

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
THẬT UNG THƯ TRỰC TRÀNG
TẠI BỆNH VIỆN K**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62720149

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học:

1.PGS.TS Nguyễn Văn Hiếu

2.PGS.TS Kim Văn Vụ

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án cấp trường

Vào hồi: giờ ngày tháng năm 2017

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện quốc gia
2. Thư viện Trường Đại học y Hà Nội

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.

Trong ung thư trực tràng (UTTT), 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 UTTT. Số lượng hạch vùng vét được phụ thuộc nhiều vào kỹ thuật vét hạch. Hiện nay, cắt bỏ mạc treo trực tràng (Total mesorectal excision - TME) cùng mạch máu tới 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. 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. 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.

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 UTTT 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.*

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án dài 131 trang, gồm: đặt vấn đề 2 trang, tổng quan 36 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 18 trang, kết quả nghiên cứu 30 trang, bàn luận 42 trang, kết luận 2 trang và kiến nghị 1 trang.

Luận án có 43 bảng, 11 biểu đồ, 11 hình ảnh, 182 tài liệu tham khảo tiếng Việt và tiếng Anh.

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.

- Mạc treo trực tràng (MTTT): là tổ chức xơ mỡ giới hạn giữa cơ thành trực tràng và lá tạng của cân đáy chậu hay còn gọi là cân trực tràng, 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. Những nghiên cứu mô bệnh học UTTT cho thấy 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 để đảm bảo nguyên tắc phẫu thuật ung thư.

- Bạch huyết của trực tràng:

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 trực 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 treo tràng dưới; rồi qua một số chằng hạch phía trên như hạch sau tụy, hạch góc động mạch mạc treo tràng trên, hạch tĩnh mạch cửa vậcuối cùng đổ về ống ngực.

Ngoài ra, bạch huyết của trực tràng còn bao gồm: hạch bạch huyết dưới cân lá thành trực tràng, bạch huyết hố ngồi trực tràng.

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.

- Phân loại mô bệnh học (theo Tổ chức Y tế thế giới 2010): ung thư biểu mô tuyến được phân loại bao gồm: ung thư biểu mô tuyến trướng

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 và ung thư tế bào nhân.

- Độ biệt hóa tế bào (theo Dukes): biệt hoá cao, biệt hoá vừa và biệt hoá kém.

- Phân loại TNM (theo AJCC 2010):

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.

1.3. Chẩn đoán

- Triệu chứng lâm sàng:

+ Triệu chứng cơ năng: Chảy máu trực tràng; rối loạn lưu thông ruột; thay đổi khuôn phân; đau hạ vị, đau tầng sinh môn, buồn đi ngoài, cảm giác đi ngoài không hết phân...

+ Thăm trực tràng: là phương pháp kinh điển, giúp chẩn đoán bệnh. 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.

- Triệu chứng cận lâm sàng:

+ Soi trực tràng: 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.

+ Chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ: 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 tiểu khung mà thăm khám bằng tay không thể sờ thấy.

+ Siêu âm nội trực tràng: cho phép đánh giá mức xâm lấn của ung thư, đặc biệt nó có thể phát hiện các tổn thương di căn hạch tiểu khung với độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác cao.

+ Chụp PET-CT, xét nghiệm CEA: phát hiện sớm tái phát sau mổ và di căn xa.

1.4. Điều trị

- **Phẫu thuật:** là phương pháp quan trọng nhất. Phẫu thuật cắt toàn bộ MTTT đối với UTTT giữa và UTTT thấp, cắt MTTT dưới khối u tối thiểu 5cm đối với UTTT cao là chỉ định tiêu chuẩn trong điều trị phẫu thuật UTTT. Thực hiện phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ mạc treo trực tràng một cách có hệ thống sẽ giúp lấy bỏ được toàn bộ tổ chức xung quanh khối u và có khả năng tìm thấy hạch bạch huyết nhiều hơn.

- **Xạ trị:** 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.

- **Hóa trị:** giúp tiêu diệt các ổ di căn vi thể, làm giảm nguy cơ tái phát.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. 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, chưa có di căn xa);

- Bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn, cắt trực tràng và mạc treo;

- 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

- 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:

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

Thay vào công thức ta có $n = 73$. Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cần cho nghiên cứu là: 73 bệnh nhân.

2.2.3. Phương pháp tiến hành: 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:**

- Thời gian mắc bệnh: 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, tăng sinh môn, buồn đi ngoài, cảm giác đi ngoài không hết phân, đi ngoài khó, biến đổi khuôn phân.

- Thăm khám trực tràng:

+ Xác định mức xâm lấn của u;

+ Đánh giá sơ bộ: vị trí u, hình dạng u, kích thước khối u.

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

- 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;

+ 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:

+ Đại thể:

. Đối với đoạn trực tràng: hình dạng u, kích thước khối u;

. Đối với hạch vùng: vị trí hạch, kích thước hạch.

+ Vi thể:

. Vi thể thường quy: loại mô học, độ mô học, xâm lấn của khối u.

. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch (HMMD): những bệnh nhân mà hạch vùng được xét nghiệm vi thể thường quy không phát hiện thấy di căn ung thư được lựa chọn làm xét nghiệm để phát hiện vi di căn hạch bằng nhuộm HMMD với các dấu ấn CK và CK20.

* *Xác định một số yếu tố nguy cơ tới di căn hạch*: Đối chiếu giữa di căn hạch với các yếu tố nguy cơ: thời gian mắc bệnh, vị trí u, hình thái u, kích thước u, xâm lấn u, số lượng hạch vét được, kích thước hạch, độ mô học, nồng độ CEA trước mổ, 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*:

* *Kỹ thuật phẫu thuật cắt trực tràng và mạc treo trực tràng*.

* *Kết quả sớm*:

- Phương pháp điều trị.
- Phương pháp phẫu thuật:
- Thời gian phẫu thuật.
- Ghi nhận các tai biến, biến chứng và tử vong:
- Kết quả nạo vét hạch vùng:

+ 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.

+ 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.

* *Kết quả xa*:

- Thời gian sống thêm toàn bộ.
- Phân tích tới thời gian sống thêm sau mổ theo các yếu tố liên quan: hình dạng u, kích thước u, mức độ xâm lấn u, kích thước hạch, tình trạng hạch vùng, phân loại hạch vùng, loại mô học, CEA trước mổ, giai đoạn bệnh, một số yếu tố khác.

2.3. Xử lý số liệu: Số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án thống nhất, được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.4. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu này không làm thay đổi quy trình chẩn đoán, điều trị và theo dõi của bệnh nhân. Các thông tin về bệnh nhân được lưu trữ, mã hóa và bảo mật.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

3.2.1. Đặc điểm di căn hạch

3.2.1.2. Triệu chứng cơ năng

Bảng 3.4. Triệu chứng cơ năng

Triệu chứng	Di căn hạch n (%)	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%).

3.2.1.4. Xét nghiệm CEA trước mổ

Bảng 3.7. Xét nghiệm CEA trước mổ

CEA (ng/ml)	Di căn hạch n (%)	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%. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ CEA ≥ 5 ng/ml của nhóm đi căn hạch (55,6%) cao hơn nhóm không đi căn hạch (42,5%).

3.2.1.6. Xét nghiệm giải phẫu bệnh

❖ Độ mô học

Bảng 3.13. Độ mô học

Độ mô học	Đi căn hạch n (%)	Không đi 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 đi căn hạch: 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%. Tỷ lệ biệt hóa kém của nhóm đi căn hạch là 5,6%. Trong khi, nhóm không đi căn hạch không có bệnh nhân nào biệt hóa kém ($p>0,05$).

❖ Xâm lấn u (theo AJCC 2010)

Bảng 3.14. Xâm lấn u

Xâm lấn u	Đi căn hạch n (%)	Không đi 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)

$$p=0,049$$

Nhận xét: Tỷ lệ pT4 của nhóm bệnh nhân có di căn hạch (63,9%) cao hơn nhóm bệnh nhân không di căn hạch (41,3%) ($p<0,05$).

❖ *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 tồn thương vi di căn.

3.2.2. Một số yếu tố nguy cơ di căn hạch

❖ *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	Có n (%)	Không n (%)	Tổng n (%)
Vị trí u			
≥ 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 95% [1,5 - 9,01] ($p < 0,05$).

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

Bảng 3.20. Đối chiếu di 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] ($p < 0,05$).

❖ *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] ($p < 0,05$).

❖ *Đối chiếu giữa di căn hạch với kích thước hạch*

Bảng 3.23. Đối 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			

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] ($p < 0,001$).

❖ *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 Nồng độ CEA	Có n (%)	Không n (%)	Tổng n (%)
> 10ng/ml	11 (52,4)	10 (47,6)	21 (100)
< 10ng/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 > 10 ng/ml cao gấp 3,08 lần so với nhóm bệnh nhân nồng độ CEA ≤ 10 ng/ml với CI95% [1,17 - 8,13] ($p < 0,05$).

