

ĐẶT VẤN ĐỀ

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

Trên thế giới, nhiều nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng chứng minh được lợi ích của hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật đối với ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III. Nhiều nghiên cứu đã trung tâm tiến hành thử nghiệm điều trị hóa chất hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II, nhằm xác định vai trò của hóa trị liệu và tìm ra các phác đồ thích hợp cho điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II. Trong đó phác đồ FUFA đã khẳng định lợi ích trong điều trị UTĐT giai đoạn II, đặc biệt nhóm các bệnh nhân có nguy cơ cao.

Capecitabine là tiền chất của fluorouracil dùng đường uống được chứng minh có hiệu quả tương đương với phác đồ FUFA trong điều trị ung thư đại tràng. Thử nghiệm lâm sàng NO16968, so sánh hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX với phác đồ FUFA trên bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III, kết quả STKB 3 năm là 70,9% (XELOX) và 66,5% (FUFA), $p=0,0045$.

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

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

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

Những đóng góp mới của luận án

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện K, Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ – là các bệnh viện chuyên khoa ung bướu ở Việt nam, nghiên cứu đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX trong ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn II, III. Luận án đã cho những kết luận mới:

- Tỷ lệ STKB 3 năm là 82,4%, thời gian STKB trung bình là 35,8 tháng; tỉ lệ STTB 03 năm là 86,7%, thời gian STTB trung bình là 37,9 tháng.

- Hóa trị phác đồ XELOX có 79,4% bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi các độc tính, các độc tính thường ở mức độ nhẹ, chỉ có 16,9% độc tính ở mức độ $\frac{3}{4}$. Trong đó:

- Độc tính độ $\frac{3}{4}$ về huyết học (giảm bạch cầu hạt 7,4%, giảm bạch cầu có sốt 1,5%, giảm tiểu cầu 8,8%).

- Độc tính trên hệ tiêu hóa: nôn, buồn nôn 20,6%.

- Độc tính thần kinh: các độc tính trên thần kinh ngoại vi 16,2%.

- Độc tính trên da niêm chủ yếu ở độ $\frac{1}{2}$, hội chứng bàn tay chân 17,7%, chủ yếu ở độ $\frac{1}{2}$ và phần lớn hồi phục sau khi ngưng điều trị.

- Các yếu tố tình huống phẫu thuật, hạch di căn và giai đoạn bệnh có ảnh hưởng đến thời gian STKB, STTB. Trong đó tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập với kết quả điều trị của bệnh nhân.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 109 trang: Đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 35 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 10 trang, kết quả nghiên cứu 30 trang, bàn luận 29 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 46 bảng, 18 biểu đồ, 2 hình, có 105 tài liệu tham khảo, trong đó 9 tiếng Việt, 96 tiếng Anh.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ ĐẠI TRÀNG

1.1.1. Lâm sàng

Theo Roediger W., triệu chứng thay đổi tùy theo vị trí của u. Biểu hiện thường gặp nhất của những u ở đại tràng phải là khó chịu nhẹ ở vùng bụng, một khối ở bụng, hay thiếu máu dạng thiếu sắt. Đôi khi sút cân là triệu chứng duy nhất. Những sang thương ở đại tràng bên trái thường là rối loạn đi cầu, triệu chứng nghẹt ruột, hay đi tiêu có máu trong phân. Biểu hiện cấp cứu như tắc ruột (18% trường hợp) hay thủng ruột (7% trường hợp) cũng thường xảy ra.

1.1.2. Cận lâm sàng

Nội soi đại tràng ống mềm có thể quan sát tổn thương trên bề mặt niêm mạc, đánh giá đại thể hình ảnh khối u dạng sùi, loét hay thâm nhiễm, đồng thời có thể sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học.

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

- Xét nghiệm CEA: ít có giá trị chẩn đoán, được dùng để theo dõi và chẩn đoán ung thư tái phát, di căn sau điều trị.

1.1.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh

Phân loại u đường tiêu hóa theo WHO 2010

Ung thư biểu mô

Ung thư biểu mô tuyến NOS

Ung thư biểu mô tuyến trướng cá dạng sàng

Ung thư biểu mô mô tủy

Ung thư vi nhú

Ung thư biểu mô dạng keo

Ung thư biểu mô tuyến răng cưa

Ung thư tế bào nhân

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 trung mô

U lympho

1.2. XẾP GIAI ĐOẠN

Xếp hạng lâm sàng TNM theo AJCC 2010

T: U nguyên phát.

Tx: U nguyên phát không đánh giá được.

T0: Không có bằng chứng của u nguyên phát.

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

T1: U xâm lấn lớp dưới niêm.

T2: U xâm lấn đến lớp cơ thành ruột

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

T4a: U xâm lấn ra tới bề mặt thanh mạc

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

N: Di căn hạch bạch huyết

Nx: Hạch vùng không thể đánh giá được.

N0: Không có hạch vùng bị di căn.

N1: Có 1-3 hạch di căn.

N1a: 1 hạch di căn

N1b: 2-3 hạch di căn

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

N2: Có ≥ 4 hạch di căn.

N2a: Di căn 4-6 hạch

N2b: Di căn ≥ 7 hạch

M: Di căn xa

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

M0: Không có di căn xa.

M1: Có di căn xa.

M1a: Di căn 1 cơ quan hoặc vị trí

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

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

1.3. Điều trị ung thư đại tràng**1.3.1. Phẫu thuật****1.3.1.1. Phẫu thuật triệt căn ung thư đại tràng**

Cho đến nay phẫu thuật cắt đại tràng vẫn là phương pháp điều trị hiệu quả nhất để điều trị khối UTĐT.

- Mức độ cắt đại tràng: Cắt đại tràng phải dựa vào mạch máu nuôi đại tràng (cắt theo giải phẫu) để đảm bảo vừa có được một diện cắt an toàn về mặt ung thư lẫn một miệng nối có máu nuôi tốt.

- Mức độ nạo vét hạch: Theo đồng thuận của Hội các nhà giải phẫu bệnh Hoa Kỳ và đề nghị của Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ (AJCC), số lượng hạch tối thiểu được nạo vét ít nhất là 12 hạch thì việc xếp giai đoạn lâm sàng UTĐT mới chính xác. Nhờ đó việc chỉ định điều trị hóa chất hỗ trợ hay không sẽ được quyết định. Nếu không lấy đủ hạch là yếu tố nguy cơ cao cho tiên lượng và phải xem xét hóa trị hỗ trợ sau mổ.

- Kỹ thuật mổ “không sờ nắn vào u” (no touch isolation) được Turnbull đề xuất nhằm cô lập không cho các tế bào u bị đẩy đi xa trước khi dụng cụ chạm đến khối u hiện nay đã bị bác bỏ.

- Kỹ thuật khâu nối ruột: Không có sự khác biệt về tỷ lệ rò miệng nối cũng như tỷ lệ tái phát và di căn giữa hai kỹ thuật khâu nối bằng dụng cụ (stapler) và khâu nối bằng tay.

1.3.2. Điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng

- *Điều trị hóa chất hỗ trợ*: điều trị hóa chất hỗ trợ kéo dài thời gian sống thêm sau mổ. Chỉ định cho UTĐT giai đoạn III và giai đoạn II có kèm các yếu tố nguy cơ cao như: u T4, kém biệt hóa, xâm nhập mạch máu - bạch huyết, xâm nhập thần kinh, tắc - thủng ruột, cắt tiếp cận u, hoặc diện cắt u (+), nạo vét < 12 hạch, CEA trước mổ cao.

1.4. HÓA TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ ĐẠI TRÀNG GIAI ĐOẠN II, III

➤ 5FU với Leucovorin

Nghiên cứu IMPACT trên 1.526 bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn II và III được thử nghiệm độc lập, ngẫu nhiên; so sánh giữa nhóm chỉ theo dõi sau mổ và nhóm hóa trị bổ trợ với 6 chu kỳ 5FU-LV. Kết quả cho thấy nhóm có hóa trị bổ trợ giảm 22% tỉ lệ tử vong, STTB 3 năm tăng có ý nghĩa thống kê (83% so với 78%).

