

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN ANH CƯỜNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM DI CĂN HẠCH
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT
UNG THƯ TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN K**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN ANH CƯỜNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM DI CĂN HẠCH
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT
UNG THƯ TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN K**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu
2. PGS.TS. Kim Văn Vụ

HÀ NỘI - 2017

LỜI CẢM ƠN

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn **PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu** - nguyên Phó Giám đốc Bệnh viện K, nguyên Trưởng Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội; **PGS.TS. Kim Văn Vụ** - Trưởng Bộ môn Phẫu thuật tạo hình Trường Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa Ngoại Tổng hợp Bệnh viện K đã dìu dắt, chỉ bảo tận tình, cung cấp cho tôi những kiến thức và kinh nghiệm quý trong suốt quá trình thực hiện luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn **PGS.TS. Trần Văn Thuấn** - Giám đốc Bệnh viện K đã đóng góp những ý kiến vô cùng quý báu và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi thực hiện đề tài này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn **PGS.TS. Lê Văn Quảng** - Trưởng Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội đã tận tình giúp đỡ và cho tôi những ý kiến quý báu trong quá trình thực hiện luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn:

Ban giám hiệu, Khoa Sau đại học, Bộ môn Ung thư, Bộ môn Giải phẫu bệnh Trường Đại học Y Hà Nội;

Ban Giám đốc, Khoa Ngoại Tổng hợp, Phòng Kế hoạch Tổng hợp, Phòng Lưu trữ hồ sơ Bệnh viện K;

Ban Giám đốc, Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp.

Đã tạo mọi điều kiện thuận lợi, giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện đề tài này.

Tôi xin chân thành cảm ơn bạn bè, đồng nghiệp đã động viên, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu.

Cuối cùng tôi dành tất cả tình cảm yêu quý tới những người thân trong gia đình đã hết lòng vì tôi trong cuộc sống và học tập.

Hà Nội, ngày tháng năm 2017

Trần Anh Cường

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trần Anh Cường, nghiên cứu sinh khóa 30, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu và Thầy PGS.TS. Kim Văn Vụ.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này./.

Hà Nội, ngày tháng năm 2017

NGƯỜI VIẾT CAM ĐOAN

Trần Anh Cường

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

TT	Phân viết tắt	Phân viết đầy đủ
1	AJCC	American Joint Committe on Cancer (Liên hiệp uỷ ban ung thư Hoa Kỳ)
2	BN	Bệnh nhân
3	CHT	Cộng hưởng từ
4	CK	Cytokeratin
5	CLVT	Cắt lớp vi tính
6	CS	Cộng sự
7	HMMD	Hóa mô miễn dịch
8	HT	Hóa trị
11	M	Metastase (Di căn)
12	MTTT	Mạc treo trực tràng
13	N	Node (Hạch)
14	T	Tumor (Khối u)
15	PT	Phẫu thuật
16	PTNS	Phẫu thuật nội soi
17	UICC	Union Internationnal Control Cancer (Hiệp hội chống ung thư quốc tế)
18	UT	Ung thư
19	UTĐTT	Ung thư đại trực tràng
20	UTTT	Ung thư trực tràng
21	XT	Xạ trị

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Giải phẫu trực tràng	3
1.1.1. Hình thể ngoài	3
1.1.2. Hình thể trong	4
1.1.3. Liên quan định khu.....	4
1.1.4. Mạc treo trực tràng.....	4
1.1.5. Mạch máu của trực tràng.....	6
1.1.6. Bạch huyết của trực tràng	8
1.1.7. Thần kinh trực tràng.....	10
1.2. Giải phẫu bệnh ung thư trực tràng	12
1.2.1. Đại thể	12
1.2.2. Phân loại mô bệnh học	12
1.2.3. Các type mô bệnh học	13
1.2.4. Độ biệt hóa tế bào	15
1.2.5. Di căn hạch vùng của ung thư biểu mô trực tràng.....	16
1.2.6. Phân giai đoạn bệnh ung thư trực tràng	19
1.2.7. Tình trạng đột biến KRAS, NRAS và BRAF	22
1.3. Chẩn đoán.....	24
1.3.1. Triệu chứng lâm sàng.....	24
1.3.2. Triệu chứng cận lâm sàng	26
1.4. Điều trị.....	29
1.4.1. Phẫu thuật.....	29
1.4.2. Xạ trị.....	34
1.4.3. Hóa trị.....	36
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu	39
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	39

2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	39
2.2.1. Phương pháp.....	39
2.2.2. Cỡ mẫu	39
2.2.3. Phương pháp tiến hành.....	40
2.3. Xử lý số liệu	54
2.4. Đạo đức nghiên cứu	55
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	57
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	57
3.1.1. Tuổi	57
3.1.2. Giới.....	58
3.2. Đặc điểm di căn hạch và một số yếu tố nguy cơ	58
3.2.1. Đặc điểm di căn hạch qua lâm sàng, cận lâm sàng.....	58
3.2.2. Một số yếu tố nguy cơ di căn hạch	66
3.3. Kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	72
3.3.1. Kết quả sớm	72
3.3.2. Kết quả xa	76
Chương 4: BÀN LUẬN.....	87
4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	87
4.2. Đặc điểm di căn hạch và một số yếu tố nguy cơ	89
4.2.1. Đặc điểm di căn hạch qua lâm sàng, cận lâm sàng.....	89
4.2.2. Một số yếu tố nguy cơ di căn hạch	101
4.3. Kết quả điều trị và một số yếu tố tiên lượng.....	105
4.3.1. Kết quả sớm	105
4.3.2. Kết quả xa	115
KẾT LUẬN.....	129
KIẾN NGHỊ.....	131
MỘT SỐ CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Xếp giai đoạn bệnh theo Dukes và Astler - Coller.....	20
Bảng 1.2.	So sánh xếp giai đoạn giữa hệ thống TNM-Dukes và MAC	22
Bảng 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi	57
Bảng 3.2.	Phân bố bệnh nhân theo giới	58
Bảng 3.3.	Phân bố thời gian mắc bệnh	58
Bảng 3.4.	Triệu chứng cơ năng.....	59
Bảng 3.5.	Số lượng hồng cầu.....	60
Bảng 3.6.	Số lượng hemoglobin	60
Bảng 3.7.	Xét nghiệm CEA trước mổ.....	61
Bảng 3.8.	Vị trí u.....	61
Bảng 3.9.	Tính chất di động của u	62
Bảng 3.10.	Hình thái u	62
Bảng 3.11.	Kích thước u	63
Bảng 3.12.	Loại mô học	64
Bảng 3.13.	Độ mô học	64
Bảng 3.14.	Xâm lấn u.....	65
Bảng 3.15.	Hạch vùng.....	65
Bảng 3.16.	Xét nghiệm hóa mô miễn dịch	66
Bảng 3.17.	Đối chiếu giữa di căn hạch với thời gian mắc bệnh.....	66
Bảng 3.18.	Đối chiếu giữa di căn hạch với vị trí u	67
Bảng 3.19.	Đối chiếu giữa di căn hạch với hình thái u.....	67
Bảng 3.20.	Đối chiếu di căn hạch với kích thước u.....	68
Bảng 3.21.	Đối chiếu giữa di căn hạch với xâm lấn u.....	68
Bảng 3.22.	Đối chiếu giữa di căn hạch với số lượng hạch vét được	69
Bảng 3.23.	Đối chiếu giữa di căn hạch với kích thước hạch.....	69
Bảng 3.24.	Đối chiếu giữa di căn hạch với độ mô học.....	70
Bảng 3.25.	Đối chiếu giữa di căn hạch với nồng độ CEA trước mổ	70

Bảng 3.26. Phân tích hồi quy đa biến giữa di căn hạch với một số yếu tố nguy cơ..	71
Bảng 3.27. Các phương pháp điều trị	72
Bảng 3.28. Thời gian phẫu thuật.....	73
Bảng 3.29. Các tai biến, biến chứng	73
Bảng 3.30. Kết quả hạch nạo vét được	74
Bảng 3.31. Việc thực hiện vét tối thiểu 12 hạch/1 bệnh nhân	75
Bảng 3.32. Kết quả hạch di căn nạo vét được	75
Bảng 3.33. Sống thêm 3 năm toàn bộ.....	76
Bảng 3.34. Sống thêm theo hình dạng u	77
Bảng 3.35. Sống thêm theo kích thước u.....	78
Bảng 3.36. Sống thêm theo mức độ xâm lấn u	79
Bảng 3.37. Sống thêm theo kích thước hạch	80
Bảng 3.38. Sống thêm theo tình trạng hạch vùng.....	81
Bảng 3.39. Sống thêm theo phân loại hạch vùng (N) của AJCC 2010	82
Bảng 3.40. Sống thêm theo loại mô học	83
Bảng 3.41. Sống thêm theo CEA trước mổ	84
Bảng 3.42. Sống thêm theo giai đoạn bệnh	85
Bảng 3.43. Phân tích hồi quy đa biến giữa sống thêm với một số yếu tố liên quan .	86

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Các phương pháp phẫu thuật cắt trực tràng	72
Biểu đồ 3.2.	Sống thêm 3 năm toàn bộ.....	76
Biểu đồ 3.3.	Sống thêm theo hình dạng u.....	77
Biểu đồ 3.4.	Sống thêm theo kích thước u.....	78
Biểu đồ 3.5.	Sống thêm theo mức độ xâm lấn u.....	79
Biểu đồ 3.6.	Sống thêm theo kích thước hạch.....	80
Biểu đồ 3.7.	Sống thêm theo tình trạng hạch vùng.....	81
Biểu đồ 3.8.	Sống thêm theo phân loại hạch vùng	82
Biểu đồ 3.9.	Sống thêm theo loại mô học.....	83
Biểu đồ 3.10.	Sống thêm theo CEA trước mổ	84
Biểu đồ 3.11.	Sống thêm theo giai đoạn bệnh	85

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Trực tràng và ống hậu môn.....	3
Hình 1.2.	Diện cắt ngang mạc treo trực tràng.....	5
Hình 1.3.	Mạch máu của trực tràng.....	7
Hình 1.4.	Hệ bạch huyết trực tràng.....	10
Hình 1.5.	Thần kinh các tạng chậu hông.....	11
Hình 1.6.	Ung thư trực tràng giữa T3 trên lát cắt dọc T2W.....	27
Hình 1.7.	Sơ đồ phẫu thuật ung thư trực tràng.....	33
Hình 2.1.	Hình ảnh vi di căn hạch của UTTT qua nhuộm HMMD.....	45
Hình 2.2.	Phẫu tích bó mạc mạc treo tràng dưới.....	46
Hình 2.3.	Phẫu tích cắt trực tràng và mạc treo trực tràng.....	48
Hình 2.4.	Hình ảnh khối u trực tràng và hạch vùng.....	51

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (trong đó gần một phần ba là ung thư trực tràng) là bệnh phổ biến trên thế giới và có xu hướng gia tăng, đứng thứ ba về tỷ lệ mắc và đứng thứ tư về tỷ lệ tử vong do ung thư [1],[2]. Theo thống kê của tổ chức ghi nhận ung thư toàn cầu IARC (Globocan 2012), mỗi năm, trên thế giới ước tính có 1361000 bệnh nhân mới mắc và có 694000 bệnh nhân chết do căn bệnh ung thư đại trực tràng (UTĐTT) [3]. Tỷ lệ mắc ung thư đại trực tràng cũng thay đổi theo vị trí địa lý. Trong đó, tỷ lệ mắc cao nhất ở Australia, New Zealand, các nước Châu Âu, Bắc Mỹ; tỷ lệ mắc trung bình ở Châu Mỹ La Tinh, Đông Á, Đông Nam Á, Tây Á, Nam Phi; tỷ lệ thấp nhất ở Tây Phi. Tuy nhiên, bệnh có xu hướng gia tăng ở các nước này [3]. Tại Việt Nam, theo ghi nhận Ung thư Hà Nội giai đoạn 2008-2010, ung thư đại trực tràng có tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi với nữ là 13,7 và nam là 17,1/100000 dân [4].

Nguy cơ tử vong của ung thư trực tràng (UTTT) có liên quan trực tiếp tới các yếu tố: ung thư lan tràn tại chỗ, di căn theo đường bạch huyết và theo đường máu. Trong đó, bạch huyết là con đường di căn chủ yếu với 30-50% ung thư trực tràng có di căn hạch vùng [5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12].

Trong ung thư trực tràng, hạch vùng giúp cung cấp thông tin quan trọng đối với việc điều trị hóa xạ trị hỗ trợ. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng, hạch bạch huyết là một biến độc lập trong tiên lượng ung thư trực tràng [13]. Số lượng hạch vùng vét được phụ thuộc nhiều vào kỹ thuật vét hạch, phương pháp đánh giá và xử lý hạch bạch huyết [14],[15],[16],[17],[18]. Đặc biệt, kỹ thuật vét hạch có ảnh hưởng rất lớn đến số lượng hạch trong mẫu bệnh phẩm có được. Hiện nay, cắt bỏ mạc treo trực tràng (Total mesorectal excision - TME) cùng mạch máu tới tận tận gốc một cách có hệ thống trở thành tiêu chuẩn trong điều trị phẫu thuật UTTT. Nó giúp lấy bỏ được toàn bộ tổ chức

xung quanh khối u và có khả năng tìm thấy hạch bạch huyết nhiều hơn. Các khuyến cáo quốc tế đều đồng thuận rằng 12 hạch là tối thiểu để đánh giá chính xác giai đoạn bệnh [13],[18],[19]. Ngoài số lượng hạch vùng vét được, xét nghiệm chính xác hạch vùng có di căn hay không di căn có vai trò quan trọng, giúp quyết định chiến lược điều trị hóa xạ trị hỗ trợ. Thông thường, xét nghiệm hạch vùng được thực hiện bởi kỹ thuật hiển vi học thông thường. Tuy nhiên, kỹ thuật này thường không phát hiện được ổ nhỏ tế bào biểu mô di căn [20]. Vì vậy, xét nghiệm hóa mô miễn dịch cho những bệnh nhân nguy cơ cao mà trên các kỹ thuật mô học thông thường không phát hiện di căn đã được một số nghiên cứu khuyến cáo [21]. Tại Việt Nam, nghiên cứu về hạch vùng, các yếu tố liên quan đến di căn hạch vùng, kết quả điều trị phẫu thuật cắt trực tràng và mạc treo trực tràng trong ung thư trực tràng đã được thực hiện. Tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu được công bố. Xuất phát từ những vấn đề nêu trên chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu đặc điểm di căn hạch và kết quả điều trị phẫu thuật ung thư trực tràng tại Bệnh viện K”** nhằm 2 mục tiêu sau:

- 1. Phân tích đặc điểm di căn hạch và một số yếu tố nguy cơ của nhóm bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K.*
- 2. Đánh giá kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.*

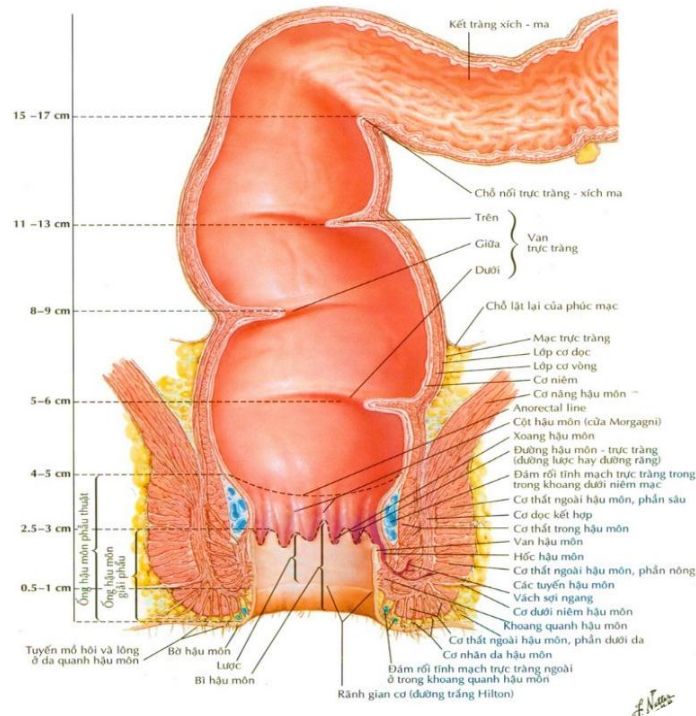
Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Giải phẫu trực tràng

Trực tràng là đoạn tiếp theo của đại tràng xích ma đi từ đốt sống cùng ba tới hậu môn, gồm hai phần:

- Phần trên phình ra để chứa phân gọi là bóng trực tràng, dài 12 - 15 cm, nằm trong chậu hông bé.
- Phần dưới hẹp đi để giữ và tháo phân dài 2 - 3 cm gọi là ống hậu môn [18],[22],[23],[24].



Hình 1.1: Trực tràng và ống hậu môn

Nguồn: Theo Frank H. Netter (2016) [25]

1.1.1. Hình thể ngoài

- Thiết đồ đứng ngang: thấy trực tràng thẳng.
- Thiết đồ đứng dọc: cong lượn hai phần, phần trên lõm ra trước dựa vào đường cong xương cùng cụt, phần dưới lõm ra sau, điểm bẻ gấp ngang chỗ bám cơ nâng hậu môn.

1.1.2. Hình thể trong

- Bóng trực tràng: cột Morgani là lớp niêm mạc lồi lên cao 1 cm, rộng ở dưới, nhọn ở trên, thường có 6 - 8 cột. Van Morgani là lớp niêm mạc nối chân cột với nhau tạo thành túi giống van tổ chim.

- Ống hậu môn: cao 2 - 3 cm nhẵn màu đỏ tím có nhiều tĩnh mạch, ống không có lông và tuyến.

Niêm mạc trực tràng nhẵn hồng, có ba van: cụt, cùng dưới và cùng trên tương đương với các điểm cách hậu môn 7, 11, 12 cm [23].

1.1.3. Liên quan định khu

- Mặt trước: nam và nữ khác nhau

Ở nam: phần phúc mạc liên quan với túi cùng Douglas và mặt sau bàng quang. Phần dưới phúc mạc liên quan với mặt sau dưới bàng quang, túi tinh, ống dẫn tinh và tuyến tiền liệt.

Ở nữ: phần phúc mạc qua túi cùng Douglas liên quan với tử cung, túi cùng âm đạo sau. Phần dưới phúc mạc liên quan với thành sau âm đạo.

- Mặt sau: liên quan với xương cùng và các thành phần ở trước xương.

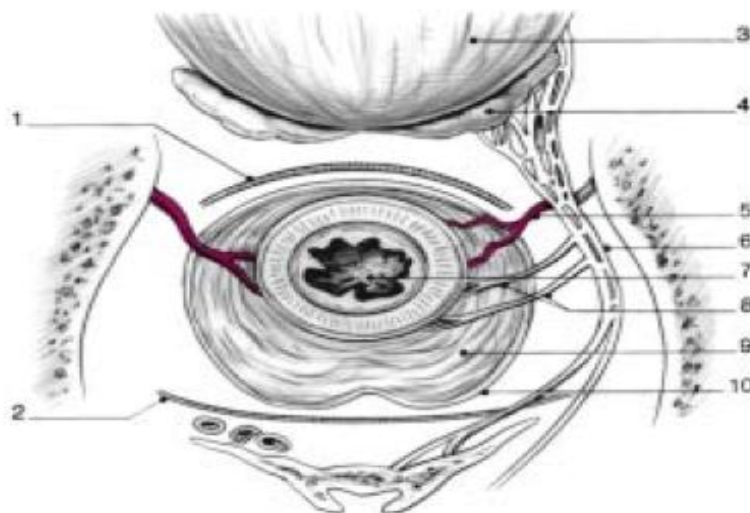
- Mặt bên: liên quan với thành chậu hông, các mạch máu, niệu quản, thần kinh.

Trực tràng nằm trong một khoang, bao quanh là tổ chức mỡ quanh trực tràng. Ung thư trực tràng thường xâm lấn vào tổ chức mỡ xung quanh này [23],[24],[18].

1.1.4. Mạc treo trực tràng

Thuật ngữ mạc treo trực tràng (MTTT) không có trong giải phẫu kinh điển của trực tràng. Nó xuất hiện trong y văn ngoại khoa vào năm 1982 bởi Heald phẫu thuật viên Anh quốc, người đặt nền tảng cho phẫu thuật UTTT triệt căn hiện đại [26]. MTTT là tổ chức xơ mỡ (cellulo-graisseux) giới hạn giữa cơ

thành trực tràng và lá tạng của cân đáy chậu hay còn gọi là cân trực tràng (fascia recti), bao phủ 3/4 chu vi trực tràng mặt sau bên, dưới phúc mạc. Mặt trước trực tràng dưới phúc mạc cũng là tổ chức xơ mỡ. Khối u trực tràng xâm lấn hết chiều sâu của thành trực tràng phát triển vào MTTT vượt qua cân trực tràng vào thành chậu, xâm lấn vào tổ chức quanh trực tràng. Tổn thương này có nguy cơ tái phát tại chỗ cao sau phẫu thuật UTTT mà trước đây chưa được đánh giá đúng mức. Hệ thống bạch huyết ở trung tâm MTTT dẫn bạch huyết lên trên, nhưng khi khối u phát triển dòng bạch huyết có thể trào ngược xuống dưới khối u vài cm và lan ra ngoài cân trực tràng. Những nghiên cứu mô bệnh học UTTT cho thấy có thể tế bào ung thư lan theo hệ bạch huyết trong MTTT xuống dưới khối u 4cm và trên 98% - 99% diện cắt theo thành trực tràng dưới phúc mạc 5cm là không còn tế bào ung thư. Đó là lý do về mặt ung thư học đối với phẫu thuật UTTT phải cắt bờ MTTT dưới khối u tối thiểu là 5cm. Với khối u trực tràng thấp cắt toàn bộ MTTT là bắt buộc và diện cắt thành trực tràng dưới khối u tối thiểu là 2cm mới đảm bảo nguyên tắc phẫu thuật ung thư [22],[27],[28].



1.Cân Denonvilliers; 2.Cân lá thành; 3.Bàng quang; 4.Túi tinh; 5.Động mạch trực tràng giữa; 6.Đám rối chậu bên; 7.Trực tràng; 8.Các nhánh thần kinh của trực tràng; 9.Mạc treo trực tràng; 10.Lá tạng mạc treo trực tràng.

Hình 1.2. Diện cắt ngang mạc treo trực tràng [29]

1.1.5. Mạch máu của trực tràng

** Động mạch trực tràng: trực tràng được cấp máu bởi 3 động mạch:*

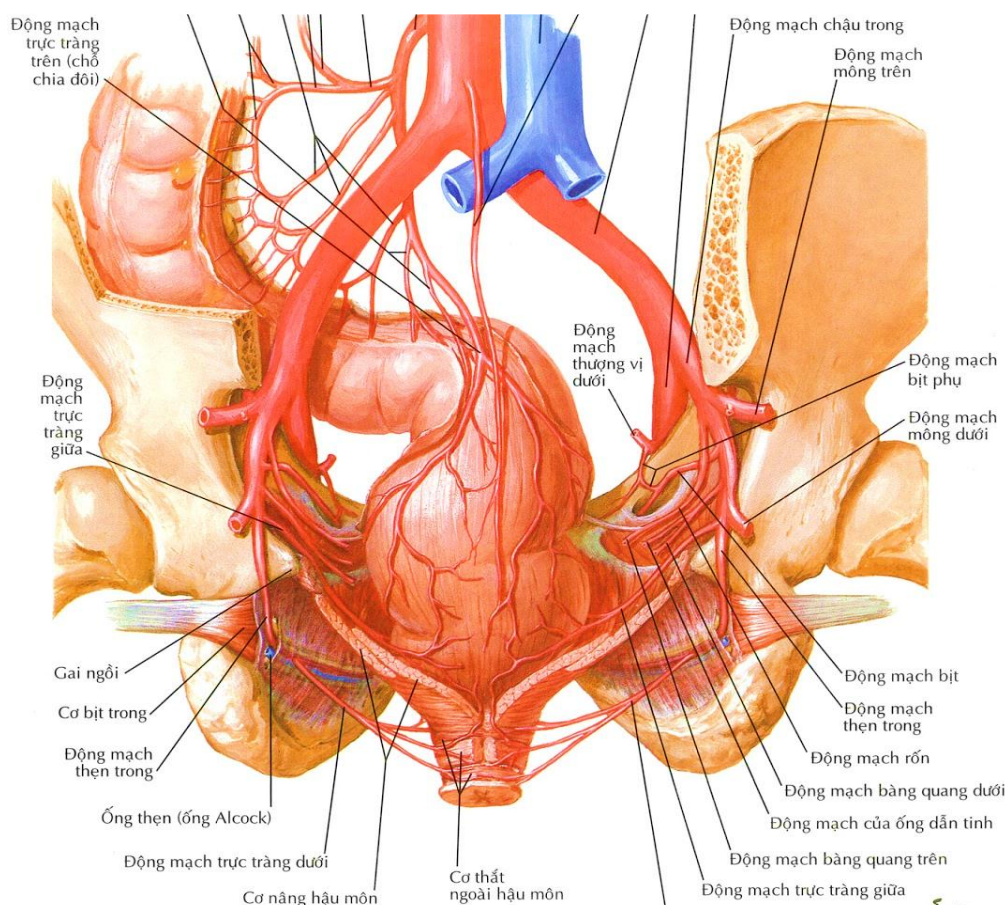
- Động mạch trực tràng trên là nhánh tận của động mạch mạc treo tràng dưới sau khi đã chia ra các nhánh vào đại tràng xích ma. Đây là động mạch quan trọng nhất cấp máu cho trực tràng và niêm mạc ống hậu môn, sau khi bắt chéo bó mạch chậu gốc trái thì chia ra làm 2 nhánh ở mức xương cùng 3. Nhánh bên phải đi thẳng xuống cho ra các nhánh nhỏ vào 1/3 sau bên phải bóng trực tràng, nhánh trái đi vào mặt trước trái bóng trực tràng cho ra các nhánh đi xuyên qua lớp cơ hình thành lên hệ thống mạch dưới niêm mạc đi xuống tới đường lược. Động mạch trực tràng trên cấp máu cho toàn bộ bóng trực tràng và niêm mạc ống hậu môn [29],[30].

- Động mạch trực tràng giữa chỉ tồn tại với tỷ lệ 50%, có ở 1 bên là 22%. Xuất phát từ động mạch chậu trong đi ngang qua cơ nâng dưới dây chằng bên với kích thước nhỏ chia làm 3-4 nhánh tận vào trực tràng và cơ quan sinh dục [29],[30].

- Động mạch trực tràng dưới xuất phát từ động mạch lõ bì đi ngang qua hố ngồi trực tràng cấp máu cho cơ thắt trong, cơ thắt ngoài, cơ nâng hậu môn và lớp dưới niêm mạc ống hậu môn [29],[30].

- Động mạch cùng giữa xuất phát từ chỗ chia của động mạch chậu gốc đi thẳng xuống trước xương cùng, sau cân trước xương cùng kết thúc trước xương cụt với các nhánh vào mặt sau trực tràng và ống hậu môn [29],[30].

Trong phẫu thuật UTTT khi thắt động mạch trực tràng trên tận gốc và cắt đoạn trực tràng thì môm trực tràng còn lại càng xuống thấp tưới máu càng kém nên tỷ lệ rò miệng nối tăng lên.



Hình 1.3. Mạch máu của trực tràng (nhìn từ mặt sau)

Nguồn: theo Frank H. Netter (2016) [25]

*** Tĩnh mạch trực tràng:**

- Tĩnh mạch trực tràng trên là nhánh chính kết hợp với tĩnh mạch trực tràng dưới, tĩnh mạch trực tràng giữa và tĩnh mạch cùng giữa hợp lưu với các tĩnh mạch xích ma đổ về tĩnh mạch mạc treo tràng dưới. Tĩnh mạch trực tràng trên bắt nguồn từ 5-6 nhánh tĩnh mạch xuyên qua lớp cơ thành trực tràng hợp lại thành thân tĩnh mạch trực tràng trên ở phía trước hoặc bên trái động mạch tinh [29],[30].

- Tĩnh mạch trực tràng giữa và dưới dẫn máu từ ống hậu môn và phần thấp trực tràng về tĩnh mạch bịt và tĩnh mạch chậu trong [29],[30].

- Tĩnh mạch cùng giữa dẫn máu từ phần trên của trực tràng thấp đổ về tĩnh mạch chậu gốc trái [29],[30].

1.1.6. Bạch huyết của trực tràng

Kiến thức về giải phẫu, sinh lý hệ thống bạch huyết và hạch bạch huyết của UT TT đóng vai trò quan trọng trong nghiên cứu về nạo vét hạch cũng như đánh giá giai đoạn di căn hạch của UT TT.

- Cấu trúc giải phẫu của một hạch bạch huyết có kích thước trung bình từ 0,3 cm đến 2,5 cm hình hạt đậu được chia thành các khoang ngăn cách với nhau gọi là hạt lympho bao quanh bởi lớp vỏ liên kết. Hạt lympho chứa các đại thực bào và tế bào lympho cách nhau bởi các dải xoang. Tuần hoàn bạch huyết trong hạch bạch huyết diễn ra theo chu trình kín khi dịch bạch huyết được dẫn vào trong hạch qua vỏ rồi vào trong xoang bạch huyết sau đó qua rốn hạch bạch huyết đi ra ngoài đổ về chằng hạch bạch huyết tiếp theo. Mạng lưới nối giữa hai hạch bạch huyết gọi là lưới bạch huyết. Dịch bạch huyết chứa dưỡng chất, protein, chất béo, bạch cầu và tế bào lympho chưa trưởng thành. Tế bào ung thư di chuyển theo hệ thống dòng dịch bạch huyết đi từ hạch này sang hạch khác, đây chính là bản chất của di căn các chằng hạch trong ung thư [31].

- Hệ bạch huyết hình thành từ bạch huyết dưới niêm mạc thành trực tràng và ống hậu môn đổ về các hạch bạch huyết cạnh trực tràng trong tổ chức mỡ quanh trực tràng. Lưới bạch huyết trực tràng đi song song với động mạch trực tràng. Bạch huyết đoạn cuối trực tràng và đoạn tiếp nối trực tràng ống hậu môn có nguồn gốc từ lá ngoài đi ngang qua tổ chức tầng sinh môn xuyên qua cơ thắt và cơ nâng lên trên ở ngoài cân trực tràng, hiếm khi đi về bó mạch chậu trong. Chính sự phân bố hệ thống bạch huyết của trực tràng lý giải một phần tại sao UT TT càng thấp thì tỷ lệ tái phát càng cao. Cuối cùng lưới bạch huyết đổ về cuống trực tràng trên đi qua MTTT và có một số nhánh nhỏ đổ về hạch chậu trong, hạch chậu ngoài, hạch bẹn [29].

Bạch huyết của MTTT: đây là đường bạch huyết chính của trực tràng đi dọc theo mạch máu trong MTTT. Các hạch cạnh trực tràng dẫn bạch huyết về

hạch trung gian nằm ở chỗ chia của động mạch trục tràng trên (hạch Mondor); sau đó tiếp tục đi lên theo bó mạch mạc treo tràng dưới đổ về hạch cạnh động mạch chủ nơi xuất phát động mạch mạc treo tràng dưới; rồi qua một số chặng hạch phía trên như hạch sau tụy, hạch gốc động mạch mạc treo tràng trên, hạch tĩnh mạch cửa và cuối cùng đổ về ống ngực [29].

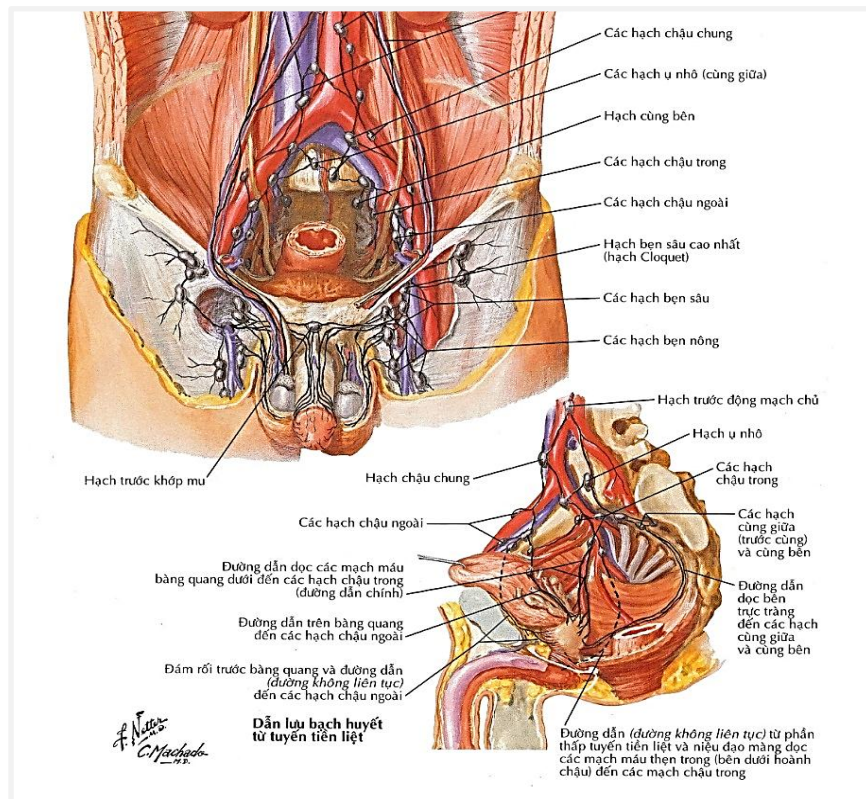
Hạch bạch huyết dưới cân lá thành trục tràng: dẫn bạch huyết của phần thấp trục tràng và tầng sinh môn hoặc đi theo mạch trục tràng giữa đổ về hạch bạch huyết chậu trong hoặc các hạch bạch huyết phần sau cạnh trục tràng đổ trực tiếp về hạch chậu trong. Hệ bạch huyết này đi dưới cân lá thành ngoài mạc treo nằm giữa đám rối thần kinh chậu và thành chậu. Xuất phát từ giải phẫu phần bạch huyết này mà các tác giả Nhật Bản dùng kỹ thuật phát hiện hạch cửa (ganglions sentinelles) để tiến hành nạo vét hạch chậu trong UTTT thấp: tiêm chất chỉ thị màu và chất đồng vị vào quanh khối u trục tràng sau đó tìm vị trí hạch chặng đầu có chỉ thị để đánh giá di căn ung thư qua sinh thiết tức thì nếu kết quả dương tính thì chỉ định nạo vét hạch chậu và lỗ bít cũng như các chặng hạch tiếp theo. Tuy nhiên đây chỉ là những nghiên cứu mang tính chất khám phá (pilot study) chưa trở thành nguyên tắc trong điều trị ngoại khoa UTTT [29].

Bạch huyết hố ngòì trục tràng: một phần bạch huyết của ống hậu môn đi xuyên qua cơ nâng đi qua hố ngòì trục tràng đổ về hạch lỗ bít. Đó là lý do tại sao trong phẫu thuật cắt cụt trục tràng phải cắt trục tràng và cơ nâng thành một khối hình trụ nhằm mục đích triệt căn. Bạch huyết dưới đường lược có thể đổ về hạch chậu trong và hạch vùng bẹn [29].

- Di căn hạch bạch huyết UTTT có thể theo các con đường:

Hạch trong MTTT đi theo cuống mạch trục tràng trên sau đó lan dọc theo chuỗi hạch bó mạch mạc treo tràng dưới, hạch sau tụy. Hạch dọc theo bó mạch chậu trong và chậu ngoài với UTTT trung bình và UTTT thấp. Hạch hố ngòì trục tràng với UTTT thấp và ống hậu môn, hạch vùng bẹn với ung thư ống

hậu môn. Nạo vét hạch là một tiêu chuẩn phẫu thuật trong ung thư. Trong UTĐT nạo vét hạch chậu vẫn là chủ đề còn tranh luận sâu sắc giữa các tác giả Nhật Bản và các tác giả Âu-Mỹ. Các phẫu thuật viên Nhật Bản chủ trương tiến hành nạo vét hạch chậu một cách hệ thống, trong khi các phẫu thuật viên Âu-Mỹ chỉ nạo vét hạch chậu khi có bằng chứng hạch di căn trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh trước mổ hay đánh giá trong mổ vì khi nạo vét hạch chậu thường kèm theo tỷ lệ biến chứng thần kinh tiết niệu sinh dục trong và sau mổ cao trong khi đó thời gian sống thêm sau mổ không cải thiện nhiều [16],[29].



Hình 1.4. Hệ bạch huyết trực tràng

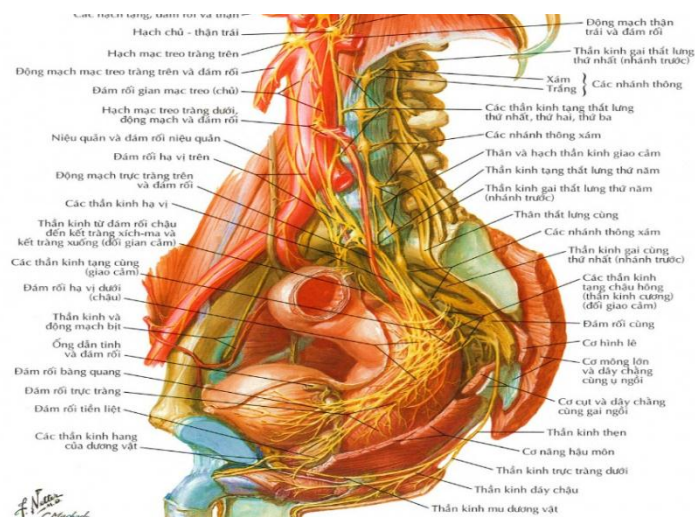
Nguồn: theo Frank H. Netter (2016) [25]

1.1.7. Thần kinh trực tràng

Đám rối thần kinh hạ vị chi phối trực tràng, bàng quang và cơ quan sinh dục. Hiểu rõ về giải phẫu thần kinh trực tràng làm giảm tỷ lệ biến chứng về thần kinh tiết niệu sinh dục trong phẫu thuật UTĐT mà theo báo cáo của các tác giả chiếm từ 21% đến 44% [32],[33].

- Thần kinh giao cảm: các rễ thần kinh giao cảm xuất phát từ L1, L2, L3 hình thành nên đám rối thần kinh hạ vị trên ở trước động mạch chủ bụng rồi chia ra 2 nhánh, nhánh trái gần bó mạch mạc treo tràng dưới, nhánh phải gần gốc của bó mạch cửa chủ đi xuống tạo nên đám rối trước xương cùng. Đám rối trước xương cùng nằm ở trước ụ nhô chia ra làm 2 nhánh hạ vị phải và hạ vị trái đi song song cách 1cm - 2cm phía trong niệu quả và phía sau cân trước xương cùng (cân Waldeyer). Hai nhánh thần kinh này đi xuống phía sau trên MTTT đi ngoài lá tạng của cân đáy chậu hình thành nên đám rối thần kinh hạ vị dưới ở thành chậu bên. Đây là tổ chức mạch thần kinh được bao phủ bởi lá thành của cân đáy chậu. Phần dưới trước của đám rối này tiếp giáp với MTTT ở thành bên của cân Denonvillier nơi mà lá thành và lá tạng của cân đáy chậu hợp lại. Từ đám rối hạ vị dưới cho ra các nhánh vào trực tràng, bàng quang và cơ quan sinh dục (ở nam chi phối phóng tinh, ở nữ chi phối tiết chất nhờn âm đạo) [23].

- Thần kinh phó giao cảm: hình thành bởi các nhánh thần kinh phó giao cảm xuất phát từ S2, S3, S4 chi phối cương cứng dương vật ở nam và cương tụ âm đạo ở nữ. Các nhánh này kết hợp với các nhánh thần kinh giao cảm tạo nên cân mạch thần kinh Walsh ở ngoài cân Denonvillier gần mặt trước bên của trực tràng và túi tinh [32].



Hình 1.5. Thần kinh các tạng chậu hông (nam)

Nguồn: theo Frank H. Netter 2016 [25]

1.2. Giải phẫu bệnh ung thư trực tràng

Ung thư biểu mô tuyến chiếm 90 - 95% trong tổng số các ung thư của trực tràng [34],[35],[36],[37].

1.2.1. Đại thể

Ung thư trực tràng có hình ảnh đại thể đa dạng:

- Thể sùi: bề mặt khối u sùi lên (Exophytic carcinoma);
- Thể loét: bề mặt khối u có tổ chức hoại tử gây loét (Ulcerating Carcinoma);
- Thể thâm nhiễm: khối u lan tỏa theo thành trực tràng (Infiltrating Carcinoma);
- Ngoài ra còn có các thể khác: chít hẹp dạng vòng nhẫn (Stenosing Carcinoma), thể dưới niêm mạc do u phát triển từ lớp dưới niêm đội niêm mạc lên, bề mặt niêm mạc bình thường [38].

Mặc dù UTTR có nhiều thể, nhưng các tổn thương ung thư thường có những đặc tính: tổ chức u mủn, bờ, đáy cứng, bờ không đều, dễ chảy máu khi tiếp xúc, đụng chạm.

1.2.2. Phân loại mô bệnh học

Cho đến nay hầu như toàn bộ các trung tâm, cơ sở y tế trên toàn cầu đều sử dụng phân loại mô bệnh học các khối u của Tổ chức Y tế thế giới. Ở Việt Nam, hầu như tất cả các cơ sở giải phẫu bệnh trong cả nước đang áp dụng phân loại u đường tiêu hóa năm 2000. Tuy nhiên, theo thời gian, đã có nhiều tiến bộ vượt bậc trong hiểu biết về ung thư đường tiêu hóa, bao gồm cả các kiến thức mới về gen học, sinh học phân tử và ứng dụng điều trị đích, năm 2010, Tổ chức Y tế thế giới đã xuất bản phân loại u đường tiêu hóa cập nhật nhất [39].

* *U biểu mô*

- *Tổn thương tiền ác tính*
- *Ung thư biểu mô*
- + Ung thư biểu mô tuyến
 - . Ung thư biểu mô tuyến trứng cá dạng sàng
 - . Ung thư biểu mô tủy

- . Ung thư vi nhú
- . Ung thư biểu mô dạng keo
- . Ung thư biểu mô tuyến răng cưa
- . Ung thư tế bào nhân
- + Ung thư biểu mô tuyến vảy
- + Ung thư biểu mô tế bào hình thoi
- + Ung thư biểu mô vảy
- + Ung thư biểu mô không biệt hóa
- *U thần kinh nội tiết*

* *U trung mô*

* *U lympho*

1.2.3. Các type mô bệnh học

Ung thư biểu mô tuyến: type ung thư biểu mô tuyến chiếm khoảng 98% tổng số các type mô học ung thư trực tràng. Ung thư biểu mô tuyến xuất phát từ các tế bào biểu mô phủ hoặc các tế bào tuyến dưới niêm mạc. Các tế bào u, điển hình sắp xếp thành ống tuyến với các hình thái và kích cỡ khác nhau, tùy thuộc vào mức độ biệt hóa. Các ung thư biệt hóa cao thường thấy các cấu trúc ống tuyến điển hình, các ung thư biệt hóa thấp thường có các cấu trúc tuyến không điển hình (méo mó hay chỉ gọi hình ống tuyến). Các tế bào u mất cực tính, nhân tế bào lớn, tỷ lệ nhân/bào tương tăng cao, chất nhiễm sắc thô, ưa kiềm, hạt nhân to, rõ, có thể thấy nhân chia không điển hình. Mức độ biệt hóa của tế bào u phụ thuộc vào độ mô học của u. Độ mô học càng cao, tính bất thường và tỷ lệ nhân chia càng rõ, càng nhiều. Mô đệm tăng sinh xơ, xâm nhập các tế bào viêm một nhân. Tùy giai đoạn bệnh, mô u có thể giới hạn ở bề mặt, lớp đệm dưới niêm mạc (giai đoạn sớm) hoặc xâm nhập, phá hủy lớp cơ hay xâm nhập thanh mạc, mạc nối (giai đoạn muộn).

Ung thư biểu mô tuyến trướng cá dạng sàng: đây là type ung thư xâm nhập hiếm gặp của trực tràng, đặc trưng bởi sự hiện diện của các cấu trúc tuyến ác tính dạng sàng với vùng biến đổi hoại tử ở trung tâm, giống với type u cùng tên ở vú [40].

Ung thư biểu mô tuyến chế nhày: đây là một type đặc biệt của UTTT được xác định bằng > 50% diện tích mô u chứa chất nhày ngoại bào. Những mô u có <50% diện tích mô u chứa chất nhày ngoại bào được xếp vào type ung thư biểu mô tuyến không có ghi chú đặc biệt. Ung thư biểu mô tuyến chế nhày thường cho thấy cấu trúc tuyến lớn với hồ bơi của chất nhày ngoại bào. Một số tế bào nhầy cũng có thể được tìm thấy. Tiên lượng của ung thư tuyến chế nhày so với ung thư tuyến thông thường đã gây tranh cãi giữa các nghiên cứu khác nhau [41],[42]. Ung thư biểu mô tuyến chế nhày hay gặp ở những bệnh nhân có di truyền ung thư đại trực tràng không đa polyp (nonpolyposis - HNPCC) hoặc hội chứng Lynch và do đó đại diện cho MSI độ cao (MSI-H). Những khối u này được dự kiến sẽ điều trị như một ung thư độ thấp.

Ung thư biểu mô tủy: mô u có mẫu phát triển dạng đám tế bào, dạng cơ quan, không thấy cấu trúc ống hay tuyến và không thấy sản xuất chất nhày. Các tế bào u tương đối đồng nhất, ưa eosin hình tròn hay đa diện, lượng bào tương vừa phải, hạt nhân nhỏ, nhiều nhân chia. Vùng ngoại vi tế bào u thường xâm nhập rất nhiều lympho bào. Mô u không bộc lộ các dấu ấn thần kinh nội tiết. Typ này khó phân biệt với loại ung thư biểu mô không biệt hóa, ung thư biểu mô thể tủy có liên quan hội chứng MSI và hội chứng ung thư đại trực tràng di truyền không đa polyp.

Ung thư biểu mô tế bào nhầy: mô u thấy tăng trưởng khuếch tán của các tế bào nhầy ấn (trên 50% tổng số tế bào khối u) có ít hình cấu trúc tuyến. Các tế bào nhân hình tròn, bào tương rộng, chứa nhiều chất nhày, đẩy nhân ra sát màng bào tương trong giống chiếc nhẫn dính mặt đá. Hình thái vi thể giống type tế bào nhầy ở dạ dày, vú hay phổi.

Ung thư tế bào nhỏ: cấu trúc mô u giống như ung thư tế bào nhỏ của phổi. Mô u gồm các đám, ổ tế bào tròn nhỏ hay bầu dục, không đa hình thái với nhân tăng sắc, hạt nhân nhỏ, nhiều nhân chia, nhiều hoại tử u và các tế bào hình đậu ở phía ngoại vi. Có thể thấy cấu trúc tuyến hiện diện 30-40%.

