

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

VƯƠNG NHẤT PHƯƠNG

**SO SÁNH HIỆU QUẢ CỦA HÓA-XẠ TRỊ TRƯỚC MỖ
VỚI HÓA-XẠ TRỊ SAU MỖ TRONG ĐIỀU TRỊ
UNG THƯ TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN II - III**

Chuyên ngành: Ngoại tiêu hóa

Mã số: 62720125

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TpHCM, NĂM 2020

Công trình được nghiên cứu tại:

- Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh.
- Đại Học Y Dược TpHCM.

Người hướng dẫn khoa học:

1/ PGS.TS Cung Thị Tuyết Anh

2/ TS Nguyễn Việt Thành

Phản biện:

1/

2/

3/

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
hợp tại Đại học Y dược TpHCM ngày tháng năm

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng là loại ung thư phổ biến đứng hàng thứ năm ở Việt Nam, và đứng hàng thứ ba ở Hoa Kỳ. Mỗi năm, gần 40.000 người được chẩn đoán bị bệnh này tại Hoa Kỳ.

Khó khăn lớn nhất trong điều trị bệnh này là giảm nguy cơ tái phát tại chỗ nhưng vẫn có thể bảo tồn được chức năng cơ thắt để nâng cao chất lượng sống của bệnh nhân. Kỹ thuật mổ cắt trọn mạc treo trực tràng góp phần rất lớn trong việc giảm tái phát tại chỗ. Tuy nhiên, khi bệnh ở giai đoạn II-III, nếu chỉ phẫu thuật đơn thuần, tỷ lệ tái phát tại chỗ có thể lên đến 30% -40%.

Từ năm 1970, nhiều công trình nghiên cứu như GITSG 7175 (Gastrointestinal Tumor Study Group), NCCTG 79475 (North Central Cancer Treatment Group), Mayo/ NCCTG, NSABP R-02 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) đã chứng minh hóa - xạ trị sau mổ có thể làm giảm nguy cơ tái phát tại chỗ đến 34%, đặc biệt đối với ung thư trực tràng giai đoạn II-III. Năm 1990, Viện ung thư quốc gia Hoa kỳ đã cho xuất bản “Bảng đồng thuận trong điều trị ung thư trực tràng”, trong đó nêu rõ điều trị đa mô thức là tiêu chuẩn mới trong điều trị bệnh này.

Cũng trong thời gian này, có những nghiên cứu tại Châu Âu chọn phương pháp hóa- xạ đồng thời trước phẫu thuật cho thấy nhiều ưu điểm hơn so với hóa-xạ trị sau mổ. Cơ sở của việc chọn lựa hóa-xạ trị trước mổ là mô bướu trước phẫu thuật dồi dào oxy hơn nên nhạy xạ hơn; ruột non ít sa xuống vùng chậu, sẽ ít bị chiếu xạ hơn do trực tràng còn nguyên vẹn; tỷ lệ bảo tồn được cơ thắt hậu môn nhiều hơn so với hóa-xạ trị đồng thời hậu phẫu. Thử nghiệm lâm sàng CAO/ARO/AIO-94 tại Đức so sánh hóa-xạ trị đồng thời trước mổ với hóa- xạ đồng thời sau mổ đã cho thấy hóa- xạ trị đồng thời trước mổ giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ là 6% so với 13%; tuy nhiên hai phương pháp này không khác nhau về sống còn toàn bộ.

Tại Việt Nam, nghiên cứu mô tả tiên cứu của tác giả Phạm Cẩm Phương trên 65 bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn xâm lấn được hóa - xạ trị trước mổ kết hợp phẫu thuật tại Bệnh viện K và Bệnh viện Bạch Mai đã cho kết quả rất tốt: 9,2% bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn, 93,1% bệnh nhân có giảm thể tích bướu, 53,8% bệnh

nhân được phẫu thuật tận gốc, 15,4% bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật bảo tồn cơ thất.

Tại Bệnh viện Ung bướu TpHCM, chúng tôi đã áp dụng phẫu thuật kết hợp hóa - xạ trị sau phẫu thuật để điều trị bệnh ung thư trực tràng giai đoạn II-III từ những năm 1990, và đã có kết quả điều trị khá tốt: tỷ lệ tái phát tại chỗ sau hai năm là 7,3%, tỷ lệ phẫu thuật tận gốc là 70%, tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thất là 40%. Tuy nhiên, chúng tôi vẫn muốn nâng cao hơn nữa chất lượng điều trị. Với những phương tiện điều trị cũng như nguồn nhân lực hiện có tại Bệnh viện Ung bướu TpHCM, câu hỏi đặt ra là: “Phương pháp hóa - xạ trị trước mổ kết hợp phẫu thuật có nâng cao tỉ lệ phẫu thuật tận gốc, phẫu thuật bảo tồn cơ thất và giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ cho bệnh nhân ung thư trực tràng giữa và dưới giai đoạn II-III hay không?”

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. So sánh tỷ lệ phẫu thuật tận gốc của cả hai nhóm nghiên cứu: hóa – xạ trị trước mổ và hóa – xạ trị sau mổ.
2. So sánh tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thắt của cả hai nhóm nghiên cứu.
3. So sánh mức độ khó khăn của phẫu thuật giữa hai nhóm thông qua các biến số: thời gian phẫu thuật, lượng máu mất, tai biến, biến chứng sau phẫu thuật.
4. So sánh tỷ lệ sống còn không bệnh, sống còn toàn bộ và tái phát tại chỗ hai (02) năm của hai nhóm nghiên cứu.

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học

Ung thư đại – trực tràng là nguyên nhân chính gây tử vong trên thế giới và chiếm 9% các loại ung thư hiện mắc. Theo ghi nhận ung thư quần thể thế giới, ung thư đại – trực tràng là một trong những loại ung thư thường gặp nhất tại Việt Nam với 8.768 trường hợp mới mắc hàng năm. Ung thư đại – trực tràng thường gặp ở nam nhiều hơn ở nữ, bắt đầu xuất hiện sau 35 tuổi, tăng cao sau 50 tuổi. Tuy nhiên, cũng có trường hợp xuất hiện ở trẻ nhỏ và thanh thiếu niên. Tỷ lệ hiện mắc của ung thư đại trực tràng tăng 2% mỗi năm ở nhóm trẻ hơn 50 tuổi từ 2004 đến 2013.

1.2. Chẩn đoán và đánh giá

1.2.1. Bệnh sử

Bệnh nhân ung thư trực tràng thường nhập viện sau khi đã có chẩn đoán xác định bằng nội soi. Các triệu chứng ban đầu của bệnh nhân có thể là tiêu ra máu, thay đổi thói quen đi cầu hoặc khẩu kính phân nhỏ, đau trực tràng, cảm giác “đầy nặng”, sụt cân, buồn nôn, nôn mửa, mệt mỏi, chán ăn. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân hoàn toàn không triệu chứng. Các triệu chứng đặc hiệu có thể hỗ trợ phẫu thuật viên ra quyết định biện pháp điều trị tối ưu. Mót rặn thường chỉ điểm bướu to và có thể là ung thư giai đoạn II hoặc III xâm lấn vách chậu, xương cùng hoặc các tạng lân cận. Đau và són phân gợi ý tổn thương cơ thắt. Các thông tin liên quan tới chức năng cơ thắt cực kỳ giá trị trước khi thực hiện một miệng nối thấp. Nếu bệnh nhân đã tiêu không tự chủ thì hậu môn nhân tạo là lựa chọn tốt nhất. Chức năng

tình dục trước mổ cần phải được biết vì bệnh nhân sẽ được thảo luận về nguy cơ của phẫu thuật và khả năng suy giảm chức năng tình dục sau mổ.

