

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**VÕ QUỐC HÙNG**

**KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ  
TRỰC TRÀNG THẤP, TRUNG BÌNH GIAI ĐOẠN  
TIỀN TRIỂN TẠI CHỖ BẰNG XẠ TRỊ GIA TỐC  
TRƯỚC PHẪU THUẬT KẾT HỢP VỚI  
CAPECITABINE**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2022**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**VÕ QUỐC HÙNG**

**KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ  
TRỰC TRÀNG THẤP, TRUNG BÌNH GIAI ĐOẠN  
TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ BẰNG XẠ TRỊ GIA TỐC  
TRƯỚC PHẪU THUẬT KẾT HỢP VỚI  
CAPECITABINE**

**Chuyên ngành : UNG THƯ**

**Mã số : 9720108**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**PGS.TS. BÙI CÔNG TOÀN**

**HÀ NỘI - 2022**

## LỜI CẢM ƠN

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới các Thầy, Cô và các bạn đồng nghiệp công tác tại các Bệnh viện, Bộ môn, Khoa phòng đã dày công đào tạo và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, công tác để hoàn thành luận án này:*

Bệnh viện K Hà Nội.

Bộ môn ung thư, trường Đại học Y Hà Nội.

Phòng sau đại học, trường Đại học Y Hà Nội.

Trung tâm giải phẫu bệnh- Bệnh viện K.

Các khoa Nội, Ngoại, Xạ bệnh viện K.

Phòng hồ sơ, thư viện, phòng Kế hoạch tổng hợp bệnh viện K.

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới phó giáo sư, tiến sĩ Bùi Công Toàn, người Thầy, người trực tiếp hướng dẫn, khích lệ tôi thực hiện luận án. Thầy là một tấm gương mẫu mực về sự đức độ, rộng lượng, người thầy thuốc, người thầy giáo, người bác sĩ với kinh nghiệm nghề nghiệp phong phú, phương pháp làm việc khoa học nghiêm túc để tôi suốt đời phấn đấu noi theo.*

*Hoàn thành luận án này tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới các giáo sư tiến sĩ, các Thầy, cô bộ môn ung bướu trường đại học Y khoa Hà Nội, các anh, chị em đồng nghiệp đã chỉ bảo cho tôi những điều quý báu trong công tác và trong nghiên cứu khoa học.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn vô hạn tới công lao trời biển của tư thân phụ mẫu sinh thành chăm sóc, hết lòng tạo điều kiện cho tôi học tập phấn đấu thành người có ích trong xã hội. Xin bày tỏ lòng biết ơn gia đình là điểm tựa vững chắc cổ vũ, động viên, tạo động lực cho tôi trong giai đoạn đáng nhớ của cuộc đời.*

Hà Nội, ngày 12 tháng 03 năm 2022

**Võ Quốc Hưng**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là **VÕ QUỐC HÙNG** nghiên cứu sinh khóa 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

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

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

*Hà Nội, ngày 12 tháng 03 năm 2022*

**VÕ QUỐC HÙNG**

## DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

|        |   |
|--------|---|
| AJCC   | : American Joint Committe on Cancer (Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ)           |
| BN     | : Bệnh nhân   |
| BVK    | : Bệnh viên K   |
| CT     | : Computer tomography (Chụp cắt lớp vi tính)                            |
| GĐ     | : Giai đoạn   |
| GPB    | : Giải phẫu bệnh  |
| CTBC   | : Công thức bạch cầu  |
| CTM    | : Công thức máu   |
| HC     | : Hồng cầu  |
| HST    | : Huyết sắc tố  |
| TC     | : Tiểu cầu  |
| MLC    | : Muntileaf Collimator (Hệ đa lá)                                       |
| MRI    | : Manegtic resonance imaging (Chụp cộng hưởng từ)                       |
| PET    | : Positron Emission Tomotherapy (Chụp đồng vị phóng xạ)                 |
| PET/CT | : Positron Emission Tomotherapy Computertomography                      |
| UICC   | : Union Intenationale Contre le Cancer (Hiệp hội quốc tế chống ung thư) |
| UT     | : Ung thư   |
| UTBM   | : Ung thư biểu mô   |
| UTTT   | : Ung thư trực tràng  |
| CRC    | : Colorectum cancer (Ung thư trực tràng)                                |
| nCRT   | : Neo chemoradiation (Hóa, xạ trị tân bổ trợ)                           |
| PNI    | : Perineural invasion (Xâm lấn màng đáy)                                |
| DMFS   | : Distan Metatis free survival (Sống không di căn)                      |
| DFS    | : Disease free survival (Sống không bệnh)                               |
| OS     | : Overall survival (Sống chung)   |
| LRC    | : Loco regional (Kiểm soát tại chỗ)                                     |

