trên các bệnh nhân ung thư trực tràng di căn có đáp ứng sau hóa trị được phân nhóm ngẫu nhiên phẫu thuật cắt khối u nguyên phát. Kết quả nghiên cứu sẽ báo cáo trong thời gian tới, sẽ trả lời được câu hỏi trên. Tuy nhiên cần phải cân nhắc đến các yếu tố khác nữa trên các bệnh nhân ung thư trực tràng di căn, đặc biệt là chất lượng cuộc sống.

## **4.2.5. Thời gian sống thêm**

### ***4.2.5.1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển***

Với thời gian theo dõi trung bình 26,8 tháng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình trong nghiên cứu này là 12,1 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển sau 6 tháng là 81,7%, sau 12 tháng là 45,2%.

Trần Nguyên Hà trong báo cáo nghiên cứu điều trị bevacizumab phối hợp hóa chất với các phác đồ khác nhau, điều trị bước 1, 2 cho bệnh nhân ung thư ĐTT giai đoạn tiến xa cho biết trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến ở nhóm có bevacizumab phối hợp hóa chất phác đồ có Oxaliplatin là 9,4 tháng, nghiên cứu này bao gồm cả bệnh nhân điều trị bước 2 [72].

Khi phác đồ được bổ xung thêm bevacizumab đã được các nghiên cứu chứng minh làm kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ cũng như sống thêm không bệnh tiến triển. Trong một nghiên cứu trên 813 bệnh nhân UTĐTT di căn điều trị bước 1 với phác đồ IFL có/không kết hợp Bevacizumab, Hurwitz cho thấy nhóm được điều trị Bevacizumab cho thời gian tới khi bệnh tiến triển là 11 tháng, trong khi ở nhóm không có bevacizumab chỉ là 6,2 tháng [38].

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 [83]. Nghiên cứu NO16966 cho biết Bevacizumab khi kết hợp với XELOX mang lại hiệu quả thời gian sống thêm bệnh không tiến triển bệnh là 10,8 tháng ở 346 bệnh nhân UTĐTT di căn [95]. Nghiên cứu của Yamazaki K cho thấy nhóm BN được điều trị phác đồ FOLFOX và bevacizumab có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 10,7 tháng [89].

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 – IFL [39].

#### **4.2.5.2. Thời gian sống thêm toàn bộ**

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi là 22,4 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm là 56,9%; 2 năm là 27,6%.

Nghiên cứu TREE đánh giá hiệu quả Bevacizumab kết hợp hóa trị phác đồ có Oxaliplatin và FU cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 23,7 tháng so với 18,2 tháng ở nhóm không được kết hợp Bevacizumab [40].

Theo kết quả nghiên cứu BEAT, trong số 552 bệnh nhân điều trị Bevacizumab-FOLFOX, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ tương ứng là 11,3 và 25,9 tháng [83].

Trong nghiên cứu của Cassidy, Bevacizumab khi kết hợp với XELOX mang lại thời gian sống thêm toàn bộ cho BN UTĐTT di căn là 23 tháng [95].

Yamazaki K cho thấy kết quả nghiên cứu của nhóm BN được điều trị phác đồ FOLFOX và bevacizumab có thời gian sống thêm toàn bộ là 30,1 tháng [89].

Thời gian sống thêm toàn bộ phụ thuộc vào nhiều yếu tố như tuổi, đáp ứng, dung nạp thuốc ... và một yếu tố quan trọng là vấn đề điều trị tiếp các bước sau khi bệnh tiến triển ở điều trị bước đầu. Các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân được điều trị đầy đủ với các phác đồ có oxaliplatin, irinotecan, fluoropyrimidin có thể thêm bevacizumab hay cetuximab sẽ có thời gian sống thêm được kéo dài lâu hơn [38], [40], [83].

**Bảng 4.1. So sánh thời gian sống thêm với một số nghiên cứu**

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Phác đồ</b>	<b>PFS tháng</b>	<b>OS tháng</b>
<b>L.B.Saltz (2008) [41]</b>	XELOX/FOLFOX +Bevacizumab	9,4	21,3
<b>TREE (2008) [40]</b>	mFOLFOX6/bFOL/ CapeOx + Bevacizumab	11,7	23,7
<b>NO16966 (2011) [95]</b>	Nhánh FOLFOX +Bevacizumab	9,4	19,5
<b>Passardi (2015) [96]</b>	FOLFOX/FOLFIRI +Bevacizumab	9,6	20,8
<b>Chúng tôi</b>	FOLFOX4 + bevacizumab	12,1	22,4

#### **4.2.5.3. Liên quan thời gian sống thêm với một số yếu tố**

##### **Liên quan thời gian sống thêm với tuổi**

Kết quả nghiên cứu này cho thấy thời gian sống thêm không tiến triển ở nhóm  $\geq 60$  tuổi có trung bình PFS là 10,0 tháng thấp hơn so với 12,7 tháng ở nhóm  $< 60$  tuổi, nhưng sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,086$ . Tuy nhiên thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm  $\geq 60$  tuổi có trung bình OS là 19,6 tháng, thấp hơn so với 24,0 tháng ở nhóm  $< 60$  tuổi, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,018$ .

Rõ ràng tuổi là một trong những yếu tố cân nhắc trong thực hành lâm sàng để bác sĩ quyết định có điều trị hóa chất hay không, giảm liều ở mức độ nào, bởi tuổi càng cao thường kèm theo các chức năng của các cơ quan đều giảm, sức chịu đựng kém hơn, dung nạp thuốc giảm hơn và nguy cơ biến chứng nhiều hơn. Nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy tuổi  $\geq 60$  có PFS và OS thấp hơn so với nhóm tuổi  $< 60$ , trong đó OS thấp hơn có ý nghĩa.



Theo nghiên cứu của Jackson [97] tỉ lệ sống còn sau điều trị UT ĐTT ở tuổi  $\leq 60$  là 69% cao hơn nhóm  $> 60$  tuổi và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Trái lại, theo Jessup, nhiều tác giả nhận thấy các bệnh nhân UT đại trực tràng  $< 60$  tuổi thường có tiên lượng xấu, tuy nhiên không phải tất cả các nghiên cứu đều xác nhận điều này. Có thể do ở các bệnh nhân trẻ thường kết hợp với giai đoạn lâm sàng muộn nhiều hơn và độ mô học biệt hóa kém nên có tiên lượng xấu hơn [98].