Ung thư vảy: type này vô cùng hiếm. Bệnh hay kết hợp với viêm loét đại trực tràng, xạ trị và bệnh sán máng. Chẩn đoán ung thư vảy trực tràng nguyên phát cần phải xác minh không có ung thư vảy ở bất kỳ nơi nào khác trong cơ thể và cần lấy mẫu rộng rãi để loại trừ ung thư biểu mô tuyến vảy. Về vi thể mô u giống ung thư vảy ở các định vị khác trong cơ thể.

U carcinoid: hiếm khi thấy chất nhày hoặc hình ảnh bất thực sản. Các tế bào u xếp xếp thành đảo, bè hay các đám đơn dạng với bào tương sáng hồng nhạt, nhân nhỏ, hạt nhân nhỏ, ít hoạt động phân bào.

Ung thư thần kinh nội tiết: mô u có cấu trúc dạng cơ quan. Tế bào u lớn hơn loại tế bào nhỏ. Tế bào u có nhân đa hình rõ, tăng sắc, hạt nhân lớn, nhiều nhân chia và hoại tử. Tế bào u dương tính với các dấu ấn thần kinh nội tiết.

1.2.4. Độ biệt hóa tế bào

* *Phân loại độ biệt hoá theo Dukes*

- Độ 1 (biệt hoá cao): U có sự biệt hoá cao nhất với cấu trúc tuyến được tạo thành rõ rệt nhất, có tính đa hình thái nhất và sự phân chia nhân ít nhất.

- Độ 3 (biệt hoá kém): U có sự biệt hoá thấp nhất, chỉ có rải rác cấu trúc tuyến, các tế bào đa hình thái và tỷ lệ gián phân cao.

- Độ 2 (biệt hoá vừa): Độ trung gian của độ 1 và độ 3.

* *Jass và cộng sự sử dụng 7 tiêu chuẩn phân độ biệt hoá bao gồm*: loại mô bệnh học, sự biệt hoá u nói chung, tính chất nhân, cấu trúc tuyến, kiểu tăng trưởng, sự thâm nhiễm tế bào lympho và khối lượng tổ chức xơ.

Cho đến nay, hệ thống phân độ biệt hoá của Dukes được ứng dụng nhiều nhất trên thế giới [39].

1.2.5. Di căn hạch vùng của ung thư biểu mô trực tràng

**** Di căn hạch vùng***

Trong UTĐTT, sự hiện diện của di căn hạch bạch huyết vẫn là yếu tố dự báo tiên lượng đáng tin cậy nhất và chỉ số vàng cho điều trị bổ trợ. Quá trình di căn của mô ung thư diễn ra như sau: khối ung thư phá vỡ màng đáy xâm nhập vào mô đệm và từ đó lan xa. Khởi đầu, tế bào ung thư phá vỡ màng đáy để vượt qua phần mô liên kết xen kẽ, phá vỡ cả màng đáy quanh mạch, xâm nhập vào trong mạch máu (quá trình xâm nhập mạch). Tiếp theo, tế bào ung thư lan theo dòng máu (có thể đi rất xa u nguyên phát) rồi thực hiện ngược lại con đường xâm nhập mạch (tế bào u từ mạch đi vào các mô), đây là quá trình xuất mạch. Bình thường, các tế bào biểu mô dính nhau nhờ phần ngoại bào có chứa những phân tử dính glucoprotein màng có bản chất là cadherin. Như vậy, các tế bào biểu mô đều mang cadherin biểu mô và do vậy chúng dính với nhau. Trong trường hợp ung thư, các tế bào ung thư có biến đổi cadherin màng biểu mô do vậy làm các tế bào ung thư mất dính, rời nhau nên dễ lan rộng và đi xa. Mặt khác, các tế bào biểu mô bình thường có nhiều thụ thể có ái tính cao với chất laminin của màng đáy, còn các tế bào ung thư lại có nhiều thụ thể cả trên màng tế bào làm tăng khả năng tế bào u kết dính vào màng đáy. Khi kết dính, các tế bào u chế tiết nhiều enzym tiêu đạm (như cathepsin D...) hoặc kích thích các tế bào (đại thực bào, nguyên bào sợi) sản sinh nhiều protease (secretin, cystein, metallo proteinase); tất cả các chất này đều giúp giáng hóa màng đáy và mô liên kết, tạo điều kiện thuận lợi cho tế bào u đi qua màng đáy và mô liên kết dễ dàng.

Nhiều tác giả nhận thấy rằng di căn hạch vùng liên quan đến một số yếu tố nguy cơ như: mức độ xâm lấn của khối u, kích thước khối u, hình dạng u, thể giải phẫu bệnh, độ mô học... Theo Bazluova có 20,7% hạch vùng bị di căn trên những bệnh nhân ung thư chưa bị phá huỷ hết thành trực tràng, trong khi ở các bệnh nhân ung thư đã xâm lấn hết thành trực tràng có 43,4% hạch

vùng bị di căn. Nghiên cứu của Bacon cho thấy: kích thước khối u có liên quan đến xâm lấn hạch, 28,5% xâm lấn hạch khi u chưa quá 1/4 chu vi trong khi 64% xâm lấn hạch khi u đã chiếm toàn bộ chu vi. Nghiên cứu của Coller và cộng sự lại cho thấy: hình dạng u liên quan đến di căn hạch, ung thư thể sùi có 57,8% di căn hạch, ung thư thể thâm nhiễm có 83,3% di căn hạch. Thở giải phẫu bệnh cũng liên quan tới xâm lấn hạch: ung thư không biệt hoá hay di căn hạch hơn thể biệt hoá. Helen và cộng sự nghiên cứu tổng hợp từ nhiều nghiên cứu cho thấy: khối u xâm nhập sâu, độ mô học cao và tuổi trẻ là các yếu tố dự báo nguy cơ di căn hạch cao [13],[19],[41],[43],[44],[45].

Thông thường, việc xác định các hạch di căn được khẳng định bởi xét nghiệm mô bệnh học thường quy (nhuộm HE) của các nhà giải phẫu bệnh. Tuy nhiên, hạn chế của xét nghiệm này là độ nhạy thấp, không thể phát hiện các nhóm tế bào di căn có đường kính nhỏ hơn 2 mm [20].

* *Vi di căn*

Các thuật ngữ vi di căn (micrometastasis) và di căn đại thể (macrometastasis) ban đầu dùng để chỉ các di căn của ung thư vú đo được nhỏ hơn hay lớn hơn 2 mm tương ứng. Tuy nhiên, trong phân loại giai đoạn lâm sàng của AJCC đã đưa ra khuyến cáo rằng một lượng nhỏ tế bào ung thư di căn nên được phân loại như là vi di căn hoặc tế bào u bị cô lập (ITCs) dựa trên kích thước của chúng. ITCs được phân loại như các tế bào u đơn lẻ hoặc các cụm tế bào đo được nhỏ hơn 0,2 mm và vi di căn được phân loại như các cụm tế bào đo được lớn hơn 0,2 mm, nhưng nhỏ hơn 2,0 mm [46]. Vi di căn khác biệt so với di căn. Vi di căn không có nguồn cung cấp máu và nó sử dụng chất dinh dưỡng cũng như oxy một cách thụ động dẫn tới hạn chế sự phát triển của các tế bào di căn này. Vì vậy, vi di căn ở trạng thái ngủ cho đến khi hệ thống miễn dịch loại bỏ nó hoặc cho đến khi hình thành mạch cho phép nó tăng trưởng [47].

Hơn mười năm qua, phát hiện vi di căn bằng nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) đã được áp dụng và kết quả lâm sàng của nó đã được xác nhận. Hiện nay, phương pháp này được coi là phương pháp tiêu chuẩn để phát hiện sớm các vi di căn. Phương pháp HMMD dựa vào kháng thể đơn dòng đã được sử dụng để phát hiện các tế bào ung thư biểu mô. Kỹ thuật này có thể phát hiện 2-4 tế bào trong 10×10^6 tế bào tủy xương và bằng cách ngoại suy, có 95% cơ hội phát hiện một tế bào ung thư trong 2×10^6 tế bào tủy xương. Hầu hết các kỹ thuật hóa mô miễn dịch để phát hiện các tế bào u của UTĐTT sử dụng kháng thể đơn dòng kháng keratin. Phản ứng này cho phép nhận được sự hiện diện của các tế bào u trong mô hạch và xác định được tính chất di căn ung thư của nó [47],[48].

Trong UTĐTT, có khoảng 19-32% các hạch vùng âm tính trên xét nghiệm HE đã tìm thấy có vi di căn bằng nhuộm HMMD [49]. Nghiên cứu của Oberg và cộng sự đã phát hiện được vi di căn ở 32% các trường hợp hạch âm tính trên nhuộm HE [50]. Một nghiên cứu cực đoan cho thấy: đã phát hiện vi di căn trong 76% các hạch lympho được xác nhận là âm tính khi nhuộm HE và các tác giả giải thích tỷ lệ phát hiện cao này là do số lượng hạch nghiên cứu trong mỗi trường hợp là nhiều (trung bình 16 hạch). Các tác giả khác đã sử dụng kháng thể đơn dòng nhằm mục tiêu các protein khác nhau như CEA, cytokeratin 20 (CK 20), và cytokeratins AE1/AE3 (11,14,25-29), nên có thể dẫn đến sự khác biệt trong tỷ lệ phát hiện vi di căn [51]. Một đánh giá lớn được thực hiện bởi Nicastrì và cộng sự đo độ nhạy của một số kháng thể được sử dụng trong hóa mô miễn dịch phát hiện vi di căn chỉ ra sự thiếu một "tiêu chuẩn vàng" [52]. Không và cộng sự sử dụng kỹ thuật PCR để phát hiện các chỉ dấu sinh học như CEA, CK 20 và guanylyl cyclase C trong việc phát hiện các vi di căn hạch lympho của UTĐTT và kết luận rằng sự kết hợp các chỉ dấu sinh học khác nhau có thể làm tăng độ nhạy trong kỹ thuật phát hiện.

Về lý thuyết, các bệnh nhân UTĐTT không có di căn hạch hoặc di căn xa (giai đoạn I và II), các bệnh nhân có nguy cơ cao, hướng dẫn hiện hành không khuyến cáo điều trị hỗ trợ cho các bệnh nhân này [53]. Tuy nhiên, có tới 25% bệnh nhân UTĐTT giai đoạn I và II cuối cùng sẽ chết như một hậu quả của bệnh [54]. Những hiểu biết hiện tại về sự liên quan giữa tiên lượng bệnh và vi di căn đã được xem xét kỹ lưỡng bởi Iddings và Nicastrì [52],[55]. Tác giả kết luận rằng tiên lượng bệnh có liên quan đến vi di căn, vi di căn hạch làm giảm thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ. Ngoài ra, các bằng chứng từ các trung tâm nghiên cứu lớn quốc tế cho thấy tiên lượng xấu của bệnh nhân có vi di căn hạch [20],[56].

1.2.6. Phân giai đoạn bệnh ung thư trực tràng

Trong ung thư trực tràng, có nhiều cách phân loại giai đoạn, mỗi cách có những ưu điểm riêng. Nhìn chung, tất cả các cách phân loại giai đoạn đều dựa trên giải phẫu bệnh theo mức độ xâm lấn và di căn của ung thư. Phân loại giai đoạn có giá trị quan trọng để đánh giá tiên lượng bệnh và làm cơ sở xây dựng phác đồ điều trị ung thư trực tràng. Cho đến nay, có nhiều cách phân loại giai đoạn ung thư trực tràng, trong đó phân loại Dukes và phân loại TNM của hiệp hội ung thư hoa kỳ (AJCC) được ứng dụng rộng rãi nhất [30],[57],[58],[59].

1.2.6.1. Phân loại Dukes

Năm 1932, Dukes đề xuất phân UTĐTT làm ba giai đoạn A, B, C sau này bổ sung thêm giai đoạn D [57],[58],[59].

- Giai đoạn A: ung thư xâm lấn tới lớp cơ giới hạn ở thành trực tràng, chưa di căn hạch;
- Giai đoạn B: ung thư xâm lấn thanh mạc đến tổ chức xung quanh, chưa di căn hạch;
- Giai đoạn C: có di căn hạch;
- Giai đoạn D: di căn xa.

Phân loại của Dukes tiện dụng, đơn giản, dễ nhớ nên vẫn có giá trị. Cho đến nay, phác đồ điều trị UTTT vẫn còn dựa trên giai đoạn Dukes. Phẫu thuật đơn thuần cho giai đoạn A, trong khi giai đoạn B, C cần phải phối hợp hoá trị để làm tăng thêm kết quả sống trên 5 năm.

Ngoài ra còn có phân loại của Astler - Coller phân loại này chi tiết hơn so với phân loại Dukes cổ điển, giúp nhiều cho đánh giá tiên lượng, được nhiều nước ứng dụng vào điều trị UTTT. Phân loại của Gunderson và Sosin chi tiết hơn của Astler nhưng ít được ứng dụng trong lâm sàng.

Bảng 1.1: Xếp giai đoạn bệnh theo Dukes và Astler - Coller

Dukes	Astler-Coller	Tình trạng tổn thương
A	A	U xâm lấn tới lớp dưới niêm mạc, lớp cơ dưới niêm mạc, lớp cơ trơn
B	B1	U xâm lấn tới sát lớp thanh mạc
	B2	U xâm lấn qua lớp thanh mạc
C	C1	U xâm lấn tới lớp cơ, có di căn hạch cạnh trực tràng
	C2	U xâm lấn tới lớp thanh mạc, di căn hạch nhóm trung gian
	C3	U xâm lấn qua lớp thanh mạc, di căn hạch cạnh trực tràng
D	D	Đã có di căn xa

1.2.6.2. Phân loại TNM trong ung thư trực tràng theo AJCC [30]

Năm 1954 AJCC (Liên hiệp ủy ban ung thư Mỹ - American Joint Committee on Cancer) và năm 1997 UICC (Hiệp hội quốc tế chống ung thư - Union International Control Cancer) sửa đổi để đưa ra hệ thống TNM đánh giá giai đoạn cho hầu hết các bệnh ung thư. Hệ thống này bao gồm 3 yếu tố: T (Tumor): khối u, N (Node): hạch, M (Metastasis): di căn. Hệ thống này được cập nhật theo thời gian để phân độ chi tiết hơn. Sau đây là phân loại TNM trong ung thư trực tràng theo AJCC 2010 [30].

* T: U nguyên phát

T_{is}: Ung thư tại chỗ, chưa phá vỡ màng đáy, khu trú ở niêm mạc

T₁: U xâm lấn lớp dưới niêm

T₂: U xâm lấn lớp cơ

T₃: Khối u xâm lấn qua lớp cơ tới sát thanh mạc

T_{4a}: U thâm nhiễm bề mặt thanh mạc

T_{4b}: U xâm lấn vào tổ chức xung quanh trực tràng.

* N: Hạch vùng

N₀: Chưa di căn hạch vùng

N₁: Di căn 1-3 hạch vùng

N_{1a}: Di căn 1 hạch vùng

N_{1b}: Di căn 2-3 hạch vùng

N_{1c}: Di căn nhân vệ tinh dưới thanh mạc, mạc treo ruột, tổ chức xung quanh trực tràng

N₂: Di căn 4 hạch vùng trở lên

N_{2a}: Di căn 4-6 hạch vùng

N_{2b}: Di căn 7 hạch vùng trở lên.

* M: Di căn xa

M₀: Chưa di căn

M₁: Có di căn xa

M_{1a}: Có di căn một cơ quan, vị trí, hạch xa

M_{1b}: Có di căn nhiều cơ quan, phúc mạc.

Chú ý: Khái niệm hạch vùng của trực tràng là: hạch ở MTTT, mạc treo đại tràng xích ma, mạc treo tràng dưới, mạch chậu trong, mạch trực tràng trên, mạch trực tràng giữa, mạch trực tràng dưới.

Bảng 1.2: So sánh xếp giai đoạn giữa hệ thống TNM-Dukes và MAC

AJCC	T	N	M	Dukes	Astler- Coller
Giai đoạn 0	T _{is}	N ₀	M ₀	-	-
Giai đoạn I	T ₁	N ₀	M ₀	A	A
	T ₂	N ₀	M ₀	A	B1
Giai đoạn IIa	T ₃	N ₀	M ₀	B	B2
	IIb T _{4a}	N ₀	M ₀	B	B2
	IIc T _{4b}	N ₀	M ₀	B	B3
Giai đoạn IIIa	T ₁ -T ₂	N ₁ /N _{1c}	M ₀	C	C1
	T ₁	N _{2a}	M ₀	C	C1
Giai đoạn IIIb	T ₃ -T _{4a}	N ₁ /N _{1c}	M ₀	C	C2
	T ₂ -T ₃	N _{2a}	M ₀	C	C1/C2
	T ₁ -T ₂	N _{2b}	M ₀	C	C1
Giai đoạn IIIc	T _{4a}	N _{2a}	M ₀	C	C2
	T ₃ -T _{4a}	N _{2b}	M ₀	C	C2
	T _{4b}	N ₁ /N ₂	M ₀	C	C3
Giai đoạn IVa	T bất kỳ	N bất kỳ	M1a	-	-
Giai đoạn IVb	T bất kỳ	N bất kỳ	M1b	-	-

1.2.7. Tình trạng đột biến KRAS, NRAS và BRAF

Hiện nay, về mặt thực hành lâm sàng người ta chú trọng đến tình trạng đột biến của gen KRAS, NRAS và BRAF, vì nó có vai trò tiên lượng và lựa chọn bệnh nhân để sử dụng thuốc kháng thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor), góp phần kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân [5],[60],[61],[62].

Hoạt tính tyrosine kinase của EGFR đóng vai trò quan trọng trong tăng sinh và sống còn của tế bào, thông qua quá trình tự phosphoryl hóa thụ thể EGFR hoặc thông qua 2 con đường truyền tín hiệu trung gian hạ nguồn là con đường PIK3CA/AKT/mTOR và RAS/RAF/MAPK [30]. Sự hoạt hóa của protein EGFR khởi động cho các dòng thác tín hiệu nội bào, có liên quan đến một số con đường truyền tin để gây ra những đáp ứng tế bào vô cùng quan trọng bao gồm tăng sinh tế bào, biệt hóa tế bào, di căn, thoát khỏi apoptosis, tăng sinh mạch máu. Trong UTĐTT, protein EGFR thường biểu hiện quá mức trên bề mặt tế bào 49-82% và được xem là nguồn gốc khởi phát các tín hiệu tăng sinh tế bào quá độ trong khối u [58],[63],[64]. Ức chế hoạt tính tyrosine kinase của EGFR là một chiến lược điều trị thích hợp, đã được nghiên cứu trong UTĐTT. Tuy nhiên kháng thể đơn dòng ức chế đặc hiệu sự hoạt hóa EGFR như Cetuximab hay Panitumumab được chứng minh chỉ có hiệu quả trong điều trị UTĐTT giai đoạn tiến xa trên nhóm bệnh nhân không mang đột biến gen KRAS, giúp kéo dài thời gian sống thêm và thời gian sống thêm không bệnh [60],[61],[62]. Hiệp hội Ung thư Châu Âu và Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ đều khuyến cáo chỉ điều trị Cetuximab hay Panitumumab cho những bệnh nhân không mang đột biến gen KRAS.

Các dữ liệu hiện tại đã chỉ ra rằng UTĐTT có đột biến ở codon 12 hoặc 13 của exon 2 gen KRAS thì không nhạy với điều trị Cetuximab hoặc Panitumumab. Bằng chứng gần đây cho thấy các đột biến gen KRAS ngoài exon 2 và đột biến NRAS cũng là một yếu tố tiên lượng bất lợi cho điều trị Cetuximab và Panitumumab [65],[66]. Xét nghiệm đột biến gen BRAF có thể được xem xét thực hiện đối với các bệnh nhân không có đột biến gen KRAS/NRAS, tuy nhiên hiện tại xét nghiệm này không phải là bắt buộc cho việc ra quyết định có hay không sử dụng thuốc kháng EGFR. Hiện nay, các khuyến cáo đề nghị xét nghiệm gen RAS (KRAS exon 2 và không-exon 2;

NRAS) và BRAF cho tất cả các bệnh nhân UTTT di căn và không nên thực hiện đối với UTTT giai đoạn I, II và III.

Xác định tình trạng đột biến của gen KRAS, NRAS và BRAF có vai trò quan trọng, giúp điều trị đích trong việc lựa chọn bệnh nhân để sử dụng thuốc kháng thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor), góp phần kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

1.3. Chẩn đoán

1.3.1. Triệu chứng lâm sàng

Hiện nay, chẩn đoán UTTT có những tiến bộ đáng kể. Sự phát triển nhanh chóng của các kỹ thuật hiện đại như nội soi bằng ống soi mềm, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ, chụp PET - CT và các xét nghiệm sinh học phân tử... đã làm cho việc chẩn đoán giai đoạn và các yếu tố tiên lượng được chính xác hơn.

1.3.1.1. Triệu chứng cơ năng

- Chảy máu trực tràng: máu lẫn phân hoặc máu lẫn nhày đỏ tươi hoặc lơ lơ máu cá, dấu hiệu này có thể bị nhầm sang bệnh lý hoặc viêm đại tràng.

- Rối loạn lưu thông ruột: phân táo, ỉa lỏng hoặc xen kẽ cả táo và lỏng.

- Thay đổi khuôn phân: phân có thể rẹt, vệt góc hoặc có rãnh do khối u trực tràng tạo ra.

- Đau hạ vị, đau tầng sinh môn, buồn đi ngoài, cảm giác đi ngoài không hết phân...

- Một số bệnh nhân đến bệnh viện ở giai đoạn muộn với triệu chứng tắc ruột do khối u chít hẹp hoàn toàn lòng trực tràng.

Khi có các triệu chứng nêu trên, đặc biệt là dấu hiệu đi ngoài ra máu cần lưu ý khám, xét nghiệm để có chẩn đoán xác định, tránh bỏ sót bệnh [67], [68],[69],[70],[71],[72],[73],[74].

1.3.1.2. Triệu chứng thực thể

- Toàn thân:

+ Thiếu máu: do chảy máu trực tràng kéo dài, biểu hiện: da xanh, niêm mạc nhợt.

+ Gầy sút: có thể gầy sút 5 - 10 kg trong vòng 2 - 4 tháng [74].

+ Suy kiệt.

- Tại chỗ:

Thăm trực tràng: là phương pháp kinh điển, cho đến nay vẫn là phương pháp quan trọng không thể thiếu khi khám, không những giúp chẩn đoán bệnh mà còn để sàng lọc UTTT trong cộng đồng. Thăm trực tràng cho phép xác định hình dạng u, kích thước khối u so với chu vi trực tràng, vị trí u cách rìa hậu môn và mức xâm lấn ung thư, đây là một thông tin quan trọng trong chiến lược điều trị UTTT.

Đánh giá mức xâm lấn ung thư qua thăm trực tràng, Mason Y. phân chia làm 4 giai đoạn [74],[75].

+ Giai đoạn I: u di động so với thành trực tràng;

+ Giai đoạn II: u di động so với tổ chức xung quanh;

+ Giai đoạn III: u di động hạn chế;

+ Giai đoạn IV: u cố định.

Nicholls R. J. và cộng sự chỉ phân chia 2 giai đoạn, đơn giản hơn nhưng có giá trị đánh giá tiên lượng bệnh [74],[75],[76]:

+ Giai đoạn I: u còn khu trú ở trực tràng (gồm giai đoạn I và giai đoạn II của Mason Y.);

+ Giai đoạn II: u xâm lấn qua thành trực tràng (gồm giai đoạn III và giai đoạn IV của Mason Y.).

1.3.2. Triệu chứng cận lâm sàng

- Soi trực tràng:

+ Soi trực tràng ống cứng: cho đến nay vẫn là phương pháp quan trọng để chẩn đoán UTTT. Qua soi có thể biết vị trí, kích thước, hình dạng u, đồng thời có thể giúp sinh thiết để chẩn đoán giải phẫu bệnh hoặc giúp đặt đầu dò siêu âm để đánh giá mức xâm lấn, di căn hạch vùng của ung thư [73],[74].

+ Soi trực tràng ống mềm: cho phép đánh giá tổn thương toàn bộ từ hậu môn lên tới manh tràng, thường được chỉ định để phát hiện tổn thương phối hợp của đại tràng giúp cho điều trị không bỏ sót tổn thương [74].

- Chụp X quang: trước đây khi chưa có nội soi ống mềm, chụp khung đại tràng là một trong những phương pháp quan trọng để chẩn đoán UTTT. Chụp đối quang kép cho hình ảnh tốt hơn. Chụp không chuẩn bị được chỉ định trong cấp cứu để chẩn đoán tắc ruột hay thủng ruột. Hình ảnh tổn thương trên phim chụp khung đại tràng, gồm: hình chít hẹp chu vi của ruột; hình khuyết; tổn thương phối hợp. Ngày nay, ung thư trực tràng chẩn đoán chủ yếu bằng lâm sàng và nội soi. Vì vậy, chụp X quang ít ứng dụng, chỉ được thực hiện trong một số UTTT cao, khi nội soi thất bại.

- Chụp cắt lớp vi tính (CLVT): cho phép xác định chính xác khối u, kích thước u, mức độ xâm lấn của u. Nó còn cho phép phát hiện những hạch di căn tiêu khung mà thăm khám bằng tay không thể sờ thấy [77]. Đánh giá mức độ xâm lấn theo Theoni [74],[78]:

+ Giai đoạn 1: u sùi vào lòng ruột, thành trực tràng bình thường;

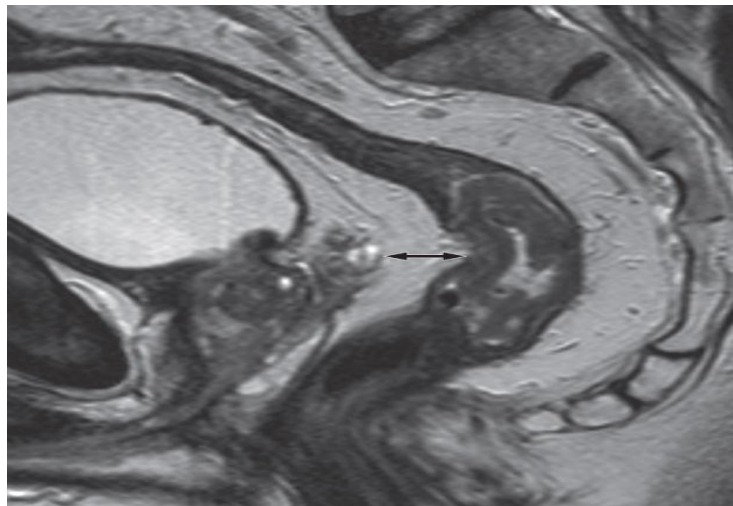
+ Giai đoạn 2: thành trực tràng dày quá 5mm, tổ chức xung quanh bình thường;

+ Giai đoạn 3A: ung thư xâm lấn tổ chức xung quanh;

Giai đoạn 3B: ung thư xâm lấn thành chậu;

+ Giai đoạn 4: ung thư đã di căn.

- Chụp cộng hưởng từ (CHT): kỹ thuật chụp CHT tiểu khung hiện đại ngày nay hiển thị mạc treo trực tràng rất rõ nét. Theo mô tả, nếu khối u nằm phạm vi trên 1mm ở mạc treo, thì diện phẫu thuật có khả năng phức tạp. Vì vậy, CHT là công cụ hỗ trợ đắc lực để xác định những bệnh nhân nguy cơ cao về diện cắt không an toàn xét trên phương diện ung thư học, giúp lựa chọn những BN này trước phẫu thuật để điều trị hóa xạ trị tân bổ trợ. Chụp cộng hưởng từ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được lựa chọn đầu tiên trong quyết định điều trị đa mô thức. Có nhiều nghiên cứu cho thấy giá trị của chụp CHT cao hơn chụp CLVT trong đánh giá giai đoạn xâm lấn khối u và di căn hạch với độ nhạy là 95%, độ đặc hiệu 90%. Theo các chuyên gia chẩn đoán hình ảnh hiện nay thì CHT là phương tiện tốt nhất để phát hiện tái phát tiểu khung vì CHT cung cấp hình ảnh tổ chức mô mềm rõ và chi tiết về cấu trúc giải phẫu [4],[48],[79],[80].



Hình 1.6. Ung thư trực tràng giữa T3 trên lát cắt dọc T2W [81]

- Chụp PET-CT: được coi là một trong những phương tiện chẩn đoán hình ảnh mới nhất hiện nay trong việc đánh giá tổn thương ung thư. Tuy nhiên do giá thành chụp cao nên hạn chế chỉ định rộng rãi. Vai trò quan trọng nhất của PET-CT là phát hiện sớm tái phát sau mổ và di căn xa của ung thư [82]. Đây được xem là chỉ định tốt vì nếu phát hiện sớm tái phát tại chỗ và di

căn xa kích thước dưới 2cm sẽ nâng tỷ lệ mổ cắt lại được tồn thương UTTT tái phát lên tới 30% [4].

- Siêu âm ổ bụng: nhằm phát hiện các tồn thương di căn gan, đường mật, tụy hoặc thận. Finlay I.G. và cộng sự cho biết với các ổ di căn từ 2 cm trở lên, siêu âm có độ nhạy tương đương với chụp CLVT.

- Siêu âm nội trực tràng: là một kỹ thuật khá mới ở nước ta, siêu âm nội trực tràng cho phép đánh giá mức xâm lấn của ung thư, đặc biệt nó có thể phát hiện các tồn thương di căn hạch tiểu khung với độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác cao [74],[83],[84].

Các nghiên cứu gần đây cho thấy siêu âm nội trực tràng chẩn đoán giai đoạn khối u chính xác đến 80-95%, di căn hạch đúng đến 70-80%. Siêu âm nội trực tràng kết hợp với sinh thiết xuyên thành trực tràng để có chẩn đoán giải phẫu bệnh trong những trường hợp u trực tràng dưới niêm. Sự phát triển trong tương lai của siêu âm nội trực tràng với hình ảnh 3 chiều có thể trợ giúp cho phương pháp điều trị tiêm hóa chất trực tiếp vào khối u trực tràng [4].

- Xét nghiệm CEA (Carcino Embryonic Antigen): những nghiên cứu về xét nghiệm CEA huyết thanh cho thấy, nó có nhiều lợi ích trong chẩn đoán và điều trị ung thư đại trực tràng. Trong chẩn đoán, có sự tương quan giữa tỷ lệ CEA và giai đoạn bệnh [73],[74]. Trong điều trị, CEA có giá trị đánh giá hiệu quả điều trị; khi bệnh điều trị có kết quả, CEA huyết thanh sẽ trở lại bình thường sau sáu tuần lễ [9]. Ứng dụng lớn nhất của CEA là để theo dõi tái phát, di căn sau điều trị, khi nó tăng cao là biểu hiện bệnh tái phát hoặc di căn [46],[85]. Hiện nay Hiệp hội ung thư đại trực tràng Mỹ thống nhất xét nghiệm CEA có giá trị sau mổ UTTT như là một chất chỉ điểm khối u để theo dõi tái phát tại chỗ và di căn xa [4].

1.4. Điều trị

1.4.1. Phẫu thuật

Trong điều trị ung thư trực tràng, phẫu thuật là phương pháp quan trọng nhất. Phẫu thuật cắt bỏ mạc treo trực tràng trở thành tiêu chuẩn trong điều trị phẫu thuật UT TT. Phẫu thuật cắt cụt trực tràng hy sinh cơ tròn vẫn là phương pháp chính. Xu hướng hiện nay là tăng cường bảo tồn cơ tròn nhằm cải thiện chất lượng sống cho người bệnh nhưng không làm giảm thời gian sống thêm. Phẫu thuật nội soi là tiên bộ đang được nghiên cứu và ứng dụng tại nhiều trung tâm phẫu thuật.

1.4.1.1. Phẫu thuật triệt căn

* Nguyên tắc chung [35],[74]

- Lấy toàn bộ ung thư và một phần ruột trên, dưới khối u thành một khối, đảm bảo diện cắt an toàn không còn tế bào ung thư;
- Lấy toàn bộ bạch huyết theo khối u một cách triệt để, có hệ thống;
- Lập lại lưu thông ruột, giảm những bất thường về lưu thông ruột, về chức năng và tâm sinh lý của bệnh nhân mà không ảnh hưởng tới hai yêu cầu trên.

* Một số kỹ thuật:

- Phẫu thuật cắt cụt trực tràng phá huỷ cơ tròn hậu môn

Năm 1860-1890, hai phẫu thuật viên nổi tiếng Eduard Quenu (Pháp) và Miles W.E. (Anh) thực hiện cắt cụt trực tràng đường bụng tầng sinh môn, phẫu thuật này trở thành phẫu thuật chủ yếu điều trị UT TT. Ngày nay nó được chỉ định cho UT TT có u cách rìa hậu môn từ dưới 5 cm. Phẫu thuật gồm hai thì: thì bụng và thì tầng sinh môn. Phẫu thuật thực hiện cắt ngang đại tràng xích ma, lấy toàn bộ trực tràng, mạc treo trực tràng, tổ chức mỡ quanh trực tràng, cơ nâng hậu môn, cơ thắt hậu môn, nạo vét hạch vùng, chuyển dòng phân ra hố chậu trái [74],[86].

- Phẫu thuật bảo tồn cơ tròn hậu môn

Ngày nay, nhờ sự hiểu biết các đường xâm lấn UT TT, cắt trực tràng cực dưới xa u 2 - 2,5 cm có thể đảm bảo an toàn diện cắt, cùng với sự tiến bộ gây mê, phương tiện kỹ thuật... Phẫu thuật bảo tồn cơ tròn được chú ý nhằm nâng cao chất lượng sống của bệnh nhân.

+ Phẫu thuật cắt đoạn trực tràng đường bụng: đây là phẫu thuật cơ bản nhất trong các phẫu thuật bảo tồn cơ tròn, được chỉ định cho UT TT cao và UT TT giữa, u cách hậu môn trên 5 cm. Chọn cắt đại tràng ở vị trí đủ xa u theo nguyên tắc phẫu thuật UT TT; cắt toàn bộ MTTT đối với UT TT giữa và cắt tối thiểu là 5cm bờ mạc treo dưới u đối với UT TT cao và nạo vét hạch; thắt mạch máu mạc treo tràng dưới tận gốc (thắt cao-high ligation) hay dưới chỗ chia của động mạch đại tràng trái trên (thắt thấp-low ligation), vị trí thắt mạch máu mạc treo tràng vẫn được các phẫu thuật viên tranh luận vì các nghiên cứu so sánh cho thấy tỷ lệ tái phát và sống thêm không có sự khác biệt giữa 2 nhóm; phẫu tích trực tràng sâu qua khối u, cắt trực tràng bờ trên cách rìa khối u trên 5cm, bờ dưới cách rìa khối u tối thiểu 2 cm để đảm bảo diện cắt an toàn; giải phóng đại tràng góc lách, đại tràng trái, đại tràng xích ma làm cho miệng nối đại tràng - trực tràng không căng; thực hiện miệng nối đại - trực tràng hoặc đại tràng - ống hậu môn kiểu tận - tận hoặc tận - bên [74],[86].

+ Phẫu thuật cắt trực tràng đường bụng hậu môn

Phẫu thuật Babcock - Bacon: năm 1932, Babcock W.W. thực hiện cắt trực tràng đường bụng. Năm 1971, Bacon H.E. cải tiến thành kỹ thuật Babcock - Bacon: phẫu tích trực tràng đến cơ nâng hậu môn, cắt vòng niêm mạc từ các dải lược qua cơ tròn, cắt trực tràng, kéo đại tràng lồng vào ống hậu môn dài 3 cm, đính vài mũi chỉ. 15 ngày sau cắt lại đại tràng ngang sát hậu môn. Phẫu thuật có nhược điểm dễ gây hẹp ống hậu môn và són phân do vậy hiện nay ít được thực hiện [74].

Phẫu thuật cắt trực tràng Park - Malafosse: năm 1972, Park A.G. công bố kỹ thuật cắt trực tràng bảo tồn cơ tròn hậu môn. Năm 1987, Malafosse M. bổ sung và hoàn thiện kỹ thuật Park. Trực tràng được phẫu tích tận đến cơ nâng hậu môn và cắt bỏ qua đường bụng. Ống hậu môn được banh rộng, tiêm dung dịch adrenalin loãng để bóc tách lớp niêm mạc với lớp cơ để dễ dàng cắt bóc lớp niêm mạc đến dải lược hậu môn. Đưa đại tràng xuống hậu môn nối với cơ tròn tạo lại hậu môn. Phẫu thuật này được chỉ định cho những UT TT cách rìa hậu môn 4 - 5 cm [74].

- Phẫu thuật cắt u qua đường hậu môn

Phẫu thuật cắt u qua đường hậu môn được chỉ định cho những UT TT sớm $T_1 N_0 M_0$. Phẫu thuật không phức tạp, thường cho kết quả tốt. Tuy nhiên, nó đòi hỏi phải có chẩn đoán chính xác ung thư ở giai đoạn $T_1 N_0 M_0$ [74],[87].

- Phẫu thuật Hartman

Năm 1921, Hartman trình bày kỹ thuật cắt đoạn trực tràng, làm hậu môn nhân tạo đại tràng xích ma, đầu dưới đóng lại. Ngày nay, nó ít được ứng dụng, chỉ thực hiện trong những trường hợp đặc biệt: cấp cứu, khó khăn về gây mê hồi sức, bệnh nhân cao tuổi...[74],[86].

* *Phẫu thuật cắt mạc treo trực tràng (TME), nạo vét hạch*

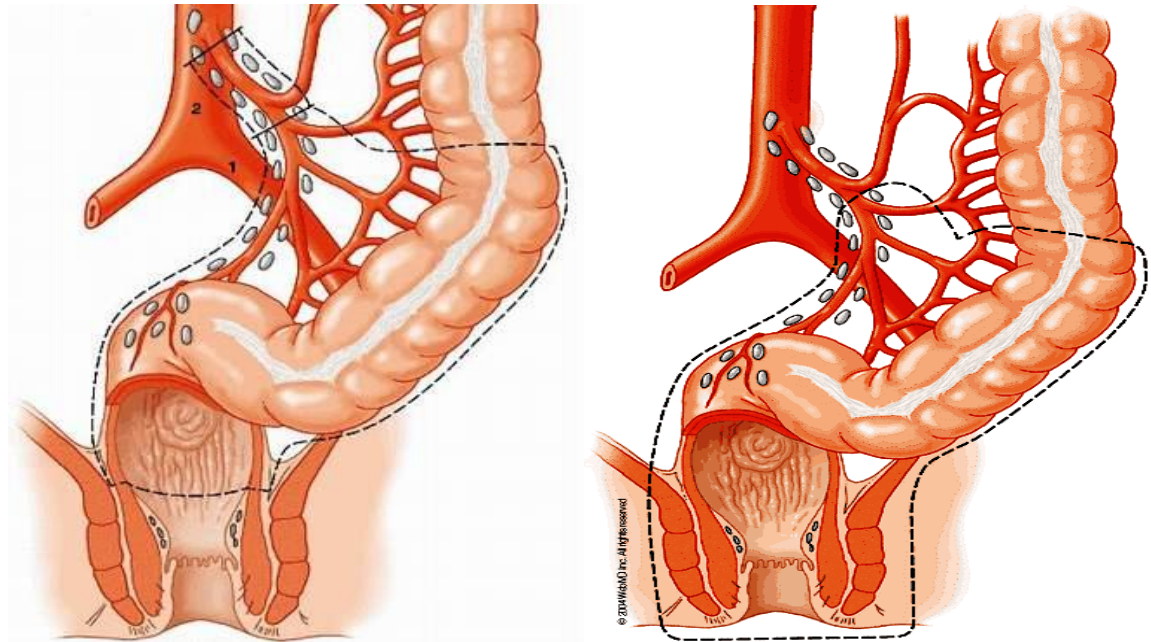
Năm 1982, Heald phẫu thuật viên Anh quốc, người đặt nền tảng cho phẫu thuật UT TT triệt căn hiện đại đã thực hiện cắt mạc treo trực tràng trong phẫu thuật UT TT [26]. Ngày nay, cắt bỏ mạc treo trực tràng trở thành tiêu chuẩn trong điều trị phẫu thuật ung thư trực tràng, cắt toàn bộ MTTT đối với UT TT giữa và UT TT thấp, cắt MTTT dưới khối u tối thiểu 5cm đối với UT TT cao là chỉ định tiêu chuẩn [88]. Khái niệm này được coi là một trong những thay đổi quan trọng trong lịch sử phẫu thuật UT TT vì nó làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ từ 14% đến 30% xuống còn 5% đến 7% [4],[16],[29],[89],[90],[91].

Giải phóng toàn bộ đại tràng trái tới mức động mạch đại tràng giữa, thất động mạch và tĩnh mạch mạc treo tràng dưới. Cắt đoạn xa đại tràng ở mức đảm bảo chiều dài để hạ đầu đại tràng xuống được ống hậu môn. Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng có diện phẫu tích bên là mạc tạng bao quanh trực tràng và mạc treo trực tràng, diện phẫu tích sau là mạc thành phủ lên các mạch máu trước xương cùng.

Ở phía bên, diện phẫu tích nằm giữa mạc treo trực tràng và mạc tạng phủ lên cơ hình quả lê và các cơ nâng. Các dây chằng bên, là sự nối kết giữa mạc treo trực tràng và đám rối tiểu khung được phẫu tích gọn, bảo tồn các thân thần kinh tự chủ. Diện phẫu tích phía trước đối với bệnh nhân nam được tiến hành bằng kéo và dao điện, thường phía trước mạc Denonvillier, trừ những u nhỏ và ở phía sau vì khi đó phải phẫu tích phía sau mạc Denonvillier. Đối với nữ giới, diện phẫu tích phía sau âm đạo được tiến hành trực tiếp dưới mắt thường. Mạc trực tràng - xương cùng (mạc Waldeyer) được phẫu tích gọn để giải phóng trực tràng tới mức vòng hậu môn - trực tràng. Khi có thể và khi kích thích, độ xâm lấn của khối u cho phép thì cố gắng bảo tồn các thân thần kinh tự chủ vùng tiểu khung ở trong mạc treo trực tràng bao gồm cả những phần cách xa khối u đều được phẫu tích một cách trọn vẹn, do đó mạc treo trực tràng có đặc điểm rất bóng và hình hai thùy được phủ ngoài bằng một lá cân tạng nguyên vẹn. Đối với ung thư trực tràng cao (ở phía trên của nếp quặt phúc mạc), mạc treo trực tràng được phẫu tích xung quanh tới mức cách khối u khoảng 5 - 6cm. Thực hiện miệng nối đại tràng hậu môn.

Nạo vét hạch chậu một cách hệ thống trong UT TT vẫn còn là vấn đề đang tranh luận. Do đề cao kết quả ung thư học sau mổ UT TT, các tác giả Nhật Bản thường thực hiện nạo vét hạch chậu một cách hệ thống, mặc dù tỷ lệ biến chứng trong và sau mổ cao. Các tác giả Âu - Mỹ chỉ nạo vét hạch chậu khi có bằng chứng di căn hạch trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh trước

mỏ hoặc đánh giá di căn hạch trong mỏ vì tỷ lệ biến chứng trong và sau mổ do nạo vét hạch chậu cao; trong khi kết quả sống thêm, tái phát và di căn sau mổ không cải thiện nhiều [16],[92],[93],[94].



*PT cắt đoạn trực tràng,
bảo tồn cơ tròn hậu môn*

*PT cắt cụt trực tràng,
phá hủy cơ tròn hậu môn*

Hình 1.7. Sơ đồ phẫu thuật ung thư trực tràng [2]

1.4.1.2. Phẫu thuật nội soi trực tràng

Năm 1991, Jacobs phẫu thuật viên người Mỹ thực hiện lần đầu tiên trên thế giới phẫu thuật nội soi (PTNS) cắt đại tràng. Một năm sau, Sackier áp dụng PTNS cắt cụt trực tràng thành công. Sau đó, trên thế giới đã có những nghiên cứu đối chứng đa trung tâm tại Mỹ, Châu Âu, Nhật Bản về PTNS UTĐTT. Tại Việt Nam từ năm 2002-2003, các bệnh viện trường đại học và trung tâm PTNS đã tiến hành PTNS UTĐTT. Trong những năm gần đây, với sự thành thạo hơn của phẫu thuật viên và sự trợ giúp của các phương tiện, phẫu thuật nội soi ngày càng hiện đại hoàn thiện, chỉ định phẫu thuật nội soi với ung thư trực tràng ngày càng được mở rộng. Mặc dù thời gian phẫu thuật

lâu hơn, nhưng PTNS đã đem lại những ưu điểm cho bệnh nhân, như: can thiệp nhỏ hơn, ít đau hơn, hồi phục nhanh, rút ngắn thời gian nằm viện và sớm trở về với cuộc sống bình thường. Đặc biệt, nhiều nghiên cứu đã chứng minh PTNS ung thư trực tràng hoàn toàn có khả năng nạo vét hạch triệt để theo các khuyến cáo [74],[95].

1.4.1.3. Phẫu thuật điều trị biến chứng

- Viêm phúc mạc: là một biến chứng rất nặng, tỷ lệ tử vong lên tới 90%. Nguyên nhân là do u trực tràng xâm lấn hoại tử hay áp xe hóa vỡ vào ổ bụng. Phẫu thuật cấp cứu đòi hỏi hồi sức tích cực, mổ đưa đoạn đại tràng xích ma ra hô chậu trái làm hậu môn nhân tạo, có thể cắt đoạn trực tràng có u vỡ (Phẫu thuật Hartmann), hay cắt u thì hai.

- Tắc ruột: khi khối u trực tràng chít hẹp lòng trực tràng dẫn tới tắc ruột, chỉ định mổ cấp cứu được đặt ra. Phẫu thuật làm hậu môn trên dòng ở đại tràng xích ma giải quyết tắc ruột. Nếu khả năng có thể cắt bỏ khối u, phẫu thuật thì 2 sẽ được tiến hành sau khi chuẩn bị đại tràng tốt và thể trạng bệnh nhân cho phép.

- Rò trực tràng vào các tạng trong tiêu khung: khối u tiến triển xâm lấn hoại tử gây rò trực tràng-bàng quang, rò trực tràng-âm đạo... phẫu thuật thường được thực hiện 2 thì nếu khối u còn khả năng cắt bỏ.

Thì 1: làm hậu môn nhân tạo đại tràng xích ma.

Thì 2: tiến hành cắt trực tràng mở rộng sang các tạng lân cận theo nguyên tắc ung thư thành một khối [74],[80].

1.4.2. Xạ trị

Trong UTTT, các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng những năm 1980-1990 khẳng định vai trò của xạ trị giúp giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ và sống thêm không bệnh. Từ những thành công này, điều trị đa mô thức, trong đó có điều trị xạ trị trở thành điều trị chuẩn trong UTTT giai đoạn II-III.