➤ Fluoropyrimidin uống

Các nghiên cứu cho thấy các fluoropyrimidin uống có hiệu quả ít nhất cũng bằng với phối hợp 5FU-LV tiêm tĩnh mạch nhanh trong hóa

trị hỗ trợ UT biểu mô đại tràng giai đoạn III. Capecitabine có ưu điểm về tác dụng phụ và thuận tiện khi sử dụng so với kỹ thuật truyền tĩnh mạch chậm liên tục nên được xem là một điều trị có thể thay thế cho 5FU-LV trong hóa trị hỗ trợ UT biểu mô đại tràng.

➤ **FOLFOX 4**

Thử nghiệm MOSAIC, hóa trị hỗ trợ trên 2.246 bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn II (40%) hoặc III (60%) với oxaliplatin kết hợp với 5FU-LV 6 chu kỳ như sau so với nhóm 5FU-LV 6 kỳ đơn thuần. Kết quả STKB 3 năm của nhóm 2 cao hơn nhóm 1 có ý nghĩa thống kê cao ở giai đoạn III, riêng ở giai đoạn II thì không đáng kể. STTB tương tự ở cả 2 nhóm.

➤ **XELOX**

Thử nghiệm NO19168, thực hiện hóa trị hỗ trợ trên 1.886 bệnh nhân UT biểu mô đại tràng giai đoạn III sử dụng oxaliplatin kết hợp với capecitabine 8 chu kỳ so với 5FU-LV 6 chu kỳ. Kết quả STKB 3 năm, 4 năm, 5 năm của nhóm 2 cao hơn nhóm 1 lần lượt là 70,9% và 66,5%; 68,4% và 62,3%; 66,1% và 59,8%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,0045$). STTB 5 năm ở nhóm 2 là 77,6% so với 74,2% ở nhóm 1, sự khác biệt chưa ghi nhận có ý nghĩa thống kê ($p=0,1486$).

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến hành trên 136 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III, được hóa trị tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ và Bệnh viện K từ tháng 01/2012 đến 12/2013.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

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

+ Bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, có 1 trong các yếu tố nguy cơ cao sau đây: (1) Độ mô học 3,4; (2) Có tắc ruột hoặc thủng ruột trong

lúc phẫu thuật; (3) U T4; (4) U xâm lấn mạch lympho, mạch máu; (5) Lấy ít hơn 12 hạch làm xét nghiệm mô bệnh học;

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

+ $KPS \geq 70$.

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

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

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

+ Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

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

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

- Bệnh nhân đã điều trị bằng hóa chất hoặc xạ trị vùng chậu trước đó.

- Bệnh nhân hóa trị không đủ 6-8 chu kỳ hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Can thiệp không có nhóm chứng.

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

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

+ Chết hoặc mất theo dõi

+ Do hết thời gian nghiên cứu.

2.2.2. Cơ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- **Cơ mẫu:**

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

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

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

2.2.3. Các bước tiến hành

- **Đánh giá trước điều trị**

- **Điều trị**

Oxaliplatin 130mg/m², truyền tĩnh mạch với glucose 5% truyền ngày 1. Capecitabine liều 1.000mg/ m² uống 2 lần/ngày, cách 12 giờ, uống 2 tuần, nghỉ 1 tuần. Chu kỳ 3 tuần.

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

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

Độc tính của điều trị được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 2003.

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

- Đánh giá tình trạng bệnh lúc tái khám

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

- Đánh giá kết quả điều trị:

+ Tái phát, tỉ lệ và thời gian STKB, STTB 3 năm.

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

- Đối chiếu thời gian sống thêm với các yếu tố

2.2.4. Phương pháp phân tích xử lý kết quả

- Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Stata 8.0. Ước lượng thời gian sống thêm theo Kaplan-Meier. Kiểm định Log-rank khảo sát mối quan hệ giữa thời gian sống thêm với các yếu tố. Mô hình hồi qui Cox được dùng để khảo sát mối tương quan giữa các yếu tố với thời gian sống thêm, xác định yếu tố độc lập.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGHIÊN CỨU

- Tuổi trung bình: $54,1 \pm 11,8$; cao nhất: 76; thấp nhất: 25. Nhóm tuổi hay gặp 50-59 chiếm 31,6%; hiếm gặp ở bệnh nhân < 30 tuổi. UTĐT gặp ở nam cao hơn nữ, tỉ lệ nam/nữ: 1,3/1.

- Nhóm nghiên cứu chủ yếu bệnh nhân có thể trạng tốt, KPS ≥ 80 91,2%. Phần lớn bệnh nhân có u xâm lấn T4 chiếm 82,4%, T3 16,2%, T2 1,5%. Giai đoạn II 58,8%; giai đoạn III 41,2%.

- U thể sùi hay gập nhất chiếm 33,8%. Ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số 81,6%. Độ biệt hóa vừa chiếm chủ yếu 69,9%. Số hạch làm xét nghiệm trung bình là 6,8 hạch. Có 26 trường hợp được xét nghiệm 12 hạch trở lên chiếm 19,1%. Có 41,2% bệnh nhân di căn hạch vi thể, trong đó phần lớn di căn từ 1-3 hạch chiếm 29,8%.

- Có 25 bệnh nhân được mổ cấp cứu chiếm 18,4%, có 13 bệnh nhân điều trị từ 6-7 chu kỳ.

3.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

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

3.2.1. Độc tính hóa trị

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

Bảng 3.2: Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm

Độc tính	Độ 1-2	Độ 3-4	Tất cả
	n (%)	n (%)	n (%)
Buồn nôn, nôn	28(20,6)	0	28(20,6)
Ỉa chảy	23(16,9)	0	23(16,9)
Viêm loét miệng	2(1,5)	0	2(1,5)
Đau thượng vị	15(11,0)	0	15(11,0)
Viêm TK ngoại vi	22(16,2)	0	22(16,2)
Hội chứng tay chân	24(17,7)	0	24(17,7)

Nhận xét: Độc tính hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm chủ yếu ở độ 1-2, không có độc tính độ 3-4.

Bảng 3.3: Độc tính trên hệ tạo huyết gan và thận

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

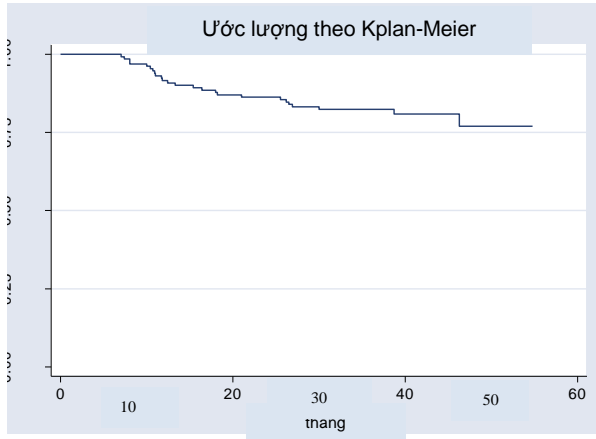
Nhận xét: Độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu ở độ 1-2, độ 3-4 chỉ 16,9%. Độc tính trên gan thận chủ yếu ở độ 1-2, không gặp độ 3-4.

3.2.2. Kết quả điều trị

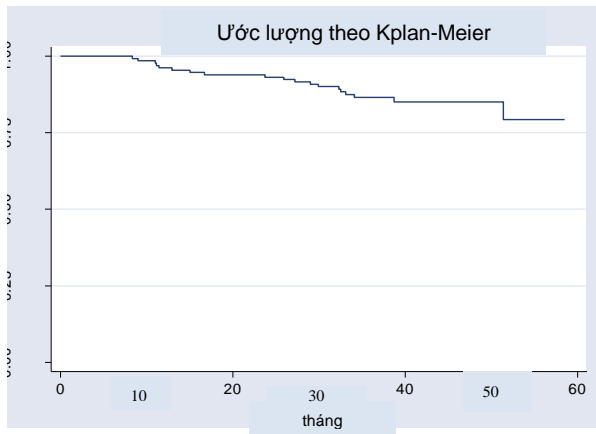
Đến kết thúc nghiên cứu ghi nhận 25 trường hợp tái phát, 19 trường hợp tử vong, vị trí tái phát đầu tiên gặp nhiều nhất là gan chiếm 36%.