### **Liên quan thời gian sống thêm với nồng độ CEA trước điều trị**

Dựa trên nghiên cứu của tác giả Gerald W. Prager, đã đánh giá mức độ tiên lượng, đáp ứng dựa trên thông số CEA trước điều trị ở BN UTĐTT được điều trị hóa chất kết hợp Bevacizumab. Sau khi phân tích tác giả cho thấy mức độ cut off giá trị CEA có sự khác biệt là từ 25-30 ng/ml, khác biệt lớn nhất là 26,8 ng/ml. Nghiên cứu cho thấy giá trị CEA là một yếu tố tiên đoán đáp ứng với Bevacizumab và có liên quan tới PFS. Kết quả PFS của nhóm bệnh nhân có CEA  $>26,8$  ng/ml là 6,4 tháng, thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê khi so với 8,5 tháng của nhóm có CEA  $< 26,8$  ng/ml,  $p=0,023$ [99]. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy mức độ cut off giá trị CEA trước điều trị cho sự khác biệt là 30ng/ml, như nghiên cứu phân tích từ 592 bệnh nhân từ thử nghiệm FIRE3, thấy mức độ CEA tăng gấp 4,5-5 lần mức CEA bình thường có nguy cơ kém đáp ứng và thời gian sống thêm thấp hơn [91].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi có tiến hành phân tích sự khác biệt về sống thêm và thấy rằng, mức cut off giá trị CEA có ý nghĩa là 30 ng/ml. Bệnh nhân có nồng độ CEA  $<30$  ng/mL có thời gian thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) và sống thêm toàn bộ (OS) tương ứng là 15,7 tháng và 25,7 tháng kéo dài hơn so với nhóm có CEA  $\geq 30$  mg/mL với thời gian tương ứng là 10,8 và 15,8 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cho cả PFS và OS.

Nguyễn Việt Long nghiên cứu điều trị ung thư ĐTT di căn gan bằng đốt sóng cao tần và hóa chất nhận thấy nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA  $\leq$  30 ng/ml có PFS trung bình 17,79 tháng cao hơn nhóm có nồng độ CEA  $>$  30 ng/ml với PFS là 6,95 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê; kết quả cũng tương tự với thời gian sống thêm toàn bộ [73].

Tuy nhiên khi phân tích đa biến, kết quả nghiên cứu của chúng tôi lại nhận thấy đây không phải là yếu tố thực sự ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân. Có thể do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn ít, hơn nữa chỉ số CEA cũng thay đổi và ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác. Các nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho nhận định tương tự về vai trò của CEA [73].

#### **Liên quan thời gian sống thêm với mô bệnh học**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ở nhóm mô bệnh học biểu mô tuyến chế nhày có trung bình PFS là 9,4 tháng thấp hơn so với 13,8 tháng ở nhóm mô bệnh học là UTBM tuyến, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,018$ . Tuy nhiên khi phân tích về thời gian sống thêm toàn bộ, ở nhóm mô bệnh học biểu mô tuyến chế nhày có trung bình OS là 19,8 tháng thấp hơn so với 23,4 tháng ở nhóm mô bệnh học là UTBM tuyến, nhưng sự khác biệt là không ý nghĩa thống kê với  $p=0,119$ .

Báo cáo của Lê Văn Quang điều hóa chất và/thuốc đích cho 43 BN UTĐTT giai đoạn muộn thấy sống thêm trung bình ở nhóm ung thư biểu mô tuyến chế nhày là 11,2 tháng, thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm ung thư biểu mô tuyến (19,4 tháng) với  $p = 0,005$  [74].

Trong các nghiên cứu lớn gần đây đều ghi nhận rằng UTĐTT thể chế nhày là một nhóm có sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, bệnh học và có tiên lượng xấu về thời gian sống còn. Tỷ lệ sống thêm 5 năm của nhóm chế nhày và tế bào nhẵn thấp hơn so với nhóm UTBM tuyến. Nghiên cứu ở Trung

Quốc từ 1994 đến 2007 trong tổng số 2079 ca UTĐTT có 144 ca UTBM chế nhầy, 25 ca UTBM tế bào nhân và 1837 ca không chế nhầy. Nghiên cứu này cho thấy nhóm UTBM chế nhầy hay gặp ở giai đoạn muộn, có tỷ lệ di căn hạch, di căn phúc mạc cao hơn nhóm còn lại ( $p < 0,01$ ). Các tác giả cũng thấy rằng: ở giai đoạn II và III thì nhóm UTBM chế nhầy có tỷ lệ sống còn sau 5 năm thấp hơn; tuy nhiên khi khảo sát giai đoạn I và IV thì thấy rằng thời gian sống còn là không có sự khác biệt giữa nhóm chế nhầy và không chế nhầy [100]. Kết quả này hoàn toàn tương tự với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi.

### **Liên quan thời gian sống thêm với số lượng vị trí di căn**

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, OS và PFS có sự khác có ý nghĩa giữa 2 nhóm  $< 2$  và  $\geq 2$  vị trí tổn thương di căn:

Sống thêm toàn bộ: Ở nhóm di căn 1-2 cơ quan, trung bình OS là 26,1 tháng cao hơn so với 15,2 tháng ở nhóm di căn nhiều hơn 2 cơ quan.

Sống thêm không tiến triển: Nhóm di căn 1-2 vị trí cơ quan có trung bình PFS là 16,2 tháng cao hơn so với 12,1 tháng ở nhóm di căn nhiều hơn 2 cơ quan.

Nguyễn Việt Long nhận thấy ở bệnh nhân UT ĐTT di căn gan: Nhóm bệnh nhân số lượng 1-3 u có OS trung bình 41,56 tháng, cao hơn ở nhóm có số lượng 4 - 5 u với OS trung bình 24,40 tháng [73].

Tương tự, 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 có tổng số các tổn thương nhỏ hơn hoặc bằng 4, HR 1.24; 95% CI 1.01–1.53 [101].

Đối với các trường hợp di căn nhiều vị trí, tổn thương và lượng tế bào ung thư trong cơ thể là cao hơn, thể trạng bệnh nhân cũng thường kém hơn,

chính vì lẽ đó mà đáp ứng điều trị cũng kém hơn dẫn đến kết quả điều trị thấp hơn. Nhưng khi phân tích đa biến các yếu tố liên quan cũng cho thấy, số lượng vị trí di căn không phải là yếu tố thực sự ảnh hưởng đến thời gian sống thêm.

### **Liên quan thời gian sống thêm với di căn gan**

Chúng tôi thấy trong nghiên cứu PFS trung bình ở nhóm di căn gan là 16,2 tháng cao hơn so với 10,1 tháng ở nhóm di căn ngoài gan. OS trung bình ở nhóm di căn gan là 25,8 tháng cao hơn so với 17,6 tháng ở nhóm di căn ngoài gan. Sự khác biệt về PFS và OS ở 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên khi phân tích đa biến, sự khác biệt lại chưa có ý nghĩa thống kê, có thể do cỡ mẫu của chúng tôi còn chưa đủ lớn để xác định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Ước tính hơn một nửa số bệnh nhân tử vong vì ung thư đại trực tràng có di căn gan khi khám nghiệm tử thi, di căn gan là nguyên nhân gây tử vong ở hầu hết bệnh nhân UTĐTT. Nhận xét về khám nghiệm tử thi của các bệnh nhân chết vì ung thư đại trực tràng cho thấy gan là vị trí di căn duy nhất của một phần ba trong tổng số các bệnh nhân. Ngoài ra, một số nghiên cứu đã chỉ rõ tỷ lệ sống 5 năm thấp hơn ở những bệnh nhân di căn gan không trải qua phẫu thuật hay điều trị u gan tại chỗ, một số yếu tố khác như sự xuất hiện thêm di căn ngoài gan, sự hiện diện của hơn 3 khối u trở lên [102], [103] chính vì vậy mà chúng tôi nhận thấy trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ PFS và OS trung bình thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Việt Long như đã trích dẫn ở trên [73].

