

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT UNG THƯ TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN III CÓ HÓA XẠ TRỊ TRƯỚC MỒ

Hoàng Văn An¹, Hoàng Mạnh An¹, Nguyễn Anh Tuấn²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật ung thư trực tràng (UTTT) giai đoạn III có xạ trị trước mổ kết hợp với capecitabine tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu và hồi cứu trên 73 bệnh nhân (BN) UTTT giai đoạn III còn khả năng phẫu thuật, được hóa xạ tiền phẫu liều 50,4 Gy/28fx trong 5,5 tuần cùng với capecitabine 825 mg/m², 2 lần/ngày, 5 - 7 ngày/tuần. BN được tiến hành phẫu thuật sau 4 - 12 tuần kết thúc hóa xạ trị. Đánh giá độc tính do hóa xạ trị, đáp ứng trên lâm sàng, đáp ứng trên giải phẫu bệnh sau mổ, khả năng bảo tồn cơ thắt hậu môn và biến chứng sau mổ. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trên lâm sàng là 78% (57/73 BN), trong đó 8,2% (6/73 BN) đáp ứng hoàn toàn. Trên giải phẫu bệnh sau mổ, 50,9% (37/73 BN) đáp ứng làm giảm giai đoạn khối u (T), trong đó 2,7% (2/73 BN) đáp ứng hoàn toàn (pT0). Tất cả BN dung nạp điều trị tốt, không có độc tính độ 4, thường gặp viêm trực tràng do xạ trị độ 1 - 2: 20/73 BN (27,4%) và độ 3: 1 BN (1,3%), viêm da do xạ trị độ 1 - 2: 22 BN (30,1%), mệt mỏi độ 1 - 2: 13 BN (17,8%), viêm đường tiết niệu độ 1: 6 BN (8,2%), sút cân: 7 BN (9,6%). Phẫu thuật bảo tồn cơ thắt đạt 84,9% (62/73 BN). Biến chứng gặp 5 BN (6,8%) rò miệng nối. **Kết luận:** Kết quả điều trị phẫu thuật UTTT giai đoạn III có hóa xạ trị tiền phẫu với capecitabine đạt tỷ lệ cao, giảm giai đoạn sau phẫu thuật, làm tăng khả năng phẫu thuật bảo tồn cơ thắt.

* Từ khóa: Hóa xạ tiền phẫu; Ung thư trực tràng.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng là một trong những bệnh ung thư phổ biến ở nước ta và các nước trên thế giới với 1,8 triệu ca mắc mới và gần 861.000 ca tử vong trong năm 2018 [2].

Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc ung thư đại trực tràng cao thứ năm sau ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư vú và ung thư vòm họng. Tỷ lệ tử vong đứng thứ tư sau ung thư gan, ung thư phổi và ung thư dạ dày.

Phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn đối với UTTT. Tuy nhiên, các BN chỉ phẫu thuật đơn thuần có tỷ lệ thất bại tại vùng cao (25 - 50%) [3]. Xạ trị có vai trò quan trọng trong kiểm soát tái phát tại vùng; tỷ lệ tái phát tại vùng sau 5 năm ở nhóm xạ trị sau phẫu thuật thấp hơn nhóm chỉ phẫu thuật tương ứng là 15% và 23% [2]. Hóa chất là phương pháp điều trị toàn thân, giúp kiểm soát di căn xa và vi di căn. Hóa chất khi kết hợp xạ trị giúp tăng nhạy cảm tế bào u với tia xạ.

1. Bệnh viện Quân y 103

2. Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Người phản hồi: Hoàng Văn An (hoangnguyenantam@gmail.com)

Ngày nhận bài: 30/12/2019

Ngày bài báo được đăng: 6/4/2020

Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh lợi ích và sự an toàn của xạ trị tiền phẫu ngăn ngày, làm tăng tỷ lệ kiểm soát vùng và thời gian sống thêm [4]. Tuy nhiên, hóa xạ tiền phẫu dài ngày còn có thể làm giảm kích thước u và giai đoạn bệnh sau điều trị, qua đó tăng tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thất, nâng cao chất lượng sống cho BN [5].

Theo hướng dẫn thực hành của mạng lưới ung thư toàn diện Mỹ, có 3 phác đồ hóa chất khi kết hợp xạ trị trong điều trị UTTT tiền phẫu thuật, gồm: 5-FU truyền liên tục, capecitabine uống (khuyến cáo mức 1) và 5-FU/Leucovorin truyền (khuyến cáo mức 2A). Capecitabine là một dẫn xuất của fluoropyrimidine carbamate, được chuyển hóa thành 5-FU ưu thế và chọn lọc trong mô khối u, do đó hạn chế tác dụng độc tính trên các tế bào lành [6].

Tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, chúng tôi đã áp dụng phác đồ hóa xạ tiền phẫu với capecitabine cho BN UTTT giai đoạn III còn khả năng phẫu thuật từ năm 2016, bước đầu cho kết quả khả quan. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá kết quả bước đầu điều trị phẫu thuật UTTT giai đoạn III có hóa xạ trị trước mổ.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

73 BN UTTT giai đoạn III còn khả năng phẫu thuật từ năm 2016 - 2019 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến trực tràng giai đoạn III.

- Bệnh nhân được chỉ định hóa xạ trị trước mổ kết hợp phẫu thuật cắt bỏ trực tràng ngay sau hóa xạ trị, có hoặc không bảo tồn cơ thất.

- Điểm toàn trạng ECOG 0 - 2 điểm.

- Bệnh nhân không có chống chỉ định hóa xạ trị: Chức năng tủy xương, gan, thận trong giới hạn bình thường.

- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ không phải là ung thư biểu mô tuyến trực tràng.

- Bệnh nhân UTTT giai đoạn III đã có biến chứng: Tắc ruột, chảy máu cấp tính, thủng... phải mổ cấp cứu cắt trực tràng.

- Điểm toàn trạng ECOG > 2 điểm.

- Bệnh nhân có chống chỉ định với hóa xạ trị theo tiêu chuẩn: Bệnh lý nặng kết hợp, không có khả năng phối hợp hóa xạ trị và phẫu thuật, thiếu máu, bạch cầu và tiểu cầu giảm mức độ nặng, phụ nữ mang thai.

- Bệnh nhân không thực hiện được đầy đủ quy trình hóa xạ trị, phẫu thuật và theo dõi sau mổ.

- Ung thư ống hậu môn.

- Không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:*

Nghiên cứu mô tả tiến cứu, hồi cứu.

** Quy trình điều trị:*

- Đánh giá trước điều trị: Các BN được xét nghiệm chẩn đoán giai đoạn bằng nội soi đại trực tràng sinh thiết, chụp CT/MRI bụng chậu, X quang phổi, xét nghiệm máu, CEA. Chẩn đoán giai đoạn bệnh dựa vào phân loại giai đoạn năm 2010 của Hội Ung thư Mỹ. Hội chẩn điều trị thông qua Hội đồng Ung thư.

- Xạ trị: Xạ trị tiền phẫu với cách phân liều 45 Gy/25 fx cho phần sau của khung chậu bao gồm: khối u, cân quanh trực tràng, hạch chậu trong hai bên, hạch trước xương cùng và hạch bịt hai bên. Nếu tổn thương xâm lấn ra các tạng phía trước như bàng quang, tử cung, tiền liệt tuyến thì bao gồm cả hạch chậu ngoài hai bên. Sau đó, nâng liều tại u (mở rộng biên 2 cm quanh u) và cân trực tràng tương ứng, đạt tổng liều 50,4 Gy. Phân liều quy ước: 1,8 Gy/ngày, 5 ngày/tuần x 5,5 tuần.

- Hóa chất: Capecitabine 825 mg/m², 2 lần/ngày x 5 - 7 ngày/tuần x 5 tuần xạ.

- Phẫu thuật: Tiến hành sau 4 - 12 tuần kết thúc hóa xạ trị. Phẫu thuật theo nguyên tắc cắt toàn bộ cân trực tràng (TME). Phẫu thuật cắt trước thấp hoặc cắt qua đường bụng tầng sinh môn, tùy vào từng trường hợp.

- Đánh giá độc tính và đáp ứng điều trị: Đánh giá hàng tuần theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư Quốc gia Mỹ (CTCAE 4.0), đáp ứng điều trị sau hóa xạ 1 tháng (hoặc trước phẫu thuật) và sau phẫu thuật bằng chụp CT/MRI khung chậu và nội soi. Đánh giá đáp ứng trên lâm sàng và giải phẫu bệnh sau mổ.

* *Xử lý số liệu*: Bảng phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Nghiên cứu bao gồm 41 nam (56,2%) và 32 nữ (43,8%), tuổi trung bình 63,03 (từ 36 - 81 tuổi). BN nhập viện với triệu chứng thường gặp nhất là đại tiện phân nhầy máu (95,9%), sau đó là đau tức hạ vị (52%), mót rặn (63%), phân táo lỏng (42,4%). Kết quả sinh thiết nội soi đa

phần là ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa (84,9%), tốt (8,2%), kém (6,9%).