EVI : Venous invasion (Xâm lấn TM ngoại bào)

LVI : Lympho vasculas invasion (Xâm lấn mạch bạch huyết)

pN : Hạch bệnh lý

pT : T bệnh lý

RS : Relative survival estimate (Ước tính điểm sống sót tương đối)

SE : Standard error of the estimate (Sai số chuẩn của ước tính)

IORT : Intra operative radiotherapy (xạ trị trong mổ)

PORT : postoperativeradiotherapy (Xạ trị hậu phẫu)

POCRT : postoperative chemoradiotherapy (Hóa, xạ trị hậu phẫu)

preop LCCRT: preoperative long course chemoradiotherapy  
(Hóa, xạ trị trải liệu tiền phẫu)

preop SCR: preoperative short course radiotherapy (Xạ trị tiền phẫu ngắn ngày)

CCR : Clinical complete response (Đáp ứng lâm sàng)

GTR : Good tumor response (U đáp ứng tốt)

PCR : Pathological complete response (Đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn)

IMRT : Intensity modulated radiation therapy (Xạ trị điều biến liều)

TME : total mesorectal excision (Cắt bỏ toàn bộ U)

LR : local recurrence (Tái phát tại chỗ).

## MỤC LỤC

|   |          |
|---|----------|
| <b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>   | <b>1</b> |
| <b>CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....</b>  | <b>3</b> |
| 1.1. GIẢI PHẪU TRỰC TRÀNG.....  | 3        |
| 1.2. DỊCH TỄ VÀ SINH BỆNH HỌC UNG THƯ TRỰC TRÀNG .....  | 5        |
| 1.2.1. Tình hình mắc bệnh ung thư trực tràng.....   | 5        |
| 1.2.2. Bệnh sinh và các yếu tố nguy cơ ung thư đại trực tràng.....                                  | 6        |
| 1.3. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ TRỰC TRÀNG .....  | 8        |
| 1.3.1. Phân loại mô bệnh học .....  | 8        |
| 1.3.2. Tiến triển tự nhiên ung thư trực tràng.....  | 8        |
| 1.3.3. Độ biệt hoá .....  | 9        |
| 1.3.4. Phân loại giai đoạn ung thư trực tràng theo giải phẫu bệnh .....                             | 10       |
| 1.4. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ TRỰC TRÀNG. 14   |          |
| 1.4.1. Biểu hiện lâm sàng .....   | 14       |
| 1.4.2. Thăm trực tràng.....   | 15       |
| 1.4.3. Nội soi .....  | 16       |
| 1.4.4. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh .....   | 16       |
| 1.4.5. Các xét nghiệm khác .....  | 22       |
| 1.5. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ .....   | 23       |
| 1.5.1. Điều trị phẫu thuật ung thư trực tràng.....  | 23       |
| 1.5.2. Xạ trị ung thư trực tràng.....   | 24       |
| 1.5.3. Điều trị hoá chất .....  | 31       |
| 1.6. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC VỀ HOÁ XẠ<br>TRỊ TIỀN PHẪU TRONG UNG THƯ TRỰC TRÀNG..... | 32       |
| 1.6.1. Một số nghiên cứu về xạ trị ung thư trực tràng tại Việt nam.....                             | 32       |
| 1.6.2. Một số nghiên cứu về hoá xạ trị tiền phẫu trong ung thư trực tràng<br>trên thế giới.....     | 33       |

