

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ DUY TRÌ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN MUỘN BẰNG CAPECITABINE

Nguyễn Đức Luân¹, Nguyễn Quang Hùng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm di căn ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được hóa trị duy trì bằng Capecitabine và đánh giá kết quả sống thêm bệnh không tiến triển. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 42 Bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được điều trị duy trì bằng Capecitabine thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. **Kết quả nghiên cứu:** 78,6% bệnh nhân di căn ≤ 2 vị trí, 21,4% bệnh nhân di căn > 2 vị trí. Gan là tổn thương di căn thường gặp nhất với 47,6%, đứng thứ 2 là phổi chiếm 42,9%, tiếp theo là hạch ổ bụng chiếm 38,1% và phúc mạc chiếm 14,3%. UTĐTT di căn gan nhiều hơn di căn phổi (51,9% so với 48,1%). Thời gian PFS trung bình là: 9,4 (tháng), trung vị là: 6,1 (tháng). PFS giảm dần theo thời gian, PFS sau điều trị 3 tháng: 88,1%; 6 tháng: 47,6%, 9 tháng: 35,7%. **Kết luận:** hóa trị duy trì UTĐTT giai đoạn muộn với capecitabine là một lựa chọn phù hợp cho phần lớn người bệnh tại Việt Nam.

SUMMARY

OUTCOME EVALUATION OF MAINTENANCE CHEMOTHERAPY

WITH CAPECITABINE ON LATE-STAGE COLORECTAL CANCER

Aim: To review some metastatic features of late-stage colorectal cancer undergoing maintenance chemotherapy with capecitabine and to evaluate the progression-free survival outcome. **Patients and Method:** 42 patients with advanced colorectal cancer receiving maintenance therapy with capecitabine who met the inclusion and exclusion criteria. **Results:** 78.6% patients have ≤ 2 metastatic sites, 21.4% patients have $>$ metastatic 2 sites. The liver is the most common metastatic site with 47.6% patients, the second one is the lung (42.9%), followed by the abdominal lymph nodes (38.1%) and the peritoneum (14.3%). Colon cancer metastasized to the liver more often than to the lung (51.9% vs 48.1%). Average PFS time was 9.4 (months), median PFS was: 6.1 (months). PFS gradually decreased over time, PFS after 3 months of treatment: 88.1%; 6 months: 47.6%, 9 months: 35.7%. **Conclusion:** Maintenance chemotherapy of late-stage colorectal cancer with capecitabine is a suitable option for the majority of patients in Vietnam.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong các bệnh ác tính thường gặp ở các nước phát triển, và có xu hướng tăng lên ở các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam. Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 5 trong các loại ung thư ở cả hai giới, mỗi năm gần 16.000 bệnh nhân mắc

¹Trung tâm YHHN&UB, Bệnh viện Bạch Mai

Tác giả liên hệ: Nguyễn Đức Luân

SĐT: 0936750896

Email: bsluanbvbm@gmail.com

Ngày nộp bài: 29/06/2022

Ngày phản biện: 06/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

mới và hơn 8.200 bệnh nhân tử vong vì căn bệnh này ¹.

Hiện nay, mặc dù có nhiều tiến bộ trong tầm soát, chẩn đoán và điều trị bệnh, nhưng vẫn có khoảng 40% người bệnh di căn ngay tại thời điểm chẩn đoán và 25% trường hợp tái phát di căn sau điều trị. Với nhóm bệnh nhân này, hóa trị là phương pháp điều trị chính giúp nâng cao chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm. Hóa trị kéo dài ở bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn thường ghi nhận các độc tính tích lũy như nhiễm độc thần kinh nghiêm trọng (Oxaliplatin) và tiêu chảy mạn tính (Irinotecan). Vì vậy, một số nghiên cứu gần đây đã tiếp cận điều trị duy trì với mục tiêu giảm độc tính nhưng vẫn đảm bảo được kết quả khả quan về chất lượng cuộc sống, thời gian sống còn toàn bộ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ^{2,3,4,5}.