1.2.2. Khám lâm sàng

Thăm khám trực tràng cẩn thận bằng ngón tay (DRE) rất quan trọng trong việc quyết định giai đoạn lâm sàng và kế hoạch điều trị. Với tổn thương sờ thấy, DRE cho phép đánh giá kích thước bướu, độ di động, vị trí bướu, mối liên quan với cơ thắt, vòng hậu môn trực tràng, và khoảng cách từ rìa hậu môn. Mức độ di động của bướu trong khung chậu tương ứng với mức độ xâm lấn của bướu vào thành trực tràng.

Soi trực tràng bằng ống cứng cần thiết để chẩn đoán xác định ung thư trực tràng bằng sinh thiết đủ mô để làm giải phẫu bệnh đồng thời đánh giá giới hạn gần và xa của bướu so với đường lược. Soi toàn bộ đại tràng lên tới manh tràng giúp loại trừ các ung thư đồng thời, chiếm khoảng 2 – 8%.

Phụ nữ cần được thăm khám vùng chậu đầy đủ để xác định xâm nhiễm âm đạo hoặc lan rộng tới buồng trứng. Nam giới cần được đánh giá về sự xâm lấn bàng quang và tiền liệt tuyến.

1.2.3. Cận lâm sàng

1.2.3.1. X-quang cắt lớp vi tính bụng chậu cản quang

X-quang cắt lớp vi tính bụng chậu có thể phát hiện độ lan rộng tại chỗ của bướu, di căn hạch và di căn xa, các biến chứng liên quan với bướu như thủng hoặc rò. X-quang cắt lớp vi tính có tiêm thuốc tăng tương phản cũng giúp đánh giá tình trạng di căn gan, kích thước và chức năng thận.

Tất cả bệnh nhân cần có X quang hoặc X-quang cắt lớp vi tính ngực để loại trừ di căn phổi.

1.2.3.2. Siêu âm qua ngã trực tràng (TRUS, RECTAL EUS)

Độ chính xác của siêu âm qua ngã trực tràng trong đánh giá sơ bộ ung thư trực tràng thay đổi và phụ thuộc người thực hiện. Dựa vào kết quả của một nghiên cứu phân tích gộp, độ chính xác của siêu âm qua ngã nội soi trong việc đánh giá T và N lần lượt là 87% và 74%.

1.2.3.3. Chụp cộng hưởng từ (MRI)

Lợi ích lớn nhất của MRI vượt trên siêu âm qua ngã trực tràng là đánh giá chính xác và xác định được CRM; thêm vào đó,

đánh giá được độ xâm lấn vào mạc treo trực tràng, xâm lấn mạch máu. MRI tốt hơn nhiều phương pháp khác trong đánh giá tình trạng hạch. MRI cũng giúp xác định các yếu tố tiên lượng chính xác của ung thư trực tràng. Chính vì vậy, nhiều nơi lựa chọn MRI để đánh giá giai đoạn tại chỗ để điều trị trước phẫu thuật. Một số nơi cũng dùng MRI để đánh giá sau điều trị hóa-xạ trị trước phẫu thuật: đánh giá mức độ giảm giai đoạn và phân nhóm nguy cơ.

1.2.3.4. Positron – Emission Tomography (PET)

Tại thời điểm hiện tại, Fluorine – 18 fluorodeoxyglucose positron – emission tomography (18-FDGPET) được dùng chủ yếu để chẩn đoán tái phát tại chỗ và di căn xa sau phẫu thuật triệt để ung thư đại trực tràng. Nó có độ chính xác 87% trong phát hiện bệnh tái phát sau mổ và xạ ngoài. Nó cũng đang được dùng ngày càng nhiều để phát hiện di căn khi ung thư trực tràng được chẩn đoán ban đầu. Ngoài ra, 18-FDGPET hiệu quả trong đánh giá độ lan rộng của đáp ứng bệnh học của bướu nguyên phát với hóa - xạ trị trước mổ và có thể tiên đoán kết quả lâu dài.

1.2.3.5. Các xét nghiệm

Theo ASCO, cần định lượng CEA trước mổ. CEA trước mổ cao có ý nghĩa tiên lượng xấu hơn (cùng giai đoạn), CEA trước mổ cao mà không trở về bình thường sau mổ cho thấy bệnh còn tồn tại đầu đó và cần đánh giá thêm. Ngoài ra, CEA rất hữu ích trong phát hiện tái phát với độ nhạy khoảng 70 – 80%.

1.3. Xếp giai đoạn

Các hệ thống phân giai đoạn TNM, Dukes và Astler-Coller biến đổi (AJCC 2007).

Bảng 1.1: Phân loại TNM

Bướu nguyên phát (T)

Tx	Bướu không đánh giá được
T0	Không bằng chứng của bướu nguyên phát
Tis	Carcinôm tại chỗ: trong biểu mô hoặc xâm nhiễm vào màng đáy
T1	Bướu xâm nhập dưới niêm
T2	Bướu xâm nhập lớp cơ
T3	Bướu xâm nhập xuyên lớp cơ vào lớp dưới thanh mạc, hoặc mô cạnh trực tràng.
T4	Bướu xâm nhập trực tiếp các cấu trúc tạng khác và/hoặc

	thùng phúc mạc tạng.
Hạch vùng (N)	
Nx	Hạch vùng không đánh giá được
N0	Không di căn hạch vùng
N1	Di căn 1 tới 3 hạch
N2	Di căn từ 4 hạch trở lên
Di căn xa (M)	
Mx	Di căn xa không đánh giá được
M0	Không có di căn xa
M1	Di căn xa

Xếp giai đoạn trước mổ ngày càng đóng vai trò quan trọng khi áp dụng các phương pháp điều trị đa mô thức và các biện pháp phẫu thuật bảo tồn cơ thắt.

1.4. Giải phẫu bệnh

Hơn 90% ung thư đại trực tràng có giải phẫu bệnh là adenocarcinoma có nguồn gốc từ tế bào biểu mô của niêm mạc đại – trực tràng. Các loại hiếm gặp khác như neuroendocrine, tế bào hình vảy, tuyến – vảy, tế bào hình trục và carcinoma không biệt hóa. Trong adenocarcinoma biệt hóa tốt, trên 95% khối u là dạng tuyến, biệt hóa trung bình 50% - 95% và biệt hóa kém dưới 50%. Thực tế, hầu hết ung thư trực tràng là biệt hóa trung bình (khoảng 70%), biệt hóa tốt và biệt hóa kém chiếm 10% và 20%.

1.5. Điều trị

Điều trị ung thư trực tràng là điều trị đa mô thức. Các phương pháp điều trị bao gồm phẫu thuật, xạ và hóa trị. Đánh giá giai đoạn chính xác là bước đầu tiên cần thiết và quan trọng nhất để lựa chọn phương pháp điều trị, duy trì chất lượng cuộc sống, và hạn chế được tình trạng điều trị quá tay hay điều trị không đủ.

1.5.1. Điều trị phẫu thuật ung thư trực tràng

Chất lượng của phẫu thuật là một yếu tố chính tiên lượng ung thư trực tràng. Phương thức phẫu thuật trực tràng thay đổi tùy theo vị trí bướu, độ lan rộng của bướu vào các cơ quan lân cận, cơ địa bệnh nhân, mong muốn bảo tồn cơ thắt và tình trạng cơ thắt trước mổ.