❖ *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

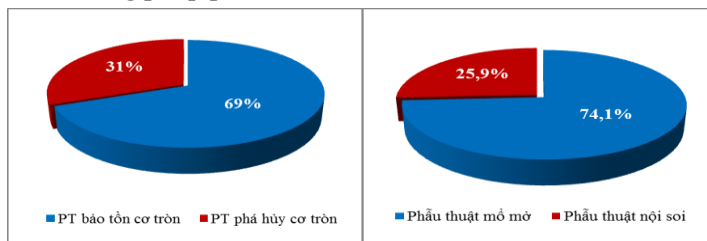
Các yếu tố		OR	CI 95%	p
Vị trí u	< 7 cm	1,41	0,25-8,11	0,698
	≥ 7 cm			
Hình dạng u	U có hình thái khác Thể sùi loét	8,35	0,83-83,6	0,071
Kích thước u	< 1/2 chu vi	0,69	0,1-4,67	0,708
	$\geq 1/2$ chu vi			
Mức độ xâm lấn u	Chưa qua thanh mạc Qua thanh mạc	1,87	0,33-10,61	0,477
Số lượng hạch vét được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

Nhận xét: Ngụy 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 ($p < 0,001$).

3.3. Kết quả điều trị

3.3.1. Kết quả sớm

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 (31,0%) bệnh nhân phẫu thuật cắt cụt trực tràng phá hủy cơ tròn hậu môn. Có 74,1% bệnh nhân được phẫu thuật mở mớ; 25,9% bệnh nhân được phẫu thuật nội soi.

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. Có 1 (0,9%) bệnh nhân tử vong do sốc nhiễm trùng, nhiễm độc, viêm phúc mạc/bục 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

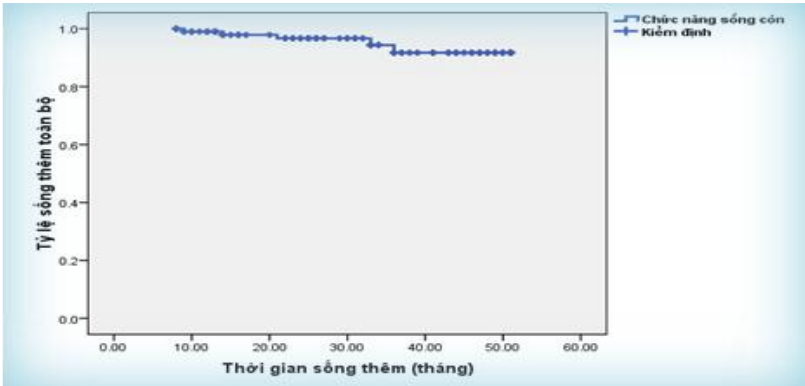
Hạch vùng	Nhóm 1 (n=116)	Nhóm 2 (n=112)	Nhóm 3 (n=77)	Tổng
Tổng số hạch	879	398	172	1449

Số hạch trung bình	$7,6 \pm 2,7$	$3,6 \pm 1,2$	$2,2 \pm 0,7$	$12,5 \pm 3,6$
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 $12,5 \pm 3,6$; số hạch vét được nhiều nhất/1 bệnh nhân là 24; số hạch vét được ít nhất/1 bệnh nhân là 4.

3.3.2. Kết quả xa

3.3.2.1. Sống thêm 3 năm toàn bộ

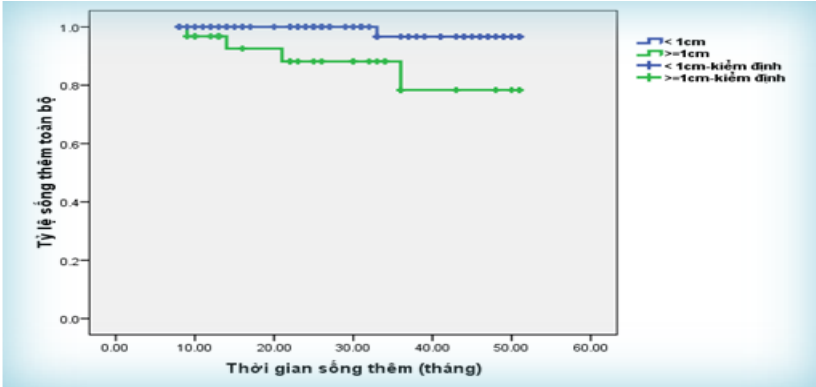


Biểu đồ 3.2: Sống thêm 3 năm toàn bộ

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.

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

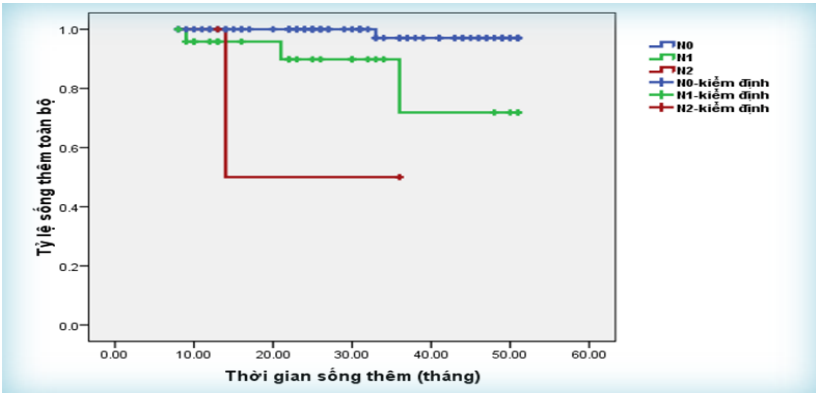
❖ *Sống thêm theo kích thước hạch*



Biểu đồ 3.6: Sống thêm theo kích thước hạch

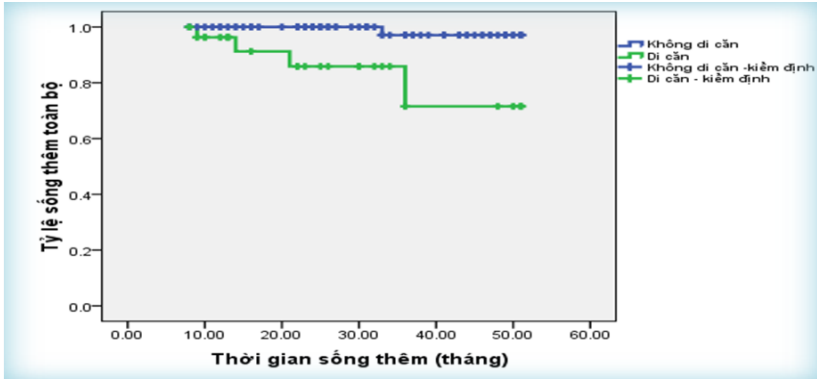
Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có kích thước hạch <10 mm (96,7%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân có kích thước hạch \geq 10 mm (78,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

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



Biểu đồ 3.8: Sống thêm theo phân loại hạch vùng

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 $p < 0,01$.

❖ *Sống thêm theo giai đoạn bệnh*

Biểu đồ 3.11: Sống thêm theo giai đoạn bệnh

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 $p < 0,001$.

❖ *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
	\geq 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
	\geq 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 \geq 3/4 chu vi. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Chương 4: BÀN LUẬN

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

4.2.1.2. Triệu chứng cơ năng

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).

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 Tổ chức Ung thư Hoa Kỳ 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. Theo Ewing M. và cộng sự (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. 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 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%. 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%. 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% Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tỷ lệ nồng độ CEA ≥ 5 ng/ml tương đương: Louhimo J.và cs là 44%; Zhong W. và cs là 48,0%.

4.2.1.5. Xét nghiệm giải phẫu bệnh

- 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%). Phân tích nhóm bệnh nhân di căn hạch và không di căn hạch thấy có sự khác biệt về mức độ biệt hóa kém giữa hai nhóm; 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 (Bảng 3.13).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác. Iachetta F. và cs nghiên cứu 657 bệnh nhân UTĐTT cho thấy, tỷ lệ biệt hóa cao, biệt hóa vừa, biệt hóa kém tương ứng lần lượt là 9%, 74%, 17%. Huang B. và cs nghiên cứu 12036 bệnh nhân UTTT, biệt hóa cao và biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ 86,6%, biệt hóa kém là 13,4%. Theo 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%.

- *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 (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%. 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%). 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%.

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%) ($p < 0,05$). Như vậy, khối u xâm 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*

Về phân hạch vùng (theo 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%. 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%. 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.

- 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.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu đã công bố trong thời gian gần đây. Trong một nghiên cứu của Bilchik và cs (2007) về vi di căn UTĐT đã phát hiện 29,6% trường hợp có vi di căn. Trong một phân tích gộp từ nhiều nghiên cứu với tổng số 4087 bệnh nhân UTĐT, Rahbari N.N. và cs (2012) 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. Trong một nghiên cứu khác được 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 đối với các hạch. Kết quả: dương tính được phát hiện trong 73 (24,0%) trường hợp. 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.

4.2.2. Một số yếu tố nguy cơ di căn hạch

- 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) ($p < 0,05$).

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 $4,8 \pm 6,4$ ($p < 0,001$). Sugimoto K. và cs tiến hành nghiên cứu 102 bệnh nhân UTTT 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 ($p = 0,04$, CI95%: 1,06-16,40).

- 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%. 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). 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 ($p < 0,001$).