1.4.2.1. Xạ trị trước mổ

- Mục đích của xạ trị trước mổ là:

- + Làm giảm kích thước khối u và di căn hạch vùng trước khi phẫu thuật;
- + Làm giảm tỷ lệ tái phát và di căn tại chậu hông;
- + Làm giảm tỷ lệ viêm ruột do nó ít bị dính vào chậu hông hơn so với xạ trị sau mổ;

+ Lợi dụng tính chất đáp ứng xạ trị tốt hơn do tế bào ung thư được cung cấp ô xy đầy đủ, do các mạch máu chưa bị phẫu thuật làm tổn thương [74],[96].

- Xạ trị tiền phẫu được chỉ định cho ung thư trực tràng giai đoạn T3, T4; xạ trị liều 45Gy- 50,4Gy trong 5 tuần. Các nghiên cứu của Châu Âu và Bắc Mỹ cho thấy kết quả xạ trị tiền phẫu kết hợp hóa chất và phẫu thuật làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ xuống còn dưới 10% [4],[97],[98],[99].

1.4.2.2. Xạ trị sau mổ

Mục đích của xạ trị sau mổ là: tiêu diệt nốt những phần u, hạch còn lại sau cắt u [74],[96],[100]. Chỉ định đối với ung thư trực tràng ở giai đoạn Dukes B₂ hoặc Dukes C. Liều xạ trị: 45-50Gy. Những tác giả chủ trương xạ trị sau mổ phải xác định chính xác bilan tổn thương để chỉ định xạ trị hợp lý, đồng thời nó sẽ phù hợp với những bác sỹ và bệnh nhân không muốn chậm trễ thực hiện can thiệp phẫu thuật.

Xạ trị sau mổ có nhược điểm là: do phẫu thuật làm tổn thương mạch máu nuôi dưỡng, nên tổ chức thiếu ôxy sẽ làm giảm đáp ứng của xạ trị. Mặt khác ruột non có thể bị dính vào diện mổ dễ gây biến chứng viêm ruột do xạ trị [74].

1.4.2.3. Xạ trị trước và sau mổ

Phác đồ điều trị phối hợp: xạ trị trước mổ - phẫu thuật - xạ trị sau mổ theo kiểu bánh kẹp “Sandwich” được một số trung tâm điều trị ung thư áp dụng, muốn phát huy cả ưu điểm của xạ trị trước mổ và xạ trị sau mổ [74].

Bệnh nhân được xạ trị liều 45 Gy trước phẫu thuật, nghỉ 3 tuần lễ, tiếp theo phẫu thuật. Nếu sau phẫu thuật có di căn hạch, bệnh nhân được xạ trị thêm liều 20- 25 Gy.

1.4.2.4. Xạ trị triệt căn

Xạ trị với mục đích điều trị triệt căn được chỉ định cho những bệnh nhân ung thư trực tràng sớm: kích thước u nhỏ hơn 3cm, u di động, thể biệt hoá tốt, không có tổn thương hạch vùng trên siêu âm nội trực tràng. Papillon J. đề xuất kỹ thuật tia nội trực tràng: sử dụng năng lượng 50 Kv, tia từ 3 - 4 buổi, trong 6 tuần, mỗi buổi 30 Gy, tổng liều từ 90 - 120Gy; kết quả điều trị tốt, tỷ lệ thất bại chỉ chiếm 5%. Xạ trị nội trực tràng còn có thể được áp dụng cho những khối u kích thước lớn đến 5 cm, u còn di động, ở người già hoặc ở những bệnh nhân từ chối phẫu thuật.

1.4.2.5. Xạ trị triệu chứng

Thường chỉ định cho UTTT không có khả năng điều trị triệt căn với mục đích: chống đau, chống chảy máu, chống chèn ép [129].

1.4.3. Hóa trị

Trong nhiều thập kỷ qua, nhờ những thành tựu trong lĩnh vực dược khoa đã cho ra đời nhiều thuốc mới, điều trị hóa chất đã trở thành một vũ khí quan trọng trong điều trị UTTT [101],[102].

1.4.3.1. Điều trị hoá chất bổ trợ

Mục đích của điều trị hoá chất là tiêu diệt các ổ di căn vi thể, làm giảm nguy cơ tái phát. Điều trị hoá chất sau mổ với UTTT giai đoạn III và UTTT giai đoạn II có yếu tố nguy cơ cao được chứng minh là kéo dài thời gian sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ và được coi là phương pháp điều trị chuẩn. Trong thập niên gần đây với sự tìm ra một số thuốc mới để điều trị bổ trợ ung thư trực tràng như Irinotecan với các phác đồ FOLFOX4, FOLFOX6, FOLFIRI, CapeOX... đã đem lại kết quả điều trị bổ trợ cao hơn hẳn so với các phác đồ cũ (FUFA, FuFol).

1.4.3.2. Điều trị hoá chất tạm thời

Được chỉ định cho UTĐT giai đoạn muộn, không còn chỉ định điều trị triệt căn, với mục đích, sử dụng hoá chất toàn thân, để điều trị triệu chứng: chống đau, chống chèn ép, chống chảy máu nhằm cải thiện chất lượng sống. Hiện nay, bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn di căn xa được điều trị bằng các phác đồ FOLFOX4, FOLFOX6, CAPOX kết hợp với Bevacizumab hoặc Cetuximab cho kết quả khả quan.

1.4.3.3. Điều trị đích

Trong thập kỷ gần đây, một thành tựu quan trọng trong điều trị ung thư được nghiên cứu và áp dụng là điều trị đích bằng các kháng thể đơn dòng “Targeted Therapies”. Nền tảng lý thuyết trong điều trị đích là các yếu tố phát triển biểu mô (growth factors) và các thụ thể của chúng (receptors). Ngăn cản được các yếu tố này nghĩa là ức chế được sự nhân lên của tế bào ung thư. Kháng thể đơn dòng phối hợp hóa trị được chỉ định cho các bệnh nhân UTĐT giai đoạn di căn. Các thuốc kháng thể đơn dòng được Hiệp hội thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chứng nhận sử dụng hiện nay là: Cetuximab, Bevacizumab, Panitumumab... [103].

- Bevacizumab (Avastin): là một kháng thể đơn dòng người gắn vào thụ thể yếu tố phát triển nội mô mạch máu (VEGF), qua đó nó ngăn chặn sự hình thành các mạch máu mới, do vậy nó ngăn cản sự phát triển của khối u. Bevacizumab đã được chứng minh có giá trị khi thêm vào các phác đồ 5FU, LV và irinotecan hoặc oxaliplatin trong điều trị UTĐT giai đoạn muộn, cho kết quả cải thiện tỉ lệ đáp ứng cũng như thời gian sống thêm [104],[105],[106],[107].

- Cetuximab (Erbix): là một kháng thể đơn dòng có thành phần cấu trúc một phần của người và một phần của chuột, nó gắn vào thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (EGFR), qua đó ngăn chặn sự truyền thông tin vào trong tế bào cho sự sao chép của nhân tế bào. Vì vậy, tế bào không gián phân và chết theo

chương trình. Cetuximab được chứng minh có hiệu quả trong điều trị UTTT giai đoạn di căn, không có đột biến gen KRAS, NRAS, nhưng chưa được chứng minh có hiệu quả trong điều trị hỗ trợ ung thư đại tràng [104],[105].

- Panitumumab (Vectibix): kháng thể đơn dòng 100% protein người (fully human monoclonal antibody). Cơ chế tác dụng tương tự Cetuximab, ức chế thụ thể tăng trưởng biểu bì EGFR. Panitumumab được chỉ định cho các bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn không có đột biến gen KRAS, NRAS [105].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 116 bệnh nhân ung thư trực tràng được chẩn đoán, điều trị tại Bệnh viện K Trung ương, từ tháng 01/2012 đến tháng 12/2015.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến trực tràng (có xét nghiệm mô bệnh học), chưa có di căn xa (M0);
- Bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn, cắt trực tràng và mạc treo (TME);
- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án và được theo dõi định kỳ trong thời gian nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Tất cả các trường hợp không thỏa mãn bất kỳ một tiêu chuẩn lựa chọn đã nêu ở trên;
- Ung thư trực tràng tái phát hoặc ung thư từ nơi khác di căn tới trực tràng;
- Bệnh nhân có ung thư khác phối hợp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu

- Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = Z_{(1 - \alpha/2)} \times \frac{p \times q}{(\epsilon \times p)^2}$$

Trong đó:

α là sai lầm loại I, chấp nhận bằng 5% (0,05);

Tương ứng ta có: $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96^2$;

$p = 0,37$ là xác suất ung thư trực tràng có di căn hạch vùng (ước tính theo nghiên cứu trước đây) [8];

$q = 1 - p = 0,63$;

ε là giá trị tương đối, lấy $\varepsilon = 0,3$;

Thay vào công thức ta có:

$$n = 1,96^2 \times \frac{0,37 \times 0,63}{(0,3 \times 0,37)^2}$$

$n = 73$.

Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cần cho nghiên cứu là: 73 bệnh nhân.

2.2.3. Phương pháp tiến hành

Những bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được chọn vào nhóm nghiên cứu. Mỗi bệnh nhân được làm bệnh án theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất, thu thập các biến số nghiên cứu về các mặt sau:

2.2.3.1. Đặc điểm di căn hạch và một số yếu tố nguy cơ

* *Đặc điểm di căn hạch qua lâm sàng*

- *Tuổi, giới*

+ Về tuổi:

- . Tuổi mắc bệnh trung bình;
- . Khoảng tuổi thường mắc bệnh nhất của nhóm bệnh nhân nghiên cứu;
- . Khoảng tuổi thường mắc bệnh nhất của nhóm di căn hạch và nhóm không di căn hạch.

+ Về giới: tỷ lệ nam giới, tỷ lệ nữ giới.

- *Thời gian mắc bệnh (tháng)*: Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi được chẩn đoán là ung thư trực tràng; được chia làm 4 nhóm: dưới 3 tháng, từ 3 đến 6 tháng, từ 7 đến 12 tháng và trên 12 tháng.

- *Triệu chứng cơ năng:*

- + Thay đổi thói quen đại tiện;
- + Đi ngoài phân có máu;
- + Đi ngoài phân có nhày;
- + Đi ngoài phân táo;
- + Đi ngoài phân lỏng;
- + Đi ngoài ngày nhiều lần;
- + Đau hạ vị, tầng sinh môn;
- + Buồn đi ngoài;
- + Cảm giác đi ngoài không hết phân;
- + Đi ngoài khó;
- + Biến đổi khuôn phân.

Xác định các triệu chứng thường gặp nhất của bệnh.

- *Triệu chứng toàn thân:*

- + Gày sút;
- + Thiếu máu.

- *Thăm khám trực tràng:*

- + Xác định mức xâm lấn của u theo phân loại của Nicholls:
 - . Giai đoạn 1: ung thư còn khu trú ở trực tràng, thăm trực tràng thấy u di động;
 - . Giai đoạn 2: ung thư đã xâm lấn vào tổ chức xung quanh, thăm trực tràng thấy u di động hạn chế hoặc cố định;
 - . Không rõ: ung thư trực tràng cao, thăm trực tràng không sờ thấy u.
- + Đánh giá sơ bộ: vị trí u (cách rìa hậu môn), hình dạng u, kích thước khối u (so với chu vi trực tràng).

* *Đặc điểm di căn hạch qua cận lâm sàng*

- *Xét nghiệm máu*

- + Số lượng hồng cầu: được chia làm 4 nhóm: > 3,8 triệu/ml; 3,5-3,8 triệu/ml; 2,5-3,4 triệu/ml và < 2,5 triệu/ml. Xem xét bệnh nhân có số lượng hồng cầu thấp nhất, cao nhất và số lượng hồng cầu trung bình.

+ Mức độ hemoglobin: được chia làm 4 mức độ: >120 g/ml; 80-120 g/ml và < 80 g/ml. Xem xét bệnh nhân có mức độ hemoglobin thấp nhất, cao nhất và mức độ hemoglobin trung bình.

- *Xét nghiệm CEA trước mổ:*

+ CEA < 5 ng/ml;

+ CEA 5-10 ng/ml;

+ CEA > 10 ng/ml.

- *Soi trực tràng:*

+ Xác định vị trí u:

. Ung thư trực tràng thấp: < 7 cm;

. Ung thư trực tràng trung bình: từ 7 - 10 cm;

. Ung thư trực tràng cao: >10 cm.

+ Sinh thiết u, chẩn đoán xác định UTTT bằng xét nghiệm mô bệnh học.

+ Kết hợp với xét nghiệm giải phẫu bệnh xác định hình dạng u, kích thước u.

- *Xét nghiệm giải phẫu bệnh*

+ Về đại thể:

. Đối với u trực tràng: đoạn trực tràng có khối u được rửa sạch và cố định trên một tấm gỗ phẳng, phẫu tích mở dọc ở phía đối diện với vị trí khối u, thu thập thông tin:

Hình dạng u:

Thể sùi;

Thể sùi loét;

Thể loét;

Thể thâm nhiễm.

Kích thước u (so với chu vi trực tràng):

Dưới 1/4 chu vi;

Từ 1/4 đến dưới 1/2 chu vi;

Từ 1/2 đến dưới 3/4 chu vi;

Từ 3/4 đến toàn bộ chu vi.

. Đối với hạch vùng: bệnh phẩm có chứa hạch sau khi rửa sạch, được cố định lên một tấm gỗ phẳng, bề mặt tấm gỗ được kẻ ô, mỗi ô 10 mm, dùng tay sờ nắn từ phải sang trái theo các ô vuông đã kẻ sẵn, các hạch sờ thấy sẽ được phẫu tích thu nhận cho vào các lọ đựng Formol 10% có ghi sẵn tên, tuổi bệnh nhân và ký hiệu các nhóm hạch; thu thập thông tin liên quan hạch bao gồm:

Vị trí các hạch:

Hạch nhóm 1: là hạch quanh khối u (H1);

Hạch nhóm 2: là hạch nằm trong mạc treo trực tràng (H2);

Hạch nhóm 3: là các hạch thuộc gốc bó mạch trực tràng trên trở lên thân bó mạch mạc treo tràng dưới (H3).

Số lượng hạch vét được.

Kích thước hạch:

< 5 mm;

5 - 10 mm;

11 - 20 mm;

> 20 mm.

+ Nghiên cứu vi thể thường quy: khối u và hạch được cắt 3 đến 5 mảnh ở trung tâm (với hạch nhỏ cắt ngang qua tiết diện lớn nhất của hạch), 2 mảnh tại hai đầu diện cắt trực tràng trên và dưới. Các mảnh được cố định formol 10%, vùi nền, cắt tiêu bản hàng loạt dày 3-4 μ m, nhuộm HE. Chẩn đoán mô bệnh học thu thập các dữ liệu:

. Loại mô học:

Ung thư biểu mô tuyến;

Ung thư biểu mô tuyến nhày.

- . Độ mô học của u:
 - Biệt hoá cao;
 - Biệt hoá vừa;
 - Biệt hoá kém.
- . Xâm lấn của khối u trực tràng theo tiêu chuẩn phân giai đoạn TNM của AJCC 2010: T₁, T₂, T₃, T_{4a}, T_{4b}.
- . Đánh giá diện cắt đoạn trực tràng có khối u
 - Đầu trên: có tế bào ung thư, không có tế bào ung thư;
 - Đầu dưới: có tế bào ung thư, không có tế bào ung thư.
- . Phân loại hạch vùng theo AJCC 2010: N₀, N_{1a}, N_{1b}, N_{1c}, N_{2a}, N_{2b}.

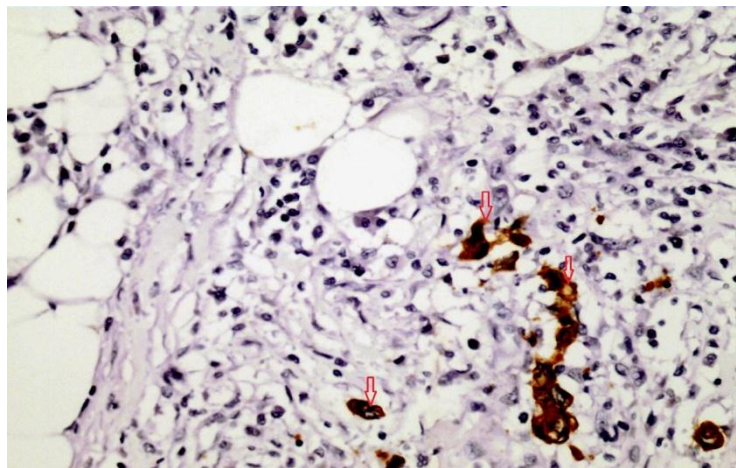
+ Xét nghiệm hóa mô miễn dịch (xác định tình trạng vi di căn):

Những bệnh nhân mà hạch vùng được xét nghiệm vi thể thường quy (nhuộm HE) không phát hiện thấy di căn ung thư được lựa chọn làm xét nghiệm để phát hiện vi di căn hạch bằng nhuộm hóa mô miễn dịch (tại Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phương pháp phát hiện các vi di căn hạch được sử dụng là nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) với các dấu ấn CK (cytokeratin) và CK20. CK là một nhóm gồm 19 polypeptid riêng biệt có trọng lượng phân tử từ 40-67 Kd. CK được phân bố trong biểu mô của nhiều loại tế bào và u khác nhau. Sự biểu lộ của CK phụ thuộc vào loại tế bào và mức độ biệt hoá. Tuy nhiên, sự hiện diện của CK không hoàn toàn chứng minh được nguồn gốc biểu mô vì một số loại tế bào trung biểu mô và u trung biểu mô cũng chứa CK. Vì vậy, chỉ với một mình dấu ấn này không phân biệt được u trung biểu mô với các tế bào u của ung thư biểu mô tuyến. Do vậy để đảm bảo chính xác các tế bào u có dương tính với CK, chúng tôi nhuộm kèm với một dấu ấn biểu mô tuyến khác là dấu ấn CK20. CK20 là một cytokeratin có trọng lượng phân tử 46 Kd, thuộc nhóm ưa acid. CK20 dương tính trong các ung thư biểu

mô đại trực tràng, dạ dày, ung thư biểu mô tuyến chế nhầy buồng trứng, ung thư biểu mô tế bào niệu, ung thư biểu mô tế bào Merkel, ung thư biểu mô tụy, ống mật. CK 20 thường dương tính hằng định với ung thư biểu mô tuyến đại tràng còn các loại tế bào ung thư tuyến khác thường không hằng định. Với tiêu chuẩn như trên, nếu tế bào trong mô hạch dương tính với cả CK chung và CK20 thì đó là ung thư biểu mô tuyến đại tràng di căn đến.

Bệnh phẩm hạch được cắt mảnh nhuộm HMMD với 2 dấu ấn CK chung và CK20. Các mảnh cắt được nhuộm hai dấu ấn này theo phương pháp ABC, chứng dương là niêm mạc trực tràng, chứng âm là mô hạch bình thường (nội chứng). Kết quả dương tính khi toàn bộ màng tế bào và bào tương bắt màu nâu.



Hình 2.1. Hình ảnh vi di căn hạch của UTTT qua nhuộm HMMD

Nguồn: BN Trần Xuân H, số hồ sơ 13-1-07760

* *Xác định một số yếu tố nguy cơ tới di căn hạch*

Lập bảng 2x2 để xác định các yếu tố nguy cơ:

- Đối chiếu giữa di căn hạch với thời gian mắc bệnh;
- Đối chiếu giữa di căn hạch với vị trí u (so với rìa hậu môn);
- Đối chiếu giữa di căn hạch với hình thái u;
- Đối chiếu di giữa căn hạch với kích thước u (so với chu vi trực tràng);
- Đối chiếu giữa di căn hạch với xâm lấn u;
- Đối chiếu giữa di căn hạch với số lượng hạch vét được (≥ 12 hạch và <12 hạch);

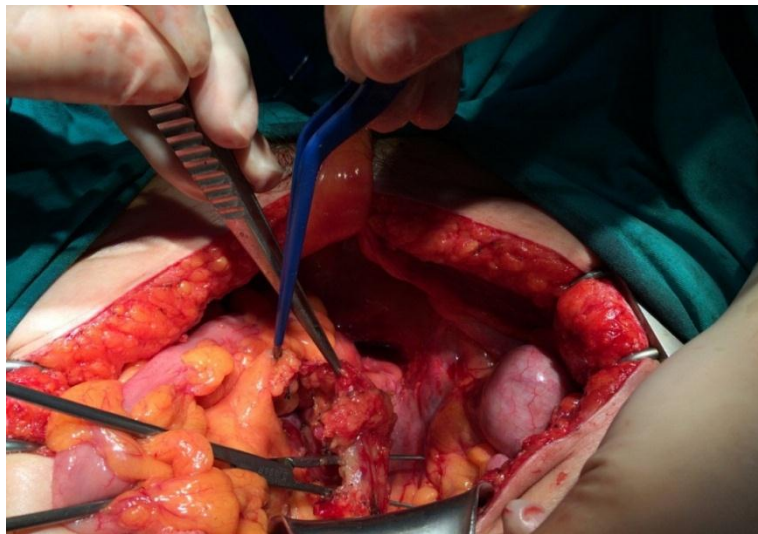
- Đối chiếu giữa di căn hạch với kích thước hạch;
- Đối chiếu giữa di căn hạch với độ mô học;
- Đối chiếu giữa di căn hạch với nồng độ CEA trước mổ;
- Đối chiếu giữa di căn hạch với một số yếu tố khác;
- Phân tích hồi quy đa biến giữa di căn hạch với một số yếu tố nguy cơ.

2.2.3.2. Đánh giá kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

* Phẫu thuật cắt trực tràng và mạc treo trực tràng (TME)

Các thì chủ yếu, bao gồm:

- Đối với bệnh nhân phẫu thuật cắt đoạn trực tràng và mạc treo:



Hình 2.2. Phẫu tích bó mạch mạc treo tràng dưới

Nguồn: BN Nguyễn Thị L, số hồ sơ 14-1-04707

- + Bộc lộ cuống gốc bó mạch mạc treo tràng dưới. Thất bó mạch này tận gốc.
- + Giải phóng đại tràng xích ma, trực tràng và mạc treo trực tràng:

Rạch mở phúc mạc bắt đầu từ bên trái. Phẫu tích giải phóng đại tràng xích ma - trực tràng khỏi phúc mạc thành sau - bên trái theo một nếp rãnh tạo bởi phúc mạc tiểu khung và mạc treo trực tràng. Đường phẫu tích đi từ trên xuống dưới, từ trái sang phải, từ trước ra sau. Diện phẫu tích đi đúng vào khoảng vô mạch nằm giữa lớp cân sau mạc treo trực tràng và mặt trước xương cùng cụt (giữa mạc chậu tạng và mạc chậu thành - thường không chảy máu) cần bảo vệ

đám rôi thần kinh tiểu khung tùy thuộc vào tình trạng tổn thương khối u xâm lấn vào đám rôi thần kinh. Khi phẫu tích cần thấy và bộc lộ rõ niệu quản, động mạch chậu trái. Phẫu tích tới sàn chậu (mặt trên khối cơ nâng hậu môn) thì dừng lại, khi đó cũng thấy rõ mạch trực tràng trên, kéo nâng ra phía trước.

Rạch mở bờ phải mạc treo đại tràng xích ma - trực tràng: xác định rõ niệu quản phải. Rạch một đường đánh dấu từ bờ phải mạc treo đại tràng xích ma (nơi dự kiến thắt gốc mạch mạc treo trực tràng) theo đường rãnh tạo bởi mạc treo trực tràng và nếp phúc mạc tiểu khung bên phải vòng qua mặt trước trực tràng (điểm thấp nhất túi cùng Douglas). Phẫu tích trực tràng từ trên xuống dưới, từ trước ra sau. Thường rất dễ dàng, chỉ cần mở mạc treo phẫu tích nhẹ nhàng ta sẽ gặp đường phẫu tích từ phía bên trái. Trong trường hợp khối u to, thâm nhiễm xung quanh, để dễ dàng phẫu tích hơn vùng tiểu khung, có thể thực hiện cắt rời đại tràng xích ma trước (tương ứng đoạn sẽ đưa ra làm hậu môn nhân tạo).

Phẫu tích giải phóng mạc treo trực tràng phía sau: người phụ dùng panh cặp vào đoạn trực tràng phía trước (đoạn sẽ cắt bỏ) kéo trực tràng nâng lên, đặt van sâu bộc lộ rõ mặt sau mạc treo trực tràng. Phẫu tích giải phóng mạc treo trực tràng đúng lớp vô mạch nằm giữa cân sau mạc treo và mặt trước xương cùng cụt. Thường ít chảy máu. Tuy nhiên, không được phẫu tích quá thô bạo, tránh thương tổn rách tĩnh mạch trước xương cùng, rất khó cầm máu. Phẫu tích đến hết mạc treo tới mặt trên khối cơ nâng, sát lớp cơ vòng hậu môn.

Phẫu tích mặt trước trực tràng: nối liền 2 điểm phẫu tích trực tràng bên phải và bên trái. Phẫu tích tách trực tràng khỏi bàng quang, tuyến tiền liệt, hai túi tinh ở nam (tử cung, âm đạo ở nữ).

Như vậy, đoạn thấp đại tràng xích ma, trực tràng và toàn bộ mạc treo trực tràng được giải phóng khỏi phúc mạc thành sau và tiểu khung.

Về việc nạo vét hạch chậu: chúng tôi không nạo vét hạch chậu một cách hệ thống cho tất cả các bệnh nhân. Quan điểm nạo vét hạch chậu của chúng tôi đồng thuận với Hiệp hội phẫu thuật viên đại trực tràng Mỹ là: chỉ nạo vét hạch chậu đối với những bệnh nhân mà trước mổ trên hình ảnh chụp CHT tiểu khung hay siêu âm nội trực tràng có hình ảnh di căn hạch chậu hoặc trong mổ nghi ngờ di căn hạch chậu.

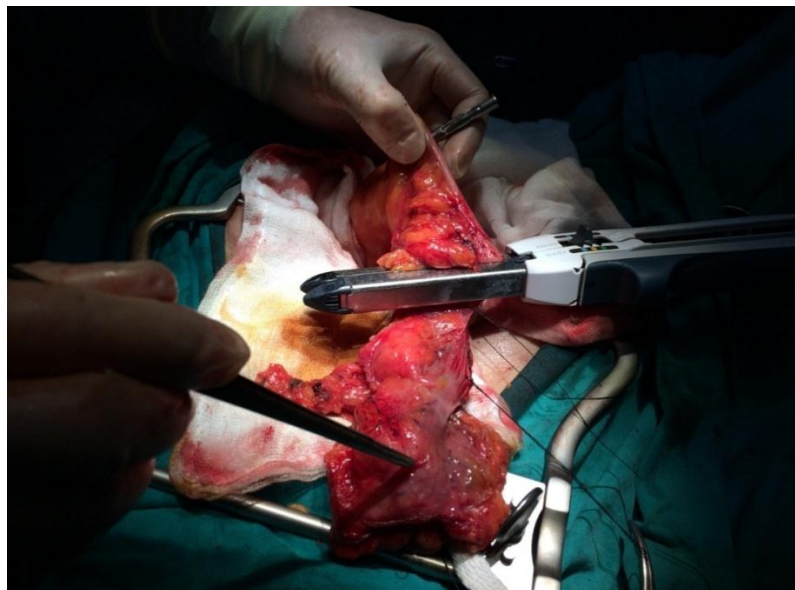
Đối với phẫu thuật nội soi: phẫu thuật tương tự mổ mở nhưng phẫu tích ngược lại từ phải sang trái.

+ Cắt đoạn đại tràng xích ma, trực tràng và mạc treo trực tràng:

Cắt mạc treo trực tràng: với khối u trực tràng cao và trung bình cắt bờ MTTT dưới khối u tối thiểu là 5cm. Với khối u trực tràng thấp cắt toàn bộ MTTT.

Cắt trực tràng: điểm cắt trực tràng dưới u ít nhất 2 cm; chú ý khâu các mũi treo trực tràng, cầm máu tỉ mỉ, cắt trực tràng thật cân đối.

Cắt đại tràng xích ma: cắt một phần đại tràng xích ma ước lượng sao cho còn đủ để đưa xuống nối với trực tràng không bị căng, mạch nuôi dưỡng tốt.



Hình 2.3. Phẫu tích cắt trực tràng và mạc treo trực tràng (TME)

Nguồn: BN Nguyễn Thị L, số hồ sơ 14-1-04707

- Đối với bệnh nhân phẫu thuật cắt cụt trực tràng đường bụng - tầng sinh môn và mạc treo (TME):

+ Thì bụng: Giải phóng đại tràng xích ma, trực tràng và mạc treo trực tràng (tương tự phẫu thuật cắt đoạn trực tràng và mạc treo).

+ Thì tầng sinh môn:

Rạch da quanh hậu môn một vòng phía ngoài cơ thắt.

Phẫu tích giải phóng ống hậu môn cho đến khi kéo lấy toàn bộ đoạn trực tràng cắt bỏ qua tầng sinh môn.

Kiểm tra cầm máu, đặt dẫn lưu, khâu lại vết mổ tầng sinh môn.

* *Kết quả sớm*

- *Phương pháp điều trị*

+ Phẫu thuật đơn thuần;

+ Phẫu thuật + hóa trị;

+ Phẫu thuật + hóa trị + xạ trị.

- *Phương pháp phẫu thuật:*

+ Phẫu thuật bảo tồn cơ tròn, phẫu thuật phá hủy cơ tròn;

+ Phẫu thuật mở mở, phẫu thuật nội soi.

- *Thời gian phẫu thuật:* ngắn nhất, dài nhất, trung bình.

- *Ghi nhận các tai biến, biến chứng và tử vong:*

+ Các tai biến:

. Chảy máu;

. Tổn thương tiết niệu: bàng quang, niệu quản...

. Tổn thương ruột non;

. Các tai biến khác.

+ Các biến chứng sau mổ:

. Chảy máu;

. Tắc ruột;

- . Nhiễm trùng, áp xe tồn dư;

- . Liệt bàng quang;

- . Các biến chứng khác.

+ Tử vong do phẫu thuật: tính từ thời điểm phẫu thuật tới 30 ngày sau mổ.

+ Thời gian có nhu động ruột sau mổ: tính từ khi kết thúc cuộc mổ đến khi có hơi qua hậu môn nhân tạo (đơn vị tính theo ngày).

+ Thời gian nằm viện sau mổ: tính từ sau mổ tới khi ra viện (đơn vị tính theo ngày).

- *Kết quả nạo vét hạch vùng*

Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành cắt bỏ toàn bộ mạc treo trực tràng cùng mạch máu tới tận tận gốc một cách có hệ thống, lấy bỏ được toàn bộ tổ chức xung quanh khối u (mục tiêu tìm thấy hạch bạch huyết nhiều nhất). Bệnh phẩm sau phẫu thuật được phẫu tích, các hạch tìm thấy được phân thành các nhóm 1, 2, 3 theo vị trí và được cho vào từng lọ có dán tên nhóm hạch.

Toàn bộ bệnh phẩm gồm trực tràng và tất cả các hạch phẫu tích được gửi tới khoa giải phẫu bệnh Bệnh viện K xét nghiệm, với sự hợp tác chặt chẽ giữa phẫu thuật viên và bác sỹ giải phẫu bệnh; thu thập thông tin và nghiên cứu các thông tin liên quan đến hạch vùng vét được bao gồm:

+ Kết quả hạch nạo vét được:

- . Tổng số hạch vét được;

- . Số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân;

- . Số hạch vét được nhiều nhất/1 bệnh nhân;

- . Số hạch vét được ít nhất/1 bệnh nhân.



Hình 2.4. Hình ảnh khối u trực tràng và hạch vùng

Nguồn: BN Lê Văn N, số hồ sơ 3277-12

- + Việc thực hiện vét tối thiểu 12 hạch/1 bệnh nhân:
 - . Số lượng và tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét được ≥ 12 hạch;
 - . Số lượng và tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét được < 12 hạch.
- + Kết quả hạch di căn nạo vét được:
 - . Tổng số hạch di căn vét được;
 - . Số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân;
 - . Số hạch di căn vét được nhiều nhất/1 bệnh nhân;
 - . Số hạch di căn vét được ít nhất/1 bệnh nhân;
- + Sau phẫu thuật, căn cứ lâm sàng, cận lâm sàng (đặc biệt xét nghiệm mô bệnh học sau mổ), xác định:
 - . Số lượng và tỷ lệ bệnh nhân di căn hạch, không di căn hạch;

. Giai đoạn bệnh theo AJCC 2010:

AJCC 2010	T	N	M
Giai đoạn 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Giai đoạn I	T ₁	N ₀	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
Giai đoạn IIa IIb IIc	T ₃	N ₀	M ₀
	T _{4a}	N ₀	M ₀
	T _{4b}	N ₀	M ₀
Giai đoạn IIIa	T ₁ -T ₂	N ₁ /N _{1c}	M ₀
	T ₁	N _{2a}	M ₀
Giai đoạn IIIb	T ₃ -T _{4a}	N ₁ /N _{1c}	M ₀
	T ₂ -T ₃	N _{2a}	M ₀
Giai đoạn IIIc	T ₁ -T ₂	N _{2b}	M ₀
	T _{4a}	N _{2a}	M ₀
	T ₃ -T _{4a}	N _{2b}	M ₀
	T _{4b}	N ₁ /N ₂	M ₀
Giai đoạn IVa	T bất kỳ	N bất kỳ	M _{1a}
Giai đoạn IVb	T bất kỳ	N bất kỳ	M _{1b}

* *Kết quả xa sau mổ*

- *Theo dõi định kỳ sau mổ:*

Bệnh nhân nghiên cứu được theo dõi định kỳ: 3 tháng /1 lần trong vòng 1 năm đầu. Tiếp theo, 6 tháng /1 lần trong vòng 2 năm tiếp theo, 1 năm /1 lần từ năm thứ 4 trở đi. Quy trình khám định kỳ bao gồm:

+ Khám lâm sàng: đánh giá tình trạng toàn thân; tình trạng tiêu hoá; tình trạng vết mổ tầng sinh môn, hậu môn nhân tạo, ghi nhận:

Tình trạng sức khoẻ chung: □ 1 = làm được việc nhẹ

2 = khoẻ như bình thường

3 = sức khoẻ yếu dần, không làm được

- Tình trạng tiêu hoá: 1 = ăn cơm bình thường
2 = chỉ ăn được cháo, sữa
- Tình trạng phân: 1 = đi ngoài 1 - 2 lần/ngày
2 = đi ngoài trên 2 lần/ngày
3 = phân có nhày máu mũi

Tình trạng vết mổ tầng sinh môn, hậu môn nhân tạo:

- 1 = bình thường
2 = tái phát

+ Khám cận lâm sàng: chụp XQ phổi, siêu âm ổ bụng thường quy, xét nghiệm nồng độ CEA, soi đại trực tràng, cụ thể:

- Xquang phổi: 1 = bình thường
2 = di căn

- Siêu âm gan: 1 = bình thường
2 = di căn

- Xét nghiệm CEA: 1. < 5 ng/ml
2. 5 - 10 ng/ml
3. > 10 ng/ml

- Soi trực tràng: 1 = bình thường
2 = tái phát

Nếu nghi ngờ di căn, bệnh nhân được chụp CLVT lồng ngực, CLVT ổ bụng. Khi có dấu hiệu tái phát tại chỗ, bệnh nhân được chụp CHT tiểu khung để xác định di căn, tái phát.

- + Kết luận của kiểm tra: 1 = bình thường
2 = tái phát
3 = di căn

+ Mất thông tin: nếu bệnh nhân không đến khám theo hẹn, gửi thư, điện thoại để ghi nhận thông tin. Nếu sau 3 lần viết thư, điện thoại (cách nhau 1

tháng) mà không có trả lời thì được coi là mất thông tin. Thời điểm mất thông tin được tính từ ngày gửi thư, điện thoại lần 1.

- *Đánh giá kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan của nhóm bệnh nhân nghiên cứu*

+ Đánh giá kết quả điều trị (đến thời điểm kết thúc nghiên cứu):

Thời gian sống thêm toàn bộ: là thời gian tính từ ngày phẫu thuật tới ngày chết hoặc ngày có thông tin cuối cùng (tính theo tháng), công thức tính:

. Nếu bệnh nhân sống:

$$\text{Thời gian sống thêm toàn bộ} = (\text{ngày sống} - \text{ngày phẫu thuật}) : 30,45$$

. Nếu bệnh nhân chết:

$$\text{Thời gian sống thêm toàn bộ} = (\text{ngày chết} - \text{ngày phẫu thuật}) : 30,45$$

+ Phân tích các yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm sau mổ:

- . Sống thêm theo hình dạng u;
- . Sống thêm theo kích thức u (so với chu vi trực tràng);
- . Sống thêm theo mức độ xâm lấn u;
- . Sống thêm theo kích thước hạch;
- . Sống thêm theo tình trạng hạch vùng;
- . Sống thêm theo phân loại hạch vùng (N) của AJCC 2010;
- . Sống thêm theo loại mô học;
- . Sống thêm theo CEA trước mổ;
- . Sống thêm theo giai đoạn bệnh;
- . Liên quan sống thêm theo một số yếu tố khác.
- . Phân tích hồi quy đa biến giữa sống thêm với một số yếu tố liên quan.

2.3. Xử lý số liệu

- Các số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án thống nhất, được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

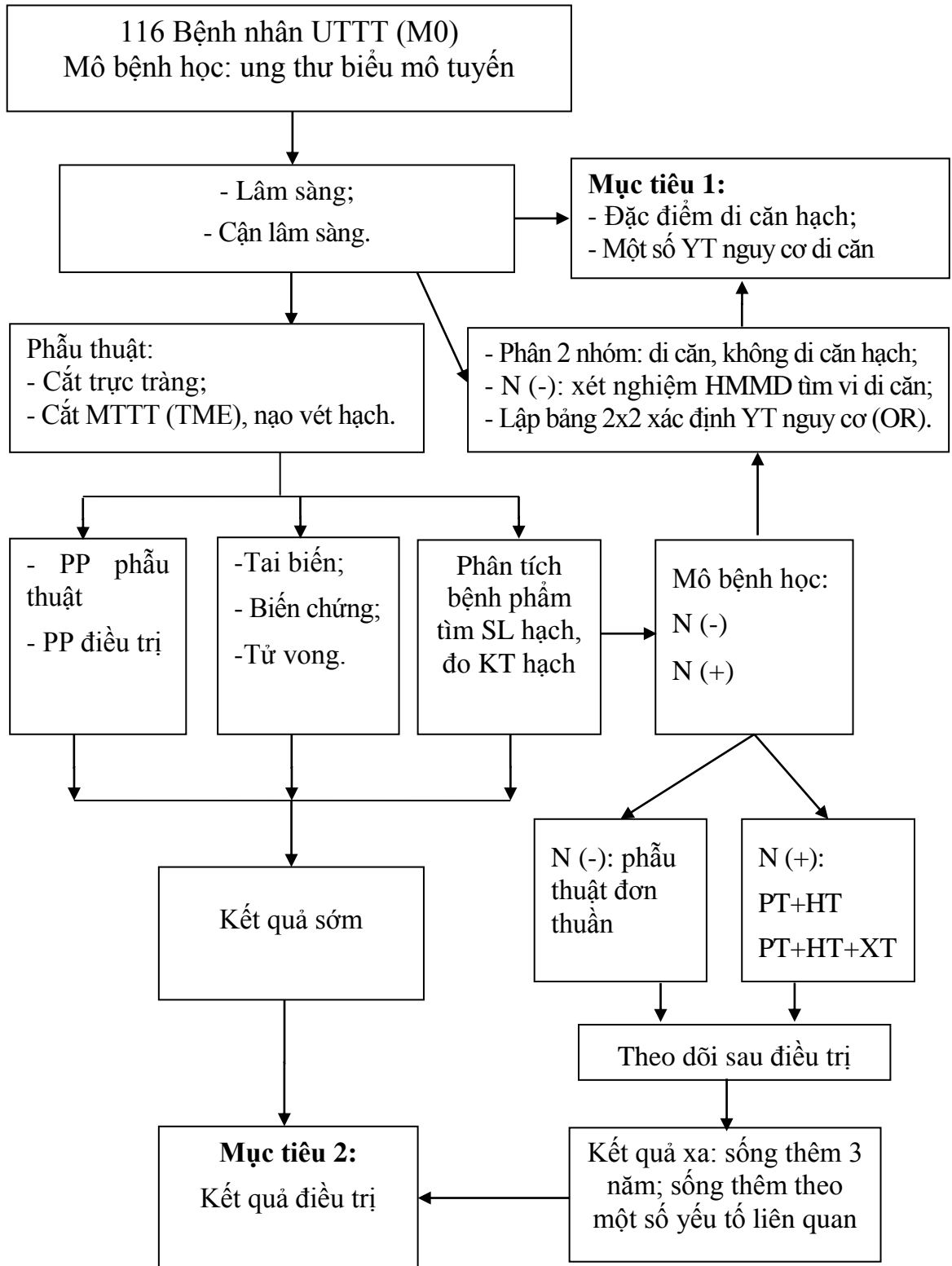
- Tính thời gian, tỷ lệ sống thêm theo phương pháp Kaplan - Meier. Sử dụng test Log - Rank để so sánh sự khác biệt thời gian sống thêm giữa hai biến.

- So sánh sự khác biệt giữa các biến định lượng bằng kiểm định T, các biến định tính bằng kiểm định khi bình phương (χ^2 test) với độ chính xác 95%, sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$. Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test χ^2 có hiệu chỉnh Fisher.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Trước khi tham gia nghiên cứu, các bệnh nhân được giải thích đầy đủ về nội dung nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền từ chối tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu này không làm thay đổi quy trình chẩn đoán, điều trị và theo dõi của bệnh nhân. Bệnh nhân có quyền rút lui khỏi nghiên cứu bất cứ lý do gì. Các thông tin về bệnh nhân được lưu trữ, mã hóa và bảo mật.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành trên 116 bệnh nhân UTTT được phẫu thuật triệt căn. Bệnh nhân nghiên cứu được chia làm 2 nhóm: di căn hạch (36 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 31,0% và không di căn hạch (80 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 69,0%). Kết quả nghiên cứu như sau:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Tuổi

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Khoảng tuổi mắc bệnh	BN di căn hạch (%)	BN không di căn hạch (%)	Chung (%)
≤ 30 tuổi	0 (0)	3 (3,8)	3 (2,6)
31 - 40 tuổi	1 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
41 - 50 tuổi	5 (13,9)	10 (12,5)	15 (12,9)
51 - 60 tuổi	16 (44,4)	30 (37,5)	46 (39,7)
61 - 70 tuổi	10 (27,8)	31 (38,8)	41 (35,3)
> 70 tuổi	4 (11,1)	6 (7,5)	10 (8,6)
Tuổi thấp nhất	32	24	24
Tuổi cao nhất	85	77	85
Tuổi trung bình	58,5 ± 10	58,6 ± 10	58,6 ± 10

Nhận xét:

- Tuổi mắc bệnh trung bình là 58,6 ± 10.
- Khoảng tuổi thường mắc bệnh nhất là 51 - 70, chiếm 75,0%.
- Trong nhóm di căn hạch, khoảng tuổi 51 - 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (44,4%). Trong khi nhóm không di căn hạch, khoảng tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất lại là 61 - 70 (38,8%).

3.1.2. Giới

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo giới

Giới tính	BN di căn hạch (%)	BN không di căn hạch (%)	Chung (%)
Nam	15 (41,7)	28 (35,0)	43 (37,1)
Nữ	21 (58,3)	52 (65,0)	73 (62,9)
Tổng	36 (100)	80 (100)	116 (100)

Nhận xét:

- Nam giới chiếm 37,1%, nữ giới chiếm 62,9%.

- Nhóm bệnh nhân di căn hạch: nam giới chiếm 41,7%, nữ giới chiếm 58,3%. Nhóm bệnh nhân không di căn hạch: nam giới chiếm 35,0%, nữ giới chiếm 65,0%.

3.2. Đặc điểm di căn hạch và một số yếu tố nguy cơ

3.2.1. Đặc điểm di căn hạch qua lâm sàng, cận lâm sàng

3.2.1.1. Thời gian mắc bệnh

Bảng 3.3. Phân bố thời gian mắc bệnh

Thời gian mắc bệnh (tháng)	BN di căn hạch (%)	BN không di căn hạch (%)	Chung (%)
< 3 tháng	14 (38,9)	37 (46,2)	51 (44,0)
3 - 6 tháng	10 (27,8)	24 (30,0)	34 (29,3)
7 - 12 tháng	8 (22,2)	17 (21,2)	25 (21,6)
> 12 tháng	4 (11,1)	2 (2,5)	6 (5,2)
Tổng	36 (100)	80 (100)	116 (100)

Nhận xét:

- Trên 50% bệnh nhân của nhóm bệnh nhân nghiên cứu có thời gian mắc bệnh từ 3 tháng trở lên, trên 25% bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 6 tháng.

- Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 6 tháng của nhóm có di căn hạch (33,3%) cao hơn nhóm không di căn hạch (23,7%).

3.2.1.2. Triệu chứng cơ năng

Bảng 3.4. Triệu chứng cơ năng

Triệu chứng	BN di căn hạch n (%)	BN không di căn hạch n (%)	Chung n (%)
Thay đổi thói quen đại tiện	30 (83,3)	58 (72,5)	88 (75,9)
Đi ngoài phân có máu	33 (91,7)	75 (93,8)	108 (93,1)
Đi ngoài phân có nhày	33 (91,7)	62 (77,5)	95 (81,9)
Đi ngoài phân táo	17 (47,2)	31 (38,8)	48 (41,4)
Đi ngoài phân lỏng	18 (50,0)	34 (42,5)	52 (44,8)
Đi ngoài ngày nhiều lần	24 (66,7)	58 (72,5)	82 (70,7)
Đau hạ vị, tăng sinh môn	14 (38,9)	35 (43,8)	49 (42,2)
Buồn đi ngoài	10 (27,8)	21 (26,3)	31 (26,7)
Cảm giác đi ngoài không hết phân	18 (50,5)	45 (56,3)	63 (54,3)
Đi ngoài khó	31 (86,1)	65 (81,3)	96 (82,8)
Biến đổi khuôn phân	31 (86,1)	70 (87,5)	101 (87,1)

Nhận xét:

- Các triệu chứng thường gặp nhất là: đi ngoài phân có máu (93,1%), biến đổi khuôn phân (87,1%), đi ngoài khó (82,8%), đi ngoài phân có nhày (81,9%), thay đổi thói quen đại tiện (75,9%).

- Nhóm bệnh nhân có di căn hạch: 5 triệu chứng thường gặp nhất là: đi ngoài phân có máu (91,7%), đi ngoài phân có nhày (91,7%), đi ngoài khó (86,1%), biến đổi khuôn phân (86,1%), thay đổi thói quen đại tiện (83,3%).