Tại Bệnh viện Bạch Mai, hóa trị duy trì ung thư đại tràng giai đoạn muộn với Capecitabine đã được áp dụng và bước đầu cho thấy có sự cải thiện về kết quả điều trị. Tuy nhiên tới nay, vẫn chưa có một nghiên cứu nào cho kết quả đầy đủ của hóa trị duy trì trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: *"Đánh giá kết quả hóa trị duy trì ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn bằng Capecitabine"*, với hai mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm di căn ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được hóa trị duy trì bằng Capecitabine.

2. Đánh giá kết quả sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

42 Bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được điều trị duy trì bằng Capecitabine thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Nam hoặc nữ trên 18 tuổi.
- Chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng giai đoạn muộn (tái phát hoặc di căn).
- Được đánh giá bệnh đáp ứng một phần, bệnh ổn định sau hóa trị với phác đồ có oxaliplatin và/hoặc irinotecan.
- Thời gian sống kỳ vọng trên 12 tuần.
- Điểm toàn trạng theo ECOG: PS = 0-1.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu và có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân di căn não, tràn dịch ổ bụng, tràn dịch màng phổi số lượng nhiều.
- Bất cứ dấu hiệu nào về bệnh toàn thân nặng hoặc không kiểm soát được (ví dụ: bệnh hô hấp, bệnh lý tim mạch, bệnh gan hoặc thận...).
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Các bước tiến hành

- Chọn lựa bệnh nhân: theo tiêu chuẩn nghiên cứu.
- Tiến hành hóa trị phác đồ Capecitabine 1000mg/m² dùng hai lần mỗi ngày (tương đương với 2000mg/m² tổng liều mỗi ngày) trong 14 ngày, sau đó là 7 ngày nghỉ thuốc. Chu kỳ 3 tuần.
- Đánh giá bệnh nhân: Tiến hành trước, sau mỗi 3 chu kỳ hóa trị.
- Thu thập các tiêu chuẩn đánh giá: Lâm

sàng, cân lâm sàng (xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh)

- Đánh giá dung nạp điều trị.
- Đánh giá đáp ứng điều trị (theo RECIST 1.1).
- Theo dõi trong quá trình điều trị duy trì đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc

tính không dung nạp được. Thời gian theo dõi 2 - 3 tháng/lần

- Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 3, 6, 9, 12 tháng.

Phân tích và xử lý số liệu: Nhập liệu và xử lý số liệu dựa vào phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm di căn ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được hóa trị duy trì bằng Capecitabine.

3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Thông số	n	%
Tuổi	63,2 ± 11,7 (26-83)	
Giới		
Nam	21	50
Nữ	21	50
Mức độ bệnh lúc tuyển chọn		
Tái phát di căn	26	61,9
Giai đoạn muộn	16	38,1
Phác đồ hóa chất đã DT		
< 2	15	35,7
≥ 2	27	64,3
Điểm toàn trạng		
PS = 0	28	66,7
PS = 1	14	33,3

Nhận xét: Tuổi trung bình là 63,2 ± 11,7, bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 26 tuổi, lớn tuổi nhất là 83 tuổi. Phần lớn thể trạng bệnh nhân PS 0 chiếm 66,7%, PS1 chiếm 33,3%, không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu là PS 2.

Bảng 3.2. Đặc điểm vị trí u nguyên phát

Vị trí khối u	Số BN (n)	Tỷ lệ %
UTĐT phải	18	42,9
UTĐT trái	10	23,8
UTTT	14	33,3

Nhận xét: Vị trí u nguyên phát hay gặp bên trái (đại tràng trái, trực tràng) chiếm 57,1%, khối u bên phải chiếm 42,9%.

3.1.2. Đặc điểm số lượng vị trí di căn**Bảng 3.3. Đặc điểm số lượng vị trí di căn**

Số lượng vị trí di căn	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Di căn \leq 2 vị trí	33	78,6
Di căn $>$ 2 vị trí	9	21,4
Tổng	42	100

Nhận xét: Di căn \leq 2 vị trí thường gặp hơn với 78,6%. Di căn $>$ 2 vị trí gặp ở 21,4%, thường gặp di căn trong ổ bụng phổi hợp như phúc mạc, mạc treo, hạch, buồng trứng...