- *ĐỐI CHIẾU GIỮA ĐI CĂN HẠCH VỚI VỊ TRÍ U, KÍCH THƯỚC U, 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 > 10ng/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 ≤ 1/2 chu vi, nhóm bệnh nhân nồng độ CEA ≤ 10ng/ml (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 >10ng/ml có nguy cơ di căn hạch vùng cao hơn so với nhóm bệnh nhân còn lại.

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

Có 69% bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cơ tròn hậu môn; chỉ có 31,0% bệnh nhân phẫu thuật cắt cụt trực tràng phá hủy cơ tròn hậu môn. Có 25,9% bệnh nhân được phẫu thuật nội soi; 74,1% bệnh nhân được phẫu thuật mổ mở.

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác. 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%. 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%.

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%; có 1 bệnh nhân, chiếm 0,9% tử vong do sốc nhiễm trùng, nhiễm độc, viêm phúc mạc/ bực miệng miệng nổi.

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. Theo Leonard D. và cs, biến chứng sau phẫu thuật là 19,9%, rò miệng nổi là 6,8% và tử vong là 0,6%. 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, 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.

Như vậy phương pháp phẫu thuật cắt trực tràng và toàn bộ mạc treo có tỷ lệ tai biến và biến chứng ở mức nhẹ, kiểm soát được.

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.

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. 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). 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). 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).

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...

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).

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%. 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 3 năm là 54%.

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

nguyên cứu của chúng tôi bao gồm các bệnh nhân UTTT được phẫu thuật triệt căn (không bao gồm các bệnh nhân giai đoạn muộn), trong khi tương nguyên cứu của các nghiên cứu trên là toàn bộ các bệnh nhân UTTT (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 hạch

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có kích thước hạch <10mm (96,7%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân có kích thước hạch \geq 10mm(78,4%) ($p<0,05$).

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 mm và nhóm có kích thước hạch \geq 10 mm tương ứng lần lượt là 63,5% và 42,5% ($p<0,001$). Komori và cs nghiên cứu hạch di căn, mỗi hạch bạch huyết được cắt lát trung tâm và đo bằng kính hiển vi để có được diện tích lát cắt lớn nhất, các hạch được chia thành các nhóm có được diện tích lát tăng dần: Na (diện tích <4 mm²), Nb (diện tích 4-25 mm²), Nc (diện tích 25-100 mm²) và Nd (diện tích > 100 mm²). Tác giả nhận thấy tỷ lệ sống 5 năm giảm dần khi hạch có diện tích lát tăng dần; tỷ lệ sống 5 năm Na là 77,8%, Nb là 63,9%, Nc là 18,8% và Nd là 12,8%.

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 10mm có tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ thấp hơn kích thước hạch <10mm ($p<0,05$).

- 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% ($p<0,001$). 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 ($p<0,001$). 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%

($p < 0,001$). 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% ($p < 0,001$).

Như vậy, hạch vùng có liên quan chặt chẽ với tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ bệnh nhân UTTT. Tỷ lệ sống thêm 3 năm của của bệnh nhân UTTT 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 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%) ($p < 0,001$). Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả các nghiên cứu khác.

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. 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%. Hassan M.R. và cs, tỷ lệ sống 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh nhân phân giai đoạn I là 77,0%; giai đoạn II là 78,0%; giai đoạn III là 54,6%; giai đoạn IV là 33,9% ($p < 0,001$).

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 ($p < 0,05$). Như vậy, 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 LUẬN

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

- 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%.

- 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 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 tổn thương vi di căn.

- UTTT cao và trung bình có nguy cơ di căn hạch cao gấp 3,6 lần so với UTTT 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 > 10 ng/ml có nguy cơ di căn hạch cao gấp 3,08 lần so với nồng độ CEA ≤ 10 ng/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 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 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 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

1. Phẫu thuật nạo vét hạch chuẩn (cắt toàn bộ mạc treo trực tràng) 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 hỗ 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. *Tạp 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. *Tạp 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. *Tạp chí Y học thực hành*, 3(1037), 26-28.

**MINISTRY
OF EDUCATION AND TRAINING**

MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



TRAN ANH CUONG

**STUDY ON THE FEATURES OF LYMPH
NODE METASTASIS AND RESULTS OF
RECTAL CANCER SURGERY AT K
HOSPITAL**

Specialism: Cancer

Code: 62720149

MEDICAL DOCTORAL THESIS

HANOI - 2017

**The work has been successfully completed at:
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

Science Instructor:

1. Ass. Prof. Nguyen Van Hieu, PhD, MD
2. Ass. Prof. Kim Van Vu, PhD, MD

Opponent 1:

Opponent 2:

Opponent 3:

The dissertation will be defended before the Council reviews the school level thesis

At: hours right straight male 2017

This thesis may be found at:

National Library

Library of Hanoi Medical University

INTRODUCTION

Colorectal cancer (with nearly one-third of rectal cancer) is the most common disease in the world and tends to increase. The disease takes the third and fourth positions in morbidity and mortality, respectively.

For rectal cancer, the regional lymph functions to provide important information for the treatment of supplementary radiotherapy. Many studies have shown that lymph node is an independent variable in rectal cancer prognosis. The number of the dissected region lymph nodes is significantly dependent on lymphadenectomy technique. Currently, the total mesorectal excision (TME) and blood vessels in an absolute and systematic manner has become the standard in surgical treatment of rectal cancer. This technique removes the entire organs around the tumor and accordingly, it is more likely to find lymph nodes. In addition to the number of dissected lymph nodes, it's important to accurately test whether the regional lymph node is metastatic or non-metastatic. The immunohistochemistry test for high-risk patients that can't be detected by normal histologic techniques has been recommended by some studies.

In Vietnam, despite the studies of regional lymph node, the factors related to regional lymph node metastasis and the results of treatment for mesorectal and rectal excision in rectal cancer have been implemented. However, few studies have been published. Starting from the above issues, we carry out the topic: “ **Study on the features of lymph node metastasis and results of rectal cancer surgery at K Hospital**” for the following two objectives:

1. Analysis of the features of lymph node metastasis and risk factors of rectal cancer patients who underwent radical surgery at K Hospital.

2. Assessment of treatment results of the group of studied patients

STRUCTURE OF THE THESIS

The thesis has 131 pages, including: Introduction: 2 pages; Overview: 36 pages, Objective and methodology: 18 pages; findings: 30 pages; discussion: 42 pages, conclusion: 2 pages and recommendations: 1 page.

The thesis has 43 tables, 11 figures, 11 images, 184 references in Vietnamese and English.

Chapter 1: OVERVIEW

1.1. Rectal surgery

The rectum is the next segment of sigmoid colon moving from the third sacral vertebrae to the anus, consisting of two parts: the upper part bulged to contain faeces is called rectal ball with the length of 12-15 cm in the pelvis. The lower narrow part of the 2-3 cm length that functions to hold and remove faeces is called anal canal.

- Mesorectum: is a fibrous organ limited by the rectum wall's muscles and the parietal layer of perineum muscles or rectum muscles, which covers the third-fourth of rectum perimeter at the back side, below peritoneum. The front side of the rectum below peritoneum is also a fibrous organ. The rectal tumor invades the whole depth of the rectum wall, develops into the mesorectum and passes through the rectum muscles into the pelvis and then invades the organs surrounding the rectum. Histopathologic studies of rectal cancer show that tumor cells spread along the lymph nodes in the mesorectum at the 4-cm distance below the tumor and over 98% to 99% of the parts that are resected along the peritoneal wall at 5 cm distance below the peritoneum have no cancer cells. That is the reason why for cancerology, it's important to resect the side of mesorectum at least at the 5-cm distance below the tumor. For a lower rectal tumor, it's compulsory to resect the entire mesorectum at the distance of at least 2cm below the tumor in accordance with the principle of cancer surgery.

- Lymph of the rectum:

Lymph of mesorectum: This is the main lymph line of the rectum moving along the blood vessels in the mesorectum. The lymph nodes near the rectum leads the lymph to the medial nodes located in the separation location of the superior rectal artery (Mondor lymph nodes); then continues to go up the pulse bundle of lower mesorectum to the lymph near the aorta where low mesorectum originates; and then goes through some of the upper lymph nodes, such as the lymph nodes behind pancreas, the upper original lymph nodes of mesorectum, lymph nodes of portal vein and finally moves to the thoracic duct.

In addition, the lymph of the rectum includes: lymph nodes under fascia propria, lymph of ischiorectal parts.

1.2. Surgery for rectal cancer

Adeno carcinoma accounts for 90-95% of all rectal cancers.

- Histopathological classification (according to World Health Organization 2010): Adeno carcinoma is classified to include: clinical squamous cell carcinoma, marrow cell carcinoma, epithelial tissue carcinoma, saw-toothed adenocarcinoma, and ring cell carcinoma.

- Cellular differentiation (According to Dukes): high differentiation, moderate differentiation, and poor differentiation.

- TNM classification (according to AJCC 2010):

T (primary tumor): T_{is}: local cancer that doesn't destroy bottom membrane and exists in mucosa; T₁: U invades the layer below mucosa; T₂: U invades the muscular layer; T₃: Tumor invades the muscular layer to get close to the serosa; T_{4a}: Tumor infects the surface of serosa; T_{4b}: U invades the organs around the rectum.