3.2.1.3. Xét nghiệm máu

❖ Số lượng hồng cầu:

Bảng 3.5. Số lượng hồng cầu

Số lượng hồng cầu (triệu/ml)	BN đi căn hạch n (%)	BN không đi căn hạch n (%)	Chung n (%)
> 3,8	28 (77,8)	76 (95,0)	104 (89,7)
3,5 - 3,8	5 (13,9)	2 (2,5)	7 (6,0)
2,5 - 3,4	3 (8,3)	2 (2,5)	5 (4,3)
< 2,5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thấp nhất	2,8	3,1	2,8
Cao nhất	5,70	6,44	6,44
Trung bình	4,3 ± 0,6	4,6 ± 0,5	4,5 ± 0,6

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hồng cầu dưới 3,8 triệu/ml của nhóm bệnh nhân đi căn hạch (21,2%) cao hơn nhóm bệnh nhân không đi căn hạch (5,0%).

- Số lượng hồng cầu trung bình của nhóm bệnh nhân đi căn hạch (4,3±0,6), không có khác biệt so với nhóm bệnh nhân không đi căn hạch (4,6±0,5).

❖ Số lượng hemoglobin:

Bảng 3.6. Số lượng hemoglobin

Số lượng hemoglobin (g/ml)	BN đi căn hạch n (%)	BN không đi căn hạch n (%)	Chung n (%)
> 120	28 (77,8)	64 (80,0)	92 (79,3)
80 - 120	8 (22,2)	16 (20,0)	24 (20,7)
< 80	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thấp nhất	84	81	81
Cao nhất	156	254	254
Trung bình	128 ± 16	130 ± 21,8	129,6 ± 20,2

Nhận xét:

- Hemoglobin trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 129,6 ± 20,2.

- Hemoglobin trung bình của nhóm bệnh nhân đi căn hạch (128 ± 16), không có khác biệt so với nhóm bệnh nhân không đi căn hạch (130 ± 21,8).

3.2.1.4. Xét nghiệm CEA trước mổ

Bảng 3.7. Xét nghiệm CEA trước mổ

CEA (ng/ml)	BN di căn hạch n (%)	BN không di căn hạch n (%)	Chung n (%)
< 5 ng/ml	16 (44,4)	46 (57,5)	62 (53,4)
5 - 10 ng/ml	9 (25,0)	24 (30,0)	33 (28,5)
> 10 ng/ml	11 (30,6)	10 (12,5)	21 (18,1)
Tổng	36 (100,0)	80 (100,0)	116 (100,0)
$p=0,065$			

Nhận xét:

- Nồng độ CEA ≥ 5 ng/ml chiếm tỷ lệ 46,6%, nồng độ CEA < 5 ng/ml chiếm tỷ lệ 53,4%.

- Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ CEA ≥ 5 ng/ml của nhóm di căn hạch (55,6%) cao hơn nhóm không di căn hạch (42,5%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.1.5. Thăm và soi trực tràng

❖ Vị trí u

Bảng 3.8. Vị trí u

Vị trí u so với rìa hậu môn (cm)	BN di căn hạch n (%)	BN không di căn hạch n (%)	Chung n (%)
< 7 cm	8 (22,2)	41 (51,2)	49 (42,2)
7 - 10 cm	20 (55,6)	22 (27,5)	42 (36,2)
>10 cm	8 (22,2)	17 (21,2)	25 (21,6)
Tổng	36 (100)	80 (100)	116 (100)
$p=0,006$			

Nhận xét:

- Ung thư trực tràng thấp chiếm tỷ lệ cao nhất (42,2%), tiếp theo là ung thư trực tràng trung bình (36,2%), ung thư trực tràng cao chiếm tỷ lệ thấp nhất (21,6%).

- Nhóm bệnh nhân di căn hạch: ung thư trực tràng trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất (55,6%), tiếp theo là ung thư trực tràng thấp (22,2%) và ung thư trực tràng cao (22,2%).

❖ *Tính chất di động của u:**Bảng 3.9. Tính chất di động của u*

Tính chất di động của u	Di căn hạch n (%)	Không di căn hạch n (%)	Chung n (%)
U di động	13 (36,2)	44 (55,0)	57 (49,1)
U cố định	7 (19,4)	10 (12,5)	17 (14,7)
Không rõ	16 (44,4)	26 (32,5)	42 (36,2)
Tổng	36 (100,0)	80 (100,0)	116 (100)
$p=0,165$			

(Không rõ: UTTT cao và một số UTTT trung bình thăm trực tràng không sờ thấy u)

Nhận xét:

- U di động chiếm tỷ lệ 49,1%, u cố định chiếm tỷ lệ 14,7% và không rõ tính chất di động chiếm tỷ lệ 36,2%.

- Tỷ lệ u cố định của nhóm bệnh nhân có di căn hạch (19,4%) cao hơn nhóm bệnh nhân không di căn hạch (12,5%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.1.6. Xét nghiệm giải phẫu bệnh❖ *Hình thái u**Bảng 3.10. Hình thái u*

Hình dạng u	Di căn hạch n (%)	Không di căn hạch n (%)	Chung n (%)
Thể sùi	12 (33,3)	40 (50)	52 (44,8)
Thể sùi loét	24 (66,7)	39 (48,8)	63 (54,3)
Thể loét	0	1 (1,3)	1 (0,9)
Thể thâm nhiễm	0	0	0 (0)
Tổng	36 (100,0)	80 (100,0)	116 (100)
$p=0,178$			

Nhận xét:

- Trong nhóm nghiên cứu, bệnh nhân có hình thái u thể sùi loét chiếm tỷ lệ cao nhất (54,3%), tiếp theo là thể sùi (44,8%), chỉ có tỷ lệ nhỏ thể loét (0,9%).

- Tỷ lệ u thể sùi loét của nhóm bệnh nhân có di căn hạch (66,7%) cao hơn nhóm bệnh nhân không di căn hạch (48,8%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

❖ *Kích thước u*

Bảng 3.11. Kích thước u

Kích thước u (so với chu vi trực tràng)	BN di căn hạch n (%)	BN không di căn hạch n (%)	Chung n (%)
Dưới 1/4 chu vi	0 (0,0)	8 (10,0)	8 (6,9)
Từ 1/4 đến dưới 1/2 chu vi	10 (27,8)	32 (40,0)	42 (36,2)
Từ 1/2 đến dưới 3/4 chu vi	18 (50,0)	30 (37,5)	48 (41,4)
Từ 3/4 đến toàn bộ chu vi	8 (22,2)	10 (12,5)	18 (15,5)
Tổng	36 (100,0)	80 (100,0)	116 (100,0)
$p = 0,114$			

Nhận xét:

- Chiếm tỷ lệ nhiều nhất là bệnh nhân có u chiếm từ 1/2 đến dưới 3/4 chu vi (41,4%) và u chiếm từ 1/4 đến dưới 1/2 chu vi (36,2%); tiếp theo là u chiếm từ 3/4 đến toàn bộ chu vi (15,5%); chỉ có tỷ lệ nhỏ là u chiếm dưới 1/4 chu vi (6,9%).

- Tỷ lệ u có kích thước chiếm $\geq 1/2$ chu vi của nhóm bệnh nhân có di căn hạch (72,2%) cao hơn nhóm bệnh nhân không di căn hạch (50%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

❖ *Loại mô học**Bảng 3.12. Loại mô học*

Loại mô học	BN di căn hạch n (%)	BN không di căn hạch n (%)	Chung n (%)
UT biểu mô tuyến	36 (100)	72 (90,0)	108 (93,1)
UT biểu mô tuyến nhày	0 (0,0)	8 (10,0)	8 (6,9)
Tổng	36 (100,0)	80 (100,0)	116 (100)
<i>p=0,049</i>			

Nhận xét:

- Phần lớn bệnh nhân có loại mô học là ung thư biểu mô tuyến (93,1%), chiếm tỷ lệ nhỏ là ung thư biểu mô tuyến nhày (6,9%).

- Nhóm bệnh nhân di căn hạch: tất cả các trường hợp ung thư biểu mô tuyến (100%), không có trường hợp nào ung thư biểu mô tuyến nhày (0%).

❖ *Độ mô học**Bảng 3.13. Độ mô học*

Độ mô học	BN di căn hạch n (%)	BN không di căn hạch n (%)	Chung n (%)
Biệt hóa cao	4 (11,1)	12 (15,0)	16 (13,8)
Biệt hóa vừa	30 (83,3)	68 (85,0)	98 (84,5)
Biệt hóa kém	2 (5,6)	0 (0)	2 (1,7)
Tổng	36 (100,0)	80 (100,0)	116 (100,0)
<i>p=0,094</i>			

Nhận xét:

- Phần lớn (84,5%) là biệt hóa vừa, chỉ có tỷ lệ nhỏ (13,8%) là biệt hóa cao và biệt hóa kém (1,7%).

- Nhóm bệnh nhân di căn hạch: phần lớn (83,3%) là biệt hóa vừa, chỉ có tỷ lệ nhỏ (11,1%) là biệt hóa cao và biệt hóa kém (5,6%).

- Tỷ lệ biệt hóa kém của nhóm di căn hạch là 5,6%. Trong khi, nhóm không di căn hạch không có bệnh nhân nào biệt hóa kém. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

❖ *Xâm lấn u (theo AJCC 2010)**Bảng 3.14. Xâm lấn u*

Xâm lấn u	BN di căn hạch n (%)	BN không di căn hạch n (%)	Chung n (%)
pT1	0 (0)	3 (3,8)	3 (2,6)
pT2	3 (8,3)	21 (26,3)	24 (20,7)
pT3	10 (27,8)	23 (28,8)	33 (28,5)
pT4a + pT4b	23 (63,9)	33 (41,3)	56 (48,2)
Tổng	36 (100,0)	80 (100,0)	116 (100)
<i>p=0,049</i>			

Nhận xét:

- Chiếm tỷ lệ nhiều nhất là pT4 (48,2%), tiếp theo là pT3 (28,5%) và pT2 (20,7%), chiếm tỷ lệ nhỏ là pT1 (2,6%).

- Tỷ lệ pT4 của nhóm bệnh nhân có di căn hạch (63,9%) cao hơn nhóm bệnh nhân không di căn hạch (41,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

❖ *Hạch vùng (theo phân loại AJCC 2010)**Bảng 3.15. Hạch vùng*

Di căn hạch	Bệnh nhân	Tỷ lệ %
N0	80	69,0
N1a	13	11,2
N1b	16	13,8
N1c	1	0,9
N2a	3	2,6
N2b	3	2,6
Tổng	116	100,0

Nhận xét:

- Bệnh nhân di căn hạch là 36 chiếm tỷ lệ 31%; bệnh nhân không di căn hạch là 80 chiếm tỷ lệ 69%.

- Tỷ lệ bệnh nhân có phân giai đoạn hạch vùng N0, N1 và N2 tương ứng lần lượt là 69%, 25,9% và 5,2%.

❖ *Xét nghiệm hóa mô miễn dịch tìm vi di căn*

Bảng 3.16. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch

Xét nghiệm hóa mô miễn dịch	Bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có vi di căn hạch	19	23,8
Không vi di căn hạch	61	76,2
Tổng	80	100,0

Nhận xét:

- 80 bệnh nhân mà hạch vùng được xét nghiệm vi thể thường quy không phát hiện thấy di căn ung thư được xét nghiệm phát hiện các vi di căn hạch bằng nhuộm HMMD cho kết quả: 19/80 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 23,8% có tổn thương vi di căn của ung thư biểu mô trực tràng.

- Như vậy, số lượng bệnh nhân di căn và vi di căn hạch là 55/116 (36 bệnh nhân di căn và 19 bệnh nhân vi di căn) chiếm tỷ lệ 47,4% so với toàn bộ nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

3.2.2. Một số yếu tố nguy cơ di căn hạch

❖ *ĐỐI CHIẾU GIỮA DI CĂN HẠCH VỚI THỜI GIAN MẮC BỆNH*

Bảng 3.17. Đối chiếu giữa di căn hạch với thời gian mắc bệnh

Di căn hạch	Có	Không	Tổng
Thời gian	n (%)	n (%)	n (%)
≥ 6 tháng	12 (38,7)	19 (61,3)	31 (100)
< 6 tháng	24 (28,2)	61 (71,8)	87 (100)
Tổng	36 (31,0)	80 (69,0)	116 (100)
OR* = 1,6; 95% [0,68 - 3,81]; p = 0,28			

*OR**: odds ratio

Nhận xét:

Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 6 tháng cao gấp 1,6 lần so với nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 6 tháng với 95% [0,68 - 3,81]. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

❖ *ĐỐI CHIẾU GIỮA DI CĂN HẠCH VỚI VỊ TRÍ U (SO VỚI RÌA HẬU MÔN)*

Bảng 3.18. Đối chiếu giữa di căn hạch với vị trí u

Di căn hạch Vị trí u	Có n (%)	Không n (%)	Tổng n (%)
≥ 7 cm	28 (41,8)	39 (58,2)	67 (100)
< 7 cm	8 (16,3)	41 (83,7)	49 (100)
Tổng	36 (31,0)	80 (69,0)	116 (100)
OR = 3,6; 95% [1,5 - 9,01]; p = 0,003			

Nhận xét:

Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân ung thư trực tràng cao và trung bình cao gấp 3,6 lần so với nhóm bệnh nhân ung thư trực tràng thấp với CI95% [1,5 - 9,01]. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

❖ *ĐỐI CHIẾU GIỮA GIỮA DI CĂN HẠCH VỚI HÌNH THÁI U*

Bảng 3.19. Đối chiếu giữa di giữa căn hạch với hình thái u

Di căn hạch Hình thái u	Có n (%)	Không n (%)	Tổng n (%)
Thể sùi loét	24 (37,5)	40 (62,5)	64 (100)
Các thể khác	12 (23,1)	40 (76,9)	52 (100)
Tổng	36 (31,0)	80 (69,0)	116 (100)
OR = 2,0; CI95% [0,89 - 4,5]; p = 0,095			

Nhận xét:

Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân u thể sùi loét cao gấp 2,0 lần so với nhóm bệnh nhân u có hình thái khác với CI95% [0,89 - 4,5]. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

❖ *Đối chiếu giữa di căn hạch với kích thước u (so với chu vi trực tràng)*

Bảng 3.20. Đối chiếu di giữa căn hạch với kích thước u

Di căn hạch Kích thước u	Có n (%)	Không n (%)	Tổng n (%)
> 1/2 chu vi	26 (39,4)	40 (60,6)	66 (100)
≤ 1/2 chu vi	10 (20,0)	40 (80,0)	50 (100)
Tổng	36 (31,0)	80 (69,0)	116 (100)
OR = 2,6; CI95% [1,04 - 6,82]; p = 0,025			

Nhận xét:

Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân u chiếm >1/2 chu vi trực tràng cao gấp 2,6 lần so với nhóm bệnh nhân u chiếm ≤ 1/2 chu vi với CI95% [1,04 - 6,82]. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

❖ *Đối chiếu giữa di căn hạch với xâm lấn u*

Bảng 3.21. Đối chiếu giữa di căn hạch với xâm lấn u

Di căn hạch Xâm lấn u	Có n (%)	Không n (%)	Tổng n (%)
pT4	23 (41,1)	33 (58,9)	56 (100)
pT1+pT2+pT3	13 (21,7)	47 (78,3)	60 (100)
Tổng	36 (31,0)	80 (69,0)	116 (100)
OR = 2,52; CI95% [1,12 - 5,68]; p = 0,024			

Nhận xét:

Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân có xâm lấn u pT4 cao gấp 2,52 lần so với nhóm bệnh nhân có xâm lấn u pT1+pT2+pT3 với CI95% [1,12 - 5,68]. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

❖ *Đôi chiếu giữa di căn hạch với số lượng hạch vét được**Bảng 3.22. Đôi chiếu giữa di căn hạch với số lượng hạch vét được*

Di căn hạch Số lượng hạch vét được	Có n (%)	Không n (%)	Tổng n (%)
≥ 12 hạch	22 (37,3)	37 (62,7)	59 (100)
< 12 hạch	14 (24,6)	43 (75,4)	57 (100)
Tổng	36 (31,0)	80 (69,0)	116 (100)
OR = 1,83; CI95% [0,82 - 4,07]; p = 0,139			

Nhận xét:

Khả năng phát hiện di căn hạch ở nhóm bệnh nhân số lượng hạch vét được ≥ 12 hạch cao gấp 1,83 lần so với nhóm bệnh nhân số lượng hạch vét được < 12 hạch với CI95% [0,82 - 4,07]. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

❖ *Đôi chiếu giữa di căn hạch với kích thước hạch**Bảng 3.23. Đôi chiếu giữa di căn hạch với kích thước hạch*

Di căn hạch Kích thước hạch	Có n (%)	Không n (%)	Tổng n (%)
≥ 10 mm	34 (94,4)	6 (7,5)	40 (100)
< 10 mm	2 (5,6)	74 (92,5)	76 (100)
Tổng	36 (31,0)	80 (69,0)	116 (100)
OR = 209,7; CI95% [40,2 - 1093]; p = 0,000			

(test Fisher)

Nhận xét:

Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân có kích thước hạch ≥10 mm cao gấp 209,7 lần so với nhóm bệnh nhân có kích thước hạch <10 mm hạch với 95% [40,2 - 1093]. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

❖ *ĐỐI CHIẾU GIỮA DI CĂN HẠCH VỚI ĐỘ MÔ HỌC**Bảng 3.24. Đối chiếu giữa di căn hạch với độ mô học*

Di căn hạch	Có	Không	Tổng
Độ mô học	n (%)	n (%)	n (%)
Biệt hóa cao	4 (25,0)	12 (75,0)	16 (100)
Biệt hóa vừa và kém	32 (32,0)	68 (68,0)	100 (100)
Tổng	36 (31,0)	80 (69,0)	116 (100)
OR = 0,71; 95% [0,21 - 2,69]; p = 0,8			

*(test Fisher)**Nhận xét:*

Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân độ biệt hóa cao cao gấp 0,71 lần so với nhóm bệnh nhân độ vừa và kém cao với 95% [0,21 - 2,69]. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

❖ *ĐỐI CHIẾU GIỮA DI CĂN HẠCH VỚI NỒNG ĐỘ CEA TRƯỚC MỔ**Bảng 3.25. Đối chiếu giữa di căn hạch với nồng độ CEA trước mổ*

Di căn hạch	Có	Không	Tổng
Nồng độ CEA	n (%)	n (%)	n (%)
> 10 ng/ml	11 (52,4)	10 (47,6)	21 (100)
< 10 ng/ml	25 (26,3)	70 (73,7)	95 (100)
Tổng	36 (31,0)	80 (69,0)	116 (100)
OR = 3,08; CI95% [1,17 - 8,13]; p = 0,019			

Nhận xét:

Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân nồng độ CEA > 10ng/ml cao gấp 3,08 lần so với nhóm bệnh nhân nồng độ CEA ≤ 10 ng/ml với CI95% [1,17 - 8,13]. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

❖ Phân tích hồi quy đa biến giữa di căn hạch với một số yếu tố nguy cơ

Bảng 3.26. Phân tích hồi quy đa biến giữa di căn hạch với một số yếu tố nguy cơ

Các yếu tố		OR	CI 95%	p
Vị trí u	< 7 cm ≥ 7 cm	1,41	0,25-8,11	0,698
Hình dạng u	U có hình thái khác Thể sùi loét	8,35	0,83-83,6	0,071
Kích thước u	< 1/2 chu vi ≥ 1/2 chu vi	0,69	0,1-4,67	0,708
Mức độ xâm lấn u	Chưa qua thanh mạc Qua thanh mạc	1,87	0,33-10,61	0,477
Số lượng hạch vét được	< 12 hạch ≥ 12 hạch	2,39	0,4-14,2	0,336
Kích thước hạch	< 10 mm ≥ 10 mm	503,4	44,3-5702,6	0,000
CEA trước mổ	≤ 10 ng/ml > 10 ng/ml	2,55	0,25-26,3	0,43
$p = ; R^2 = 70\%$				

Nhận xét:

- Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân có kích thước hạch ≥ 10 mm cao gấp 503,4 lần so với nhóm bệnh nhân kích thước hạch < 10 mm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

- Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân u thể sùi loét, u xâm lấn qua thanh mạc, số lượng hạch vét được ≥ 12 hạch, nồng độ CEA trước mổ ≥ 10 ng/ml lần lượt cao gấp 8,35; 1,87; 2,39 và 2,55 lần so với nhóm bệnh nhân u có hình thái khác, u chưa xâm lấn qua thanh mạc, số lượng hạch vét được < 12 hạch, nồng độ CEA trước mổ < 10 ng/ml. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3. Kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

3.3.1. Kết quả sớm

3.3.1.1. Phương pháp điều trị

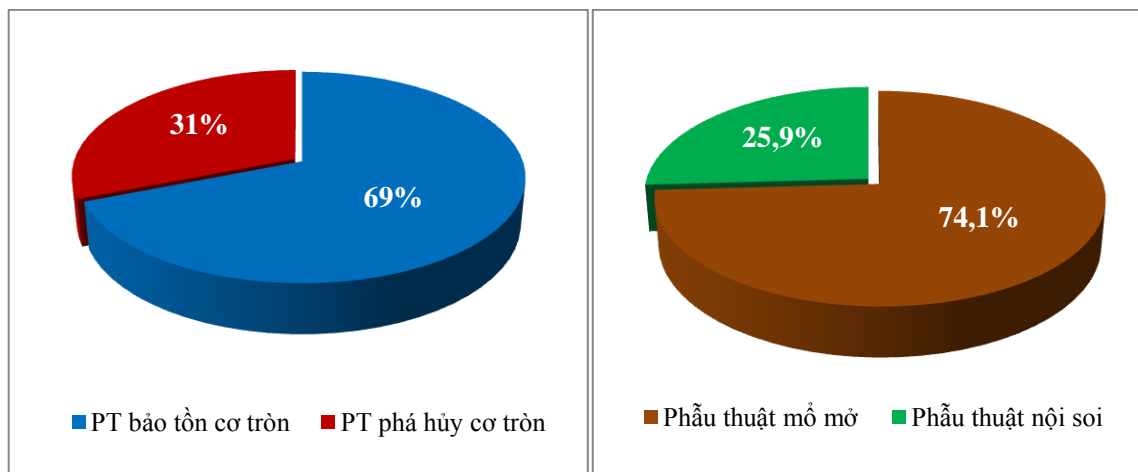
Bảng 3.27. Các phương pháp điều trị

Phương pháp điều trị	Bệnh nhân	Tỷ lệ %
Phẫu thuật đơn thuần	27	23,3
Phẫu thuật + hóa trị	33	28,4
Phẫu thuật + hóa trị + xạ trị	56	48,3
Tổng	116	100,0

Nhận xét:

Có trên 3/4 (76,7%) bệnh nhân được điều trị đa mô thức (phẫu thuật + hóa trị hoặc phẫu thuật + hóa trị + xạ trị); chỉ có gần 1/4 (23,3%) bệnh nhân điều trị phẫu thuật đơn thuần.

3.3.1.2. Phương pháp phẫu thuật



Biểu đồ 3.1: Các phương pháp phẫu thuật cắt trực tràng

Nhận xét:

- Có trên 2/3 (69%) bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cơ tròn hậu môn; chỉ có gần 1/3 (31%) bệnh nhân phẫu thuật cắt cụt trực tràng phá hủy cơ tròn hậu môn.

- Có 30/116 bệnh nhân chiếm 25,9% bệnh nhân được phẫu thuật nội soi. Trong nhóm bệnh nhân được phẫu thuật nội soi: có 9/30 bệnh nhân di căn hạch chiếm tỷ lệ 30,0%; số lượng hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 14,6.

3.3.1.3. Thời gian phẫu thuật

Bảng 3.28. Thời gian phẫu thuật

Thời gian	Bệnh nhân	Tỷ lệ %
< 120 phút	3	2,6
120 - 150 phút	50	43,1
> 151 phút	63	54,3
Trung bình	154 ± 19,5	
Thời gian ngắn nhất	100	
Thời gian dài nhất	190	

Nhận xét:

Thời gian phẫu thuật ngắn nhất là 100 phút, thời gian phẫu thuật dài nhất là 190 phút, thời gian phẫu thuật trung bình là 154 ± 19,5 phút.

3.3.1.4. Các tai biến, biến chứng

Bảng 3.29. Các tai biến, biến chứng

Tai biến, biến chứng	Bệnh nhân	Tỷ lệ %
Chảy máu	4	3,4
Tai biến tiết niệu	1	0,9
Rò miệng nối	1/54*	1,8
Nhiễm trùng vết mổ	11	9,5
Tai biến, biến chứng khác	5	4,3
Tổng	22	19,9%

(*54/116 bệnh nhân có miệng nối)

Nhận xét:

- Có 22 (19,9%) bệnh nhân bị tai biến, biến chứng, trong đó:

+ 1 bệnh nhân bị chảy máu do rách tĩnh mạch trước xương cụt, được khâu cầm máu ổn định; 3 chảy máu sau mổ (chảy máu vết mổ tầng sinh môn, vết mổ thành bụng);

+ 1 bệnh nhân bị rách bàng quang, được khâu phục hồi và dẫn lưu bàng quang; 1 bệnh nhân bị thủng ruột non, được khâu phục hồi;

+ 1 bệnh nhân bị rò miệng nối sau phẫu thuật Park ngày thứ 7, được phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo đại tràng xích ma; 11 bệnh nhân có nhiễm trùng vết mổ, được điều trị kháng sinh theo kháng sinh đồ, khỏi sau 11-14 ngày; 4 bệnh nhân bị biến chứng khác (tắc ruột, bán tắc ruột sau mổ), được phẫu thuật gỡ dính, điều trị nội khoa ổn định;

- Có 1 bệnh nhân (chiếm 0,9%) tử vong do sốc nhiễm trùng, nhiễm độc, viêm phúc mạc/ bực miệng miệng nối ngày thứ 8.

*3.3.1.5. Kết quả nạo vét hạch vùng**❖ Kết quả hạch nạo vét được**Bảng 3.30. Kết quả hạch nạo vét được*

Hạch vùng	Nhóm 1 (n=116)	Nhóm 2 (n=112)	Nhóm 3 (n=77)	Tổng
Tổng số hạch vét được	879	398	172	1449
Số hạch trung bình vét được	7,6 ± 2,7	3,6 ± 1,2	2,2 ± 0,7	12,5 ± 3,6
Số hạch nhiều nhất/1 BN	16	6	4	24
Số hạch ít nhất/1 BN	3	1	0	4

Nhận xét:

Tổng số hạch vét được là 1449; số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 12,5 ± 3,6; số hạch vét được nhiều nhất/1 bệnh nhân là 24; số hạch vét được ít nhất/1 bệnh nhân là 4.

❖ *Việc thực hiện vét tối thiểu 12 hạch/1 bệnh nhân*

Bảng 3.31. Việc thực hiện vét tối thiểu 12 hạch/1 bệnh nhân

Số lượng hạch nạo vét được/ 1 bệnh nhân	BN di căn hạch n (%)	BN không di căn hạch n (%)	Chung n (%)
≥ 12 hạch	22 (61,1)	37 (46,2)	59 (50,8)
< 12 hạch	14 (38,9)	43 (53,8)	57 (49,2)
Tổng	36 (100,0)	80 (100,0)	116 (100,0)

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét đủ (≥12 hạch) là 50,8%; tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét không đủ (< 12 hạch) là 49,2%.

- Nhóm bệnh nhân di căn hạch có tỷ lệ bệnh nhân vét đủ 12 hạch là 61,1%. Trong khi, nhóm bệnh nhân không di căn hạch tỷ lệ bệnh nhân vét đủ 12 hạch chỉ là 46,2%.

❖ *Kết quả hạch di căn nạo vét được*

Bảng 3.32. Kết quả hạch di căn nạo vét được

Di căn hạch vùng	Nhóm 1	Nhóm 2	Nhóm 3	Tổng
Tổng số hạch di căn	64	19	14	97
Số hạch di căn trung bình	0,6 ± 1,2	0,2 ± 0,6	0,2 ± 0,5	0,8 ± 1,9
Số hạch di căn nhiều nhất/1 BN	7	5	2	14
Số hạch di căn ít nhất/1 BN	0	0	0	0

Nhận xét:

Tổng số hạch di căn vét được là 97; số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân là 0,8 ± 1,9; số hạch di căn vét được nhiều nhất/1 bệnh nhân là 14; số hạch di căn vét được ít nhất/1 bệnh nhân là 0.

3.3.2. Kết quả xa

116 bệnh nhân ung thư trực tràng được chẩn đoán, điều trị, theo dõi tại Bệnh viện K, từ tháng 01/2012 đến tháng 12/2015. Tuy nhiên, 11 bệnh nhân không đến khám lại theo hẹn, không liên lạc được (do thay đổi địa chỉ, thay đổi điện thoại). Như vậy, 105 bệnh nhân có đầy đủ thông tin được đưa vào nghiên cứu kết quả điều trị xa.

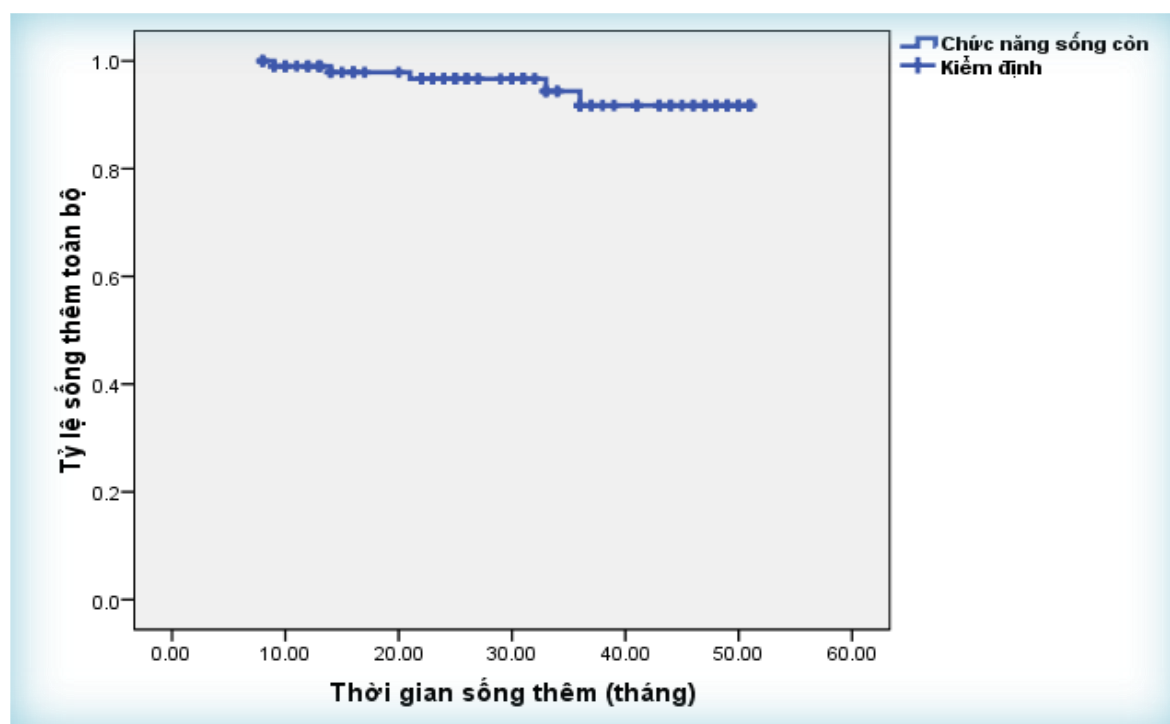
3.3.2.1. Sống thêm 3 năm toàn bộ

Bảng 3.33. Sống thêm 3 năm toàn bộ

Thời gian	n	Tỷ lệ sống 3 năm (%)	Sống trung bình (tháng)	Khoảng tin cậy 95%
3 năm	105	91,7	48,9 ± 0,9	47,3 - 50,7

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 91,7%; thời gian sống trung bình là 48,9 tháng.



Biểu đồ 3.2: Sống thêm 3 năm toàn bộ

3.3.2.2. Sống thêm 3 năm toàn bộ theo một số yếu tố liên quan

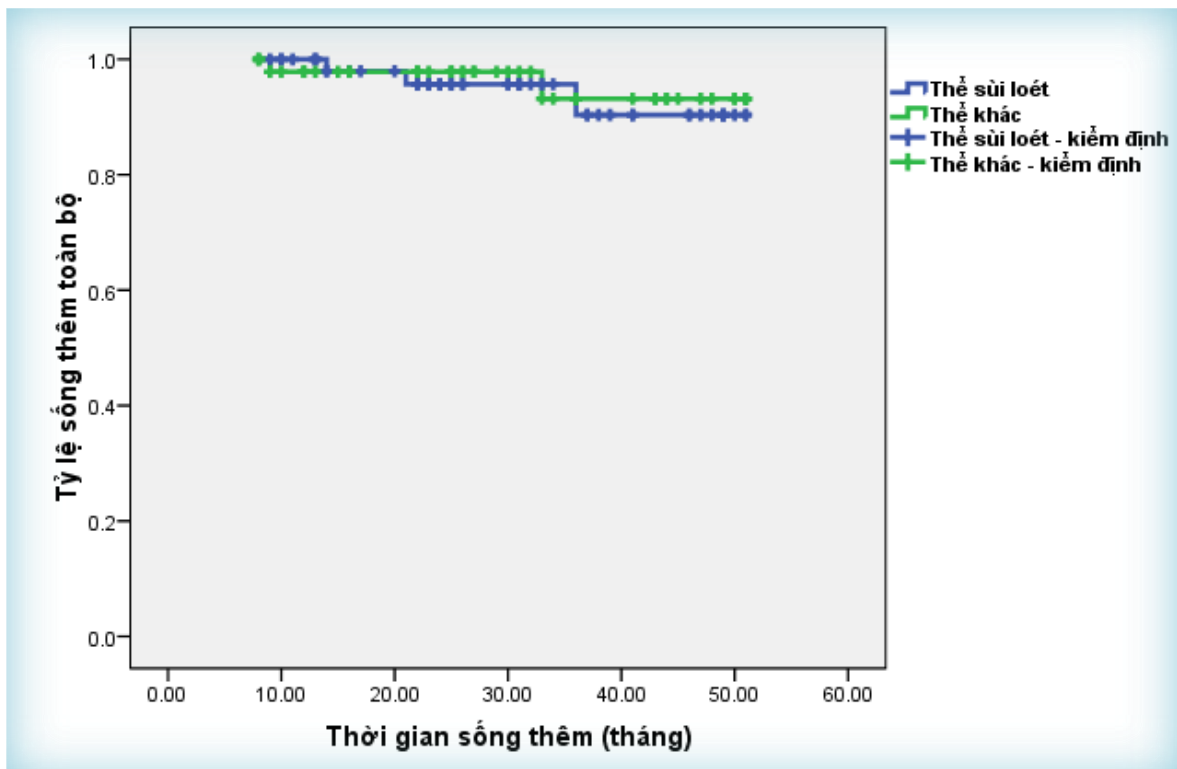
❖ Sống thêm theo hình dạng u

Bảng 3.34. Sống thêm theo hình dạng u

Hình dạng u	Bệnh nhân	Tỷ lệ sống 3 năm (%)	Sống trung bình (tháng)	Khoảng tin cậy 95%
Thể sùi loét	56	90,4	48,8 ± 1,2	46,4 - 51,2
Thể khác	49	93,2	49,2 ± 1,2	46,9 - 51,6
$p=0,754$				

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm 3 năm của nhóm bệnh nhân u thể sùi loét (90,4%) thấp hơn so với nhóm bệnh nhân u có hình thái khác (93,2%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.



Biểu đồ 3.3: Sống thêm theo hình dạng u

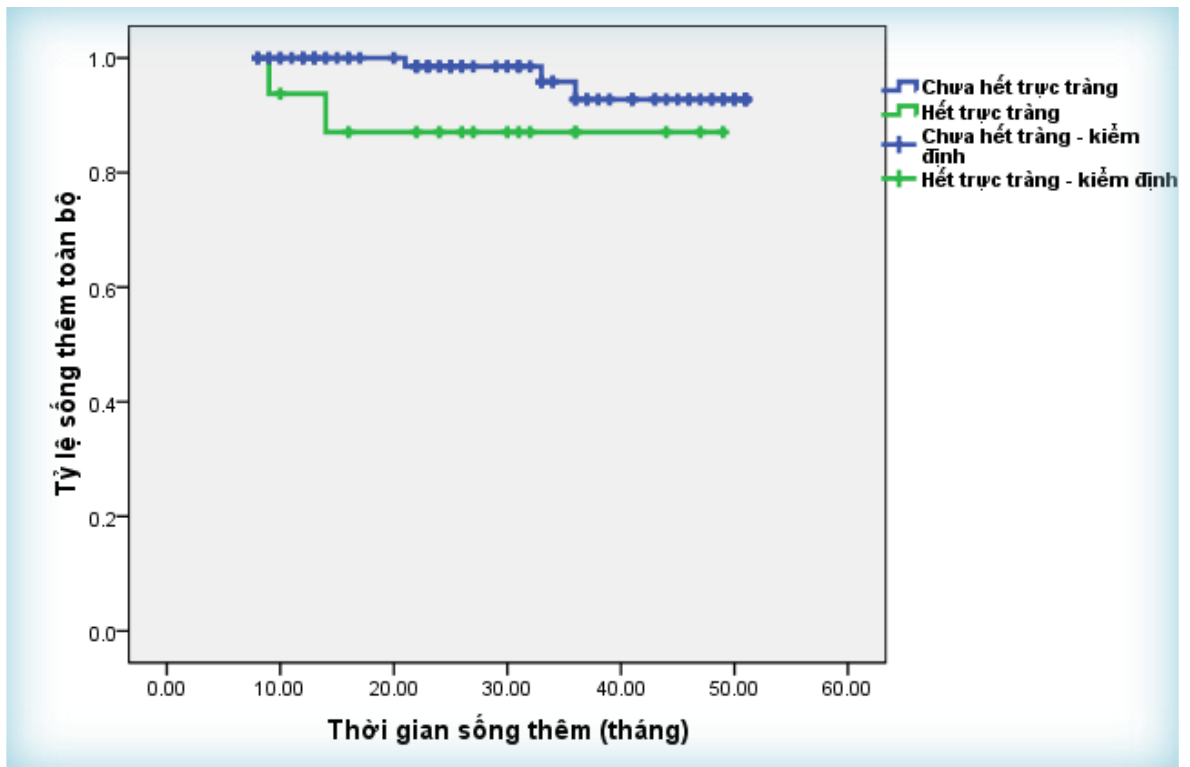
❖ *Sống thêm theo kích thước u (so với chu vi trực tràng)*

Bảng 3.35. Sống thêm theo kích thước u

Kích thước u (so với chu vi trực tràng)	Bệnh nhân	Tỷ lệ sống 3 năm (%)	Sống trung bình (tháng)	Khoảng tin cậy 95%
< 3/4 chu vi	89	92,8	49,6 ± 0,8	48,1 - 51,1
≥ 3/4 chu vi	16	87,1	4,2 ± 3,2	37,9 - 50,4
<i>p=0,105</i>				

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân u chiếm < 3/4 chu vi (92,8%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân u chiếm ≥ 3/4 chu vi (87,1%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



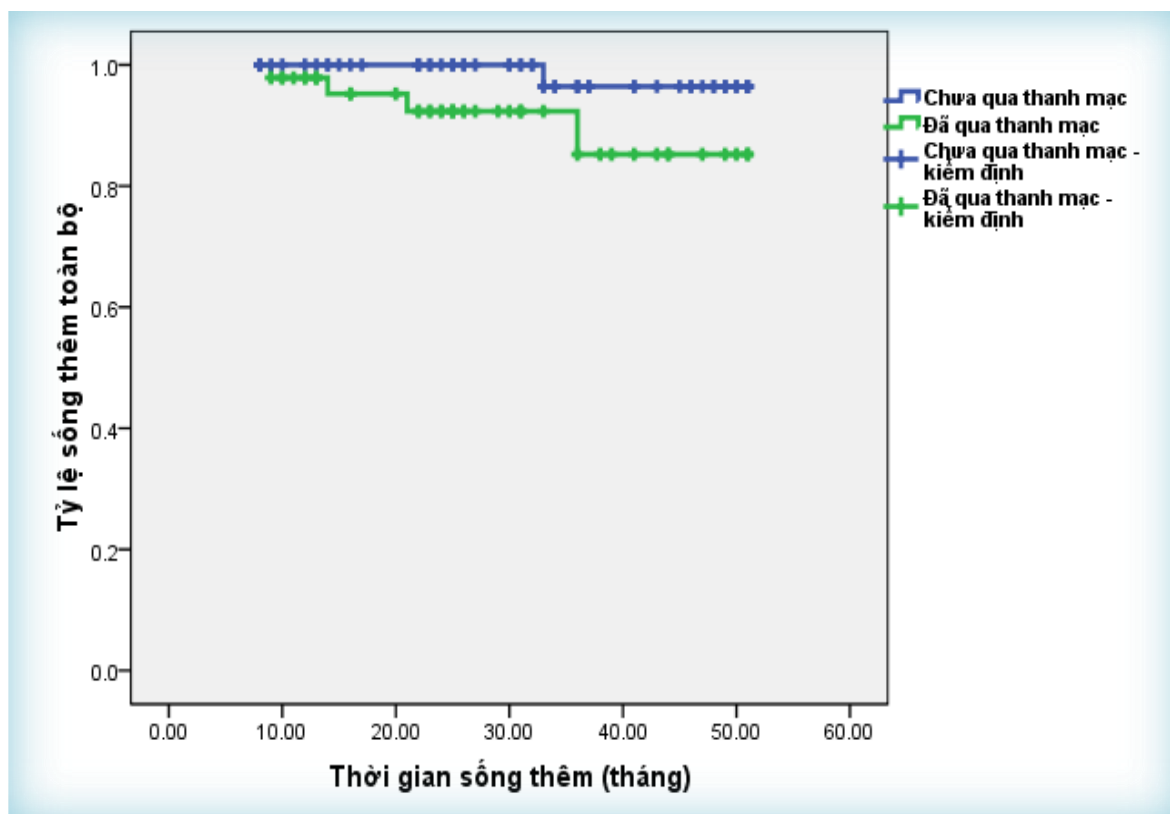
Biểu đồ 3.4: Sống thêm theo kích thước u

❖ *Sống thêm theo mức độ xâm lấn u*Bảng 3.36. *Sống thêm theo mức độ xâm lấn u*

Xâm lấn u	Bệnh nhân	Tỷ lệ sống 3 năm (%)	Sống trung bình (tháng)	Khoảng tin cậy 95%
Chưa qua thanh mạc	58	96,4	50,4 ± 0,6	49,1 - 51,6
Qua thanh mạc	47	85,2	47,2 ± 1,8	43,7 - 50,7
$p=0,066$				

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân u chưa xâm lấn qua thanh mạc (96,4%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân u đã xâm lấn qua thanh mạc (85,2%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

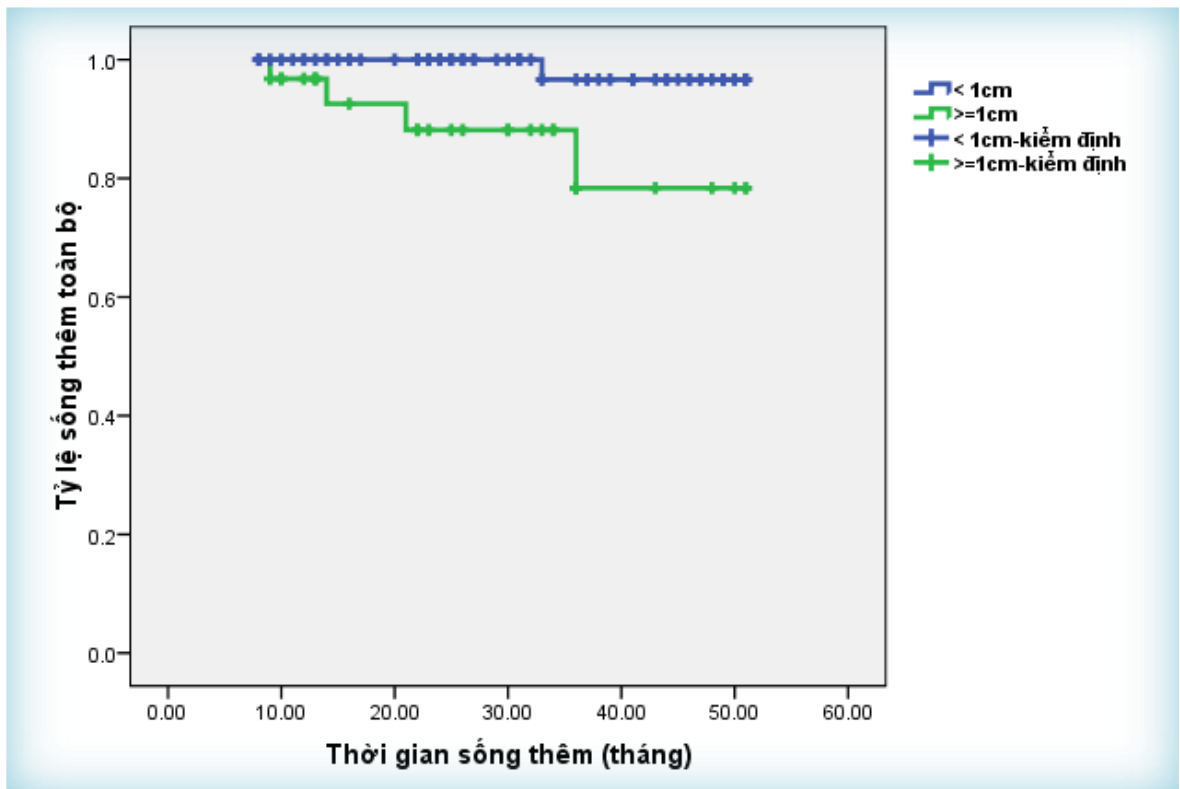
Biểu đồ 3.5: *Sống thêm theo mức độ xâm lấn u*

❖ *Sống thêm theo kích thước hạch**Bảng 3.37. Sống thêm theo kích thước hạch*

Kích thước hạch	Bệnh nhân	Tỷ lệ sống 3 năm (%)	Sống trung bình (tháng)	CI 95%
< 10 mm	74	96,7	50,4 ± 0,6	49,2 - 51,6
≥ 10 mm	31	78,4	45,3 ± 2,6	40,2 - 50,4
<i>p=0,008</i>				

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có kích thước hạch <10 mm (96,7%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân có kích thước hạch ≥10 mm (78,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

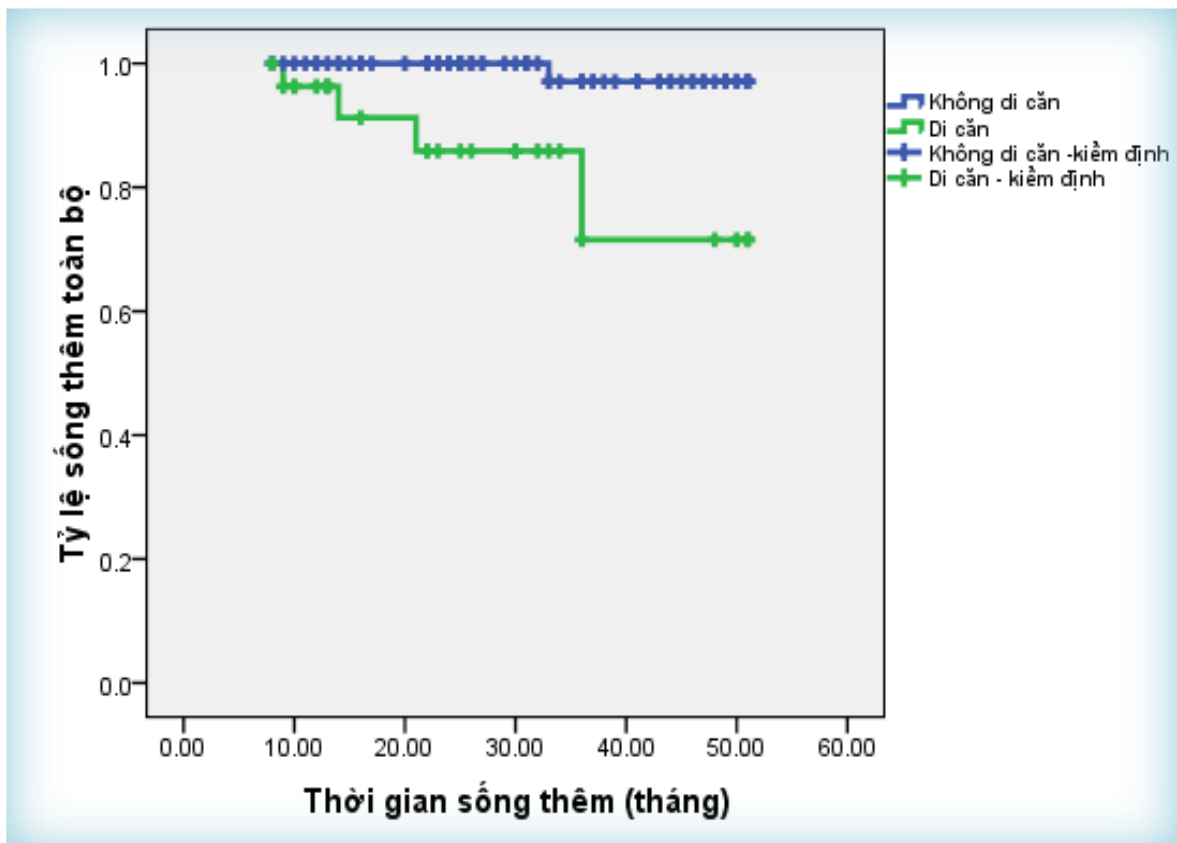
*Biểu đồ 3.6: Sống thêm theo kích thước hạch*

❖ *Sống thêm theo tình trạng hạch vùng*Bảng 3.38. *Sống thêm theo tình trạng hạch vùng*

Tình trạng hạch	Bệnh nhân	Tỷ lệ sống 3 năm (%)	Sống trung bình (tháng)	CI 95%
Có di căn hạch	28	71,6	43,8 ± 3,2	37,5 - 50,1
Không di căn hạch	77	97,1	50,5 ± 0,5	49,4 - 51,5
$p=0,001$				

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có di căn hạch (71,6%) thấp hơn so với nhóm bệnh nhân không di căn hạch (97,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.