1.5.1.1. Các nguyên tắc ung thư học cần đạt khi phẫu thuật ung thư trực tràng

Phẫu thuật cắt trực tràng được thực hiện sau khi đã đánh giá toàn bộ xoang bụng. Cần sinh thiết các tổn thương nghi ngờ nếu có để hướng dẫn việc xử lý tiếp sau.

Nạo hạch mạc treo tràng dưới cần thiết nhưng không cần cột động mạch mạc treo tràng dưới ở sát động mạch chủ. Cột cách gốc 1 cm cho các kết quả ung thư học không khác và bảo tồn được các sợi thần kinh xuất phát từ vùng này để đi đến vùng chậu. Việc nạo hạch chậu không được khuyến cáo. Nếu hạch vùng này nghi ngờ, cần sinh thiết để gửi cắt lạnh và cần đặt các clip để đánh dấu.

Cắt mạc treo trực tràng giảm đáng kể tái phát tại chỗ tại vùng và bảo tồn các thần kinh vùng chậu làm giảm các di chứng trên hệ niệu dục. Cần cắt toàn bộ mạc treo trực tràng cho các bướu ở 1/3 giữa và 1/3 dưới của trực tràng. Với các bướu ở 1/3 trên, mạc treo trực tràng cần được cắt 5 cm dưới giới hạn dưới của bướu. Ranh giới dưới an toàn (khoảng cách giữa cực dưới bướu và bờ cắt xa của trực tràng) phải bằng hoặc lớn hơn 1 cm. Khoảng cách này được đo trên bệnh phẩm không cố định và không kéo giãn

Trong trường hợp cắt đoạn trực tràng qua ngã bụng và tăng sinh môn, cắt đoạn qua cả hai ngã phải tránh “phẫu tích theo hình nón”. Một nghiên cứu của Hà Lan cho thấy nguy cơ thủng trực tràng và diện cắt bên còn bướu khi làm phẫu thuật đoạn trực tràng cao hơn gấp ba lần so với phẫu thuật bảo tồn cơ thắt. Điều này hậu thuẫn cho việc cắt phía ngoài cơ nâng.

1.5.1.2 Các nguyên tắc phẫu thuật

- **Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng**

Nguyên tắc cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME) được đề xướng bởi Heald áp dụng cho các ung thư trực tràng tại 1/3 giữa hoặc 1/3 dưới. Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng đi kèm với phẫu thuật cắt trước thấp hoặc cắt trực tràng qua ngã bụng và tăng sinh môn (Abdominal Perineal Resection: APR), bao gồm phẫu tích bằng dao và cắt bỏ toàn bộ mạc treo trực tràng bao hàm phần mạc treo trực tràng xa dưới bướu, thành một khối duy nhất. Mạc treo trực tràng được cắt bằng dao khi quan sát trực tiếp nhấn mạnh việc bảo tồn thần kinh tự động, cầm máu đầy đủ, và tránh phạm vào lớp bao của mạc treo trực tràng. Phẫu tích tỉ mỉ ngược lại có bất lợi là làm kéo dài thời gian mổ và làm tăng tỷ lệ xì miệng nối.

1.5.2. Xạ trị và hóa - xạ trị

1.5.2.1. Xạ trị

Carcinôm tuyến trực tràng là những bướu có độ nhạy xạ trung bình. Độ nhạy xạ phụ thuộc vào liều xạ và việc phối hợp với một hóa trị đồng thời. Xạ trị trước mổ ưu điểm hơn xạ trị sau mổ do theo dõi đánh giá đáp ứng tốt hơn, độc tính thấp hơn, và hiệu quả hơn trong kiểm soát tại chỗ.

1.5.2.2. Xạ trị trước hay sau mổ

Những lợi ích thiết thực của xạ trị trước mổ so với xạ trị sau phẫu thuật liên quan tới đáp ứng của khối u và bảo tồn các tế bào bình thường. Đầu tiên, giảm kích thước khối u có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc phẫu thuật và tăng khả năng bảo tồn cơ thắt. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh hóa - xạ trị trước mổ có liên quan đến khả năng bảo tồn cơ thắt. Thứ hai, các mô chưa qua phẫu thuật sẽ được cung cấp oxy tốt hơn dẫn đến nhạy với xạ trị hơn. Thứ ba, xạ trị trước mổ có thể tránh được các tổn thương do tia xạ như ruột non rút xuống vùng chậu do dính sau phẫu thuật. Và cuối cùng, với xạ trị trước mổ các cấu trúc bị xạ sẽ được cắt bỏ dẫn tới khả năng miệng nối được thực hiện giữa đại tràng còn khỏe mạnh.

Phương pháp kết hợp phẫu thuật, hóa - xạ trị vào vùng chậu và hóa trị được khuyến cáo cho hầu hết các bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II - III. Sử dụng hóa - xạ trị trước mổ cho bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II - III vẫn đang được nghiên cứu. Trong nhóm bệnh nhân này, hai phương pháp điều trị được đề nghị:

- Hóa - xạ trị trước mổ, phẫu thuật, và hóa trị sau mổ.
- Hóa trị theo sau hóa - xạ trị trước mổ, sau đó phẫu thuật.

Thời gian tổng cộng của các phương pháp bao gồm hóa - xạ trị và hóa trị không nên quá 06 tháng.

1.5.2.3. Hóa trị đồng thời với xạ trị

. Hóa - xạ trị tiền phẫu cũng có khả năng tăng tỉ lệ đáp ứng giải phẫu bệnh hoàn toàn và bảo tồn cơ thắt.

1.5.2.4. Hóa trị hỗ trợ

. Trong mọi trường hợp cần cân nhắc chỉ định hóa trị hỗ trợ cho từng trường hợp cụ thể dựa trên ý kiến hội chẩn về điều trị đa mô thức.

1.5.2.5. Đánh giá đáp ứng của bướu sau hóa - xạ trị trước mổ

50% - 60% bệnh nhân giảm giai đoạn sau hóa - xạ trị trước mổ, với 20% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn về mặt giải phẫu bệnh –

định nghĩa bằng không có bằng chứng của tế bào ung thư trên mẫu bệnh phẩm. Những bệnh nhân có pCR sau hóa - xạ trị trước mổ sẽ có kết quả lâu dài tốt hơn, giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng và tăng tỉ lệ sống còn.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: can thiệp lâm sàng với nhóm đối chứng, không phân phối ngẫu nhiên.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Dân số mục tiêu: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư trực tràng giữa và dưới.

Dân số chọn mẫu: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư trực tràng giữa và dưới, giai đoạn II – III có giải phẫu bệnh carcinôm tuyến được nhập vào khoa ngoại 2 bệnh viện Ung bướu TpHCM trong thời gian từ tháng 01 năm 2014 cho đến hết tháng 12 năm 2015 được nhận vào nghiên cứu.

2.3. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Thời gian: từ tháng 01 năm 2014 cho đến hết tháng 12 năm 2015.

Địa điểm: Bệnh viện Ung bướu TpHCM.

2.4. CỖ MẪU

Cách chọn mẫu:

Nhóm nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn nhận vào, đồng ý tham gia nhóm nghiên cứu.

Nhóm chứng: Những bệnh nhân ung thư trực tràng giữa và dưới, giai đoạn II và III từ chối phác đồ hóa – xạ trị trước mổ. Những bệnh nhân này được điều trị theo phác đồ phẫu thuật kết hợp hóa - xạ trị sau mổ đang được áp dụng tại bệnh viện Ung bướu TpHCM.