N (regional lymph node): N₀: no regional lymph node metastasis; N₁: metastasis of 1-3 regional lymph nodes; N_{1a}: metastasis of 2-3 regional nodes; N_{1c}: Venous metastasis in the serosa, intestinal mucosa, organs surrounding the rectum; N₂: metastasis of four or more than four regional lymph nodes; N_{2a}: Metastasis of 4-6 regional lymph nodes; N_{2b}: Metastasis of 7 or more than 7 regional lymph nodes.

M (distant metastasis): M₀: no metastasis; M₁: distant metastasis; M_{1a}: metastasis of an organ, position, distant lymph node; M_{1b}: Metastasis of many organs, peritoneum.

1.3. Diagnosis

- Clinical symptoms:

- + Functional symptoms: Rectal bleeding; intestinal disorders; changes in faeces shape; hypogastrium pain, perineum, always wanting to go to stool, faeces not taken out completely, etc.

- + Toucher rectal: This is a classic method to diagnose the disease. Toucher rectal helps us to determine tumor size, tumor size versus rectal perimeter, position of tumor from anal margin and cancer invasion level, which is an important information in the strategy of rectal cancer treatment.

- Paraclinical symptoms:

- + Rectal colonoscopy: This is an important method to diagnose rectal cancer. By this method, it is possible to identify the location, size and shape of the tumor, and take a biopsy to diagnose the anatomy or put a ultrasound transducer to assess the invasion and regional lymph node metastasis of tumor.

- + Computed tomography and magnetic resonance imaging: allows accurate determination of location, size and invasion of tumor. In

addition, this method allows the detection of subcapsular metastatic lymph nodes that can not be examined by hand touching.

+ Intra-rectal ultrasonography allows the assessment of invasion level of cancer, especially, this method helps to detect metastatic lesions of subcapsular lymph nodes with high sensitivity, specificity and accuracy.

+ PET-CT imaging, CEA testing: To take an early detection of post-surgery recurrence and distant metastasis.

1.4. Treatment

- Surgery: is the most important method. A surgery to resect the entire mesorectum for the middle and low rectal cancer and mesorectal excision at the 5-cm distance from the high rectal cancer tumor are the standard designation for rectal cancer surgery treatment. Making a surgery for the total mesorectal excision in systematic manner will help the complete resection of organs surrounding the tumor and bring more possibilities to find out lymph nodes.

- Radiation therapy: reducing tumor size and regional lymph node metastasis before surgery; Reducing the rate of recurrence and metastasis in the pelvis.

- Chemotherapy: helping to kill the microsomal metastasis and reduce the risk of recurrence.

Chapter 2: OBJECT AND METHODOLOGY

2.1. Study object: including 116 rectal cancer patients diagnosed and treated at the Central Hospital from January 2012 to December 2015.

2.1.1. Selection standards

- The patients have been diagnosed to get adeno carcinoma with no distant metastasis);

- The patients have underwent radical surgery with removed rectum and esorectum;

- The patients have full medical records and are periodically monitored during the research period.

2.1.2. Exclusion criteria

- Recurring rectal cancer or cancer from other places metastasized to the rectum;

- Patients with other cancers

2.2. Methodology

2.2.1. Methods: Prospective descriptive study.

2.2.2. Sample size

The sample size is calculated according to the following formula:

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

Taking values in the formula, we come to $n = 73$. As such, the minimal sample size for the study is 73 patients.

2.2.3. Implementation method: Implement the collection of the following research variables and indicators:

2.2.3.1. Features of lymph node metastasis and risk factors

* *Features of lymph node metastasis on clinical base:*

- Duration of disease: less than 3 months, from 3 to 6 months, 7-12 months and over 12 months.

- Functional symptoms: changes in bowel habits, bloody faeces, mucous faeces, hard faeces, watery faeces, going to stool for many times per day, changes in faeces shape; hypogastric pain, perineum, always wanting to go to stool, faeces not taken out completely, feeling hard to go to stool, changes in faeces shape; etc.

- Toucher rectal:

+ Determination of invasion level of tumor;

+ Preliminary assessment: Position, shape and size of tumor.

* *Features of lymph node metastasis on paraclinical base:*

- Testing CEA before surgery: CEA < 5 ng/ml, CEA 5-10 ng/ml, CEA > 10 ng/ml.

- Rectal colonoscopy:

+ Determining the tumor position;

+ Taking a tumor biopsy, making a diagnosis and determination of rectal cancer by histopathological examination.

+ Combining with anatomical diagnostic tests to determine tumor shape and size.

- Histopathological examination:

+ Macroscopic structure:

. For rectal segment: shape of tumor, size of tumor;

. For regional lymph node: shape of lymph node, size of lymph node.

+ Microscopic structure:

. Regular microscopic structure: kind of histology, degree of histology, invasion of tumor.

. Immunohistochemical test: The patients who has no detected cancer metastasis after having been tested for regular microscopic

structure are selected for testing for lymph node micro-metastasis by immunohistochemistry with CK and CK20 markers.

* *Identification of risk factors for lymph node metastasis:* Make a comparison of lymph node metastases with risk factors: duration of disease, tumor position, tumor shape, tumor size, tumor invasion, number of dissected lymph nodes, lymph node size, histology, Pre-operative CEA concentration and some other factors. Make a multivariate regression analysis of lymph node metastases with risk factors.

2.2.3.2. *Assessment of treatment results of the groups of studied patients:*

* *Surgical technique of rectum resection and total mesorectal excision.*

* *Early outcomes:*

- Treatment method.
- Surgency method:
- Surgery duration.
- Recording accidents, complications and deaths:
- Results of regional lymph node removal
 - + Results of removed lymph nodes: total number of removed lymph nodes, average number of lymph nodes/ one patient, maximum number of lymph nodes/ one patient, minimal number of lymph nodes/one patient.
 - + Implementation of minimum dissection of 12 lymph nodes per patient: the number and proportion of patients who have ≥ 12 resected lymph node; The number and proportion of patients who have < 12 resected lymph node.
 - + Results of removed metastatic lymph node: total number of resected metastatic lymph node, average number of resected metastatic lymph node per patient, maximum number of resected metastatic lymph node per patient, minimal number of resected metastatic lymph node per patient.

* *Deeper results:*

- Entire time for longer survival.
- Analysis of post-surgency survival duration based on related factors: tumor shape, tumor size, invasion level, node size, regional lymph node status, regional lymph node classification, type of histology, pre-operative CEA, period of illness and other factors.

2.3. Data processing: Data are collected according to the unified patient records, encrypted and processed by SPSS software 20.0.

2.4. Research ethics: This study does not change the procedures of diagnosis, treatment and follow-up of patients. Patient information is

saved, encrypted and secured.

Chapter 3: RESULTS

3.2. Features of lymph node metastasis and risk factors

3.2.1. Features of lymph node metastasis

3.2.1.2. Functional symptoms

Table 3.4. Functional symptoms

Symptoms	Lymph node metastasis n (%)	No metastasis of lymph node n (%)	Common value n (%)
Changes in bowel habits	30 (83,3)	58 (72,5)	88 (75,9)
Bloody faeces	33 (91,7)	75 (93,8)	108 (93,1)
Mucous faeces	33 (91,7)	62 (77,5)	95 (81,9)
Hard faeces	17 (47,2)	31 (38,8)	48 (41,4)
Watery faeces	18 (50,0)	34 (42,5)	52 (44,8)
Going to stool for many times per day	24 (66,7)	58 (72,5)	82 (70,7)
Having pain in hypogastrium & perineum	14 (38,9)	35 (43,8)	49 (42,2)
Always wanting to go to stool	10 (27,8)	21 (26,3)	31 (26,7)
Faeces not taken out completely	18 (50,5)	45 (56,3)	63 (54,3)
Feeling hard to go to stool	31 (86,1)	65 (81,3)	96 (82,8)
Changes in faeces shape	31 (86,1)	70 (87,5)	101 (87,1)

Comments: The most popular symptoms are: Bloody faeces (93,1%), Changes in faeces shape (87,1%), Feeling hard to go to stool (82,8%), Mucous faeces (81,9%), Changes in bowel habits (75,9%). The group of patients with metastatic lymph node: the five most popular symptoms: Bloody faeces (91,7%), Mucous faeces (91,7%), Feeling hard to go to stool (86,1%), Changes in faeces shape (86,1%), Changes in bowel habits (83,3%).

3.2.1.4. Pre-operative CEA test

Table 3.7. Pre-operative CEA test

CEA (ng/ml)	Lymph node metastasis n (%)	No lymph node metastasis n (%)	Common value 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)
Total	36 (100,0)	80 (100,0)	116 (100,0)
<i>p=0,065</i>			

Comment: The CEA concentration ≥ 5 ng/ml accounts for the proportion of 46,6%. The percentage of patients with CEA ≥ 5 ng/ml in the group of patients with metastatic lymph nodes (55,6%) is higher than that of the group with non- metastatic lymph nodes (42,5%).

