

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRÀNG TÁI PHÁT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU CẦN THƠ VÀ BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ NĂM 2017-2019

Nguyễn Vương Anh^{1*}, Tăng Kim Sơn², Phạm Văn Năng²

1. Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai

2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: bs.nguyenvuonganh@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư đại tràng là một bệnh lý thường gặp, xếp thứ 3 trong các loại ung thư đường tiêu hóa. Ung thư đại tràng tái phát chiếm tỷ lệ khoảng 30-40%. Việc tái phát còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau của bướu nguyên phát. Ngày nay đã có nhiều nghiên cứu đã phát hiện các yếu tố ảnh hưởng tới tái phát sau điều trị của UTĐT. Điều này có ý nghĩa quan trọng trong việc tiên lượng bệnh và điều trị sau tái phát. **Mục tiêu nghiên cứu:** 1. Xác định một số yếu tố liên quan đến UTĐTTP trên bệnh nhân đến khám và điều trị UTĐTTP tại Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ và Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ năm 2017-2019. 2. Đánh giá kết quả điều trị UTĐTTP trên bệnh nhân đến khám và điều trị UTĐTTP tại Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ và Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ năm 4/2017-4/2019. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đại tràng đã điều trị sau đó tái phát điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ và Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ từ 04/2017 đến 04/2019. **Kết quả:** Qua khảo sát 30 bệnh nhân ung thư đại tràng tái phát thì một số yếu tố có ảnh hưởng tới tái phát và thời gian sống còn không bệnh là giai đoạn T ($p=0,018$) và giai đoạn bệnh theo WHO ($p=0,007$). Sau điều trị bệnh nhân ung thư đại tràng tái phát tỷ lệ có đáp ứng với điều trị là 55,6%, các yếu tố ảnh hưởng tới mức độ đáp ứng là số vị trí tái phát ($p=0,044$). Các yếu tố kéo dài thời gian sống còn không bệnh tiến triển của bệnh nhân ung thư đại tràng tái phát là thời gian tái phát muộn ($p=0,002$), tái phát 1 vị trí ($p=0,045$), có đáp ứng hóa trị ($p=0,046$). **Kết luận:** Các bệnh nhân giai đoạn T3, T4, III có tỷ lệ tái phát cao hơn và DFS ngắn hơn những bệnh nhân giai đoạn T1, T2, I, II. Số vị trí tái phát ảnh hưởng tới mức độ đáp ứng điều trị. Các yếu tố kéo dài thời gian sống còn không bệnh tiến triển sau điều trị của UTĐTTP là tái phát 1 vị trí, có đáp ứng hóa trị, thời gian tái phát muộn.

Từ khóa: Ung thư đại tràng tái phát, các yếu tố liên quan, kết quả điều trị.

ABSTRACT**EVALUATE OUTCOMES OF TREATMENT FOR RECURRENT COLON CANCER IN CAN THO CITY ONCOLOGY HOSPITAL AND CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY HOSPITAL IN 2017-2019***Nguyen Vuong Anh^{1*}, Tang Kim Son², Pham Van Nang**1. Dong Nai General Hospital**2. Can Tho university of Medicine and Pharmacy*

Background: Colon cancer is common and the third leading cause of gastrointestinal cancer. Recurrent colon cancer is 30-40% of all cases. The risk depends of recurrence on features of primary tumor. Nowadays, many researchers have found risk factors of this condition after colon cancer treatments. These finding is very meaningful in a prognosis and treatment. **Objectives:** 1. To determine some feature of recurrent colon cancer in patients treated in Can Tho Oncology Hospital and Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital from 2017 to 2019. 2. To evaluate outcomes of treatment in patients have recurrent colon cancer in Cantho Oncology Hospital and Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital from 4/2017 to 4/2019. **Materials and methods:** This was a descriptive, prospective, longitudinal study. All patients who had diagnoses with recurrent colon cancer treated in Can Tho City Oncology Hospital and Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital from 04/2017 to 04/2019 were included in this study. **Results:** Thirty patients with recurrent colon cancer in which the T in TNM staging system ($p=0.018$) and stages of cancer according WHO ($p=0.007$) were related to recurrence and disease-free survival time. Treatment response of recurrent colon cancer accounted for 55.6%. Factor related to the level of response was number of recurrent positions ($p=0.044$). Factors that prolonged progression-free survival time were late relapse ($p=0.002$), recurrence in one position ($p=0.045$), response to chemotherapy ($p=0.046$). **Conclusion:** Patients with T3, T4, III stages have ratio of recurrence higher and DFS shorter than patients with T1, T2, I, II ones. Number of recurrent positions affect to response to treatment. Factors that prolong progression-free survival time of recurrent colon cancer are late relapse, recurrence in one site and response to chemotherapy.