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = \left[\frac{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)}}{P_1 - P_2} + \frac{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}}{P_1 - P_2} \right]$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu.

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

Z: trị số tra từ bảng phân phối chuẩn.

P1: tỷ lệ bảo tồn cơ thắt ở nhóm 1

P2: tỷ lệ bảo tồn cơ thắt ở nhóm 2.

Nếu lấy độ tin cậy là 95%, lúc đó $\alpha = 0,05$. Tra bảng, ta có $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.

Dựa vào nghiên cứu của Tác giả Nguyễn Bá Trung, tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thắt ở nhóm hóa - xạ trị sau mổ là 40%. Chúng tôi dự kiến tỷ lệ này ở nhóm bệnh nhân được hóa - xạ trị trước mổ là trên 70% , cỡ mẫu được tính khoảng 101 bệnh nhân cho mỗi nhóm.

Chúng tôi chọn cỡ mẫu 101 bệnh nhân cho mỗi nhóm.

2.5. TIÊU CHUẨN CHỌN MẪU

2.5.1 Tiêu chuẩn nhận vào

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán lúc nhập viện là ung thư trực tràng có bướu cách bờ hậu môn trong vòng 10 cm trên nội soi trực tràng bằng ống soi mềm, giai đoạn II và III, có kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến.

Trong nghiên cứu này, để thuận tiện về mặt thực hành chúng tôi chia trực tràng làm ba phần theo tác giả Rullier: trực tràng cao (hay trực tràng trên) là đoạn trực tràng cách bờ hậu môn từ trên 10 cm trở lên cho tới 15 cm, trực tràng giữa là đoạn trực tràng cách bờ hậu môn từ trên 5 cm cho tới 10 cm, trực tràng dưới hay trực tràng thấp là đoạn trực tràng cách bờ hậu môn từ 5 cm trở xuống. Vị trí bướu sẽ được căn cứ vào khoảng cách từ bờ dưới bướu cho đến rìa hậu môn khi nội soi trực tràng bằng ống soi mềm và khám bằng tay.

2.5.2 Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp có bướu ở vùng trực tràng – hậu môn nhưng có giải phẫu bệnh khác carcinôm tuyến.
- Các trường hợp ung thư trực tràng có biến chứng như tắc ruột, viêm phúc mạc cần mổ cấp cứu ngay sau khi nhập viện.
- Các trường hợp từ chối tham gia nhóm nghiên cứu.
- Phát hiện di căn xa khi phẫu thuật (gieo rắc phúc mạc).

2.6. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chuẩn bị trước điều trị

Bệnh nhân sau khi nhập viện sẽ được hỏi bệnh sử, khám lâm sàng (thăm trực tràng bằng ngón tay).

Các xét nghiệm trước điều trị gồm nội soi đại trực tràng, MRI vùng chậu, siêu âm bụng, XQ ngực, ECG và khám chuyên khoa tim mạch nếu cần thiết, đo lường các dấu hiệu sinh học bướu CEA và

CA 19-9. Bệnh nhân sẽ được chẩn đoán giai đoạn bệnh sau khi đã làm đủ các xét nghiệm. Lúc này, bệnh nhân được giải thích các phương pháp điều trị và ích lợi của từng phương pháp. Bệnh nhân sẽ ký vào “Bảng đồng ý tham gia nhóm nghiên cứu” nêu họ hiệu và đồng ý tham gia. Bệnh nhân tham gia vào nhóm hóa - xạ trị trước mổ sẽ được xâm đánh dấu vị trí bướu bằng mực tàu, mở HMNT ở đại tràng chậu hông nếu được đánh giá có nguy cơ tắc ruột cao trong khi hóa - xạ trị, và được chuyển sang khoa Xạ 4 để được lên kế hoạch xạ trị và thực hiện hóa - xạ trị. Sau 06 đến 08 tuần, bệnh nhân sẽ được phẫu thuật tại khoa Ngoại 2.

Bệnh nhân được cho kháng sinh đường ruột cùng chế độ ăn ít chất xơ trong vòng hai ngày trước phẫu thuật, nhập viện tối thiểu một ngày trước phẫu thuật, và chuẩn bị ruột bằng fortrans (hai gói pha trong hai lít nước uống hết trong vòng hai giờ). Các bệnh nhân có dấu hiệu nghi ngờ bán tắc ruột sẽ được chuẩn bị đại tràng bằng thụt tháo.

2.7. THU THẬP SỐ LIỆU

Tất cả các thông tin liên quan đến lâm sàng, hóa - xạ trị, phẫu thuật, thời gian sống còn không bệnh của bệnh nhân sẽ được ghi nhận lại theo một phiếu thu thập thông tin đã được thiết kế từ trước. Các dữ kiện lâm sàng nổi bật, các tai biến phẫu thuật và độc tính của hóa - xạ trị trong quá trình điều trị, và các biến chứng sau điều trị, thời gian sống còn toàn bộ và không bệnh là những thông tin quan trọng nhất cần đạt được.

2.8. THỐNG KÊ VÀ XỬ LÝ DỮ LIỆU

Thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS 16.0 for Windows, giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Các biến số sẽ được so sánh giữa nhóm hóa - xạ trị trước mổ kết hợp phẫu thuật với nhóm phẫu thuật kết hợp hóa - xạ trị sau mổ, và các nghiên cứu khác bằng các phép kiểm Pearson chi square, T test, và Fisher's exact test.

Chương 3: KẾT QUẢ

Nhóm can thiệp: 119 ca

Nhóm chứng: 101 ca

3.1. ĐẶC ĐIỂM 2 NHÓM NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1: Đặc điểm 2 nhóm nghiên cứu

CÁC YẾU TỐ LÂM SÀNG	NHÓM CAN THIỆP, N=119	NHÓM CHỨNG N=101	P
NAM/NỮ	0,9	0,94	0,7
TUỔI TRUNG BÌNH	55,2 ± 4,8 (23-90)	57,5 ± 4,8 (25-87)	CI=1,9
VỊ TRÍ BUỒU	≤5CM:54,6%-65 >5-10CM: 45,4%-54	≤ 44,5%-45 >5-10CM: 55,5%-56	0,2
GIAI ĐOẠN BỆNH	GĐ II: 26%-31 GĐ III: 74%-88	GĐ II: 35,7%-36 GĐ III: 64,3%-65	0,17
T4	49%-58	37%-37	0,2
ĐỘ DI ĐỘNG CỦA BUỒU	KÉM: 34,5% TỐT: 44,5%	KÉM: 29,8% TỐT: 46,5%	0,65
XÂM LẤN THEO CHU VI LÒNG RUỘT	4,2% - 36,1% - 9,2% - 29,55%	4% - 31,7% - 12,9% - 28,7%	0,9
CEA ≥ 5ng/ml	42,9%(51)	44,5%(45)	0,78
CA19-9 ≥ 35 UI/ml	13,4%(16)	7,9%(8)	0,27

3.2. HÓA - XẠ TRỊ TRƯỚC MỒ

3.2.1. Đáp ứng lâm sàng sau hóa - xạ trị

- Không đáp ứng: 08 trường hợp, chiếm 6,7%.
- Có đáp ứng: 101 trường hợp, chiếm 93,3%.

3.2.2. Đáp ứng về mặt giải phẫu bệnh sau hóa - xạ trị

- TRG 4: 20 trường hợp, chiếm 16,8%: 04 trường hợp giai đoạn II (20%) và 16 trường hợp giai đoạn III (80%), tỷ lệ nam/nữ 1/1.