3.2.1.6. Anatomical examination

❖ *Histology*

Table 3.13. Histology

Histology	Lymph node metastasis n (%)	No lymph node metastasis n (%)	Common value n (%)
High differentiation	4 (11,1)	12 (15,0)	16 (13,8)
Moderate differentiation	30 (83,3)	68 (85,0)	98 (84,5)
Poor differentiation	2 (5,6)	0 (0)	2 (1,7)
Total	36 (100,0)	80 (100,0)	116 (100,0)
<i>p=0,094</i>			

Comments: The majority of patients (84.5%) are moderately differentiated, only low percentage (13.8%) are highly differentiated and poorly differentiated (1.7%). In the group of patients with metastatic lymph nodes, moderate differentiation accounts for the highest proportion: 83.3%; High and poor differentiation account for 11.1% and 5.6%, respectively. The percentage of the group of patient of poor lymph node metastasis is 5.6%. Whereas, in the group of patients with non-metastatic lymph node, no patient has poor differentiation ($p > 0.05$).

❖ *Tumor invasion (according to AJCC 2010)*

Table 3.14. Tumor invasion

Tumor invasion	Lymph node metastasis n (%)	No lymph node metastasis n (%)	Common value 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)
Total	36 (100,0)	80 (100,0)	116 (100)
<i>p=0,049</i>			

Comments: The pT4 percentage of patients with the metastatic lymph nodes (63.9%) is higher than that of non-metastatic patients (41.3%) ($p < 0.05$).

❖ *Regional lymph node (According to the classification of AJCC 2010)*

Table 3.15. Regional lymph node

Lymph node metastasis	Patients	Percentage %
N0	80	69,0
N1a	13	11,2
N1b	16	13,8
N1c	1	0,9
N2a	3	2,6
N2b	3	2,6
Total	116	100,0

Comments: The number of patients with lymph node metastasis accounts for 36% of the total; The number of patients with non-metastatic lymph node is 80, accounting for 69%. The percentage of patients classified with lymph node stages N0, N1 and N2 has 69%, 25.9% and 5.2%, respectively.

❖ *Immunohistochemistry testing for metastatic disease*

Table 3.16. Immunohistochemistry testing

Immunohistochemistry testing	Patients	Percentage %
With lymph node micro-metastasis	19	23,8%
Without lymph node micro-metastasis	61	76,2%
Total	80	100,0%

Comments: 80 patients who has no detected cancer metastasis after having been tested for regular microscopic structure, are tested for detection of lymph node micro-metastasis by immunohistochemistry and the result shows that: 19/80 patients, accounting for 23.8% has the micro-metastasis wounds.

3.2.2. Risk factors for lymph node metastasis

❖ *Comparison between lymph node metastasis with tumor position (In comparison with anal margin)*

Table 3.18. Comparison between lymph node metastasis with tumor position

Lymph node metastasis Tumor position	With n (%)	Without n (%)	Total n (%)
≥ 7 cm	28 (41,8)	39 (58,2)	67 (100)
< 7 cm	8 (16,3)	41 (83,7)	49 (100)
Total	36 (31,0)	80 (69,0)	116 (100)
OR = 3,6; 95% [1,5 - 9,01]; p = 0,003			

Comments: The risk of lymph node metastasis in the group of patients with rectal cancer is high and it is on average 3.6 times higher than the risk of lymph node metastasis in the group of patients with low percentage of rectal cancer at 95% [1,5 - 9,01] ($p < 0,05$).

❖ *Comparison of lymph node metastasis with tumor size*

Table 3.20. Comparison of lymph node metastasis with tumor size

Lymph node metastasis Tumor size	With n (%)	Without n (%)	Total n (%)
>1/2 perimeter	26 (39,4)	40 (60,6)	66 (100)
≤ 1/2 perimeter	10 (20,0)	40 (80,0)	50 (100)
Total	36 (31,0)	80 (69,0)	116 (100)
OR = 2,6; CI95% [1,04 - 6,82]; p = 0,025			

Comments: The risk of lymph node metastasis in the group of patients whose tumor covers an area > 1/2 of rectal perimeter is 2.6 times higher than the risk of lymph node metastasis in the group of patients whose tumor covers an area ≤ 1/2 of rectal perimeter at CI95% [1,04 - 6,82] ($p < 0,05$).

❖ *Comparison of lymph node metastasis with tumor invasion*

Table 3.21. Comparison of lymph node metastasis with tumor invasion

Lymph node metastasis Tumor invasion	With n (%)	Without n (%)	Total n (%)
pT4	23 (41,1)	33 (58,9)	56 (100)
pT1+pT2+pT3	13 (21,7)	47 (78,3)	60 (100)
Total	36 (31,0)	80 (69,0)	116 (100)
OR = 2,52; CI95% [1,12 - 5,68]; p = 0,024			

Comments: The risk of lymph node metastasis in the group of patients with tumor invasion pT4 is 2,52 times higher than the risk of lymph node metastasis in the group of patients with tumor invasion T1+pT2+pT3 at CI95% [1,12 - 5,68] ($p < 0,05$).

❖ *Comparison of lymph node metastasis with lymph node size*

Table 3.23. Comparison of lymph node metastasis with lymph node size

Lymph node metastasis Lymph node size	With n (%)	Without n (%)	Tổng n (%)
≥ 10 mm	34 (94,4)	6 (7,5)	40 (100)
< 10 mm	2 (5,6)	74 (92,5)	76 (100)
Total	36 (31,0)	80 (69,0)	116 (100)
OR = 209,7; CI95% [40,2 - 1093]; p = 0,000			

Comments: The risk of lymph node metastasis in the group of patients with lymph node size ≥ 10 mm is 209,7 times higher than the risk of lymph node metastasis in the group of patients with lymph node size < 10 mm at 95% [40,2 - 1093] ($p < 0,001$).

❖ *Comparison of lymph node metastasis with Pre-operative CEA concentration*

Table 3.25. Comparison of lymph node metastasis with Pre-operative CEA concentration

Lymph node metastasis CEA concentration	With n (%)	Without n (%)	Total n (%)
> 10ng/ml	11 (52,4)	10 (47,6)	21 (100)
< 10ng/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			

Comments: The risk of lymph node metastasis in the group of patients with the CEA concentration > 10 ng/ml is 3,08 times higher than the risk of lymph node metastasis in the group of patients with the CEA ≤ 10 ng/ml at CI95% [1,17 - 8,13] ($p < 0,05$).

❖ *Multivariate regression analysis of lymph node metastasis with risk factors*

Table 3.26. Multivariate regression analysis of lymph node metastasis with risk factors

Factors		OR	CI 95%	p
Tumor position	< 7 cm	1,41	0,25-8,11	0,698
	≥ 7 cm			
Tumor shape	Tumors have different shape Ulcer	8,35	0,83-83,6	0,071
Tumor size	< 1/2 perimeter	0,69	0,1-4,67	0,708
	$\geq 1/2$ perimeter			
Tumor invasion	Not going through serosa	1,87	0,33-10,61	0,477
	Going through serosa			
Number of resected lymph nodes	< 12 lymph nodes	2,39	0,4-14,2	0,336
	≥ 12 lymph nodes			
Lymph node size	< 10 mm	503,4	44,3-5702,6	0,000
	≥ 10 mm			
Pre-operative CEA	≤ 10 ng/ml	2,55	0,25-26,3	0,43
	> 10 ng/ml			
$p = ; R^2 = 70\%$				

Comments: The risk of lymph node metastasis in the group of patients with the lymph node size ≥ 10 mm is 503,4 times higher than the risk of lymph node metastasis in the group of patients with the lymph node size < 10 mm. Such difference makes statistical meaning ($p < 0,001$).

3.3. Treatment results

3.3.1. Early result

3.3.1.2. Surgical methods

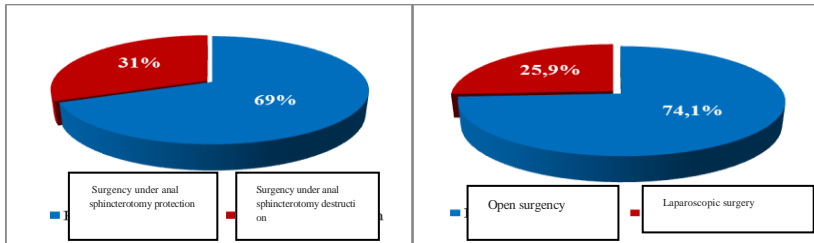


Diagram 3.1: Surgical methods for rectum resection

Comments: More than two-thirds (69%) of patients undergo the surgency for anal sphincterotomy protection; Only nearly one-third (31.0%) of patients undergo the surgency for rectum resection, which destroys anal sphincterotomy. 74.1% of patients undergo open surgency; 25.9% of patients undergo laparoscopic surgency.

3.3.1.4. Accidents and complications

Table 3.29. Accidents and complications

Accidents and complications	Patients	Percentage (%)
Bleeding	4	3,4
Urinary accident	1	0,9
Anastomotic leakage	1/54*	1,8
Surgical site infection	11	9,5
Other accidents and complications	5	4,3
Total	22	19,9%

(*54/116 patients have anastomosis)

Comments: There are 22 (19.9%) patients with accidents and complications. There is 1 (0.9%) patient who died of septic shock, toxic shock, peritonitis/anastomotic Dehiscence on the 8th day.

