PHẦN A: GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ 3 ở nam và hàng thứ 2 ở nữ. Tại Việt Nam, bệnh đứng hàng thứ 4 ở nam và hàng thứ 6 ở nữ và có xu hướng tăng lên trong những năm gần đây. Khoảng 20-40% ung thư đại tràng đã di căn tại thời điểm chẩn đoán với kết quả điều trị khiêm tốn (tỷ lệ sống sau 5 năm là 11%). Các thuốc điều trị đích có chi phí điều trị cao. Do vậy, ở Việt Nam hiện nay, 5-Fluoro-Uracil, Oxaliplatin và Irinotecan vẫn là 3 loại thuốc "xương sống" trong điều trị UTĐT di căn.

Theo kết quả của một phân tích gộp thì thời gian sống thêm của bệnh nhân UTĐT di căn liên quan một cách có ý nghĩa thống kê với sự sử dụng cả 3 loại thuốc này trong tổng thời gian điều trị của người bệnh. Nếu phối hợp hai thuốc trong một phác đồ (FOLFOX/XELOX, FOLFIRI/XELIRI) thì không phải 100% số bệnh nhân được điều trị với cả 3 loại thuốc do bỏ dở điều trị. Vì vậy, các nghiên cứu phối hợp cả ba thuốc ngay từ bước một (phác đồ FOLFOXIRI) đã được tiến hành và có kết quả khả quan. Năm 2010, phác đồ này đã được đưa vào khuyến cáo điều trị của tổ chức NCCN.

Tại Việt Nam, FOLFOXIRI được áp dụng từ 2013. Tuy nhiên, cho tới nay, chưa có một nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả cũng như độc tính của phác đồ. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài **"Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư đại tràng di căn bằng hóa chất phác đồ FOLFOXIRI"** với hai mục tiêu sau:

1. *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư đại tràng di căn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn.*
2. *Đánh giá kết quả và độc tính của phác đồ FOLFOXIRI trong điều trị ung thư đại tràng di căn.*

2. TÍNH CẤP THIẾT, Ý NGHĨA THỰC TIỄN CỦA ĐỀ TÀI

Ung thư đại tràng di căn ngay từ đầu chiếm tỷ lệ không nhỏ và có xu hướng này càng gia tăng, kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân này còn khiêm tốn.

Các thuốc điều trị sinh học có giá thành cao với đại bộ phận bệnh nhân ở Việt Nam. Việc nghiên cứu, áp dụng những phác đồ mới vừa có hiệu quả tốt, vừa có mức độ độc tính ở mức chấp nhận được là rất cần thiết tại Việt Nam.

3. NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Luận án đã nêu được những đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đột biến gen KRAS, NRAS của nhóm bệnh nhân ung thư đại tràng di căn ngay từ đầu mà không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn.

Luận án cũng nêu được tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát bệnh, các yếu tố tiên lượng đáp ứng với phác đồ FOLFOXIRI, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, các yếu tố tiên lượng sống thêm và thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân nghiên cứu được điều trị bằng phác đồ FOLFOXIRI. Luận án cũng nêu lên được các tác dụng không mong muốn của phác đồ

4. CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án có 152 trang, bao gồm: Đặt vấn đề (2 trang)

Tổng quan tài liệu (34 trang)

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (18 trang)

Kết quả nghiên cứu (44 trang)

Bàn luận (51 trang), Kết luận (2 trang), Kiến nghị (1 trang)

Luận án có 38 bảng, 28 biểu đồ, 1 sơ đồ, 10 hình, 2 phụ lục và 148 tài liệu tham khảo (tiếng Anh, tiếng Việt)

Phần B: NỘI DUNG LUẬN ÁN

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ ĐẠI TRÀNG DI CĂN

1.2.1. Chẩn đoán xác định

Triệu chứng cơ năng: *có thể gặp*

Ỉa máu. Rối loạn lưu thông ruột. Đau bụng. Hội chứng bán tắc ruột kiểu Koenig. Hội chứng tắc ruột hay gặp ở ung thư đại tràng trái. Hội chứng lỵ (hay gặp ở ung thư đại tràng Sigma).

Tiền sử gia đình*:* Ít nhất 2 người thân trong gia đình thuộc thế hệ trước bị ung thư đại trực tràng hoặc một người mắc bệnh trước 45 tuổi.

Triệu chứng thực thể*: có thể gặp*

Khối u trên thành bụng, vùng chậu. Gan to do di căn gan, sờ thấy gan dưới bờ sườn kèm vàng da. Bụng lổn nhổn do di căn phúc mạc kèm theo có dịch cổ trướng. Hạch thượng đòn trái. Thăm trực tràng: Có thể sờ thấy u đại tràng sigma (thõng xuống) và kiểm tra u trực tràng phối hợp.

Triệu chứng toàn thân: Thay đổi thể trạng, sụt cân, thiếu máu

Cận lâm sàng

- Nội soi kết hợp sinh thiết tổn thương

- Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh:

+ Siêu âm ổ bụng: phát hiện các tổn thương di căn gan, buồng trứng.

+ Chụp X-quang bụng không chuẩn bị: chỉ định trong cấp cứu.

+ Chụp XQ lồng ngực: phát hiện những tổn thương di căn phổi.

+ Chụp cắt lớp vi tính: nhạy hơn siêu âm, đánh giá mức xâm lấn u vào tổ chức xung quanh và hạch, di căn các tạng trong ổ bụng.

+ Chụp PET/CT: Có độ nhạy cao hơn so với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác. Tuy nhiên giá thành còn rất cao.

Các xét nghiệm sinh học:

+ Xét nghiệm CEA:Có vai trò quan trọng trong tiên lượng, theo dõi tái phát di căn và đáp ứng trong quá trình điều trị.

Các xét nghiệm sinh học phân tử

+ Xét nghiệm đột biến gen RAS: Khoảng 30% - 50% số bệnh nhân có đột biến gen KRAS, 6% đột biến NRAS. Đột biến KRAS, NRAS là một yếu tố tiên đoán kháng thuốc với Cetuximab hoặc Panitumumab. Xét nghiệm đột biến một số gen khác: BRAF, MMR, DDC, ,.. đang được nghiên cứu.

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

1.4.1. Kỹ thuật giải trình tự trực tiếp: Được coi là tiêu chuẩn cơ bản nhưng có độ nhạy thấp và mất nhiều thời gian thực hiện hơn.

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

1.5. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRÀNG DI CĂN

1.5.1. Phẫu thuật: Ung thư đại tràng di căn được chia làm 3 nhóm lớn dựa vào khả năng phẫu thuật : Các bệnh nhân có thể phẫu thuật triệt căn ngay được từ đầu (tỷ lệ sống thêm 5 năm khoảng 20%), các bệnh nhân có thể phẫu thuật triệt căn được nếu đáp ứng với điều trị hóa chất, các bệnh nhân không bao giờ có khả năng phẫu thuật triệt căn (phẫu thuật tạm thời : cắt u triệu chứng hậu môn nhân tạo, nối tắt, thời gian sống 5 năm khoảng 5%).

1.5.2. Điều trị tia xạ: Tia xạ giảm đau: khi di căn xương,..

1.5.3. Các can thiệp tại chỗ: Đốt sóng cao tần, tiêm cồn các tổn thương di căn gan, tắc mạch bằng vi cầu phóng xạ, hóa chất động mạch gan.

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

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

Fluorouracil (5 FU): Thuộc nhóm thuốc chống chuyển hoá, có thời gian bán huỷ 10 phút, tác động vào phase S của chu kỳ tế bào, được gắn với enzym Thymidylate Synthase, ngăn cản sự tổng hợp Thymine cấu tạo nên DNA. Tác dụng ngoại ý là hạ bạch cầu, ỉa chảy, viêm loét miệng.

Calcium folinate : Là một muối can xi hoà tan của acid folinic, có thời gian bán huỷ là 7 giờ, cùng với 5FU nó ức chế kéo dài hoạt động enzym Thymidylate synthase.

Oxaliplatin: Hình thành các liên kết chéo trong và giữa các chuỗi DNA dẫn đến các đột biến do lỗi ghép cặp sai trong quá trình nhân đôi của phân tử DNA, gây ra cái chết theo chương trình của tế bào. Tác dụng hiệp đồng với 5FU. Thuốc được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu.Tác dụng phụ: Độc tính thần kinh, gây thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc.

Irinotecan: Thuộc nhóm ức chế hoạt động của enzyme DNA topoisomerase I, ức chế sự chia đôi của DNA, dẫn đến ức chế quá trình phân bào. Thuốc còn ức chế men cholinesterase (gây nên hội chứng cholinergic cấp). Chuyển hóa ở gan, chất chuyển hóa chính có hoạt tính là SN-38. Tác dụng phụ nổi bật: tiêu chảy.

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

Năm 2004, nghiên cứu N9741: giúp FOLFOX4 được công nhận bởi FDA là phác đồ tiêu chuẩn bước 1 cho ung thư đại tràng di căn ở Hoa Kỳ.

Một phân tích gộp 7 nghiên cứu pha III nhận ra rằng thời gian sống thêm toàn bộ liên quan một cách có ý nghĩa thống kê với phần trăm số bệnh nhân được sử dụng cả 3 thuốc trong tổng thời gian điều trị của họ.

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

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

Hai nghiên cứu phase II của Souglasko và Falcone, FOLFOXIRI có tỷ lệ đáp ứng là 58,1% và 69%, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển lần lượt là 11 và 10,4 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ là 22,5 và 26,5 tháng.

Nghiên cứu pha III của Falcone (2007) trên 244 bệnh nhân và của Azmy (2012): cho thấy phác đồ FOLFOXIRI đã chứng tỏ sự vượt trội hơn so với FOLFIRI về tỷ lệ đáp ứng (66% so với 41%, p = 0,0002 và 60% so với 33%, p= 0.007), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (9,8 so với 6,9 tháng, p = 0,0006 và 10 tháng so với 7,5 tháng, p=0,0099) và thời gian sống thêm toàn bộ (22,6 so với 16,7 tháng, p = 0,032 và 22,6 tháng so với 16,7 tháng, p= 0,032).

*** Điều trị đích:**

- ***Bevacizumab*:** Năm 2004, Avastin-FOLFOX được chấp nhận điều trị bước 1 cho UTĐT di căn.

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

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

Nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương (2008) trên 34 bệnh nhân bằng phác đồ FOLFOX4 và của Nguyễn Văn Tú (2015) trên 64 bệnh nhân bằng phác đồ XELOX có tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 41,2% và 46,9%, tỷ lệ kiểm soát bệnh lần lượt là 76,5% và 77%. Nguyễn Văn Hiếu và cộng sự (2016) công bố kết quả nghiên cứu của phác đồ Avastin-FOLFOX trên 34 bệnh nhân có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 57,1% và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 6,9 ± 4,8 tháng.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 39 bệnh nhân UTĐT di căn xa ngay tại thời điểm chẩn đoán, không phẫu thuật triệt căn ngay từ đầu, mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến. Được điều trị ít nhất là 3 chu kỳ phác đồ FOLFOXIRI ở bước 1 tại khoa Ung bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện trường Đại Học Y Hà Nội từ tháng 09 năm 2013 đến tháng 04 năm 2017.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

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

2.2.2. Cỡ mẫu:

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

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

Trong đó:

Z(1-α/2): Hệ số giới hạn tin cậy. Chọn α = 0,05, tra bảng ta có giá trị Z(1-α/2): Là 1,96. P: tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng của phác đồ FOLFOXIRI trong các nghiên cứu khác, giá trị này dao động từ 0,82-0,97. Lấy p trung bình = 0,89. d: độ sai lệch mong muốn, chọn d = 0,1

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

2.2.3. Quy trình nghiên cứu:

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

- Khai thác bệnh nhân, người nhà bệnh nhân để ghi nhận: tuổi, giới, thời gian diễn biến bệnh trước khi nhập viện, lý do vào viện, triệu chứng cơ năng, các triệu chứng toàn thân.
- Khám đánh giá các triệu chứng thực thể.
- Ghi chỉ định và ghi nhận kết quả nội soi đại tràng, chụp cắt lớp vi tính ngực, bụng, nồng độ Albumin tại thời điểm chẩn đoán. Các xét nghiệm cơ bản để chuẩn bị một cuộc mổ, tình trạng đột biến gen KRAS và NRAS.
- Bệnh nhân được phẫu thuật cắt khối u nguyên phát để tránh biến chứng tắc ruột, chảy máu hoặc thủng.
- Những trường hợp vào trong tình trạng cấp cứu (tắc ruột) thì được khám lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính ngực-bụng, làm Albumin và các xét nghiệm máu cơ bản trước khi mổ cấp cứu.