- TRG 0-3: 99 trường hợp, chiếm 83,2%.

3.2.3. Giai đoạn bệnh sau khi hóa - xạ trị và phẫu thuật (ypTNM)

Sau hóa - xạ trị, số trường hợp giai đoạn III giảm còn 33,6% (40 ca).

3.3. PHẪU THUẬT

3.3.1. Các loại phẫu thuật được thực hiện

Bảng 3.2: Các loại phẫu thuật được thực hiện.

Loại phẫu thuật	Nhóm can thiệp n=119	Nhóm chứng n=101	P = 0.000* Kiểm định Fisher's exact
Không phẫu thuật được	0	20 (19,8%)	
Cắt trước thấp	75 (63%)	56 (55,4%)	
Cắt trước cực thấp	13 (10,9%)	0	
PT Hartmann	2 (1,7%)	5(4,9%)	
PT Miles	27 (22,7%)	20 (19,9%)	
Đoạn chậu	2 (1,7%)	0	

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.3.2. Các loại phẫu thuật được thực hiện khi bướu cách bờ hậu môn từ 5 cm trở xuống

Bảng 3.3: Các loại phẫu thuật được thực hiện khi bướu cách bờ hậu môn từ 5 cm trở xuống.

Loại phẫu thuật	Nhóm can thiệp: N=65	Nhóm chứng: N=45	P = 0.000* Kiểm định Fisher's exact
Không phẫu thuật được	0	11 (24,5%)	
Cắt trước thấp	26 (40%)	13 (28,8%)	
Cắt trước cực thấp	11 (16,9%)	0	
PT Hartmann	0 (0%)	3(6,7%)	

PT Miles	27 (41,5%)	18 (40%)	
Đoạn chậu	1 (1,6%)	0	

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.3.3. Diện cắt sau phẫu thuật

Bảng 3.4: Diện cắt sau phẫu thuật.

Diện cắt	Nhóm can thiệp n=119	Nhóm chứng n=101	P = 0.000* Kiểm định Fisher's exact
Không mổ được	0	20(19,8%)	
R0	115(96,8%)	78(77,2%)	
R1	3(2,4%)	2(2%)	
R2	1(0,8%)	1(1 %)	

3.3.4. Thời gian phẫu thuật

Bảng 3.5: Thời gian mổ trung bình của từng loại phẫu thuật.

Thời gian PT/phút	Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	T test (CI)
PT cắt trước thấp	120 ± 41,8 (n=75)	109,6 ± 27,8 (n=53)	1,97
PT Miles	133 ± 27,9 (n=27)	122 ± 28,1 (n=21)	2,01
PT Hartmann	117,5 ± 24,7 (n=2)	109 ± 15,9 (n=5)	2,57

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3.5. Lượng máu mất

Bảng 3.6: Lượng máu mất trung bình của từng loại phẫu thuật.

Lượng máu mất/ml	Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	T test(CI)
PT cắt trước thấp	70 (10 - 300)	70 (20 - 200)	1,97
PT Miles	100 (15 - 300)	120 (40 - 500)	2,01

PT Hartmann	$125 \pm 35,3$	$90 \pm 14,1$	2,57
-------------	----------------	---------------	------

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3.6. Các biến chứng

Bảng 3.7: Các biến chứng ($p > 0,6$)

Biến chứng và tử vong	Nhóm can thiệp	Nhóm chứng
Xì miệng nổi	2 ca (2,2%)	2 ca (3,4%)
Tắc ruột	3 ca (2,4%)	3 ca (2,7%)
Hoại tử HMNT	1 ca (0,8%)	0
Rò trực tràng - âm đạo	1 ca (0,8%)	1 ca (0,9%)
Rò ruột non - tầng sinh môn	1 ca (0,8%)	0
Tử vong do phẫu thuật	0	0

3.4. KẾT QUẢ SỐNG CÒN VÀ TỶ LỆ TÁI PHÁT TẠI CHỖ

Nhóm can thiệp theo dõi được 104 ca, mất dấu 15 ca. Nhóm chứng theo dõi được 58 ca, mất dấu 23 ca, loại 20 ca không mổ được ra khỏi nhóm chứng vì phải chuyển qua mô thức điều trị hóa - xạ trị trước mổ kết hợp phẫu thuật.

20 trường hợp không phẫu thuật được của nhóm chứng được điều trị theo phác đồ hóa – xạ trị trước mổ. Trong đó, 03 trường hợp sống không di căn ($OS = DFS = 15\%$), 17 trường hợp tử vong.

20 trường hợp đáp ứng hoàn toàn với hóa – xạ trị về mặt giải phẫu bệnh đều còn sống khỏe mạnh.

Bảng 3.8: Tỷ lệ sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh, tái phát tại chỗ.

Tỷ lệ sống còn	Nhóm can thiệp (104 ca)	Nhóm chứng (58 ca)	P (fisher's exact)
Thời gian theo dõi trung bình(tháng) Số tháng thực tế	$25,9 \pm 4,2$ 8 - 36	$32,1 \pm 9,1$ 3 - 42	

Tỷ lệ tử vong (% - ca)	11,5% - 12	15,5% - 9	0,4
Tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm (% - ca)	88,5% - 92	84,5% - 49	0,4
Tái phát tại chỗ tại vùng (% - ca)	2,9% - 3	0	0,55
Tỷ lệ di căn xa (% - ca)	12,45% - 13	15,5% - 9	0,4
Tỷ lệ sống còn không bệnh 2 năm (% - ca)	87,55% - 91	84,5% - 49	0,63
Tử vong sớm nhất (% - ca)	Sau 8 tháng	Sau 3 tháng	

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA 2 NHÓM NGHIÊN CỨU

Nhiều công trình nghiên cứu đã cho thấy yếu tố tuổi ảnh hưởng nhiều đến kết quả điều trị ung thư trực tràng. Những bệnh nhân trẻ tuổi, dưới 40 tuổi, thường có tiên lượng xấu do diễn tiến tự nhiên của bệnh sẽ nhanh hơn, khả năng di căn xa sẽ nhiều hơn. Các bệnh nhân cao tuổi, trên 70 tuổi, thường có các bệnh mạn tính đi kèm như bệnh tim mạch, tiểu đường, hô hấp, suy thận, suy gan... làm ảnh hưởng đến khả năng điều trị triệt căn do không thể phẫu thuật được. Nhóm can thiệp và nhóm chứng có độ tuổi trung bình tương đương nhau (55,2 so với 57,5 – $P=0,47$), phân bố theo nhóm tuổi cũng như nhau (nhóm 40 – 60 tuổi gặp nhiều nhất). Do đó, việc so sánh kết quả điều trị của hai nhóm sẽ không bị yếu tố tuổi làm sai lệch kết quả. Đặc biệt, trong nhóm can thiệp có bệnh nhân 90 tuổi, điều này cho thấy phương pháp hóa - xạ trị trước mổ kết hợp phẫu thuật có thể thực hiện an toàn ở bệnh nhân cao tuổi.

Giới tính cũng là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến chất lượng điều trị ung thư trực tràng. Nam giới thường có khung chậu hẹp gây khó khăn nhiều cho phẫu thuật đặc biệt là phẫu thuật bảo tồn cơ thắt trong những trường hợp bướu lớn, hạch mạc treo nhiều, xâm lấn tại chỗ tại vùng nhiều. Tỷ lệ nam/nữ ở nhóm can thiệp và nhóm chứng là tương đương nhau (90/100 so với 94/100, $P=0,6$). Việc so

sánh kết quả điều trị giữa hai nhóm không bị gây nhiễu bởi yếu tố giới tính trong nghiên cứu này.