3.3.1.5. Results of regional lymph node dissection

❖ Results of dissected regional lymph node

Table 3.30. Results of dissected regional lymph node

Regional lymph node	Group 1 (n=116)	Group 2 (n=112)	Group 3 (n=77)	Total
Total number of lymph nodes	879	398	172	1449
An average number of lymph nodes	7,6 ± 2,7	3,6 ± 1,2	2,2 ± 0,7	12,5 ± 3,6
Maximum number of lymph nodes /1 patient	16	6	4	24
Minimum number of lymph nodes /1 patient	3	1	0	4

Comments: The total number of dissected lymph nodes is 1449; Average number of dissected lymph nodes per patient is 12.5 ± 3.6 ; The maximum number of lymph nodes per patient is 24; The minimum number of lymph nodes per patient is 4.

3.3.2. Deeper results

3.3.2.1. Overall survival in 3 years

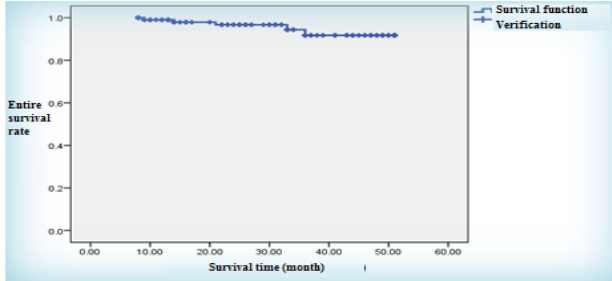


Diagram 3.2: Overall survival in 3 years

Comments: The rate of studied patients with the three-year overall survival is 91,7%; the average survival time is 48.9 months.

3.3.2.2. Three-year overall survival based on related factors

Survival based on the lymph node size

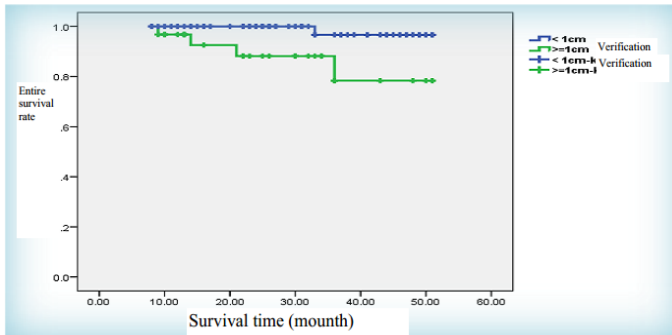


Diagram 3.6: Survival based on the lymph node size

Comments: The three-year overall survival rate of the patients with the lymph node size <10 mm (96,7%) is higher than that of the patients with the lymph node size ≥ 10 mm (78,4%). The difference makes a statistical meaning with $p < 0,05$.

❖ *Survival based on the regional lymph node classification (AJCC 2010)*

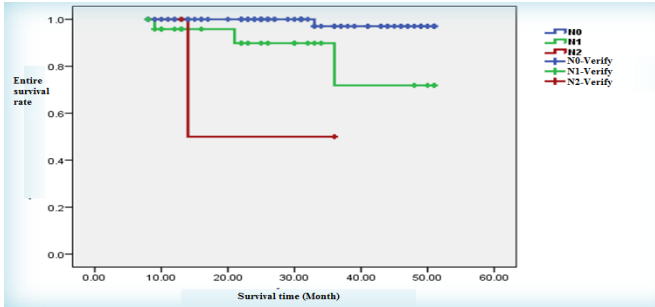


Diagram 3.8: Survival based on the regional lymph node classification

Comments: The three-year overall survival rate of the patients with the regional lymph nodes pN0, pN1, pN2 decreased 97.1%; 71.9% and 50.0%, respectively. The difference makes a statistical meaning ($p < 0.01$).

❖ *Survival at disease stages*

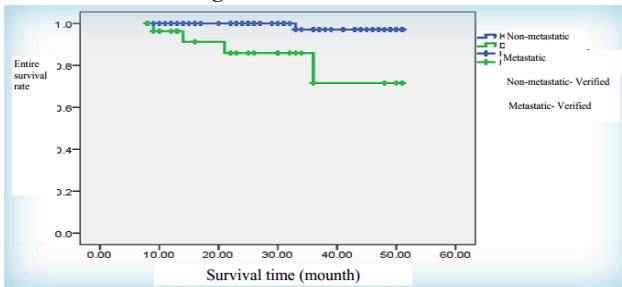


Diagram 3.11: Survival at disease stages

Comments: The three-year overall survival rate of the patients in the stages I-II (97,1%) is higher than that of the patients in the stage III (71,6%). The difference makes a statistical meaning when p is $< 0,001$.

❖ *Multivariate regression analysis of survival with risk factors*

Table 3.43. Multivariate regression analysis of survival with risk factors

Factors		OR	CI 95%	p
Tumor size	< 3/4 perimeter ≥ 3/4 perimeter	21,3	1,19-381,4	0,037
Tumor invasion	Not going through serosa Going through serosa	5,87	0,47-72,2	0,168
Type of histology	No glandular epithellum No mucous gland epithellum	2,54	0,00-5,54	0,943
Pre-operative CEA	< 5ng/ml ≥ 5 ng/ml	3,05	0,31-29,9	0,337

Comments: The three-year overall survival rate of the patients whose tumor covers the area $< 3/4$ its perimeter is 21,3 times higher than the group of patients whose tumor covers the area $\geq 3/4$ its perimeter. The difference makes a statistical meaning ($p < 0,05$).

Chapter 4: DISCUSSION

4.2. Features of lymph node metastasis and risk factors

4.2.1. Features of lymph node metastasis on clinical and paraclinical base

4.2.1.2. Functional symptoms

For patients with lymph node metastasis, the most common symptoms are: bloody faeces: 91.7%; feeling hard to go to stool: 86.1%; changed faeces shape: 86.1%; changes in bowel habits: 83.3% (see Table 3.4).

Our study results are relatively consistent with the results of previous studies. According to the American Cancer Society, the common symptoms include: bloody faeces, changes in bowel habits, changed faeces shape, and faeces not taken out completely. According to Ewing M. et al. (Cs), five symptoms are related to colorectal cancer before diagnosis: bleeding, anemia, changes in bowel habits, stomachache, and weight loss. The study shows that the bleeding combined with one of two symptoms: changes in bowel habits (watery faeces, constipation) or stomachache is the most predictive factor of colorectal cancer.

According to the results of the study, it's important to take health examination for accurate diagnosis and disease obmission prevention when the symptoms of mucosal bloody faeces, changes in bowel habits, and going to stool many times per day, especially bloody faeces happen.

4.2.1.3. Pre-operative CEA test

Preoperative CEA tests show that the proportion of patients with CEA concentration ≥ 5 ng/ml is 46.6%. Comparison of the groups of patients with metastatic lymph node and non-metastatic lymph node status shows that: The CEA concentration > 5 ng/ml of the groups of patients with metastatic lymph node (55.6%) is higher than that of the groups of patients with non-metastatic lymph node (42.5% %) (see Table 3.7).

The results of other studies shows a similarity with our results. According to the results of the study on 259 patients with colorectal cancer by Carpelan-Holmström M. et.al, the number of patients with preoperative CEA concentration > 5 ng/ml is 112, accounting for 43,2%. According to Chen C.C. et.al, the average CEA concentration/ 1 patient is 11,5 ng/ml; the proportion of patients with the previous CEA

concentration > 5 ng/ml is 42,3%. The other studies also show similar CEA concentrations at ≥ 5 ng/ ml: According to Louhimo J. et.al, it's 44%; According to Zhong W. et.al, it's 48,0%.

4.2.1.5. Anatomical examination

- Histology

Histological classification shows that: The majority (84.5%) are moderately differentiated, only low percentage (13.8%) are highly differentiated and poorly differentiated (1.7%). The analysis of group of patients with metastatic and non-metastatic lymph nodes shows the difference in poor differentiation between two groups: the group of patients with metastatic lymph nodes has poor differentiation ratio of 5.6% while none in the group of patients with non-metastatic lymph nodes has poor differentiation ratio (see Table 3.13).

Our study result is consistent with that of other studies. Iachetta F. et.al made a study on 657 patients with colorectal cancer and the result showed that the proportion of high differentiation, moderate differentiation and poor differentiation is 9%, 74%, 17%, respectively. Huang B. et al. made a study on 12036 patients with rectal cancer and the result showed that high and moderate differentiation, accounted for 86.6% and poor differentiation accounts for 13.4%. According to Elferink M.A.G. et.al, in the group of patients with metastatic lymph nodes, the proportion of patients with poorly differentiated histology is 19%; In the group of non-metastatic patients, the proportion of patients with poorly differentiated histology is only 10%.

- Tumor invasion (According to AJCC 2010)

The tumor invasion shows that: pT4 accounts for the highest proportion (48.2%); pT3 accounts for the second highest proportion (28.5%) and pT2 accounts for the lowest proportion (20.7%), accounting for a small proportion of pT1 (2.6%). Of which, in the group of patients with metastatic lymph node: tumor invading through the serosa (T4) accounts for 63.9%; T3 accounts for 27.8%; T2 accounts for 8.3%; There is no case of pT1 (see Table 3.14).