3.1.3. Đặc điểm vị trí, cơ quan di căn**Bảng 3.4. Đặc điểm vị trí, cơ quan di căn**

Vị trí di căn	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Gan	20	47,6
Phổi	18	42,9
Phúc mạc	6	14,3
Hạch ổ bụng	16	38,1
Buồng trứng	1	2,4
Xương	1	2,4
Khác	4	9,5

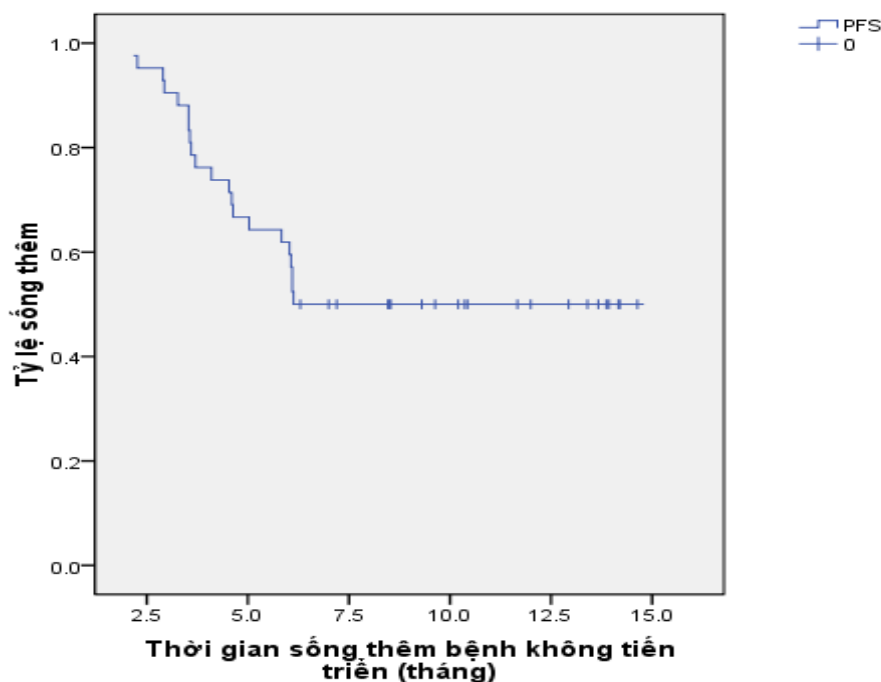
Nhận xét: Di căn gan là tổn thương hay gặp nhất với 20 bệnh nhân chiếm 47,6%. Tiếp theo là di căn phổi gặp ở 18/42 bệnh nhân (42,9%)

3.1.4. Liên quan giữa vị trí u nguyên phát và cơ quan di căn**Bảng 3.5. Liên quan giữa vị trí u nguyên phát và cơ quan di căn**

Vị trí khối u nguyên phát	Di căn gan		Di căn phổi		Di căn cả gan, phổi	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
UTĐT	14	51,9%	13	48,1%	6	22,2%
UTTT	6	54,5%	5	45,5%	1	9,1%

Nhận xét: UTĐT di căn gan nhiều hơn di căn phổi (51,9% so với 48,1%), có 7 bệnh nhân di căn cả gan và phổi.

3.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)**3.2.1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**



Biểu đồ 3.1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (tháng)

Bảng 3.6. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Sống thêm không tiến triển (PFS)					
Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	9 tháng (%)
9,4	7,8	11,1	88,1	47,6	35,7

Nhận xét: Thời gian PFS trung bình là: 9,4 (tháng). PFS giảm dần theo thời gian, PFS tại từng thời điểm 3 tháng: 88,1%; 6 tháng: 47,6%, 9 tháng: 35,7%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm di căn ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được hóa trị duy trì bằng Capecitabine.

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 63,2 tuổi, tuổi trẻ nhất là 26, lớn nhất là 80. Đây cũng là lứa tuổi thường gặp của ung thư đại trực tràng. Nam giới và nữ giới có tỷ lệ mắc bệnh bằng nhau với, tỷ lệ nam/nữ là 1:1. Với số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu không quá lớn, hơn nữa trên

nhóm đối tượng ung thư đại tràng và ung thư trực tràng giai đoạn muộn nên tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi không thể đại diện cho bệnh. Nghiên cứu của Trịnh Lê Huy (2017) trên 39 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn cho thấy độ tuổi trung bình là 52,9; nhỏ nhất là 25 tuổi và lớn nhất là 70 tuổi; bệnh nhân ở lứa tuổi từ 40 - 65 chiếm tỷ lệ cao nhất (67%)⁶. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một số nghiên cứu nước ngoài: tuổi trung bình

trong nghiên cứu của Goey (2017) là 64. Nghiên cứu của Benoist Chibaudel (2009), tuổi trung bình ở nhánh có điều trị duy trì là 67 (35 – 80 tuổi)^{7,8}.