|  |           |
|--|-----------|
| 1.7. MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ.....                                 | 36        |
| 1.7.1. Một số tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị xạ trị. ....                       | 36        |
| 1.7.2. Mô tả tác dụng không mong muốn của điều trị hóa chất theo tiêu chuẩn CTCAE 4.0 – 2010 ..... | 38        |
| <b>CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>  | <b>39</b> |
| 2.1. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU.....   | 39        |
| 2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....  | 39        |
| 2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.....  | 39        |
| 2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân.....  | 39        |
| 2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....  | 40        |
| 2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....  | 40        |
| 2.3.2. Biến số và chỉ số nghiên cứu .....  | 41        |
| 2.3.3. Các bước tiến hành.....   | 43        |
| 2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU .....   | 53        |
| 2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....   | 54        |
| <b>CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>   | <b>56</b> |
| 3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU .....   | 56        |
| 3.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân tham gia nghiên cứu .....                              | 56        |
| 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng trước điều trị.....   | 57        |
| 3.1.3. Đặc điểm hình thái u trước điều trị qua thăm khám trực tràng.....                           | 60        |
| 3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị .....  | 62        |
| 3.2. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ CỦA PHƯƠNG PHÁP XẠ TRỊ GIA TỐC KẾT HỢP VỚI CAPECITABIN. ....        | 65        |
| 3.2.1. Các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị.....   | 65        |
| 3.2.2. Đặc điểm u theo kết quả trước và sau điều trị.....  | 66        |
| 3.2.3. Tỷ lệ các phương pháp phẫu thuật .....  | 68        |
| 3.2.4. Liên quan đáp ứng điều trị và mô học khối U.....  | 69        |



|   |           |
|---|-----------|
| 3.2.5. Thay đổi chất chỉ điểm trước và sau điều trị.....  | 70        |
| 3.2.6. Sự thoái hoá tế bào sau điều trị .....   | 71        |
| 3.2.7. Thời gian sống thêm toàn bộ.....   | 72        |
| 3.2.8. Thời gian sống thêm không bệnh.....  | 73        |
| <b>3.3. MÔ TẢ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA XẠ TRỊ GIA TỐC KẾT HỢP VỚI CAPECITABIN .....</b> | <b>76</b> |
| 3.3.1. Tác dụng không mong muốn lên hệ tiêu hóa .....   | 76        |
| 3.3.2. Tác dụng không mong muốn lên huyết học .....   | 76        |
| 3.3.3. Tác dụng không mong muốn lên gan.....  | 78        |
| 3.3.4. Tác dụng không mong muốn lên hệ tiết niệu.....   | 78        |
| 3.3.5. Tác dụng không mong muốn khác .....  | 79        |
| 3.3.6. Các biến chứng muộn sau xạ trị gia tốc kết hợp với Capecitabine...                       | 79        |
| <b>CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....</b>  | <b>80</b> |
| <b>4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU.....</b>                                  | <b>80</b> |
| 4.1.1. Tuổi và giới .....   | 80        |
| 4.1.2. Lý do vào viện.....  | 80        |
| 4.1.3. Thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện.....                           | 81        |
| 4.1.4. Phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo trên u trước điều trị .....                              | 81        |
| 4.1.5. Đặc điểm mô bệnh học trước điều trị.....   | 82        |
| <b>4.2. ĐÁP ỨNG SAU ĐIỀU TRỊ.....</b>   | <b>82</b> |
| 4.2.1. Đáp ứng cơ năng sau điều trị: .....  | 82        |
| 4.2.2. Đáp ứng qua kiểm tra cộng hưởng từ tiêu khung 1.5 tesla .....                            | 86        |
| 4.2.3. Đánh giá đáp ứng thông qua sự thay đổi nồng độ CEA.....                                  | 88        |
| 4.2.4. Đánh giá đáp ứng dựa vào tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật.....                            | 91        |
| 4.2.5. Đánh giá đáp ứng thông qua mô bệnh học sau phẫu thuật .....                              | 95        |
| <b>4.3. CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN TRONG VÀ SAU ĐIỀU TRỊ..</b>                                | <b>97</b> |
| 4.3.1. Độc tính trên hệ huyết học .....   | 97        |
| 4.3.2. Độc tính trên gan, thận .....  | 100       |