Biểu đồ 3.7: *Sống thêm theo tình trạng hạch vùng*

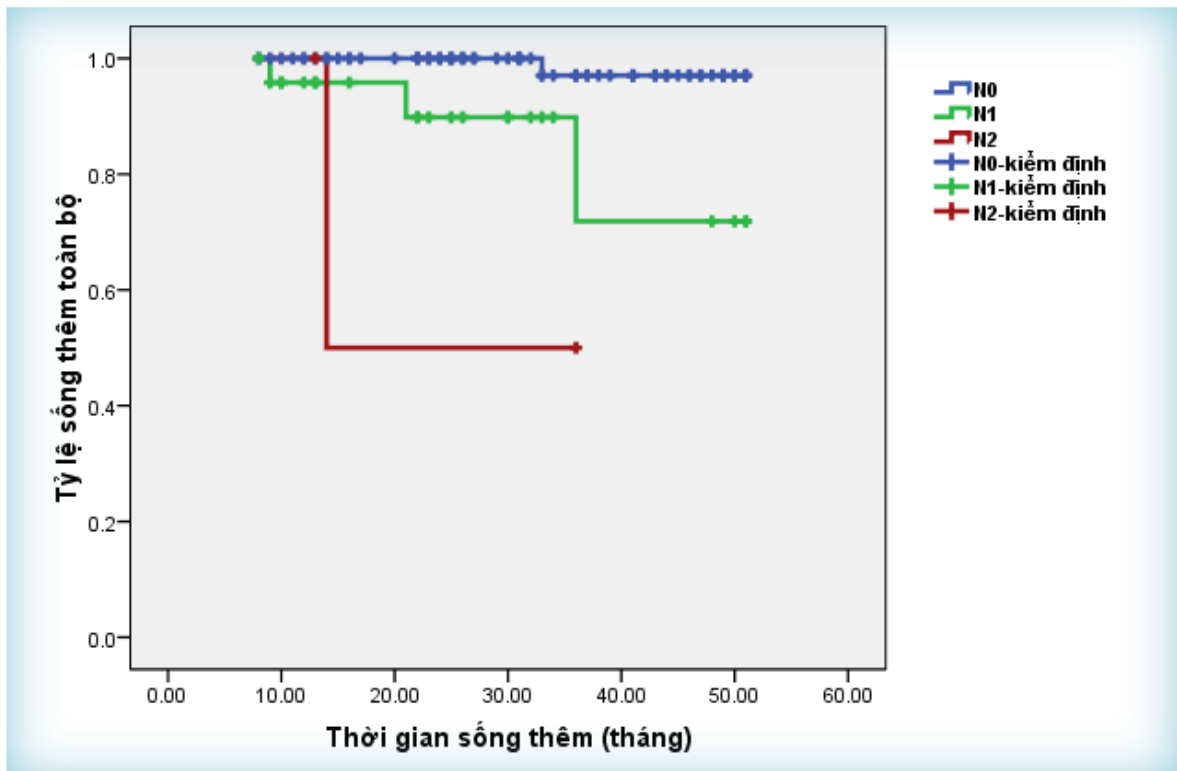
❖ *Sống thêm theo phân loại hạch vùng (N) của AJCC 2010*

Bảng 3.39. Sống thêm theo phân loại hạch vùng (N) của AJCC 2010

Phân loại hạch	Bệnh nhân	Tỷ lệ sống 3 năm (%)	Sống trung bình (tháng)	Khoảng tin cậy 95%
pN0	77	97,1	50,5 ± 0,5	49,4 - 51,5
pN1	25	71,9	44,7 ± 3,3	38,4 - 51,1
pN2	3	50,0	25,0 ± 7,8	9,8 - 40,2
$p=0,001$				

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của các nhóm bệnh nhân có phân loại hạch vùng pN0, pN1, pN2 giảm dần lần lượt tương ứng là 97,1%; 71,9% và 50,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$.



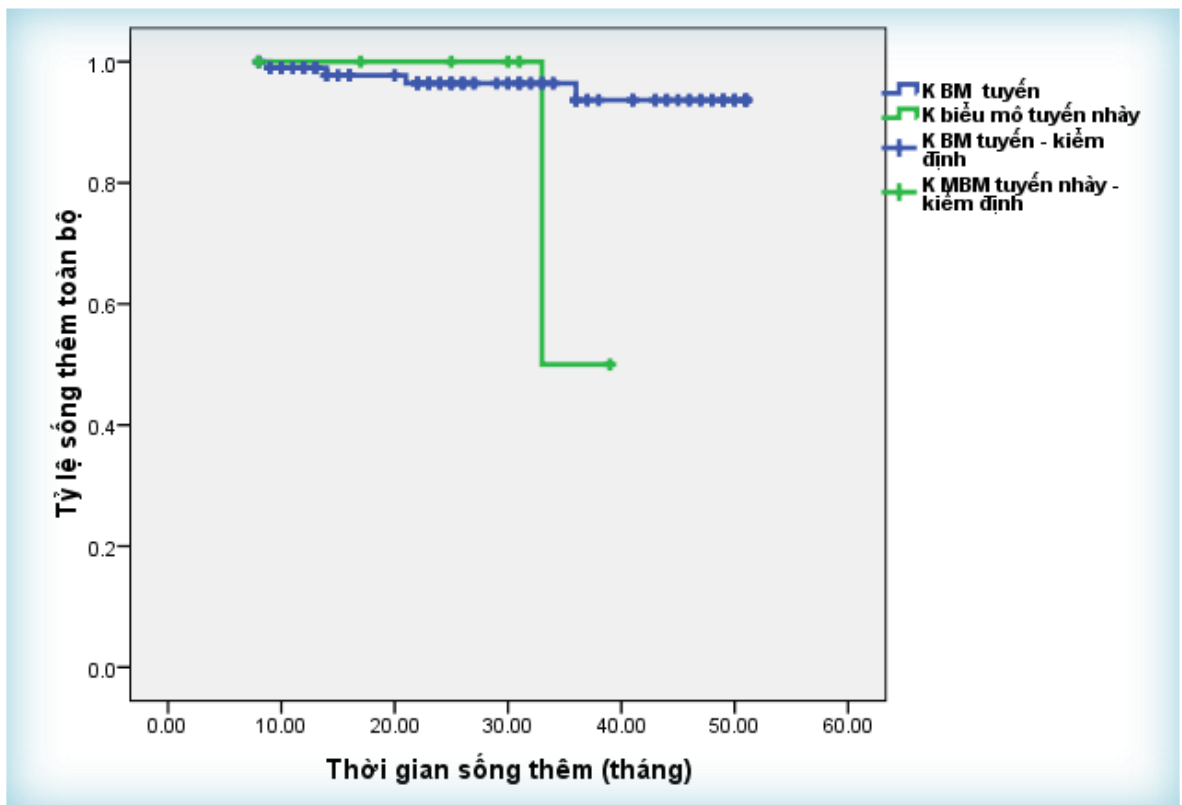
Biểu đồ 3.8: Sống thêm theo phân loại hạch vùng

❖ *Sống thêm theo loại mô học**Bảng 3.40. Sống thêm theo loại mô học*

Loại mô học	Bệnh nhân	Tỷ lệ sống 3 năm (%)	Sống trung bình (tháng)	CI 95%
UT biểu mô tuyến	98	93,7	49,3 ± 0,8	47,7 - 50,9
UT biểu mô tuyến nhày	7	50,0	36,0 ± 2,1	31,8 - 40,2
<i>p=0,142</i>				

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến (93,7%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến nhày (50,0%). Sự khác biệt không ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

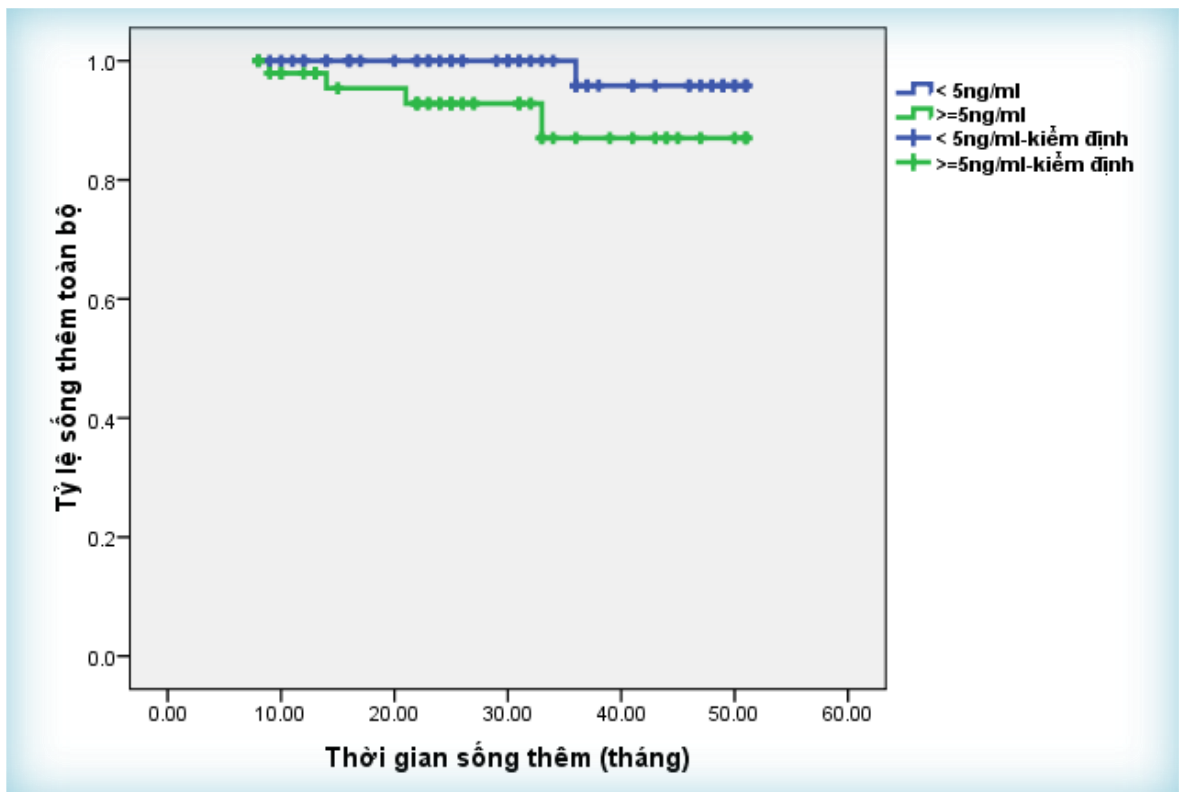
*Biểu đồ 3.9: Sống thêm theo loại mô học*

❖ *Sống thêm theo CEA trước mổ**Bảng 3.41. Sống thêm theo CEA trước mổ*

CEA trước mổ	Bệnh nhân	Tỷ lệ sống 3 năm (%)	Sống trung bình (tháng)	CI 95%
< 5 ng/ml	55	95,8	50,4 ± 0,6	49,2 - 51,6
≥ 5 ng/ml	50	87,0	47,4 ± 1,7	44,0 - 50,8
<i>p=0,083</i>				

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân nồng độ CEA trước mổ <5 ng/ml (95,8%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân nồng độ CEA trước mổ ≥5 ng/ml (87,0%). Sự khác biệt không ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

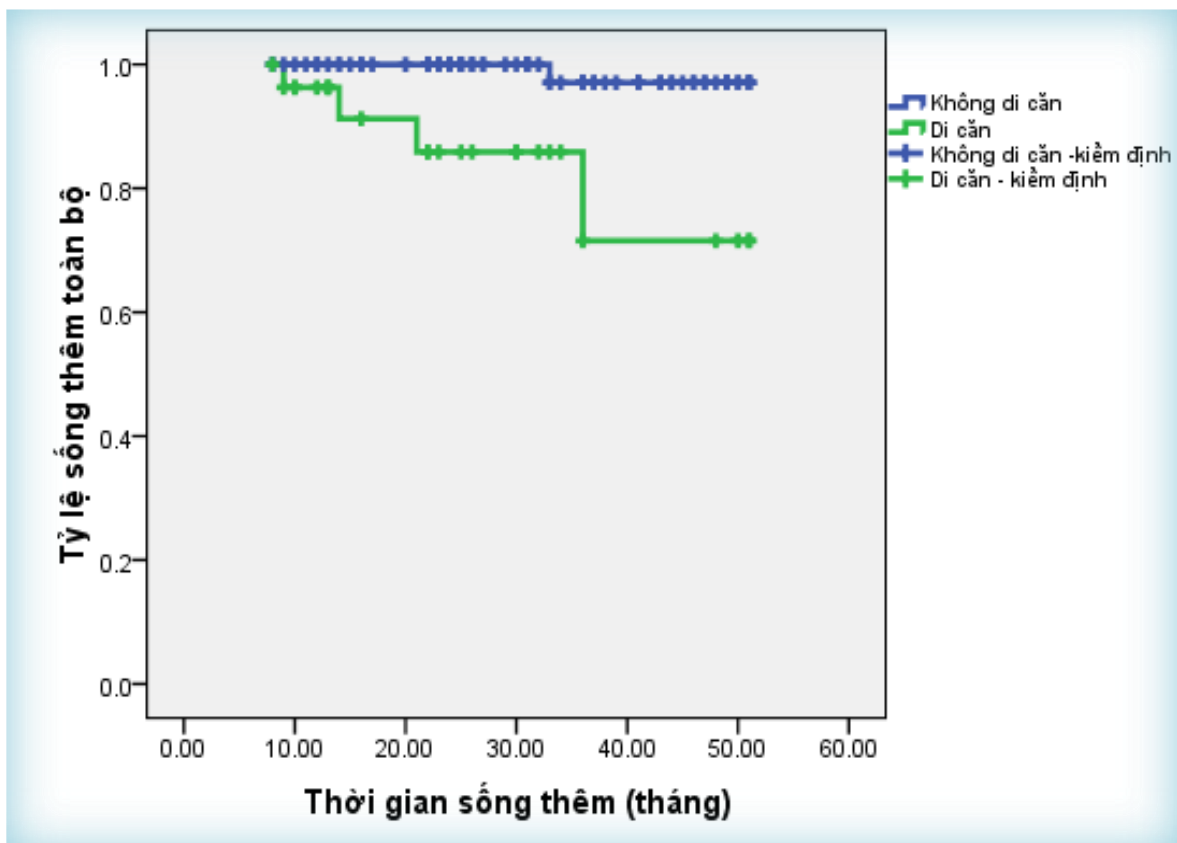
*Biểu đồ 3.10: Sống thêm theo CEA trước mổ*

❖ *Sống thêm theo giai đoạn bệnh**Bảng 3.42. Sống thêm theo giai đoạn bệnh*

Giai đoạn bệnh	Bệnh nhân	Tỷ lệ sống 3 năm (%)	Sống trung bình (tháng)	CI 95%
Giai đoạn I-II	77	97,1	50,5 ± 0,5	49,4 - 51,5
Giai đoạn III	28	71,6	43,8 ± 3,2	37,5 - 50,1
<i>p=0,001</i>				

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân giai đoạn I-II (97,1%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân giai đoạn III (71,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

*Biểu đồ 3.11: Sống thêm theo giai đoạn bệnh*

❖ *Phân tích hồi quy đa biến giữa sống thêm với một số yếu tố liên quan*

Bảng 3.43. Phân tích hồi quy đa biến giữa sống thêm với một số yếu tố liên quan

Các yếu tố		OR	CI 95%	p
Kích thước u	< 3/4 chu vi	21,3	1,19-381,4	0,037
	≥ 3/4 chu vi			
Mức độ xâm lấn u	Chưa qua thanh mạc	5,87	0,47-72,2	0,168
	Qua thanh mạc			
Loại mô học	K biểu mô tuyến	2,54	0,00-5,54	0,943
	K biểu mô tuyến nhày			
CEA trước mổ	< 5ng/ml	3,05	0,31-29,9	0,337
	≥ 5 ng/ml			

Nhận xét:

- Sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có u chiếm < 3/4 chu vi cao gấp 21,3 lần so với nhóm bệnh nhân có u chiếm ≥ 3/4 chu vi. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Sống 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân: u chưa xâm lấn qua thanh mạc, ung thư biểu mô tuyến, nồng độ CEA < 5ng/ml lần lượt cao gấp 5,87; 2,54; 3,05 lần so với nhóm bệnh nhân u xâm lấn qua thanh mạc, ung thư biểu mô tuyến nhày, nồng độ CEA ≥ 5 ng/ml. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi và giới:

Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi cho thấy: tuổi mắc bệnh trung bình là $58,6 \pm 10$. Trong đó, nhóm bệnh nhân di căn hạch có độ tuổi mắc bệnh trung bình là $58,5 \pm 10$. Số bệnh nhân trẻ ≤ 40 tuổi là 4/116 chiếm 3,5%, đặc biệt ≤ 30 tuổi có 3/116 bệnh nhân chiếm 2,6% (xem Bảng 3.1). Tuổi mắc bệnh trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu khác. Theo Li Q. và cộng sự (cs) nghiên cứu 2256 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III trong khoảng thời gian 10 năm, độ tuổi mắc bệnh trung bình là 58. Manilich E.A. và cs nghiên cứu 2430 bệnh nhân UTTT được phẫu thuật triệt căn, trong khoảng thời gian từ năm 1969 đến năm 2007, tuổi mắc bệnh trung bình là $61,9 \pm 13,1$ [9]. Trong một số nghiên cứu khác, Priolli D.G. và cs, tuổi mắc bệnh trung bình là 58 (25-83 tuổi) [11]; Peng J. và cs là 55,3 [108].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mắc bệnh trung bình thấp hơn với một số nghiên cứu. Ahmed S. và cs nghiên cứu 1109 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IV trong thời gian từ năm 1992 đến năm 2010 cho thấy tuổi trung bình là 70 (22-98 tuổi) [109]. Huang B. và cs nghiên cứu 12036 bệnh nhân UTTT, tuổi mắc bệnh trung bình là 69 [110]. Rosenberg R.R. và cs nghiên cứu 3026 bệnh nhân UTĐTT, tuổi trung bình là 65 (từ 15-93 tuổi) [111]. Kết quả một số nghiên cứu khác như: Dekker J.W.T. và cs, tuổi mắc bệnh trung bình là 63 (26-92 tuổi) [112]; Leung A.M. và cs là 68,2 (41-86 tuổi) [113]; Iachetta F. và cs là 70,6 (34-95 tuổi) [114]; Leonard D. và cs là $65,6 \pm 12,8$ [115]; Langner C. và cs là 68,5 [116]; Nazato D.M. và cs là $67,8 \pm 9,7$ (37-84 tuổi) [117]; Ashktorab H. và cs là 63 [118].

Tuy nhiên, tuổi mắc bệnh trung bình trong nghiên cứu này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Madbouly K.M. Các tác giả nghiên cứu trên 115 bệnh nhân UTĐT từ năm 2006 đến năm 2010 cho thấy, tuổi mắc bệnh trung bình chỉ là 49,8 (31-68 tuổi) [119].

Khoảng tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất của nghiên cứu của chúng tôi là 51-70, chiếm tỷ lệ 75,0%. Trong đó, nhóm bệnh nhân di căn hạch khoảng tuổi mắc bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất là 51-60 (44,4%) có xu hướng trẻ hơn so với nhóm bệnh nhân không di căn hạch là 61-70 (38,8%). Khoảng tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu khác. Theo Hội ung thư quốc gia Hoa Kỳ báo cáo năm 2010, UTĐT thường mắc sau 40 tuổi và tăng lên nhiều nhất ở những năm 50-70 của đời người. Theo Elferink M.A.G. và cs, khoảng tuổi thường mắc bệnh UTĐT là 50-69 chiếm tỷ lệ cao nhất (52%). Trong một số nghiên cứu gần đây cho thấy, tuổi và giới là 2 yếu tố tiên lượng trong bệnh UTĐT. Tuổi mắc bệnh càng trẻ tiên lượng càng xấu, bệnh nhân nam tiên lượng phẫu thuật khó khăn hơn bệnh nhân nữ do cấu trúc giải phẫu khung chậu hẹp hơn... [8].

Về giới, trong nghiên cứu của chúng tôi có 116 bệnh nhân; nam giới là 43 (37,1%), nữ giới là 73 (62,9%). Trong đó, nhóm bệnh nhân di căn hạch, nam giới chiếm 41,7%, nữ giới chiếm 58,3%. Tỷ lệ nam giới trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Nazato D.M. và cs theo đó nam giới chiếm tỷ lệ 38,3%, nữ giới chiếm tỷ lệ 61,7% [117]. Tuy nhiên khi so sánh với nhiều nghiên cứu nói chung về UTĐT, tỷ lệ nam giới trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Kết quả nghiên cứu của Manilich E.A. và cs cho thấy nam giới chiếm tỷ lệ là 64,1%, nữ giới là 35,9% [9]. Rosenberg R. và cs nghiên cứu 3026 bệnh nhân UTĐT trong một khoảng thời gian 25 năm (1982-2006) cho thấy: nam giới là 1740 (57,5%), nữ giới là 1286 (42,5%) [111]. Nghiên cứu của Elferink M.A.G. và cs cho thấy: nhóm bệnh nhân di

căn hạch: nam giới chiếm 58%, nữ giới chiếm 42%; nhóm bệnh nhân không di căn hạch: nam giới chiếm 61%, nữ giới chiếm 39% [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam giới thấp hơn nữ giới, khác biệt với các nghiên cứu khác, có thể do tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu của chúng tôi không phải là các bệnh nhân UTTT nói chung, không chọn lọc theo tuổi, giới mà lựa chọn theo tiêu chuẩn riêng đó là bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn, cắt trực tràng và mạc treo theo tiêu chuẩn. Tuy nhiên cần có nghiên cứu phân tích sâu hơn về yếu tố nêu trên, liệu có phải do tỷ lệ bệnh nhân nữ được phát hiện, chẩn đoán sớm, có thể phẫu thuật triệt căn, vét hạch nhiều hơn bệnh nhân nam?...

4.2. Đặc điểm di căn hạch và một số yếu tố nguy cơ

4.2.1. Đặc điểm di căn hạch qua lâm sàng, cận lâm sàng

4.2.1.1. Thời gian mắc bệnh

Trên 50% bệnh nhân có thời gian mắc bệnh từ 3 tháng trở lên. Đặc biệt có 33,3% bệnh nhân có di căn hạch có thời gian mắc bệnh trên 6 tháng.

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Jullumstro E. và cs, thời gian mắc bệnh trên 6 tháng của nhóm bệnh nhân UTTT trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ 38% (giai đoạn 1980-2004) và 36,1% (năm 2004) [120]. Theo Turkiewicz D. và cs, thời gian mắc bệnh dao động từ 1 ngày đến 72 tháng, thời gian trung bình 4 tháng, 82% bệnh nhân có triệu chứng trong vòng 12 tháng. Như vậy có tỷ lệ cao bệnh nhân mà khoảng thời gian từ khi phát hiện triệu chứng đầu tiên đến khi được chẩn đoán là ung thư trực tràng là khá dài [70]. Theo Young C.J. và cs nghiên cứu 100 bệnh nhân UTĐTT cho thấy có 34 bệnh nhân có một sự chậm trễ trong chẩn đoán xác định bệnh. Trong đó, 18 (53%) bệnh nhân chậm trễ là do lý do bệnh nhân, 13 (38%) bệnh nhân chậm trễ là do chậm trễ trong chẩn đoán của bác sĩ và 3 (9%) bệnh nhân đó là do cả hai [121].

Kết quả trên cho thấy, nhiều bệnh nhân còn chưa quan tâm đến các rối loạn chức năng trong cơ thể, chưa có những kiến thức cơ bản về bệnh hoặc do chất lượng khám, chữa bệnh ở tuyến cơ sở còn nhiều hạn chế làm chậm trễ trong chẩn đoán. Đây cũng là lý do khiến bệnh nhân vào viện đã ở giai đoạn muộn, làm ảnh hưởng rất nhiều đến kết quả điều trị. Do vậy cần có thêm nghiên cứu sâu về vấn đề nêu trên, qua đó xem xét có chương trình truyền thông, tăng cường phổ biến kiến thức về bệnh cho người dân, nâng cao trình độ của thầy thuốc tuyến cơ sở... giúp phát hiện bệnh sớm, nâng cao hiệu quả điều trị bệnh.

4.2.1.2. Triệu chứng cơ năng

Triệu chứng cơ năng cho thấy: bốn triệu chứng thường gặp nhất là: đi ngoài phân có máu (93,1%), đi ngoài phân có nhày (81,9%), thay đổi thói quen đại tiện (75,9%), đi ngoài ngày nhiều lần (70,7%). Trong đó, đối với nhóm bệnh nhân có di căn hạch, các triệu chứng thường gặp nhất là: đi ngoài phân có máu: 91,7%; đi ngoài khó: 86,1%; biến đổi khuôn phân: 86,1%; thay đổi thói quen đại tiện: 83,3% (xem Bảng 3.4). Một điều đáng lưu ý là có 9 bệnh nhân (7,8%) trong nghiên cứu của chúng tôi có dấu hiệu đi ngoài ra máu bị bỏ sót do bệnh nhân hoặc bác sỹ tuyến cơ sở chẩn đoán và điều trị nhầm là bệnh trĩ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu đã thực hiện trước đây. Theo Mai Đình Điều, ỉa máu tươi, đau bụng và đại tiện phân nhày máu mũi là 3 triệu chứng cơ năng thường gặp nhất của bệnh nhân ung thư trực tràng, với tỷ lệ theo thứ tự là 79,5%, 63% và 56,2% [72]. Theo Tổ chức Ung thư Hoa Kỳ (American Cancer Society) các triệu chứng thường gặp bao gồm: đi ngoài phân có máu, thay đổi thói quen đại tiện, biến đổi khuôn phân, cảm giác đi ngoài không hết phân [67]. Nghiên cứu của Stapley S. cho thấy các triệu chứng thường gặp là: chảy máu (39%), đau bụng (38%), đi ngoài phân lỏng (32%), táo bón (23%) [68]. Dozois E.J.

và cs nghiên cứu trên 1025 bệnh nhân UTĐTT; 886 (86%) bệnh nhân có triệu chứng ở thời điểm chẩn đoán; các triệu chứng thường gặp là: chảy máu trực tràng (51%), đau bụng (32%), thay đổi thói quen đại tiện (18%) [122]. Theo O'Connell J.B. và cs, hai triệu chứng phổ biến nhất trong UTĐTT là chảy máu trực tràng (46%) và đau bụng (55%) [123]. Theo Turkiewicz D. và cs, sự thay đổi trong thói quen của ruột và chảy máu trực tràng là triệu chứng phổ biến của UTĐTT [70]. Theo Ewing M. và cs, năm triệu chứng có liên quan với UTĐTT trước khi chẩn đoán là: chảy máu, thiếu máu, thay đổi trong thói quen đại tiện, đau bụng và giảm cân [71]. Nghiên cứu cho thấy chảy máu kết hợp với một trong hai triệu chứng của thay đổi thói quen đại tiện (ỉa phân lỏng, táo bón) hoặc đau bụng là yếu tố dự báo mạnh mẽ nhất của UTĐTT.

Qua kết quả nghiên cứu trên và khuyến cáo của nhiều y văn cho thấy: khi có các triệu chứng đi ngoài phân có nhày máu, thay đổi thói quen đại tiện, đi ngoài ngày nhiều lần, đặc biệt là dấu hiệu đi ngoài ra máu cần lưu ý khám, xét nghiệm để có chẩn đoán xác định, tránh bỏ sót bệnh.

4.2.1.3. Xét nghiệm CEA trước mổ

Xét nghiệm CEA trước mổ cho thấy: tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ CEA ≥ 5 ng/ml chiếm tỷ lệ 46,6%, thấp hơn so với nồng độ CEA < 5 ng/ml là 53,4%. Tuy nhiên khi so sánh nhóm bệnh nhân di căn hạch và không di căn hạch cho thấy, nồng độ CEA > 5 ng/ml của nhóm bệnh nhân di căn hạch (55,6%) cao hơn nhóm bệnh nhân không di căn hạch (42,5%) (xem Bảng 3.7). Kết quả của nhiều nghiên cứu khác nhau cho thấy sự tương đồng với kết quả của chúng tôi. Carpelan-Holmström M. và cs nghiên cứu trên 259 bệnh nhân UTĐTT cho thấy, bệnh nhân có nồng độ CEA trước mổ > 5 ng/ml là 112 chiếm tỷ lệ 43,2%, bệnh nhân nồng độ CEA trước mổ ≤ 5 ng/ml là 147 chiếm tỷ lệ 56,8% [124]. Theo Chen C.C. và cs, nồng độ CEA trung bình/1 bệnh nhân là 11,5 ng/ml, tỷ lệ bệnh nhân nồng độ CEA trước mổ > 5 ng/ml là 42,3%

[125]. Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tỷ lệ nồng độ CEA ≥ 5 ng/ml tương đương: Louhimo J. và cs là 44% [124]; Zhong W. và cs là 48,0% [126].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên 1/2 bệnh nhân di căn hạch có nồng độ CEA > 5 ng/ml. Các nghiên cứu về xét nghiệm CEA huyết thanh cho thấy, nó có nhiều lợi ích trong chẩn đoán, điều trị UTĐTT. Đối với điều trị, CEA có giá trị đánh giá hiệu quả điều trị; bệnh điều trị có kết quả, CEA huyết thanh sẽ trở lại bình thường sau sáu tuần [9]. Đặc biệt, ứng dụng lớn nhất của CEA là để theo dõi tái phát, di căn sau điều trị, khi nó tăng cao là biểu hiện bệnh tái phát hoặc di căn [46],[85].

4.2.1.4. *Thăm và soi trực tràng*

- *Vị trí u:*

Vị trí khối u so với rìa hậu môn là một tiêu chí quan trọng trong chỉ định phương pháp phẫu thuật đối với UTĐT. Thăm trực tràng kết hợp soi đại trực tràng ở tất cả các bệnh nhân phát hiện những khối ung thư ở những vị trí khác nhau, đo kích thước từ rìa hậu môn đến khối u là cách thông dụng và hiệu quả nhất trong đánh giá tình trạng bệnh lý ban đầu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư trực tràng thấp chiếm tỷ lệ cao nhất (42,2%), tiếp theo là ung thư trực tràng trung bình (36,2%), ung thư trực tràng cao chiếm tỷ lệ thấp nhất (21,6%). Tuy nhiên khi xem xét riêng nhóm bệnh nhân di căn hạch, ung thư trực tràng trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất (55,6%).

Ung thư trực tràng thấp chiếm tỷ lệ cao nhất cũng được một số nghiên cứu trong và ngoài nước ghi nhận. Theo Mai Đình Điều, ung thư trực tràng thấp chiếm tỷ lệ là 43,8%, ung thư trực tràng trung bình là 40,4% và ung thư trực tràng cao là 15,8% [72]. Theo Leonard D. và cs, ung thư trực tràng thấp chiếm tỷ lệ cao nhất (49,6%), tiếp theo là ung thư trực tràng trung bình (26,6%) và ung thư trực tràng cao (23,8%) [115]. Bhangu A. và cộng sự nghiên cứu 340 bệnh nhân UTĐT đầy đủ thông tin, có 203 bệnh nhân ung thư trực tràng thấp chiếm tỷ lệ 59,7% [127].

- Tính chất di động của u

U di động chiếm tỷ lệ 49,1%, u cố định chiếm tỷ lệ 14,7% và không rõ tính chất di động (*UTTT cao và một số UTTT trung bình thăm trực tràng không sờ thấy u*) chiếm tỷ lệ 36,2%. So sánh hai nhóm bệnh nhân di căn hạch và không di căn hạch, nhóm bệnh nhân có di căn hạch có tỷ lệ u cố định (19,4%) cao hơn nhóm bệnh nhân không di căn hạch (12,5%).

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu khác. Williams N.S. và cs nghiên cứu đối tượng bệnh nhân là UTTT thấp cho thấy, bệnh nhân có u di động chiếm tỷ lệ 51%, u cố định chiếm tỷ lệ 49%. Trong nhóm u cố định, 11,1% cố định bởi viêm, 37,8% cố định bởi khối u ác tính xâm lấn ở các mức độ khác nhau tới các cơ quan (tử cung, tuyến tiền liệt, xương cùng hoặc thành bên xương chậu) [128]. Quirke P. và cs nghiên cứu bệnh nhân UTTT; kiểm tra các mẫu bệnh phẩm trực tràng có khối u bằng cách cắt ngang cho thấy có 27% bệnh nhân khối u đã xâm lấn đến vùng tiểu khung. Tác giả cho rằng, trong ung thư trực tràng, tái phát tại chỗ chủ yếu là do xâm lấn của khối u mà trước đó đánh giá thấp. Kích thước khối u so với chu vi lòng trực tràng là một yếu tố tiên lượng. Nếu khối u càng lan rộng theo chu vi lòng trực tràng thì khả năng phẫu thuật triệt để càng kém [129].

Ngoài ra, thăm và soi trực tràng kết hợp với xét nghiệm giải phẫu bệnh cho phép xác định hình thái u, kích thước khối u so với chu vi trực tràng.

4.2.1.5. Xét nghiệm giải phẫu bệnh

- Hình thái u

Bệnh nhân có hình thái u thể sùi chiếm tỷ lệ 44,8%, thể sùi loét chiếm tỷ lệ 54,3% và thể loét 0,9%. Xem xét riêng hai nhóm di căn hạch và không di căn hạch cho thấy: tỷ lệ u thể sùi loét của nhóm bệnh nhân có di căn hạch (66,7%) cao hơn nhóm bệnh nhân không di căn hạch (48,8%).

Nguyễn Văn Hiếu nghiên cứu trên 205 bệnh nhân UT TT tại Bệnh viện K cho thấy thể sùi chiếm tỷ lệ là 85,9%, thể loét là 7,8%, thể thâm nhiễm là 1,9% và thể dưới niêm mạc là 4,4% [130]. Nghiên cứu của Võ Tấn Long trên nhóm bệnh nhân UT TT tại Bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy thể sùi chiếm tỷ lệ là 72,7%. Theo Mai Đình Điều, bệnh nhân có hình thái u thể sùi chiếm tỷ lệ là 92,5%, thể loét là 3,4% và thể thâm nhiễm là 4,1% [72]. Nghiên cứu của Nguyễn Minh An và cs cho thấy, bệnh nhân có hình thái u thể sùi chiếm tỷ lệ là 36,6%, thể sùi loét là 28%, thể loét là 29,3% và thể thâm nhiễm là 6,1% [131].

Từ các kết quả trên có thể khẳng định, thể sùi có hoặc không kết hợp loét bề mặt khối u là hình thái u phổ biến nhất ở các bệnh nhân UT TT.

- Kích thước u

Kích thước u cho thấy: tỷ lệ bệnh nhân có khối u chiếm $\geq 1/2$ chu vi chiếm 56,9%, cao hơn bệnh nhân có khối u chiếm $< 1/2$ chu vi trực tràng là 43,1% (Bảng 3.11). Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu khác. Theo Mai Đình Điều, tỷ lệ bệnh nhân có khối u chiếm $\geq 1/2$ vi trực tràng là 67,1%, tỷ lệ bệnh nhân có khối u chiếm $< 1/2$ chu vi trực tràng là 32,9% [72]. Theo Phạm Văn Bình có tới 98,5% khối u chiếm $\geq 1/2$ đến toàn bộ chu vi trực tràng [4]. Qua kết quả trên cho thấy, phần nhiều bệnh nhân đến khám ở giai đoạn khối u đã phát triển lớn, chiếm phần lớn chu vi của trực tràng.

Phân tích riêng hai nhóm bệnh nhân di căn hạch và không di căn hạch cho thấy có sự khác biệt về kích thước khối u. Nhóm bệnh nhân có di căn hạch: bệnh nhân có khối u chiếm $\geq 1/2$ vi trực tràng chiếm tỷ lệ (72,2%) cao hơn bệnh nhân có khối u chiếm $< 1/2$ chu vi trực tràng (27,8%). Trong khi, nhóm bệnh nhân không di căn hạch: bệnh nhân có khối u chiếm $\geq 1/2$ vi trực tràng chiếm tỷ lệ (50%) tương đương bệnh nhân có khối u chiếm $< 1/2$ chu vi trực tràng (50%). Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của

Elferink M.A.G. và cs, nhóm bệnh nhân có di căn hạch: bệnh nhân u có kích thước trên 1/2 chu vi chiếm tỷ lệ (77%) cao hơn nhóm bệnh nhân có kích thước dưới 1/2 chu vi (23%); nhóm bệnh nhân không di căn hạch: bệnh nhân u có kích thước trên 1/2 chu vi chiếm tỷ lệ (47%) tương đương bệnh nhân có kích thước dưới 1/2 chu vi (53%) [8]. Kết quả trên cho thấy, bệnh nhân có kích thước khối u trên 1/2 chu vi có tỷ lệ di căn hạch cao hơn nhóm bệnh nhân có kích thước khối u dưới 1/2 chu vi trực tràng.

- Loại mô học

Loại mô học cho thấy: phần lớn bệnh nhân có loại mô học là ung thư biểu mô tuyến (93,1%), chiếm tỷ lệ nhỏ là ung thư biểu mô tuyến nhày (6,9%) (xem Bảng 3.12). Ung thư biểu mô tuyến nhày và ung thư biểu mô tế bào nhẵn có xu hướng xảy ra ở bệnh nhân trẻ, có di căn hạch vùng và có nguy cơ tái phát cao hơn và tiên lượng xấu hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các dữ liệu của các nghiên cứu khác (ung thư biểu mô tuyến chiếm từ 84% đến 96%). Theo Đặng Trần Tiến ung thư biểu mô chiếm 97%. Trong đó, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (84%), ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm tỷ lệ thấp (8,5%), ung thư biểu mô tuyến không biệt hoá và ung thư hỗn hợp hiếm gặp (tương ứng lần lượt là 1,5% và 3%) [132]. Theo Shen S.S. và cs, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ 84,6%, ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm tỷ lệ 15,4% [133]. Iachetta F. và cs nghiên cứu trên 657 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IIA cho thấy, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ 92% và ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm tỷ lệ 8% [114]. Langner C. và cs nghiên cứu 381 (lấy ngẫu nhiên khoảng 5% từ 7909) bệnh nhân UTĐTT, ung thư biểu mô tuyến là 330 (87%), ung thư biểu mô tuyến nhày là 44 (12%) [116]. Huang B. và cs nghiên cứu 12036 bệnh nhân UTTT, ung thư biểu mô tuyến (91,9%), ung thư biểu mô tuyến nhày (7,8%) và ung thư biểu mô tế bào nhẵn (0,3%)

[110]. Chew M.H. và cs nghiên cứu 2764 bệnh nhân UTĐTT trong khoảng thời gian 1999-2005, ung thư biểu mô tuyến là 2567 bệnh nhân (92,9%), ung thư biểu mô tuyến nhày là 167 bệnh nhân (6,0%) và ung thư biểu mô tế bào nhẵn là 30 bệnh nhân (1,1%) [134]. Theo Ponz de Leon M. và cs, hầu hết các khối u là loại ung thư biểu mô tuyến (96%); một số trường hợp khối u là loại ung thư biểu mô tuyến nhày; hiếm gặp khối u là loại ung thư biểu mô tế bào nhẵn, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô không biệt hóa và ung thư biểu mô tủy [34].

- Độ mô học

Phân loại mô học cho thấy: phần lớn (84,5%) là biệt hóa vừa, chỉ có tỷ lệ nhỏ (13,8%) là biệt hóa cao và biệt hóa kém (1,7%) (Bảng 3.13). Ung thư trực tràng dạng tế bào biệt hóa kém có tiên lượng xấu nhất, do tính chất xâm lấn và di căn nhanh, kém đáp ứng với hóa trị [41],[43],[44].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác. Iachetta F. và cs nghiên cứu 657 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IIA cho thấy, tỷ lệ biệt hóa cao, biệt hóa vừa, biệt hóa kém tương ứng lần lượt là 9%, 74%, 17% [114]. Huang B. và cs nghiên cứu 12036 bệnh nhân UTĐTT, biệt hóa cao và biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ 86,6%, biệt hóa kém là 13,4% [110]. Jass J.R. và cs nghiên cứu 447 bệnh nhân UTĐTT được phẫu thuật cho thấy, biệt hóa cao chiếm tỷ lệ 17%, biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ 68% và biệt hóa kém chiếm tỷ lệ 15% [135]. Theo Shen S.S. và cs, tỷ lệ biệt hóa cao là 8,3%, biệt hóa vừa là 74,9% và biệt hóa kém là 16,8% [133].

Phân tích nhóm bệnh nhân di căn hạch: phần lớn (83,3%) là biệt hóa vừa, chỉ có tỷ lệ nhỏ (11,1%) là biệt hóa cao và biệt hóa kém (5,6%). Đối với nhóm bệnh nhân không di căn hạch: phần lớn (85,0%) là biệt hóa vừa, chỉ có tỷ lệ nhỏ (15,0%) là biệt hóa cao và không có bệnh nhân biệt hóa kém. Như vậy có sự khác biệt về mức độ biệt hóa kém giữa hai nhóm bệnh nhân di căn

hạch và không di căn hạch; nhóm bệnh nhân di căn hạch tỷ lệ biệt hóa kém là 5,6%, trong khi nhóm bệnh nhân không di căn hạch không có bệnh nhân có mức độ biệt hóa kém. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của Elferink M.A.G. và cs, nhóm bệnh nhân di căn hạch, tỷ lệ bệnh nhân có độ mô học biệt hóa kém là 19%; nhóm bệnh nhân không di căn hạch, tỷ lệ bệnh nhân có độ mô học biệt hóa kém chỉ là 10% [8].

- *Xâm lấn u (theo AJCC 2010)*

Xâm lấn u cho thấy: chiếm tỷ lệ nhiều nhất là pT4 (48,2%), tiếp theo là pT3 (28,5%) và pT2 (20,7%), chiếm tỷ lệ nhỏ là pT1 (2,6%). Trong đó, nhóm bệnh nhân có di căn hạch: khối u xâm lấn qua thanh mạc (T4) chiếm tới 63,9%; tiếp theo là T3: 27,8%; T2: 8,3%; không có trường hợp nào là pT1. Như vậy, trên 3/4 bệnh nhân có khối u phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn, khối u đã xâm lấn qua lớp cơ tới sát thanh mạc, hoặc xâm thâm nhiễm bề mặt thanh mạc, xâm lấn vào tổ chức xung quanh trực tràng (xem Bảng 3.14).

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả các nghiên cứu khác. Theo Priolli D.G. và cs, nhóm bệnh nhân có mức độ xâm lấn u T1 chiếm tỷ lệ 4,4%, T2 chiếm tỷ lệ 10,6%, T3 chiếm tỷ lệ 56,6% và T4 chiếm tỷ lệ 28,3% [11]. Theo Park Y.H. và cs, phần lớn là T3 (69,4%), tiếp theo là T4 (18,3%), chiếm tỷ lệ nhỏ là T1 (3,8%) và T2 (8,6%) [136]. Theo Peng J. và cs, bệnh nhân có mức độ xâm lấn u T1 chiếm tỷ lệ 1,9%, T2 chiếm tỷ lệ 18,6%, T3 chiếm tỷ lệ 39,6% và T4 chiếm tỷ lệ 39,9% [108]. Jiang K. và cs nghiên cứu 288 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III được phẫu thuật, tỷ lệ bệnh nhân có khối u phân giai đoạn T1, T2, T3 và T4 tương ứng lần lượt là 0,7%, 4,9%, 70,1% và 24,3% [137]. Ahmed S. và cs nghiên cứu đối với 1109 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IV, tỷ lệ bệnh nhân T3 và T4 là 96% [109].