Trong 42 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu này, có 78,6% bệnh nhân di căn từ 1 - 2 cơ quan, 21,4% (9/42 bệnh nhân) di căn từ 3 cơ quan trở lên. Hầu hết các nghiên cứu đều lấy mốc di căn 1 cơ quan và di căn từ 2 cơ quan trở lên, nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn mốc số lượng cơ quan di căn như trên vì dựa trên đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu: bệnh nhân giai đoạn muộn, trải qua nhiều bước điều trị hóa trị và phần lớn tái phát di căn sau điều trị (61,9%). Vị trí di căn thường gặp nhất là gan với 47,6%, tiếp theo là di căn phổi chiếm 42,9%, hạch ổ bụng chiếm 38,1%, phúc mạc 14,3%. Một số vị trí di căn ít gặp hơn là buồng trứng (2,4%), xương (2,4%). Kết quả này cũng tương đồng với một số nghiên cứu trong nước. Nghiên cứu của Lê Văn Quang trên 43 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn thấy di căn một vị trí chiếm 53,5%, di căn từ 2 vị trí cơ quan trở lên là 46,5%⁹. Nghiên cứu của Trần Thắng cho thấy tỷ lệ di căn gan chiếm 41,2%¹⁰. Tác giả Nguyễn Kim Anh thấy rằng di căn gan gặp nhiều nhất với 49,3%, trong đó 35,8% di căn gan đơn độc, 14,9% di căn phổi (10 bệnh nhân); 6% di căn hạch ngoại vi (4 bệnh nhân); còn lại là tổn thương ở các vị trí khác như phúc mạc, thành bụng, hạch ổ bụng và tái phát tại u nguyên phát¹¹.

Một số nghiên cứu nước ngoài cũng cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Luo và cộng sự (2016) thấy

rằng số lượng cơ quan di căn trung bình là 3 (1 - 6). Gan là cơ quan di căn thường gặp nhất chiếm 50,7%, tiếp đến là phổi chiếm 33,8%, di căn hạch và phúc mạc lần lượt là 21,3% và 9,6%¹². Tác giả Roberto Petrioli (2006) thấy rằng 42,4 % bệnh nhân di căn 1 vị trí và 57,6% bệnh nhân di căn từ 2 vị trí trở lên. Một nghiên cứu khác của Roberto Petrioli vào năm 2018, vị trí di căn thường gặp nhất là gan với 72,2% bệnh nhân, sau đó là di căn hạch và di căn phổi (27,8% và 25% tương ứng)^{13,14}. Nghiên cứu OPTIMOX1 của Christophe Tournigand (2006) ở nhánh bệnh nhân có điều trị duy trì cho thấy di căn gan, phổi thường gặp nhất (69% và 24% tương ứng). Như vậy, hầu hết các tác giả khác đều thống nhất gan và phổi là hai cơ quan di căn thường gặp nhất của bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn.

Nhiều nghiên cứu ghi nhận, mặc dù cả hai ung thư này đều hay di căn gan nhưng ung thư đại tràng thường di căn các cơ quan trong ổ bụng nhiều hơn, trong khi đó ung thư trực tràng thường di căn các cơ quan ngoài ổ bụng, như là phổi và não. Sự khác nhau về hình thái di căn giữa ung thư đại tràng và ung thư trực tràng đã được ghi nhận từ lâu. Người ta cho rằng, tế bào ung thư từ đại tràng thường đi theo dòng tĩnh mạch mạc treo tràng dưới, cuối cùng về gan qua tĩnh mạch cửa và gây nên di căn gan. Còn tế bào ung thư trực tràng chủ yếu theo tĩnh mạch trực tràng giữa và dưới rồi về phổi theo tĩnh mạch chủ dưới nên thường di căn phổi. Thế nhưng, tĩnh mạch cửa qua tĩnh mạch trên gan cuối cùng cũng đổ vào tĩnh mạch chủ dưới về tim