### **Liên quan thời gian sống thêm với di căn phổi**

Phổi là vị trí di căn từ ung thư trực tràng hay gặp đứng thứ 2 sau di căn gan. Khi phân tích mối liên quan giữa sống thêm với tình trạng di căn phổi chúng tôi thấy, PFS của nhóm có di căn phổi (8,6 tháng) thấp hơn so với

nhóm không có di căn phổi (13,5 tháng), tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê với  $p=0,084$ . Tương tự khi phân tích đến OS, sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê.

Các nghiên cứu cũng đã tiến hành phân tích mối liên quan này, tuy nhiên các tác giả cũng không cho thấy sự khác biệt. Sự khác biệt chỉ có ý nghĩa khi tổn thương có thể được cắt bỏ. Đối với các trường hợp được cắt bỏ, thực sự thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn IV có sự cải thiện rõ rệt: nếu không được điều trị tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ đạt 11,3%, tuy nhiên tỷ lệ này ở nhóm được phẫu thuật cắt tổn thương di căn phổi đơn độc lên đến 40% [104].

### **Liên quan thời gian sống thêm với đáp ứng điều trị**

Kết quả của nghiên cứu cho thấy:

**Sống thêm không tiến triển:** Ở nhóm đáp ứng điều trị có trung bình PFS là 15,4 tháng cao hơn so với 11,8 tháng ở nhóm bệnh giữ nguyên, và ở nhóm bệnh tiến triển. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,0001$ .

**Sống thêm toàn bộ:** Ở nhóm đáp ứng điều trị có trung bình OS là 28,0 tháng cao hơn so với 17,0 tháng ở nhóm bệnh giữ nguyên, và ở nhóm bệnh tiến triển. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p=0,0001$ .

Lê Văn Quang cho thấy trong nghiên cứu của mình khi điều hóa chất và/thuốc đích cho 43 BN UTĐTT giai đoạn muộn thấy thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ở nhóm có đáp ứng là 23,9 tháng, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không đáp ứng (11,6 tháng) với  $p = 0,001$  [74].

Qua kết quả trên ta thấy đáp ứng với điều trị bước đầu có ý nghĩa quan trọng với cả thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ. Mức độ đáp ứng với điều trị được cho là một yếu tố tiên lượng quan trọng đối với thời gian sống thêm của bệnh nhân. Trong một phân tích gộp có 13500 bệnh nhân từ 21 nghiên cứu, Louvet và cộng sự đã cho thấy mức độ

đáp ứng và thời gian sống thêm của các bệnh nhân ung thư đại trực tràng có mối quan hệ rất mật thiết (với OR là 0,655 và  $p < 0,001$ ) [105].

### **Liên quan thời gian sống thêm với điều trị duy trì bevacizumab**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần bệnh nhân được điều trị duy trì, có một nhóm được điều trị duy trì tiếp tục với bevacizumab theo phác đồ chuẩn, một nhóm vì lý do tài chính hoặc các nguyên nhân khác chỉ điều trị bằng hóa chất. Chúng tôi tiến hành phân tích sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa 2 nhóm này và thấy rằng sống thêm toàn bộ nhóm điều trị duy trì bevacizumab có trung bình OS là 27,4 tháng cao hơn so với 11,9 tháng ở nhóm không điều trị duy trì, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,001$ . Tương tự, PFS trung bình ở nhóm có duy trì bevacizumab cao hơn ở nhóm còn lại (14,8 tháng so với 10,4 tháng,  $p = 0,001$ ).

### **Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm**

Đáp ứng điều trị và điều trị duy trì là yếu tố thực sự ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ của BN khi phân tích đa biến ( $p < 0,05$ ).

Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi hoàn toàn là phù hợp so với kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới, không chỉ đối với bệnh ung thư trực tràng nói riêng mà với nhiều bệnh lý ung thư khác. Thực sự yếu tố đáp ứng với điều trị tiên quyết ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân. Việc điều trị duy trì với bevacizumab thực sự đem đến hiệu quả trong điều trị bệnh, kéo dài thời gian sống thêm của bệnh nhân.

## **4.3. ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ**

### **4.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết**

- *Hạ bạch cầu:*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hạ bạch cầu độ 1, 2 chiếm 34%; độ 3, 4 là 11%, không có trường hợp nào hạ bạch cầu có kèm sốt.

Nghiên cứu của Nguyễn Kim Anh sử dụng phác đồ FOLFOX4 điều trị cho BN UTĐTT di căn gặp 20,6% trường hợp có giảm bạch cầu, trong đó có 2 trường hợp (1,7%) giảm bạch cầu độ 3, không có trường hợp nào hạ bạch cầu độ 4 và gặp 2 trường hợp bệnh nhân hạ bạch cầu có sốt [68].

Nghiên cứu NO16966 ở nhóm sử dụng phác đồ FOLFOX4 phối hợp bevacizumab có tỷ lệ hạ bạch cầu/bạch cầu hạt các mức độ là 55%, trong đó độ 3-4 là 7% [95].

Hạ bạch cầu là độc tính nguy hiểm nên việc kiểm soát độc tính này hết sức quan trọng, cần theo dõi phát hiện kịp thời, khi cần thiết phải có sự hỗ trợ của kháng sinh dự phòng và các yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF), tuy nhiên bình thường thì không khuyến cáo dự phòng hạ bạch cầu đối với phác đồ FOLFOX và bevacizumab.

Xét về phương diện dược động học, hạ bạch cầu khi truyền phác đồ Avastin-FOLFOX4 thường do quá trình truyền bolus 5FU. Thuốc còn lại là Oxaliplatin ít khả năng gây giảm bạch cầu hạt hơn. Chính vì đặc điểm dược động học đó mà đối với đối tượng có nguy cơ hạ bạch cầu, như là những BN cao tuổi (trên 65) và những người có tiền sử hạ bạch cầu ở các chu kỳ trước, cần có sự điều chỉnh tỉ lệ liều 5FU truyền bolus và 5FU truyền liên tục trong giới hạn cho phép. Điều này có thể giúp giảm được biến chứng hạ bạch cầu hạt độ 3, 4.