Khi xem xét riêng khối u có mức độ xâm lấn T4 cho thấy: nhóm bệnh nhân di căn hạch có tỷ lệ u T4 (63,9%) cao hơn nhóm bệnh nhân không di

căn hạch (41,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Như vậy, khối u xâm thâm nhiễm bề mặt thanh mạc hoặc xâm lấn vào tổ chức xung quanh trực tràng (T4) thì tăng nguy cơ di căn hạch vùng cao hơn so với khối u xâm chưa nhiễm bề mặt thanh mạc.

- Hạch vùng

Kết quả Bảng 3.15. cho thấy: trong tổng số 116 bệnh nhân nghiên cứu, có 36 bệnh nhân có di căn hạch chiếm tỷ lệ 31%; 80 bệnh nhân không di căn hạch chiếm tỷ lệ 69%. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu khác. Mammen J.M.V và cs nghiên cứu 5823 bệnh nhân UTĐTT cho thấy bệnh nhân có di căn hạch chiếm tỷ lệ 31% [6]. Lee và cs nghiên cứu 519 bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật, đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, trong khoảng thời gian 2001-2007, số bệnh nhân di căn hạch là 154 chiếm 29,7%; số bệnh nhân không di căn hạch là 365 chiếm 70,3%, ($p < 0,001$) [5]. Theo Astler V.B. và cs, tỷ lệ bệnh nhân có di căn hạch là 40%, không di căn hạch là 60% [7]. Elferink M.A.G. và cs nghiên cứu 11818 bệnh nhân UTĐT giai đoạn I-III trong khoảng thời gian 2000-2006 tại Hà Lan, số bệnh nhân di căn hạch là 4318 (36,5%), số bệnh nhân không di căn hạch là 7500 (63,5%) [8].

Về phân hạch vùng (theo phân giai đoạn TNM của AJCC 2010): tỷ lệ bệnh nhân có phân giai đoạn hạch vùng N0, N1 và N2 tương ứng lần lượt là 69%, 25,9% và 5,2%. Kết quả này phù hợp với các số liệu của một số nghiên cứu khác. Manilich E.A. và cs nghiên cứu 2430 bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật triệt căn, số bệnh nhân có phân giai đoạn hạch vùng N0 là 1530 chiếm tỷ lệ 63,0%, N1 là 612 chiếm tỷ lệ 25,2% và N2 là 288 chiếm tỷ lệ 11,8% [9]. Theo Zedan A. và cs, tỉ lệ bệnh nhân phân loại hạch vùng N0, N1, N2 tương ứng lần lượt là 57,4%, 31,7% và 10,9% [10]. Theo Priolli D.G. và cs, 55,8% bệnh nhân có phân loại hạch vùng là N0, 23,9% bệnh nhân có phân loại là N1

và 20,4% bệnh nhân có phân loại là N2 [11]. Theo Ince M. và cs, 58,5% được đánh giá là N0, 26,9% được đánh giá là N1 và 14,6% được đánh giá là N2 [12].

Tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với một số nghiên cứu khác. Li Q. và cs nghiên cứu 2256 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III, có 1296 (57,4%) bệnh nhân được đánh giá là N1 và 960 (42,6%) bệnh nhân được đánh giá là N2 [138]. Jiang K. và cs nghiên cứu 288 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III được phẫu thuật, tỷ lệ bệnh nhân có phân giai đoạn N1, N2 tương ứng lần lượt là 68,1%, 31,9% [137]. Madbouly K.M. và cs nghiên cứu 115 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III, tỷ lệ bệnh nhân có phân giai đoạn hạch vùng N1a, N1b, N1c, N2a, N2b tương ứng lần lượt là 31,3%, 34,8%, 0%, 16,6%, 18,3% [119]. Ahmed S. và cs nghiên cứu đối với 1109 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IV, tỷ lệ bệnh nhân di căn hạch là 82%. Trong đó, tỷ lệ N1 là 45,0% và N2 là 55,0% [109]. Tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với một số nghiên cứu nêu trên có lẽ là do nghiên cứu của chúng tôi bao gồm các bệnh nhân UTĐTT giai đoạn I-III (không có di căn xa), trong khi các nghiên cứu trên chỉ bao gồm các bệnh nhân ở giai đoạn muộn (giai đoạn III hoặc IV).

- Xét nghiệm hóa mô miễn dịch

Trong nghiên cứu này, 80 bệnh nhân mà hạch vùng được xét nghiệm vi thể thường quy không phát hiện thấy di căn ung thư được xét nghiệm phát hiện các vi di căn hạch bằng nhuộm hóa mô miễn dịch, chúng tôi tìm thấy 19/80 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 23,8% có tổn thương vi di căn của ung thư biểu mô trực tràng. Nếu tính số hạch có vi di căn trên số hạch đã được nhuộm thì tỷ lệ hạch dương tính với vi di căn là 32,6%. Như vậy, tổng số bệnh nhân di căn và vi di căn hạch là 55/116 (36 bệnh nhân di căn và 19 bệnh nhân vi di căn) chiếm tỷ lệ 47,4% so với toàn bộ nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Với tỷ lệ 23,8% các trường hợp UTĐT có hạch vi di căn trên tổng số các trường hợp được coi là hạch không di căn (trên nhuộm HE), kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới đã công bố trong thời gian gần đây. Trong một nghiên cứu của Bilchik và cs (2007) về vi di căn UTĐT dựa trên phát hiện có 25% trường hợp UTĐT giai đoạn II tái phát sau phẫu thuật mà không phát hiện thấy di căn hạch qua nhuộm HE. Tác giả đã tiến hành nhuộm HMMD các hạch không di căn trên nhuộm HE và phát hiện được 29,6% các trường hợp có vi di căn [20]. Có thể coi đây là đánh giá tiềm năng đầu tiên về ảnh hưởng của vi di căn tới tiên lượng của ung thư đại trực tràng. Những kết quả nghiên cứu đã chỉ ra rằng vi di căn có thể liên quan với lâm sàng trong UTĐT và có thể cải thiện việc lựa chọn bệnh nhân hóa trị liệu hỗ trợ. Những bệnh nhân âm tính khi nhuộm HMMD hay giải trình tự có thể được chữa trị bằng phẫu thuật đơn thuần [20]. Trong một phân tích gộp từ rất nhiều nghiên cứu với tổng số 4087 bệnh nhân UTĐT, Rahbari N.N. và cs (2012) thấy rằng, bằng cách sử dụng kỹ thuật như hóa mô miễn dịch hoặc RT-PCR, các nghiên cứu phát hiện thấy các tế bào u đơn độc trong các hạch vùng là từ 25% đến 50% trường hợp mà khi phân tích trên các tiêu bản nhuộm HE cho kết quả âm tính [139]. Trong một nghiên cứu khác vừa công bố gần đây của Yamamoto H. và cs (2016) với 419 trường hợp UTĐT đã được đăng ký trước mổ, trong số đó có 315 các trường hợp bệnh giai đoạn II và sinh thiết hạch không thấy di căn. Sau đó, 304 trường hợp UTĐT được phân tích về CEA mRNA trong các hạch. Tiên lượng của các bệnh nhân đã được xác định theo từng phương pháp. Kết quả: CEA mRNA dương tính được phát hiện trong 73 trường hợp (24,0%) trong 304 bệnh nhân. Phân tích hồi quy đa biến Cox cho thấy số lượng vi di căn cao là một yếu tố tiên lượng độc lập về tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh và sống thêm toàn bộ thấp. Các tác giả kết luận: số lượng vi di căn là một dấu hiệu

hữu ích trong việc xác định bệnh nhân có nguy cơ cao hay thấp cho sự tái phát của UTĐTT giai đoạn II [140].

4.2.2. Một số yếu tố nguy cơ di căn hạch

- Đối chiếu giữa di căn hạch với thời gian mắc bệnh

Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 6 tháng cao gấp 1,6 lần so với nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 6 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Jullumstro E. và cs, tỷ lệ di căn hạch (N1 hoặc N2) của nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh < 1 tuần, 1- 8 tuần, 2- 6 tháng và > 6 tháng có xu hướng tăng tương ứng lần lượt là 22,2%, 21,1%, 29,6% và 34,5% [120].

- Đối chiếu giữa di căn hạch với xâm lấn u

Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân u xâm lấn qua thanh mạc (pT4) cao gấp 2,52 lần so với nhóm bệnh nhân u chưa xâm lấn qua thanh mạc (pT1+pT2+pT3). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác. Shen S.S. và cs nhận thấy, có mối liên quan mạnh mẽ giữa số hạch di căn vét được/1 bệnh nhân với mức độ xâm lấn của khối u, bệnh nhân mà mức độ xâm lấn u T1, T2, T3 và T4 có số hạch di căn vét được/1 bệnh nhân tăng tương ứng lần lượt là $0,2 \pm 0,6$; $0,6 \pm 1,6$; $2,9 \pm 5,1$ và $4,8 \pm 6,4$ ($p < 0,001$) [133]. Sugimoto K. và cs tiến hành nghiên cứu 102 bệnh nhân UTĐT từ năm 1999- 2012, phân tích đa biến cho thấy xâm lấn của u với độ sâu dưới niêm ≥ 2700 micron là yếu tố tiên lượng độc lập của di căn hạch ($p = 0,04$, CI 95%: 1,06-16,40) [141]. Nghiên cứu của Betge J. và cs cho thấy, số lượng hạch vét được có liên quan với mức độ xâm lấn của khối u, kích thước khối u. Số lượng hạch bạch huyết thấp chỉ ra kết quả bất lợi ở bệnh nhân có u nguyên phát xâm lấn T3/T4 [142].

- *ĐỐI CHIẾU GIỮA DI CĂN HẠCH VỚI SỐ LƯỢNG HẠCH VẾT ĐƯỢC*

Khả năng phát hiện di căn hạch ở nhóm bệnh nhân số lượng hạch vết được ≥ 12 hạch cao gấp 1,83 lần so với nhóm bệnh nhân số lượng hạch vết được < 12 hạch ($p > 0,05$). Phân tích đa biến cho thấy khả năng phát hiện di căn hạch ở nhóm bệnh nhân số lượng hạch vết được ≥ 12 hạch cao gấp 2,39 lần so với nhóm bệnh nhân có số lượng hạch vết được < 12 hạch ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác:

Theo Goldstein và cs, có sự gia tăng đáng kể trong tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có ít nhất một hạch di căn khi tăng số lượng hạch được kiểm tra. Khi 12-20 hạch bạch huyết được kiểm tra mỗi mẫu thì có tới 73% bệnh nhân di căn hạch, trong khi 6-11 hạch bạch huyết được kiểm tra mỗi mẫu thì chỉ có 36% bệnh nhân có di căn hạch [16]. Nghiên cứu cũng cho thấy, không có thay đổi trong tỷ lệ bệnh nhân di căn hạch bạch huyết khi có trên 20 hạch bạch huyết được kiểm tra mỗi mẫu so với bệnh nhân có 12-20 hạch bạch huyết được kiểm tra mỗi mẫu. Gönen M. và cs nghiên cứu hồi cứu tổng số 131953 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn I-III thời gian từ năm 1994 đến năm 2005 cho thấy: xác suất của thiếu một hạch di căn là 29,7% nếu chỉ năm hạch được kiểm tra, 20,0% nếu tám hạch được kiểm tra và giảm xuống còn 13,6% cho mười hai hạch được kiểm tra [143]. Chen S.L. và cs nghiên cứu trên 82896 bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật giai đoạn 1988-2000 cho thấy: tỷ lệ phát hiện hạch di căn, đặc biệt ở bệnh nhân N2 tăng lên với số lượng hạch vết được. Sự khác biệt này rõ nhất trong tổn thương T1 (6,5% so với 11%) và tổn thương T4 (45,8% so với 51,5%). Tổn thương T2 và T3 có một sự khác biệt nhỏ hơn (tương ứng lần lượt là 14,7% so với 16,7% và 39% so với 41,9%) [15]. Swanson và cs nghiên cứu hồi cứu tổng số 35787 bệnh nhân UTĐTT T3N0M0 đã được điều trị phẫu thuật trong khoảng thời gian 1985-1991 cho thấy tiên lượng của UTĐTT T3N0M0 phụ thuộc vào số

lượng hạch kiểm tra; khuyến cáo tối thiểu là 13 hạch bạch huyết nên được kiểm tra để xác định UTĐTT T3 hạch âm tính. Betge J. và cs nghiên cứu 381 bệnh nhân UTĐTT cho thấy: số lượng hạch bạch huyết vét được nhiều hơn ở những bệnh nhân có hạch bạch huyết di căn so với các bệnh nhân không hạch bạch huyết không di căn (N0 có $15,4 \pm 9,3$ hạch vét được so với N1/2 có $20,9 \pm 12,3$ hạch vét được, $p = 0,001$) [142].

- Đối chiếu giữa di căn hạch với kích thước hạch

Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân có kích thước hạch ≥ 10 mm cao gấp 209,7 lần so với nhóm bệnh nhân có kích thước hạch < 10 mm hạch ($p < 0,001$). Phân tích đa biến cũng cho thấy nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân có kích thước hạch ≥ 10 mm cao gấp 503,4 lần so với nhóm bệnh nhân kích thước hạch < 10 mm ($p < 0,001$). Như vậy, kích thước hạch ≥ 10 mm có liên quan chặt chẽ với tình trạng hạch có di căn.

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu. Yamaoka Y. và cs nghiên cứu 408 bệnh nhân UTĐTT, với 13750 hạch vét được, tỷ lệ di căn của nhóm hạch có kích thước ≥ 15 mm là 48,0% cao hơn nhóm hạch có kích thước ≤ 3 mm chỉ là 1,1% [144]. Märkl B. và cs nghiên cứu trên bệnh nhân UTĐT cho thấy di căn hạch bạch huyết < 1 mm hiếm gặp (chỉ gặp 2 trong tổng cộng 413 hạch bạch huyết). Tỷ lệ hạch di căn tăng lên với đường kính hạch tăng (49,5% tìm thấy di căn hạch ở bệnh nhân có đường kính hạch ≤ 5 mm) [145]. Sloothaak D.A.M. và cs, không tìm thấy di căn trong số 95 hạch vét được có kích thước ≤ 1 mm. Tác giả thấy rằng, nhóm có kích thước hạch 10,0-14,9 mm và nhóm có kích thước hạch ≥ 15 mm có nguy cơ di căn hạch cao gấp 3,59 và 6,73 lần so với nhóm chỉ có kích thước hạch 3,0-5,9 mm. Kích thước trung bình của nhóm hạch di căn là 5,0 mm lớn hơn so với kích thước trung bình của nhóm hạch không di căn là 3,8 mm ($p < 0,001$) [146].

- Đối chiếu giữa di căn hạch với vị trí u, kích thước u, hình thái u, độ mô học, nồng độ CEA trước mổ

Nguy cơ di căn hạch của các nhóm bệnh nhân ung thư trực tràng cao và trung bình, nhóm bệnh nhân u chiếm $> 1/2$ chu vi trực tràng, nhóm bệnh nhân nồng độ CEA $> 10\text{ng/ml}$ cao tương ứng gấp 3,6 lần, 2,6 lần, 3,08 lần so với các nhóm bệnh nhân ung thư trực tràng thấp, nhóm bệnh nhân u chiếm $\leq 1/2$ chu vi, nhóm bệnh nhân nồng độ CEA $\leq 10\text{ng/ml}$ ($p < 0,05$).

Nguy cơ di căn hạch của các nhóm bệnh nhân u thể sùi loét, nhóm bệnh nhân độ biệt hóa cao cao tương ứng gấp 2,0 lần, 0,71 lần so với các nhóm bệnh nhân u có hình thái khác, nhóm bệnh nhân độ vừa và kém cao ($p > 0,05$).

Qua kết quả trên cho thấy: ung thư trực tràng cao và trung bình, u chiếm $> 1/2$ chu vi trực tràng và nồng độ CEA $> 10\text{ng/ml}$ có nguy cơ di căn hạch vùng cao hơn so với nhóm bệnh nhân còn lại.

- Phân tích hồi quy đa biến giữa di căn hạch với một số yếu tố nguy cơ

Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân có kích thước hạch $\geq 10\text{ mm}$ cao gấp 503,4 lần so với nhóm bệnh nhân kích thước hạch $< 10\text{ mm}$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Nguy cơ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân u thể sùi loét, u xâm lấn qua thanh mạc, số lượng hạch vét được ≥ 12 hạch, nồng độ CEA trước mổ $\geq 10\text{ ng/ml}$ lần lượt cao gấp 8,35; 1,87; 2,39 và 2,55 lần so với nhóm bệnh nhân u có hình thái khác, u chưa xâm lấn qua thanh mạc, số lượng hạch vét được < 12 hạch, nồng độ CEA trước mổ $< 10\text{ ng/ml}$. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy, kích thước hạch $\geq 10\text{ mm}$ là các yếu tố tiên lượng độc lập, liên quan với tình trạng di căn hạch vùng.

4.3. Kết quả điều trị và một số yếu tố tiên lượng

4.3.1. Kết quả sớm

4.3.1.1. Phương pháp điều trị, phương pháp phẫu thuật và thời gian phẫu thuật

Có trên 3/4 (76,7%) bệnh nhân được điều trị đa mô thức (phẫu thuật + hóa trị hoặc phẫu thuật + hóa trị + xạ trị); chỉ có gần 1/4 (23,3%) bệnh nhân điều trị phẫu thuật đơn thuần. Có trên 2/3 (69%) bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cơ tròn hậu môn; chỉ có gần 1/3 (31,0%) bệnh nhân phẫu thuật cắt cụt trực tràng phá hủy cơ tròn hậu môn. Có 30/116 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 25,9% bệnh nhân được phẫu thuật nội soi; 86/116 bệnh nhân được phẫu thuật mổ mở chiếm tỷ lệ 74,1%. Thời gian phẫu thuật ngắn nhất là 100 phút, thời gian phẫu thuật dài nhất là 190 phút, thời gian phẫu thuật trung bình là $154 \pm 19,5$ phút.

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác. Về phương pháp phẫu thuật, theo Mai Đình Điều, tỷ lệ bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn cơ tròn hậu môn là 56,8%, tỷ lệ bệnh nhân phẫu thuật cắt cụt trực tràng phá hủy cơ tròn hậu môn là 43,2% [72]. Theo Nguyễn Văn Hiếu, tỷ lệ bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn cơ tròn hậu môn ở nhóm bệnh nhân tiến cứu là 49,6% và nhóm hồi cứu là 41,0% [130]. Về thời gian phẫu thuật, theo nghiên cứu của Breukink, thời gian phẫu thuật trung bình đối với phẫu thuật nội soi là 200 phút và đối với phẫu thuật mổ mở là 180 phút. Theo Leung, thời gian phẫu thuật trung bình đối với phẫu thuật nội soi là 190 phút và đối với phẫu thuật mổ mở là 144 phút [147].

4.3.1.2. Các tai biến, biến chứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 22 bệnh nhân bị tai biến, biến chứng, chiếm tỷ lệ 19,9%, trong đó: chảy máu là 4 chiếm tỷ lệ 3,4% (1 bị chảy máu do rách tĩnh mạch trước xương cụt, được khâu cầm máu ổn định; 3 chảy máu vết mổ tầng sinh môn, vết mổ thành bụng sau mổ); tai biến tiết niệu và tiêu hóa là 2 chiếm tỷ lệ 1,7% (1 bị rách bàng quang, được khâu phục

hôi và dẫn lưu bàng quang; 1 bị thủng ruột non, được khâu phục hồi; rò miệng nối là 1/54 chiếm tỷ lệ 1,8% (sau phẫu thuật Park ngày thứ 7, được phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo đại tràng xích ma); nhiễm trùng vết mổ là 11 chiếm tỷ lệ 9,5%, được điều trị kháng sinh theo kháng sinh đồ, khỏi sau 11-14 ngày; tai biến, biến chứng khác là 4 chiếm tỷ lệ 3,4% (tắc ruột, bán tắc ruột sau mổ, được phẫu thuật gỡ dính, điều trị nội khoa ổn định). Trong nghiên cứu này, có 1 bệnh nhân tử vong (chiếm 0,9%) do sốc nhiễm trùng, nhiễm độc/bệnh nhân bị viêm phúc mạc do bục miệng miệng nối.

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả các nghiên cứu khác. Theo Nguyễn Minh An và cs, tai biến trong mổ là 9,7% và biến chứng sớm sau mổ chiếm 10,9%, không có tử vong trong phẫu thuật [131]. Theo Leonard D. và cs, biến chứng sau phẫu thuật là 19,9%, rò miệng nối là 6,8% và tử vong là 0,6% [115]. Ingeholm P. và cs nghiên cứu 54326 bệnh nhân UTĐTT ở Đan Mạch trong khoảng thời gian từ năm 2001-2014 cho thấy: rò miệng nối sau phẫu thuật < 10% (năm 2014); tỷ lệ tử vong 30 ngày sau khi phẫu thuật giảm từ > 7% trong giai đoạn 2001-2003 xuống còn <2% từ năm 2013 trở lại đây [148]. Bertelsen C.A. và cs nghiên cứu 1495 bệnh nhân UTĐTT trong khoảng thời gian từ tháng 5/2001 đến 12/2004, rò miệng nối sau phẫu thuật là 163 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 11%. Phân tích đa biến, nguy cơ rò miệng nối tăng đáng kể ở những bệnh nhân có khối u <10 cm từ rìa hậu môn, bệnh nhân nam, chảy máu trong khi phẫu thuật [149]. Dent O.F. và cs nghiên cứu 5217 bệnh nhân UTĐTT được phẫu thuật triệt căn trong khoảng thời gian 1971-2013 tại Australia cho thấy: 22,5% bệnh nhân trải qua một biến chứng y tế (bao gồm cả rò miệng nối), biến chứng có xu hướng xuống giảm dần hàng năm, trung bình 35,5% giai đoạn 1976-1979 xuống 22,6% giai đoạn 2010-2013. Tỷ lệ tử vong 30 ngày sau phẫu thuật giảm dần từ trung bình hàng năm từ 4,6% trong giai đoạn 1971-1974 xuống 1,3% trong giai đoạn 2010-2013 [150]. Paun B.C.

và cs thống kê 95 nghiên cứu với 36315 bệnh nhân (24845 bệnh nhân có một miệng nổi) đủ dữ liệu cho thấy: tỷ lệ rò miệng nổi trong 84 nghiên cứu là 11%; tỷ lệ nhiễm trùng vùng chậu trong 29 nghiên cứu là 12%; và tỷ lệ nhiễm trùng vết thương trong 50 nghiên cứu là 7%; tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật trong 75 nghiên cứu là 2% [151].

4.3.1.3. Kết quả nạo vét hạch vùng

- *Kết quả hạch nạo vét được*

Tổng số hạch vét được là 1449; số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là $12,5 \pm 3,6$; số hạch vét được nhiều nhất/1 bệnh nhân là 24; số hạch vét được ít nhất/1 bệnh nhân là 4. Các hướng dẫn điều trị đều đồng thuận khuyến cáo rằng 12 hạch là tối thiểu để đánh giá chính xác giai đoạn bệnh [13],[19],[45].

Số lượng hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các dữ liệu của các nghiên cứu khác. Theo Nguyễn Hoàng Minh, số hạch nạo vét được trung bình là $12,34 \pm 4,89$ hạch [152]. Dejardin O. và cs nghiên cứu 4197 bệnh nhân UTĐTT từ năm 1997 đến năm 2004 tại Pháp, số lượng hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 12,00 (11,75-12,24 hạch); số lượng hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân tăng dần theo thời gian từ 9,83 trong năm 1997 lên 13,10 vào năm 2004 [153]. Choi H.K. và cs nghiên cứu 664 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn II đã được phẫu thuật, số lượng trung bình hạch bạch huyết được kiểm tra là 12 (1-58 hạch) [154]. Madbouly K.M. và cs nghiên cứu 115 bệnh nhân UTTT giai đoạn III, số lượng hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 12,1 (5-25 hạch) [119]. Balta A.Z. và cs nghiên cứu 439 bệnh nhân, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là $12 \pm 0,4$ [155]. Jiang K. và cs nghiên cứu 288 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III được phẫu thuật, tổng số hạch vét được là 3326, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 11,547 [137]. Ince M. và cs nghiên cứu 130 bệnh nhân có ung thư biểu mô tuyến trực tràng được phẫu thuật từ năm 1996

đến năm 2011 cho thấy số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là $11,5 \pm 8$ [12]. Ren J.Q. và cs nghiên cứu 145 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III trong khoảng thời gian từ tháng 01/1998 đến tháng 12/2008, tổng số hạch vét được là 1917, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 13,22 [156]. Li Q. và cs nghiên cứu 2256 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 15,0 (12-19 hạch) [138]. Peng J. và cs, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 12 (2-38 hạch) [108]. Trong một số nghiên cứu khác, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân cũng cho kết quả tương tự: Leonard D. và cs là $12,8 \pm 8,78$ [115]; Park Y.H. và cs là $13,26 \pm 10,23$ [136]; Leung A.M. và cs là 14,9 [113]; Shen S.S. và cs là 15 [133].

Số lượng hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu. Cisz K.C. và cs nghiên cứu 173 bệnh nhân UTĐTT đủ thông tin từ năm 2000 đến năm 2008, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 8 (0-67 hạch) [157]. Huang B. và cs nghiên cứu 12036 bệnh nhân UTĐTT, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 8 [110]. Dekker J.W.T. và cs nghiên cứu 605 bệnh nhân UTĐTT, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 9 (1-47 hạch) [112]. Qiu H.B. và cs nghiên cứu 626 bệnh nhân UTĐTT, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 10 (1-33 hạch) [158]. Nadoshan J.J. và cs nghiên cứu 128 bệnh nhân UTĐTT, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 10,3 hạch (2-28 hạch) [159].

Số lượng hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn một số nghiên cứu. Tsai H.L. và cs nghiên cứu 1167 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn I-III, từ tháng 1/2006 đến tháng 10/2013 cho thấy số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là $15,73 \pm 9,29$ [160]. Kotake K. và cs nghiên cứu 16865 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn II và III, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 17,0 [161]. Manilich E.A. và cs nghiên cứu 2430 bệnh nhân UTĐTT được phẫu thuật triệt căn, số hạch vét được trung bình/1

bệnh nhân là 18 [9]. Betge J. và cs, số lượng trung bình hạch bạch huyết vét được/1 bệnh nhân là $18,1 \pm 10,7$ [142]. Iachetta F. và cs nghiên cứu 657 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IIA, số lượng hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 19 ± 9 (1-68 hạch) [114]. Priolli D.G. và cs, số lượng hạch vét được/1 bệnh nhân là $22,77 \pm 10,77$ (12-99 hạch) [11].

Số lượng hạch vét được liên quan với một số yếu tố như: thời gian nghiên cứu, tuổi mắc bệnh, mức độ xâm khối u, mức độ biệt hóa khối u, di căn hạch, giai đoạn bệnh, trình độ và kinh nghiệm của phẫu thuật viên... Chen S.L. và cs nghiên cứu 82896 bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật trong khoảng thời gian 1988-2000 tại 13 trung tâm ung thư cho thấy: số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 9. Tỷ lệ bệnh nhân vét được tối thiểu 15 hạch dao động từ 22,5% đến 38,6% đối với 13 trung tâm ung thư trong nghiên cứu. Có 4 trung tâm tỷ lệ tuân thủ vét tối thiểu 15 hạch là 25%, 5 trung tâm tỷ lệ tuân thủ vét tối thiểu 10 hạch là 50% [15]. Việc tuân thủ vét tối thiểu 15 hạch phổ biến trong khoảng thời gian gần đây (1996-2000) là 28,9% so với giai đoạn xa trước đây (1988-1991) là 24,3%. Goldstein N.S. và cs nghiên cứu hồi cứu 750 bệnh nhân UTĐT giai đoạn pT3 trong khoảng thời gian 1955-1995; số lượng trung bình hạch bạch huyết phát hiện mỗi mẫu là 9,8 (khoảng 0-62) [16]. 70% có từ 1-12 hạch; 13% có từ 13-16 hạch và 14% có ít nhất 17 hạch thu hồi từ mỗi mẫu. Số lượng hạch trung bình vét được/1 mẫu thay đổi theo thời gian nghiên cứu; ít hơn 7 hạch trong giai đoạn 1955-1962; tăng đến 9 hạch trong giai đoạn 1963-1986; 11,6 hạch trong giai đoạn 1987-1989; 13,6 hạch trong giai đoạn 1990-1992 và tăng lên 19,4 hạch trong giai đoạn 1993-1995. Morris E.J. và cs nghiên cứu hồi cứu 7062 bệnh nhân UTĐTT, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân tăng lên trong thời gian nghiên cứu, từ 7 hạch trong năm 1995 lên 13 hạch vào năm 2003. Tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán là giai đoạn III tăng lên khi số lượng hạch vét được tăng. Thời gian sống thêm sau năm

năm thấp hơn ở những bệnh nhân không được vét hạch đầy đủ [162]. Shen S.S. và cs, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân của nhóm bệnh nhân trẻ hơn 60 tuổi (≤ 50 tuổi, >50 đến ≤ 60 tuổi) tương ứng lần lượt là 18,2 và 17,8 cao hơn 3 nhóm bệnh nhân cao trên 60 tuổi (>60 đến ≤ 70 tuổi, >70 đến ≤ 80 tuổi, > 80 tuổi) tương ứng lần lượt là 14,4; 15,1 và 14,9 ($p < 0,001$). Theo tác giả, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân tăng so với mức độ xâm lấn tăng dần của khối u, nhóm bệnh nhân T1, T2, T3 và T4 có số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân tăng tương ứng lần lượt là $13,6 \pm 6,8$; $14,8 \pm 7,2$; $16,2 \pm 9,1$ và $18,1 \pm 10,6$. Ngoài ra, tác giả còn nhận thấy, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân của nhóm bệnh nhân có độ mô học biệt hóa kém (17,6 hạch) cao hơn nhóm bệnh nhân có độ biệt hóa vừa (15,4 hạch) và nhóm bệnh nhân có độ biệt hóa cao (14,4 hạch) [133]. Wong J.H. và cs, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 17 hạch (0-78 hạch), nhóm bệnh nhân không di căn hạch có số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 14 hạch thấp hơn nhóm bệnh nhân di căn hạch là 20 hạch. Khi có ít nhất 14 hạch vét được, tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất một hạch di căn là 33,3% [13]. Chou J.F. và cs nghiên cứu 153483 bệnh nhân UTĐTT cho thấy: số hạch vét được trung bình tổng thể/1 bệnh nhân là $12 \pm 9,3$ hạch; số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân ung thư đại tràng là $12,4 \pm 9,4$ hạch; số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân ung thư trực tràng là $10,2 \pm 8,8$ hạch [17]. Nghiên cứu cũng cho thấy: tuổi, năm chẩn đoán, kích thước khối u, và phân loại khối u có ý nghĩa dự đoán số lượng hạch trung bình vét được ($p < 0,01$ cho tất cả các biến số).

- Việc thực hiện vét tối thiểu 12 hạch/1 bệnh nhân

Thực hiện vét tối thiểu 12 hạch/1 bệnh nhân cho thấy: tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét đủ 12 hạch (≥ 12 hạch) là 50,8%; tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét không đủ 12 hạch (< 12 hạch) là 49,2% (xem Bảng 3.31).

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các dữ liệu của các nghiên cứu khác. Moug S.J. và cs nghiên cứu đối với 295 bệnh nhân UTĐTT được phẫu thuật từ năm 2001 đến năm 2004 cho thấy: số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 10 (1-57), với đầy đủ số hạch vét được (≥ 12 hạch) là 147 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 49,8% [163]. Theo Leung A.M. và cs, tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét được ≥ 12 hạch là 49%, tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét được <12 hạch là 51% [113]. Madbouly K.M. và cs nghiên cứu 115 bệnh nhân UTTT giai đoạn III, tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét được ≥ 12 hạch là 48%, tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét được <12 hạch là 52% [119]. Theo Peng J. và cs, tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét được ≥ 12 hạch là 46,9%, tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét được <12 hạch là 53,1% [108].

Tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét đủ 12 hạch của chúng tôi (50,8%) cao hơn so với các nghiên cứu khác. Dekker J.W.T. và cs nghiên cứu 605 bệnh nhân UTTT giai đoạn III, bệnh nhân có số lượng hạch vét đủ 12 hạch là 227 (37,5%) [112]. Nghiên cứu của Qiu H.B. và cs nghiên cứu trên 626 bệnh nhân UTĐTT cho thấy: số bệnh nhân có số lượng hạch vét đủ 12 hạch là 277 chiếm tỷ lệ 44,2% [158]. Huang B. và cs nghiên cứu 12036 bệnh nhân UTTT cho thấy tỷ lệ bệnh nhân vét đủ 12 hạch là 34% [164]. Theo Cisz K.C. và cs, tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét đủ 12 hạch là 33%. Tác giả nhận thấy tuổi của bệnh nhân dưới 50 và loại phẫu thuật cắt bỏ có liên quan với số lượng cao hơn hạch bạch huyết vét được [157]. Trong một số nghiên cứu khác, Ince M. và cs, tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét đủ 12 hạch là 42,3%; Balta A.Z. và cs là 41,5% [155].

Tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét đủ 12 hạch của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác. Iachetta F. và cs nghiên cứu 657 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IIA đủ dữ liệu cho thấy: tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét đủ 12 hạch là 81,6% [114]. Theo Shen S.S. và cs, tỷ lệ bệnh nhân có số

lượng hạch vét đủ 12 hạch là 67,1% [133]. Betge J. và cs nghiên cứu 381 bệnh nhân UTĐTT, tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét đủ 12 hạch là 70,9% [142]. Tsai H.L. và cs nghiên cứu 1167 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn I-II, từ tháng 1/2006 đến tháng 10/2013, số lượng hạch vét đủ 12 hạch là 807 (69,2%) [160]. Phân tích đơn biến và đa biến đối với bệnh nhân UTĐTT thấy rằng kích thước khối u là yếu tố độc lập liên quan đến số lượng hạch vét được (≥ 12 hạch hoặc < 12 hạch).

Số lượng hạch vét đủ 12 hạch liên quan với một số yếu tố như: thời gian nghiên cứu, tuổi mắc bệnh, mức độ xâm khối u, mức độ biệt hóa khối u, di căn hạch, giai đoạn bệnh, kỹ thuật mổ... Baxter N.N. và cs sử dụng dữ liệu từ Viện Ung thư Quốc gia nghiên cứu đối với 116995 bệnh nhân UTĐTT, chẩn đoán từ năm 1988 đến năm 2001, bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn và không phối hợp xạ trị hỗ trợ, đánh giá số lượng hạch bạch huyết vét được và được kiểm tra (ít nhất 12 hạch bạch huyết được kiểm tra), cho thấy: chỉ có 37% của tất cả các bệnh nhân được kiểm tra, đánh giá đủ 12 hạch. Tỷ lệ bệnh nhân được đánh giá đủ 12 hạch tăng từ 32% năm 1988 lên 44% vào năm 2001. Giai đoạn khối u chỉ liên quan với hạch bạch huyết được kiểm tra đủ (tỷ số chênh [OR] hạch được đánh giá đủ = 2,27, KTC 95% [CI] = 2,18-2,35). Bệnh nhân cao tuổi (≥ 71 tuổi, OR = 0,45, 95% CI = 0,44-0,47) ít có khả năng nhận được đánh giá hạch đủ so với bệnh nhân trẻ hơn. Ngoài ra, vị trí địa lý là một yếu tố dự báo quan trọng của việc đánh giá hạch đủ, dao động từ 33% đến 53%, tùy thuộc vào vị trí địa lý. Tác giả nhận thấy, trong giai đoạn năm 1988-2001, phần lớn các bệnh nhân UTĐTT vẫn chưa được đánh giá, kiểm tra hạch bạch huyết đủ. Việc thực hành phẫu thuật và các yếu tố giai đoạn khối u, đặc điểm tuổi của bệnh nhân và vị trí địa lý có thể ảnh hưởng đến số lượng hạch bạch huyết được kiểm tra, đánh giá đủ [93]. Nghiên cứu của De Jardin O. và cs trên 4197 bệnh nhân UTĐTT từ năm 1997 đến năm 2004 tại Pháp cho thấy: số

bệnh nhân có số lượng hạch vét đủ 12 hạch là 1900 bệnh nhân chiếm 45,2%. Tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét đủ 12 hạch khác nhau theo tuổi (≤ 60 tuổi là 56,0%, > 89 tuổi là 40,2%), thời gian (năm 1997 là 32,1%, năm 2004 là 54,7%), giai đoạn bệnh (giai đoạn I là 26,6%, giai đoạn II là 48,6%, giai đoạn III là 52,3%) [153]. Trong một nghiên cứu khác, Ashktorab H. và cs nghiên cứu 216 bệnh nhân UTĐTT, từ năm 1996 đến năm 2013, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 15 (10-22 hạch). Có sự gia tăng dần tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét đủ 12 hạch theo thời gian nghiên cứu (từ 60% giai đoạn 1996-2000 lên 84% trong giai đoạn 2010-2013) [118].

Ngoài ra, kết quả Bảng 3.31 còn cho thấy: tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét đủ 12 hạch của nhóm bệnh nhân di căn hạch (61,1%) cao hơn nhóm bệnh nhân không di căn hạch (46,2%). Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Elferink M. A. G. và cs, nhóm bệnh nhân di căn hạch: tỷ lệ bệnh nhân có số lượng hạch vét được ≥ 10 hạch (39%) cao hơn nhóm bệnh nhân không di căn hạch (25%) [8].

- Kết quả hạch di căn nạo vét được:

Tổng số hạch di căn vét được là 97; số hạch di căn vét được nhiều nhất/1 bệnh nhân là 14; số hạch di căn vét được ít nhất/1 bệnh nhân là 0; số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân là $0,8 \pm 1,9$.

Số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác (từ 1 đến 3 hạch). Leonard D. và cs, số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân là $0,8 \pm 1,97$ [115]. Manilich E.A. và cs nghiên cứu 2430 bệnh nhân UTĐTT được phẫu thuật triệt căn, số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân là $1,5 \pm 4,0$ [9]. Dekker J.W.T. và cs nghiên cứu 605 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III, số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân là 2 (1- 40 hạch) [112]. Huh J.W. và cs nghiên cứu đối với 514 bệnh nhân UTĐTT được phẫu

thuật từ tháng 5/1998 đến tháng 12/2007 cho thấy số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân là 2 (1-31 hạch) [165]. Qiu H.B. và cs nghiên cứu 626 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III, tổng số hạch di căn vét được là 2093, số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân là 2 (1-3 hạch) [158]. Li Q. và cs nghiên cứu 2256 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III, số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân là 3 (2-6) [138].

Số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các số liệu của một số nghiên cứu khác. Nadoshan J.J. và cs nghiên cứu 128 bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn III, số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân là 0,5 hạch (0-1,6 hạch) [159].

Số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các số liệu của một số nghiên cứu khác. Theo Peng J. và cs, số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân là 3,8 (1-27 hạch) [108]. Madbouly K.M. và cs nghiên cứu 115 bệnh nhân UTTT giai đoạn III, số lượng hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân là 3,5 (1-19 hạch) [119]. Jiang K. và cs nghiên cứu 288 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III, tổng số hạch di căn vét được là 1034, số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là 3,590 [137].

Số hạch di căn vét được liên quan đến một số yếu tố, như: tuổi mắc bệnh, số lượng hạch vét được... Nghiên cứu của Shen S.S. và cs cho thấy: số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân của 2 nhóm bệnh nhân trẻ hơn 60 tuổi (≤ 50 tuổi và >50 đến ≤ 60 tuổi) tương ứng lần lượt là 4,64 và 2,84 hạch cao hơn so với ba nhóm bệnh nhân cao trên 60 tuổi (>60 đến ≤ 70 tuổi, >70 đến ≤ 80 tuổi và >80 tuổi) tương ứng lần lượt là 1,97, 1,85, và 1,22 hạch ($p < 0,001$) [133]. Ren J.Q. và cs nghiên cứu 145 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III, tổng số hạch di căn vét được là 546, số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân là 3,77. Có mối liên quan giữa số hạch di căn và số hạch vét được

[156]. Kotake K. và cs nghiên cứu 16865 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn II và III cho thấy: số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân tăng lên với sự gia tăng của số lượng hạch vét được. Số hạch di căn vét được trung bình/1 bệnh nhân là 2,1; 2,7; 3,1 và 3,6 hạch tương ứng lần lượt với các nhóm bệnh nhân có số lượng vét được từ 1-9, 10-16, 17-26 và trên 26 hạch. So sánh nhóm bệnh nhân có số lượng hạch vét được < 9 và nhóm bệnh nhân có số lượng hạch vét được ≥ 27 , tỷ lệ sống 5 năm nhóm bệnh nhân có số lượng hạch vét được ≥ 27 tăng cao hơn so với nhóm bệnh nhân chỉ có số lượng hạch vét được < 9 (tăng 12,5% cho UTĐTT giai đoạn II và 10,6% cho UTĐTT giai đoạn III) ($p < 0,001$) [161].

4.3.2. Kết quả xa

4.3.2.1. Sống thêm 3 năm toàn bộ

Sống thêm 3 năm toàn bộ cho thấy: tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi là 91,7%; thời gian sống trung bình là 48,9 tháng (Bảng 3.33).

Tỷ lệ sống của bệnh nhân UTĐTT có xu hướng tăng lên ở các nước phát triển và tăng theo thời gian. Allemani C. và cs giám sát toàn cầu kết quả sống của bệnh nhân ung thư trong khoảng thời gian 1995-2009, phân tích các dữ liệu 25 676 887 bệnh nhân từ 67 quốc gia cho thấy: tỷ lệ sống 5 năm của UTĐTT đã tăng lên đều đặn ở các nước phát triển; đối với bệnh nhân được chẩn đoán trong giai đoạn 2005-2009, tỷ lệ sống 5 năm đạt 60% trở lên ở 22 quốc gia trên toàn thế giới [166].

Kết quả sống thêm 3 năm toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với một số nghiên cứu khác. Hassan M.R. và cs nghiên cứu 1214 bệnh nhân UTĐTT từ năm 2008- 2009 cho thấy tỷ lệ sống toàn bộ 3 năm là 59,1% [167]. Mehrkhani F. và cs nghiên cứu 1090 bệnh nhân UTĐTT được phẫu thuật trong khoảng thời gian năm 1999- 2002, thời gian sống trung bình cho tất cả các bệnh nhân là 42,8 tháng. Tỷ lệ sống toàn bộ 1, 3 và 5 năm tương

ứng lần lượt là 72%, 54% và 47% [168]. Tỷ lệ sống 3 năm toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả của một số nghiên cứu trên, có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi bao gồm các bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật triệt căn (không bao gồm các bệnh nhân giai đoạn muộn), trong khi tượng nghiên cứu của các nghiên cứu trên là toàn bộ các bệnh nhân UTĐT (bao gồm cả giai đoạn muộn, không có khả năng phẫu thuật triệt căn).

4.3.2.2. Sống thêm theo một số yếu tố liên quan

- Sống thêm theo kích thước u

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân u chiếm $< 3/4$ chu vi (92,8%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân u chiếm $\geq 3/4$ chu vi (87,1%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu khác.

Theo Iachetta F. và cs, tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ nhóm bệnh nhân kích thước $u \leq 50$ mm (91%) cao hơn nhóm bệnh nhân kích thước $u > 50$ mm là 89% [114]. Theo Newland R.C. và cs, tỷ lệ sống thêm 5 năm của nhóm bệnh nhân có kích thước $u < 5$ cm (43%) cao hơn nhóm bệnh nhân có kích thước $u \geq 5$ cm (36%) [21]. Kim J.H. và cs nghiên cứu 232 bệnh nhân UTĐT di căn hạch, tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân khối $u \leq 5$ cm và khối $u > 5$ cm tương ứng lần lượt là 67% và 70% [169]. Jiang K. và cs nghiên cứu 288 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III, thời gian sống 5 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có kích thước $u < 5$ cm và nhóm bệnh nhân có kích thước $u \geq 5$ cm tương ứng lần lượt là 66,67% và 63,93% ($p=0,749$) [137]. Liang H. và cs nghiên cứu 96 bệnh nhân UTĐT trẻ (≤ 40 tuổi), tỷ lệ sống 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có kích thước $u < 4$ cm, 4-8 cm và ≥ 8 tương ứng lần lượt là 78,97%, 76,79% và 39,16% [170]. Balta A.Z. và cs nghiên cứu 439 bệnh nhân UTĐT, thời gian sống trung bình 5 năm của nhóm bệnh nhân khối $u \leq 4,5$ cm và khối $u > 4,5$ cm tương ứng lần lượt là $42,3 \pm 3,3$ và $33,9 \pm 3$ tháng ($p=0,06$) [155].

Kết quả trên cho thấy, tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân UTTT tỷ lệ nghịch với kích thước khối u.

- *Sống thêm theo mức độ xâm lấn u*

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân u chưa xâm lấn qua thanh mạc (96,4%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân u đã xâm lấn qua thanh mạc (85,2%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác. Theo Balta A.Z. có một mối quan hệ đáng kể giữa tỷ lệ sống thêm với xâm lấn u, với $p < 0,001$ [155]. Hassan M.R. và cs, tỷ lệ sống toàn bộ 3 năm của nhóm bệnh nhân có mức độ xâm lấn khối u T1, T2, T3 và T4 tương ứng lần lượt là 85,3%, 79,7%, 63,9% và 43,5% ($p < 0,001$) [167]. Kim J.H. và cs nghiên cứu 232 bệnh nhân UTTT di căn hạch, tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân T1, T2, T3, T4 tương ứng lần lượt là 80%, 89%, 71%, 18% ($p < 0,001$) [169]. Theo Park Y.H. và cs, tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ theo mức độ xâm lấn của khối u T1, T2, T3 và T4 giảm tương ứng lần lượt là 75%, 75%, 64% và 41% ($p = 0,005$) [136]. Theo Choi H.K. và cs, tỷ lệ sống 5 năm không bệnh của nhóm bệnh nhân T3 là 65% cao hơn so với nhóm bệnh nhân T4 là 46% ($p < 0,001$) [154]. Nghiên cứu của Mehrkhani F. và cs cho thấy: tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ nhóm bệnh nhân có xâm lấn u T1+T2 là 86,7% cao hơn nhóm bệnh nhân có xâm lấn u T3+T4 là 41% ($p = 0,015$) [168]. Gunderson L.L. và cs phân tích gộp bởi 3 nghiên cứu trên 2551 bệnh nhân UTTT cho thấy: tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ giảm dần khi phân giai đoạn T tăng dần; tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ nhóm bệnh nhân phân giai đoạn T1+T2, T3, T4 tương ứng lần lượt là 76%, 61%, 47%; tỷ lệ sống 5 năm không bệnh nhóm bệnh nhân phân giai đoạn T1+T2, T3, T4 tương ứng lần lượt là 69%, 52%, 39% ($p < 0,001$) [171].