Bảng 3.1: Phân bố tỉ lệ và thời gian sống thêm

Kết quả	n	Trung bình (tháng)	Tỉ lệ (%)	CI 95%
STKB 3 năm	131	35,8	82,4	0,75-0,88
STTB 3 năm	131	37,9	86,7	0,79-0,91



Biểu đồ 3.1: Thời gian STKB



Biểu đồ 3.2: Thời gian STTB

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

- Thời gian sống thêm theo giới, nhóm tuổi, KPS, vị trí u, độ xâm lấn u chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt $p > 0,05$

- Thời gian sống thêm theo tình trạng di căn hạch

Bảng 3.4: Thời gian STKB theo tình trạng di căn hạch

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

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

Bảng 3.5: Thời gian STTB theo tình trạng di căn hạch

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

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

- Thời gian sống thêm theo số hạch xét nghiệm

Bệnh nhân có số hạch lấy làm xét nghiệm mô bệnh học 1-6 có tỉ lệ STKB 3 năm và tỉ lệ STTB 3 năm thấp nhất, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p>0,05$

- Thời gian sống thêm theo giai đoạn

Bảng 3.6: Thời gian STKB theo giai đoạn II, III

Giai đoạn	(n=131)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	p
II	79	39,0	91,1	0,002
III	52	30,8	69,2	

Nhận xét: Bệnh nhân UTĐT giai đoạn II có tỉ lệ STKB 3 năm cao hơn so với giai đoạn III, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,002$.

Bảng 3.7: Thời gian STTB theo giai đoạn II, III

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

Nhận xét: Bệnh nhân UTĐT giai đoạn II có tỉ lệ STTB 3 năm cao hơn so với giai đoạn III, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,011$.

- Thời gian sống thêm theo từng giai đoạn

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

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

- Thời gian sống thêm theo dạng đại thể u

Bệnh nhân UTĐT có đại thể u dạng thâm nhiễm có tỉ lệ STKB 3 và tỉ lệ STTB 3 năm thấp nhất, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p>0,05$.

- **Thời gian STKB theo loại mô bệnh học**

Bệnh nhân UTĐT có loại mô học UTBM tiết nhày có tỉ lệ STKB và STTB 3 năm thấp nhất, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

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

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

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

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

Bảng 3.8: Thời gian STKB theo tình huống phẫu thuật

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

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

Bảng 3.9: Thời gian STTB theo tình huống phẫu thuật

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

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

- Thời gian sống thêm theo tình trạng hóa trị đủ chu kỳ

Bệnh nhân UTĐT được hóa trị đủ 8 chu kỳ có tỉ lệ STKB và STTB 3 năm cao hơn nhóm hóa trị không đủ 8 chu kỳ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p>0,05$.

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

Bệnh nhân UTĐT được hóa trị từ 8-12 tuần có tỉ lệ STKB và STTB thấp hơn nhóm được hóa trị trước 8 tuần nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p>0,05$.

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

Bảng 3.10: Thời gian STKB liên quan đến các yếu tố

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

Nhận xét: Tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian STKB, HR=2,358, $p=0,05$.

Bảng 3.11: Thời gian STTB liên quan đến các yếu tố

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

Nhận xét: Tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian STTB, HR=4,389, $p=0,003$.

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGHIÊN CỨU

Các đặc điểm của nhóm nghiên cứu của chúng tôi cũng gần tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước.

4.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Thời gian theo dõi trung bình của nhóm nghiên cứu là 40,6 tháng. Nghiên cứu 136 bệnh nhân, chúng tôi đã tiến hành thu thập thông tin theo dõi được đến kết thúc nghiên cứu 131 bệnh nhân (96,3%), 05 bệnh nhân (3,7%) theo dõi hơn 24 tháng thì không thể liên hệ được do bệnh nhân không tái khám, thay đổi chỗ ở và số điện thoại.

4.2.1. Đánh giá một số độc tính của hóa trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 79,4% bệnh nhân có các độc tính ảnh hưởng do hóa trị, trong đó có 16,9% bệnh nhân bị ảnh hưởng độc tính ở mức độ $\frac{3}{4}$. Trong nghiên cứu này không ghi nhận trường hợp nào tử vong do độc tính của hóa trị.

- Độc tính lên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm:

Buồn nôn, nôn: Đây là triệu chứng thường gặp, trong nghiên cứu, tỉ lệ nôn, buồn nôn 20,6% ở độ $\frac{1}{2}$; chúng tôi thường dùng loại chống nôn như primperan 10 mg, ondansetron 8mg trước khi truyền. Ỉa chảy độ $\frac{1}{2}$ 16,9%, đây là biến chứng dễ xử lý. Viêm loét miệng 1,5% độ $\frac{1}{2}$; bệnh nhân chỉ xuất hiện viêm miệng nhẹ, loét miệng chiếm tỉ lệ thấp. Đau thượng vị là triệu chứng gây viêm niêm mạc dạ dày, bệnh nhân thường có biểu hiện ợ hơi, ợ chua, đau thượng vị, biểu hiện của đau thượng vị chiếm 11,0%. Viêm thần kinh ngoại vi chiếm 16,2% ở độ $\frac{1}{2}$, không gặp độ $\frac{3}{4}$. Hội chứng bàn tay chân độ $\frac{1}{2}$ 17,7%. Các triệu chứng này thường hồi phục dần sau khi ngưng hóa trị.

- Độc tính trên hệ tạo huyết, gan và thận:

Giảm bạch cầu hạt: trong nghiên cứu của chúng tôi, giảm bạch cầu hạt chiếm tỉ lệ 55,6%, trong đó có 7,4% giảm độ $\frac{3}{4}$. Phần lớn những bệnh nhân này sau nghỉ 1 tuần, tự hồi phục lại tiếp tục điều trị; những bệnh nhân giảm bạch cầu hạt độ $\frac{3}{4}$ thường dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu Filgrastim 2-3 ngày bạch cầu sẽ tăng trở lại. Trong nghiên cứu giảm

bạch cầu có sốt chiếm 1,5%, phải dùng thuốc tạo bạch cầu và kháng sinh phổ rộng từ 5-7 ngày. Giảm tiểu cầu chiếm 32,3%, trong đó có 8,8% giảm tiểu cầu ở mức độ $\frac{3}{4}$. Phần lớn bệnh nhân tự hồi phục, một số ít cần truyền tiểu cầu. Giảm huyết sắc tố độ $\frac{1}{2}$ gặp 7,4%, thông thường bệnh nhân tự phục hồi, không cần phải sử dụng thuốc kích thích tăng hồng cầu; trong nghiên cứu gặp 1 bệnh nhân (0,7%) giảm huyết sắc tố độ 3 phải truyền máu. Tăng men gan GOT-GPT độ $\frac{1}{2}$ gặp 12,5%, đa phần ở mức độ nhẹ, bệnh nhân tự hồi phục. Tăng ure, creatinin hiếm gặp, thường ở mức độ nhẹ, trong nghiên cứu tăng creatinin độ 1 là 1,5%.

Theo Nguyễn Thị Thanh Hằng, nghiên cứu 70 trường hợp UTĐT giai đoạn III, hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX. Tác dụng phụ giảm bạch cầu 41,3%, giảm độ $\frac{3}{4}$ là 11,3%. Giảm huyết sắc tố 19,3%, chủ yếu độ 1. Giảm tiểu cầu 6,7%. Tiêu chảy gặp 20%, 1,2 % độ 3, viêm thần kinh ngoại biên 52,5% trong đó độ 1 là 40%. Hội chứng bàn tay bàn chân 15%, có 2,5% độ $\frac{3}{4}$. Schmoll và cs, nghiên cứu 938 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III, hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX, cho thấy độc tính thần kinh là 78%, trong đó độ $\frac{3}{4}$ là 11%; buồn nôn và nôn là 43% và 66% trong đó độ $\frac{3}{4}$ lần lượt 6% và 5%; ỉa chảy 60% độ $\frac{3}{4}$ là 19%; hội chứng bàn tay bàn chân 29% trong đó độ $\frac{3}{4}$ là 5%; giảm bạch cầu 27%, độ $\frac{3}{4}$ 9%; đau thượng vị 17%, 94% bệnh nhân có liên quan đến ít nhất 1 dấu hiệu độc tính trong đó 55% bệnh nhân có liên bị ảnh hưởng độc tính độ $\frac{3}{4}$.

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

4.2.2. Kết quả điều trị

Kết thúc nghiên cứu có 25 trường hợp tái phát, di căn chiếm 19,1%, 19 trường hợp tử vong chiếm 14,5%. Trong số trường hợp tái phát, di căn thì vị trí xuất hiện đầu tiên gặp nhiều nhất là gan chiếm 36,0% các trường hợp tái phát di căn.