Our study result is consistent with that of other studies. According to Priolli D.G et.al, the group of patients with T1 tumor invasion accounts for 4.4%; T2 accounts for 10.6%; T3 accounts for 56.6% and T4 accountd for 28.3%. According to Park Y.H. and et.al, T3 accounts for the highest proportion (69.4%); T4 accounts for the second highest

proportion (18.3%); and followed by T1 (3.8%) and T2(8.6%). According to Peng J. and et.al, the patients have tumor invasion T1 at 1.9%, T2 at 18.6%, T3 at 39.6% and T4 at 39.9%.

When considering the tumor with invasion T4, it can be seen that the group of patients with metastatic lymph node has the higher proportion of tumor T4 (63.9%) than the group of non-metastatic patients (41.3%) ($p < 0,05$). As such, the tumors invading and infecting the serosal surface or invading the organs surrounding rectum (T4) increase the risk of regional lymph node metastasis more than the tumors invading but not infecting the serosal surface.

- Regional lymph nodes

Regarding on the regional lymph node staging (according to AJCC 2010): the proportion of patients with regional lymph node stages N0, N1 and N2 is 69%, 25.9% and 5.2%, respectively.

This result is consistent with data of other studies. Manilich E.A. and et.al made a study on 2430 rectal-cancer patients who underwent radical surgery, in which, the number of patients with regional lymph node classified at N0, N1, N2 is 1530 (63%), 612 (25.2%) and 288 (11.8%), respectively. According to Zedan A. et al, the proportion of patients with the regional lymph nodes classified at N0, N1, N2 is 57.4%, 31.7% and 10.9%, respectively. The study results by Priolli D.G. and et.al showed that 55.8% of patients have the regional lymph node classified at N0; 23.9% of patients have the regional lymph node classified at N1 and 20.4% have the regional lymph node classified at N2.

- Immunohistochemical testing

In this study, 80 patients who has no detected cancer metastasis after having been tested for regular microscopic structure, are tested for detection of lymph node micro-metastasis by immunohistochemistry and the result shows that: 19/80 patients, accounting for 23.8% has the micro-metastasis wounds of rectal cell carcinoma.

Our study result is consistent with the result of the recently published studies. In the study of Bilchik et al on the colorectal cancer micro-metastasis, 29.6% of the cases have been detected to get micro-metastasis. In the combined analysis of many studies with a total of 4087 colorectal-cancer patients, Rahbari N.N. and et.al found that the single tumor cells in the regional lymph nodes are from 25% to 50% of cases that showed negative results when being analyzed on the HE stained specimens. In the another recently published study by

Yamamoto H. et al., 419 cases of colorectal-cancer have been registered before surgery, of which, 315 cases are in disease stage II and they have no metastasis after undergoing lymph node biopsy. Subsequently, 304 cases of colorectal-cancer have CEA mRNA analyzed for lymph nodes. Results: 73 (24.0%) cases are detected to be positive. Cox multivariate regression analysis show that the high number of micro- metastasis cases is an independent predictor of the ratio of survival in five years without disease and low ratio of entire survival.

4.2.2. Risk factors for lymph node metastasis

- Comparison of lymph node metastasis with tumor invasion

The risk of lymph node metastasis in the group of patients with tumor invading through the serosa (pT4) is 2.52 times higher than that of patients whose tumor hasn't invaded through serosa (pT1+pT2+pT3) ($p < 0,05$).

Our study result is consistent with that of other studies. Shen S.S. et.al found that there is a strong correlation between the number of dissected metastatic lymph nodes/ one patient with the invasion of the tumor and the number of dissected metastatic lymph nodes of the patients with the tumor invasion levels T1, T2, T3 and T4 increased by 0.2 ± 0.6 , 0.6 ± 1.6 , 2.9 ± 5.1 and 4.8 ± 6.4 , respectively ($p < 0.001$). Sugimoto K. et al carried out a study of 102 rectal-cancer patients in the 1999-2012 period and the multivariate analysis showed that the invasion of tumors with a subcutaneous depth ≥ 2700 microns is independent predictor of lymph node metastasis ($p = 0.04$, CI95%: 1.06-16.40).

- Comparison of lymph node metastasis with lymph node size

The lymph node metastasis risk of the group of patients with lymph node size ≥ 10 mm is 209.7 times higher than that of the group of patients with the lymph node size < 10 mm ($p < 0.001$). Multivariate analysis also showed that the risk of lymph node metastasis of the group of patients with lymph node size ≥ 10 mm is 503.4 times higher than that of patients with node size < 10 mm ($p < 0.001$). As such, the lymph node size ≥ 10 mm is closely related to the status of lymph node metastasis.

The study result is consistent with that of some studies. Yamaoka Y. et.al made a study of 408 colorectal-cancer patients, with 13750 dissected lymph nodes. The result showed that the metastasis ratio of the group of lymph node with the size ≥ 15 mm is 48,0%, which is 1.1% higher cao than that of the group of lymph node with the size ≤ 3 mm.

According to the study of colorectal-cancer patients by Märkl B. et.al, the metastasis of lymph with the size $<1\text{mm}$ is rare (only 2 cases among 413 lymph nodes). The ratio of metastatic lymph nodes increases when lymph node diameter increases (49.5% found nodal metastasis in patients with lymph node diameter $\leq 5\text{ mm}$). Sloothaak D.A.M. et.al, no metastases is found among 95 dissected lymph nodes with the size $\leq 1\text{ mm}$. The authors found that the group of patients with the lymph node size of 10.0-14.9 mm and $\geq 15\text{ mm}$ has a higher risk of lymph node metastasis by 3.59 and 6.73 times, respectively than that of the group of patients with lymph node of 3.0-5.9 mm size. The mean size of the metastatic lymph nodes is 5.0 mm, which is 3.8mm greater than the mean size of the non-metastatic nodes ($p < 0.001$).

- Comparison of lymph node metastasis with tumor position, tumor size, preoperative CEA concentration

The risk of lymph node metastasis of the group of patients with high and average rectal cancer, the group of patients with tumor covering the area $>1/2$ rectum perimeter, the group of patients with CEA concentration $> 10\text{ ng/ml}$ is 3.6 times, 2.6 times, 3.08 times (respectively) higher than that of the group of patients with low rectal cancer, the group of patients with tumor covering the area $\leq 1/2$ rectum perimeter, the group of patients with CEA concentration $\leq 10\text{ng/ml}$ ($p < 0,05$).

The study result shows that: the patients with high and medium rectal cancer, tumor covering the area $> 1/2$ rectum perimeter and CEA concentration $> 10\text{ ng/ml}$ face a higher risk of lymph node metastasis than other patients.

4.3. Treatment results and some predictors

4.3.1. Early results

4.3.1.1. Treatment method

69% of patients underwent the surgery for anal sphincterotomy protection; Only 31.0% of patients underwent the surgery for rectum resection, which destroys anal sphincterotomy. 25.9% of patients undergo laparoscopic surgery and 74.1% of patients underwent open surgery.

Our study result is consistent with that of other studies. According to Mai Dinh Dieu, the proportion of patients who underwent the surgery for anal sphincterotomy protection is 56.8%; the proportion of patients who underwent the surgery for rectum resection, which destroys anal sphincterotomy is 43.2%. According to Nguyen Van

Hieu, the proportion of patients who underwent the surgery for anal sphincterotomy protection in the prospective and retrospective studies is 49.6% and 41.0%, respectively.

4.3.1.2. Accidents and complications

In our study, there are 22 (19.9%) patients with accidents and complications, accounting for 19.9%; There is 1 (0.9%) patient who died of septic shock, toxic shock, peritonitis/anastomotic Dehiscence.

Our study result is consistent with the results of other studies. According to Nguyen Minh An et al, the surgical accidents and complications is 9.7% and 10.9%, respectively and there is no mortality in the surgery. According to Leonard D. et al, postoperative complications is 19.9%, anastomotic dehiscence of 6.8% and mortality of 0.6%. The study of Dent O.F. et.al on 5217 colorectal-cancer patients who underwent radical surgery during 1971-2013 period in Australia showed that 22.5% of patients underwent a medical complication, which tended to gradually decrease year by year, at an average level of 35.5% in the 1976-1979 period to 22.6% in the 2010-2013 period.

Such as, surgical method for resection of rectum and entire mesorectum has a mild and manageable ratio of accidents and complications.

4.3.1.3. Results of regional lymph node dissection

- Results of dissected lymph node

The total number of dissected lymph nodes is 1449; Average number of dissected lymph nodes per patient is 12.5 ± 3.6 ; The maximum number of lymph nodes per patient is 24; The minimum number of lymph nodes per patient is 4.

The average number of lymph nodes per patient in our study is consistent with that of other studies. According to the study of Dejardin O. et al on 4197 colorectal-cancer patients in the 1997-2004 period in France, the average number of dissected lymph nodes per patient is 12.00 (12.75-12.24 lymph nodes). According to the study of Choi H.K. et. al on 664 colorectal-cancer patients of stage II, who underwent the surgery, the average number of examined lymph nodes is 12 (1-58). According to the study of Li Q., et al., on 2256 colorectal-cancer patients of stage III, the average number of dissected lymph nodes per patient is 15.0 (12-19).

The number of lymph nodes is related to a number of factors such as: the study duration, the age of the disease, the level of tumor

invasion, the degree of tumor differentiation, lymph node metastasis, stage of disease, level and experience of surgeon.

