

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA TRỊ BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ XELOX TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN ĐẠI TRÀNG

Võ Văn Kha¹, Huỳnh Minh Thiện¹, Huỳnh Quyết Thắng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX trên bệnh nhân ung thư đại tràng (UTĐT). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 136 bn UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và III, sau phẫu thuật kết quả ung thư biểu mô tuyến được hóa trị phác đồ XELOX. **Kết quả:** giai đoạn bệnh, tình hướng phẫu thuật, hạch di căn và hóa trị đủ chu kỳ có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh. Yếu tố giai đoạn bệnh, tình hướng phẫu thuật, hạch di căn có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ. **Kết luận:** tình hướng phẫu thuật là yếu tố tiên lượng quan trọng, có giá trị dự báo cao.

Từ khóa: XELOX, ung thư đại tràng, yếu tố tiên lượng.

ABSTRACT

TO EVALUATE THE EFFICACY OF XELOX REGIMEN IN ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN COLON CARCINOMA

Vo Van Kha¹, Huynh Minh Thien¹, Huynh Quyet Thang¹

Objective: To evaluate the efficacy of XELOX regimen in adjuvant chemotherapy in colon carcinoma. **Patients and method:** 136 adenocarcinoma colon cancer patients with high risk stage II and stage III treated with XELOX regimen. **Results:** stages, surgical situations, positive nodes, sufficient chemotherapy was prognostic factors that influenced on the disease free survival (DFS). The stages, surgical situations, positive nodes was prognostic factors that influenced on the overall survival (OS). **Conclusion:** The surgical situations is important prognostic factors with high predictive value.

Key word: XELOX, colorectal, prognostic factors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

UTĐT (UTĐT) sau phẫu thuật nếu không điều trị bổ trợ thì gần phân nửa trường hợp sẽ bị tái phát, đặc biệt nhóm có di căn hạch. Nhiều nghiên cứu chứng minh lợi ích của hóa trị bổ trợ UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III [1]. Hiện nay, tại Việt Nam một số cơ sở chuyên khoa ung thư

đã sử dụng phác đồ XELOX điều trị bổ trợ UTĐT nhưng chưa có công trình nào nghiên cứu về kết quả cũng như các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị của phác đồ này. **Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX trên bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và III.

I. Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ

- Ngày nhận bài (Received): 07/7/2017; Ngày phản biện (Revised): 20/7/2017;
- Ngày đăng bài (Accepted): 28/8/2017
- Người phản hồi (Corresponding author): Võ Văn Kha
- Email: vovankha@yahoo.com;

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

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.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bn được phẫu thuật triệt căn, kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến.

+ Bn UTĐT giai đoạn II, có 1 trong các yếu tố: (1) Độ mô học 3,4; (2) Có tắc ruột hoặc thủng ruột trong lúc phẫu thuật; (3) Bướu T4; (4) Bướu xâm lấn khoang 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 ≥ 70 . Có đầy đủ các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng, được hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX trong 12 tuần sau phẫu thuật.

+ Được theo dõi đến khi tử vong hoặc hết thời hạn nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bn có UTĐT nhưng không phải typ ung thư biểu mô.

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

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả có theo dõi dọc.

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

Các bước tiến hành

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

- **Điều trị:** Oxaliplatin 130mg/m², truyền tĩnh mạch với glucose 5% truyền ngày 1.

Capecitabine 1.000mg/ m² uống 2 lần/ngày, cách 12 giờ, uống 2 tuần, nghỉ 1 tuần.

Chu kỳ 3 tuần. Điều trị tổng số tối đa 8 chu kỳ.

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 được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO).

Hoàn tất điều trị, hẹn theo dõi định kỳ mỗi 3 tháng 1 lần.