#### *Hạ tiểu cầu*

Trong nghiên cứu, cả 6 đợt điều trị có 23% bệnh nhân có hạ tiểu cầu độ 1,2 không có hạ tiểu cầu độ 3, 4, không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị do hạ tiểu cầu. Kết quả của chúng tôi tương tự với Nguyễn Kim Anh trong nghiên cứu thấy giảm tiểu cầu gặp trong 17,2% trường hợp chủ yếu là giảm tiểu cầu độ 1 và 2, không gặp độ 3, 4 [68].

Hochster và CS báo cáo các BN UT ĐTT di căn được điều trị bằng phác đồ mFOLFOX6 phối hợp bevacizumab (TREE-2) gặp 21% giảm tiểu cầu ở các mức độ [40].

Hạ tiểu cầu độ 1,2 thường tự hồi phục, hạ độ 3-4 hoặc kèm theo các dấu hiệu xuất huyết cần phải được hỗ trợ bằng các chế phẩm giàu tiểu cầu như khối tiểu cầu máy.

### **4.3.2. Độc tính trên hệ tiêu hóa**

#### *- Tiêu chảy*

Tỉ lệ tiêu chảy độ 1,2 gặp 17% và 3, 4 gặp 6% trong nghiên cứu này, tiêu chảy độ 1,2 có xu hướng gặp nhiều hơn ở 3 chu kỳ sau. Tỷ lệ này tiêu chảy độ 1,2 trong nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương khi điều trị phác đồ FOLFOX4 cho thấy tương đương với chúng tôi, gặp 17.6% [67].

Theo nghiên cứu NO16966 (2011) cho thấy ở nhóm sử dụng phác đồ FOLFOX4 phối hợp bevacizumab gặp tiêu chảy ở các mức độ là 64% trong đó độ 3,4 là 13% [95].

Tiêu chảy độ 1,2 được điều trị bằng các thuốc như loperamid và có thể tự cầm được. Những BN tiêu chảy độ 3 được xử lý tại bệnh viện bằng truyền dịch bù nước điện giải, giảm co thắt và kháng sinh đường ruột. Các bệnh nhân hầu như đáp ứng tốt với điều trị.

#### *- Nôn và buồn nôn*

Theo nghiên cứu NO16966 (2011) gặp tỷ lệ nôn và buồn nôn mọi mức độ là 69% trong đó độ 3,4 là 7% [95].

Nghiên cứu của chúng tôi gặp nôn, buồn nôn ở các mức độ là 17%, trong đó độ 3,4 là 3%, theo chúng tôi có thể do số lượng bệnh nhân còn chưa nhiều. Nôn và buồn nôn bị chi phối nhiều yếu tố trong đó có yếu tố khách quan và chủ quan của BN. Có những bệnh nhân bị yếu tố tâm lý làm ảnh hưởng, chỉ mới đến bệnh viện làm xét nghiệm chưa dùng thuốc đã nôn và buồn nôn.



Thông thường khi sử dụng các thuốc chống nôn bệnh nhân đáp ứng tốt, trong một số trường hợp sử dụng cortisol và các thuốc an thần cho kết quả tốt.

#### **4.3.3. Độc tính trên gan**

Trong 6 đợt điều trị, tỷ lệ men gan cao độ 1, 2 chiếm 29%; không có độ 4, độ 3 có 1 BN, bệnh nhân này có xét nghiệm HBsAg dương tính, đã phải gián đoạn điều trị hóa chất để điều trị cho men gan trở về bình thường. Trên thực tế lâm sàng tất cả bệnh nhân có HBsAg dương tính đều được làm xét nghiệm HBeAg, nếu xét nghiệm này âm tính chứng tỏ virus đang ở thể không hoạt động, bệnh nhân sẽ được hóa trị dùng kèm theo với thuốc kháng virus lamivudin hàng ngày trong vòng 1 năm. Nếu HBeAg dương tính thì phải làm xét nghiệm đếm số lượng virus và điều trị viêm gan thể hoạt động trước, đến lúc bệnh ổn định mới có chỉ định hóa trị.

Báo cáo của Nguyễn Thu Hương cho thấy cả 6 đợt điều trị, tăng men gan độ 1 chiếm từ 8,8% đến 32,3%; độ 2 chiếm 5,9%; không có độ 3 và 4 [67].

Nghiên cứu của Nguyễn Kim Anh tỷ lệ men gan cao chủ yếu là độ 1 chiếm 27,6%, 2 trường hợp tăng độ 2 chiếm 3,4% [68].

#### **4.3.4. Độc tính trên thận**

Trong nghiên cứu chúng tôi gặp creatinin tăng độ 1 với 8%. Không có trường hợp nào creatinin tăng độ 2, 3, 4. Không có BN nào trong nghiên cứu phải ngừng điều trị hay giảm liều do độc tính không chấp nhận được trên thận.

Oxaliplatin là một platinum, nhóm thuốc vốn có độc tính với thận với khả năng gây tắc nghẽn ống thận dẫn đến suy thận. Tuy nhiên, thuốc này là thế hệ thứ 3 của nhóm với khả năng tan trong nước tốt hơn rất nhiều so với Cisplatin và Carboplatin. Chính vì thế Oxaliplatin hầu như không có tác dụng phụ gì trên thận. Thuốc còn an toàn với những người già với chức năng thận giảm dần theo tuổi thọ.

Nghiên cứu của Nguyễn Kim Anh gặp 3 trường hợp (4,5%) tăng creatinin độ 1 và 1 trường hợp (1,5%) tăng độ 2 [68]. Nguyễn Thu Hương chỉ gặp creatinin tăng độ 1 với 11,8%, không có creatinin tăng độ  $\geq 2$  [67].

#### **4.3.5. Độc tính trên hệ thần kinh**

Trong nghiên cứu, chúng tôi không gặp trường hợp nào có độc tính trên hệ thần kinh ở độ 3, 4. Độc tính độ 1, 2 hay gặp nhất với tỷ lệ 26,9% ở 3 chu kỳ đầu và 31,3% ở 3 chu kỳ sau, tỷ lệ trung bình cả 6 chu kỳ là 29%.

Đây là tác dụng phụ liên quan đến 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. Độc tính này bao gồm các bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên như loạn cảm và/hoặc dị cảm đầu ngón tay, chân, thường khởi phát khi gặp lạnh, khó thực hiện các cử động tinh tế.

Theo nghiên cứu của Nguyễn Kim Anh, điều trị phác đồ FOLFOX cho bệnh nhân ung thư ĐTT di căn thấy bệnh lý thần kinh cảm giác gặp tỷ lệ 34,5% với đa số là độ 1 và 2, có 2 bệnh nhân xuất hiện độc tính độ 3 (3%) [68].

Trịnh Lê Huy trong nghiên cứu điều trị ung thư đại tràng di căn phác đồ FOFOFIRI với liều Oxaliplatin tương tự phác đồ FOLFOX, chỉ thấy có 5% các trường hợp có độc tính thần kinh và chỉ gặp ở độ 1 [71].