2.2.3.2. Điều trị hóa chất phác đồ FOLFOXIRI

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

Irinotecan: 165 mg/m2, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ. Ngày 1, 15
Oxaliplatin: 85 mg/m2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ Ngày 1, 15
Calcium folinat 200 mg/m2, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ Ngày 1, 15
5FU 3200 mg/m2, truyền tĩnh mạch liên tục trong 48 giờ Ngày 1, 2, 3, 15, 16, 17

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

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

Chỉ số Performance status (PS), độc tính với hệ tạo huyết, độc tính ngoài hệ tạo huyết

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

Theo tiêu chuẩn RECIST phiên bản 1.1 của tác giả Eisenhauer và cộng sự năm 2009. Những bệnh nhân có bệnh tiến triển sau 3 chu kỳ hoặc sau 6 chu kỳ được chuyển sang phác đồ khác.

2.2.3.5. Theo dõi bệnh nhân sau điều trị phác đồ FOLFOXIRI.

- Những bệnh nhân có bệnh còn ổn định hoặc tiếp tục đáp ứng sau 6 chu kỳ được chuyển sang giai đoạn điều trị duy trì bằng thuốc Capecitabin (Xeloda) dạng uống. Bệnh nhân được tái khám trước mỗi đợt điều trị.

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

- Thăm khám trước mỗi lần cấp thuốc điều trị duy trì, bao gồm:

Đánh giá tác dụng phụ của thuốc và tình trạng ổn định bệnh.

2.2.3.7. Phân tích thời gian sống thêm

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình.

Phân tích thời gian sống thêm theo:

+ Số lượng tổn thương đích trước điều trị, nồng độ Albumin trước điều trị, vị trí di căn, độ mô học, nồng độ CEA trước, sau điều trị, phần trăm liều hóa chất sử dụng, mức độ đáp ứng, toàn trạng, tình trạng sút cân, tình trạng tắc ruột tại thời điểm chẩn đoán, vị trí u nguyên phát.

+ Tình trạng đột biến gen KRAS và NRAS

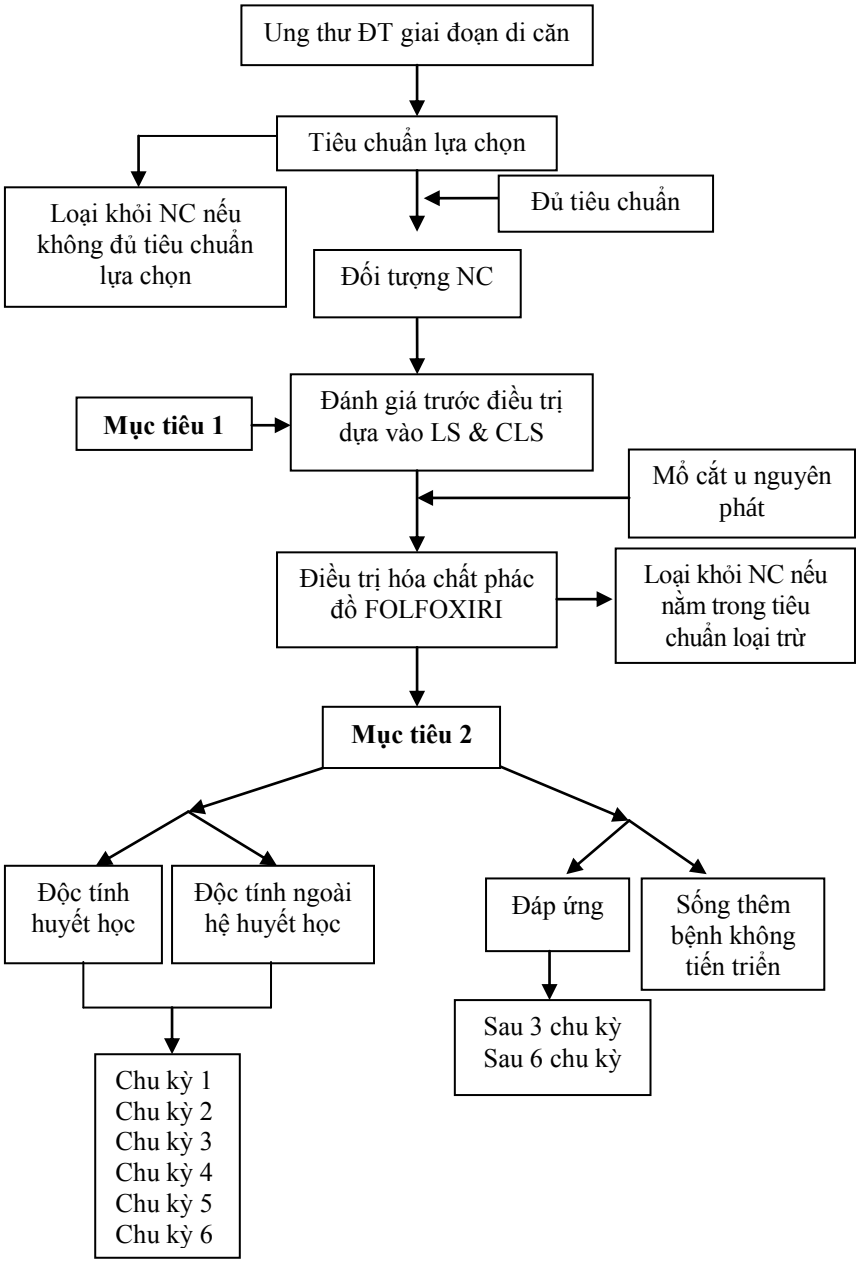
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng, 24 tháng

2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU: Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

2.4. CÁC TIÊU CHUẨN ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Những bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích chi tiết về nghiên cứu, những bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được ký tên vào phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật của người bệnh được mã hóa và bảo mật kỹ càng. Bệnh nhân có quyền rút khỏi nghiên cứu.

2.5. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

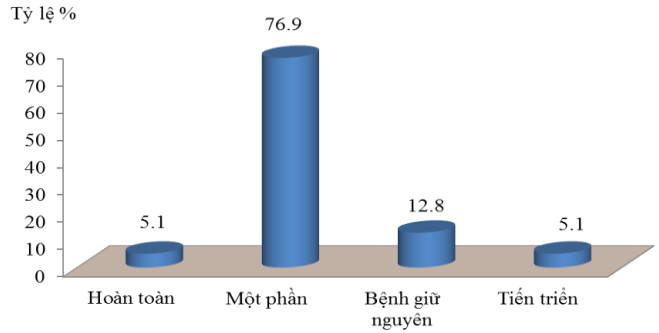
3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ ĐẠI TRÀNG TRÀNG DI CĂN KHÔNG CÒN KHẢ NĂNG PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN

Giới	Nam	66,7%
	Nữ	33,3%
Tuổi	Dưới 40	20,5%
	45-60	66,7%
	Trên 65	13,8%
Cơ năng	Đau bụng	74,4%
	Ỉa máu	25,6%
	Ỉa lỏng	23,1%
Toàn thân	Thiếu máu	46,2%
	PS1	82,1%
	PS0	7,9%
Thực thể	Tắc ruột	43,6%
	Sờ thấy u bụng	15,4%
Vị trí u đại tràng	Đại tràng Sigma	41%
	Đại tràng góc gan	17,9%
	Vị trí khác	41,1%
Giai đoạn T	T4	89,7%
	T3	10,3%
Vị trí di căn	Di căn gan	64,1%
	Di căn phổi	17,9%
	Di căn phúc mạc	25,6%
	Di căn hạch sau phúc mạc	30,8%
Mô bệnh học	UTBM tuyến biệt hóa vừa	66,7%
	UTBM tuyến chế nhày	33,3%
Đột biến gen	Đột biến KRAS	35,9%
	Đột biến NRAS	0
	Không đột biến KRAS/NRAS	64,1%

- Ung thư biểu mô tuyến chế nhày có tỷ lệ di căn phúc mạc cao hơn các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa.

- 33,3% số bệnh nhân trước điều trị có nồng độ CEA lớn hơn 20 ng/ml.
- Không tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen KRAS và vị trí khối u cũng như thể mô bệnh học.

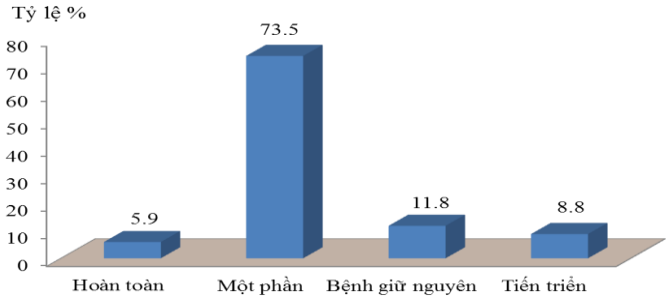
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ FOLFOXIRI



Biểu đồ 3.1: Phân bố mức độ đáp ứng sau 3 chu kỳ

Nhận xét:

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



Biểu đồ 3.2: Phân bố mức độ đáp ứng sau 6 chu kỳ

Nhận xét:

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

Bảng 3.2: Các yếu tố tiên lượng đáp ứng sau 3 chu kỳ

Yếu tố	Đáp ứng	Không đáp ứng	P
Liều dùng ≥90%			< 0,05
Liều dùng < 90%			
UTBM tuyến	25	1	0,011
UTBM chế nhày	8	5	
Có đột biến KRAS	10	4	0,196
Không đột biến KRAS	22	3	

Nhận xét: Phần trăm liều dùng hóa chất và loại mô bệnh học là yếu tố tiên lượng đáp ứng sau 3 chu kỳ. Không tìm thấy mối liên quan giữa mức độ đáp ứng sau 3 chu kỳ điều trị với tình trạng đột biến gen KRAS.

Bảng 3.3: Các yếu tố tiên lượng đáp ứng sau 6 chu kỳ

Yếu tố	Đáp ứng	Không đáp ứng	P
Liều dùng ≥90%			< 0,05
Liều dùng < 90%			
UTBM tuyến	23	2	0,024
UTBM chế nhày	4	5	
Có đột biến KRAS	10	3	0,778
Không đột biến KRAS	17	4	

Nhận xét: Phần trăm liều dùng hóa chất và loại mô bệnh học là yếu tố tiên lượng đáp ứng sau 6 chu kỳ. Không tìm thấy mối liên quan giữa mức độ đáp ứng sau 6 chu kỳ điều trị với tình trạng đột biến gen KRAS.

Biểu đồ 3.4: Sống thêm bệnh không tiến triển

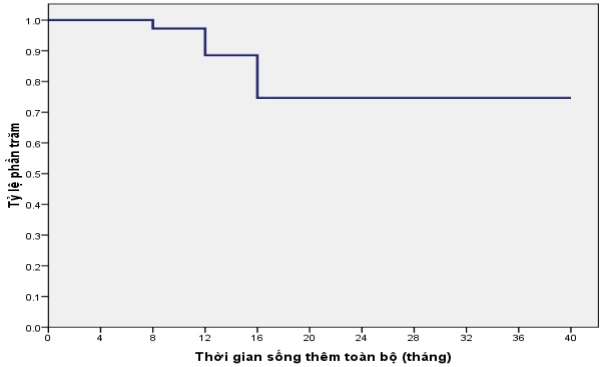
Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển bệnh trung bình là 13,37 ± 9 tháng.