- **Đánh giá tình trạng bệnh lúc tái khám:** khám lâm sàng, xét nghiệm CEA, siêu âm bụng, chụp X quang phổi. Nếu nghi ngờ tái phát sẽ được làm thêm các xét nghiệm khác có thể chọn lựa như: CT hay MRI, soi đại-trực tràng, soi bàng quang ...Nếu có tái phát được xét tiếp tục điều trị và tiếp tục theo dõi tình trạng sống chết.

- **Đánh giá kết quả điều trị:** Tái phát, thời gian sống thêm.

- **Đổi chiếu thời gian sống thêm với các yếu tố:** tuổi, giới, KPS, vị trí bướu, độ xâm lấn bướu, hạch di căn, số hạch xét nghiệm, giai đoạn, dạng đại thể, vi thể, tình huống phẫu thuật, hóa trị liệu đủ 8 chu kỳ, thời gian hóa trị sau phẫu thuật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

136 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III thỏa điều kiện nghiên cứu. Phần lớn bệnh nhân được theo dõi đến hết thời gian nghiên cứu hoặc bệnh nhân tử vong (131 bệnh nhân chiếm 96,3%). Có 5 bệnh nhân (3,7%) sau thời gian theo dõi được hơn 24 tháng thì không liên lạc được. Trung bình thời gian theo dõi nhóm nghiên cứu là 40,4 $\pm$ 7,2 tháng.

Đến kết thúc nghiên cứu ghi nhận 25 trường hợp tái phát, vị trí tái phát đầu tiên gặp nhiều nhất là gan chiếm 36%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm 81,5%, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm 87%. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 35,8 tháng, sống thêm toàn bộ trung bình là 87 tháng.

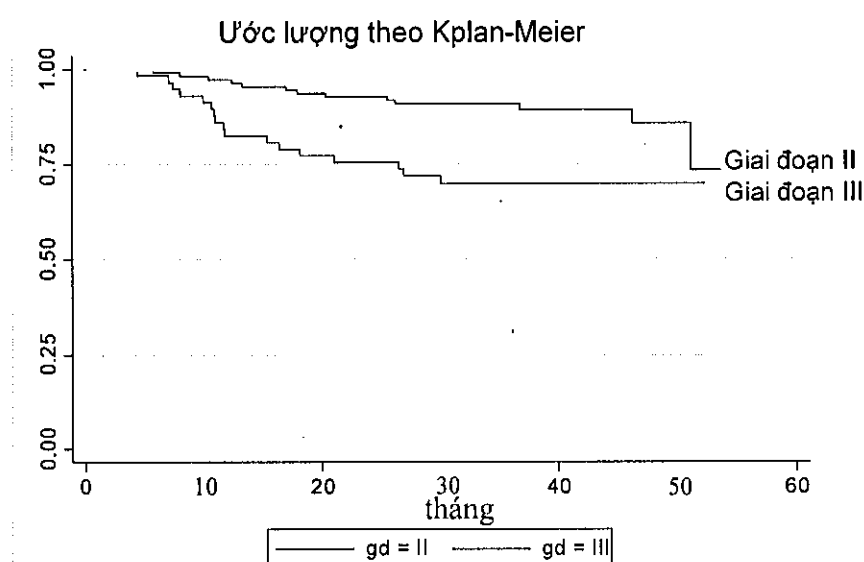
- Thời gian sống thêm theo giai đoạn

3.2. Tương quan giữa thời gian sống thêm với một số yếu tố

Chúng tôi ghi nhận thời gian sống thêm theo giới, tuổi, KPS, vị trí u, độ xâm lấn u, đại thể u, loại mô bệnh học và độ biệt hóa tế bào không có sự khác nhau ($p > 0,05$).

Bảng 1: Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn II, III

Giai đoạn	(n=136)	Thời gian STKB (tháng)	Tỷ lệ STKB 3 năm (%)	P
II	80	39,1	91,3	0,004
III	56	31,0	71,4	



Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn II, III

Bệnh nhân UTĐT giai đoạn II có tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm cao hơn so với giai đoạn III, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,004$.