Cassidy báo cáo trong nghiên cứu NO16966 khi điều trị phác đồ FOLFOX4 – bevacizumab cho bệnh nhân UTĐTT thấy tỷ lệ độc tính ở thần kinh ngoại vi gặp ở 82% các bệnh nhân, trong đó độ 1,2 gặp 64%, độ 3, 4 gặp tới 18% [95]. Giantonio BJ báo cáo ở nhóm sử dụng phác đồ FOLFOX4 - bevacizumab trong nghiên cứu của mình ghi nhận có 16% gặp độc tính thần kinh ở độ 3 và 0,3% gặp ở độ 4 [6]. Có thể do các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ sử dụng oxaliplatin đến khi đủ 12 đợt, còn các bệnh nhân trong nghiên cứu của J.Cassidy được điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không dung nạp được.

#### 4.3.6. Tác dụng không mong muốn liên quan đến Bevacizumab

Cao huyết áp là tác dụng không mong muốn hay được nhắc tới của Bevacizumab, trong báo cáo này chúng tôi ghi nhận có 21,2% các bệnh nhân xuất hiện cao huyết áp, những trường hợp này đều ở độ 1, 2 có thể kiểm soát tốt bằng thuốc hạ áp, không có bệnh nhân nào cao huyết áp độ 3, 4.

Nghiên cứu của Trần Nguyên Hà điều trị bevacizumab phối hợp hóa chất điều trị bước 1, 2 cho bệnh nhân ung thư ĐTT giai đoạn tiến xa cho thấy tỷ lệ cao huyết áp độ 1 là 3,4% [72]. Nghiên cứu BEAT thấy ở nhóm bệnh nhân UTĐTT di căn dùng phác đồ FOLFOX4 - bevacizumab có tỷ lệ cao huyết áp độ 1, 2 là 23% và độ 3, 4 là 3% [83].

Chảy máu cũng là tác dụng không mong muốn được kể đến của bevacizumab, chúng tôi ghi nhận có 8 bệnh nhân xuất hiện chảy máu (15,4%), hay gặp nhất là chảy máu mũi và chảy máu chân răng chiếm 5,8% cho mỗi vị trí, còn lại gặp 2 bệnh nhân chảy máu âm đạo (3,8%), tuy nhiên tất cả đều ở mức độ nhẹ, không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị và không gây các triệu chứng nào khác, các bệnh nhân này không ghi nhận liên quan đến tăng huyết áp, các bệnh nhân được gửi khám chuyên khoa như nội soi đầu cổ, khám phụ khoa nhưng không có tổn thương rõ ràng, cụ thể. Trần Nguyên Hà thấy trong 89 BN được điều trị bevacizumab thì chỉ gặp chảy máu độ 1 với tỷ lệ 1,1% [72]. Nghiên cứu của Lièvre A cho biết trong tổng số 31 bệnh nhân được điều trị Bevacizumab có một bệnh nhân xuất huyết trực tràng và một chảy máu cam, cả hai trường hợp này đều liên quan đến tăng huyết áp độ 1, 2 [87]. Hurwitz và cộng sự trong phân tích gộp 7 báo cáo liên quan đến điều trị phác đồ có bevacizumab thấy tỷ lệ chảy máu độ 3, 4 gặp ở 4% các bệnh nhân. Nghiên cứu này không ghi nhận trường hợp nào có thủng đường tiêu hóa, chậm liền vết thương hay huyết khối. Báo cáo của Hurwitz và cộng sự thấy thủng đường tiêu hóa gặp 2,2%, chậm liền vết thương gặp ở 0,9% [77].

Những bệnh nhân được điều trị duy trì sau kết thúc hóa trị cho thấy, 18 bệnh nhân được điều trị duy trì bằng bevacizumab với thời gian điều trị duy trì trung bình là 11,3 tháng. Cao hơn so với các thuốc hóa chất khác điều trị duy trì. Từ đây có thể nhận thấy, việc điều trị duy trì với bevacizumab là nhẹ nhàng. Đây cũng là một lợi thế của thuốc so với các hóa chất cổ điển khác. Oxaliplatin chỉ điều trị được hơn 3 tháng do thuốc có độc tính thần kinh, với các thuốc khác 5FU, irinotecan chúng ta cũng không thể điều trị lâu dài do độc tính hoặc bệnh nhân tiến triển, với thời gian điều trị trung bình chỉ 4-5 tháng.

#### **4.4. TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ**

Bảng 3.26 cho thấy có 42,6% (24 BN) có trì hoãn điều trị, với số ngày trì hoãn trung bình là  $6,62 \pm 3,23$  ngày, trong đó nguyên nhân trì hoãn hay gặp nhất là hạ bạch cầu, gặp ở 16 bệnh nhân, sau đó đến nôn và tiêu chảy gặp ở 3 bệnh nhân cho mỗi nguyên nhân, ít gặp hơn cả là trì hoãn điều trị do thiếu máu (1 BN) và hạ men gan (1 BN). Qua phân tích, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt giữa nhóm không trì hoãn và nhóm có trì hoãn điều trị về đáp ứng cũng như thời gian sống thêm.

Bảng 2.27 thấy đa số bệnh nhân không phải giảm liều điều trị, chỉ có 7 bệnh nhân phải giảm liều, trong đó do hạ bạch cầu là chủ yếu với 4 trường hợp, còn lại có 3 trường hợp chia đều cho 3 nhóm nguyên nhân khác là do tăng men gan, tiêu chảy và độc tính thần kinh. Đây là các độc tính thường gặp trong điều trị. Chính vì vậy đối với điều trị hóa chất, ngoài việc điều trị thuốc, chăm sóc các tác dụng phụ trong điều trị cũng là rất quan trọng.

Chúng tôi không tiến hành so sánh kết quả về đáp ứng và sống thêm trên các bệnh nhân này do số lượng bệnh nhân giảm liều là ít nên việc so sánh ít có nghĩa, kết quả thu được không phản ánh rõ mối tương quan. Các nghiên cứu trên thế giới cũng nhận thấy, đối với các bệnh nhân ở giai đoạn muộn, việc điều trị hóa chất trong các trường hợp độc tính nặng nên giảm liều hoặc giãn liều tránh các trường hợp biến chứng hoặc tử vong không phải do nguyên nhân bệnh. Hơn nữa mục tiêu giảm nhẹ triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân cũng là rất quan trọng.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 52 bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn di căn được điều trị hóa chất phác đồ kết hợp FOLFOX4 và bevacizumab, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Tuổi trung bình là  $54,5 \pm 9,7$ ; tỷ lệ nam/nữ là 2,64/1.
- Phân bố vị trí u nguyên phát: ung thư trực tràng cao, trung bình, thấp gặp tỷ lệ tương ứng là: 40,3%, 38,5%, 21,2%.
- Đặc điểm mô bệnh học: ung thư biểu mô tuyến 76,9%; ung thư biểu mô tuyến chế nhầy là 23,1%.
- Đặc điểm di căn:
  - + Vị trí di căn hay gặp nhất là gan (57,7%) và phổi (28,8%).
  - + Tổn thương di căn đa ổ thường gặp hơn cả: ở gan gặp 73,3%, ở phổi là 75%.
  - + Di căn  $\leq 2$  vị trí cơ quan chiếm 67,3%, di căn  $> 2$  vị trí cơ quan chiếm 32,7%.
- Nồng độ CEA trước điều trị:  $\leq 30$  ng/ml chiếm 30,8%;  $> 30$  ng/ml chiếm đa số với 69,2%.