Bảng 3.4: Các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Yếu tố	Tiến triển	Chưa tiến triển	P
Liều dùng ≥90%	11	23	
Liều dùng < 90%	4	1	0,005
UTBM tuyến	8	18	0,012
UTBM chế nhày	7	6	
Albumin > 30	12	24	
Albumin<30	3	0	0,036
Đáp ứng hoàn toàn sau 3 chu kỳ	0	2	
Đáp ứng một phần sau 3 chu kỳ	11	19	
Bệnh giữ nguyên sau 3 chu kỳ	2	3	<
Bệnh tiến triển sau 3 chu kỳ	2	0	0,001
PS 0	2	6	
PS 1	13	18	0,03
Không sút cân	3	19	
Sút ≥ 5% trọng lượng cơ thể	12	5	0,023
Tổng số tổn thương đích ≥ 5	13	13	
Tổng số tổn thương đích < 5	2	11	0,043
Không di căn phúc mạc	8	21	
Có di căn phúc mạc	7	3	0,015
Có đột biến KRAS			
Không đột biến KRAS			0,782

Nhận xét: Phần trăm liều hóa chất, loại mô bệnh học, nồng độ Albumin huyết thanh trước điều trị, mức độ đáp ứng sau 3 chu kỳ, toàn trạng bệnh nhân, tình trạng sút trên 5% trọng lượng cơ thể, tổng số tổn thương đích trước điều trị, tình trạng di căn phúc mạc là các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Không tìm thấy mối

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



Biểu đồ 3.5: Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 90% và 76%.

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

Bảng 3.5: Độc tính hệ tạo huyết

	Độ 0 (%)	Độ 1/2 (%)	Độ 3/4 (%)	Tổng
Hạ bạch cầu hạt	51,1	25,5	23,4	100
Hạ tiểu cầu	96,8	3,2	0	100
Thiếu máu	91,7	8,3	0	100

Nhận xét:

Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt nói chung là 48,9%, trong đó chủ yếu là hạ độ 1, độ 2 (25,5%), hạ độ 3 và hạ độ 4 chiếm tỷ lệ thấp 14,1% và 9,3%. Hạ tiểu cầu và thiếu máu trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ rất thấp lần lượt là 3,2%, tất cả đều là hạ tiểu cầu độ 1 và 8,3%, chủ yếu là thiếu máu độ 1.

Bảng 3.6: Độc tính ngoài hệ tạo huyết

	Độ 0	Độ 1/2 (%)	Độ 3/4 (%)	Tổng
Nôn	81,7	18,3	0	100
Tiêu chảy	93,1	6,9	0	100
Viêm miệng	96,57	3,63	0	100
Độc tính gan	47,5	52,5	0	100

Độc tính thận	96,9	4,1	0	100
Độc tính thần kinh	95	5	0	100

Nhận xét:

Độc tính nôn do hóa chất trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ 18,3%, tất cả đều là nôn độ 1 và độ 2. Tiêu chảy trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ 6,9% tất cả đều là tiêu chảy độ 1 và độ 2. Độc tính viêm miệng chiếm tỷ lệ rất thấp 3,63%, tất cả đều là độ 1. Độc tính gan do điều trị hóa chất chiếm tỷ lệ 52,5%, đa phần là độc tính độ 1. Độc tính thận chiếm tỷ lệ rất thấp 4,1%, tất cả đều là độc tính độ 1. Độc tính thần kinh chiếm tỷ lệ thấp 5%, tất cả đều là độ 1.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

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

4.1.1. Tuổi, giới

Quần thể nghiên cứu của chúng tôi có số lượng bệnh nhân ở lứa tuổi từ 40 - 65 chiếm tỷ lệ cao nhất (67%), lứa tuổi dưới 40 chiếm tỷ lệ thấp nhất (20,5%). Tỷ lệ bệnh nhân từ 40-65 tuổi cũng tương tự với quần thể nghiên cứu của Vi Trần Doanh (2005) là 55,7%, của Nguyễn Văn Hiếu (2016) là 50,6%. Tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 66,7% nhiều hơn so với số bệnh nhân nữ là 33,3%; tỷ lệ nam /nữ là 2/1. Tỷ lệ nam /nữ này cao hơn so với tỷ lệ của một số tác giả khác như của Nguyễn Văn Hiếu là 1,33, của Nguyễn Thu Hương là 1,43 nhưng tương đồng với kết quả của Nguyễn Thị Hằng là 1,89.

4.1.3. Lý do vào viện:

Đau bụng là lí do vào viện hay gặp nhất (61,5%). Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hiếu cũng có 50,6% số bệnh nhân đau bụng. Nghiên cứu của Trần Thắng cũng có đến 81,7% số trường hợp đi khám do đau bụng.

4.1.5. Triệu chứng cơ năng:

- *Đại tiện phân có máu:* gặp ở 25,6% số bệnh nhân nghiên cứu. Tỷ lệ triệu chứng này của chúng tôi tương đương với tác giả Nguyễn Thị Hằng nghiên cứu 42 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn có 27,6% ỉa máu.

- *Dấu hiệu phân nhầy mũi* : gặp trong 12,8% số bệnh nhân nghiên

cứu. Triệu chứng này cũng có thể báo hiệu ung thư, xuất hiện ở 6-29% bệnh nhân ung thư đại trực tràng.

- *Rối loạn lưu thông ruột*: là biểu hiện của 30,8% số bệnh nhân nghiên cứu. Nghiên cứu của các tác giả trong nước cũng có dấu hiệu rối loạn lưu thông ruột tương đối phổ biến.Tỷ lệ này của Nguyễn Văn Hiếu là 61,9% và của Nguyễn Thị Hằng là 51,8%.

4.1.6. Triệu chứng toàn thân:

- *Thiếu máu:* Triệu chứng này xuất hiện với tỷ lệ 46,2% số bệnh nhân nghiên cứu. Thiếu máu cũng là dấu hiệu thường gặp trong nghiên cứu của các tác giả khác: Nguyễn Văn Hiếu 32,4%. Nguyễn Thị Hằng: thiếu máu (33,3%).

- *Toàn trạng chung (PS:* Performation status) Có 17,9% số bệnh nhân toàn trạng PS0 và 82,1% toàn trạng PS1. Không có bệnh nhân nào PS 2.Sự phân bố toàn trạng chung của các tác giả khác là tương tự và lần lượt là: Nguyễn Văn Hiếu: có 97,1% số bệnh nhân toàn trạng PS 0-1. Nguyễn Thu Hương: có 79,4% số bệnh nhân có thể trạng (PS) 0-1, 20,6% có PS 2.

- *Gầy sút cân:* Gầy sút cân gặp ở 46,2% số bệnh nhân nghiên cứu. Gầy sút cũng là dấu hiệu thường gặp ở các tác giả khác. Nguyễn Quang Thái có tỷ lệ gầy sút cân 63,35% , Vi Trần Doanh 37,5%.

4.1.7. Triệu chứng thực thể:

- *Tắc ruột:* Xuất hiện 43,6% trong quần thể nghiên cứu. Các tác giả trong nước cũng có tỷ lệ tắc ruột tương đương với chúng tôi: Nguyễn Thị Hằng: 51,9%. Vi Trần Doanh: 36,7%.

- *Sờ thấy u bụng*: Có 15,4% bệnh nhân sờ thấy u bụng. Nguyễn Thị Hằng: sờ thấy u (33,3%) là triệu chứng thực thể hay gặp nhất của ung thư đại tràng.

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

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

- *Vị trí di căn xa của UTĐT di căn:* Nhiều tác giả đều có chung nhận định là tỷ lệ di căn gan cao hơn nhiều so với các vị trí khác. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hiếu có 70% di căn gan; 32,7% di căn phúc mạc, 10,9% di căn mạc nối lớn. Các vị trí di căn thường gặp theo thứ tự: gan

(64,1%), hạch sau phúc mạc (30,8%), phúc mạc (25,6%), phổi (17,9%), buồng trứng (2,6%).

- *Đặc điểm u trên nội soi đại tràng:* Tỷ lệ bệnh nhân có kích thước u chiếm toàn bộ chu vi lòng ruột chiếm tỷ lệ cao nhất với 86,36%. Nguyễn Văn Hiếu có tỷ lệ u chiếm toàn bộ lòng ruột là 75,8%.

- *Mức xâm lấn thành ruột:* Chúng tôi nhận thấy trên những bệnh nhân UTĐT giai đoạn IV, giai đoạn của khối u cũng thường muộn với tỷ lệ T4 chiếm cao nhất (89,7%). Nguyễn Văn Hiếu cũng ghi nhận tỷ lệ T4 là cao nhất (51,8%).

- *Thể mô bệnh học:* Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô tuyến là thể hay gặp nhất (66,67%) sau đó đến ung thư biểu mô tuyến nhày (33,33%). Số liệu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của các tác giả khác. Theo Nguyễn Văn Hiếu, 79,6% là ung thư biểu mô tuyến; 17,3% ung thư biểu mô chế nhày.

- *Tình trạng đột biến gen KRAS và NRAS:* Tỷ lệ đột biến gen KRAS của chúng tôi là 35,9%, chưa phát hiện bệnh nhân nào có đột biến gen NRAS. Tỷ lệ này phù hợp với tình hình đột biến được báo cáo trong y văn, với 30-50% bệnh nhân ung thư đại trực tràng có đột biến KRAS và chỉ một tỷ lệ nhỏ, dưới 10%, có đột biến NRAS.

- *Tình trạng đột biến gen KRAS và một số đặc điểm bệnh học*

Trong nghiên cứu này chúng tôi không quan sát thấy mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen KRAS với vị trí khối u. Samowitz là tác giả đầu tiên nêu lên mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen KRAS với vị trí trái phải của khối u. Nhiều nghiên cứu khác phủ nhận sự phụ thuộc của tình trạng đột biến gen KRAS vào vị trí trái phải của khối u.Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Andreyev và nghiên cứu của Feng lại khẳng định sự độc lập của tình trạng đột biến gen KRAS với vị trí trái phải của khối u đại tràng qua một nghiên cứu 3439 bệnh nhân.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen và các thể mô bệnh học. Mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen và mô bệnh học được nêu lên lần đầu tiên bởi Banza trong một nghiên cứu công bố năm 2002. Tuy nhiên, Nghiên cứu tác giả Huang năm 2013 và tác giả Morris năm 2014, tác giả Hu năm 2016 không tìm được mối liên hệ này

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

4.2.1. Tỷ lệ đáp ứng

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

Tỷ lệ đáp ứng của nghiên cứu này cao hơn của Nguyễn Thu Hương, (FOLFOX4 có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 41,2%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 76,5%), cao hơn của Trần Xuân Vĩnh (FOLFIRI có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 12,6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 59,8%) và cao hơn của Nguyễn Văn Tú (XELOX có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 46,9%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 77%)

Tỷ lệ đáp ứng của nghiên cứu này tương đương với các nghiên cứu sử dụng các thuốc kháng tăng sinh mạch. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hiếu (Avastin-FOLFOX có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 57,1%), nghiên cứu TREE (phác đồ FOLFOX, bFOL, CapeOx có kết hợp thêm Bevacizumab cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tương ứng là 52%, 39%, 46%). Tỷ lệ đáp ứng của nghiên cứu này tương đương với các nghiên cứu sử dụng các thuốc kháng EGFR. Nghiên cứu CRYSTAL (phác đồ Cetuximab-FOLFIRI có tỷ lệ đáp ứng là 57%). Nghiên cứu OPUS (phác đồ Cetuximab-FOLFOX4 cho tỷ lệ đáp ứng là 61%). Nghiên cứu PRIME (phác đồ Panitumumab-FOLFOX4 cho tỷ lệ đáp ứng là 55%)

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

Tỷ lệ đáp ứng của nghiên cứu này tương đương với các nghiên cứu nước ngoài sử dụng phác đồ tương tự. Nghiên cứu của Falcone năm 2002, có 11,9% đáp ứng hoàn toàn 59,5% đáp ứng một phần, tỉ lệ đáp ứng chung là 71,9%. Nghiên cứu của Souglakos năm 2002 có 6,5% đáp ứng hoàn toàn, 51,6% đáp ứng một phần, tỉ lệ đáp ứng chung là 58,1%

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

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

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 13 bệnh nhân ung thư biểu mô chế nhày sau 3 chu kỳ điều trị có 5 bệnh nhân không đáp ứng (38,46%) cao hơn nhiều so với tỷ lệ này ở nhóm ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa (3,84%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p=0,011. Sau 6 chu kỳ điều trị, trong số 9 bệnh nhân ung thư biểu mô chế nhày, không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn, chỉ có 4 bệnh nhân đáp ứng một phần (44,44%), 3 bệnh nhân bệnh giữ nguyên (33,33%), tỷ lệ kiểm soát bệnh là 22,22%. Các giá trị này thấp hơn so với các giá trị tương ứng của nhóm ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa 8%-84%-4%-96% với p<0,05.