Key words: Outcome recurrent, colon cancer, relative elements.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại tràng: Tại Hoa Kỳ, thống kê năm 2016, có 1.685.210 ca mới mắc và 595.690 ca tử vong. Thống kê UT tại Việt Nam năm 2012, UTĐT xếp thứ 3 trong các loại ung thư đường tiêu hóa. Ung thư đại tràng tái phát: tỷ lệ tái phát khoảng 30-40% và từ sau 6 tháng trở đi. Tái phát còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như giai đoạn bệnh, độ xâm lấn, hóa trị hỗ trợ, ... của bứu nguyên phát. Điều trị UTĐTTP chủ yếu vẫn là phẫu thuật, kết hợp hóa trị tạm bợ hoặc hóa trị tạm bợ nếu không còn khả năng phẫu thuật triệt để. Ngày nay đã có nhiều nghiên cứu đã phát hiện các yếu tố ảnh hưởng tới tái phát sau điều trị của UTĐT và có các tiến bộ mới trong điều trị như các thuốc mới, liệu pháp miễn dịch và sinh học phân tử làm tăng thời gian sống còn của UTĐTTP.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư đại tràng tái phát.
- Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến ung thư đại tràng tái phát.
- Đánh giá kết quả hóa trị tạm bợ ung thư đại tràng tái phát.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Tất cả bệnh nhân ung thư đại tràng tái phát tại Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ và Bệnh viện Đại học Y Dược Cần Thơ từ tháng 4/2017 đến tháng 4/2019.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật, theo dõi, điều trị, sau tối thiểu 6 tháng thì xuất hiện tổn thương mới, sau khi khám lâm sàng và làm các cận lâm sàng, giải phẫu bệnh, có đầy đủ bằng chứng để chẩn đoán xác định là UTĐT tái phát, đưa vào lộ nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có hồ sơ bệnh án không đầy đủ. Bệnh nhân UTĐT lần phẫu thuật trước không được tiến hành phẫu thuật triệt để. Bệnh nhân phát hiện khối u sau phẫu thuật < 6 tháng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Áp dụng phương pháp lấy mẫu thuận tiện với cỡ mẫu ≥ 30 .

Phương pháp thu thập số liệu: Xác định những mẫu thỏa mãn. Thu thập số liệu từ bệnh nhân qua bộ câu hỏi và hồ sơ bệnh án. Tiến hành thăm khám triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng. Đánh giá các yếu tố liên quan đến tái phát và kết quả điều trị.

Nội dung nghiên cứu:

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng thực hiện, giá trị chẩn đoán tái phát của cận lâm sàng.

Đặc điểm về một số yếu tố liên quan đến tái phát: Đánh giá tỷ lệ tái phát và thời gian sống còn bệnh không tiến triển (PFS) theo: giai đoạn T và giai đoạn theo WHO.

Đánh giá kết quả điều trị: Đánh giá về kết quả điều trị UTĐTTTP theo: mức độ đáp ứng điều trị và đáp ứng điều trị trên yếu tố: số vị trí tái phát.

Đánh giá PFS của UTĐTTTP theo yếu tố: tái phát sớm và muộn, số vị trí tái phát, đáp ứng hóa trị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 4/2017 đến tháng 4/2019, có 36 bệnh nhân UTĐTTTP được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Tp. Cần Thơ và Bệnh viện trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi	Giới		Nơi cư trú		Tái khám	
	Nam	Nữ	Thành thị	Nông thôn	Thường	Không
57,9 ± 11,4 (31-85)	21 (58,3%)	15 (41,7%)	17 (47,2%)	19 (52,8%)	23 (63,9%)	13 (36,1%)

Nhận xét: Tuổi trung bình là 57,9 ± 11,4 tháng. Tỷ lệ nam/nữ là 1,4. Tỷ lệ sống ở thành thị và nông thôn gần tương đương nhau. Tỷ lệ tái khám thường xuyên là 63,9%.