Bảng 2: Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn II, III

Giai đoạn	(n=136)	Thời gian STTB (tháng)	Tỷ lệ STTB 3 năm (%)	P
II	80	40,0	93,7	0,016
III	56	34,6	76,8	

Bệnh nhân UTĐT giai đoạn II có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm cao hơn so với giai đoạn III, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,016$.

Bệnh viện Trung ương Huế

- Thời gian sống thêm theo từng giai đoạn

Bảng 3: Thời gian sống thêm không bệnh theo từng giai đoạn

Giai đoạn	(n=136)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	p
IIA	14	44,5	100,0	0,084
IIB	52	38,1	90,4	
IIC	14	37,5	85,7	
IIIA	2	38,2	100,0	
IIIB	39	30,0	69,2	
IIIC	15	32,7	73,3	

Bệnh nhân UTĐT phân theo từng giai đoạn có tỉ lệ STKB 3 năm khác nhau, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p=0,084$.

Bảng 4: Thời gian sống thêm toàn bộ theo từng giai đoạn

Giai đoạn	(n=136)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm(%)	p
IIA	14	44,8	100,0	0,191
IIB	52	39,3	94,1	
IIC	14	37,8	85,7	
IIIA	2	38,2	100,0	
IIIB	39	33,6	72,7	
IIIC	15	36,5	80,0	

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 $p=0,191$.

Thời gian sống thêm theo tình trạng hạch di căn

Bảng 5: Thời gian sống thêm không bệnh theo tình trạng di căn hạch

Di căn hạch	(n=136)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	p
Chưa di căn	80	39,1	91,3	0,017
Di căn 1-3 hạch	40	30,4	75,0	
Di căn ≥ 4 hạch	16	32,5	70,0	

UTĐT có hạch di căn càng nhiều thì tỉ lệ STKB 3 năm càng thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,017$.

Bảng 6: Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch

Di căn hạch	(n=136)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm(%)	p
Chưa di căn	80	40,0	93,7	0,05
Di căn 1-3 hạch	40	34,7	76,2	
Di căn ≥ 4 hạch	16	34,1	75,0	

UTĐT có hạch di căn càng nhiều thì tỉ lệ STTB 3 năm càng thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,05$.

- Thời gian sống thêm theo số hạch xét nghiệm

Bảng 7: Thời gian sống thêm không bệnh theo số hạch xét nghiệm

Số hạch XN	(n=136)	Thời gian STKB(tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	p
1-6 hạch	86	34,9	81,4	0,823
7-11 hạch	24	37,0	84,6	
≥ 12 hạch	26	37,7	87,5	

Bệnh nhân có số hạch lấy làm xét nghiệm mô bệnh học 1-6 có tỉ lệ STKB 3 năm thấp nhất, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p=0,823$.

Bảng 8: Thời gian sống thêm toàn bộ theo số hạch xét nghiệm

Số hạch XN	(n=136)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm (%)	p
1-6 hạch	86	37,2	85,5	0,835
7-11 hạch	24	37,8	88,0	
≥ 12 hạch	26	39,7	91,7	

Bệnh nhân có số hạch lấy làm xét nghiệm mô bệnh học 1-6 có tỉ lệ STTB 3 năm thấp nhất, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p=0,835$.

- Thời gian sống thêm theo tình hướng phẫu thuật

Bảng 9: Thời gian sống thêm không bệnh theo tình hướng phẫu thuật

Tình hướng phẫu thuật	(n=136)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	p
Phẫu thuật chương trình	111	36,4	86,5	0,004
Phẫu thuật cấp cứu	25	32,8	67,1	

Bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật trong tình trạng cấp cứu có tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm thấp hơn phẫu thuật chương trình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,004$.