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổn thương di căn gan đáp ứng rất tốt với hóa chất, kích thước trung bình của tổn thương di căn gan trước điều trị là 66,84 ± 60,88 giảm đáng kể sau 3 chu kỳ còn 36,16 ± 31,43 và sau 6 chu kỳ còn 33,58 ± 28,14, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổn thương phúc mạc giảm đáng kể sau 3 chu kỳ điều trị. Tuy nhiên , sau 6 chu kỳ điều trị thì kích thước này lại có xu hướng tăng lên tới mức tương đương như trước khi điều trị

Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và đột biến gen KRAS

Chúng tôi không tìm được mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen KRAS với đáp ứng điều trị phác đồ FOLFOXIRI. Chúng tôi cũng không tìm được mối liên quan giữa hai dạng đột biến của gen KRAS trên codon 12 và codon 13 với mức độ đáp ứng điều trị sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ. Phần lớn các nghiên cứu cũng không xác định được giá trị tiên đoán đáp ứng của đột biến gen KRAS với các phác đồ không có thuốc kháng EGFR.

4.2.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

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

So với các nghiên cứu nước ngoài sử dụng phác đồ tương tự, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của chúng tôi là tương đương. Nghiên cứu Falcone, năm 2002, có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 10,4 tháng. Nghiên cứu của Souglakos có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 13 tháng.

Tham khảo các phác đồ hai thuốc kết hợp thuốc điều trị sinh học, chúng tôi nhận thấy rằng phác đồ FOLFOXIRI tuy có giá thành thấp hơn nhưng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tương đương. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hiếu (phác đồ FOLFOX-Avastin có thời gian sống bệnh không tiến triển là 6,9 ± 4,8 tháng). Nghiên cứu pha 2 TREE-2 (phác đồ Bevacizumab kết hợp hóa trị phác đồ có Oxaliplatin và FU cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 8,3-10,3 tháng). Nghiên cứu NO16966 (phác đồ Bevacizumab- XELOX có thời gian sống thêm không tiến triển bệnh là 10,8 tháng). Nghiên cứu CRYSTAL (phác đồ FOLFIRI- Cetuximab có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 9,9 tháng). Nghiên cứu OPUS (phác đồ Cetuximab-FOLFOX4 cho thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 7,7 tháng). Nghiên cứu PRIME (phác đồ Panitumumab-FOLFOX4 cho thời gian sống thêm bệnh không tiến triển 9,6 tháng)

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm được dùng ≥ 90% liều hóa chất so với liều tiêu chuẩn có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài hơn đáng để nhóm dùng < 90% liều, p=0,005.

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

Trong nghiên cứu này, 13 bệnh nhân ung thư biểu mô chế nhày có 7 trường hợp (53,84%) bệnh tiến triển tại thời điểm theo dõi 36 tháng. Tỷ lệ này cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến (30,76%), p<0,05.

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

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

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

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

Trong khuôn khổ của đề tài này, chúng tôi tìm thấy mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và mức độ đáp ứng sau 3 chu kỳ. Tuy nhiên, chúng tôi chưa tìm thấy mối liên hệ này ở thời điểm sau 6 chu kỳ điều trị.

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

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

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

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

Mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tổng số lượng tổn thương đích trước điều trị

Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh tiến triển của nhóm có trên 5 tổn thương đích trước điều trịlà 50% cao hơn đáng kể so với 15,38% của nhóm có dưới 5 tổn thương đích trước điều trị, p< 0,05.

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

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

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

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

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

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

Thời gian sống thêm toàn bộ

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 90% và 76%.

Hai nghiên cứu pha II của Falcone và Souglakos, năm 2002, trên 39 và 31 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV bằng phác đồ FOLFOXIRI có tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng lần lượt là 96,7% và 89% . Hai nghiên cứu pha III của Falcone, năm 2007, trên 244 bệnh nhân của tác giả Azmy, năm 2012, trên 60 bệnh nhân có tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 82% và 65%. Sau khi tham khảo các nghiên cứu nước ngoài với phác đồ tương tự, thời gian sống thêm toàn bộ của nghiên cứu chúng tôi là tương đương.

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

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hiếu trên 34 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn bằng phác đồ FOLFOX-Avastin có tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 67% và 54%. Nghiên cứu pha 2 TREE-2 đánh giá hiệu quả Bevacizumab kết hợp hóa trị phác đồ có Oxaliplatin và FU cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ của nhóm sử dụng Bevacizumab là tại 12 tháng là 88%. Nghiên cứu CRYSTAL, 1198 bệnh nhân UTĐT được điều trị ngay bước 1 bằng FOLFIRI kết hợp hoặc không với Cetuximab, nhóm không đột biến gen KRAS, Cetuximab mang lại tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 83% và 51%. Khi kết hợp Panitumumab với FOLFOX4 ngay bước 1 trong nghiên cứu PRIME đã cải thiện tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 81% và 53%. Sau khi tham khảo các phác đồ hai thuốc kết hợp thuốc điều trị sinh học, quần thể nghiên cứu của chúng tôi có thời gian sống thêm toàn bộ không thấp hơn các nghiên cứu này. Một lần nữa, phác đồ FOLFOXIRI tuy có giá thành thấp hơn nhưng thời gian sống thêm toàn bộ không thua kém khi dùng các thuốc điều trị sinh học.

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

4.2.3.1. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học

a. Hạ bạch cầu hạt

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

Hạ bạch cầu hạt cũng là một trong những độc tính có tỷ lệ cao nhất ở các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài. Falcone (2002): 14% số bệnh nhân có ít nhất một lần sốt do hạ bạch cầu hạt.Souglakos (2002): Hạ bạch cầu hạt độ 3, độ 4 xảy ra ở 14 bệnh nhân (45%), hai bệnh nhân có sốt (6%). So với các tác giả nước ngoài, tỷ lệ hạ bạch cầu hạt của chúng tôi có phần thấp hơn. Ngoài lý do tuyển chọn bệnh nhân kỹ, phát hiện và loại trừ các trường hợp chống chỉ định của thuốc, còn có quá trình theo dõi bệnh nhân sát sao.

b. Thiếu máu và hạ tiểu cầu

Tỷ lệ thiếu máu và hạ tiểu cầu trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 8,3% và 3,2%. Đa phần là thiếu máu độ 1 (6,0%) và tất cả là hạ tiểu cầu độ 1. Tỷ lệ thiếu máu độ 2 chiếm tỷ lệ rất thấp 2,3% . Không có mức độ 3, độ 4 của các tác dụng không mong muốn này. Tỷ lệ thiếu máu và hạ tiểu cầu của các tác giả nước ngoài cũng rất thấp (dưới 10%).

4.2.3.2. Tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa

a. Nôn, buồn nôn

Có 41/219 (18,3%) lần truyền gây nôn cho bệnh nhân. Trong đó không có bệnh nhân nào nôn độ 3, độ 4. Tỷ lệ độc tính này có phần thấp hơn so với nghiên cứu của Falcone , trong đó tỷ lệ nôn độ 1 là 60%, độ 2 là 53%, độ 3: 13%. Chúng tôi thường bổ sung thuốc giải lo âu (Diazepam) cho những bệnh nhân có tiền sử nôn nhiều ở đợt truyền trước. Ngoài sử dụng nhóm thuốc kháng 5-HT3 để chống nôn, chúng tôi còn phối hợp thêm 2 nhóm khác một cách thường quy: Corticoid (dexamethasone) có cơ chế chống nôn trên thần kinh trung ương, Primperan có cơ chế chống nôn vì ức chế thụ thể D4. Những trường hợp nôn nặng (độ 3) còn được bổ sung Haloperidol, là một thuốc ức chế thụ thể chất P ở vùng CTZ (chemo-trigger zone).

b. Tiêu chảy

Tỷ lệ tiêu chảy của nhóm nghiên cứu là 6,9%. Hầu hết các bệnh nhân đều xuất hiện tiêu chảy muộn (sau 24 h truyền hóa chất). Trong đó không có tiêu chảy độ 3 và độ 4. Tỷ lệ tiêu chảy của chúng tôi có phần thấp hơn các tác giả nước ngoài. Nghiên cứu của Souglakos trên 31 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV với phác đồ tương tự, tiêu chảy độ 3, độ 4 được quan sát thấy ở 10 trường hợp (32%). Tỷ lệ tiêu chảy độ 3, độ 4 của Falcone là 20%, tỷ lệ này không khác biệt với nhóm sử dụng phác đồ FOLFIRI.

c. Viêm miệng

Chỉ có 3,63% bệnh nhân có độc tính viêm miệng trong nghiên cứu này và tất cả đều là độ 1.

4.2.3.3. Độc tính thần kinh

Độc tính thần kinh gặp trong 5% các trường hợp, nhưng tất cả đều dừng lại ở độ 1. Đây là tác dụng phụ của Oxaliplatin. Tuy nhiên, đa phần các trường hợp đều cải thiện khi được bổ sung Magne, Calci và hồi phục dần sau khi ngừng điều trị hóa chất.

4.2.3.4. Độc tính trên gan, thận:

Có 52,5% bệnh nhân có độc tính trên gan, trong đó đa phần là độc tính độ 1 (50%), độc tính độ 2 chỉ chiếm 2,5%. Độc tính gan trong nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng đa phần là độ 1, tỷ lệ độc tính độ 2 rất thấp.

Chúng tôi ghi nhận 4,1% số bệnh nhân có độc tính thận và tất cả đều là độ 1. Tỷ lệ độc tính này của các tác giả nước ngoài cũng đều rất thấp (dưới 5%).

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư đại tràng di căn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn.

- Tỷ lệ nam/nữ: 2/1. Lứa tuổi 40-65 là thường gặp nhất 66,67%.
- Đau bụng là lý do đi khám thường gặp nhất 61,5%. Ba triệu chứng cơ năng phổ biến nhất là: đau bụng, ỉa máu và ỉa lỏng lần lượt chiếm tỷ lệ 74,4%; 25,6% và 23,1%.
- Có 46,2% có thiếu máu tại thời điểm chẩn đoán. Toàn trạng PS-1 chiếm tỷ lệ cao nhất 82,1%. Có 46,2% sút cân trên 5% trọng lượng cơ thể.
- Tắc ruột là triệu chứng thực thể thường gặp nhất 43,6%.
- Trên các xét nghiệm cận lâm sàng: ung thư đại tràng Sigma là vị trí u nguyên phát có tần suất cao nhất 41%. Hầu hết u nguyên phát ở giai đoạn T4: 89,7%. Đa phần u nguyên phát chiếm toàn bộ chu vi lòng ruột 86,3% và hầu hết là u dạng sùi 72,7%.
- Di căn gan chiếm tỷ lệ cao nhất 64,1%.
- Về mô bệnh học, ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 66,7%. Ung thư biểu mô tuyến chế nhày có tỷ lệ di căn phúc mạc cao hơn các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa.
- 33,3% số bệnh nhân trước điều trị có nồng độ CEA lớn hơn 20 ng/ml.
- Tỷ lệ đột biến gen KRAS là 35,9%. Chưa phát hiện trường hợp nào có đột biến gen NRAS.