Theo Andre T., tỉ lệ tái phát, di căn của UTĐT giai đoạn II, III sau hóa trị phác đồ FOLFOX là 21,1%, phác đồ FU/FA là 26,1%. Joon J H, nghiên cứu 82 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III hóa trị phác đồ

FOLFOX4 và FOLFOX6, kết quả 17,1% tái phát di căn, trong đó di căn gan chiếm đa số 21,4% trường hợp tái phát di căn.

Những bệnh nhân tái phát, di căn phần lớn được tiếp tục hóa trị phác đồ XELIRI, FOLFIRI, hoặc capecitabine. Một số ít có điều kiện được sử dụng hóa trị kết hợp điều trị đích như cetuximab, bevacizumab hoặc chăm sóc nâng đỡ và theo dõi tình trạng sống thêm.

4.2.3. Thời gian sống thêm

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

Ở trong nước chưa có nghiên cứu nào về sống thêm 3 năm trên bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX.

Bảng 4.1: Thời gian STKB theo giai đoạn II-III

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

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

- Thời gian sống thêm theo giới, nhóm tuổi, chỉ số KPS, vị trí u, độ xâm lấn u khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

- **Thời gian sống thêm theo giai đoạn II,III:** Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ STKB và STTB 3 năm đối với giai đoạn II cao hơn giai đoạn III ($p < 0,05$). Theo Trần Thắng, tỉ lệ STKB và STTB đối với giai đoạn II cao hơn giai đoạn III rất có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4.2. Thời gian STKB theo từng giai đoạn II,III

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

- Thời gian sống thêm theo từng giai đoạn: Khi nghiên cứu ảnh hưởng của các yếu tố tiên lượng đến kết quả điều trị, chúng tôi nhận thấy giai đoạn bệnh đóng vai trò quan trọng đối với thời gian sống thêm của người bệnh. Kết quả nghiên cứu, tỉ lệ STKB 3 năm giai đoạn IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,046$. Tỉ lệ STTB 3 năm giai đoạn IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,128$).

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

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

- **Thời gian sống thêm theo tình trạng di căn hạch:** Di căn hạch vùng là một yếu tố tiên lượng tin cậy sau phẫu thuật UTĐT, là cơ sở cho điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật. Trong nghiên cứu, kết quả tỉ lệ STKB và STTB 3 năm giảm dần của nhóm chưa di căn hạch, di căn 1-3 hạch, di căn ≥ 4 hạch ($p < 0,05$). Theo Chang GJ (2007), ngoài số hạch di căn, tổng số hạch được lấy bỏ trong phẫu thuật cũng là yếu tố ảnh hưởng đến thời gian STKB và toàn bộ UTĐT giai đoạn II-III.

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

Đánh giá độ ác tính tế bào (độ biệt hóa) chúng tôi nhận thấy rằng, tế bào không biệt hóa, hoặc kém biệt hóa thì bệnh có xu hướng tái phát và tử vong sớm hơn, và thường có tiên lượng xấu. Vì thế đối với những bệnh nhân giai đoạn IIa có thêm độ biệt hóa thấp hoặc không biệt hóa, nên chỉ định điều trị hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật.

- **Thời gian sống thêm theo loại tế bào:** Kết quả cho thấy ung thư biểu mô tuyến tiết nhày có tiên lượng xấu hơn ung thư biểu mô tuyến, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Theo đa số các nghiên cứu cho thấy loại tế bào cũng là một yếu tố liên quan đến kết quả điều trị, ung thư biểu mô nhày thường liên quan đến tổn thương gây tắc ruột, lan tràn ổ phúc mạc, do vậy tiên lượng xấu. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp ung thư giai đoạn IIB, dạng tế bào nhẵn, nhưng trường hợp này bệnh nhân còn sống nên chưa ghi nhận rõ về tiên lượng của loại tế bào này.

- **Thời gian sống thêm theo tình trạng phẫu thuật:** Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ STKB và STTB 03 năm của phẫu thuật theo chương trình, cao hơn phẫu thuật cấp cứu ($p < 0,05$). Tình trạng phẫu thuật cũng là một yếu tố liên quan đến kết quả điều trị. Khi bệnh nhân được phẫu thuật trong tình trạng tắc ruột, thủng ruột, u vỡ thì khả năng được phẫu thuật triệt căn lấy u và nạo vét hạch sẽ bị giảm đi nhiều. Ngược lại khi bệnh nhân được phẫu thuật theo chương trình, sẽ được chuẩn bị kỹ lưỡng, do đó u sẽ được cắt bỏ rộng rãi hơn, lấy hạch triệt để hơn và kết quả sẽ tốt hơn.

- Sống thêm theo thời gian từ phẫu thuật đến hóa trị và chu kỳ hóa trị chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa. Có thể cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ nên tính toán không có ý nghĩa thống kê.

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

+ ***Thời gian STKB:*** khi phân tích đơn biến ta thấy rằng các yếu tố tình huống phẫu thuật, hạch di căn, giai đoạn bệnh có ảnh hưởng đến thời gian STKB. Nhưng khi phân tích đa biến theo các yếu tố tiên lượng cho thấy, chỉ có tình huống phẫu thuật có ảnh hưởng đến thời gian STKB. Bệnh nhân phẫu thuật trong tình trạng cấp cứu, thủng hoặc tắc ruột có nguy cơ tái phát 2,3 lần so với những bệnh nhân phẫu thuật theo chương trình. Theo nghiên cứu của Trần Thắng, tình trạng di căn hạch có ảnh hưởng đến thời gian STKB, di căn hạch càng nhiều, thì tỉ lệ sống thêm càng giảm.

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

KẾT LUẬN

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

1. Kết quả điều trị phác đồ XELOX

- Hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX trong ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn II, III có kết quả sống thêm cao. Trong đó tỉ lệ

STKB 3 năm là 82,4% và thời gian STKB trung bình là 35,8 tháng; tỉ lệ STTB 03 năm là 86,7% và thời gian STTB trung bình là 37,9 tháng.

- Kết quả sống thêm ở giai đoạn II tốt hơn giai đoạn III. Tỉ lệ STKB 3 năm đối với giai đoạn II là 91,1%, giai đoạn III là 69,2% và thời gian STKB trung bình ở giai đoạn II là 39,0 tháng, giai đoạn III là 30,8 tháng ($p=0,002$); tỉ lệ STTB 03 năm giai đoạn II là 93,6%, giai đoạn III là 75,3% và thời gian STTB trung bình ở giai đoạn II là 39,9 tháng, giai đoạn III là 34,7 tháng ($p=0,011$).

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

2. Một số yếu tố tiên lượng

Các yếu tố tình huống phẫu thuật, hạch di căn và giai đoạn bệnh có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ. Trong đó tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập với kết quả điều trị của bệnh nhân.

KIẾN NGHỊ

Hóa trị phác đồ XELOX có kết quả cao, ít độc tính, khẳng định thêm vai trò hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX trong ung thư đại tràng sau phẫu thuật trên người Việt Nam, đặc biệt giai đoạn II nguy cơ cao. Qua nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị:

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

Introduction

Colorectal cancer is one of the leading cancers in Vietnam and worldwide. According to Globocan 2012, every year, there are, about 1.361.000 new cases of colorectal cancer of which 694,000 deaths worldwide, ranged as the third most common cancer and third leading causes of cancer deaths.

There are many researches and clinical trials, demonstrating the benefits of adjuvant chemotherapy after surgery for colon cancer stage II with high risks and III. Many multicenter trials in adjuvant chemotherapy for colon cancer stage II, in order to determine the role of chemotherapy and find the appropriate regimen for adjuvant chemotherapy of stage II colon cancer. The FUFA regimen was confirmed benefits in the treatment of stage II adenocarcinoma, especially the group of high-risk patients worldwide.

Capecitabine is an oral prodrug of fluorouracil which has been demonstrated as efficace as FUFA regimen in adjuvant chemotherapy for colon cancer treatment. The NO16968 trial, comparing effect of adjuvant chemotherapy with XELOX regimen from FUFA regimen for colon cancer stage III, had a 3 year DFS 70.9 % (XELOX) and 66.5 % (FUFA), $p=0.0045$.