Về vị trí giải phẫu, tỷ lệ UTTT đoạn 1/3 trên, giữa, dưới lần lượt là 10,9%, 31,5% và 57,6%. Khoảng cách trung bình từ cực dưới của u đến mép hậu môn là 6,59 ± 3,25 cm. U trước hóa xạ: cT₃: 48 BN (65,7%); cT₄: 25 BN (34,3%). Hạch trước hóa xạ: cN₁: 26 BN (35,6%); cN₂: 47 BN (64,4%).

Số lượng hạch trung bình trước khi xạ là 4,38 ± 2,8 (0 - 15). Thời gian chờ phẫu thuật trung bình 5,96 ± 2,1 tuần (3 - 16 tuần).

Bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG 1: 62 BN (83,5%), ECOG 0: 12 BN (16,5%) và hoàn thành quy trình điều trị hóa xạ tiền phẫu cũng như phẫu thuật, được đánh giá đáp ứng điều trị trên lâm sàng, giải phẫu bệnh và các độc tính.

* *Về độc tính do hóa xạ đồng thời*:

Bảng 1: Độc tính do hóa xạ trị.

Biến chứng	n	%
Mệt mỗi độ 1	12	16,4
Buồn nôn độ 1	1	1,3
Viêm đường tiết niệu độ 1	6	8,2
Viêm da do xạ trị		
Độ 1	14	19,2
Độ 2	8	10,9
Viêm trực tràng do xạ		
Độ 1	18	24,6
Độ 2	2	2,7
Độ 3	1	1,3
Sút cân khi xạ	7	9,6
Hạ BC do xạ trị	2	2,7

Tất cả BN dung nạp điều trị tốt, không BN nào tử vong liên quan đến điều trị. Hầu hết các độc tính xảy ra ở mức độ nhẹ, có thể tự hồi phục được. Điều này cho thấy tính an toàn và phù hợp của phác đồ hóa xạ khi kết hợp với capecitabine. Nghiên cứu GERCOR [7] cũng khẳng định phác đồ hóa xạ này cho độc tính thấp và an toàn.

** Đánh giá đáp ứng trên lâm sàng:*

Bảng 3: Đáp ứng điều trị trên lâm sàng.

	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	6	8,2
Đáp ứng một phần	51	9,8
Bệnh ổn định	15	20,7
Bệnh tiến triển	1	1,3

Đánh giá đáp ứng trên lâm sàng sau khi kết thúc hóa xạ trị và trước khi phẫu thuật. Dựa trên thăm khám lâm sàng, nội soi trực tràng, hình ảnh MRI/CT khung chậu, chúng tôi thấy có 57 BN (78%) đáp ứng trên lâm sàng, trong đó có 6 BN (8,2%) đáp ứng hoàn toàn và 51 BN (69,8%) đáp ứng một phần. Kết quả này tương tự nhiều nghiên cứu khác đã công bố với tỷ lệ đáp ứng trên lâm sàng là 70 - 90% [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 BN (1,3%) tiến triển, di căn gan sau hóa xạ trị (giai đoạn III → giai đoạn IV).

** Về kết quả phẫu thuật:*

Bảng 4: Tỷ lệ phẫu thuật và bảo tồn cơ thắt.

	Phẫu thuật cắt trước thấp (Bảo tồn cơ thắt)		Phẫu thuật qua đường bụng tăng sinh môn	
	n	%	n	%
U 1/3 trên	8	10,9	0	0
U 1/3 giữa	21	28,7	2	2,8
U 1/3 dưới	33	45,3	9	12,3
Tổng	62	84,9	11	15,1

62 BN (84,9%) phẫu thuật cắt trước thấp (bảo tồn cơ thắt), 11 BN (15,1%) phẫu thuật đường bụng tăng sinh môn (phẫu thuật Miles). Khi phân tích dưới nhóm u trực tràng 1/3 dưới, tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thắt đạt 45,3%, tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương (12,6%) [1]. Nghiên cứu của Sauer và CS [5] cho thấy hóa xạ tiền phẫu làm tăng khả năng bảo tồn cơ thắt ở BN có chỉ định phẫu thuật qua đường bụng tăng sinh môn (phẫu thuật Miles), chỉ có 5 BN (6,7%) rò miệng nối. Ngoài ra, không có biến chứng, tai biến nặng sau phẫu thuật cần can thiệp ngoại khoa lớn. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Kim J.C. [9].

** Về đáp ứng điều trị dựa trên kết quả giải phẫu bệnh sau mổ:*

Bảng 5: Đáp ứng điều trị của khối u trên giải phẫu bệnh sau mổ.

U trước hóa xạ \ U sau mổ	pT₀ (%)	pT₁ (%)	pT₂ (%)	pT₃ (%)	pT₄ (%)
cT ₃	1 (1,3)	1 (1,3)	14 (19,2)	29 (39,7)	3 (4,1)
cT ₄	1 (1,3)	1 (1,3)	4 (5,5)	15 (20,7)	4 (5,5)

Ở T₃ kết quả giải phẫu bệnh sau mổ có 16 BN hạ giai đoạn, T₄ có 21 BN.