Một số nghiên cứu khác về mối liên quan giữa sống thêm và mức độ xâm lấn u đối với mỗi giai đoạn cụ thể của UTĐTT cũng cho kết quả tương

tự. Sarli L. nghiên cứu 480 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn II, tỷ lệ sống thêm 5 năm của u có phân giai đoạn T3 là 87,44%, phân giai đoạn T4 là 78,00% ($p=0,016$). Tỷ lệ sống thêm 10 năm của u có phân giai đoạn T3 là 71,54%, phân giai đoạn T4 là 56,95% ($p=0,003$) [172]. Choi H.K. và cs nghiên cứu bao gồm 664 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn II được phẫu thuật cho thấy: tỷ lệ sống 5 năm không bệnh của nhóm bệnh nhân phân giai đoạn T3 (65%) cao hơn nhóm bệnh nhân phân giai đoạn T4 (46%) ($p<0,001$) [154]. Trong một nghiên cứu khác, Jiang K. và cs nghiên cứu 288 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III cho thấy: tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có phân giai đoạn T1+T2 là 78,57% cao hơn nhóm bệnh nhân có phân giai đoạn T3+T4 là 63,64%. Tương tự, tỷ lệ sống 5 năm không bệnh của nhóm bệnh nhân có phân giai đoạn T1+T2 là 70,43% cao hơn nhóm bệnh nhân có phân giai đoạn T3+T4 là 55,36% [137].

Như vậy có mối liên quan tỷ lệ nghịch giữa sống thêm và mức độ xâm lấn khối u, tỷ lệ sống thêm giảm dần khi mức độ xâm lấn khối u tăng dần và ngược lại.

- Sống thêm theo kích thước hạch

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có kích thước hạch $<10\text{mm}$ (96,7%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân có kích thước hạch $\geq 10\text{mm}$ (78,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Dhar D.K. và cs, tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân hạch di căn có kích thước hạch $\leq 9\text{ mm}$ và của nhóm bệnh nhân hạch di căn có kích thước hạch $\geq 10\text{ mm}$ tương ứng lần lượt là 63,5% và 42,5% ($p<0,001$). Tỷ lệ sống 5 năm không bệnh của nhóm bệnh nhân hạch di căn có kích thước hạch $\leq 9\text{ mm}$ và của nhóm bệnh nhân hạch di căn có kích thước hạch $\geq 10\text{ mm}$ tương ứng lần lượt là 62,2% và 34,4% ($p<0,001$) [173].

Như vậy, kích thước hạch có liên quan đáng kể với tỷ lệ sống thêm đối với bệnh nhân ung thư trực tràng. Kích thước hạch $\geq 10\text{mm}$ có tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ thấp hơn kích thước hạch $< 10\text{mm}$ ($p < 0,05$).

- Sống thêm theo tình trạng hạch vùng

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có di căn hạch (71,6%) thấp hơn so với nhóm bệnh nhân không di căn hạch (97,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác.

Theo Dukes và cs, tỷ lệ sống thêm 5 năm đối với nhóm bệnh nhân di căn hạch (32,0%) thấp hơn so với nhóm bệnh nhân không di căn hạch (83,7%) [174]. Nghiên cứu của Mehrkhani F. và cs cho thấy, tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ nhóm bệnh nhân có di căn hạch vùng là 16,7%, nhóm bệnh nhân không di căn hạch là 56,6% ($p = 0,016$) [168]. Kobayashi H. và cs nghiên cứu 501 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III từ năm 1991 đến năm 1998, nhóm bệnh nhân N2 có nguy cơ tử vong cao gấp 1,34 so với nhóm bệnh nhân N1 [175]. Hassan M.R. và cs, phân tích đa biến cho thấy: nguy cơ tử vong của nhóm bệnh nhân có phân loại hạch vùng N2 cao gấp 1,9 lần so với nhóm bệnh nhân có phân loại hạch vùng N0 ($p < 0,001$) [167].

Trong nhóm bệnh nhân di căn hạch, tỷ lệ di căn hạch là yếu tố dự báo quan trọng đối với sống thêm. Lee và cs nghiên cứu 519 bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật, trong khoảng thời gian 2001-2007, số bệnh nhân di căn hạch là 154 (chiếm 39,7%). Trong nhóm bệnh nhân di căn hạch; tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của bệnh nhân có tỷ lệ di căn hạch $\leq 0,15$, 0,16 đến 0,3 và $> 0,3$ tương ứng lần lượt là 90,3%, 75,1%, và 45,1% ($p < 0,001$); tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh tương ứng lần lượt là 66,7%, 55,8% và 21,9% ($p < 0,001$) [5]. Huh J.W. và cs nghiên cứu đối với 514 bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật từ tháng 5/1998 đến tháng 12/2007: tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của

nhóm bệnh nhân có tỷ lệ di căn hạch <0,09; 0,09 đến 0,18; 0,18 đến dưới 0,34; $\geq 0,34$ tương ứng lần lượt là 79%, 72%, 62%, 55% ($p < 0,001$); tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh tương ứng lần lượt là 73%, 67%, 54%, 42% ($p < 0,001$). Tác giả cho rằng tỷ lệ di căn hạch là yếu tố dự báo sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh ở bệnh nhân UTĐTT có hạch di căn [165]. Trong các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự, theo Derwinger K. và cs, tỷ lệ hạch di căn là một yếu tố quan trọng đối với tiên lượng sống còn của bệnh nhân UTĐTT ($p < 0,0049$) [176]. Theo Leonard D. và cs, nguy cơ tử vong cao gấp 5,04 và tái phát cao gấp 4,55 lần đối với nhóm bệnh nhân có tỷ lệ hạch di căn $> 0,2$ [115]. Theo Park Y.H. và cs, tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có tỷ lệ hạch di căn $> 0,07$ thấp hơn so với nhóm có tỷ lệ hạch di căn $\leq 0,07$ ($p = 0,008$) [136]. Theo Qiu H.B. và cs, tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có tỷ lệ di căn hạch từ 0 đến 0,1; lớn hơn 0,1 đến 0,25; lớn hơn 0,25 đến 0,5 và lớn hơn 0,5 giảm tương ứng lần lượt là 73%, 64%, 44% và 22% [158]. Nghiên cứu của Priolli D.G. và cs cho thấy: tỷ lệ sống 5 năm nhóm bệnh nhân không di căn hạch bạch huyết là trên 80%, trong khi tỷ lệ sống 5 năm của nhóm bệnh nhân có dưới 20% hạch bạch huyết di căn và nhóm bệnh nhân có $\geq 21\%$ hạch bạch huyết di căn giảm tương ứng lần lượt chỉ còn dưới 60% và 40%. Phân tích đa biến chứng minh rằng hạch bạch huyết vét được là một yếu tố tiên lượng độc lập đối với sống thêm 5 năm toàn bộ bệnh nhân UTĐTT ($p = 0,009$) [11].

Ngoài ra, số lượng hạch được kiểm tra, số lượng hạch di căn... là các yếu tố liên quan chặt chẽ với sống thêm. Swanson và cs nghiên cứu hồi cứu tổng số 35787 bệnh nhân UTĐTT T3N0M0 đã được điều trị phẫu thuật trong khoảng thời gian 1985-1991 cho thấy: tỷ lệ sống 5 năm cho bệnh UTĐTT T3N0M0 thay đổi từ 64% nếu 1 hoặc 2 hạch bạch huyết được kiểm tra tăng đến 86% nếu trên 25 hạch bạch huyết được kiểm tra. Số lượng các hạch bạch

huyết (1-7 hạch, 8-12 hạch, và ≥ 13 hạch) được kiểm tra có tỷ lệ sống 5 năm khác nhau đáng kể. Tác giả cho rằng, tiên lượng của UTĐTT T3N0 phụ thuộc vào số lượng hạch kiểm tra; khuyến cáo tối thiểu là 13 hạch bạch huyết nên được kiểm tra để xác định UTĐTT T3 hạch âm tính, các thử nghiệm điều trị hỗ trợ cho UTĐTT T3N0 nên dựa theo số lượng hạch bạch huyết được kiểm tra [142]. Wolmark và cs nghiên cứu 844 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn Dukes C cho thấy có sự khác biệt số lượng hạch di căn vét được. Nguy cơ tử vong của nhóm bệnh nhân có số lượng di căn >4 hạch cao gấp 2,2 lần so với nhóm bệnh nhân chỉ có số lượng di căn từ 1-4 hạch ($p < 0,00001$). Tiếp tục phân nhóm bệnh nhân có số lượng di căn >4 hạch thành hai nhóm nhỏ (5-9 hạch và >10 hạch) cho thấy: nguy cơ tử vong của nhóm bệnh nhân có số lượng di căn 5-9 hạch cao gấp 1,9 lần; nguy cơ tử vong của nhóm bệnh nhân có số lượng di căn >10 hạch cao gấp 3 lần so với nhóm bệnh nhân chỉ có số lượng di căn từ 1-4 hạch ($p < 0,00001$) [177]. Elferink M.A.G. và cs, phân tích hồi quy đa biến thấy: nguy cơ tử vong của nhóm bệnh nhân có số lượng hạch di căn trên 6 và nhóm bệnh nhân có số lượng hạch di căn 4-6 cao gấp 1,46 ($p = 0,003$) và 1,10 ($p = 0,306$) so với nhóm bệnh nhân có 1-3 hạch di căn [8]. Jiang K. và cs nghiên cứu 288 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III, thời gian sống 5 năm không bệnh và 5 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có phân giai đoạn N1 tương ứng lần lượt là 64,20% và 71,60%. Thời gian sống 5 năm không bệnh và 5 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có phân giai đoạn N2 tương ứng lần lượt là 46,51% và 53,49%. Theo tác giả, số lượng hạch di căn có một mối tương quan đáng kể với thời gian sống 5 năm không bệnh ($p = 0,042$) và thời gian sống 5 năm toàn bộ ($p = 0,028$) của UTĐTT giai đoạn III [137].

Như vậy, tình trạng hạch vùng là yếu tố tiên lượng quan trọng đối với sống thêm của bệnh nhân UTĐTT. Tỷ lệ sống thêm 3 năm của bệnh nhân UTĐTT giảm rõ rệt khi có di căn hạch vùng ($p < 0,001$).

- *Sống thêm theo phân loại hạch vùng (N) của AJCC 2010*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của các nhóm bệnh nhân không di căn hạch vùng (pN0), di căn 1-3 hạch vùng (pN1) và di căn 4 hạch vùng trở lên (pN2) giảm dần lần lượt là 97,1%; 71,9% và 50,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với dữ liệu của các nghiên cứu khác.

Theo Balta A.Z. có một mối quan hệ đáng kể giữa tỷ lệ sống thêm với phân loại hạch vùng ($p < 0,001$) [155]. Theo Hassan M.R. và cs, tỷ lệ sống toàn bộ 3 năm của các nhóm bệnh nhân có phân loại hạch vùng N0, N1 và N2 tương ứng lần lượt là 77,4%, 58,4% và 36,2% ($p < 0,001$) [167]. Jass J.R và cs nghiên cứu 447 bệnh nhân UTTT được phẫu thuật cho thấy: tỷ lệ sống thêm 5 năm của các nhóm bệnh nhân không di căn hạch, di căn 1-4 hạch, di căn ≥ 5 hạch tương ứng lần lượt là 83%, 44%, 13%; tỷ lệ sống thêm 10 năm tương ứng lần lượt là 79%, 39%, 6% ($p < 0,001$) [135]. Kim J.H. và cs, tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân N1 và N2 tương ứng lần lượt là 75% và 61% ($p < 0,001$) [169]. Theo Newland R.C. và cs, tỷ lệ sống thêm 5 năm của các nhóm bệnh nhân có phân loại hạch vùng N1 (43%) cao hơn nhóm bệnh nhân có phân loại hạch vùng N2 (27%) ($p < 0,001$) [21]. Suzuki O. và cs, tỷ lệ sống thêm 5 năm nhóm bệnh nhân có phân loại hạch vùng N1 là 69,4% cao hơn nhóm bệnh nhân có phân loại hạch vùng N2 là 22,3% ($p < 0,001$) [178]. Theo Park Y.H. và cs, tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân phân giai đoạn N1 là 67% cao hơn so với nhóm phân giai đoạn N2 là 49% ($p = 0,006$) [136]. Gunderson L.L. và cs phân tích gộp bởi 3 nghiên cứu với 2551 bệnh nhân UTTT cho thấy: tỷ lệ sống giảm dần khi số lượng hạch di căn tăng dần; tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ nhóm bệnh nhân phân giai đoạn N0, N1, N2 tương ứng giảm lần lượt là 73%, 65%, 52%; tỷ lệ sống 5 năm không bệnh nhóm bệnh nhân phân giai đoạn N0, N1, N2 tương ứng giảm lần lượt là 64%, 56%, 42% ($p < 0,001$) [171].

Các nghiên cứu về mối liên quan giữa sống thêm và phân loại hạch vùng đối với mỗi giai đoạn cụ thể của UTĐTT cũng cho kết quả tương tự. Huang B. và cs nghiên cứu hồi cứu 7632 bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn III, từ tháng 12/2011 đến tháng 4/2013 cho thấy tỷ lệ sống 5 năm của các nhóm bệnh nhân có phân loại hạch vùng N1a, N1b, N2a và N2b tương ứng lần lượt là 71,4%, 62,9%, 54,6% và 42,6% [164]. Ren J.Q. và cs nghiên cứu 145 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III trong khoảng thời gian từ tháng 01/1998 đến tháng 12/2008 cho thấy: tỷ lệ sống 5 năm của các nhóm bệnh nhân có phân loại hạch vùng N1, N2 tương ứng lần lượt là 35,2% và 13,6% [156]. Shida H. và cs nghiên cứu 357 bệnh nhân UTĐTT Dukes C được phẫu thuật cho thấy, tỷ lệ sống 5 năm không bệnh nhóm bệnh nhân N1 là (70%) cao hơn nhóm bệnh nhân N2 (40%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [179].

Như vậy, hạch vùng có liên quan chặt chẽ với tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ bệnh nhân UTĐTT. Tỷ lệ sống thêm 3 năm của bệnh nhân UTĐTT giảm rõ rệt khi có di căn hạch vùng, khi số lượng di căn hạch vùng tăng và ngược lại ($p < 0,001$).

- *Sống thêm theo loại mô học*

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến (93,7%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến nhày (50,0%). Sự khác biệt không ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với dữ liệu của các nghiên cứu khác.

Sarli L. nghiên cứu trên 480 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn II, tỷ lệ sống thêm 5 năm của ung thư biểu mô tuyến là 81,96%, ung thư biểu mô tuyến nhày là 75,07% ($p = 0,194$). Tỷ lệ sống thêm 10 năm của ung thư biểu mô tuyến là 61,58%, ung thư biểu mô tuyến nhày là 59,52% ($p = 0,523$) [172]. Newland R.C. và cs, tỷ lệ sống thêm 5 năm của nhóm bệnh nhân ung thư biểu

mô tuyến (40%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến nhày (31%) ($p > 0,05$) [21]. Xie L. và cs, tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến là 56,1%, nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến nhày là 53,5% ($p > 0,05$) [180]. Theo Langner C. và cs, tỷ lệ sống thêm của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến không có sự khác biệt so với nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến nhày [116].

Các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn lại cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ sống thêm của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến với nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến nhày. Chew M.H. và cs nghiên cứu 2764 bệnh nhân UTĐTT trong khoảng thời gian 1999-2005, tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ của nhóm ung thư biểu mô tuyến là 58,7%, ung thư biểu mô tuyến nhày là 46,8%, ung thư biểu mô tế bào nhẵn là 11,1% ($p < 0,001$). Phân tích đa biến cho thấy nguy cơ tử vong của ung thư biểu mô tế bào nhẵn cao gấp 1,9 lần so với ung thư biểu mô tuyến ($p = 0,015$) [134]. Huang B. và cs nghiên cứu 12036 bệnh nhân UTĐT, tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến là 75%, ung thư biểu mô tuyến nhày là 66% và ung thư biểu mô tế bào nhẵn là 54% ($p < 0,001$) [110]. Choi H.K. và cs nghiên cứu bao gồm 664 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn II đã được phẫu thuật, tỷ lệ sống 5 năm không bệnh của ung thư biểu mô tuyến là 70%, ung thư biểu mô tuyến nhày là 61% ($p = 0,007$) [154].

Kết quả trên cho thấy, tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến nhày thấp hơn so với nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến. Tuy nhiên cần có thời gian nghiên cứu đủ dài với cỡ mẫu đủ lớn để có thể xác định mối liên quan giữa sống thêm với phân loại mô học UTĐT.

- Sống thêm theo CEA trước mổ

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân nồng độ CEA trước mổ ≥ 5 ng/ml (87,0%) thấp hơn nhóm bệnh nhân nồng độ CEA trước mổ

<5 ng/ml (95,8%). Tuy nhiên sự khác biệt không ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với dữ liệu của các nghiên cứu khác.

Theo Mehrkhani F. và cs, tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ nhóm bệnh nhân có $CEA \leq 5$ ng/ml là 59,4% cao hơn nhóm bệnh nhân có $CEA > 5$ ng/ml là 36,4% ($p = 0,021$) [168]. Theo Louhimo J. và cs, tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh của nhóm bệnh nhân nồng độ CEA trước mổ > 5 ng/ml là 30% thấp hơn so với nhóm bệnh nhân nồng độ CEA trước mổ ≤ 5 ng/ml là 73% [124]. Theo Park I.J. và cs, tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh của nhóm bệnh nhân nồng độ CEA trước mổ > 7 ng/ml thấp hơn so với nhóm bệnh nhân nồng độ CEA trước mổ ≤ 7 ng/ml ($p < 0,001$). Tác giả cho rằng, nồng độ CEA trước phẫu thuật cao là dấu hiệu của tiên lượng xấu đối với bệnh nhân UTĐTT. Nghiên cứu của Carpelan-Holmström M. và cs thấy rằng: thời gian sống trung bình của nhóm bệnh nhân có nồng độ $CEA > 5$ ng/ml là 1,6 năm thấp hơn thời gian sống trung bình của nhóm bệnh nhân có nồng độ $CEA \leq 5$ ng/ml là 5,0 năm ($p < 0,001$) [124]. Theo Marzouk O. nồng độ CEA là một yếu tố dự báo hữu ích và độc lập, mức độ CEA cao có tương quan với tăng nguy cơ tái phát và thời gian sống thêm thấp. Trước phẫu thuật, nồng độ CEA cao ở bệnh nhân hạch vùng âm tính có tiên lượng kém hơn. Nhóm bệnh nhân này có thể được hưởng lợi từ hóa trị sau phẫu thuật [181].

Như vậy, qua kết quả trên cho thấy: tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân nồng độ CEA trước mổ ≥ 5 ng/ml thấp hơn nhóm bệnh nhân nồng độ CEA trước mổ < 5 ng/ml ($p > 0,05$). Tuy nhiên cần thêm thời gian theo dõi và cỡ mẫu chưa đủ lớn để có thể thấy rõ hơn về mối liên quan giữa sống thêm và nồng độ CEA trước mổ.

- Sống thêm theo giai đoạn bệnh

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân giai đoạn I-II (97,1%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân giai đoạn III (71,6%). Sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả các nghiên cứu khác

Theo các nghiên cứu, tỷ lệ sống của bệnh nhân UTTT liên quan chặt chẽ với giai đoạn bệnh, giai đoạn bệnh càng tăng thì tỷ lệ sống thêm càng giảm và ngược lại. Gatta G. và cs nghiên cứu 2720 bệnh nhân UTĐTT tại 11 trung tâm ung thư khắp Châu Âu cho thấy thời gian sống thêm liên qua chặt chẽ với giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán [182]. Theo Mehrkhani F. và cs, tỷ lệ sống 5 năm của giai đoạn I là 84%, giai đoạn II là 50%, giai đoạn III là 20% và giai đoạn IV là 6,4% ($p < 0,001$) [168]. Kết quả nghiên cứu của O'Connell J.B. cho thấy giai đoạn I là 93,3%, giai đoạn II là 82,5%, giai đoạn III là 59,5% và giai đoạn IV là 8,1% [105]. Nghiên cứu của Nhật Bản: 93% cho giai đoạn I, 90% cho giai đoạn II, 72% cho giai đoạn III và 17% cho giai đoạn IV [69]. Hassan M.R. và cs, tỷ lệ sống 3 năm và 5 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân phân giai đoạn I là 77,0% và 73,4%; giai đoạn II là 78,0% và 68,3%; giai đoạn III là 54,6% và 42,6%; giai đoạn IV là 33,9% và 22,1% ($p < 0,001$) [167]. Kobayashi H. và cs nghiên cứu 501 bệnh nhân UTTT giai đoạn III từ năm 1991 đến năm 1998 cho thấy: tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ là 62,9%; tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ giai đoạn IIIA, IIIB, và IIIC (theo AJCC lần thứ 7) giảm tương ứng lần lượt là 87,9%, 66,2% và 30,7% [175]. Jiang K. và cs nghiên cứu 288 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn III, thời gian sống 5 năm toàn bộ là 65,32%; thời gian sống 5 năm toàn bộ của giai đoạn IIIA, IIIB và IIIC tương ứng lần lượt là 76,92%, 70,59% và 53,49%. Thời gian sống 5 năm không bệnh là 58,06%; thời gian sống 5 năm không bệnh của giai đoạn IIIA, IIIB và IIIC tương ứng lần lượt là 69,23%, 63,24% và 46,51% [137].

Các nghiên cứu về sống thêm theo phân giai đoạn của Dukes cũng cho kết quả tương tự. Dukes và cs nghiên cứu 2447 bệnh nhân bị ung thư trực tràng được điều trị bằng phẫu thuật trong thời gian 25 năm (1928-1952), tỷ lệ

sống thêm 5 năm là 57,4%. Tỷ lệ sống thêm 5 năm Dukes A là 97,7%, Dukes B là 77,6% và Dukes C là 32,0% [174]. Astler V.B. và cs nghiên cứu 352 bệnh nhân UTĐTT cho thấy tỷ lệ sống 5 năm là 44,1% (Dukes A: 100,0%, Dukes B1: 66,6%, Dukes B2: 53,9%, Dukes C1: 42,8%, Dukes C2: 22,4%) [7]. Theo mạng lưới ung thư quốc gia của Anh (NCIN-national cancer intelligence network), tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của bệnh nhân ung thư đại trực tràng ở Anh là 50,7%. Tuy nhiên, sự thay đổi đáng kể bởi các giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán. 93,2% bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn sớm của bệnh (Dukes A) so với chỉ 6,6% của những bệnh nhân ung thư giai đã lan rộng đến các bộ phận khác của cơ thể lúc chẩn đoán (Dukes D) [15].

Kết quả nghiên cứu trên của chúng tôi cho thấy, sống thêm 3 năm toàn bộ liên quan chặt chẽ với giai đoạn bệnh, giai đoạn bệnh càng tăng thì tỷ lệ sống thêm càng giảm và ngược lại ($p < 0,001$).

- Phân tích hồi quy đa biến giữa sống thêm với một số yếu tố nguy cơ

Phân tích hồi quy đa biến cho thấy: sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có u chiếm $< 3/4$ chu vi cao gấp 21,3 lần so với nhóm bệnh nhân có u chiếm $\geq 3/4$ chu vi ($p < 0,05$). Sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân: u chưa xâm lấn qua thanh mạc, ung thư biểu mô tuyến, nồng độ CEA < 5 ng/ml lần lượt cao gấp 5,87; 2,54; 3,05 lần so với nhóm bệnh nhân u xâm lấn qua thanh mạc, ung thư biểu mô tuyến nhày, nồng độ CEA ≥ 5 ng/ml ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác.

Newland R.C. và cs, phân tích đa biến thấy, sống 5 năm nhóm bệnh nhân u chưa xâm lấn qua thanh mạc cao gấp 1,79 lần so với nhóm bệnh nhân u xâm lấn qua thanh mạc ($p < 0,001$) [21]. Kobayashi H. và cs nghiên cứu 501 bệnh nhân UTTT giai đoạn III từ năm 1991 đến năm 1998, nhóm bệnh nhân T3-T4 có nguy cơ tử vong cao gấp 2,53 so với nhóm bệnh nhân T1-T2 ($p = 0,0002$) [175]. Choi H.K. và cs nghiên cứu bao gồm 664 bệnh nhân ung

thư đại trực tràng giai đoạn II đã được phẫu thuật, phân tích đa biến cho thấy: nhóm bệnh nhân có phân loại T4 có nguy cơ tử vong cao gấp 1,84 lần so với nhóm bệnh nhân có phân loại T3 ($p=0,0006$), ung thư biểu mô tuyến nhày có nguy cơ tử vong cao gấp 1,98 lần so với ung thư biểu mô tuyến ($p=0,0617$) [154]. Hassan M.R. và cs, phân tích đa biến cho thấy: nguy cơ tử vong của nhóm bệnh nhân có mức độ xâm lấn u pT4 cao gấp 3,73 lần so với nhóm bệnh nhân có mức độ xâm lấn u pT1 ($p<0,001$) [167]. Huang B. và cs nghiên cứu 12036 bệnh nhân UTTT phân tích đa biến, sống thêm 5 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến cao gấp 1,195 lần so với nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến nhày ($p=0,006$) [110].

Qua kết quả trên của chúng tôi cho thấy: khối u chiếm $\geq 3/4$ chu vi là yếu tố tiên lượng động lập, có liên quan với kết quả sống còn của bệnh nhân UTTT. Kết quả sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có u chiếm $\geq 3/4$ chu vi thấp hơn so với nhóm bệnh nhân u chỉ chiếm $< 3/4$ chu vi.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu tiến hành trên 116 bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật triệt căn, cắt trực tràng và mạc treo tại Bệnh viện K từ tháng 01/2012 đến tháng 12/2015, chúng tôi rút ra kết luận sau:

1. Đặc điểm di căn hạch và một số yếu tố nguy cơ

- Tuổi mắc bệnh trung bình: $58,5 \pm 10$; khoảng tuổi 51-70 chiếm tỷ lệ cao nhất: 72,2%; nữ gặp nhiều hơn nam: 65%.

- Các triệu chứng thường gặp nhất là: đi ngoài phân có máu: 91,7%; đi ngoài khó: 86,1%; biến đổi khuôn phân: 86,1%; thay đổi thói quen đại tiện: 83,3%.

- Ung thư trực tràng trung bình hay gặp nhất: 55,6%; u thể sùi loét hay gặp: 66,7%; u cố định chiếm tỷ lệ: 19,4%; 72,2% có kích thước trên 1/2 chu vi.

- Nồng độ CEA ≥ 5 ng/ml trước mổ chiếm tỷ lệ 55,6%.

- Mô bệnh học: biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ cao nhất: 83,3%; biệt hóa cao và biệt hóa kém chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ tương ứng lần lượt là 11,1% và 5,6%.

- Khối u xâm lấn qua thanh mạc (T4) chiếm tỷ lệ cao nhất: 63,9%; tiếp theo là T3: 27,8%; T2: 8,3%; không có trường hợp nào là pT1.

- Tỷ lệ di căn hạch là 31%; trong đó giai đoạn N1 là 25,9%; N2 là 5,2%.

- Xét nghiệm vi di căn hạch bằng nhuộm hóa mô miễn dịch phát hiện 23,8% có tồn thương vi di căn.

- UT TT cao và trung bình có nguy cơ di căn hạch cao gấp 3,6 lần so với UT TT thấp.

- Kích thước u chiếm $> 1/2$ chu vi có nguy cơ di căn hạch cao gấp 2,6 lần so với kích thước u $\leq 1/2$ chu vi.

- U xâm lấn qua thanh mạc có nguy cơ di căn hạch cao gấp 2,52 lần so với u chưa xâm lấn qua thanh mạc.

- Nồng độ CEA > 10ng/ml có nguy cơ di căn hạch cao gấp 3,08 lần so với nồng độ CEA ≤ 10ng/ml.

- Kích thước hạch ≥ 10 mm có nguy cơ di căn hạch cao gấp 209,7 lần so với kích thước hạch <10 mm hạch. Phân tích hồi quy đa biến cho thấy kích thước hạch ≥ 10 mm là yếu tố tiên lượng độc lập, có liên quan với di căn hạch.

2. Kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

- Kết quả sớm

+ Phương pháp phẫu thuật chủ yếu là mổ mở: 74,1%; phẫu thuật nội soi chiếm 25,9%. Phẫu thuật bảo tồn cơ tròn chiếm 69,0%; hy sinh cơ tròn chiếm 31%. Các phương pháp phẫu thuật không ảnh hưởng đến kết quả vét hạch.

+ Tổng số hạch vét được là 1449; số hạch vét được trung bình/1 bệnh nhân là $12,5 \pm 3,6$.

+ Phương pháp nạo vét hạch tương đối an toàn, với tỷ lệ tai biến và biến chứng là 19,9% ở mức nhẹ, kiểm soát được.

- Kết quả xa

+ Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ: 91,7%.

+ Kết quả sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có kích thước hạch < 10 mm: 96,7%; cao hơn so với nhóm bệnh nhân có kích thước hạch ≥10 mm: 78,4%.

+ Kết quả sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có di căn hạch: 71,6%; thấp hơn so với nhóm bệnh nhân không di căn hạch: 97,1%. Trong đó, nhóm N1 đạt 71,9%, trong khi nhóm N2 chỉ là 50,0%.

+ Kết quả sống thêm 3 năm toàn bộ nhóm bệnh nhân giai đoạn I-II: 97,1%; cao hơn so với nhóm bệnh nhân giai đoạn III: 71,6%.

+ Phân tích hồi quy đa biến: $u \geq 3/4$ chu vi chu vi là yếu tố tiên lượng độc lập có liên quan kết quả sống 3 năm toàn bộ.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả của nghiên cứu này chúng tôi xin đưa ra một số kiến nghị sau:

1. Phẫu thuật nạo vét hạch chuẩn (cắt trực tràng và toàn bộ mạc treo - TME) đóng vai trò quan trọng trong việc xác định chính xác hạch vùng có di căn hay không, giúp quyết định chiến lược điều trị hóa xạ trị bổ trợ, nâng cao hiệu quả điều trị.

2. Nên xét nghiệm hóa mô miễn dịch tìm vi di căn cho những bệnh nhân mà hạch vùng được xét nghiệm vi thể thường quy không phát hiện thấy di căn ung thư.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ
CỦA TÁC GIẢ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Trần Anh Cường, Nguyễn Văn Hiếu, Kim Văn Vụ (2017). Kết quả nạo vét hạch vùng của 116 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến trực tràng. *Tap chí Y học thực hành*, 3(1037), 11-13.
2. Trần Anh Cường, Nguyễn Văn Hiếu, Kim Văn Vụ (2017). Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ di căn hạch trong ung thư biểu mô tuyến trực tràng. *Tap chí Y học thực hành*, 3(1037), 36-38.
3. Trần Anh Cường, Nguyễn Văn Hiếu, Lê Trung Thọ (2017). Kết quả vi di căn hạch qua xét nghiệm hóa mô miễn dịch đối với 80 bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật tại Bệnh viện K Trung ương. *Tap chí Y học thực hành*, 3(1037), 26-28.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siegel, R.L., Miller K.D., and Jemal A. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 66(1): p. 7-30.
2. Nguyễn Văn Hiếu (2015). Ung thư trực tràng. *Ung thư học*, Nhà xuất bản Y học, p. 206-226.
3. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., et al (2015). Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 65(2):87-108.
4. Phạm Văn Bình (2013). *Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi cắt cắt trực tràng đường bụng tầng sinh môn điều trị ung thư trực tràng thấp*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học Viện Quân Y.
5. Lee, S.D., Kim T.H., Kim D.Y., et al (2012). Lymph node ratio is an independent prognostic factor in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *European Journal of Surgical Oncology.* 38(6): p. 478-483.
6. Mammen, J.M., James L.E., Molloy M., et al (2007). The relationship of lymph node dissection and colon cancer survival in the Veterans Affairs Central Cancer Registry. *Am J Surg.* 194(3): p. 349-54.
7. Astler, V.B. and Coller F.A. (1954). The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 139(6): p. 846-52.
8. Elferink, M.A., Siesling S., Lemmens V.E., et al (2011). Variation in lymph node evaluation in rectal cancer: a Dutch nationwide population-based study. *Ann Surg Oncol.* 18(2): p. 386-95.
9. Manilich, E.A., Kiran R.P., Radivoyevitch T., et al (2011). A novel data-driven prognostic model for staging of colorectal cancer. *J Am Coll Surg.* 213(5): p. 579-588.
10. Zedan, A. and Salah T. (2015). Total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Electron Physician.* 7(8): p. 1666-72.

11. Priolli, D.G., Cardinalli I.A., Pereira J.A., et al (2009). Metastatic lymph node ratio as an independent prognostic variable in colorectal cancer: study of 113 patients. *Tech Coloproctol.* 13(2): p. 113-21.
12. Ince, M., Ozdemir Y., Balta A.Z., et al (2014). Prognostic Value of the Lymph Node Ratio in Rectal Cancer. *Archives of Clinical and Experimental Surgery (ACES).* 3(4): p. 207-212.
13. Wong, S.L. (2009). Lymph Node Counts and Survival Rates After Resection for Colon and Rectal Cancer. *Gastrointestinal Cancer Research : GCR.* 3(2 Suppl 1): p. S33-S35.
14. Sugarbaker, P.H. (2014). Colorectal cancer: prevention and management of metastatic disease. *Biomed Res Int.* 2014: p. 782890.
15. Chen, S.L. and Bilchik A.J. (2006). More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg.* 244(4): p. 602-10.
16. Goldstein, N.S., Sanford W., Coffey M., et al (1996). Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol.* 106(2): p. 209-16.
17. Chou, J.F., Row D., Gonen M., et al (2010). Clinical and pathologic factors that predict lymph node yield from surgical specimens in colorectal cancer: a population-based study. *Cancer.* 116(11): p. 2560-70.
18. Beck, D.E., Roberts P.L., Saclarides T.J., et al (2011). *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery*, Springer Science & Business Media, New York.
19. Shia, J., Wang H., Nash G.M., et al (2012). Lymph node staging in colorectal cancer: revisiting the benchmark of at least 12 lymph nodes in R0 resection. *J Am Coll Surg.* 214(3): p. 348-55.
20. Bilchik, A.J., Hoon D.S., Saha S., et al (2007). Prognostic impact of micrometastases in colon cancer: interim results of a prospective multicenter trial. *Ann Surg.* 246(4): p. 568-75; discussion 575-7.

21. Newland, R.C., Dent O.F., Lyttle M.N., et al (1994). Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*. 73(8): p. 2076-82.
22. Kim, N.K. (2005). Anatomic basis of sharp pelvic dissection for curative resection of rectal cancer. *Yonsei Med J*. 46(6): p. 737-49.
23. Jorge, J.M.N. and Habr-Gama A. (2014). Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus, in *The ASCRS Manual of Colon and Rectal Surgery*, Springer New York, New York. p. 1-25.
24. Schäfer, A.-O. and Langer M., (2009). *MRI of Rectal Cancer: Clinical Atlas*. Springer Science & Business Media, New York.
25. Netter, F.H., (2016). Châu hông và đáy chậu, *Atlas giải phẫu người*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. p. 329 - 397.
26. Heald, R.J., Husband E.M., and Ryall R.D. (1982). The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 69(10): p. 613-6.
27. Hida, J., Okuno K., and Tokoro T. (2014). Distal dissection in total mesorectal excision, and preoperative chemoradiotherapy and lateral lymph node dissection for rectal cancer. *Surg Today*. 44(12): p. 2227-42.
28. Gupta, R.K., Agrawal C.S., Pathania O.P., et al (2013). Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: institutional review. *Indian J Surg*. 75(1): p. 10-6.
29. De Calan, L., Gayet B., Bourlier P., et al (2004). Cancer du rectum: anatomie chirurgicale, préparation à l'intervention, installation du patient. *EMC-Chirurgie*. 1(3): p. 275-292.
30. The American Joint Committee on Cancer (2010). *Colon and rectum*. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. 2010, Springer; New York. p. 143-164.
31. Lahaye, M.J., de Bondt R.B.J., Engelen S.M., et al, (2008). Vasovist® in Lymph Node Imaging: Present Status and Future Development, in *Clinical Blood Pool MR Imaging*, Springer New York: p. 181-191.

32. Wolff, B., Fleshman, J., Wexner, S. (2009). Surgical Treatment of Rectal Cancer, *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*, Springer. New York: p. 413 - 436.
33. Açar, H.I. and Kuzu M.A. (2012). Important points for protection of the autonomic nerves during total mesorectal excision. *Diseases of the Colon & Rectum*. 55(8): p. 907-912.
34. Ponz de Leon, M. and Di Gregorio C. (2001). Pathology of colorectal cancer. *Dig Liver Dis*. 33(4): p. 372-88.
35. Đoàn Hữu Nghị (1994). *Góp phần nghiên cứu xây dựng phác đồ điều trị ung thư trực tràng, nhận xét 529 bệnh nhân tại Bệnh viện K qua hai giai đoạn 1975 - 1983 và 1984 - 1992*, Luận án Phó Tiến sỹ khoa học y dược, Trường Đại học Y Hà Nội.
36. Lê Đức Roanh (2001). Ung thư đại - trực tràng. *Bệnh học các khối u*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội: p. 229 - 235.
37. Baxter, N.N., Virnig D.J., Rothenberger D.A., et al (2005). Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*. 97(3): p. 219-225.
38. Edge, S.B. and Compton C.C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 17(6): p. 1471-1474.
39. Wittekind, C., Compton C.C., Greene F.L., et al (2002). TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*. 94(9): p. 2511-2516.
40. Batts, K.P. (2015). The pathology of serrated colorectal neoplasia: practical answers for common questions. *Mod Pathol*. 28 Suppl 1: p. S80-7.
41. Verhulst, J., Ferdinande L., Demetter P., et al (2012). Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol*. 65(5): p. 381-8.
42. Leopoldo, S., Lorena B., Cinzia A., et al (2008). Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol*. 15(5): p. 1429-39.

43. Barresi, V., Reggiani Bonetti L., Ieni A., et al (2015). Prognostic significance of grading based on the counting of poorly differentiated clusters in colorectal mucinous adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 46(11): p. 1722-9.
44. Mekenkamp, L.J., Heesterbeek K.J., Koopman M., et al (2012). Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 48(4): p. 501-9.
45. Igali, L. (2012). Lymph node count in colorectal cancer - do we have the final answer? *Journal of Gastrointestinal Oncology.* 3(4): p. 301-303.
46. Amin, M.B., Greene F.L., Edge S.B., et al (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 67(2): p. 93-99.
47. Kell, M., Winter D., O'sullivan G., et al (2000). Biological behaviour and clinical implications of micrometastases. *British journal of surgery.* 87(12): p. 1629-1639.
48. Moll, R., Franke W.W., Schiller D.L., et al (1982). The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell.* 31(1): p. 11-24.
49. Shimoyama, M., Yamazaki T., Suda T., et al (2003). Prognostic significance of lateral lymph node micrometastases in lower rectal cancer. *Diseases of the colon & rectum.* 46(3): p. 333-339.
50. Öberg, Å., Stenling R., Tavelin B., et al (1998). Are lymph node micrometastases of any clinical significance in Dukes Stages A and B colorectal cancer? *Diseases of the colon & rectum.* 41(10): p. 1244-1249.
51. Tschmelitsch, J., Klimstra D.S., and Cohen A.M. (2000). Lymph node micrometastases do not predict relapse in stage II colon cancer. *Annals of surgical oncology.* 7(8): p. 601-608.
52. Nicastrì, D.G., Doucette J.T., Godfrey T.E., et al (2007). Is occult lymph node disease in colorectal cancer patients clinically significant? A review of the relevant literature. *J Mol Diagn.* 9(5): p. 563-71.

53. Van Cutsem, E. and Oliveira J. (2009). Primary colon cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 20 Suppl 4: p. 49-50.
54. Weitz J., Koch M., Debus J., et al (2005). Colorectal cancer. *The Lancet.* 365: p. 153 - 65.
55. Iddings, D., Ahmad A., Elashoff D., et al (2006). The prognostic effect of micrometastases in previously staged lymph node negative (N0) colorectal carcinoma: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 13(11): p. 1386-92.
56. Akagi Y., Kinugasa T., Adachi Y., et al (2013). Prognostic significance of isolated tumor cells in patients with colorectal cancer in recent 10-year studies. *Mol Clin Oncol.* 1(4): p. 582-592.
57. Haq A.I., Schneeweiss J., Kalsi V., et al (2009). The Dukes staging system: a cornerstone in the clinical management of colorectal cancer. *The lancet oncology.* 10(11): p. 1128.
58. Liebig, C., Ayala G., Wilks J., et al (2009). Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology.* 27(31): p. 5131-5137.
59. Wu, J.S. (2007). Rectal cancer staging. *Clin Colon Rectal Surg.* 20(3): p. 148-57.
60. Mahipal, A. and Grothey A. (2016). Role of Biologics in First-Line Treatment of Colorectal Cancer. *J Oncol Pract.* 12(12): p. 1219-1228.
61. Cunningham, D., Lang I., Marcuello E., et al (2013). Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14(11): p. 1077-85.
62. Douillard, J.Y., Siena S., Cassidy J., et al (2010). Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 28(31): p. 4697-705.

63. Compton, C.C., Fielding L.P., Burgart L.J., et al (2000). Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 124(7): p. 979-994.
64. Papadopoulos, V.N., Michalopoulos A., Netta S., et al (2004). Prognostic significance of mucinous component in colorectal carcinoma. *Tech Coloproctol*. 8 Suppl 1: p. s123-5.
65. Ogino, S., Nosho K., Kirkner G.J., et al (2009). CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut*. 58(1): p. 90-96.
66. Samowitz, W.S., Sweeney C., Herrick J., et al (2005). Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer research*. 65(14): p. 6063-6069.
67. American Cancer Society (2016). Colorectal Cancer. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8606.00.pdf> [Accessed 30/12/2016].
68. Stapley, S., Peters T.J., Sharp D., et al (2006). The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. *Br J Cancer*. 95(10): p. 1321-5.
69. O'Connell, J.B., Maggard M.A., and Ko C.Y. (2004). Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 96(19): p. 1420-5.
70. Turkiewicz, D., Miller B., Schache D., et al (2001). Young patients with colorectal cancer: how do they fare? *ANZ J Surg*. 71(12): p. 707-10.
71. Ewing, M., Naredi P., Zhang C., et al (2016). Identification of patients with non-metastatic colorectal cancer in primary care: a case-control study. *Br J Gen Pract*. 66(653): p. e880-e886.
72. Mai Đình Điều (2014). *Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư trực tràng*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.

73. Nguyễn Văn Hiếu (2001). Ung thư đại trực tràng. *Bài Giảng Ung thư học*. p. 188 - 195.
74. Nguyễn Văn Hiếu (2002). *Nghiên cứu độ xâm lấn của ung thư trực tràng qua lâm sàng nội soi và siêu âm nội trực tràng*. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
75. Nicholls, R.J., Mason A.Y., Morson B.C., et al (1982). The clinical staging of rectal cancer. *Br J Surg*. 69(7): p. 404-9.
76. Nicholls, R.J. and Hall C. (1996). Treatment of non-disseminated cancer of the lower rectum. *Br J Surg*. 83(1): p. 15-8.
77. Wong, J.H., Steineman S., Calderia C., et al (2001). Ex vivo sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Annals of surgery*. 233(4): p. 515-521.
78. Dicandio G., M.F., Fornage B.O. (1990). *Cancer du rectum, Échographie Endocavitaire*, Vigot. p. 56 - 73.
79. Jhaveri, K.S. and Hosseini-Nik H. (2015). MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances. *AJR Am J Roentgenol*. 205(1): p. W42-55.
80. Fuchsjager, M.H., Maier A.G., Schima W., et al (2003). Comparison of transrectal sonography and double-contrast MR imaging when staging rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 181(2): p. 421-7.
81. Mathias, L., and Arnd-Oliver, S. (2010). *Magnetic Resonance Imaging of Rectal Cancer, MRI of Rectal Cance*, Springer. p. 25 - 47.
82. Young, P.E., Womeldorph C.M., Johnson E.K., 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): p. 262-271.
83. Radovanovic, Z., Breberina M., Petrovic T., et al (2008). Accuracy of endorectal ultrasonography in staging locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Surg Endosc*. 22(11): p. 2412-5.
84. Mackay, S.G., Pager C.K., Joseph D., et al (2003). Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *Br J Surg*. 90(3): p. 346-50.

85. Duffy, M.J. (2001). Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem.* 47(4): p. 624-30.
86. Guillem, J.G., Paty P.B., and Cohen A.M. (1997). Surgical treatment of colorectal cancer. *CA: a cancer journal for clinicians.* 47(2): p. 113-128.
87. Temple, L.K., Naimark D., and McLeod R.S. (1999). Decision analysis as an aid to determining the management of early low rectal cancer for the individual patient. *Journal of clinical oncology.* 17(1): p. 312-312.
88. Hoorens, A., De Ridder M., Jouret-Mourin A., et al (2009). Pathological assessment of the rectal cancer resection specimen. *Bjmo.* 3(6): p. 251-60.
89. Law, W.L. and Chu K.W. (2004). Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg.* 240(2): p. 260-8.
90. Tiret, E. (1988). Exérèse totale du mésorectum et conservation de l'innervation autonome à destinée génito - urinaire dans la chirurgie du cancer du rectum . *EMC* 40(610): p. 1 - 6.
91. Simunovic, M., Smith A.J., and Heald R.J. (2009). Rectal cancer surgery and regional lymph nodes. *J Surg Oncol.* 99(4): p. 256-9.
92. Georgiou, P., Tan E., Gouvas N., et al (2009). Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 10(11): p. 1053-62.
93. Baxter, N.N., Virnig D.J., Rothenberger D.A., et al (2005). Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 97(3): p. 219-25.
94. Dev K., Jaglan N., Gurawalia J., (2015). Lateral Pelvic Lymph Node Dissection in Rectal Cancer. Optimal Treatment? *Colorectal Cancer.*
95. Sambasivan, C.N., Deveney K.E., and Morris K.T. (2010). Oncologic outcomes after resection of rectal cancer: Laparoscopic versus open approach. *Am J Surg.* 199(5): p. 599-603.
96. Heriot, A. and Kumar D. (1998). Adjuvant therapy for resectable rectal and colonic cancer. *British journal of surgery.* 85(3): p. 300-309.