Actually, Can Tho oncology hospital, K hospital, as well as some other oncology departments in genegal hospitals have used XELOX regimen as critical regimen for adjuvant therapy of colon cancer with high-risk stage II and III, but any study on the results and side effects of this regimen. By the reasons mentioned above, we carried out this study in order to evaluate the results and toxicities of XELOX regimen in the adjuvant treatment for high-risk stage II and III colon cancer.

RESEARCH OBJECTIVES

1. Evaluate the results and side effects of XELOX regimen for adjuvant chemotherapy of high risk stage II and stage III colon adenocarcinoma .
2. Study some prognostic factors influencing the results of this regimen.

New mainly scientific contributions of the thesis

Thesis was done at K Hospital Hanoi and Cantho Oncology Hospital –in Vietnam for evaluating the adjuvant chemotherapy results as well as the toxicities of XELOX regimen for of stage II, III colon adenocarcinoma patients. The thesis was reported new main scientific contributions:

- The proportion of 3 years disease-free survival (DFS) were 82,4%; median duration of disease-free survival 35,8 months. 3 years overall survival (OS) were 86,7%, median duration of overall survival (OS) 37,9 months.

- The toxicities proportion of XELOX regimen for colon adenocarcinoma, often low, 79,4% for all grades and about 19,4% of grade 3 and 4, which comprise:

- Hematological toxicities (neutropenia: 7,4%; leukopenia with fever: 1,5 %; thrombocytopenia: 8,8%).

- Gastrointestinal toxicities: nausea-vomiting 20,6%.

- Neurological toxicity : peripheral neurotoxicity 16,2%.

- Muco-cutaneous toxicity, mainly grad 1 and 2, and manageable: hand-foot syndrome 17,7% (almost grad 1& 2 and totally recovered after the management).

- Surgically therapeutic situation, positive nodes, stage of disease were prognostic factors influencing on the disease free survival (DFS) and overall survival (OS). Only surgically therapeutic situations were independent prognostic factors to the outcome of patients.

STRUCTURE OF THE THESIS

The thesis consist of 109 pages: introduction of 02 pages, overview of documentation of 35 pages, Objects and methods of study of 10 pages, Results of study 30 pages, Discussion of 29 pages, conclusion of 2 pages, 1 pages of proposal. There was 46 tables, 18 diagrams, 2 pictures and 105 references, including 9 in Vietnamese, 96 in English.

Chapter 1 - OVERVIEW

1.1. DIAGNOSIS OF COLON CANCER

1.1.1. Signs and symptoms

According to Roediger W. , symptoms vary depending on the location of the tumors. The most common manifestations of the right colon cancer are mild discomfort, a mass in the abdomen , or iron deficiency anemia. Sometimes weight loss are the only symptom. The lesions in the left colon may be often bowel habits disorders, obstruction, blood in the stool. Emergency symptoms may occur such as obstruction (18 %) or perforation (7 % cases).

1.1.2. Investigations

Colonoscopy with flexible tube help to observe lesions on mucosal surfaces, evaluate macroscopically tumors: rough shape or infiltrating ulcer, getting biopsy to identify histopathological structures.

Abdominal ultrasound , lung X- ray, computed tomography (CT scan), magnetic resonance imaging (MRI) may be done to assess the spread of the tumor.

- CEA: monitoring local recurrence and distant metastasis

1.1.3. Histopathology

Histological classification of colon and rectum tumours according to WHO 2010:

Carcinoma

Adenocarcinoma

Glandular carcinoma forms of acne

Papillary carcinoma

Mucinous adenocarcinoma

Medullary carcinoma

Signet-ring cell carcinoma

Small cell carcinoma

Lozenge cell carcinoma, NOS

Squamous-adenocarcinoma

quamous cell carcinoma, NOS

Undifferentiated carcinoma

Neuro-endocrine tumour

Sarcoma

Lymphoma

1.2. STAGING OF COLON CANCER

TNM classification **AJCC 2010**

T – Primary Tumour

TX Primary tumour cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumour

Tis Carcinoma in situ: intra-epithelial or invasion of lamina propria

T1 Tumour invades submucosa

T2 Tumour invades muscularis propria

T3 Tumour invades through muscularis propria into pericolic or perirectal tissues

T4a Tumour penetrate to the surface of the visceral peritoneum

T4b Tumour directly invades or is adherent to other organs or structures and/or perforates visceral peritoneum

N – Regional Lymph Nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Metastasis into 1 to 3 regional lymph nodes

N1a Metastasis in 1 regional lymph nodes

N1b Metastasis in 2-3 regional lymph nodes

N1c Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized peri-colon or perirectal tissue without regional lymph nodes

N2 Metastasis in 4 or more regional lymph nodes

N2a Metastasis in 4-6 regional lymph nodes

N2b Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

M – Distant Metastasis

MX Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

M1a: metastasis confined to one organ or one site

M1b: metastasis in more than one organ/site or peritoneum

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1, T2 T1	N1/N1c N2a	M0
IIIB	T3,T4a T2-T3 T1-T2	N1/N1c N2a N2b	M0
IIIC	T4a T3-T4a T4b	N2a N2b N1,N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any T	M1b

1.3. TREATMENT OF COLON CANCER

1.3.1. Surgery

- Principle of radical surgery

Nowaday, colectomy is still the most effective method for radical treatment of colon cancer.

- Colectomy degree: right hemicolectomy based on blood vessels supplying the colon (anatomy surgery) to ensure both a secure the marginal resection and good anastomotic.

- Lymphadenectomy dissection: According to the consensus of the American pathologist and recommended by AJCC, the minimum number of lymph nodes, to be dissected, are at least 12. Thus the appointment of adjuvant chemotherapy or not will be decided. If the number of nodes are not enough, this will be considered as at high risk factors and need to be in chemotherapy.

- The technique “no touch isolation” was Turnbull proposed to isolate the tumor cells not to be pushed away before touching tumor has now been rejected.

- Intestinal anastomosis technique: no differences in detection rates as well as the rate of anastomotic recurrence and metastasis between two anastomosis technique by stapler

1.3.2. Adjuvant treatment for colon cancer

- *Adjuvant Chemotherapy*: adjuvant chemotherapy can prolong survival after surgery. Adjuvant chemotherapy is recommended for all patients with stage III colon cancer without contraindications after curative resection. Stage II colon cancer is recommended only for patients at high risk of relapse: T4 tumours, perforated tumours, bowel obstruction at the time of surgery, and <12 lymph nodes removed, high preoperative CEA.

1.4. ADJUVANT CHEMOTHERAPY OF STAGE II, III COLON CANCER

➤ *5FU combined with Leucovorin*

IMPACT studies on 1,526 colon adenocarcinoma patients with stage II and III. They were assigned independently randomized; compared between adjuvant chemotherapy group of 6 cycles 5FU-LV and only surveying group. The results showed that the group with adjuvant chemotherapy had a reduced mortality of 22% and increased 3 years overall survival (83% vs 78%).

➤ *Oral fluoropyrimidin*

The research shows that oral fluoropyrimidin has an equivalent efficacy to intravenous 5FU-LV chemotherapy in stage III colon adenocarcinoma. Capecitabine had the advantage of side effects and

more convenient than techniques intravenous infusion and capecitabine should be considered as a alternative treatment 5FU-LV in colon cancer.

➤ **FOLFOX 4**

MOSAIC trial, applied on 2,246 colon adenocarcinoma patients with stage II (40%) or III (60%), receiving oxaliplatin combined with 5FU-LV were compared with classical 5FU-LV regimen. 3-year DFS of the oxaliplatin combined with 5FU-LV Group were higher than 5FU-LV alone Group, OS were similar to both 2 groups.

➤ **XELOX**

In NO19168 trial, 1,886 patients stage III colon cancer recieved adjuvant chemotherapy oxaliplatin in combination with capecitabine 8 cycles versus 5FU-LV 6 cycles. Results of 3 years DFS, 4 years, 5 years 70.9% and 66.5%; 68.4% and 62.3%; 66.1% and 59.8% respectively. differences were statistically significant ($p = 0.0045$). 3 years OS 77.6% (XELOX); 74.2% (5FU-LV), the difference were not statistically significant ($p = 0.1486$).