3.2. Một số yếu tố liên quan đến tái phát

Bảng 2. Yếu tố liên quan đến tái phát

GD T	Tỷ lệ	DFS	GD WHO	Tỷ lệ	DFS
T2	4 (11,1%)	41,00 ± 15,9	I	2 (5,6%)	54 ± 4,2
T3	14 (38,9%)	24,07 ± 12,2	II	10 (27,8%)	24,6 ± 12,9

GD T	Tỷ lệ	DFS	GD WHO	Tỷ lệ	DFS
T4	18 (50%)	19,60 ± 12,4	III	24 (66,7%)	20,8 ± 11,3

Nhận xét: Giai đoạn T3, T4 ($p=0,018$) và giai đoạn III ($p=0,007$) làm tăng tỷ lệ tái phát và làm giảm DFS.

3.3. Đặc điểm về vị trí tái phát

Nhận xét: Tái phát di căn xa là thường gặp nhất chiếm 66,7%. Trong đó tái phát di căn gan là thường gặp nhất chiếm 50%.

3.4. Điều trị ung thư đại tràng tái phát

Điều trị phẫu thuật

Nhận xét: Có 66,7% bệnh nhân không thể phẫu thuật và 3 bệnh nhân chiếm 8,4% có thể phẫu thuật triệt để.

Điều trị hóa chất tạm bợ

Có 100% bệnh nhân ung thư đại tràng tái phát có điều trị hóa trị tạm bợ.

3.5. Đánh giá kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị

Bảng 3. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần	Bệnh ổn định	Tiến triển
2 (5,6%)	18 (50%)	9 (25%)	7 (19,4%)

Nhận xét: Có 20 bệnh nhân (55,6%) có đáp ứng hóa trị và 16 bệnh nhân (44,4%) không có đáp ứng.

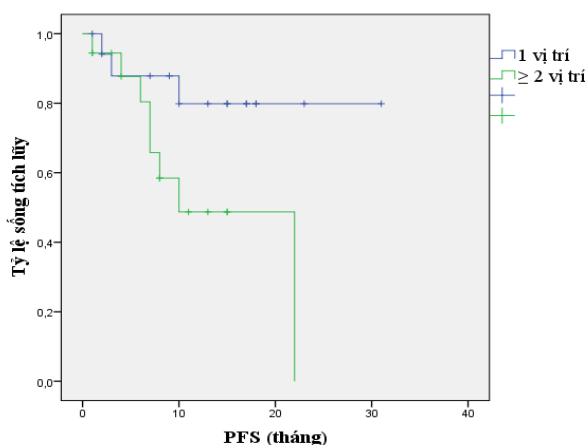
Đáp ứng điều trị theo số vị trí tái phát

Nhận xét: Tái phát 1 vị trí có tỷ lệ đáp ứng với hóa trị cao hơn ($p=0,044$).

Thời gian sống còn không bệnh tiến triển

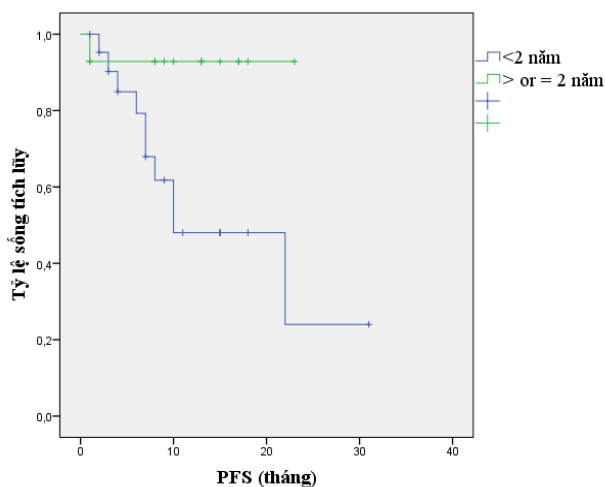
Nhận xét: PFS trung bình là $20,45 \pm 2,53$ tháng.

Thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS) trên một số yếu tố



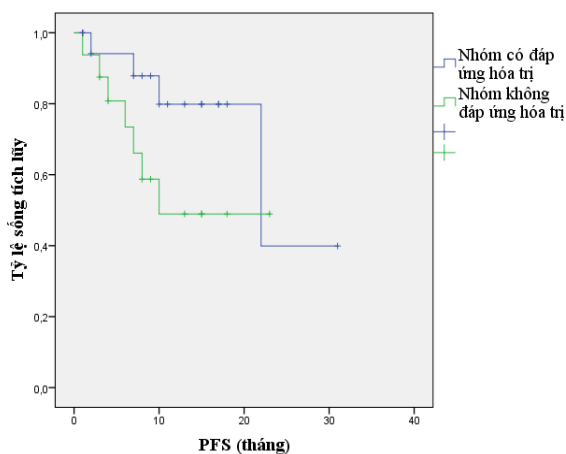
Biểu đồ 1. PFS theo số vị trí tái phát

Nhận xét: Nhóm tái phát 1 vị trí có PFS trung bình dài hơn so với nhóm tái phát 2 vị trí trở lên ($p=0,045$).