So sánh giai đoạn khối u (T) sau mổ với thời điểm trước khi hóa xạ, chúng tôi thấy có 37 BN (50,9%) giảm giai đoạn T.

Bảng 6: Đáp ứng điều trị của hạch vùng trên giải phẫu bệnh sau mổ.

Hạch trước hóa xạ \ Hạch sau mổ	pN₀	pN₁	pN₂
cN ₁	14 (19,2)	12 (16,4)	
cN ₂	23 (31,5)	22 (30,1)	2 (2,7)

Ở N₁ có 14 BN hạ giai đoạn hạch sau mổ, N₂ có 45 BN hạ giai đoạn. Đáp ứng giải phẫu bệnh của hạch vùng (N), nghiên cứu của chúng tôi có 59 BN (80,8%) giảm giai đoạn hạch vùng.

Khi so sánh giai đoạn khối u (T) sau mổ với thời điểm trước khi hóa xạ, chúng tôi thấy có 37 BN (50,7%) giảm giai đoạn T, trong đó 2 BN (2,7%) đáp ứng hoàn toàn về mặt giải phẫu bệnh (pT₀). Tương tự, đánh giá đáp ứng giải phẫu bệnh của hạch vùng (N), nghiên cứu của chúng tôi có 59 ca (80,8%) giảm giai đoạn hạch vùng. Có 2 BN (2,7%) đáp ứng hoàn toàn cả khối u và hạch vùng (pT₀N₀), giai đoạn I: 17 BN (23,2%), giai đoạn II: 18 BN (24,6%). Các nghiên cứu trước đây cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn khối u từ 4 - 31% [4, 5, 6, 7].

KẾT LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trên lâm sàng là 78% (57/73 BN), trong đó có 8,2% (6/73 BN) đáp ứng hoàn toàn. Trên giải phẫu bệnh sau mổ, 50,9% (37/73 BN) đáp ứng làm giảm giai đoạn khối u (T), trong đó 2,7% (2/73 BN) đáp ứng hoàn toàn (pT₀). Tất cả BN dung nạp điều trị tốt, không có độc tính độ 4, thường gặp viêm trực tràng do xạ trị độ 1 - 2: 20/73 BN (27,4%) và độ 3: 1 BN (1,3%), viêm da do xạ trị độ 1 - 2: 22 BN (30,1%), mệt mỏi độ 1 - 2: 13 BN

(17,8%), viêm đường tiết niệu độ 1: 6 BN (8,2%), sút cân: 7 BN (9,6%). Phẫu thuật bảo tồn cơ thất đạt 84,9% (62/73). Biến chứng gặp 5 trường hợp (6,8%) rò miệng nổi.

Hóa xạ trị tiền phẫu kết hợp với capecitabine điều trị BN UTTT giai đoạn III còn khả năng phẫu thuật là phương pháp điều trị an toàn, hiệu quả, ít độc tính, đạt được tỷ lệ giảm giai đoạn sau phẫu thuật khá cao, làm tăng khả năng phẫu thuật bảo tồn cơ thất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Phạm Cẩm Phương*. Đánh giá hiệu quả của xạ trị kết hợp capecitabine trước mổ trong ung thư trực tràng thấp tiến triển tại chỗ. Luận án Tiến sỹ Y học. Đại học Y Hà Nội. 2013.
2. *Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C., Allen C. et al.* A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017, 3, p.524.
3. *O'Connell M.J. et al.* Update on design of the national surgical adjuvant breast and bowel project trial R-04. *J Clin Oncol.* 2005, 23, pp.933-934.
4. *Camma C., Giunta M., Fiorica F. et al.* Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA.* 2000, 284, pp.1008-1015.
5. *Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004, 351, pp.1731-1740.
6. *Twelves C.* Xeloda Colorectal Cancer Group. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer: Pooled data from two large, phase III trials. *Eur J Cancer,* 2002, 38(2), pp.15-20.
7. *Dupuis O., Vie B., Lledo G. et al.* Capecitabine chemoradiation in the preoperative treatment of patients with rectal adenocarcinomas: A phase II GERCOR trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004, 23, p.255.
8. *Gambacorta M.A., Valentini V., Morganti A.G. et al.* Chemoradiation with raltitrexed and oxaliplatin in preoperative treatment of stage II-III resectable rectal cancer: Phase I and II studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004, 60, pp.139-148.
9. *Kim J.C., Kim T.W., Kim J.H. et al.* Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005, 63, pp.346-353.