Bảng 10: Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình huống phẫu thuật

Tình huống phẫu thuật	(n=136)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm (%)	P
Phẫu thuật chương trình	111	38,4	91,5	0,002
Phẫu thuật cấp cứu	25	34,8	68,0	

Bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật trong tình trạng cấp cứu có tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm thấp hơn phẫu thuật chương trình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,002$.

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

Bảng 11: Thời gian sống thêm không bệnh theo tình trạng hóa trị đủ 08 chu kỳ

Hóa trị	(n=136)	Thời gian STKB (tháng)	Tỉ lệ STKB 3 năm (%)	P
08 chu kỳ	123	36,1	85,6	0,049
Không đủ	13	32,7	69,2	

Bệnh nhân UTĐT được hóa trị đủ 8 chu kỳ có tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm cao hơn nhóm hóa trị không đủ 8 chu kỳ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,049$.

Bảng 12: Thời gian STTB theo tình trạng hóa trị đủ 08 chu kỳ

Hóa trị	(n=136)	Thời gian STTB (tháng)	Tỉ lệ STTB 3 năm (%)	P
08 chu kỳ	123	37,9	88,1	0,068
Không đủ	13	36,7	76,9	

Bệnh nhân UTĐT được hóa trị đủ 8 chu kỳ có tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm cao hơn nhóm hóa trị không đủ 8 chu kỳ, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p=0,068$.

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

Bảng 13: Thời gian sống thêm không bệnh liên quan đến các yếu tố

Yếu tố	HR	(95%CI)	p
Tình huống phẫu thuật	2,419	1,010-5,795	0,047
Hóa trị đủ chu kỳ	0,385	0,141-1,047	0,062
Giai đoạn	2,377	0,428-13,175	0,322
Hạch di căn	1,253	0,377-4.160	0,684

Tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh. Có tỉ suất chênh HR=2,419, $p=0,047$.

Bảng 14: Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan đến các yếu tố

Yếu tố	HR	(95%CI)	p
Tình huống phẫu thuật	4,641	1,738-12,391	0,002
Hạch di căn	1,867	0,515-6,758	0,342
Giai đoạn	1,492	0,214-10,375	0,685

Tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ. Có tỉ suất chênh HR=4,641, $p=0,002$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tương quan giữa thời gian sống thêm với một số yếu tố

- Thời gian sống thêm theo giai đoạn II, III:

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ STKB 3 năm đối với giai đoạn II 91,3%, giai đoạn III là 71,4%. Kết quả cho thấy sự khác biệt về tỉ lệ STKB 3 năm giữa giai đoạn II và III ($p=0,004$). Tỉ lệ STTB 3 năm đối với giai đoạn II 93,7%, giai đoạn III là 76,8%. Có sự khác biệt rõ về tỉ lệ STTB 3 năm giữa giai đoạn II và III ($p=0,016$). Theo Trần Thắng, tỉ lệ STKB và STTB đối với giai đoạn II cao hơn giai đoạn III rất có ý nghĩa thống kê [2].

Andre T và cộng sự (2004), nghiên cứu 2.246 bệnh nhân UTĐT đã được phẫu thuật giai đoạn II, III điều trị phác đồ FOLFOX4 và nhóm điều trị phác đồ FU/FA. Kết quả theo dõi 37,9 tháng, tỉ lệ STKB 3 năm ở giai đoạn II điều trị phác đồ FOLFOX4 (87,0%) và FU/FA (84,3%), ở giai đoạn III điều trị phác đồ FOLFOX4 (72,2%) và FU/FA (65,3%) [3]. Joon JH và cs (2011), nghiên cứu 82 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao, III sau phẫu thuật triệt căn hóa trị phác đồ FOLFOX4 hoặc FOLFOX6