- Không tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen KRAS và vị trí khối u cũng như thể mô bệnh học.

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

- Sau 3 chu kỳ điều trị, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần và bệnh giữ nguyên lần lượt là 5,1%; 76,9% và 12,8%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 94,9%. Sau 6 chu kỳ điều trị các tỷ lệ này lần lượt là 5,9%; 73,5% ; 11,8% và 91,2%. Các tổn thương di căn gan đáp ứng điều trị tốt nhất.

- Phẫu thuật liều hóa chất, loại mô bệnh học là yếu tố tiên lượng đáp ứng sau 3 chu kỳ và cả sau 6 chu kỳ. Không tìm thấy mối liên quan giữa mức độ đáp ứng sau 3 chu kỳ, 6 chu kỳ điều trị với tình trạng đột biến gen KRAS.

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình của quần thể nghiên cứu là 13,37 ± 9 tháng. Phẫu thuật liều hóa chất, loại mô bệnh học, nồng độ Albumin huyết thanh trước điều trị, mức độ đáp ứng sau 3 chu kỳ, toàn trạng bệnh nhân, tình trạng sút trên 5% trọng lượng cơ thể, tổng số tổn thương đích trước điều trị, tình trạng di căn phúc mạc là các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Không tìm thấy mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tình trạng đột biến gen KRAS. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 90% và 76%.

- Hạ bạch cầu hạt là tác dụng không mong muốn cần lưu tâm nhất, chiếm 48,9%. Nhưng chủ yếu là độ 1 và độ 2. Không có bệnh nhân nào hạ bạch cầu hạt có sốt.

- Độc tính gan do điều trị hóa chất hay gặp, chiếm 52,5%, nhưng đều là độ 1. Tỷ lệ nôn do điều trị hóa chất là 18,3%, không có nôn độ 3, độ 4. Các độc tính khác đều rất thấp và chỉ dừng ở mức độ 1.

KIẾN NGHỊ

Phác đồ FOLFOXIRI là một phác đồ có hiệu quả cao thể hiện bằng tăng tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và có các tác dụng không mong muốn ở mức chấp nhận được khi điều trị bước 1 ung thư đại tràng di căn. Phác đồ có thể áp dụng rộng rãi tại các cơ sở điều trị bệnh nhân ung thư trên cả nước, đặc biệt là cho những bệnh nhân không có khả năng sử dụng các thuốc điều trị đích đắt tiền.

PART A: INTRODUCTION OF THE THESIS

1. Introduction

In the world, colorectal cancer is the third most common cancer in male and the second most common cancer in female. In VietNam, the disease is the fourth cancer in male, the sixth cancer in female and increasing recently. About 20-40% of the colon cancer patients had distant metastasis at the time of diagnose, those treatment outcome remains poor (5years survival is about 11%). The targetted therapy medications are still not affordable for majority of Vietnamese patients. So that, 3 cytotoxic drugs (5-Fluoro-Uracil, Oxaliplatin and Irinotecan) remain back-bone in the treatment of metastatic colon cancer.

According to one meta-analysis, the overall survival rate significantly correlated to the use of all 3 these drugs in the treatment time. If patients were give two drugs as the doublet in a line (FOLFOX/XELOX, FOLFIRI/XELIRI), not 100% of patients are treated with all 3 these drugs because some abandonned the following treatment lines. So, the trials that give all 3 drugs in a line (first-line) as triplet (FOLFOXIRI) were carried out and had primirily good outcome. In 2010, FOLFOXIRI were recommended in NCCN guideline.

In VietNam, FOLFOXIRI has been applied to treat patient since 2013. However, since then there was no clinical trial to evaluate the efficacy and the toxicity of this combination. Therefore, we carried out the work "**Research the treatment result of metastatic colon cancer patients treated by FOLFOXIRI**" with two end-points:

1. *Comment somes clinico-pathology features of metastatic colon cancer patients whose disease was not radically resectable.*
2. *Evaluate the treatment result and toxicity of FOLFOXIRI in these patients.*

2. THE NECESSARINESS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF THESIS

Colon cancer with metastase in the diagnose time account for one significant rate and has a increasing trend. The treatment result of this patient group rests modest. The biological therapeutic treatment is still expensive for major part of Vietnamese patients. So that, research on a new affordable and efficacious chemotherapy combination for these patients is extremely necessary in our country.

3.THE NEW CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

The thesis featured the clinico-pathological picture of the metastatic colon cancer patients whose disease was not radically resectable as well as the KRAS, NRAS mutation characters of this patient group.

The thesis indicated also the response rate, the disease control rate, the predictive factors for response rate as well as the progression free survival (PFS), the survival predictive factors and the overal survival (OS) of these patient treated by FOLFOXIRI. At last, this thesis mentioned the toxicity of this chemotherapy combination.

4. THE STRUCTURE OF THE THESIS

The thesis contains 152 pages, including: Introduction (2 pages)

The overview (34 pages)

The patients and method (18 pages)

The results (44 pages)

The discussion (51pages)

The concludion (2 pages)

The motion (1 pages)

The thesis has 38 tables, 28 charts, 1 diaphragm, 10 pictures, 2 appendixes and 148 references (in Vietnamese and in Enghlish).

PART B: THE CONTENT OF THESIS
CHAPTER I: THE OVERVIEW

1.2. DIAGNOSE OF METASTATIC COLON CANCER

1.2.1.Positive diagnose:

Signs:

Hematochezia, changes in bowel habit, abdominal pain, subacute bowel obstruction (Koenig syndrome) in right colon cancer, acute bowel obstruction in left colon cancer, dysentery sydrome in Sigmoid colon cancer.

Family history:

At least 2 family members acquired colon cancer, one develops colon cancer before 45 years-old.

Symptoms:

Abdominal mass, hepatomegaly due to hepatic metastase, jaundice, ascite, left supraclavicular lymph node. Digital examination: rectal tumor in combination (rarely).

General status: deterioration in PS, cachexia, anemia.

Exams:

- *Colonoscopy and biopsy.*

- *Radiological exam:*

+ Abdominal echography: detect metastase in liver, ovray,..

+ Abdominal x-quang: indicate in bowel obstruction

+ Chest x-ray: detect lung metastase.

+ CT-scanner: more sensitive than echography and chest x-ray in detection of metastase.

+ PET/CT: more sensitive than CT-scanner but remains expensive.

Biological exams:

+ CEA: indicated in follow-up, detect the recurrence and evaluate response to the treatment.

Biology molecular test

+RAS mutation test: KRAS mutation accounts for about 30%-50% of colorectal cancer patient while NRAS does 6%. KRAS, NRAS was predictive factors for response to Anti-EGFR therapy (Cetuximab/Panitumumab). Some others mutation test like BRAF, MMR, DDC,... are on the way of research.

1.4. TECHNIQUES OF KRAS/NRAS MUTATION TEST

1.4.1. Sequencing: is the basic technique but low sensitivity and waste of time.

1.4.2. Technique of Scopions amplification refractory mutation system (Scopions ARMS): expensive and detect only some intentionally designed mutations but very rapid and highly sensitive (up to 1%).

1.5. METASTATIC COLON CANCER TREATMENT

1.5.1. Surgery: metastatic colon cancer patients were divided into 3 groups : initially radical resectable (5-year survival : 20%) , potentially radical resectable if response to treatment and never radical resectable (5-year survival :5%).

1.5.2. Radiation: indicated for pain control: ie bone metastase,...

1.5.3. Local intervention techniques: Radio frequency, ethanol injection, arterial chemotherapy, radioactive microsphere embolisme

1.5.4.Chemotherapy for metastatic colon cancer

1.5.4.1. The main cytotocic drugs for metastatic colon cancer

Fluorouracil (5 FU): in the antimetabolite class, half-life is about 10 minutes, active in the phase S, inhibits Thymidylate Synthase, in sequence to inhibit the synthase of Thymine. Side effects are granulopenia, diarrhea, oral cavity toxicity.

Calcium folinate : half-life is about 7 hours, synergistic action with 5FU to inhibit Thymidylate Synthase.

Oxaliplatin: Directly bind to DNA to cause mismatch repair mutation, in sequence to cause apotosis. Mechanism in synergy with 5FU. Elimination mainly in urine. Side effect : neurotoxicity, hypochromic microcytic anemia

Irinotecan: Inhition the DNA topoisomerase, in sequence inhibition the division of DNA and the mitose. It inhibits also the Cholinesterase (cause the acute cholinergic). Metabolism in liver, the active metabolite is SN-38. Main side effect: diarrhea.

1.5.4.2. The clinical trial milestones on metastatic colon cancer.

In 2004, N9741 trial: FOLFOX4 was approval in the first-line treatment of metastatic colon cancer in US.

A meta-analysis containing 7 trials showed that the overal survival significantly correlated to the treatment of all 3 drugs (5FU, Oxaliplatin, Irinotecan) in the treatment time.

2. Some recent progress in metastatic colon cancer treatment

*** Combination 3 drugs (FOLFOXIRI) in first line**

In two phase II trial of Souglasko and Falcone, FOLFOXIRI had response rate 58.1% and 69%, the progression free survival (PFS) were 11 and 10.4 months, overal survival 22.5 and 26.5 months, respectly.

In one phase III trial of Falcone (2007) on 244 patients and one of Azmy (2012): FOLFOXIRI had a better response rate in compare to FOLFIRI (66% vs 41%, p = 0,0002 and 60% vs 33%, p= 0.007, respectly), longer PFS (9.8 vs 6.9 months, p = 0,0006 and 10 months vs 7.5 months, p=0,0099) and overal survival (22.6 vs 16.7 months, p = 0,032 and 22.6 months vs 16.7 months, p= 0,032).

*** Targeted therapy:**

- ***Bevacizumab*:** In 2004, Avastin-FOLFOX was approved for first-line metastatic colorectal cancer.

- *Cetuximab and Panitumumab*: Cetuximab and Panitumumab indicated to colorectal cancer patient with KRAS, NRAS wild-type (about 30-50% colorectal cancer).

*** Some recent clinical research on metastatic colon cancer in Viet Nam**

Research of Nguyen Thu Huong (2008) on 34 metastatic colorectal cancer patient treated by FOLFOX4 and one of Nguyen Van Tu (2015) on 64 metastatic colorectal cancer patients treated by XELOX had the response rate 41.2% and 46.9%, disease control rate 76.5% and 77%, respectly. Nguyen Van Hieu et al (2016) published the overal response rate of 34 metastatic colorectal cancer patients to Avastin-FOLFOX 57.1% and the PFS 6,9 ± 4,8 months.

CHAPTER 2: PATIENTS AND METHODS

2.1. PATIENTS

39 colon cancer patients with metastase at the diagnotic time, impossiblity of radical resection, adenocarcinoma, treated by at least 3 cylces of FOLFOXIRI in the first-line in the Oncology and Palliative Care Department, Ha Noi medical university hospital, from September 2013 to April 2017

2.2. METHOD:

2.2.1. Study design

Non controlled clinical trial, comparing two group in a before-after design.