Chapter 2 – OBJECTS AND METHODS OF STUDY

2.1. Objects of study:

136 high risk stage II and stage III colon adenocarcinoma patients were treated at Cantho oncology and K hospitals from January 2012 to December 2013

2.1.1. Selective criteria

High risk stage II and stage III colon adenocarcinoma patients

- + Stage II colon adenocarcinoma and one the of following factors: (1) Grade 3,4; (2) bowel obstruction or perforation; (3) T4; (4) lymphatic/vascular invasion; (5) < 12 lympho nodes examined;
- + No history of precious chemotherapy or radiation therapy.
- + KPS \geq 70.
- + sufficient clinical and subclinical information.
- + Adjuvant chemotherapy with XELOX regmen 6-8 cyclee at least 12 weeks after surgery.

+ Follow-up until the death or to the end of studied time

2.1.2. Exclusion criteria

- Colon cancer patients without adenocarcinoma.
- Colon cancer patients had the second cancer, liver failure, kidney failure, hear failure, myelosuppression or pregnant women.

2.2. Methods of study

2.2.1. Study design

Methods: intervention study without control group.

- Patients surgically treated will be classified as high-risk stage II or stage III, receive XELOX regimen for adjuvant chemotherapy. After the end of treatment, follow-up every 3 months to evaluate their outcome. If these patient can not come to hospital, we would collect information by phone, letter (questionnaire form).
- The end of the study : the end of the study in one of the following reasons:

- + Dead or disappeared
- + The end of studied time.

2.2.2. The formula for calculating sample size:

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

- N the number of patients receiving adjuvant treatment XELOX regimen.

- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (95% confidence).
- $e = 0,075$ (maximum error 7,5%).
- p: 3 years disease-free survival rate of high risk stage II and III adenocarcinoma (3 years disease-free survival rate 78,2%).

Thus, the minimum number of patients, receiving adjuvant treatment XELOX regimen were, 118. Actually we collected 136 patients.

2.2.3. The steps of carrying out:

- Examination and evaluation of patients before treatment.
- Adjuvant chemotherapy: Oxaliplatin 130mg/m², IV infussion with glucose 5% on day 1 plus oral capecitabine 1.000mg/m²

twice/daily on days 1-14 every 3 weeks.

- Evaluating the results of follow-up.

If patients relapsed, further treatment would be considered such as palliative chemotherapy with or without combination target therapy, radiation therapy, surgery or palliative care and continue to follow-up the patient.

- Evaluate the results of treatment:
 - + Recurrence, 3 years disease-free survival and 3 years overall survival.
 - + Toxicity, side effects were identified WHO criteria.
 - Compare survival time with prognostic factors

2.2.4. Data analysis

Research data will be analyzed by STATA 8.0

Analyse overall survival with method Kaplan - Meier. Compare the differences between survival time according to quantitative variants by Log-rank test, and independent prognostic factors affecting survival time were to identified by cox regression model.

Chapter 3 - RESULTS

From January 2012 to December 2013, we had collected 136 high risk stage II and stage III colon adenocarcinoma patients, the results as following:

3.1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS

- Age: mean : 54,1±11,8; range: 25-76.
- Sex: 77 (56,6%) male and 59 (43,4%) female. male/female=1,3/1.
- KPS:70: 12 (8,8%); ≥80: 124 (91,2%).
- Tumour: T4 112 (82,4%), T3 22 (16,2%), T2 2 (1,5%).
- Stage: stage II 80 (58,8%); stage III 56 (41,2%).
- Histopathology: rough shape 46 (33,8%); adenocarcinoma 111 (81,6%). mild differentiation 95 (69,9%).

- The number of lympho nodes examined: meanly 6,8; more than 12 lympho nodes were 26 (19,1%). Nodes positive 41,2% among which 1-3 nodes positive were 29,8%.

- Surgically therapeutic situation: emergency surgery 25 (18,4%), 13 (9,6%) patients recieved 6-7 cycles.

3.2. EVALUATION ON THE RESULTS OF TREATMENT

Median follow-up 40,6± 7,2 months, 5 patients (3,7%) were lost the trace after following-up more than 24months.

3.2.1. Toxicity

Treatment related toxicities were documented in 108 patients (79,4%), among which toxicity of grade 3-4 were 16,9%.

Table 3.2: Gastrointestinal, neurological and muco-cutaneous toxicities

Toxicities	Grade 1-2 n (%)	Grade 3-4 n (%)	All n (%)
Nausea-vomoting	28(20,6)	0	28(20,6)
Diarrhea	23(16,9)	0	23(16,9)
Mucosa ulcer	2(1,5)	0	2(1,5)
Stomatitis	15(11,0)	0	15(11,0)
Peripheral neurotoxicites	22(16,2)	0	22(16,2)
Hand-foot syndrome	24(17,7)	0	24(17,7)

Comment: Gastrointestinal, neurological and muco-cutaneous toxicities were almost grade 1-2.

Tab 3.3: Toxicities of hematology, liver and kidney

Toxicity	Grade 1-2 n (%)	Grade 3-4 n (%)	All n (%)
Neutropenia	65(48,2)	10(7,4)	75(55,6)

Febrile leukonia	2(1,5)	0	2(1,5)
Anemia	10(7,4)	1(0,7)	8(8,1)
Thrombocytopenia	32(23,5)	12(8,8)	44(32,3)
SGOT/SGPT ↑	17(12,5)	0	17(12,5)
Ure/Creatinin ↑	2(1,5)	0	2(1,5)

Comment: Toxicities of hematology mainly were grade 1-2, only 16,9% patients on grade 3-4. Toxicities of liver and kidney almost were grade 1-2.

3.2.2. The results of treatment

At the time of analysis, 25 patients (19,1%) had relapsed, among which 19 patients (14,5%) died. The location of recurrence is liver in 10 patients (36%).

Table 3.1: Disease-free survival and overall survival

Results	N	Mean (months)	Percentage (%) (%)	CI 95%
3 years DFS	131	35,8	82,4	0,75-0,88
3 year OS	131	37,9	86,7	0,79-0,91

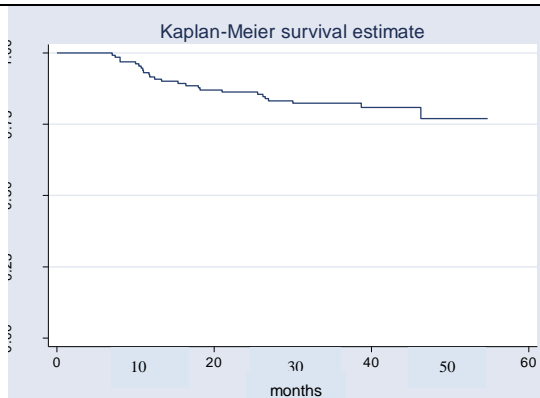


Figure 3.1: Disease-free survival

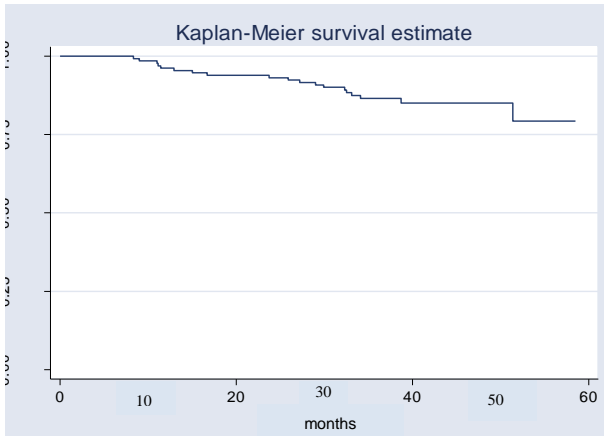


Figure 3.2: Overall survival

3.3. RELATIONSHIPS BETWEEN SURVIVAL WITH SOME PROGNOSTIC FACTORS

- Survivals according to sexes, age groups, KPS, locations and invasion of tumour had not any difference statistically significant with $p > 0,05$

- *Survival rate according to nodes metastasis*

Table 3.4: Disease-free survival according to nodes metastasis

Nodes metastasis	(n=131)	Median DFS(months)	3 years DFS(%)	p
Node negative	79	39,0	91,1	0,009
1-3 nodes positive	37	30,2	73,3	
≥ 4 nodes positive	15	32,3	67,6	

Comment: more metastasized nodes, less 3 years DFS rate. This difference were statistically significant, $p = 0,009$.