Vị trí của bướu cách bờ hậu môn cũng đóng một vai trò hết sức quan trọng trong điều trị ung thư trực tràng. Khả năng phẫu thuật bảo tồn cơ thắt thấp ở những trường hợp ung thư trực tràng 1/3 dưới (bướu cách bờ hậu môn ít hơn hoặc bằng 5 cm) do phải đảm bảo diện cắt an toàn cũng như kỹ thuật khâu nối ruột ở vị trí này rất khó. Số trường hợp ung thư trực tràng 1/3 dưới ở nhóm can thiệp và nhóm chứng tương đương nhau (49,5% so với 44,5%). Yếu tố vị trí bướu cũng sẽ không gây nhiễu khi so sánh kết quả điều trị ở hai nhóm.

Đánh giá mức độ di động của bướu khi khám lâm sàng giúp xác định giai đoạn bệnh, đặc biệt là yếu tố T (tumor). Các trường hợp bướu không di động hoặc di động kém đồng nghĩa với bướu ở giai đoạn T4. Do đó, khả năng phẫu thuật triệt căn ở những bệnh nhân này thấp. Nhóm can thiệp có số trường hợp bướu không di động và di động kém nhiều hơn nhóm chứng, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($P=0,65$).

Giai đoạn bệnh có ảnh hưởng rất lớn đến kết quả điều trị. Bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn III có tỷ lệ sống còn toàn bộ và không bệnh năm năm thấp hơn bệnh nhân giai đoạn II. Khả năng phẫu thuật triệt căn sẽ thấp hơn ở những bệnh nhân có bướu T4. Nhóm can thiệp có nhiều bệnh nhân giai đoạn III và T4 hơn nhóm chứng, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($P=0,17$ và $0,2$). Yếu tố giai đoạn bệnh không ảnh hưởng đến việc so sánh kết quả điều trị giữa hai nhóm trong nghiên cứu này.

Tóm lại, đặc điểm về phân bố tuổi, giới tính, giai đoạn bệnh, vị trí bướu, mức độ di động của bướu của nhóm can thiệp và nhóm chứng là tương đương nhau. Chúng tôi thấy không có yếu tố gây nhiễu khi so sánh kết quả điều trị ở hai nhóm này.

4.2. PHẪU THUẬT

4.2.1. Phẫu thuật tận gốc

Đối với ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ tại vùng, phẫu thuật tận gốc được thực hiện khi phẫu thuật viên lấy sạch bướu và hạch di căn ra khỏi vùng chậu. Nhiều tác giả chia mức độ sạch của phẫu thuật trực tràng làm ba độ:

- R0 không còn tế bào ung thư ở vùng chậu,

- R1 còn tế bào ung thư tại vùng chậu ở mức vi thể,
- R2 còn tế bào ung thư tại vùng chậu ở mức đại thể.

Ung thư trực tràng chỉ được điều trị thành công khi thực hiện được phẫu thuật tận gốc. Ngược lại, bệnh sẽ tiếp tục tiến triển và gây tử vong.

Hóa - xạ trị trước mổ giúp làm giảm giai đoạn bệnh, làm giảm kích thước bướu và hạch giúp cho phẫu thuật được thuận lợi hơn, với diện cắt an toàn.

Nghiên cứu của tác giả A.Lyall và cộng sự trên 111 ca ung thư trực tràng được hóa - xạ trị trước mổ cho thấy tỷ lệ phẫu thuật tận gốc được là 88,3% [59]. Trong đó, 87 ca (78,4%) cắt trước và cắt trước thấp (tương ứng 41 và 46 ca), 11/111 ca (9,9%) phẫu thuật Miles. Nghiên cứu của tác giả Rolf Sauer cũng có kết quả tương tự nghiên cứu của A.Lyall.

Số bệnh nhân trong nhóm can thiệp và nhóm chứng được phẫu thuật thành công lần lượt là 100% và 80,2%. Tuy nhiên, trong nhóm can thiệp có ba trường hợp R1 (2,4%), một trường hợp R2 (0,8%), và nhóm chứng có hai trường hợp R1 (1,9%), một trường hợp R2 (0,9%). Số trường hợp được phẫu thuật tận gốc ở nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 96,8% và 77,2%, với $P < 0,001$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu của tác giả khác.

Khi ung thư trực tràng xâm lấn vào các tạng xung quanh (T4b), chúng tôi tiến hành cắt trực tràng và một phần, hay toàn bộ tạng bị xâm lấn thành một khối để giảm nguy cơ tái phát tại chỗ.

Các trường hợp không mổ được là do bướu xâm lấn vào xương cùng và vách chậu hai bên nhiều. Chúng tôi không thể di động bướu ra khỏi những vị trí hiểm yếu này vì nguy cơ chảy máu không cầm được rất cao nếu làm tổn thương hệ thống tĩnh mạch trước xương cùng và tĩnh mạch chậu trong. Sau đó, chúng tôi cho hóa - xạ trị đồng thời các trường hợp này, và tiến hành phẫu thuật sau 6 đến 8 tuần ngưng hóa - xạ trị. Kết quả là 16/20 ca phẫu thuật lại được trong đó có hai trường hợp R1, chiếm 70%. Qua đó, chúng ta thấy hóa - xạ trị trước mổ giúp gia tăng khả năng phẫu thuật tận gốc.

Mức độ cắt rộng mô mềm vùng tầng sinh môn trong phẫu thuật Miles ở những bệnh nhân được hóa - xạ trị trước mổ cũng ít

hơn các bệnh nhân được mổ trước nên chúng tôi có thể đóng kín và dẫn lưu vết mổ ở vùng này giúp bệnh nhân có thời gian lành bệnh nhanh hơn và ít đau hơn.

Số trường hợp mở hồi tràng ra da bảo vệ miệng nối ở nhóm can thiệp cao hơn nhóm chúng (33/88 ca so với 14/56 ca) vì nhóm can thiệp có nhiều trường hợp cắt trước cực thấp (11 ca so với 0 ca). Chúng tôi mở thông hồi tràng ra da bảo vệ miệng nối thường qui cho những trường hợp cắt trước cực thấp. Những trường hợp cắt trước thấp, chúng tôi sẽ mở thông hồi tràng ra da bảo vệ miệng nối ở những bệnh nhân có nguy cơ xì rò cao như bệnh nhân già yếu, dinh dưỡng kém, tiểu đường, suy tim, béo phì.

Tóm lại, chúng tôi nhận thấy hóa - xạ trị trước mổ giúp gia tăng tỷ lệ phẫu thuật tận gốc đối với ung thư trực tràng giai đoạn II và III (96,8% so với 77,9%).