2.2.2. Sample size:

Sample size formula

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

In which:

N: sample size

Z(1-α/2): Confidence interval. Seclect α = 0,05, we have

Z(1-α/2): 1,96. P: 1-year overal survival rate of the other trial on FOLFOXIRI, this rate range from 0,82 to 0,97. Select p mean = 0,89. d: desired precision, select d = 0,1

Application these values in the formula, n= 37 patients. In this trial we recruited 39 patients suitable for the inclusion creteria.

2.2.3. Trial process:

2.2.3.1. Determination of the clinicopathology features:

- To question patients and family members to record age, gender, duration of disease before admission, reasons for hospitalization, sign, general status.

- Examination of the symptoms.

- Indications and records of colonoscopy, chest scan, abdomen, albumin concentration at the time of diagnosis. Basic tests to prepare for an operation, KRAS and NRAS mutation.

- Patients undergoing primary tumor resection to avoid bowel obstruction, bleeding or perforation.

- In cases of emergency (bowel obstruction), clinical examination, thoraco-abdominal scan, albumin and basic blood tests before emergency surgery.

2.2.3.2. Chemotherapy with FOLFOXIRI regimen

Treatment of FOLFOXIRI regimen at first line with dosage:

Irinotecan: 165 mg / m2, intravenous infusion for 1 hour. Day 1, 15. **Oxaliplatin:** 85 mg / m2, intravenously for 2 hours Day 1, 15

Calcium folinate 200 mg / m2, intravenously for 2 hours Day 1, 15

5FU 3200 mg / m 2, intravenous infusion continuously for 48 hours Day 1, 2, 3, 15, 16, 17

Every 4 weeks. Each cycle has 2 infusion times, the first one is the first day, the second one is the 15th day**.**

2.2.3.3. Assess the toxicity of the regimen in each cycle and after 3 cycles, 6 cycles of treatment.

Performance status (PS), hematologic toxicity, non-hematologic toxicity

2.2.3.4. Evaluation of treatment response after 3 cycles, after 6 cycles of treatment:

According to RECIST creteria version 1.1 by Eisenhauer et al., 2009. Patients with progressive disease after 3 cycles or 6 cycles were changed to another regimen.

2.2.3.5. Patient monitoring after FOLFOXIRI treatment.

Patients with stable disease or partial response after 6 cycles are given the maintenance treatment with oral Capelitabine (Xeloda). Patients are examined before each cycle of maintenance treatment.

2.2.3.6. Evaluation of the progression free survival:

- Examination before each cycle of maintenance treatment, including:

Evaluation of drug side effects and disease stability.

2.2.3.7. Survival analysis

- Mean of the progression free survival.

Progression free survival analysis by:

+ Number of target metastatic lesions, pre-treatment albumin concentration, metastatic location, histology, CEA concentration before-after treatment, percentage of chemotherapy dosage, response rate, weight loss, bowel obstruction at the time of diagnosis, primary tumor location.

+ KRAS and NRAS gene mutations

- Overall survival

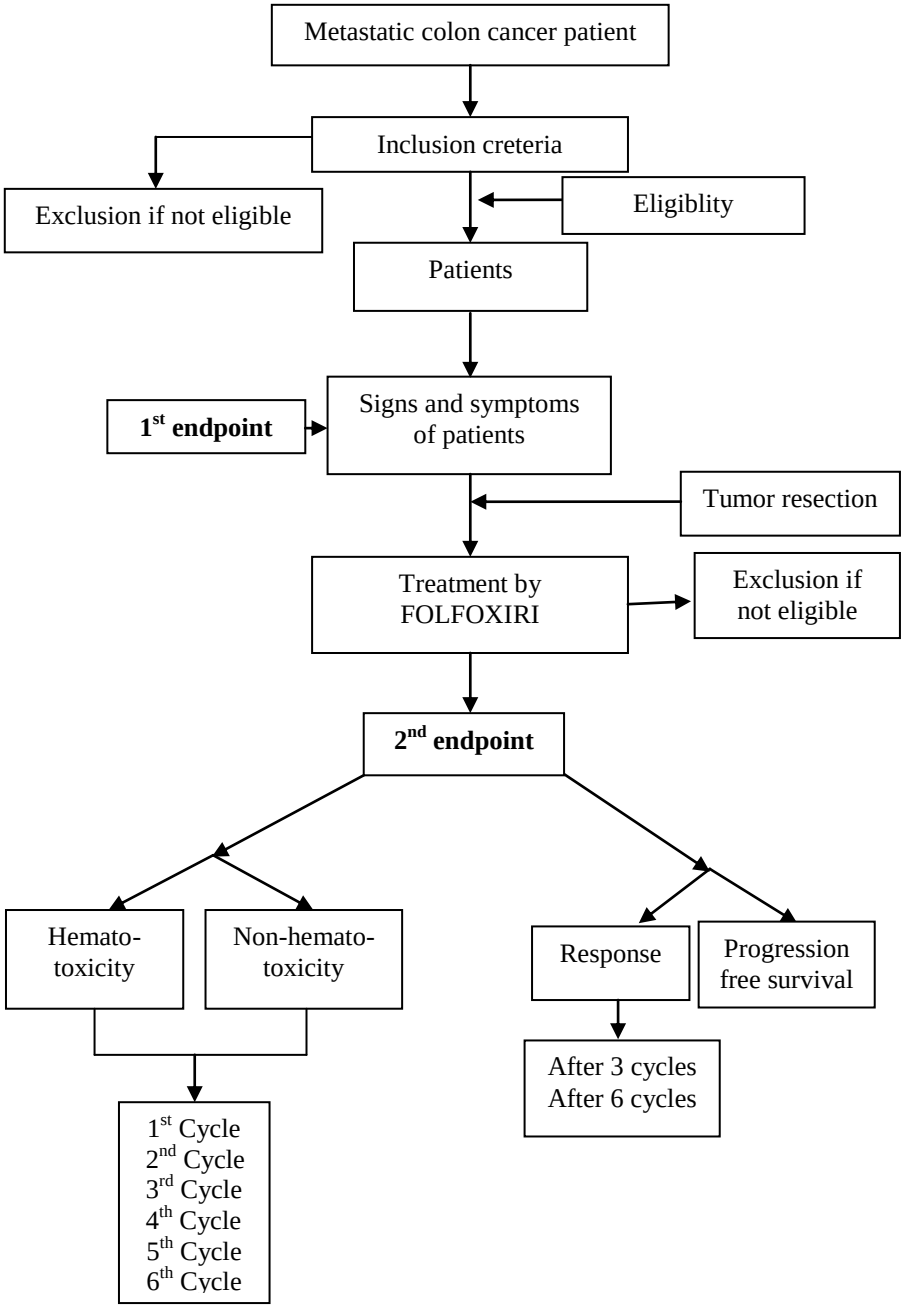
2.3. **DATA ANALYSIS**: using SPSS 16.0 software.

2.4. MEDICAL RESEARCH ETHICAL ISSUES

Patients recruited to the study will be explained in detail will be required to sign a volunteer card. All detailed information on the

patient's medical condition is encrypted and confidential. The patient has the right to withdraw from the study.

2.5. STUDY DIAGRAM



CHAPTER 3: RESULTS

3.1. SOMES CLINICO-PATHOLOGY FEATURES OF METASTATIC COLON CANCER PATIENTS WHOSE DISEASE WAS NOT RADICALLY RESECTABLE.

Gender	Male	66,7%
	Female	33,3%
Age	Under 40	20,5%
	45-60	66,7%
	Over 65	13,8%
Signs	Abdominal pain	74,4%
	Hematochezia	25,6%
	Diarrhea	23,1%
General status	Anemia	46,2%
	PS1	82,1%
	PS0	7,9%
Symptoms	Bowel obstruction	43,6%
	Papable abdominal mass	15,4%
Tumor location	Sigmoid colon	41%
	Hepatic flexure colon	17,9%
	Other location	41,1%
T-stage	T4	89,7%
	T3	10,3%
Metastatic site	Hepatic metastasis	64,1%
	Pulmonary metastasis	17,9%
	Peritoneal metastasis	25,6%
	Retroperitoneal lymph node	30,8%
Histopathology	Moderately differenciated adecarcinoma	66,7%
	Mucinous adenocarcinoma	33,3%
Mutation	KRAS mutation	35,9%
	NRAS mutation	0
	KRAS/NRAS wild type	64,1%

- Mucinous adenocarcinoma has higher rates of peritoneal metastases than patients with moderately differenciated adenocarcinoma.

- 33.3% of pre-treatment patients had CEA levels greater than 20 ng/ml.

- There is no correlation between KRAS gene mutation and tumor location as well as histopathology.

3.2. TREATMENT RESULTS OF FOLFOXIRI

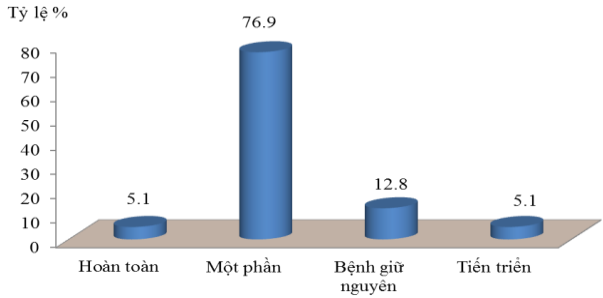


Chart 3.1: Response rate after 3 cycles

Comment:

We recorded 5.1% of patients who responded fully after 3 cycles and the majority of patients had partial response (76.9%); 5.1% of patients with progressed disease.

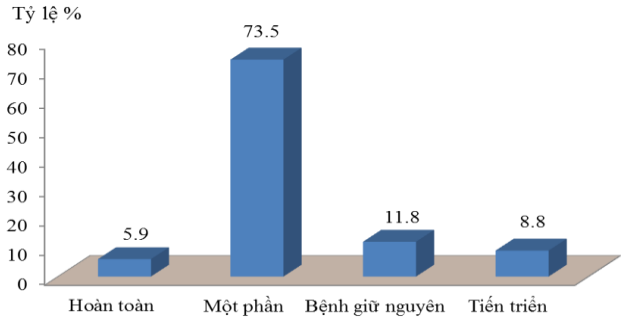


Chart 3.2: Response rate after 6 cycles

Comment:

We recorded 5.9% of patients responded completely after 6 cycles; 73.5% of the patients responded partially; 11.8% of patients whose disease stabel and 8.8% of patients progressed after 6 cycles.

Table 3.2: Predictive factors for response rate after 3 cycles

Factors	Response	Non-response	P
Dosage percentage ≥90%	32	2	< 0,05
Dosage percentage < 90%	0	5	
Moderately differenciated adenocarcinoma	25	1	0,011
Mucinous adenocarcinoma	8	5	
KRAS mutation	10	4	0,196
KRAS wildtype	22	3	

Comment: Percentage of chemotherapy dosage and histopathological type are prognostic factors of response rate after 3 cycles. No correlation was found between response rates after 3 cycles of treatment with KRAS mutation.

Table 3.3: Predictive factors for response rate after 6 cycles

Factors	Response	Non-response	P
Dosage percentage ≥90%	27	5	< 0,05
Dosage percentage < 90%	0	2	
Moderately differenciated adenocarcinoma	23	2	0,024
Mucinous adenocarcinoma	4	5	
KRAS mutation	10	3	0,778
KRAS wildtype	17	4	

Comment: Percentage of chemotherapy dosage and histopathological type are predictors of response after 6 cycles. No correlation was found between response rates after 6 cycles of treatment with KRAS mutation.

Chart 3.4: Progression free survival

Comment: Mean of progression free survival was 13,37 ± 9 months.