Table 3.5: Overall survival according to nodes metastasis

Nodes metastasis	(n=131)	Median OS (months)	3 years OS (%)	P
Node negative	79	39,9	93,6	0,037
1-3 nodes positive	37	34,9	74,9	
≥ 4 nodes positive	15	34,1	73,0	

Comment: more metastasized nodes, less 3 years OS rate. This difference were statistically significant, $p=0,037$.

- Survival according to the number of examined nodes

The number of examined lymph nodes of 1-6 had the lowest 3 years DFS and OS. However, this difference were not statistically significant, $p>0,05$

- Survival according to stages of lesion

Table 3.6: Disease-free survival according to stage II, III

Stage	(n=131)	Median DFS(months)	3 years DFS (%)	P
II	79	39,0	91,1	0,002
III	52	30,8	69,2	

Comment: 3 years DFS rate of stage II colon adenocarcinoma were higher than 3 years DFS rate of stage III, and this difference were statistically significant $p=0,002$.

Table 3.7: Overall survival according to stage II, III

Stage	(n=131)	Median OS (months)	3 years OS (%)	P
II	79	39,9	93,6	0,011
III	52	34,7	75,3	

Comment: 3 years OS rate of stage II colon adenocarcinoma were higher than 3 years OS rate of stage III, and this difference reached statistical significance $p=0,011$.

- *Survivals according to the staging of tumor*

3 year DFS of colon adenocarcinoma depends on different stages and the difference were statistical significant with $p=0,046$.

3 year OS of colon adenocarcinoma depends on different stages and the different had been statistical significant with $p=0,128$.

- *Survival according to macroscopical feature of tumors*

Survivals, comprising 3 years DFS and 3years OS, according to macroscopical feature of tumors and the degree of infiltration of lesions were low. This were not statistically significant $p>0,05$.

- *Survival according to histopathology*

Survival according to histopathology of mucinous adenocarcinoma had lowest 3 year DFS and 3 years OS, but this difference did not reach the statistical significance with $p>0,05$.

- *Survival according to degree of differentiation*

Survivals of poor differentiation patients had lowest 3 year DFS and OS, but this difference were not statistically significant with $p>0,05$

- *Survival according to surgical situations*

Table 3.8: Disease-free survival according to surgical situations

<i>Surgical situations</i>	(n=131)	Median DFS(months)	3 years DFS (%)	p
Programed surgery	106	36,5	85,9	0,04
Urgent surgery	25	32,8	68,0	

Comment: Survival of urgent surgery had lowest 3 year DFS, and the difference were statistically significant with p=0,04

Bảng 3.9: Overall survival according to kind of surgical therapy

<i>Kinds of surgical therapy</i>	(n=131)	Median OS (months)	3 years OS (%)	p
Programmed surgery	106	38,6	91,2	0,003
Emergency surgery	25	34,8	67,1	

Comment: Survival according to urgent surgical therapy had lowest 3 year OS, and this difference reached statistical significance p=0,003

- Survival according to the number of chemotherapy cycles

3 year DFS and 3 years OS of patients receiving 8 cycles were higher than patients receiving less than 8 cycles. ut the difference were statistically significant with p < 0,05

- Survival according to the time after surgery to adjuvant therapy

3 year DFS and 3 years OS of patients had the time after surgery to adjuvant therapy < 8 weeks were higher than of patients recieved 8-12 weeks but this difference were not statistically significant with p>0,05

Survival according to some prognostic factors by multivariate analysis

Bảng 3.10: Disease-free survival according to some prognostic factors

Factors	HR	(95%CI)	P
Surgically therapeutic situation	2,358	0,981-5,666	0,05
Metastasis nodes	0,637	0,140-2,892	0,560
Stage	1,062	0,087-12,917	0,962
Cleavage stage	1,716	0,652-4,514	0,274

Comment: Surgical situation is independent prognostic factor influencing to the disease-free survival with HR=2,358, p=0,05.

Tab 3.11: Disease-free survival according to some prognostic factors

Factors	HR	(95%CI)	P
Surgically therapeutic situation	4,389	1,642-11,729	0,003
Metastasis nodes	1,870	0,515-7,787	0,341
Stage	1,535	0,219-10,716	0,665

Comment: Surgical situation is independent prognostic factor influencing the overall survival, HR=4,389, p=0,003.

Chapter 4- DISCUSSION

4.1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS

The characteristics of patients group in the study were almost similar to other researches.

4.2. EVALUATION ON THE RESULTS OF TREATMENT

Median follow-up 40,6 months. 136 patients, we follow-up 131 patients (96,3%), 05 patients (3,7%) after 24 follow-up we could not contact them, they may change their addresses, telephone number...

4.2.1. Evaluation on some toxicities of chemotherapy

In qor study, the toxicities of XELOX regimen for colon adenocarcinoma, often less severe, were 79,4% of all grades, among

which 16,9% of grade 3 and 4, no treatment-related to toxicity mortality

- *The gastrointestinal, neurological and muco-cutaneous toxicities:*

Nausea-vomiting: grade 1-2 20,6% were most often seen. We prevented with primperan 10 mg, ondansetron 8mg before adjuvant chemotherapy; diarrhea grade 1-2 16,9% were manageable; mucosal ulcer grade 1-2 1,5%, manifested only with mild mucositis, few cases with true mouth mucosa ulcer; Epigastric pain are symptoms of gastric mucositis, patients often manifested symptoms of belch, agita, epigastric pain were accounted 11.0%. Peripheral neurotoxicity 16,2%, hand-foot syndrome 17,7% (almost grad 1& 2 and totally recovered after the management).

- *Hematology, liver, kidney Toxicities.*

Hematological toxicities (neutropenia: 7,4%; leukopenia with fever: 1,5%; thrombocytopenia: 8,8%). Neutropenia: neutropenia 55.6%, among which, 7.4% patients were grade $\frac{3}{4}$. Majority of these patients were recovered after 1 week; for grade $\frac{3}{4}$ neutropenia, we medicated Filgrastim 2-3 days, about febrile neutropenia 1.5%, we had to medicate Filgrastim and broad spectrum antibiotics for 5-7 days. Thrombocytopenia 32.3%, grade $\frac{3}{4}$ thrombocytopenia 8,8%. Mostly patients recovered, some patients had to need platelet transfusions. Anemia grade 1-2 7.4%; for anemia grade 3: 0.7%, we need to do the blood transfusions.

According to a other study, 70 Stage III colon adenocarcinoma patients were treated with XELOX regimen for adjuvant chemotherapy. The toxicities comprised: neutropenia 41,3%, of which 11,3% anemia of grade 3 -4; decrease of hemoglobine 19,3%; 6,7% thrombocytopenia; diarrhea 20% comprising 1,2% of grade 3; peripheral neuropathy 52,5%, comprising 40% of grad 1 and Hand-foot syndrome 15%, of which 2,5% were grade 3-4.

Schmoll et al studied on a multicenter, randomized trial of 938 patients treated capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as

adjuvant therapy for patients with stage III: the neurotoxicities 78% comprised 11% grade 3-4, nausea and vomiting were 43% and 66% respectively, among which, grade 3-4 were 6% and 5%, diarrhea 19%, hand-foot syndrome 29%, of which 5% were grade 3-4, leukopenia 27% with grade 3-4 were 9%; epigastric pain 17%. Totally, 94% patients had related to, at list, one toxicity and 55% patients were in grades 3-4.

These results are also similar to our study. Hematological toxicity, neurotoxicity of our study were fewer than toxicities of FOLFOX, FLOX regimen.

4.2.2. The results of treatment

At the time of analysis, median follow-up $40,6 \pm 7,2$ months, 5 patients (3,7%) were absent after 24months of follow-up.

At the time of analysis, 25 patients(19,1%) had relapsed or died, among which 19 patients(14,5%) died. The liver is first site recurrence 10 patients (36%).

According to Andre T., stage II, III colon adenocarcinoma receiving adjuvant chemotherapy, the recurrence rate were 21,1% (FOLFOX), 26,1% (FU/FA). Joon J H, stage II and III colon adenocarcinomas treated with FOLFOX4 and FOLFOX6 adjuvant chemotherapy, the recurrence rate were 17,1%, in which liver metastasis 21,4%.