4.2.2. Phẫu thuật bảo tồn cơ thắt

Phẫu thuật bảo tồn cơ thắt rất khó thực hiện ở bệnh nhân ung thư trực tràng 1/3 giữa và dưới giai đoạn II và III vì phải đảm bảo diện cắt âm tính (diện cắt dưới cách bướu ít nhất 2 cm), và kỹ thuật khâu nối ruột tại vùng chậu chật hẹp rất khó khăn, phải sử dụng các dụng cụ khâu nối có giá thành cao. Hóa xạ tiền phẫu giúp giảm kích thước bướu và hạch, làm giảm nguy cơ tái phát tại chỗ cũng như giúp thu ngắn diện cắt dưới còn từ 0,8 đến 1 cm mà vẫn đảm bảo diện cắt âm tính. Tác giả Pedro Luna-Pérez, Đơn vị đại trực tràng, Khoa Phẫu thuật ung bướu, Bệnh Viện Ung bướu, Trung tâm Y khoa quốc gia Siglo XXI – Mê hi cô, nghiên cứu trên 32 bệnh nhân (17 nam, 15 nữ) ung thư trực tràng thấp (bướu cách bờ hậu môn từ 3 - 6 cm) được hóa - xạ trị trước mổ và phẫu thuật cắt trực tràng + vét hạch + nối đại tràng chậu hông - ống hậu môn. 22 ca có làm túi chứa, 10 ca nối thẳng. Kết quả: Thời gian phẫu thuật trung bình $328,7 \pm 43,8$ phút; Lượng máu mất trung bình, $471,5 \pm 363,6$ ml; Diện cắt đầu xa trung bình $1,3 \pm 0,6$ cm; 05 bệnh nhân (15,6%) phải truyền máu; 100% làm mở hồi tràng ra da bảo vệ miệng nối; Biến chứng: 03 trường hợp rò miệng nối, 03 trường hợp áp xe vùng chậu, 02 trường hợp hẹp miệng nối. Đóng được mở hồi tràng ra da ở 30 bệnh nhân, 02 bệnh nhân phải làm hậu môn nhân tạo vĩnh viễn do chức năng cơ vòng kém, 03 trường hợp són phân, 03 trường hợp không giữ được khí, 24 trường hợp có chức năng cơ vòng tốt [74].

Ông kết luận hóa – xạ trị trước mổ kết hợp phẫu thuật bảo tồn cơ thắt nên được áp dụng cho ung thư trực tràng cách bờ hậu môn 3 - 6 cm, xâm lấn tại chỗ tại vùng thay vì phải làm phẫu thuật cắt trực tràng qua ngã bụng và tăng sinh môn với tỉ lệ tai biến chấp nhận được và không có tử vong.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt ở nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 73,9% (88 bệnh nhân) và 55,4% (56 bệnh nhân), với $P<0,001$. Những trường hợp có bướu cách bờ hậu môn từ 5 cm trở xuống, số bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt ở nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 56,9% (37 bệnh nhân) và 28,8% (13 bệnh nhân), với $P<0,001$. Đối với ung thư trực tràng, diện cắt an toàn là 2 cm. Tuy nhiên, những trường hợp ung thư trực tràng được hóa – xạ trị trước mổ diện cắt an toàn có thể rút xuống còn 1 cm. Đây là lí do ở nhóm nghiên cứu có số lượng bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt nhiều hơn nhóm chứng.

Hội chứng “cắt trước thấp” rất hay gặp ở những bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt bao gồm các triệu chứng đi cầu rất nhiều lần trong ngày, đi cầu không tự chủ, cảm giác mót rặn. Để làm giảm tình trạng này, tác giả Jin-ichi Hida đề nghị làm túi chứa (j-pouch) [49]. Chúng tôi thường nối tận tận, hoặc tận bên để tái lập lưu thông ruột. Thêm vào đó, chúng tôi hướng dẫn chế độ ăn hợp lý, tập vật trị liệu để tăng sức cơ đáy chậu và cơ thắt (bài tập Kegel), tiến hành nong miệng nối bằng tay khi thăm khám trực tràng và đôi khi dùng thuốc làm giảm nhu động ruột (immodium) nên hội chứng “cắt trước thấp” thường sẽ thuyên giảm sau ba tháng. Sau sáu tháng, chỉ còn vài bệnh nhân đi cầu trên sáu lần/ngày. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào phải phải làm hậu môn nhân tạo vĩnh viễn để điều trị hội chứng này.

Tóm lại, hóa - xạ trị trước mổ giúp gia tăng khả năng thực hiện phẫu thuật bảo tồn cơ thắt ở bệnh nhân ung thư trực tràng giữa và dưới, giai đoạn II – III (73,9% so với 55,4%, với $p<0,001$)

4.2.3. Hóa - xạ trị trước mổ không gây gia tăng mức độ khó khăn, và tai biến, biến chứng cho phẫu thuật

Về mặt lý thuyết, xạ trị có thể gây gia tăng tỷ lệ xì rò miệng nối do gây xơ chai các mạch máu nhỏ cũng như gia tăng nguy cơ chảy máu lúc mổ và tổn thương cơ quan lân cận ở vùng chậu do xơ

dính. Tia xạ vẫn còn tác dụng diệt bướu trong vòng 04 sau khi ngưng tia. Thời gian để vùng chậu hết viêm sung huyết do tia xạ, và phản ứng xơ hóa chưa diễn ra thường từ tuần thứ 6 đến tuần thứ 8 sau khi ngưng tia. Phản ứng xơ hóa ngày càng gia tăng sau tuần thứ 12.

Chúng tôi chọn thời điểm phẫu thuật là tuần thứ 6 đến tuần thứ 8 sau khi ngưng tia nên việc phẫu thuật diễn ra thuận lợi, các mốc giải phẫu vẫn rõ ràng, các mạch máu tân sinh bị xơ chai nên phẫu trường ít chảy máu. Chúng tôi vẫn thực hiện được phẫu thuật nội soi ở những bệnh nhân được hóa - xạ trị trước mổ khi họ đồng ý chi trả thêm do chi phí phẫu thuật cao (28 bệnh nhân, chiếm 23,5%). Thời gian phẫu thuật trung bình, lượng máu mất trung bình, các biến chứng sau mổ ở nhóm can thiệp và nhóm chứng tương đương nhau.

Chúng tôi xử lý những trường hợp xì rò miệng nối bằng phẫu thuật làm mở thông hồi tràng ra da, rửa và dẫn lưu vùng chậu, dùng kháng sinh đường tĩnh mạch. Sau 02 tháng, chúng tôi khám đánh giá lại đường rò bằng nội soi trực tràng và chụp trực tràng cản quang tìm đường rò. Chúng tôi đóng mở thông hồi tràng khi đánh giá đường rò đã lành tốt. Các tác giả khác đề xuất phương pháp may lỗ xì rò bằng phẫu thuật nội soi qua ngã hậu môn (TEO: transanal endoscopic operation).

Những trường hợp dò trực tràng âm đạo chúng tôi xử lý lại bằng phẫu thuật. Đầu tiên, chúng tôi làm mở thông hồi tràng ra da. Sau một tháng, chúng tôi đóng đường rò bằng cách bóc tách âm đạo ra khỏi trực tràng qua đường rạch da ở tầng sinh môn. May kín lỗ thủng ở thành sau âm đạo và thành trước trực tràng. Dùng vật cơ thon chèn vào giữa âm đạo và trực tràng. Một tháng sau, chúng tôi sẽ chụp trực tràng cản quang để tìm đường rò. Nếu đường rò lành tốt, chúng tôi đóng mở thông hồi tràng ra da.

Chúng tôi nhận thấy hóa - xạ trị trước mổ không làm gia tăng nguy cơ cũng như mức độ khó khăn của phẫu thuật vì thời gian phẫu thuật, lượng máu mất, các tai biến và biến chứng, tỷ lệ tử vong giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng tương đương với nhau.