Biểu đồ 2. PFS theo nhóm tái phát sớm và muộn

Nhận xét: Nhóm tái phát muộn có PFS trung bình dài hơn so với nhóm tái phát sớm ($p=0,027$).



Biểu đồ 3. PFS theo mức độ đáp ứng hóa trị

Nhận xét: Nhóm có đáp ứng với hóa trị có PFS trung bình dài hơn so với nhóm không đáp ứng với hóa trị ($p=0,046$).

IV. BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân UTĐTTP là $57,9 \pm 11,4$ tháng. Tuổi mắc bệnh nhỏ nhất là 31 tuổi và lớn nhất là 85 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,4. Nơi cư trú tại thành thị và nông thôn ngang nhau. Tỷ lệ bệnh nhân tái khám thường xuyên đạt 63,9%.

Theo tác giả Trần Vĩnh Thọ [4] tuổi trung bình: 54,2 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ: 1,25. Theo tác giả Seyed Reza [15] thì tuổi trung bình là 53,5 tuổi. Theo Grossmann [10] thì tỷ lệ nam/nữ là 1,36. Đặc điểm về nơi cư trú và tỷ lệ tái khám thường xuyên thì tác giả Phạm Thái Anh [1] cho rằng tỷ lệ mắc bệnh ở nông thôn và thành thị ngang nhau và tỷ lệ tái khám thường xuyên đạt 65,2%.

Ung thư đại tràng đã điều trị được chẩn đoán tái phát khi chưa có triệu chứng đem lại hiệu quả điều trị tốt hơn về thời gian sống còn [12]. Nghiên cứu của chúng tôi có 30,6%

bệnh nhân được chẩn đoán tái phát khi chưa có triệu chứng. Theo tác giả Laura Duineveld [12] có 58% bệnh nhân phát hiện tái phát khi chưa có triệu chứng và tác giả Attiyeh^[7] thì tỷ lệ này là 42%.

Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là đau bụng chiếm 50%. Đây cũng là triệu chứng thường gặp nhất trong các nghiên cứu về UTĐTTP của các tác giả Nguyễn Tiến Sơn [3], Trần Xuân Vĩnh [5] và Laura Duineveld [12].

Về đặc điểm CLS. Nồng độ CEA cao gặp ở hầu hết bệnh nhân tái phát, mức CEA > 10ng/ml chiếm 63,9%. Theo B. D. Nicholson [8] cần quan tâm hơn bệnh nhân UTĐT tái khám có CEA > 10ng/ml nên kết hợp CLS khác chẩn đoán tái phát.

Siêu âm có u gan (44,4%), tổn thương khác (36,1%) và phát hiện u đại tràng (5,6%).

Giá trị chẩn đoán của siêu âm: Di căn gan chẩn đoán bằng siêu âm (88,89%). U đại tràng chẩn đoán bằng siêu âm (16,67%). Theo Nguyễn Tiến Sơn [3] thì di căn gan chẩn đoán bằng siêu âm (93,3%). Còn tác giả Phạm Thái Anh [1] cho thấy có 100% di căn gan chẩn đoán bằng siêu âm.

Chụp CT có u gan (50%); tổn thương khác (41,7%) và u đại tràng (25%).

Giá trị chẩn đoán của chụp CT: Di căn gan chẩn đoán bằng chụp CT (100%). U đại tràng chẩn đoán bằng chụp CT (75%). Theo Nguyễn Tiến Sơn [3] và Phạm Thái Anh [1] thì có 100% di căn gan chẩn đoán bằng chụp CT.

Về nội soi đại tràng phát hiện 20% u dạng sùi; 6,7% u dạng thâm nhiễm cứng. Theo Leo Taniguchi^[13] nội soi đại tràng có tỷ lệ phát hiện tái phát là 14,2%.