### 2. Kết quả điều trị

**Chất lượng cuộc sống:** Được cải thiện ở hầu hết các mặt chức năng: thể chất, hoạt động, cảm xúc, xã hội. Sức khỏe toàn diện, các triệu chứng sau điều trị cải thiện hơn so với trước điều trị.

#### **Đáp ứng điều trị**

- Nồng độ CEA sau điều trị giảm rõ so với trước điều trị: nồng độ CEA trung bình trước điều trị là 38,5 ng/ml giảm còn 9,2 ng/ml sau 3 chu kỳ điều trị và 11,3 ng/ml sau 6 chu kỳ.

– Sau 6 chu kỳ đáp ứng hoàn toàn đạt 7,7%; đáp ứng một phần là 55,8%; bệnh tiến triển là 21,1%; tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 3 đợt và 6 đợt đều là 63,5%; tỷ lệ kiểm soát bệnh sau 6 chu kỳ đạt 78,8%.

– Di căn gan và nồng độ CEA trước điều trị < 30 ng/ml có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

– 87,5% bệnh nhân được điều trị tiếp sau kết thúc 6 chu kỳ; 37,5% bệnh nhân được điều trị duy trì bằng bevacizumab.

**Thời gian sống thêm:** với thời gian theo dõi trung bình 26,8 tháng.

– Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị 11,5 tháng, trung bình:  $12,1 \pm 2,8$  tháng (tối thiểu: 2,0; tối đa: 36,0). Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 6 tháng 81,7%, 1 năm là 45,2%.

– Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị 19,0 tháng, trung bình:  $22,4 \pm 3,6$  tháng (thấp nhất: 3,0; Cao nhất: 59,0). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ: 1 năm là 56,9%; 2 năm: 27,6%.

### **Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm**

Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ gồm: nồng độ CEA trước điều trị < 30 ng/ml, di căn gan, số lượng cơ quan di căn < 2, mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến, đáp ứng với điều trị và điều trị duy trì bevacizumab.

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ là đáp ứng với điều trị và có điều trị duy trì bằng bevacizumab.

### **Tác dụng phụ của phác đồ**

Tác dụng phụ hay gặp nhất trên hệ tạo huyết của phác đồ là hạ bạch cầu (độ 1, 2 là 34%; độ 3, 4 là 11%) và trên hệ tiêu hóa là tiêu chảy (độ 1, 2 là 17%; độ 3, 4 là 6%). Các tác dụng phụ khác gặp ở độ 1, 2 ít ảnh hưởng đến điều trị.

Tác dụng phụ của bevacizumab bao gồm tăng huyết áp độ 1, 2 là 21,2%, chảy máu 15,4% ở mức độ nhẹ. Không gặp trường hợp nào trì hoãn hay ngừng điều trị do tác dụng phụ liên quan tới bevacizumab.

Qua theo dõi sử dụng bevacizumab phối hợp hóa chất phác đồ FOLFOX4 điều trị bệnh nhân UTTT di căn, chúng tôi thấy khả năng dung nạp thuốc tốt, các độc tính ở mức độ chấp nhận được, phác đồ tương đối an toàn, không có bệnh nhân tử vong do độc tính của thuốc.

## **KIẾN NGHỊ**

- Phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4 nên được cân nhắc chỉ định là phác đồ bước 1 trong điều trị ung thư trực tràng di căn.
- Bevacizumab nên được tiếp tục điều trị duy trì cho bệnh nhân ung thư trực tràng di căn xa nhằm tối ưu hóa kết quả sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ.



## CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Vi Trần Doanh, Nguyễn Văn Hiếu, Kim Văn Vụ, Lê Văn Quảng (2015), *Kết quả bước đầu điều trị ung thư trực tràng di căn bằng phác đồ hóa chất có 5-FU phối hợp Bevacizumab*, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, Số 1 – 2015, Hội nghị phòng chống ung thư TP. Đà Nẵng, trang 263 - 268.
2. Nguyễn Văn Hiếu, Lê Văn Quảng, Vi Trần Doanh, Kim Văn Vụ (2015), *Đánh giá đáp ứng trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn bằng phác đồ FOLFOX4 phối hợp Bevacizumab*, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, Số 3 – 2015, Hội thảo khoa học về Ung bướu tại Cần Thơ lần thứ VIII, trang 166 - 173.
3. Vi Trần Doanh, Kim Văn Vụ, Nguyễn Văn Hiếu (2019), *Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư trực tràng di căn được điều trị hóa chất phác đồ bevacizumab kết hợp FOLFOX4*, Tạp chí Y học Việt Nam, Số 2, tập 479, trang 168 - 171.