biến đổi. Theo dõi 37 tháng, tỉ lệ STKB 3 năm là 82,9%, tỉ lệ STKB 3 năm là 84,6% ở giai đoạn II và 82,6% ở giai đoạn III [4]. Haller DG, Taberbero J (2011), tiến hành điều trị phác đồ XELOX hoặc FUFA cho bệnh nhân UTĐT đã được phẫu thuật giai đoạn III. Kết quả cho thấy tỉ lệ STKB 3 năm tốt hơn ở nhóm điều trị phác đồ XELOX 70,9% so với FUFA 66,5%. Tỉ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ 77,6% ở phác đồ XELOX và 74,2% ở phác đồ FUFA [5]. Cassidy J. (2006), công bố thử nghiệm X-ACT trên bệnh nhân UTĐT giai đoạn III. Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian STKB 3 năm và toàn bộ giữa uống capecitabine và sử dụng phác đồ FUFA lần lượt là (64% và 61%, $p=0,05$); (81% và 78%, $p=0,07$) [6]. Như vậy tỉ lệ sống thêm tương tự nhau giữa 2 phác đồ, tuy nhiên tác dụng phụ của capecitabine là hội chứng tay chân rất nặng nề hơn so với phác đồ FUFA, đặc biệt khi sử dụng capecitabine cho người già. Qua các nghiên cứu, chúng ta thấy rằng giai đoạn II, III là ảnh hưởng rất lớn đến sống thêm của bệnh nhân. Đặc biệt nhóm bệnh nhân giai đoạn III có tiên lượng xấu, nên nhóm này cần xem xét điều trị bổ trợ sau phẫu thuật.

Bảng 15: Thời gian sống thêm không bệnh theo từng giai đoạn II,III

Tác giả	Thời gian theo dõi (tháng)		Tỉ lệ STKB 3 năm (%)
Andre T (2004, n=2.246, FOLFOX4) [3]	37,9	78,2%	72,2%
Joon J H (2011, n=82, FOLFOX) [4]	37	84,6%	82,6%
Haller DG (2011, n=1.864, XELOX) [5]	57		70,9%
NC này (n=136, XELOX)	40,4	91,3%	71,4%

- Thời gian sống thêm theo từng giai đoạn:

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 sống thêm toàn bộ 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. Số liệu của SEER cho thấy giai đoạn IIIA cho tiên lượng tốt

hơn giai đoạn IIB, cũng giống như kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Đây là lý do cần phải chỉ định hóa chất bổ trợ cho UTĐT giai đoạn IIB, nhằm cải thiện thời gian sống thêm cho người bệnh [7].

Hiện nay trên thế giới điều trị bổ trợ UTĐT giai đoạn II vẫn chưa được thống nhất hoàn toàn, có một số trung tâm ủng hộ việc điều trị, một số không ủng hộ điều trị, tuy nhiên một số nghiên cứu gần đây như Quasar tại châu Âu, Mayo Clinic tại Mỹ đã cho thấy, UTĐT giai đoạn II có nguy cơ cao như u to xâm lấn ra xung quanh (T4), có tắc ruột

thủng ruột, xâm lấn mạch máu, bạch huyết, thần kinh trên vi thể, độ ác tính cao, có CEA trước mổ cao, không lấy đủ 12 hạch khảo sát sau phẫu thuật thì nên được điều trị bổ trợ. Chính vì vậy nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá hiệu quả của hóa trị liệu bổ trợ trong UTĐT giai đoạn II có yếu tố nguy cơ cao, mà dựa vào đó chúng ta có thể đưa ra chỉ định cho điều trị hóa chất bổ trợ một cách thường quy, đem lại lợi ích cần thiết cho người bệnh [8]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự khi so sánh với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, điều đó càng khẳng định thêm vai trò của hóa trị liệu bổ trợ, trong việc cải thiện thời gian sống thêm ở bệnh nhân UTĐT giai đoạn II có yếu tố nguy cơ cao.