|   |            |
|---|------------|
| 4.3.3. Các tác dụng không mong muốn khác .....              | 101        |
| 4.4. THỜI GIAN SỐNG THÊM.....                               | 105        |
| 4.4.1. Thời gian sống thêm toàn bộ trong 5 năm .....        | 105        |
| 4.4.2. Thời gian sống thêm không bệnh.....                  | 107        |
| 4.4.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm..... | 110        |
| <b>KẾT LUẬN .....</b>                                       | <b>112</b> |
| <b>KIẾN NGHỊ.....</b>                                       | <b>114</b> |
| <b>CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>         |            |
| <b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>                                   |            |
| <b>PHỤ LỤC</b>  |            |

## DANH MỤC BẢNG

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Bảng 1.1.  | Phân loại giai đoạn bệnh theo TNM, Dukes.....   | 10 |
| Bảng 1.2.  | Phân loại GĐ theo TNM , Duckes, MAC.....  | 14 |
| Bảng 1.3.  | Một số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trong điều trị ung thư trực tràng trên thế giới ..... | 35 |
| Bảng 2.1.  | Phân độ độc tính của thuốc với hệ thống tạo máu .....                                       | 51 |
| Bảng 2.2.  | Phân độ độc tính của thuốc với gan, thận .....  | 51 |
| Bảng 2.3.  | Một số tác dụng phụ.....  | 51 |
| Bảng 3.1.  | Đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân tham gia nghiên cứu ..                                 | 56 |
| Bảng 3.2.  | Một số triệu chứng cơ năng trước điều trị .....   | 57 |
| Bảng 3.3.  | Các triệu chứng toàn thân trước điều trị .....  | 58 |
| Bảng 3.4.  | Thời gian xuất hiện triệu chứng cho đến khi nhập viện .....                                 | 59 |
| Bảng 3.5.  | Đặc điểm của khối u qua thăm khám thực thể .....  | 60 |
| Bảng 3.6.  | Đặc điểm và kích thước u trước điều trị .....   | 61 |
| Bảng 3.7.  | Giai đoạn bệnh của bệnh nhân trước điều trị theo T qua thăm khám thực thể.....              | 61 |
| Bảng 3.8.  | Hình thái u qua nội soi.....  | 62 |
| Bảng 3.9.  | Một số đặc điểm u theo MRI .....  | 63 |
| Bảng 3.10. | Các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị .....  | 65 |
| Bảng 3.11. | Đặc điểm u theo kết quả MRI trước và sau điều trị.....                                      | 66 |
| Bảng 3.12. | Đặc điểm nội soi u trước và sau điều trị.....   | 67 |
| Bảng 3.13. | Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị .....  | 68 |
| Bảng 3.14. | Tỷ lệ các phương pháp phẫu thuật.....   | 68 |
| Bảng 3.15. | Tỷ lệ bệnh nhân làm hậu môn nhân tạo trước điều trị được phẫu thuật triệt căn.....          | 69 |
| Bảng 3.16. | Tỷ lệ đáp ứng theo mô bệnh học .....  | 69 |
| Bảng 3.17. | Thay đổi chất chỉ điểm CEA, CA-19, AFP trước và sau hóa, xạ trị .....                       | 70 |