## TLTK

1. Bray F FJ, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J Clin*, Published online 12 September 2018 (<http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>), pp.
2. Gill S BA, Goldberg RM. (2007), "Colorectal cancer", *Mayo Clin Proc*, 82, pp. 114-29.
3. Hiếu NV (2015), "Ung thư đại trực tràng", *Hà Nội, Nhà xuất bản Y Học*, pp.
4. Imbembo A.L LAT (2013), "Carcinoma of the colon, rectum and anus. The colon and rectum, Sabiton textbook of Surgery: the Biological Basis of Modern Surgical Practice, 16th Edition, W.B. Saunders company, Philadelphia, " pp. 944-58.
5. Yaffee P, Osipov A, Tan C, et al. (2015), "Review of systemic therapies for locally advanced and metastatic rectal cancer", *J Gastrointest Oncol*, 6 (2), pp. 185-200.
6. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. (2007), "Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200", *J Clin Oncol*, 25 (12), pp. 1539-44.
7. Hợp ĐX (1997), Giải phẫu bụng, "*Đại tràng, Trực tràng*", Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội.
8. Jorge JMNaH-GA (2014), "*Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus*", Springer New York, New York, 1-25.
9. Hida J, Okuno K., and Tokoro T. (2014), "Distal dissection in total mesorectal excision, and preoperative chemoradiotherapy and lateral lymph node dissection for rectal cancer.", *Surg Today*, 44(12), pp. 2227- 42.
10. Netter FH (2016), "Chậu hông và đáy chậu", *Atlas giải phẫu người*, pp. 329 - 397.
11. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. (2010), "Classification of Tumours of the Digestive System ", *WHO Fourth Edition (ISBN-13-9789283224327)*, pp.
12. Rasheed S, McDonald PJ, Northover JM, et al. (2008), "Angiogenesis and hypoxic factors in colorectal cancer", *Pathol Res Pract*, 204 (7), pp. 501-10.
13. Kerbel RS (2008), "Tumor angiogenesis", *N Engl J Med*, 358 (19), pp. 2039-49.
14. Rmali KA, Puntis MC, and Jiang WG (2007), "Tumour-associated angiogenesis in human colorectal cancer", *Colorectal Dis*, 9 (1), pp. 3-14.
15. Iwasaki J, Nihira S (2009), "Anti-angiogenic therapy against gastrointestinal tract cancers", *Jpn J Clin Oncol*, 39 (9), pp. 543-51.
16. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, et al. (2006), "Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature", *Br J Cancer*, 94 (12), pp. 1823-32.
17. Nicholls RJaHC (1996), "Treatment of non-disseminated cancer of the lower rectum", *Br J Surg*. 83(1), pp. 15-8.
18. Cohen A.M MBD, Schilsky R.L (2015), "Cancer of the colon. Cancer of the gastrointestinal tract, Cancer: Principles and practice of Oncology, 10th Edition, Linpincott-Raven. ", pp. 1197-1234.
19. Uzma D H, R. (2010), "The Role of EUS in Rectal Cancer and Fecal Incontinence, Endoscopic Ultrasound, Springre:" pp. 371 - 388.
20. Y. A. Park SKS JSvc (2006), "Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer, *J Surg Oncol*, 93, 2", pp. 145-50.
21. Wilson PM LM, Lenz HJ et al (2010)

- ), "Molecular markers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer J*, May-Jun, 16(3)", pp. 262-72.
22. James D. Brierley MKG, Christian Witterkind (2017), "Colon and Rectum, TNM Classification of Malignant tumours, UICC, 7th edition, John Wiley and Sons UK", pp. 73 - 77.
  23. al MBAe (2017), "Colon and Rectum, Cancer Staging Manual, AJCC (American Joint Committee on Cancer), 8th edition, Springer, New York ", pp. 251 - 274.
  24. Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, et al. (2015), "A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer", *Clin Colorectal Cancer*, 14 (1), pp. 1-10.
  25. Thirion P, Michiels S, Pignon JP, et al. (2004), "Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis", *J Clin Oncol*, 22 (18), pp. 3766-75.
  26. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. (2000), "Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer", *J Clin Oncol*, 18 (16), pp. 2938-47.
  27. 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 (1), pp. 23-30.
  28. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, et al. (2008), "Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials", *J Clin Oncol*, 26 (36), pp. 5910-7.
  29. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. (2003), "Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial", *J Clin Oncol*, 21 (11), pp. 2059-69.
  30. Kemeny N, Garay CA, Gurtler J, et al. (2004), "Randomized multicenter phase II trial of bolus plus infusional fluorouracil/leucovorin compared with fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin as third-line treatment of patients with advanced colorectal cancer", *J Clin Oncol*, 22 (23), pp. 4753-61.
  31. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. (2008), "Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study", *Ann Oncol*, 19 (10), pp. 1720-6.
  32. 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 randomised trial", *Lancet*, 355 (9209), pp. 1041-7.
  33. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. (2000), "Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group", *N Engl J Med*, 343 (13), pp. 905-14.
  34. 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 (22), pp. 4856-65.
  35. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. (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*, 25 (30), pp. 4779-86.
  36. Felici A, Verweij J, and Sparreboom A (2002), "Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area", *Eur J Cancer*, 38 (13), pp. 1677-84.

37. Los M, Roodhart JM, and Voest EE (2007), "Target practice: lessons from phase III trials with bevacizumab and vatalanib in the treatment of advanced colorectal cancer", *Oncologist*, 12 (4), pp. 443-50.
38. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. (2004), "Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer", *N Engl J Med*, 350 (23), pp. 2335-42.
39. Fuchs CS, Marshall J, and Barrueco J (2008), "Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study", *J Clin Oncol*, 26 (4), pp. 689-90.
40. 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 (21), pp. 3523-9.
41. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. (2008), "Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study", *J Clin Oncol*, 26 (12), pp. 2013-9.
42. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. (2005), "Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer", *J Clin Oncol*, 23 (16), pp. 3706-12.
43. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. (2008), "Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE)", *J Clin Oncol*, 26 (33), pp. 5326-34.
44. Cohn AL, Bekaii-Saab T, and Bendell JC (2010 ), "Clinical outcomes in bevacizumab (BV)-treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRiTE data on BV beyond progression (BBP)", *ASCO Annual Meeting*, *J Clin Oncol* 28:15s, (suppl; abstr 3596), pp.
45. Cartwright TH, Yim YM, Yu E, et al. (2012), "Survival outcomes of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients treated in US community oncology", *Clin Colorectal Cancer*, 11 (4), pp. 238-46.
46. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. (2013), "Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial", *Lancet Oncol*, 14 (1), pp. 29-37.
47. Ranpura V, Hapani S, and Wu S (2011), "Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis", *JAMA*, 305 (5), pp. 487-94.
48. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. (2006), "KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer", *Cancer Res*, 66 (8), pp. 3992-5.
49. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. (2007), "Cetuximab for the treatment of colorectal cancer", *N Engl J Med*, 357 (20), pp. 2040-8.
50. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. (2004), "Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer", *N Engl J Med*, 351 (4), pp. 337-45.
51. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. (2008), "EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer", *J Clin Oncol*, 26 (14), pp. 2311-9.
52. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang 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 (15), pp. 2011-9.

53. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. (2011), "Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study", *Ann Oncol*, 22 (7), pp. 1535-46.
54. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. (2011), "Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial", *Lancet*, 377 (9783), pp. 2103-14.
55. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. (2012), "Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study", *J Clin Oncol*, 30 (15), pp. 1755-62.
56. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. (2007), "Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer", *J Clin Oncol*, 25 (13), pp. 1658-64.
57. 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 (31), pp. 4697-705.
58. Douillard JY SS, Cassidy J, et al. (2014), "Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer", *Ann Oncol*, 25 (7), pp. 1346-55.
59. Heinemann VvW, L. F., Decker, T. (2014), "FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial", *Lancet Oncol*, 15 (10), pp. 1065-75.
60. 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), pp. 303-12.
61. Van Cutsem E TJ, 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), pp. 3499–3506.
62. Tabernero J YT, and 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*, 16, pp. 499 - 508.
63. Mayer RJ VCE, and Falcone A et al (2015), "Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer", *N Engl J Med*, 372 (20), pp. 1909 - 1919.
64. Dung T. Le JNU, Hao Wang J (2015), "PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency", *N Engl J Med*, 372, pp. 2509 - 2520.
65. Thăng T (2003), "Đánh giá kết quả hóa trị liệu trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng tại bệnh viện K từ 1997 đến 2002", *Luận văn thạc sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội*, pp.
66. Cúc MT, Cường PH, and Hà TN (2007), "Hóa trị ung thư đại trực tràng tái phát di căn", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh, Chuyên đề Ung Bướu học*, 11 (4), pp. 115 - 123.
67. Hương NT (2008), "Đánh giá hiệu quả của phác đồ FOLFOX 4 trong điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn tại Bệnh viện K", *Luận văn thạc sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội*, pp.