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

Di căn hạch vùng là một yếu tố tiên lượng tin cậy sau phẫu thuật UTĐT, là cơ sở cho điều trị bổ trợ sau phẫu thuật. Trong nghiên cứu, kết quả tỉ lệ sống thêm 03 năm không bệnh của nhóm chưa di căn hạch 91,3%, di căn 1-3 hạch 75,0%, di căn ≥ 4 hạch 70,0% ($p=0,017$). Tỉ lệ sống thêm 03 năm toàn bộ khác nhau giữa nhóm hạch di căn, nhóm chưa di căn hạch 93,7%, di căn 1-3 hạch 76,2%, di căn ≥ 4 hạch 75,0% ($p=0,05$).

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 [9]. Ngoài ra tỉ lệ giữa hạch di căn và tổng số hạch được phẫu tích cũng làm xét nghiệm mô bệnh học là một chỉ số cũng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Theo Intergroup 0089-Mỹ, tiến hành nghiên cứu điều trị bổ trợ phác đồ FUFA cho bệnh nhân UTĐT giai đoạn II-III. Kết quả cho thấy thời gian sống thêm thấp hơn ở nhóm bệnh nhân có tỉ lệ hạch di căn cao hơn trong số hạch được phẫu tích [10]. Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận tỉ lệ STKB theo số hạch xét nghiệm từ 1-6 hạch; 7-11 hạch; ≥ 12 hạch lần lượt là 81,4%; 84,6; 87,5% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p=0,718$. Tương tự tỉ lệ STTB theo số hạch xét nghiệm cũng khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

- Thời gian sống thêm theo tình huống phẫu

thuật: Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ sống 03 năm không bệnh và 03 năm toàn bộ của phẫu thuật 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, bướu vỡ thì khả năng được phẫu thuật triệt căn lấy u và nạo vét hạch sẽ bị giảm đi nhiều. Ngược lại khi bệnh nhân được phẫu thuật theo chương trình, sẽ được chuẩn bị kỹ lưỡng, do đó u sẽ được cắt bỏ rộng rãi hơn, lấy hạch triệt để hơn và kết quả sẽ tốt hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 số trường hợp sau phẫu thuật cấp cứu làm hậu môn nhân tạo, sau đó được phẫu thuật thì 2.

- Sống thêm theo tình trạng hóa trị đủ 08 chu

kỳ: Chúng tôi ghi nhận những bệnh nhân hóa trị đủ 08 chu kỳ thì có tỉ lệ STKB và STTB cao hơn nhóm không hóa trị đủ 8 chu kỳ. Theo Ahmed, thời gian sống thêm ở nhóm có hóa trị đủ chu kỳ cao hơn nhóm không hóa trị đủ chu kỳ ($p<0,001$) [11].

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

■ **Thời gian sống thêm không bệnh:** khi phân tích đơn biến ta thấy rằng các yếu tố giai đoạn bệnh, tình huống phẫu thuật, hạch di căn và hóa trị đủ chu kỳ 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 2,4 lần so với những bệnh nhân phẫu thuật theo chương trình. Theo nghiên cứu của Trần Thắng, mức xâm lấn của u có ảnh hưởng đến thời gian STKB, u càng xâm lấn sâu, thì tỉ lệ sống thêm càng giảm. Tình trạng di căn hạch có ảnh hưởng đến thời gian STKB, di căn hạch càng nhiều, thì tỉ lệ sống thêm càng giảm [1]. Theo Phan Thị Hồng Đức, *độ mô học và số hạch được khảo sát có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh* [12].

■ **Thời gian sống thêm toàn bộ:** khi phân tích đơn biến ta thấy rằng các yếu tố giai đoạn bệnh, tình huống phẫu thuật, hạch di căn 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 4,6 lần so với những bệnh nhân phẫu thuật chương trình.