4.3. TÁI PHÁT TẠI CHỖ, SỐNG CÒN KHÔNG BỆNH, VÀ SỐNG CÒN TOÀN BỘ

4.3.1. Tái phát tại chỗ

Tác giả Wibe, qua nghiên cứu 688 trường hợp ung thư trực tràng không có hóa - xạ trị hỗ trợ, nhận thấy nguy cơ tái phát tại chỗ

gia tăng ở những trường hợp CRM(+) (22% so với 5% ở trường hợp CRM(-))[96].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ tái phát tại chỗ của nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 2,9% và 0%, với $p=0,55$. Phần lớn những bệnh nhân theo dõi được của nhóm chứng có bước T3 (34/58 ca) nên khả năng xuất hiện tái phát tại chỗ không cao. 20 trường hợp không phẫu thuật được của nhóm chứng được chuyển hướng điều trị (12 trường hợp mất dấu, 03 trường hợp còn sống không bệnh, 05 trường hợp tử vong do di căn) nên được loại ra khỏi nhóm trong quá trình theo dõi làm cho nhóm chứng có bệnh nhân ở giai đoạn sớm nhiều hơn nhóm can thiệp. Đây là yếu tố gây nhiễu làm cho việc so sánh số liệu giữa hai nhóm không còn chính xác. Chúng tôi so sánh với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Bá Trung về ung thư trực tràng Dukes B và C được điều trị theo phác đồ phẫu thuật kết hợp hóa - xạ trị hỗ trợ sau mổ tại Bệnh viện Ung Bướu TpHCM (năm 2005) có tỷ lệ tái phát tại chỗ là 7,3% (165 ca) ($p=0,17$). Chúng tôi nhận thấy hóa - xạ trị hỗ trợ trước mổ không làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ đối với ung thư trực tràng giữa và dưới, giai đoạn II - III còn phẫu thuật được.

Tác giả Alexander H. Mirnezami đề nghị kết hợp đa mô thức trong điều trị ung thư trực tràng tái phát sẽ giúp gia tăng khả năng sống thêm 05 năm của bệnh nhân từ 0% lên 40%, thậm chí có bệnh nhân sống thêm 10 năm [6]. Chúng tôi chỉ hóa trị cho trường hợp tái phát vùng chậu và di căn thận, gan vì không còn chỉ định phẫu thuật và xạ trị cho những bệnh nhân này. Kết quả là bệnh nhân chỉ sống thêm được 03 tháng.

4.3.2. Tỷ lệ sống còn toàn bộ và không bệnh (OS và DFS)

Các công trình nghiên cứu lớn trên thế giới đều ghi nhận hóa - xạ trị trước mổ không làm gia tăng tỷ lệ sống còn không bệnh và tỷ lệ sống còn toàn bộ. Tuy nhiên, tác giả Park In Ja nhận thấy tỷ lệ di căn xa giảm có ý nghĩa về mặt thống kê ở những bệnh nhân được hóa - xạ trị trước mổ có đáp ứng hoàn toàn về mặt giải phẫu bệnh (pCR) so với những bệnh nhân có đáp ứng kém (7% so với 26,5%) [73]. Tác giả Monique Mass, và Smith KD ghi nhận tỷ lệ sống còn không bệnh, và sống còn toàn bộ 5 năm, và 7 năm ở những bệnh nhân có pCR lần lượt là 91% - 81% và 93% - 87% . Do đó, muốn

gia tăng OS và DFS, chúng ta phải tìm ra phương pháp hóa - xạ trị trước mổ có tỷ lệ pCR cao. [60] [85]

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ sống còn không bệnh và toàn bộ của nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 87,5% so với 84,5% ($p=0,63$), và 88,5% so với 84,5% ($p=0,4$). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, nếu chúng tôi không chuyển hướng điều trị 20 trường hợp không phẫu thuật triệt căn được của nhóm chứng thì bệnh sẽ tiếp tục tiến triển và bệnh nhân sẽ tử vong trong vòng 02 năm. Mặc dù qua nghiên cứu này chúng tôi chưa chứng minh được hóa - xạ trị trước mổ giúp gia tăng OS và DFS, nhưng chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu để tìm ra phương pháp hóa - xạ trị trước mổ giúp gia tăng tỷ lệ pCR, từ đó sẽ gia tăng OS và DFS.

4.4 GIỚI HẠN CỦA NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi còn tồn tại những giới hạn sau:

Đây là nghiên cứu can thiệp lâm sàng có nhóm chứng không ngẫu nhiên nên kết quả thu được chỉ ở mức chứng cứ độ 3.

Thời gian theo dõi trong nghiên cứu này chỉ có 2 năm nên kết quả về tái phát tại chỗ, sống còn toàn bộ, và sống còn không bệnh của 2 nhóm can thiệp chưa cho thấy được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi những bệnh nhân này thêm 03 năm nữa để có được kết quả tái phát tại chỗ, sống còn toàn bộ, và sống còn không bệnh 5 năm.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 119 trường hợp ung thư trực tràng giữa và dưới giai đoạn II – III trong nhóm nghiên cứu và 101 trường hợp trong nhóm chứng, chúng tôi ghi nhận:

1. Bệnh nhân được điều trị theo Phác đồ “hóa - xạ trị trước mổ kết hợp phẫu thuật” cho tỉ lệ phẫu thuật tận gốc cao hơn nhóm bệnh nhân được điều trị theo Phác đồ “phẫu thuật kết hợp hóa - xạ trị sau mổ” (96,8% so với 77,2%, $p<0,001$ - Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê).

2. Bệnh nhân được điều trị theo Phác đồ “hóa - xạ trị trước mổ kết hợp phẫu thuật” cho tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thắt cao hơn nhóm bệnh nhân được điều trị theo Phác đồ “phẫu thuật kết hợp hóa - xạ trị sau mổ” (73,9% so với 55,4%, $p<0,001$ - Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê).

3. Hóa – xạ trị trước mổ không làm gia tăng nguy cơ phẫu thuật (thời gian phẫu thuật, lượng máu mất, tai biến và biến chứng như nhau).

4. Đối với những trường hợp ung thư trực tràng giữa và dưới, giai đoạn II - III còn phẫu thuật được, hóa - xạ trị trước mổ kết hợp phẫu thuật không làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ trong 02 năm (2,8% so với 0%, $p=0,55$), không làm tăng tỷ lệ sống còn toàn bộ 02 năm (88,5% so với 84,5%, $p=0,4$) và sống còn không bệnh 02 năm (87,5% so với 84,5%, $p=0,63$).

Tuy nhiên, hóa – xạ trị trước mổ giúp chuyển 70% trường hợp ung thư trực tràng giữa, dưới, giai đoạn II - III không phẫu thuật được thành phẫu thuật được. Từ đó, giúp 15% bệnh nhân sống thêm được 02 năm.

Kiến nghị: Chúng tôi đề nghị đưa phương pháp Hóa – xạ trị trước mổ vào phác đồ chuẩn trong điều trị ung thư trực tràng giữa và dưới, giai đoạn II - III.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN

1/ Vương Nhất Phương, Bùi Chí Viết (2015), Hóa xạ tiền phẫu kết hợp phẫu thuật trong điều trị ung thư trực tràng không thể phẫu thuật được, Tạp chí ung thư học Việt nam, số 4, trang 241-250.

2/ Vương Nhất Phương, Cung Thị Tuyết Anh, Bùi Chí Viết, Lê Huỳnh Trang (2017), Kết quả bước đầu hóa xạ tiền phẫu kết hợp phẫu thuật trong điều trị ung thư trực tràng giai đoạn II – III, Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 459, trang 445 – 450.

3/ Vương Nhất Phương, Cung Thị Tuyết Anh, Bùi Chí Viết, Lê Huỳnh Trang (2017), Initial findings: Neo-adjuvant Chemoradiotherapy combined with Surgery in Treatment of Stage II – III Rectal Cancer, Journal of Oncology Vietnam, English Edition, page 45 - 49.