Recurred, metastased patients almost continued to receive XELIRI, FOLFIRI or capecitabine regimens as chemotherapy, a few patients received chemotherapy combined with cetuximab, bevacizumab or paliative care and follow-up.

4.2.3. Survivals

At the time of analysis, followed-up 40,6 months, the proportion of 3 years disease-free survival (DFS) were 82,4%; median duration of disease-free survival were 35,8 months. 3 years overall survival (OS) were 86,7%, median duration of overall survival (OS) 37,9 months. 25

patients (19,1%) had recurred or died, among which 19 patients(14,5%) died. The liver is first site recurrence 10 patients (36%).

Within country, there were not any researchs evaluating the survival of adjuvant therapy XELOX regimen for stage II, III colon adenocarcinoma.

Table 4.1: Survival according to stage II-III

Author	Median follow-up (months)	3 years DFS (%)	3 years OS (%)
Andre T (2004,n=2.246) FOLFOX4	37,9	78,2	87,7
KueblerIP (2007,n=2407) FLOX	42,5	76,5	
Joon J H(2011, n=82) FOLFOX	37	82,9	87,5
This study (2016,n=136) XELOX	40,6	82,4	86,7

4.3. RELATIONSHIPS BETWEEN SURVIVAL WITH SOME PROGNOSTIC FACTORS

Survival according to sexes, age group, KPS, location of tumour, tumour invasion were mutually different but were not statistically significant $p>0,05$.

- Survival according to stage II,III:

3 years DFS rate of stage II colon adenocarcinoma were higher than 3 years DFS rate of stage III, and this difference reached statistical significance ($p<0,05$). The study of Trần Thắng exposed the DFS rate

of stage II and colon adenocarcinoma were higher than DFS rate of stage III, and this difference also reached the statistical significance.

Table 3.2: Disease-free survival according to stage II, III

Author	Median follow-up (months)	3 years DFS(%)	
		stage II	Stage III
Andre T (2004, n=2.246, FOLFOX4)	37,9	78,2%	72,2%
Joon J H (2011, n=82, FOLFOX)	37	84,6%	82,6%
Haller DG (2011, n=1.864, XELOX)	57		70,9%
This study (n=136, XELOX)	40,6	91,1%	69,2%

- Survival according to cleavage stage

The 3 year DFS survivals, according to the staging of colon adenocarcinoma, had been different from the different stages and this difference reached statistical significance $p=0,046$.

The 3 year OS survival according to staging of colon adenocarcinomas had been different from each stage of colon cancer, but this difference were not statistically significant with $p=0,128$.

In studying the influence of prognostic factors on the outcome, we realize that the staging of disease played an important role on survivals. As the results, 3 years disease-free survival of stage IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC difference reached statistical significance $p=0,046$. 3 years overall survival of stage IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC difference did not reached statistical significance ($p=0,128$).

We realize that the 3 years DFS of stage IIIA is higher than IIB, this demonstrate that colon adenocarcinoma of stage IIB have the poorer prognostic than stage IIIA. The 3 years overall survival of these stages were different but not statistically significant.

According to data of the SEER-American, surveying a research, following up onto 10 years, the colon cancers patients in the US cancer center. Its results manifesting DFS and OS different according to stages: Stage IIIA had better prognostic than stage IIB, similar to results our study and Tran Thang. This is the reasons why we need to treat the adjuvant chemotherapy stage IIB, in order to improve survival time for patients.

- ***Survival according to nodes metastasis:*** regional lymph-node metastasis is very important prognostic factors, on which one based for adjuvant chemotherapy after resection. The results of 3 years survival were diminished from group without lymph node metastasis to group of 1-3 nodes metastasis, to group with number of lymph node metastasis more numerous than 4 ($p < 0,05$). Chang GJ (2007). Additionally, the number of histopathologically examined lymph-nodes were also prognostic factor influencing on the outcome of stage II, III colon cancers.

- ***Survival according to degree of differentiation***

Survivals according to poor differentiation had lowest 3 year DFS and 3 years OS, but this difference were not statistically significant with $p > 0,05$

- ***Survivals according to histopathology***

Survivals according to histopathology of mucinous adenocarcinoma had poorer prognostic in comparing with the colon adenocarcinoma, but the difference did not reached statistical significance $p > 0,05$.

According to many studies showing that histopathology is also a factor related to treatment outcome: mucous carcinoma usually involves to lesions causing ileus, peritoneal spreading, so had a poor prognosis.

- ***Survivals according to surgical situations***

In this study, the patients of programmed surgery had highest 3 year DFS and 3 years OS comparing with urgent surgery, and this difference reached statistical significance $p < 0,05$. Surgical situations were also prognostic factors influencing the outcome. When the patients were operated for bowel obstruction or perforation situation,

the ability of radical resection and lymphadenectomy decreased. In contrast, When the patients were operated on propramed surgery, the ability of radical resection and lymphadenectomy increased.

- ***Survivals according to time from surgery to chemotherapy*** and the number of chemotherapy cycles we noted no significant difference. May be our sample size n still was small, so our statistics were not significant yet.

- ***Survival according to some prognostic factors by multivariate analysis***

+ ***Disease-free survival:*** when we analysed survival time according to quantitative variants by Log-ran test, surgical situations, positive nodes, stages of disease and the staging were prognostic factors influencing on the disease free survival (DFS). But we analysed survival time according to multivariants by cox regression model, only surgical situations were independent prognostic factor toward the outcome of patients.

The patients treated with urgent surgery bowel obstruction or bowel perforation, recurrence risk were 2.3 times higher in comparing with the recurrence risk of the patients of programed surgery.

+ ***Overall survival:*** when we analysed survival time according to quantitative variants by Log-ran test, surgical situations, positive nodes, stages of disease were prognostic factors influencing the overall survival (OS) while analysed survival time according to multivariants by cox regression model, only surgical situations were independent prognostic factors to the outcome of patients.

The patients treated with urgent surgery for bowel obstruction or perforation, mortality risk were 4,3 times higher comparing with the mortality risk of patients treated with programmed surgery.

According to Campton C at al, surgical situations influence on the overall survival.

CONCLUSION

Through the study of 136 high risk stage II and stage III colon adenocarcinoma patients, after radical surgery, XELOX regimen adjuvant chemotherapy at K hospital and Cantho oncology hospital, permit us to conclude as following:

1. The results of treatment

Adjuvant chemotherapy XELOX regimen brings a high survival time for stages II, III colon adenocarcinoma. The proportion of 3 years disease-free survival (DFS) were 82,4%; median duration of disease-free survival: 35,8 months. 3 years overall survival (OS) were 86,7%, median duration of overall survival (OS): 37,9 months.

Adjuvant chemotherapy XELOX regimen in stage II adenocarcinoma results in a better outcomes comparing with stage III. The proportion of 3 years disease-free survival (DFS) were 82,4% (stage III); median duration of disease-free survival: 35,8 months (stage III) ($p=0,002$). 3 years overall survival (OS) were 86,7% (stage II), median duration of overall survival (OS): 37,9 months (stage II) ($p=0,011$).

- The toxicities of XELOX regimen for colon adenocarcinoma patients, often less severe, were 79,4% of all grades, among which 16,9% of grade 3 and 4, which comprise hematological toxicities (neutropenia: 7,4%; leukopenia with fever: 1,5 %; thrombocytopenia: 8,8%), gastrointestinal toxicities: nausea-vomiting 20,6%, and neurological toxicities: peripheral neurotoxicities 16,2%, mucocutaneous toxicities, mainly grad 1 & 2, manageable: hand-foot syndrome 17,7% (almost grad 1&2 and totally recovered after the management).

2. Prognostic factors

Surgical situations, positive nodes, stages of disease were prognostic factors influencing the disease free survival (DFS) and overall survival (OS). Only surgical situations were independent

prognostic factor to the outcome of patients.

PROPOSAL

Through this study, we realize that adjuvant chemotherapy XELOX regimen in stage II, III colon adenocarcinoma having encouraging results with the high survival time, less severe toxicity. This confirms the role of adjuvant chemotherapy XELOX regimens in colon cancer after surgery of Vietnamese, especially in high-risk stage II. Through study, we recommend:

XELOX regimen should be considered routine protocol in stage III and high risk stage II colon adenocarcinoma such as emergency surgery situation, bowel obstruction or perforation; T4 tumour; grade 3-4, lymphatic/vascular invasion; < 12 lymph nodes examined.