4.3.2. Deeper results

4.3.2.1. Overall survival in 3 years

Regarding on overall survival in 3 years, it can be seen that the proportion of patients who underwent overall survival in 3 years in our study is 91.7%; The average survival time is 48.9 months (Table 3.33).

The overall survival in 3 years of the patients in our study is higher than that of other studies. The study of Hassan M.R. and et al on 1214 colorectal-cancer patients in 2008-2009 period showed that the overall survival in 3 years is 59.1%. Mehrkhani F. et al. made the study on 1090 colorectal-cancer patients who underwent surgery in 1999-2002 period, the average survival duration of all patients is 42.8 months. The proportion of patients who underwent entire survival in 3 years is 54%.

The proportion of patients who underwent overall survival in 3 years in our study is higher than the results of some above studies. The reason may be that our study subjects included rectal-cancer patients who have undergone radical surgery (excluded the patients with late-stage disease). Patients in the late stage) while the objects of the above studies are all rectal-cancer patients (included patients with late-stage disease, who can't attend radical surgery).

- Longer survival based on the lymph node size

The three-year overall survival rate of the patients with the lymph node size <10 mm (96,7%) is higher than that of the patients with the lymph node size ≥ 10 mm (78,4%) ($p < 0,05$)

Our study result is consistent with those of other studies. According to Dhar DK et al, the proportion of entire survival in 5 years in the groups of patients with metastatic lymph node in the size ≤ 9 mm and ≥ 10 mm, is 63.5% and 42.5%, respectively ($p < 0.001$). Komori et al. made a study of the metastatic lymph nodes, in which each lymph node is centrally sliced and microscopically measured to obtain the largest slice area and the lymph nodes are divided into groups with the gradually increasing slice area: Na (area $< 4\text{mm}^2$), Nb (area of $4\text{-}25\text{ mm}^2$), Nc (area of $25\text{-}100\text{ mm}^2$) and Nd (area $> 100\text{ mm}^2$). Such researchers found that the 5-year survival rate gradually decreased when slice area of lymph nodes increased gradually; The 5-year survival rate of Na, Nb, Nc, Nd is 77.8%, 63.9%, 18.8% and 12.8%, respectively.

Thus, the size of lymph nodes is significantly associated with survival rate of rectal-cancer patients. The proportion of entire survival in 3 years of the patients with the lymph node size ≥ 10 mm is lower than that of the patients with the lymph node size < 10 mm ($p < 0,05$).

- *Longer survival based on the regional lymph node classification ((according to AJCC 2010)*

In our study, the rate of overall survival in 3 years of the patients with no metastasis of regional lymph node (pN0), metastasis of 1-3 regional lymph node (pN1), metastasis of ≥ 4 regional lymph node (pN2) gradually decreased to 97.1%; 71.9% and 50.0%, respectively. Our study result is consistent with the data of other studies.

According to Balta A.Z, there is a significant relationship between survival rate and regional lymph node classification ($p < 0.001$). According to Hassan M.R. et.al, the 3-year Overall survival rate of the patients with the stages of regional lymph nodes N0, N1, and N2 77.4%, 58.4% and 36.2%, respectively ($p < 0.001$). According to the combined analysis of 3 studies, including 2008 rectal-cancer patients by Gunderson L.L. et.al, the survival rate gradually decreased when the number of metastatic lymph nodes gradually increased; The 5-year survival rate of the patients with the stages of regional lymph nodes N0, N1, N2 group is 73%, 65%, 52% ($p < 0.001$), respectively.

Thus, the regional lymph node is closely related to the 3-year survival rate of all rectal-cancer patients. The 3-year survival rate of all rectal-cancer patients significantly reduced when regional lymph node metastasis happens and when the number of regional lymph node metastasis increased, and vice versa ($p < 0.001$).

- *Longer survival in disease stages*

The three-year overall survival rate of the patients in the disease stages I-II (97,1%) is higher than that of the patients in the disease stage III (71,6%) (p is $< 0,001$). Our study result is consistent with those of other studies.

According to the study on 2720 colorectal-cancer patients at 11 cancer centers throughout Europe by Gatta G. et.al, the survival duration is closely related to the disease stage at diagnosis. The study results by O'Connell J.B. showed that the survival duration in stage I, II, III and IV is 93.3%, 82.5%, 59.5% and 8.1%, respectively. Hassan M.R. and et.al, the three-year entire survival rate of the patients in stage I, II, III and IV is 77.0%, 78.0%, 54.6%, 33.9%, respectively ($p < 0.001$).

The results of our study showed that the three-year survival rate is closely correlated with the disease stages. The later the disease stage is, the lower the survival rate is and vice versa ($p < 0.001$).

- Multivariate regression analysis of survival and risk factors

The multivariate regression analysis showed that the three-year survival rate of the patients with the tumor size $< 3/4$ its perimeter is 21.3 times than that of patients with the tumor size $\geq 3/4$ its perimeter ($P < 0.05$). As such, the tumor covering the area $\geq 3/4$ its perimeter is an independent predictor related the survival of patients..

CONCLUSION

1. Features of lymph node metastasis and risk factors

- The most popular symptoms are: Bloody faeces: 91.7%, Feeling hard to go to stool: 86,1%; Changes in faeces shape: 86,1%, Changing bowel habits: 75,9%.

- The preoperative CEA concentration ≥ 5 ng/ml accounted for 55,6%.

- Histopathology: Moderate differentiation accounted for the highest proportion: 83.3%; Highly and poor differentiation accounted for minor proportion of 11.1% and 5.6%, respectively.

- Tumors invading through serosa (T4) accounted for the highest rate: 63.9%; and followed by T3: 27.8%; T2: 8.3%; No case is pT1.

- The rate of lymph node metastasis is 31%; of which, N1 is 25.9%; N2 is 5.2%.

- By testing the lymph node micro-metastasis through immunohistochemistry, 23.8% is found to have suffered from micro-metastatic lesions.

- The risk of lymph node metastasis of high and medium rectal cancer is 3.6 times higher than that of low rectal cancer. The risk of lymph node metastasis of the tumor covering the area $> 1/2$ its perimeter causes is 2.6 times higher than that of the tumor covering the area $\leq 1/2$ its perimeter. The CEA concentration > 10 ng/ml causes the higher risk of lymph node metastasis by 3.08 times than the CEA concentration ≤ 10 ng/ml. The risk of lymph node metastasis of the patients with lymph node in the size ≥ 10 mm is 209.7 times higher than that of the patients with lymph node in the size < 10 mm. The multivariate regression analysis showed that the lymph node size ≥ 10 mm is an independent predictor related to lymph node metastasis.

2. Treatment results of the studied group of patients

- Early results

+ The Open surgical method is mainly used: 74.1%; laparoscopic surgery accounted for 25.9%. the surgery for anal sphincterotomy protection accounted for 69.0%; the surgery under anal sphincterotomy destruction accounted for 31%. Surgical methods do not affect the results of lymph node dissection.

+ Total dissected lymph nodes are 1449; the average number of dissected lymph nodes/one patient is $12,5 \pm 3,6$.

+ The method of lymph node dissection is relatively safe, with the rate of accidents and complications at 19.9% - a mild and controllable level.

- Deeper results

+ The rate of entire survival in 3 years: 91,7%.

+ The rate of overall survival in 3 years of the group of patients with the metastatic lymph node is: 71.6%; It is lower than that of the group of patients with non-metastatic lymph node: 97.1%. Of which, group N1 reached 71.9% while group N2 reached only 50.0%.

+ The rate of overall survival in 3 years of the group of patients with lymph node in the size <10 mm: 96.7%; It is higher than the group of patients with lymph node in the size ≥ 10 mm: 78.4%.

+ The rate of overall survival in 3 years of the group of patients in disease stages I-II: 97.1%; It's higher than in the patients in disease stage III: 71.6%.

+ The multivariate regression analysis: $u \geq 3/4$ of its perimeter is the independent predictor related to the entire survival in 3 years.

RECOMMENDATIONS

1. The standard lymph node dissection surgery (total mesorectal excision) plays an important role to exactly determine whether the regional lymph node is metastatic or non-metastatic, which helps to decide the strategy for supplementary radiotherapy for increased treatment efficiency.

2. Immunohistochemistry should be implemented to find out the micro- metastasis for the patients whose regional lymph nodes shows no cancer metastasis after regular microscopic structure test.

overall survival (OS)

disease-free survival (DFS)

LIST OF PUBLICATION

1. Tran Anh Cuong, Nguyen Van Hieu, Kim Van Vu (2017). Regional node dredging results of 116 patients with rectal cancer. *Journal of Practical Medicine*, 3 (1037), 11-13.
2. Tran Anh Cuong, Nguyen Van Hieu, Kim Van Vu (2017). Study on some risk factors for metastasis lymph node in rectal cancer. *Journal of Practical Medicine*, 3 (1037), 36-38.
3. Tran Anh Cuong, Nguyen Van Hieu, Le Trung Tho (2017). Results of metastases node by immunohistochemistry for 80 patients with rectal cancer were operated at Central K Hospital. *Journal of Practical Medicine*, 3 (1037), 26-28.