Table 3.4: Prognostic factors of progression free survival

Yếu tố	Progression	Non-progression	P
Dosage percentage ≥90%	11	23	
Dosage percentage < 90%	4	1	0,005
Moderately differenciated adenocarcinoma	8	18	0,012
Mucinous adenocarcinoma	7	6	
Albuminemia > 30	12	24	
Albuminemia <30	3	0	0,036
Complete response after 3 cycles	0	2	
Partial response after 3 cyles	11	19	<0,001
Disease stability after 3 cycles	2	3	
Disease progression after 3 cycles	2	0	
PS 0	2	6	
PS 1	13	18	0,03
No weight loss	3	19	
Weight loss ≥ 5% body mass	12	5	0,023
Number of target metastatic lesions ≥ 5	13	13	0,043
Number of target metastatic lesions < 5	2	11	
Non-peritoneal metastasis	8	21	
Peritoneal metastasis	7	3	0,015
KRAS mutation			
KRAS wildtype			0,782

Comments: Percentage of chemotheray dosage, histopathological type, serum albumin level before treatment, response level after 3 cycles, general status, 5% body weight loss, metastatic site, peritoneal metastatic status are factors that prognose the progression free survival.

No correlation was found between the free progression survival and KRAS mutation

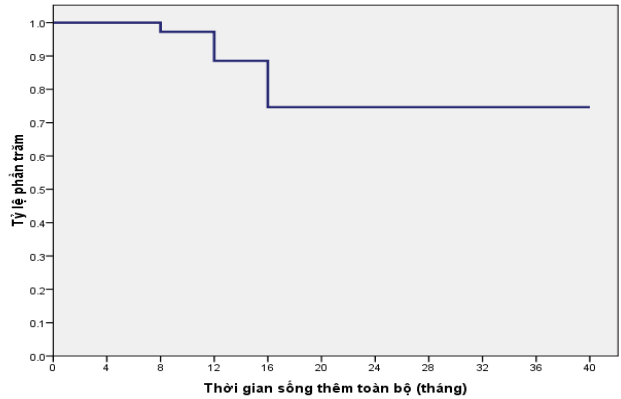


Chart 3.5: Overall survival

Comment:

12 month- survival and 24 month- survival was 90% and 76%.

3.3. SOMES SIDE EFFECTS OF FOLFOXIRI

Table 3.5: Hematotoxicity

	Grade 0 (%)	Grade 1/2 (%)	Grade 3/4 (%)	Sum
Granulopenia	51.1	25.5	23,4	100
Thrombocytopenia	96.8	3.2	0	100
Anemia	91.7	8.3	0	100

Comment:

The prevalence of granulocytopenia is 48.9%, of which grades 1, 2 (25.5%), grades 3 and 4 respectively occupy a low rate of 14.1% and 9.3%. Thrombocytopenia and anemia in the study were very low at 3.2%, all were low grade 1 and 8.3%, mainly grade 1.

Table 3.6: Non-Hematoxicity

	Grade 0	Grade 1/2 (%)	Grade 3/4 (%)	Sum
Vommiting	81.7	18.3	0	100
Diarrhea	93.1	6.9	0	100
Oral toxicity	96.57	3.63	0	100
Hepatotoxicity	47.5	52.5	0	100

Renotoxicity	96.9	4.1	0	100
Neurotoxicity	95	5	0	100

Comment:

Chemotherapy induced vomiting in the study was 18.3%, all of which was grade 1 and grade 2. Diarrhea in the study was 6.9% of all diarrhea grade 1 and 2. The oral toxicity was very low rate of 3.63%, all are grade 1. Liver toxicity due to chemotherapy accounts for 52.5%, most are grade 1. Renal toxicity was very low at 4.1%, all of which are at grade 1. Neurotoxicity accounts for a low rate of 5%, all at grade 1.

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. SOMES CLINICO-PATHOLOGICAL FEATURES OF METASTASTIC COLON CANCER PATIENT WHOSE DISEASE WAS NOT RADICALLY RESECTABLE

4.1.1. Age, gender

Our research population has the highest number of patients aged 40-65 (67%), age under 40 is the lowest age group (20.5%). The proportion of patients aged 40-65 is similar to that of Vi Tran Doanh (2005) of 55.7%, Nguyen Van Hieu (2016) of 50.6%. The proportion of male patients was 66.7% more than the number of female patients was 33.3%; Male / female ratio is 2/1. The ratio of male / female is higher than that of other authors such as Nguyen Van Hieu is 1.33, Nguyen Thu Huong is 1.43 but similar to Nguyen Thi Hang's result is 1.89..

4.1.3. Administration reasons:

Abdominal pain is the most common reason for hospitalization (61.5%). Research by Nguyen Van Hieu also has 50.6% of patients with abdominal pain. Tran Thang's study also found that 81.7% of cases were due to abdominal pain.

4.1.5. Signs:

- *Hematochezia*: occurred in 25.6% of patients studied. This proportion of our symptoms is equivalent to author Nguyen Thi Hang research 42 patients with metastatic colorectal cancer have 27.6% of blood diarrhea.

- *Bloody mucus stool*: found in 12.8% of patients studied. This symptom can also signal cancer, occurring in 6 to 29% of patients with colorectal cancer.

- *Bowel movement disorders*: is the expression of 30.8% of patients studied. Research by the authors in the country also show signs of bowel movement disorders are relatively common. This ratio of Nguyen Van Hieu is 61.9% and Nguyen Thi Hang's 51.8%.

4.1.6. General status:

- *Anemia*: This symptom occurred in 46.2% of patients studied. Anemia is also a common sign in the study of other authors: Nguyen Van Hieu 32.4%. Nguyen Thi Hang: anemia (33.3%).

- *PS*: Performation status There are 17.9% of PSO patients and 82.1% of full PS1 status. There are no patients. PS 2. The overall general distribution of other authors is similar and in turn is: Nguyen Van Hieu: 97.1% of patients with PS 0-1. Nguyen Thu Huong: 79.4% of patients with PS (PS) 0-1, 20.6% with PS 2.

- *Weight loss*: Weight loss occurred in 46.2% of the study population. Falls is also a common sign in other authors. Nguyen Quang Thai has a weight loss rate of 63.35%, Vi Tran Business 37.5%.

4.1.7. Symptoms:

- *Bowel obstruction*: Occurs 43.6% in the study population. Vietnamese authors also had the same rate of bowel obstruction as ours: Nguyen Thi Hang: 51.9%. Vi Tran Doanh: 36.7%.

- *Palpable abdominal mass*: 15.4% of patients had the palpable abdominal mass. Nguyen Thi Hang: palpable tumor (33.3%) is the most common symptom of colon cancer.

4.1.8. Paraclinical features of metastatic colon cancer patients whose disease was not radically resectable

- *Primary location of cancer*: Our study population had colorectal cancer accounting for the highest rate of 61.5%. Of those, sigmoid colon cancer was the highest (41%). The distribution of the primary tumor site of our study is similar to that of Nguyen Thi Hang: left colon cancer 54.8% of which sigmoid colon cancer accounts for 40.5%.

- *The distant metastatic sites*: Many authors agree that the rate of metastatic liver disease is much higher than in other places. Research by Nguyen Van Hieu has 70% liver metastases; 32.7% of peritoneal metastases, 10.9% of large metastases. Frequent metastases are liver: 64.1%, peritoneal lymph node (30.8%), peritoneum (25.6%), lung (17.9%), 2.6%).

- *Characteristics of tumors on colonoscopy*: The proportion of patients with tumor size occupying the whole intestinal perimeter accounts for the highest rate of 86.36%. Nguyen Van Hieu had a total tumor occlusion of 75.8%.

- *T- stage*: We found that in patients with stage IV cancer, the tumor stage was usually late with the highest rate of T4 (89.7%). Nguyen Van Hieu also recorded the highest T4 (51.8%).

- *Histopathology*: According to our research, moderately differenciated adenocarcinoma is the most common type (66.67%) followed by mucinous adenocarcinoma (33.33%). Our data is also consistent with the results of other authors. According to Nguyen Van Hieu, 79.6% are moderately differenciated adenocarcinomas; 17.3% of mucinous carcinoma.

- *KRAS and NRAS Mutation*: Our KRAS mutation rate was 35.9%, no NRAS mutant detected. This rate is consistent with the mutation situation reported in the literature, with 30-50% of patients with colorectal cancer having KRAS mutations and only a small percentage, under 10%, have NRAS mutations.

- *KRAS gene mutation and some clinico-pathological characteristics*

In this study we did not observe the correlation between KRAS gene mutation and tumor site status. Samowitz was the first author to correlation the mutation of the KRAS gene to the left or right side of the tumor. Other studies deny the dependence of the KRAS gene mutation to the left or right side of the tumor. However, the study of Andreyev and Feng's study confirms the independence of the mutation. The KRAS gene was located at the left and right of the colon tumor through a 3439 patient study.

In this study, we did not find a correlation between genetic mutations and histopathologic patterns. The correlation between genetic mutation and histopathology was first raised by Banza in a study published in 2002. However, Huang's study in 2013 and those of Morris in 2014, of Hu in 2016 can not find this correlation.

4.2. THE EFFECTIVENESS AND SIDE EFFECT OF FOLFOXIRI IN METASTATIC COLON CANCER TREATMENT.

4.2.1. Response rate

The overall response rate for this study was 82% after 3 cycles. Of which 5.1% respond fully, 76.9% partially responded, 12.8% stable disease and 5.1% progressive disease. Disease control rate was 94.8%. The overall response rate, complete, partial and control of the disease after 6 cycles of treatment was 79.4% -5.9% -73.5% -91.2%, respectively.

The response rate of this study was higher than that of Nguyen Thu Huong (FOLFOX4 had a total response rate of 41.2%, disease control rate was 76.5%), higher than that of Tran Xuan Vinh (FOLFIRI the overall response rate was 12.6%, the control rate was 59.8%) and higher than that of Nguyen Van Tu (XELOX had a total response rate of 46.9%, control rate disease is 77%)

The response rate of this study is comparable with studies using antimycotic agents. The study of Nguyen Van Hieu (Avastin-FOLFOX had a total response rate of 57.1%), the TREE study (FOLFOX, bFOL, CapeOx regimen added Bevacizumab for the overall response rate of 52%, 39%, 46%). The response rate of this study is comparable to studies using anti-EGFR drugs. CRYSTAL study (Cetuximab-FOLFIRI regimen has a response rate of 57%). The OPUS study (Cetuximab-FOLFOX4 regimen for a response rate of 61%). PRIME study (Panitumumab-FOLFOX4 regimen for a response rate of 55%)

Meanwhile, the cost of treatment of FOLFOXIRI regimen is much lower than the regimen using biological therapy drugs. So in the low economic situation of the majority of cancer patients in Vietnam, we can choose an effective regimen that suits the economic conditions of many patients.

The response rate of this study is comparable to that of foreign studies using the same regimen. Falcone's research in 2002, with 11.9% fulfilling a full 59.5% response in part, the overall response rate was 71.9%. Souglakos' research in 2002 was 6.5 percent complete, 51.6 percent responsive, 58.1 percent overall,

Correlation between response rate and percentage of chemotherapy dosage

In our study, the percentage of chemical doses used in the group that responded completely after 3 cycles was highest (100%), decreased in response to a partial response of 90.65 ± 2.49%, group The disease

remained 86.25 ± 2.5% and the disease progression group was 85.00 ± 0.00%. The difference in these values between groups was statistically significant with p <0.001. After 6 cycles of chemical transfer, this result is again retained and is a clear demonstration of the relationship between the level of response and the percentage of chemical doses used.

Correlation between response rate and histopathogy

In our study, 13 patients with mumps epithelial mucus after 3 cycles of treatment had 5 patients who did not respond (38.46%) were significantly higher than those in adenocarcinoma moderate difference (3.84%), this difference was statistically significant with p = 0.011. After 6 cycles of treatment, of the 9 patients with mucinous carcinoma, no patients met completely, only 4 patients met part (44.44%), 3 patients kept disease raw (33.33%), the rate of disease control is 22.22%. These values were lower than the corresponding values of the carcinoma of the adenocarcinoma carcinoma group was 8% -84% -4% -96% with p <0.05.