Có nhiều yếu tố liên quan đến tái phát được khảo sát trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong số đó, hai yếu tố giai đoạn T và giai đoạn WHO được chứng minh có ảnh hưởng tới tái phát có ý nghĩa thống kê. Theo đó giai đoạn T3, T4 ($p=0,018$) và giai đoạn III ($p=0,007$) làm tăng tỷ lệ tái phát và làm giảm thời gian sống còn không bệnh.

Về giai đoạn T, theo tác giả Camilla [9] thì T3, T4 có tỷ lệ tái phát cao gấp 2 lần T1, T2. Còn theo P. E. Young [14] thì T3 có tỷ lệ tái phát cao hơn T1.

Về giai đoạn theo WHO, theo các tác giả Grossmann [10], Ashley [6] và Laura [12] đều kết luận giai đoạn III có tỷ lệ tái phát cao nhất.

Vị trí của u tái phát thường gặp nhất là tái phát di căn xa mà trong đó thì tái phát di căn gan là thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 50%. Tái phát tại chỗ có 5 trường hợp, chiếm 13,9%. Theo nghiên cứu của tác giả J.P. Ryuk [11] cho thấy tái phát thường gặp nhất là tái phát di căn xa chiếm 87,6%. Các tác giả Lê Chí Hiếu [2], Trần Vĩnh Thọ [4] đều cho rằng vị trí tái phát thường gặp nhất là tái phát di căn gan.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm chẩn đoán tái phát, có tổng cộng 12 bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật, chiếm 33,3% tổng số bệnh nhân. Nhưng trong số những bệnh nhân được phẫu thuật thì chỉ có 3 bệnh nhân (25%) có thể phẫu thuật cắt u triệt để, còn lại 9 bệnh nhân phẫu thuật tạm (mở HMNT, nối tắt).

Tất cả bệnh nhân đều được điều trị hóa chất. Phác đồ được sử dụng nhiều nhất là phác đồ dựa trên Irinotecan chiếm 61,1%. Độc tính thường gặp nhất là độc tính trên huyết học, giảm bạch cầu độ 3, 4 chiếm 11,2%. Tác dụng phụ thường gặp nhất là dị cảm chi thường gặp ở độ 1, 2. Theo Lê Chí Hiếu [2] thì độc tính thường gặp nhất là trên hệ tạo huyết, độ 3 chiếm 28%. Tác dụng phụ thường gặp nhất là dị cảm chi.

Về đánh giá đáp ứng điều trị hóa trị của UTĐTTP thì trong nghiên cứu của chúng tôi đáp ứng hoàn toàn chiếm 5,6%; đáp ứng một phần chiếm 50%; bệnh ổn định chiếm 25%; bệnh

tiến triển chiếm 19,4%. Theo Trần Vĩnh Thọ: 3,3% đáp ứng hoàn toàn; 43,3% đáp ứng 1 phần; 33,3% bệnh ổn định và 20% bệnh tiến triển.

Phân tích đáp ứng điều trị của UTĐTTP trên một số yếu tố. Kết quả cho thấy số vị trí tái phát có ảnh hưởng tới mức độ đáp ứng điều trị có ý nghĩa thống kê ($p=0,044$). Theo đó, tái phát 1 vị trí có tỷ lệ đáp ứng với hóa trị cao hơn tái phát 2 vị trí trở lên. Tương tự chúng tôi, tác giả Trần Xuân Vĩnh [5] cho rằng những bệnh nhân tái phát 1 vị trí có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với bệnh nhân tái phát từ 2 vị trí trở lên.

Thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS) là một trong các yếu tố để đánh giá kết quả sau điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống còn không bệnh tiến triển trung bình của nhóm nghiên cứu là $20,45 \pm 2,53$ tháng. Ngắn nhất là 1 tháng, dài nhất là 31 tháng.

Nhóm tái phát 1 vị trí có PFS trung bình dài hơn ($25,8 \pm 2,6$ tháng) so với nhóm tái phát 2 vị trí trở lên ($14 \pm 2,3$ tháng) ($p=0,045$). Tác giả Trần Xuân Vĩnh [5] cho rằng bệnh nhân tái phát 1 vị trí có thời gian sống thêm trung bình cao hơn bệnh nhân tái phát từ 2 vị trí trở lên.