rồi lên phổi, vậy tại sao ung thư đại tràng lại ít di căn phổi, trong khi đó ung thư trực tràng di căn gan cũng không phải hiếm. Nhờ sự phát triển của sinh học phân tử, ngày nay người ta phát hiện ra một số dấu ấn sinh học giúp cho tế bào ung thư đại tràng dễ dàng dừng lại và phát triển tại gan. Điều tương tự cũng đang được tìm kiếm với tế bào ung thư trực tràng ở phổi. Điều này có vẻ hợp lý hơn so với quan điểm cũ¹⁵. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy, với vị trí u nguyên phát ở đại tràng di căn gan nhiều hơn di căn phổi (51,9% so với 48,1%), với u nguyên phát ở trực tràng cũng cho kết quả tương tự (54,5% so với 45,5%). Ngoài ra, có 7 bệnh nhân di căn cả gan và phổi, trong đó có 6 bệnh nhân u nguyên phát đại tràng và 1 bệnh nhân u nguyên phát ở trực tràng. Hơn nữa, nghiên cứu của chúng tôi có số lượng bệnh nhân còn ít, gồm cả bệnh nhân UTĐT và UTTT nên kết quả trên không tương đồng với một số nghiên cứu khác và không thể đại diện cho bệnh.

4.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm đối tượng nghiên cứu

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tăng dần theo thời gian. Từ những năm 30, khi các bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn chỉ được điều trị chăm sóc triệu chứng đơn thuần, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển chỉ đạt 2 - 3 tháng. Ngày nay, với những tiến bộ về hóa trị và nhiều thuốc mới ra đời đã giúp cải thiện đáng kể thời gian sống thêm không tiến triển của bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian

sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 9,4 tháng, trung vị là 6,1 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển giảm dần theo thời gian, với 88,1% sau 3 tháng và sau 6 tháng tỷ lệ này giảm xuống chỉ còn 59,2%. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cao hơn một số nghiên cứu nước ngoài. Nghiên cứu của H. Y. Luo (2016) trên 274 bệnh nhân UTĐT giai đoạn muộn được phân thành 2 nhóm sau hóa chất dẫn đầu phác đồ XELOX hoặc FOLFOX: nhóm 1 điều trị duy trì với capecitabine (n = 136), nhóm 2 theo dõi (n = 138). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm điều trị duy trì cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân theo dõi với 6,43 tháng so với 3,43 tháng (p < 0,001)¹². Tác giả Jinsong Su (2019) so sánh hiệu quả điều trị duy trì giữa Capecitabine đơn chất với Capecitabine kết hợp với Bevacizumab trên 263 bệnh nhân nữ (đã mãn kinh) UTĐT giai đoạn muộn.

Hóa trị kéo dài ở bệnh nhân UTĐT giai đoạn muộn thường ghi nhận các độc tính tích lũy như nhiễm độc thần kinh nghiêm trọng (Oxaliplatin) và tiêu chảy mạn tính (Irinotecan). Vì vậy, một số nghiên cứu gần đây đã tiếp cận điều trị với mục tiêu giảm độc tính nhưng vẫn duy trì được kết quả khả quan về thời gian sống còn toàn bộ cũng như thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Nghiên cứu OPTIMOX1 của Christophe Tournigand (2006) đánh giá hiệu quả điều trị duy trì với 5-FU/Leucovorin so với hóa chất FOLFOX4 đến khi bệnh tiến triển, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của 2 nhóm

là như nhau (8,7 tháng so với 9,0 tháng), tỷ lệ đáp ứng của nhóm điều trị duy trì cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê (59,2% so với 58,5%, $p > 0,05$). Các độc tính độ 3, độ 4 của nhóm điều trị hóa chất FOLFOX4 liên tục cao hơn, đặc biệt là tác dụng phụ trên thần kinh ngoại vi (17,9% so với 13,3%). Một nghiên cứu khác về lợi ích của điều trị duy trì với 5-FU/Leucovorin được thể hiện trong nghiên cứu OPTIMOX2 của tác giả Benoist Chibaudel (2009), nhóm không điều trị duy trì sau khi kết thúc liệu trình hóa chất dẫn đầu phác đồ FOLFOX7 mặc dù hạn chế được độc tính của Oxaliplatin nhưng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (8,6 tháng so với 6,6 tháng với $p = 0,0017$) và thời gian sống còn toàn bộ (23,8 tháng so với 19,5 tháng với $p = 0,42$) đều kém hơn so với nhóm có điều trị duy trì. Điều này cho thấy rằng Fluorouracil có thể được sử dụng trong điều trị duy trì mà không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị^{7,16}.