Theo nghiên cứu của Trần Thắng, mức xâm lấn của u, tình trạng di căn hạch, mức xâm lấn của u có ảnh hưởng đến thời gian STTB, u càng xâm lấn sâu, thì tỉ lệ sống thêm càng giảm. Tình trạng di căn hạch có ảnh hưởng đến thời gian STTB, di căn hạch càng nhiều, thì tỉ lệ sống thêm càng giảm [1]. Theo Phan Thị Hồng Đức, hạch di căn có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ bệnh [12]. Theo Haller và cs, số hạch di căn và thời gian chờ hóa trị có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân [5]. Theo Yothers và cs, số hạch di căn và tình trạng xâm lấn của khối u có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm [13]. Theo Campton C và cs, tình huống phẫu

thuật, độ mô học, xếp hạng T có ảnh hưởng đến thời gian STTB [14].

Qua kết quả nghiên cứu chúng ta thấy rằng tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng quan trọng, có giá trị dự báo cao. Ngoài ra các yếu tố khác như giai đoạn bệnh, hạch di căn, hóa trị đủ chu kỳ cũng là những yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến bệnh nhưng giá trị dự báo thấp hơn.

V. KẾT LUẬN

Hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX trên 136 bệnh nhân UTĐT chúng tôi rút ra kết luận:

+ Các yếu tố giai đoạn bệnh, tình huống phẫu thuật, hạch di căn và hóa trị đủ chu kỳ có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh. Trong đó tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập.

+ Các yếu tố giai đoạn bệnh, tình huống phẫu thuật, hạch di căn có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ. Trong đó yếu tố tình huống phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Steven K. et al (2015), Cancer of the colon, *Cancer Principles and practice of oncology* edited by Vincent T DeVita VT et al, 10th edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, pp. 1167-1222
2. Trần Thắng, Phạm Duy Hiền, Đỗ Quyền Nga và cs (2010), Nghiên cứu áp dụng hóa trị liệu hỗ trợ phác đồ FUFA sau phẫu thuật ung thư biểu mô tuyến đại tràng. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Chuyên đề hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần XV, 1, tr. 73- 80.
3. Andre' T, Boni C, Navarro M, et al (2009), Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial, *J Clin Oncol*, 27, pp. 3109- 3116
4. Jeon HJ, Woo JH, Lee HY, et al (2011), Adjuvant chemotherapy using the FOLFOX regiment in colon cancer, *Journal of the Korean Society of Coloproctology*, 27, pp. 1-8.
5. Haller DG, Tabernero J, et al (2011), Capecitabine plus oxaliplatin compared with Fluorouracil and Acid folinic as Adjuvant therapy for stage III colon cancer, *J Clin Oncol*, 29, pp. 1-9.
6. Cassidy J, Douillard JY, Twelves C et al (2006), Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *Br J Cancer*, 94, pp. 1122-1128.
7. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)(2004), Program Public-Use Data (1973-2000), National Cancer Institute, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2002, <http://www.seer.cancer.gov>. [Last accessed: August 6, 2004.]
8. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J et al (2007), Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study, *Lancet*, 370, pp. 2020-226.
9. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, et al (2007), Lymph node evaluation and survival after

- curative resection of colon cancer: systematic review, *J Natl Cancer Inst*, 99, pp. 433-38.
10. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al (2003), Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*, 21(15), pp. 2912-2919.
 11. Ahmed R.D, Schneider S., et al (2010), Early discontinuation but not the timing of adjuvant therapy affects survival of patients with high-risk colorectal cancer: population-based study. *Dis Colon Rectum*, 53, 1432-36.
 12. Phan Thị Hồng Đức (2013). Hóa trị hỗ trợ carcinôm đại tràng giai đoạn III với phác đồ FOLFOX4. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 4, tr. 239-250.
 13. Yothers G, O'Connell MJ et al (2011). Oxaliplatin as therapy for colon cancer: Updated result of NSABP-C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*, 29, 3768-3774.
 14. Compton C.C., Fielding L.P., Burgart L.J. et al (2000), "Prognostic factor in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999". *Arch Pathol Lab Med*, 124, pp. 979-994.