Correlation between response rate and metastatic site

In our study, metastatic liver lesions responded very well to the chemical, the average size of the hepatic metastatic lesions prior to treatment was 66.84 ± 60.88 significantly reduced after 3 cycles to 36 , 16 ± 31.43 and after 6 cycles to 33.58 ± 28.14, the difference was statistically significant with p <0.001.

In our study, peritoneal lesions decreased significantly after 3 cycles of treatment. However, after six cycles of treatment, this size tends to increase to the same level as before treatment

Correlation between response rate and KRAS mutation

We did not find a correlation between the KRAS gene mutation and the FOLFOXIRI treatment response. We also found no correlation between the two mutant forms of KRAS gene on codon 12 and codon 13 with response rates after 3 cycles and 6 cycles. Most studies also failed to determine the predictive value of the response of KRAS gene mutations to regimens without anti-EGFR.

4.2.2. Progression free survival (PDS)

The median progression free survival of the study population was 13.37 ± 9 months.

Compared to foreign studies using the same regimen, our progression free survival is comparable. The Falcone study, 2002, had a median follow-up of 10.4 months. Souglakos' study had a 13-month progression free survival.

Referring to the two-drug combinations with biotherapeutic drugs, we found that FOLFOXIRI therapy was less expensive, but the duration of disease was not as progressive. The study of Nguyen Van Hieu (FOLFOX-Avastin regimen has a progression free survival of 6.9 ± 4.8 months). The TREE-2 Phase 2 study (Bevacizumab regimen combining chemotherapy with oxaliplatin and FU showed an increase in progression free survival of 8.3-10.3 months). Study NO16966 (Bevacizumab-XELOX regimen had an additional progression free survival of 10.8 months). CRYSTAL study (FOLFIRI-Cetuximab regimen had progression free survival 9.9 months) . The OPUS study (Cetuximab-FOLFOX4 regimen had progression free survival was 7.7 months). PRIME study (Panitumumab-FOLFOX4 regimen had progression free survival 9.6 months)

Correlation between PFS and percentage of chemotherapy dosage

In our study, the group used ≥ 90% of the dose compared to the standard dose who had a longer course of life with no more progressive disease than the group receiving <90% of the dose, p = 0.005.

Correlation between PFS and histopathology

In this study, 13 patients with mucinous carcinoma showed 7 cases (53.84%) had disease progressed at the 36-month follow-up period. This rate was significantly higher than that of adenocarcinoma patients (30.76%), p <0.05.

Correlation between PFS and pre-treatment Albuminemia

In the framework of this study, we also recorded the progression free survival in patients with serum albumin less than 30 g / L significantly lower than the other patients, p <0.005 .

Correlation between PFS and response

Within the framework of this study, we found a correlation between progression free survival and response after 3 cycles. However, we have not found this correlation at all after 6 cycles of treatment.

Correlation between PFS and performance status (PS)

Our study also found a significantly longer progression free survival in the PS-0 group than in the PS-1 group (23.64 vs. 7.48 months, $p < 0.05$).

Correlation between PFS and weight loss

We also found that 17 patients who lost 5% or more of their body weight to 12 cases (70.58%) progressed at 36 months, significantly higher than the baseline Self-weight loss (13.63%), p <0.05.

Correlation between PFS and number of target metastatic lesions

We found that the progression rate of the group of over 5 target metastatic lesions was 50% significantly higher than that of 15.38% of those with less than 5 target metastatic lesions, p <0.05.

Correlation between PFS and metastatic site

We recorded 7 out of 10 cases (70%) of peritoneal metastases whose disease progressed during the 36-month follow-up, significantly higher than the 8/29 cases whose disease did not have peritoneal metastasis (27.58%, p <0.05).

Correlation between PFS and bowel obstruction status

In the framework of this study, we have not found a correlation between bowel obstruction and PFS.

Correlation between PFS and KRAS mutation

In this study we have not established the effect of KRAS mutation on the progression free survival.

Overall survival

The 12 month- survival and 24 month- survival were 90% and 76%.

Two Phase II studies by Falcone and Souglakos, in 2002, in 39 and 31 patients with stage IV colorectal cancer with FOLFOXIRI regimen had a 12 month- survival rate of 96,7% and 89%. Two Falcone Phase III studies, in 2007, over 244 of Azmy's patients, in 2012, over 60 patients had the 12 month- survival and 24 month- survival of 82% and 65%. After referring to foreign studies with similar regimens, the overall lifetime of the study was comparable.

Overall survival of patients treated by chemotherapy combined the targeted therapy

Research of Nguyen Van Hieu on 34 patients with metastatic colorectal cancer using FOLFOX-Avastin regimen had the 12 month-survival and 24 month- survival of 67% và 54%. Phase 2 study TREE-2 evaluated Bevacizumab's efficacy in combining chemotherapy with oxaliplatin and FU, indicating that the 12 month- survival of the Bevacizumab group was 88%. CRYSTAL study, 1198 patients with

UTI received first-line treatment with FOLFIRI in combination with or without Cetuximab, the KRAS wildtype, Cetuximab provided the 12 month- survival and 24 month- survival of 83% and 51%. When Panitumumab was combined with FOLFOX4 at first line in the PRIME trial, it improved the 12 month- survival and 24 month- survival 81% and 53%. After reviewing the two combinations of biotherapeutic drug combinations, our study population had a overall survival of no less than these studies. Again, the FOLFOXIRI regimen is less expensive, but the overall lifetime of the FOLFOXIRI regimen is not inferior to that of biologically active drugs.

4.2.3. Somes side effects of FOLFOXIRI

4.2.3.1. Hematotoxicity

a. Granulocytopenia

The prevalence of granulocytopenia in the study was 48.9%, with the majority being grade 1 or 2 neutropenia (25.5%). Grade 3 thrombocytopenia was 14.1% and Grade 4 is 9.3%. There are no cases of neutropenic fever.

Granulocytopenia was also one of the highest rates of toxicity in studies by foreign authors. Falcone (2002): 14% of patients had at least one episode of neutropenic fever.Souglakos (2002): Grade 3 neutropenia, grade 4 in 14 patients (45%), two patients had neutropenic fever (6%). Compared to foreign authors, our rate of granulocytopenia is somewhat lower. In addition to the reason for carefully selecting patients, detecting and eliminating cases of contraindications of the drug, there is a close monitoring process.

b. Anemia and thrombocytopenia

The rates of anemia and thrombocytopenia in our study were 8.3% and 3.2%, respectively. Most of anemia was grade 1 (6.5%) and all thrombocytopenia were grade 1. The rate of anemia grade 2, was very low 2.3% and. There is no grade 3 or grade 4 of these side effects. The rate of anemia and thrombocytopenia of foreign authors is also very low (less than 10%).

4.2.3.2.Side effects on digestive system

a. Vomiting, nausea

There were 41/219 (18.3%) cases of vomiting. Of which there are no patients at grade 3, grade 4. This toxicity was somewhat lower than

Falcone's study, in which the incidence was 1%, 60%, 53%, 3% 13%. We usually take supplements of pills (Diazepam) for patients with a history of severe vomiting in the previous infusion. In addition to using the 5-HT3 class of anti-vomiting drugs, we also combined two other groups in a routine way: Corticosteroids (dexamethasone) have anti-vomiting mechanism on the central nervous system, Primperan has anti-vomiting mechanism by D4 receptor blockade. Severe vomiting (grade 3) was also added to Haloperidol, a chemotherapy-induced P-receptor blocker in the CTZ (chemo-trigger zone).

b. Diarrhea

The diarrhea rate of the study group was 6.9%. Most patients develop diarrhea later (after 24 h). There was no diarrhea in grade 3 or 4. Our diarrhea rate was somewhat lower than that of foreign authors. Souglakos' study on 31 patients with stage IV colorectal cancer with a similar regimen, grade 3 and 4 diarrhea was observed in 10 cases (32%), grade 3 diarrhea, Level 4 of Falcone is 20%, which is not different from FOLFIRI.

c. Oral toxicity

Only 3.63% of patients had oral toxicity in this study and all were grade 1.

4.2.3.3. Neurotoxicity

Neurotoxicity occurs in 5% of cases, but all stop at level 1. This is a side effect of Oxaliplatin. However, most cases are improved with the addition of magnesium, calcium and recovery after stopping chemotherapy.

4.2.3.4. Hepatic and renal toxicity:

There were 52,5% of patients with hepatotoxicity, most of which were toxicity grade 1 (50%), grade 2 toxicity only 2.5%. Liver toxicity in the study of foreign authors is also mostly grade 1, grade 2 toxicity is very low.

We recorded 4.1% of patients with nephrotoxicity and all at grade 1. This rate of toxicity among foreign authors was also very low (less than 5%).

CONCLUSION

1. Clinico-pathological features of metastatic colon cancer patients whose disease was not radically resectable.

- Male / female ratio: 2/1. Age 40-65 is the most common age 66.67%.

- Abdominal pain is the most common reason for a visit. 61.5%. The three most common functional symptoms were abdominal pain, diarrhea and diarrhea respectively 74.4%; 25.6% and 23.1% respectively.

- 46.2% had anemia at the time of diagnosis. PS-1 status accounts for the highest percentage of 82.1%. 46.2% lose weight by more than 5% of body weight.

- Bowel obstruction is the most common physical symptom, 43.6%.

On paraclinical tests: Sigmoid colon cancer is the primary tumor site with the highest frequency of 41%. Most primary tumors are T4: 89.7%. The majority of primary tumors occupy the entire circumference of the intestinal tract, 86.3% and most of the urolithiasis is 72.7%.

- Liver metastasis accounts for the highest rate of 64.1%.

- In terms of histopathology, adenocarcinomatosis carries the highest rate of 66.7%. Linear epithelial carcinoma has a higher rate of peritoneal metastases than patients with moderately epithelial carcinoma. 33.3% of pre-treatment patients had CEA levels greater than 20 ng / ml.

- The KRAS mutation rate was 35.9%. No cases of NRAS gene mutation have been identified.

- There is no correlation between KRAS gene mutation and tumor position as well as histopathology.

2.The effectiveness and side effects of FOLFOXIRI in metastatic colon cancer treament.

- After 3 cycles of treatment, the rate of complete response, partial and complete retention was 5.1%; 76.9% and 12.8% respectively. Disease control rate was 94.9%. After 6 cycles of treatment, these rates were 5.9%; 73.5%; 11.8% and 91.2% respectively. Liver metastatic lesions respond best to treatment.

- Percentage of chemical dose, histopathological type is a prognostic factor that responds after 3 cycles and after 6 cycles. There was no

correlation between response rates after 3 cycles and 6 cycles with KRAS mutation.

The median survival time for the progression free survival of the study population was 13.37 ± 9 months. Percentage of chemotherapy dose, type of histopathology, serum albumin concentration before treatment, response rate after 3 cycles, performance status, 5% body weight loss, number of target metastatic lesions, peritoneal metastatic status is a factor in the prognosis of progression free survival. No correlation was found between progression free survival and KRAS mutation. The 12 month- survival and 24 month- survival was 90% and 76%.

- Granulocytopenia is the most considerable side effect, accounting for 48.9%. But mostly grade 1 and grade 2. There are no patients with febrile neutropenia.

- Liver toxicity, accounted for 52.5%, but all were grade 1. The incidence of chemotherapy induced nausea was 18.3%, none was grade 3 or grade 4. The other toxicity was very low and all was at grade 1.

RECOMMENDATION

The FOLFOXIRI regimen is a highly effective regimen demonstrated by an increase in response rates, disease control rates, progression free survival and adverse effects at acceptable levels of treatment for synchronous metastatic colon cancer patients. The regimen can be widely used in cancer treatment facilities throughout the country, especially for patients who are not affordable to expensive targeted therapy.