Tóm lại, nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả điều trị duy trì của capecitabine, ít ảnh hưởng đến liệu trình điều trị và chất lượng cuộc sống của người bệnh. Chính vì vậy, hóa trị duy trì UTĐTT giai đoạn muộn với capecitabine là một lựa chọn phù hợp cho phần lớn người bệnh tại Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 42 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được hóa trị duy trì với capecitabine, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- 78,6% bệnh nhân di căn ≤ 2 vị trí, 21,4% bệnh nhân di căn > 2 vị trí.

- Gan là tổn thương di căn thường gặp nhất với 47,6%, đứng thứ 2 là phổi chiếm 42,9%, tiếp theo là hạch ổ bụng chiếm 38,1% và phúc mạc chiếm 14,3%.

- Di căn phổi hay gặp với khối u nguyên phát bên phải (50%), với u nguyên phát bên trái có xu hướng di căn gan nhiều hơn (60%).

- Thời gian PFS trung bình là: 9,4 (tháng), trung vị là: 6,1 (tháng). PFS giảm dần theo thời gian, PFS sau điều trị 3 tháng: 88,1%; 6 tháng: 47,6%, 9 tháng: 35,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L Siegel et al (2021).** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209 - 249.
2. **Nguyễn Văn Hiếu (2015).** Ung thư học, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
3. **Mai Trọng Khoa (2014).** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. **Mai Trọng Khoa (2016).** Điều trị đích bệnh ung thư đại trực tràng. Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. **Yaffee P, Osipov A, Tan C et al (2015).** Review of systemic therapies for locally advanced and metastatic rectal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 6 (2), 185-200.
6. **Trịnh Lê Huy (2017).** Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư đại tràng di căn bằng hóa chất phác đồ FOLFOXIRI. Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.

7. **Chibaudel B, Maindrault Goebel F, Lledo G et al (2009).** Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol*, 27, 572 - 577.
8. **K. K. H. Goey, S. G. Elias, H. van Tinteren et al (2017).** Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. *Annals of Oncology*, 28, 2128–2134,
9. **Lê Văn Quang (2018).** Đánh giá kết quả hóa trị liệu ung thư đại trực tràng giai đoạn tiến triển tại trung tâm Ung Bướu Bệnh viện 19-8. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 3, 98-106.
10. **Trần Thắng và cộng sự (2014).** Đánh giá hiệu quả của hóa trị liệu trong điều trị ung thư đại trực tràng có di căn gan. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 2, 408 - 15.
11. **Nguyễn Thị Kim Anh (2013).** Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại trực tràng tiến triển bằng phác đồ FOLFOX4 tại bệnh viện E. *Luận văn thạc sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.*
12. **Luo HY, Li YH, Wang W et al (2016).** Single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety. *Ann Oncol*, 27, 1074-1081.
13. **Roberto Petrioli, Edoardo Francini, Sara Cherri et al (2018).** Capecitabine Plus Oxaliplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Treatment With Capecitabine and Bevacizumab for Patients Aged > 75 Years With Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 17 (4), 663-9.
14. **Petrioli R, Paoletti L, Marsili S et al (2006).** FOLFOX-4 stop and go and capecitabine maintenance chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncology*, 70 (5), 345-50.
15. **Vi Trần Doanh (2019).** Đánh giá kết quả điều trị ung thư trực tràng di căn xa bằng hóa chất phối hợp kháng thể đơn dòng. *Luận văn tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.*
16. **Tournigand C, Cervantes A, Figer et al (2006).** OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stopandGo fashion in advanced colorectal cancer GERCOR study. *J Clin Oncol*, 24(3), 394 - 400.