Nhóm tái phát muộn có PFS trung bình dài hơn ($21,4 \pm 1,5$ tháng) so với nhóm tái phát sớm ($16,1 \pm 2,8$ tháng) ($p=0,027$). Đồng quan điểm với chúng tôi, tác giả Trần Xuân Vĩnh^[5] cho rằng những bệnh nhân tái phát sớm có thời gian sống còn ngắn hơn những bệnh nhân tái phát muộn, với thời gian sống thêm lần lượt là 13,9 so với 7,1 tháng. Theo J. P. Ryuk [11] thì những bệnh nhân tái phát sớm có PFS ngắn hơn rõ rệt so với tái phát muộn.

Nhóm có đáp ứng với hóa trị có PFS trung bình dài hơn ($22,5 \pm 3,2$ tháng) so với nhóm không đáp ứng với hóa trị ($14,3 \pm 2,3$ tháng) ($p=0,046$). Theo tác giả Trần Xuân Vĩnh [5] thì bệnh nhân trong nhóm được đánh giá có đáp ứng có thời gian sống còn là 19,8 tháng cao hơn nhiều so với các bệnh nhân không đáp ứng (sống thêm 8,9 tháng).

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy các bệnh nhân giai đoạn T3,T4, III có tỷ lệ tái phát cao hơn và DFS ngắn hơn những bệnh nhân giai đoạn T1, T2, I, II. Số vị trí tái phát ảnh hưởng tới mức độ đáp ứng điều trị. Các yếu tố kéo dài thời gian sống còn không bệnh tiến triển sau điều trị của UTĐTTP là tái phát 1 vị trí, có đáp ứng hóa trị, thời gian tái phát muộn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Thái Anh (2011), *Nghiên cứu điều trị phẫu thuật ung thư đại tràng tái phát sau mổ tại Bệnh viện Việt Đức giai đoạn 2005-2011*, Luận văn Bác sĩ chuyên khoa cấp 2, Đại học Y Hà Nội.
2. Lê Chí Hiếu (2018), "Đánh giá độc tính phác đồ FOLFOX trên ung thư đại trực tràng tái phát di căn tại bệnh viện Hữu Nghị", *Tạp chí y học Việt Nam*. Tập 407, số 1, tr. 154-157
3. Nguyễn Tiên Sơn (2008), *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị phẫu thuật ung thư đại trực tràng tái phát sau mổ tại bệnh viện Việt Đức*, Luận văn Thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
4. Trần Vĩnh Thọ (2010), "Hóa trị ung thư đại tràng tái phát di căn tại bệnh viện Triều An 5/2005 - 5/2008", *Tạp chí Y học Tp. Hồ Chí Minh*, Tập 14, Số 4, Tr. 252-256.
5. Trần Xuân Vĩnh (2014), *Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại trực tràng tái phát bằng phác đồ FOLFIRI tại BV K*, Luận văn Bác sĩ chuyên khoa cấp 2, Đại học Y Hà Nội.
6. Ashley C Holmes, (2017) *et al.* "Descriptive characteristics of colon and rectal cancer recurrence in a Danish population-based study." *Acta Oncologica* 56.8 : 1111-1119.
7. Attiyeh, F. F. và cộng sự (1986)"The management of recurrent colorectal cancer." *International journal of colorectal disease* 1.3 : 133-151.

8. B. D. Nicholson và các cộng sự (2014), "Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer", *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 6.
9. Camilla Böckelman, *et al.* (2015) "Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature." *Acta oncologica* 54.1: 5-16.
10. Grossmann, I (2014) "Changing patterns of recurrent disease in colorectal cancer." *European Journal of Surgical Oncology* 40.2 : 234-239.
11. Jong Pil Ryuk và các cộng sự (2014), "Predictive factors and the prognosis of recurrence of colorectal cancer within 2 years after curative resection", *Annals of surgical treatment and research*. 86(3), tr. 143-151.
12. L. Duineveld (2016) "Symptomatic and asymptomatic colon cancer recurrence: a multicenter cohort study." *The Annals of Family Medicine* 14.3: 215-220.
13. L. Taniguchi (2014) "Metabolic factors accelerate colorectal adenoma recurrence." *BMC gastroenterology* 14.1: 187.
14. Patrick E. Young, *et al.* (2014) "Early detection of colorectal cancer recurrence in patients undergoing surgery with curative intent: current status and challenges." *Journal of Cancer* 5.4: 262.
15. S. R. Fatemi, (2015) "Recurrence and five-year survival in colorectal cancer patients after surgery." *Iranian journal of cancer prevention* 8.4.

(Ngày nhận bài: 2/4/2020 - Ngày duyệt đăng: 19/6/2020)