97. Lombardi, R., Cuicchi D., Pinto C., et al (2010). Clinically-staged T3N0 rectal cancer: is preoperative chemoradiotherapy the optimal treatment? *Annals of surgical oncology*. 17(3): p. 838-845.
98. Maschuw, K., Kress R., Ramaswamy A., et al (2006). Short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients leads to a reduction of the detectable number of lymph nodes in resection specimens. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 391(4): p. 364-368.
99. Azria, D., Becouarn, Y., Bosset, J. et al (2016). *Cancer du Rectum*, Chapitre 5, Thésaurus National de Cancérologie Digestive. p. 1 - 30.
100. Ren, J.-Q., Liu J.-W., Chen Z.-T., et al (2012). Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer. *Chinese journal of cancer*. 31(5): p. 241.
101. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuần, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Ung thư đại trực tràng, *Điều trị nội khoa bệnh Ung thư*, Nhà xuất bản y học, 153-161.
102. Bùi Diệu, Trần Văn Thuần (2013). Ung thư đại trực tràng, *Thực hành điều trị nội khoa bệnh ung thư*, Nhà xuất bản y học, 198-205.
103. Ohhara, Y., Fukuda N., Takeuchi S., et al (2016). Role of targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 8(9): p. 642-55.
104. Heinemann, V., von Weikersthal L.F., Decker T., et al (2014). FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 15(10): p. 1065-1075.
105. Price, T.J., Peeters M., Kim T.W., et al (2014). Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 15(6): p. 569-579.
106. Tournigand, C., Chibaudel B., Samson B., et al (2015). Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 16(15): p. 1493-1505.

107. Chen, K., Gong Y., Zhang Q., et al (2016). Efficacy and safety of addition of bevacizumab to FOLFIRI or irinotecan/bolus 5-FU/LV (IFL) in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 95(46).
108. Peng, J., Xu Y., Guan Z., et al (2008). Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in node-positive rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 15(11): p. 3118-23.
109. Ahmed, S., Leis A., Chandra-Kanthan S., et al (2016). Regional Lymph Nodes Status and Ratio of Metastatic to Examined Lymph Nodes Correlate with Survival in Stage IV Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 23(7): p. 2287-94.
110. Huang, B., Mo S., Zhu L., et al (2016). The survival and clinicopathological differences between patients with stage IIIA and stage II rectal cancer: An analysis of 12,036 patients in the SEER database. *Oncotarget*. 7(48): p. 79787-79796.
111. Rosenberg, R., Friederichs J., Schuster T., et al (2008). Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg*. 248(6): p. 968-78.
112. Dekker, J.W., Peeters K.C., Putter H., et al (2010). Metastatic lymph node ratio in stage III rectal cancer; prognostic significance in addition to the 7th edition of the TNM classification. *Eur J Surg Oncol*. 36(12): p. 1180-6.
113. Leung, A.M., Scharf A.W., and Vu H.N. (2011). Factors affecting number of lymph nodes harvested in colorectal cancer. *J Surg Res*. 168(2): p. 224-30.
114. Iachetta, F., Reggiani Bonetti L., Marcheselli L., et al (2013). Lymph node evaluation in stage IIA colorectal cancer and its impact on patient prognosis: a population-based study. *Acta Oncol*. 52(8): p. 1682-90.
115. Leonard, D., Remue C., Abbes Orabi N., et al (2016). Lymph node ratio and surgical quality are strong prognostic factors of rectal cancer: results from a single referral centre. *Colorectal Dis*. 18(6): p. O175-84.

116. Langner, C., Harbaum L., Pollheimer M.J., et al (2012). Mucinous differentiation in colorectal cancer--indicator of poor prognosis? *Histopathology*. 60(7): p. 1060-72.
117. Nazato, D.M., Matos L.L., Waisberg D.R., et al (2009). Prognostic value of carcinoembryonic antigen distribution in tumor tissue of colorectal carcinoma. *Arq Gastroenterol*. 46(1): p. 26-31.
118. Ashktorab, H., Ogundipe T., Brim H., et al (2015). Lymph nodes' evaluation in relation to colorectal cancer staging among African Americans. *BMC Cancer*. 15: p. 976.
119. Madbouly, K.M., Abbas K.S., and Hussein A.M. (2014). Metastatic lymph node ratio in stage III rectal carcinoma is a valuable prognostic factor even with less than 12 lymph nodes retrieved: a prospective study. *Am J Surg*. 207(6): p. 824-31.
120. Jullumstro, E., Lydersen S., Moller B., et al (2009). Duration of symptoms, stage at diagnosis and relative survival in colon and rectal cancer. *Eur J Cancer*. 45(13): p. 2383-90.
121. Young, C.J., Sweeney J.L., and Hunter A. (2000). Implications of delayed diagnosis in colorectal cancer. *Aust N Z J Surg*. 70(9): p. 635-8.
122. Dozois, E.J., Boardman L.A., Suwanthamma W., et al (2008). Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? *Medicine (Baltimore)*. 87(5): p. 259-63.
123. O'Connell, J.B., Maggard M.A., Livingston E.H., et al (2003). Colorectal cancer in the young. *The American Journal of Surgery*. 187(3): p. 343-348.
124. Louhimo, J., Carpelan-Holmstrom M., Alfthan H., et al (2002). Serum HCG beta, CA 72-4 and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 101(6): p. 545-8.
125. Chen, C.C., Yang S.H., Lin J.K., et al (2005). Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer? *J Surg Res*. 124(2): p. 169-74.

126. Zhong, W., Yu Z., Zhan J., et al (2015). Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and disease characteristics in colorectal cancer. *Pathol Oncol Res.* 21(1): p. 83-95.
127. Bhangu, A., Rasheed S., Brown G., et al (2014). Does rectal cancer height influence the oncological outcome? *Colorectal Dis.* 16(10): p. 801-8.
128. Williams, N.S., Durdey P., Quirke P., et al (1985). Pre-operative staging of rectal neoplasm and its impact on clinical management. *Br J Surg.* 72(11): p. 868-74.
129. Quirke, P., Durdey P., Dixon M.F., et al (1986). Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet.* 2(8514): p. 996-9.
130. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Ung thư đại trực tràng. *Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư.* Nhà xuất bản Y học Hà Nội.
131. Nguyễn Minh An, Ôn Quang Phóng và Hoàng Mạnh An (2012). Nghiên cứu chỉ định điều trị ung thư trực tràng thấp bằng phẫu thuật nội soi tại bệnh viện 108, *Tạp chí Y học thực hành,* 815(4): p. 26 - 30.
132. Đỗ Thế Tiến (2007). Nghiên cứu hình thái học ung thư đại trực tràng. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh,* 11(3): p. 86-88.
133. Shen, S.S., Haupt B.X., Ro J.Y., et al (2009). Number of lymph nodes examined and associated clinicopathologic factors in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 133(5): p. 781-6.
134. Chew, M.H., Yeo S.A., Ng Z.P., et al (2010). Critical analysis of mucin and signet ring cell as prognostic factors in an Asian population of 2,764 sporadic colorectal cancers. *Int J Colorectal Dis.* 25(10): p. 1221-9.
135. Jass, J.R., Atkin W.S., Cuzick J., et al (2002). The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology.* 41(3a): p. 59-81.

136. Park, Y.H., Lee J.I., Park J.K., et al (2011). Clinical Significance of Lymph Node Ratio in Stage III Colorectal Cancer. *J Korean Soc Coloproctol.* 27(5): p. 260-5.
137. Jiang, K., Zhu Y., Liu Y., et al (2014). Lymph node ratio as an independent prognostic indicator in stage III colorectal cancer: especially for fewer than 12 lymph nodes examined. *Tumour Biol.* 35(11): p. 11685-90.
138. Li, Q., Liang L., Jia H., et al (2016). Negative to positive lymph node ratio is a superior predictor than traditional lymph node status in stage III colorectal cancer. *Oncotarget.* 7(44): p. 72290-72299.
139. Rahbari, N.N., Bork U., Motschall E., et al (2012). Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 30(1): p. 60-70.
140. Yamamoto, H., Murata K., Fukunaga M., et al (2016). Micrometastasis Volume in Lymph Nodes Determines Disease Recurrence Rate of Stage II Colorectal Cancer: A Prospective Multicenter Trial. *Clin Cancer Res.* 22(13): p. 3201-8.
141. Sugimoto, K., Sato, K. , Maekawa, H., et al (2014). Analysis of Predictive Factors for Lymph Node Metastasis in Submucosal Invasive Colorectal Carcinoma. *Surgical Science.* 5: p. 75-83.
142. Betge, J., Harbaum L., Pollheimer M.J., et al (2017). Lymph node retrieval in colorectal cancer: determining factors and prognostic significance. *Int J Colorectal Dis.* 32: p. 991-998.
143. Gonen, M., Schrag D., and Weiser M.R. (2009). Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer. *J Clin Oncol.* 27(36): p. 6166-71.
144. Yamaoka, Y., Kinugasa Y., Shiomi A., et al (2016). Is it important to palpate lymph nodes in open surgery for colorectal cancer? *Asian J Endosc Surg.* 10(2): p. 143-147.
145. Markl, B., Rossle J., Arnholdt H.M., et al (2012). The clinical significance of lymph node size in colon cancer. *Mod Pathol.* 25(10): p. 1413-22.

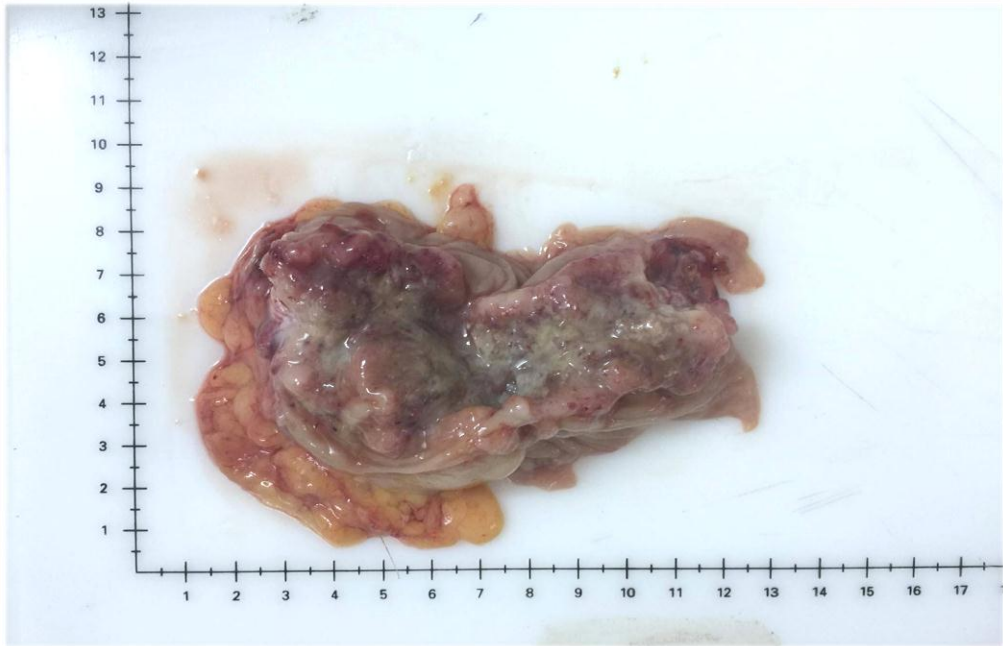
146. Sloothaak, D.A., Grewal S., Doornewaard H., et al (2014). Lymph node size as a predictor of lymphatic staging in colonic cancer. *Br J Surg.* 101(6): p. 701-6.
147. Soper, N., Swanstrom, L. L., Eubanks, W. et al (2009). *Mastery of Endoscopic and Laparoscopic Surgery: Indications and Techniques*, 3rd edition. Wolters Kluwer, Philadelphia : LWW. p. 489 - 499.
148. Ingeholm, P., Gogenur I., and Iversen L.H. (2016). Danish Colorectal Cancer Group Database. *Clin Epidemiol.* 8: p. 465-468.
149. Bertelsen, C.A., Andreasen A.H., Jorgensen T., et al (2010). Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis.* 12(1): p. 37-43.
150. Chapuis, P.H., Dent O.F., Fisher R., et al (1985). A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg.* 72(9): p. 698-702.
151. Paun, B.C., Cassie S., MacLean A.R., et al (2010). Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg.* 251(5): p. 807-18.
152. Nguyễn Hoàng Minh (2017). *Đánh giá di căn hạch trong ung thư trực tràng qua phẫu thuật đối chiếu với mô bệnh học và cộng hưởng từ.* Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
153. Dejardin, O., Ruault E., Jooste V., et al (2012). Volume of surgical activity and lymph node evaluation for patients with colorectal cancer in France. *Dig Liver Dis.* 44(3): p. 261-7.
154. Choi, H.K., Law W.L., and Poon J.T. (2010). The optimal number of lymph nodes examined in stage II colorectal cancer and its impact of on outcomes. *BMC Cancer.* 10: p. 267.
155. Balta, A.Z., Ozdemir Y., Sucullu I., et al (2014). Can horizontal diameter of colorectal tumor help predict prognosis? *Ulus Cerrahi Derg.* 30(3): p. 115-9.
156. Ren, J.Q., Liu J.W., Chen Z.T., et al (2012). Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer. *Chin J Cancer.* 31(5): p. 241-7.

157. Cisz, K.C., Moreira A.d.L., Fialho L.d.O., et al (2011). Total de linfonodos identificados após a ressecção do câncer colorretal. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 24: p. 103-106.
158. Qiu, H.B., Zhang L.Y., Li Y.F., et al (2011). Ratio of metastatic to resected lymph nodes enhances to predict survival in patients with stage III colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 18(6): p. 1568-74.
159. Nadoshan, J.J., Omranipour R., Beiki O., et al (2013). Prognostic value of lymph node ratios in node positive rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 14(6): p. 3769-72.
160. Tsai, H.L., Huang C.W., Yeh Y.S., et al (2016). Factors affecting number of lymph nodes harvested and the impact of examining a minimum of 12 lymph nodes in stage I-III colorectal cancer patients: a retrospective single institution cohort study of 1167 consecutive patients. *BMC Surg*. 16: p. 17.
161. Kotake, K., Honjo S., Sugihara K., et al (2012). Number of lymph nodes retrieved is an important determinant of survival of patients with stage II and stage III colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 42(1): p. 29-35.
162. Morris, E.J., Maughan N.J., Forman D., et al (2007). Identifying stage III colorectal cancer patients: the influence of the patient, surgeon, and pathologist. *J Clin Oncol*. 25(18): p. 2573-9.
163. Moug, S.J., Saldanha J.D., McGregor J.R., et al (2009). Positive lymph node retrieval ratio optimises patient staging in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 100(10): p. 1530-3.
164. Huang, B., Chen C., Ni M., et al (2016). Log odds of positive lymph nodes is a superior prognostic indicator in stage III rectal cancer patients: A retrospective analysis of 17,632 patients in the SEER database. *Int J Surg*. 32: p. 24-30.
165. Yun, J.A., Cho Y.B., Park Y.A., et al (2015). Clinical manifestations and risk factors of anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer. *ANZ J Surg*.

166. Allemani, C., Weir H.K., Carreira H., et al (2015). Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 385(9972): p. 977-1010.
167. Hassan, M.R., Suan M.A., Soelar S.A., et al (2016). Survival Analysis and Prognostic Factors for Colorectal Cancer Patients in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 17(7): p. 3575-81.
168. Mehrkhani, F., Nasiri S., Donboli K., et al (2009). Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis*. 11(2): p. 157-61.
169. Kim, Y.S., Kim J.H., Yoon S.M., et al (2009). lymph node ratio as a prognostic factor in patients with stage III rectal cancer treated with total mesorectal excision followed by chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 74(3): p. 796-802.
170. Liang, H., Wang X.N., Wang B.G., et al (2006). Prognostic factors of young patients with colon cancer after surgery. *World J Gastroenterol*. 12(9): p. 1458-62.
171. Gunderson, L.L., Sargent D.J., Tepper J.E., et al (2002). Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 54(2): p. 386-96.
172. Sarli, L., Bader G., Iusco D., et al (2005). Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 41(2): p. 272-9.
173. Dhar, D.K., Yoshimura H., Kinukawa N., et al (2005). Metastatic lymph node size and colorectal cancer prognosis. *J Am Coll Surg*. 200(1): p. 20-8.
174. Dukes, C.E. and Bussey H.J. (1958). The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer*. 12(3): p. 309-20.
175. Kobayashi, H., Mochizuki H., Kato T., et al (2011). Lymph node ratio is a powerful prognostic index in patients with stage III distal rectal cancer: a Japanese multicenter study. *Int J Colorectal Dis*. 26(7): p. 891-6.

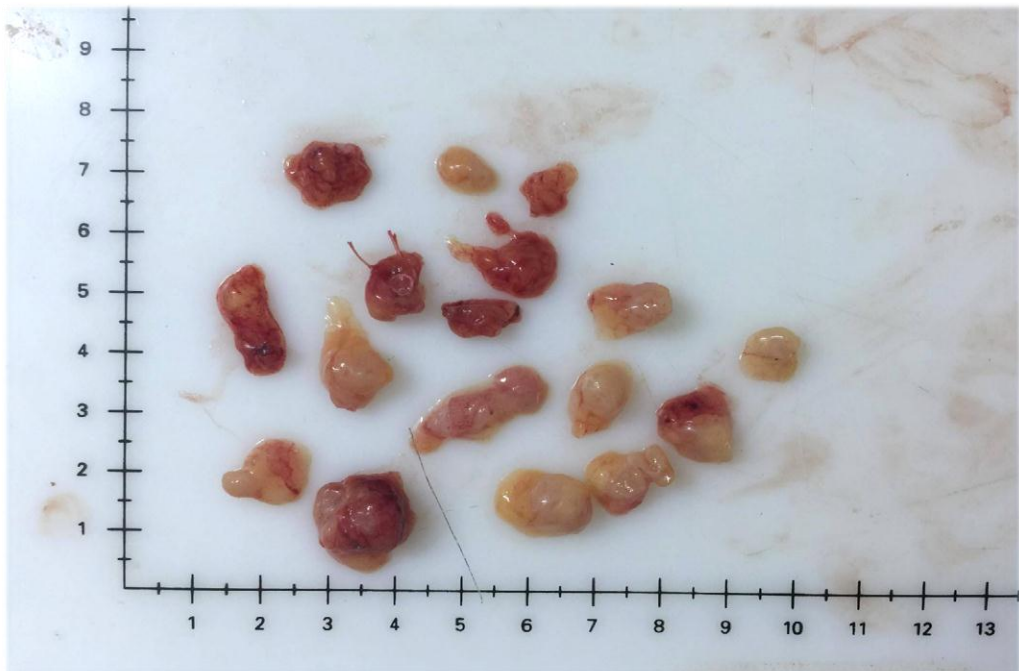
176. Derwinger, K. and Gustavsson B. (2008). A study of lymph node ratio in stage IV colorectal cancer. *World J Surg Oncol.* 6: p. 127.
177. Wolmark, N., Fisher B., and Wieand H.S. (1986). The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Ann Surg.* 203(2): p. 115-22.
178. Suzuki, O., Sekishita Y., Shiono T., et al (2006). Number of lymph node metastases is better predictor of prognosis than level of lymph node metastasis in patients with node-positive colon cancer. *J Am Coll Surg.* 202(5): p. 732-6.
179. Shida, H., Ban K., Matsumoto M., et al (1992). Prognostic significance of location of lymph node metastases in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 35(11): p. 1046-50.
180. Xie, L., Villeneuve P.J., and Shaw A. (2009). Survival of patients diagnosed with either colorectal mucinous or non-mucinous adenocarcinoma: a population-based study in Canada. *Int J Oncol.* 34(4): p. 1109-15.
181. Marzouk, O. and Schofield J. (2011). Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer. *Cancers (Basel).* 3(2): p. 2767-810.
182. Gatta, G., Capocaccia R., Sant M., et al. (2000). Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. *Gut,* 47(4): p. 533-8.

HÌNH ẢNH MINH HỌA



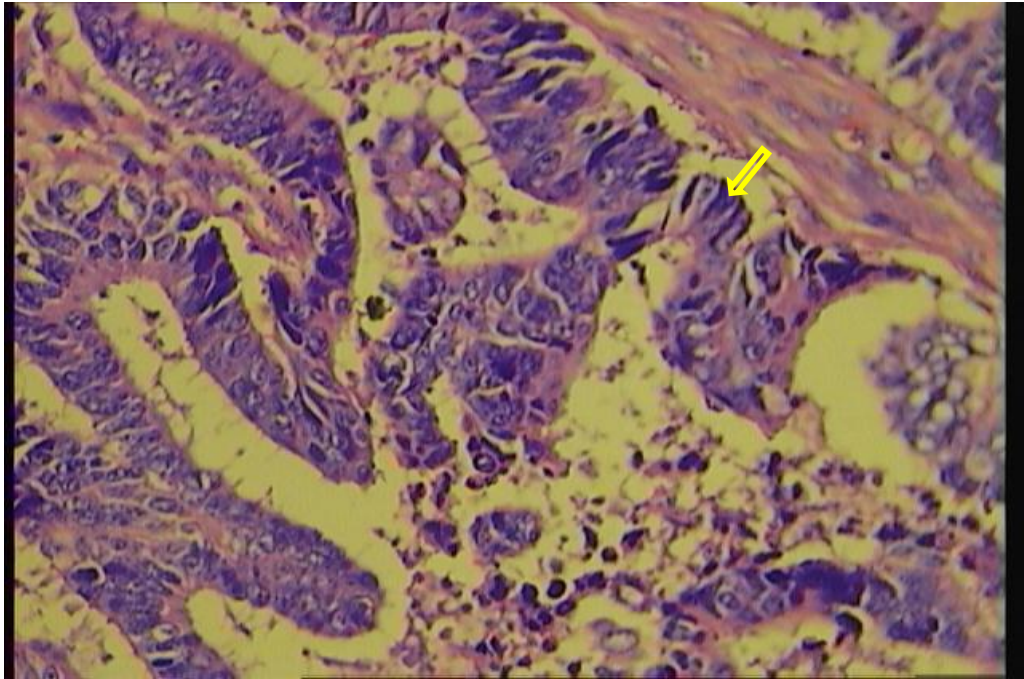
Ảnh 1. Tổn thương đại thể: u sùi, chiếm toàn bộ chu vi

Nguồn: BN Nguyễn Thị H, số hồ sơ 13-1-05956

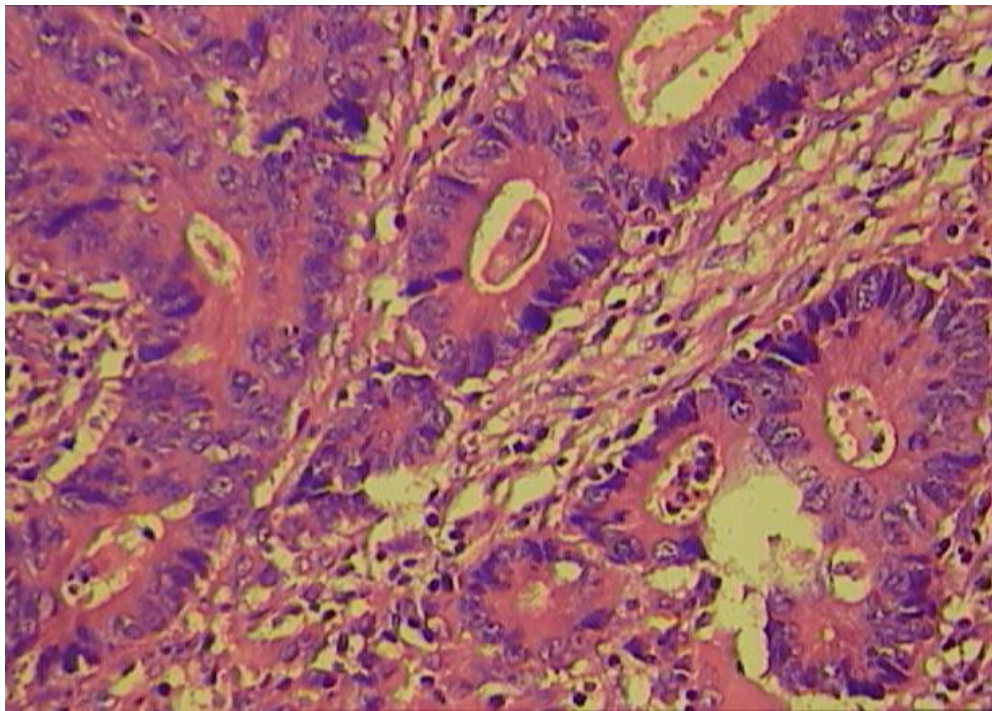


Ảnh 2. Tổn thương đại thể: 17 hạch vùng

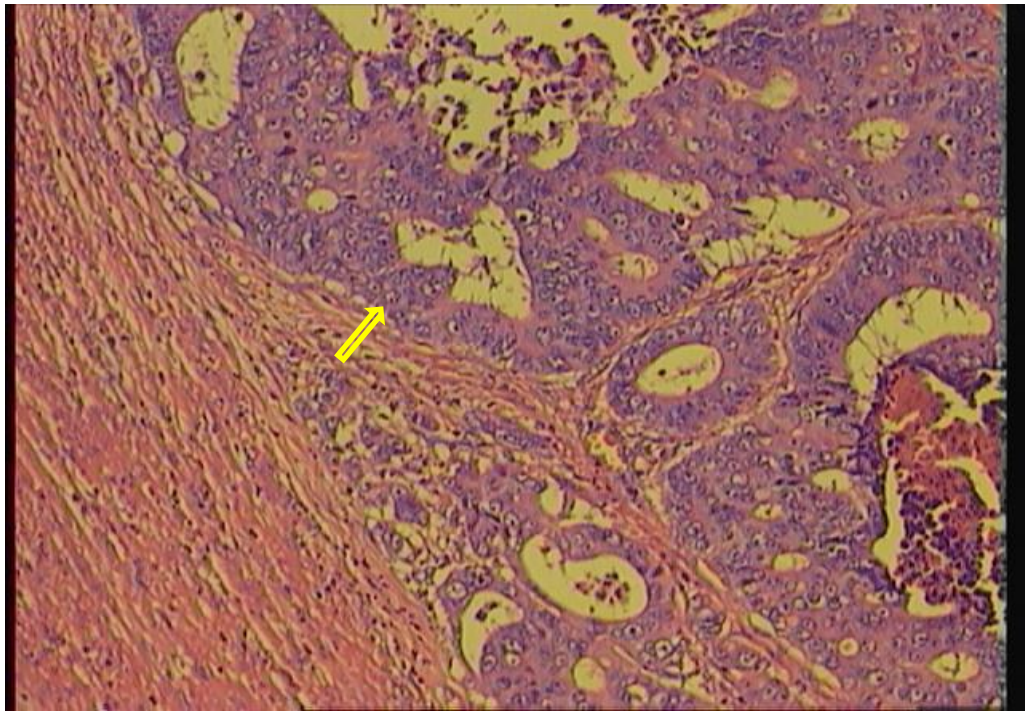
Nguồn: BN Nguyễn Thị H, số hồ sơ 13-1-05956



Ảnh 3. Ung thư biểu mô tuyến (VK 40)
Nguồn: BN Lê Thị Nh, số hồ sơ 13-1-09107

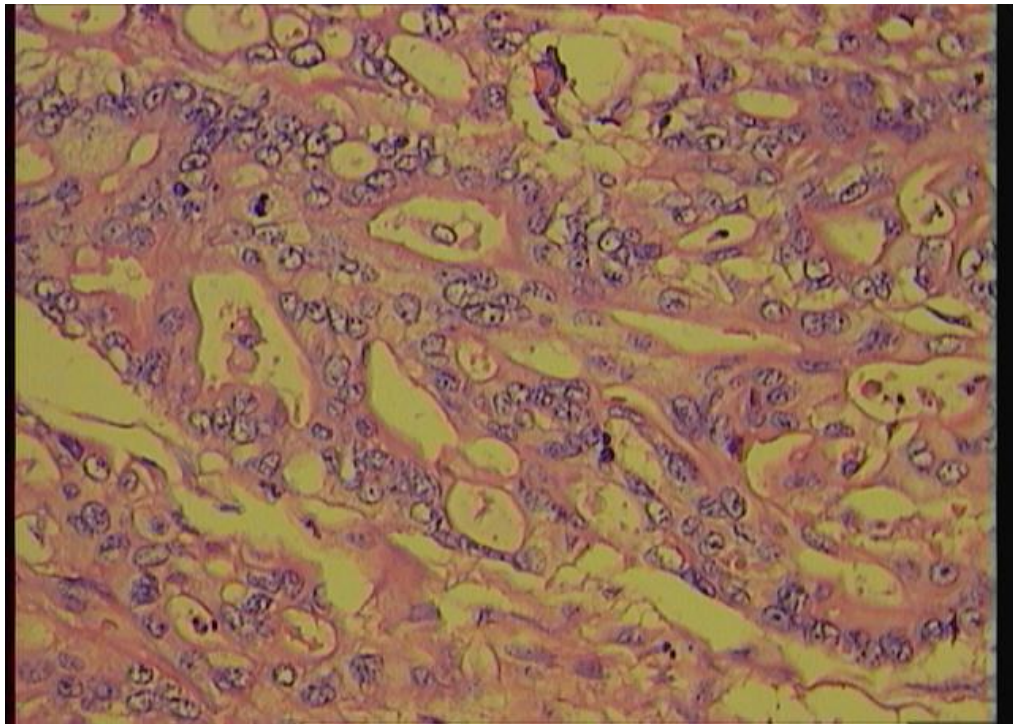


Ảnh 4. Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao (VK 40)
Nguồn: BN Đoàn Thị M, số hồ sơ 14-1-02822



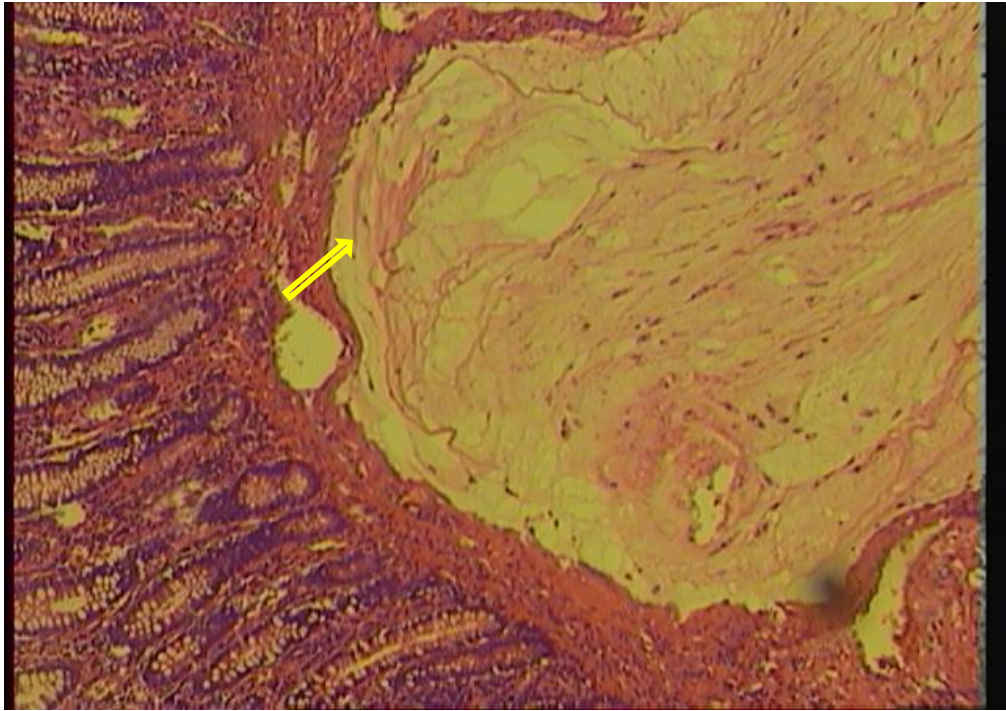
Ảnh 5. Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa (VK 20)

Nguồn: BN Mai Trọng H, số hồ sơ 13-1-06521



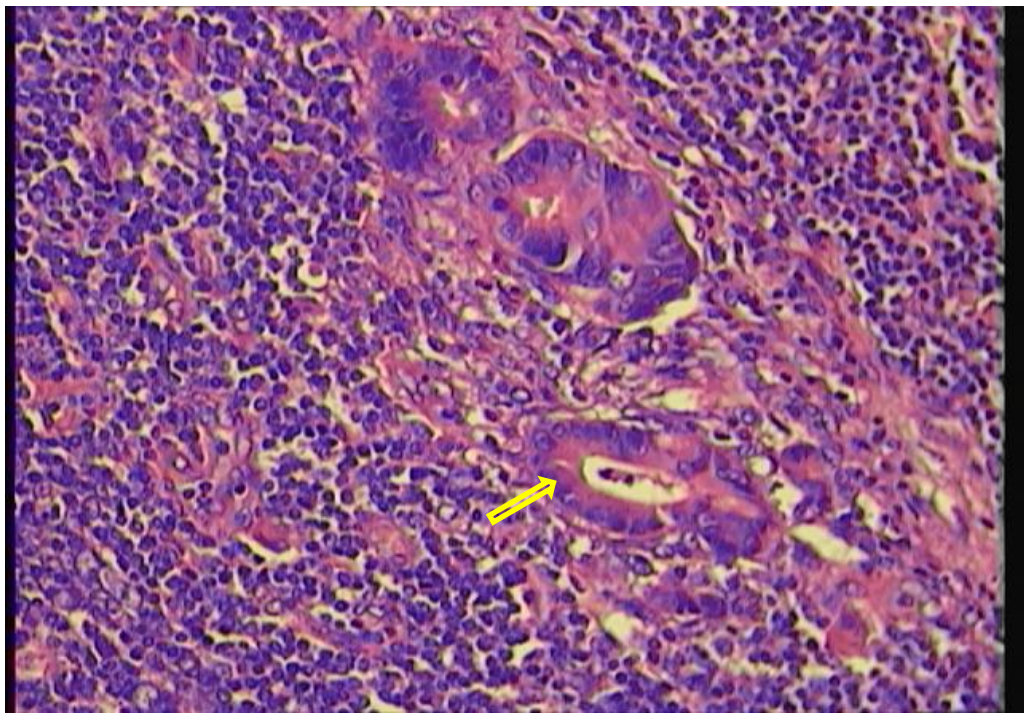
Ảnh 6. Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa kém (VK ...)

Nguồn: BN Nguyễn Minh Ng, số hồ sơ 14-1-04302



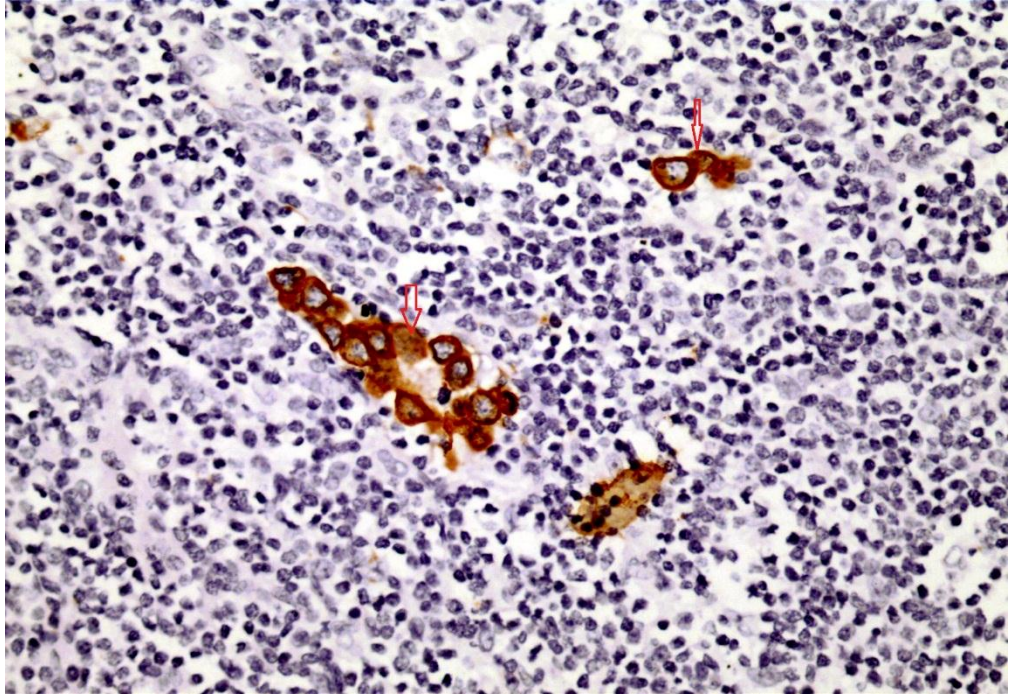
Ảnh 7. Ung thư biểu mô tuyến nhày (VK 20)

Nguồn: BN Nguyễn Thị Th, số hồ sơ 15-1-01734



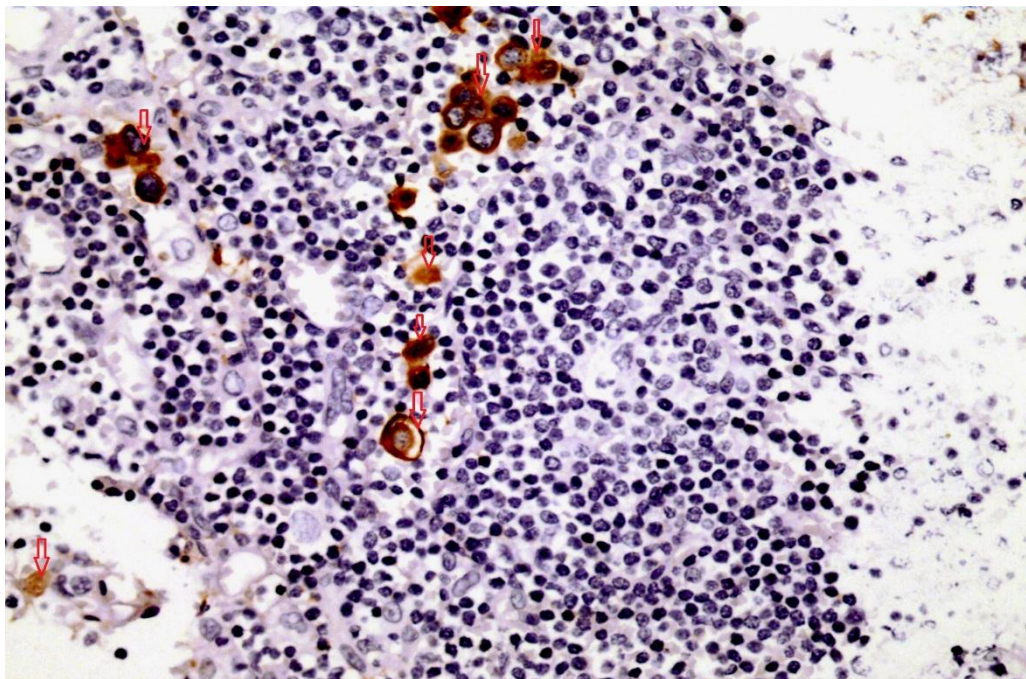
Ảnh 8. Ung thư biểu mô tuyến di căn hạch

Nguồn: BN Nguyễn Văn L, số hồ sơ 15-1-03670



Ảnh 9. Vi di căn hạch

Nguồn: BN Phan Thị Ng, số hồ sơ 14-1-05435



Ảnh 10. Vi di căn hạch

Nguồn: BN Nguyễn Thị H, số hồ sơ 15-1-01731

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

**Đề tài: Nghiên cứu phẫu thuật nạo vét hạch D3
trong ung thư trực tràng**

I. HÀNH CHÍNH

1. Họ và tên bệnh nhân:..... Giới tính: Nam , Nữ
2. Tuổi:.....
3. Địa chỉ:.....
4. Số điện thoại :.....
5. Số hồ sơ:.....
6. Ngày vào viện:

II. LÂM SÀNG

1. Tiền sử

- Bản thân:

Viêm đại tràng mạn tính ,

Polyp ,

Ung thư khác .

- Gia đình: có người bị ung thư đại trực tràng, polyp, ung thư khác .

2. Thời gian mắc bệnh (tháng): Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi được chẩn đoán là ung thư trực tràng:

Nhỏ hơn 3 tháng

Từ 3 đến 6 tháng

Từ 7 đến 12 tháng

Từ 13 đến 24 tháng

Trên 24 tháng

3. Triệu chứng cơ năng:

Thay đổi thói quen đại tiện

Đi ngoài phân có máu

- Đi ngoài phân có nhày
- Đi ngoài phân táo
- Đi ngoài phân lỏng
- Đi ngoài ngày nhiều lần
- Đau hạ vị, tăng sinh môn
- Buồn đi ngoài
- Cảm giác đi ngoài không hết phân
- Đi ngoài khó
- Biến đổi khuôn phân

4. Triệu chứng toàn thân

- Gầy sút:
- Thiếu máu:

5. Triệu chứng thực thể

Thăm và soi trực tràng

- Vị trí u so với rìa hậu môn

- Ung thư trực tràng thấp: < 7 cm
- Ung thư trực tràng trung bình: từ 7 - 10 cm
- Ung thư trực tràng cao: >10 cm

- Hình dạng u

- Thể sùi
- Thể sùi loét
- Thể loét
- Thể thâm nhiễm

- Kích thước u so với chu vi trực tràng

- 1/4 chu vi
- 1/2 chu vi
- 3/4 chu vi
- Toàn bộ chu vi

- *Tính chất di động của khối u*

U di động

U cố định

Không rõ

III. CẬN LÂM SÀNG

1. Xét nghiệm máu

Hồng cầu (triệu/ml):.....

Hemoglobin (g/l):.....

2. Chụp cắt lớp vi tính bụng chậu

Hạch bụng chậu: Có ; Không

Số lượng hạch:.....

3. Chụp cộng hưởng từ bụng chậu

Xâm lấn:

Giai đoạn 1: u sùi vào lòng ruột, thành trực tràng bình thường

Giai đoạn 2: thành trực tràng dày quá 5 mm, tổ chức xung quanh bình thường

Giai đoạn 3A: ung thư xâm lấn tổ chức xung quanh

Giai đoạn 3B: ung thư xâm lấn thành chậu

Giai đoạn 4: ung thư đã di căn

Tình trạng hạch:

Hạch bụng chậu: Có ; Không

Số lượng hạch:.....

4. CEA trước mổ

CEA < 5 ng/ml

CEA 5-10 ng/ml

CEA > 10 ng/ml

5. Xét nghiệm giải phẫu bệnh

- Hình dạng u

Thể sùi

Thể sùi loét

Thể loét

Thể thâm nhiễm

- Kích thước u so với chu vi trực tràng

1/4 chu vi

1/2 chu vi

3/4 chu vi

Toàn bộ chu vi

- Loại mô học

Ung thư biểu mô tuyến

Ung thư biểu mô tuyến nhày

Loại khác

- Độ mô học

Độ 1: biệt hoá cao

Độ 2: biệt hoá trung bình

Độ 3: kém biệt hoá

- Diện cắt

Đầu trên: Có tế bào ung thư , Không có tế bào ung thư

Đầu dưới: Có tế bào ung thư , Không có tế bào ung thư

IV. ĐÁNH GIÁ GIAI ĐOẠN THEO HỆ THỐNG TNM (UICC 2010)

1. Khối u nguyên phát (T)

T1: khối u đã xâm lấn lớp dưới niêm mạc

T2: khối u xâm lấn lớp cơ

T3: khối u xâm lấn quá lớp cơ vào lớp dưới thanh mạc hoặc đến vùng mô quanh đại tràng hay trực tràng không được phủ phúc mạc

T4: khối u xâm lấn trực tiếp vào cơ quan khác hoặc cấu trúc kế cận và hoặc thủng phúc mạc tạng.

T4a: U xâm lấn qua thanh mạc

T4b: U xâm lấn cơ quan kế cận

2. Hạch vùng (N)

Tổng số lượng hạch vét được:

Số lượng hạch di căn:

Số lượng hạch không di căn:

Vị trí hạch:

Nhóm 1 ; số lượng:.....

Số hạch di căn:

Số hạch không di căn:

Nhóm 2 ; số lượng:.....

Số hạch di căn:

Số hạch không di căn:

Nhóm 3 ; số lượng:.....

Số hạch di căn:

Số hạch không di căn:

Kích thước hạch

<5 mm ; số lượng:.....

5 - <10 mm ; số lượng:.....

10 -< 20 mm ; số lượng:.....

≥ 20 mm ; số lượng:.....

N0: không có di căn hạch vùng

N1: di căn 1-3 hạch vùng

N1a: đi căn 1 hạch

N1b: đi căn 2-3 hạch

N1c: nhân lắng đọng dưới thanh mạc hoặc mạc treo .

N2: đi căn 4 hạch vùng hoặc nhiều hơn nữa.

N2a: đi căn 4-6 hạch

N2b: đi căn từ 7 hạch trở lên

Đặc điểm đi căn hạch bỏ chặng:

Đi căn hạch không bỏ chặng

Đi căn hạch bỏ chặng

3. Đi căn xa (M)

M0: không có đi căn xa

M1: đi căn xa.

M1a: đi căn xa chỉ ở một cơ quan ; Cơ quan:.....

M1b: đi căn từ 2 cơ quan/vùng hoặc đi căn lan tràn phúc mạc

.....

V. ĐIỀU TRỊ

1. Phẫu thuật:

- Phương pháp phẫu thuật:

Phẫu thuật cắt trực tràng phá huỷ cơ tròn hậu môn

Phẫu thuật bảo tồn cơ tròn hậu môn

Phẫu thuật nội soi trực tràng

Phẫu thuật mổ mở

2. Xạ trị:

Xạ trị trước mổ

Xạ trị sau mổ

3. Hóa trị:

Hóa trị trước mổ

Hóa trị sau mổ

Hóa xạ trị đồng thời trước mổ

Hóa xạ trị đồng thời sau mổ

VI. KẾT QUẢ PHẪU THUẬT

- Thời gian phẫu thuật cắt trực tràng, nạo vét hạch (phút):

- Các tai biến trong phẫu thuật:

Chảy máu

Tai biến tiết niệu

Tử vong

Các biến chức khác

- Các biến chứng sau phẫu thuật

Chảy máu

Nhiễm trùng vết mổ

Rò miệng nối

Biến chứng khác

- Tử vong

VII. THEO DÕI

1. Tái khám

1.1. Thời gian: 1 tháng ; 3 tháng ; 6 tháng ; 12 tháng ...

.....

1.2. Lâm sàng

.....

.....

.....

1.3. Siêu âm bụng

Bình thường ; Hình ảnh di căn ; Khác

Tạng bị di căn.....

1.4. Xquang phổi

Bình thường ; Hình ảnh di căn ; Khác

Tạng bị di căn.....

Khác.....

1.5. CEA sau mổ

CEA < 5 ng/ml ; CEA 5-10 ng/ml ; CEA > 10 ng/ml

CEA so với trước mổ: Tăng ; Bình thường ; Giảm

1.6. Nội soi đại trực tràng

Bình thường

Ung thư tái phát

Khác

1.7. Chụp cắt lớp bụng chậu có cản quang sau mổ

Hạch bụng chậu: Có ; Không

Số lượng hạch (nếu có):.....

Di căn (tạng dị di căn):.....

Ghi chú:.....

2. Nếu tái phát: thời điểm: tháng.....năm.....

3. Nếu tử vong: thời điểm: tháng.....năm.....

Nguyên nhân tử vong: do bệnh UTTT ; không do tim do bệnh UTTT

Ghi nhận khác:.....

** Lưu ý (về việc đánh dấu ô vuông): nếu có đánh dấu X vào ô vuông, nếu không bỏ trống, không đánh dấu.*