68. Anh NTK (2013), "Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại trực tràng tiến triển bằng phác đồ FOLFOX4 tại bệnh viện E", *Luận văn thạc sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội*, pp.
69. Thăng T, Quế PT, Sang NT, et al. (2014), "Đánh giá hiệu quả của hóa trị liệu trong điều trị ung thư đại trực tràng có di căn gan", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 2, pp. 408 - 15.
70. Kha VV, Hiến HL, Vũ LT, et al. (2015), "Hiệu quả và tính an toàn của phác đồ XELOX trong ung thư đại trực tràng di căn.", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 1, pp. 233 - 39.
71. Huy TL (2017), "Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư đại tràng di căn bằng hóa chất phác đồ FOFOXILI", *Luận án tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.*, pp.
72. CS TNHv (2017), "Đánh giá hiệu quả của hóa trị kết hợp với bevacizumab trong điều trị ung thư đại trực tràng tiến xa", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số 4, pp. 235-241.
73. Long NV (2018), "Nghiên cứu kết quả bước đầu điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng bằng đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp hóa chất toàn thân", *Luận án tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.*, pp.
74. Lê Văn Quang TQHvC (2018), "Đánh giá kết quả hóa trị liệu ung thư đại trực tràng giai đoạn tiến triển tại trung tâm Ung Bướu Bệnh viện 19-8", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số 3-2018, pp. 98-106.
75. Nguyễn Quang Trung DĐP (2019), "Đánh giá hiệu quả của hóa trị liệu trong điều trị ung thư đại trực tràng có di căn gan tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số 1, pp. 87-93.
76. A.Chabner B,L.Longo D (2011), Chapter 10: Cytidine Analogues, "*Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*", Fifth Edition. Vol. 2, Wolters Kluwer, Boston, Massachusetts, 4.
77. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. (2013), "Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials", *Oncologist*, 18 (9), pp. 1004-12.
78. Elaine V, ed. *A Beginner's Guide to Targeted Cancer Treatments*. 2018, John Wiley & Sons Ltd: Pondicherry, India. 112-122.
79. Oken M.M CRH, 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,pp. 649-655.
80. 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 (2), pp. 228-47.
81. U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES NIOH, National Cancer Institute (2010), "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)", v4.03: June 14, pp.
82. Lượng LV (2008), "Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị các di căn gan trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng được phẫu thuật tại bệnh viện Việt Đức", *Luận văn thạc sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội*, pp.
83. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, 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), pp. 1842-7.
84. Huguenin N, VdVC, de Wilt JHW et al (2014 Mar), "Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype", *Annals of Oncology*, 25(3), pp. 651-7.
85. Whistance RN, Conroy T, Chie W, et al. (2009), "Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer", *Eur J Cancer*, 45 (17), pp. 3017-26.
86. Stiggelbout AM, Kunneman M, Baas-Thijssen MC, et al. (2016), "The EORTC QLQ-CR29 quality of life questionnaire for colorectal cancer: validation of the Dutch version", *Qual Life Res*, 25 (7), pp. 1853-8.

87. Lievre A, Samalin E, Mitry E, et al. (2009), "Bevacizumab plus FOLFIRI or FOLFOX in chemotherapy-refractory patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective study", *BMC Cancer*, 9, pp. 347.
88. Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, et al. (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), pp. 682-9.
89. Yamazaki K, Nagase M, and H aT (2016 ), "Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G)", *Ann Oncol*, 27, pp. 1539 - 46.
90. Assersohn A NA, 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, pp. 1800-1805.
91. Heinemann V. vWLF, Decker T., et al (2014), "FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial", *Lancet Oncol*, 15 (10), pp. 1065-75.
92. Venderbosch S, de Wilt JH, Teerenstra S, et al. (2011), "Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature", *Ann Surg Oncol*, 18 (12), pp. 3252-60.
93. Gulack Brian C , Daniel P Nussbaum, and Keenan a (2016), "Surgical Resection of the Primary Tumor in Stage IV Colorectal Cancer without Metastasectomy is Associated with Improved Overall Survival Compared to Chemotherapy/Radiation Therapy Alone", *Dis Colon Rectum*, 59(4), pp. 299-305.
94. Eddy Cotte LVeA (2015), "GRECCAR 8: impact on survival of the primary tumor resection in rectal cancer with unresectable synchronous metastasis: a randomized multicentre study", *BMC Cancer*, pp.
95. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. (2011), "XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results", *Br J Cancer*, 105 (1), pp. 58-64.
96. D PANOT (2015), "Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial", *Ann Oncol*, 26(6), pp. 1201-7.
97. Jackson McCleary N.A. MJ, Green E. et al (2009), "Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients with colorectal cancer: Findings from the ACCENT database", *J Clin Oncol*, 27, pp. 170s.
98. Jessup J.M. SA, Greene F.L. (2005), "Adjuvant chemotherapy for stage III colorectal cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation ", *JAMA*, 294, pp. 2703.
99. Gerald W. Prager KHB, Alexandra Martel et al (2014), "Baseline carcinoembryonic antigen (CEA) serum levels predict bevacizumab-based treatment response in metastatic colorectal cancer", *Cancer Sci*
- 105, pp. 996–1001.
100. Song W. WSJ, He Y. L. et al (2009), "Clinicopathologic features and survival of patients with colorectal mucinous, signet-ring cell or non-mucinous adenocarcinoma: experience at an institution in southern China", *Chin Med J (Engl)* 122(13), pp. 1486-91.
101. E. Mitryl JYD, 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, pp. 1013 – 1017.
102. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. (2010), "Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis", *BMC Surg*, 10, pp. 27.



103. Kemeny N (2006), "Management of liver metastases from colorectal cancer", *Oncology (Williston Park)*, 20 (10), pp. 1161-76, 1179; discussion 1179-80, 1185-6.
104. Villeneuve PJ SR (2009), "Surgical Management of Colorectal Lung Metastasis", *Clinical Colon Rectal Surgery*, Nov 2009 (22(4)), pp. 233 - 241.
105. Louvet C dGA, Tournigand C et al (2001), "Correlation between progression free survival and response rate in patients with metastatic colorectal carcinoma", *Cancer*, 91, pp. 2033 - 2038.