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Bảng 3.18. | Sống thêm không bệnh trong 5 năm theo giới.....     | 74 |
| Bảng 3.19. | Thời gian sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi ..... | 75 |
| Bảng 3.20. | Tác dụng không mong muốn lên hệ tiêu hóa.....       | 76 |
| Bảng 3.21. | Các chỉ số huyết học trước và sau hóa trị.....      | 76 |
| Bảng 3.22. | Các chỉ số huyết học trước và sau hóa trị.....      | 77 |
| Bảng 3.23. | Tác dụng không mong muốn lên gan .....              | 78 |
| Bảng 3.24. | Tác dụng không mong muốn lên hệ tiết niệu .....     | 78 |
| Bảng 3.25. | Chỉ số xét đánh giá chức năng thận .....            | 78 |
| Bảng 3.26. | Tác dụng không mong muốn khác.....                  | 79 |
| Bảng 3.27. | Biến chứng muộn.....                                | 79 |

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

|  |    |
|--|----|
| Biểu đồ 3.1. Chỉ số toàn trạng của bệnh nhân trước điều trị..... | 58 |
| Biểu đồ 3.2. Kết quả xét nghiệm chỉ số CEA .....                 | 62 |
| Biểu đồ 3.3. Đặc điểm thể mô bệnh học .....                      | 64 |
| Biểu đồ 3.4. Đánh giá đáp ứng mô bệnh học .....                  | 71 |
| Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ trong 5 năm.....        | 72 |
| Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm không bệnh .....                | 73 |
| Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm không bệnh theo giới.....       | 74 |
| Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi ..... | 75 |

## DANH MỤC HÌNH

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Hình 1.1. | Vị trí giải phẫu của trực tràng 4 .....  | 4  |
| Hình 1.2. | Dẫn lưu bạch huyết trực tràng 8 .....  | 5  |
| Hình 1.3. | Hạch tiêu khung qua chụp MRI.....  | 20 |
| Hình 1.4. | Ảnh giải phẫu trực tràng và đáy chậu trên siêu âm với đầu dò<br>nội trực tràng 7 MHz ..... | 21 |
| Hình 1.5. | Công thức cấu tạo của capecitabine.....  | 29 |
| Hình 1.6. | Thuốc Xeloda.....  | 31 |
| Hình 2.1. | Điều trị tia xạ .....  | 48 |
| Hình 2.2. | Máy xạ trị gia tốc SIEMEN .....  | 48 |
| Hình 2.3. | Lập kế hoạch xạ trị.....   | 48 |
| Hình 2.4. | Các trường chiếu XT trong UTTT .....   | 48 |
| Hình 2.5. | Bản đồ đường đồng liều.....  | 49 |

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư trực tràng là một trong những bệnh ung thư phổ biến ở nước ta và các nước trên thế giới. Tỷ lệ mắc ung thư đại trực tràng (trong đó hơn 50% là ung thư trực tràng) trên thế giới ngày càng tăng.

Theo GLOBOCAN 2018. Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế ước tính sẽ có khoảng 18,1 triệu ca ung thư mới và 9,6 triệu ca tử vong do ung thư trong năm 2018. Trong đó, ung thư đại trực tràng có tỷ lệ mắc 9,2%, và tỷ lệ tử vong là 6,1%<sup>1</sup>.

Ở những nước phát triển, ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ 2 trong số các bệnh ung thư ở cả 2 giới, chỉ sau ung thư phổi ở nam giới và ung thư vú ở nữ giới. Tại Pháp, hàng năm có khoảng 34.500 ca ung thư đại trực tràng mới và khoảng 16.800 ca tử vong. Bệnh chiếm vị trí thứ nhất trong các loại ung thư<sup>2</sup>.

Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng nằm trong số các bệnh ung thư hay gặp, đứng vị trí thứ 5 trong các bệnh ung thư<sup>3</sup>. Hiện nay, tỷ lệ bệnh nhân ung thư trực tràng thấp và trung bình đến viện ở giai đoạn muộn khi tổn thương đã xâm lấn tổ chức xung quanh còn cao nên tỷ lệ các bệnh nhân được điều trị phẫu thuật triệt căn và phẫu thuật bảo tồn cơ tròn hậu môn thấp, (đặc biệt khó khăn khi khối u xâm lấn vào mặt trước xương cùng), vì vậy thời gian sống thêm và chất lượng sống không cao. Trong vài năm gần đây, ở một số cơ sở điều trị ung thư với những bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn xâm lấn vào tổ chức xung quanh, không thể phẫu thuật triệt căn ngay từ đầu thì đang được điều trị xạ trị tiên phẫu. Tuy nhiên, vẫn còn các trường hợp kháng tia, đáp ứng kém với xạ trị tiên phẫu, dẫn đến tỷ lệ bệnh nhân ung thư trực tràng không thể điều trị phẫu thuật triệt căn mà chỉ điều trị triệu chứng thăm dò làm hậu môn nhân tạo còn cao.

Điều trị UTTT là điều trị đa mô thức, trong đó phẫu thuật đóng vai trò chính. Những tiến bộ trong điều trị đa mô thức bao gồm kết hợp hóa, xạ trị hỗ trợ đã giúp kéo dài thời gian sống thêm và giảm tái phát tại chỗ. Trong đó việc áp dụng điều trị hóa, xạ trị hỗ trợ trước mổ đã được áp dụng đối với ung thư trực tràng thấp và trung bình không chỉ giúp nâng cao hiệu quả điều trị về mặt ung thư mà còn góp phần vào nâng cao chất lượng sống, tăng tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thắt. Tại nước ta, phác đồ đã được áp dụng điều trị trong nhiều năm qua. Tuy nhiên phác đồ kết hợp trước kia thường sử dụng đường truyền 5 FU kéo dài liên tục, gây khó khăn trong quá trình điều trị, bệnh nhân thường khó chịu khi liên tục truyền thuốc ngay cả khi đi xạ trị. Các phương pháp xạ trị cũ cũng đem đến nhiều ảnh hưởng cũng như tác dụng phụ không mong muốn. Với tiến bộ trong những năm gần đây trong lĩnh vực ung thư: dùng capecitabin đường uống giúp bệnh nhân chỉ cần uống thuốc, thoải mái hơn, dễ sử dụng hơn. Đặc biệt các tiến bộ trong lĩnh vực xạ trị khi áp dụng xạ trị gia tốc trong điều trị giúp nâng cao hơn nữa hiệu quả điều trị hóa, xạ trị trước mổ đối với bệnh nhân ung thư trực tràng thấp và trung bình.

Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: **Nghiên cứu điều trị ung thư trực tràng thấp, trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ bằng xạ trị gia tốc trước mổ kết hợp với Capecitabine.**

Với 2 mục tiêu:

***1. Đánh giá kết quả của xạ trị gia tốc kết hợp với capecitabine trước mổ trên người bệnh ung thư trực tràng thấp, trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ tại bệnh viện K từ tháng 09/2013 – 11/2019.***

***2. Mô tả một số tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị xạ trị gia tốc kết hợp với capecitabin trước mổ trên người bệnh ung thư trực tràng thấp, trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ tại bệnh viện K từ tháng 9/2013 - 11/2019.***



## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. GIẢI PHẪU TRỰC TRÀNG

Trực tràng là đoạn cuối cùng của đại tràng nối tiếp với đại tràng xích ma từ đốt sống cùng 3 tới hậu môn. Gồm 2 phần: Bóng trực tràng nằm trong chậu hông bé, dài từ 12-15 cm có chức năng chứa phân, ống hậu môn nằm ở tầng sinh môn, hẹp và ngắn: 2-3 cm có chức năng giữ phân và tháo phân.

Thành trực tràng dày trung bình 2 mm gồm:

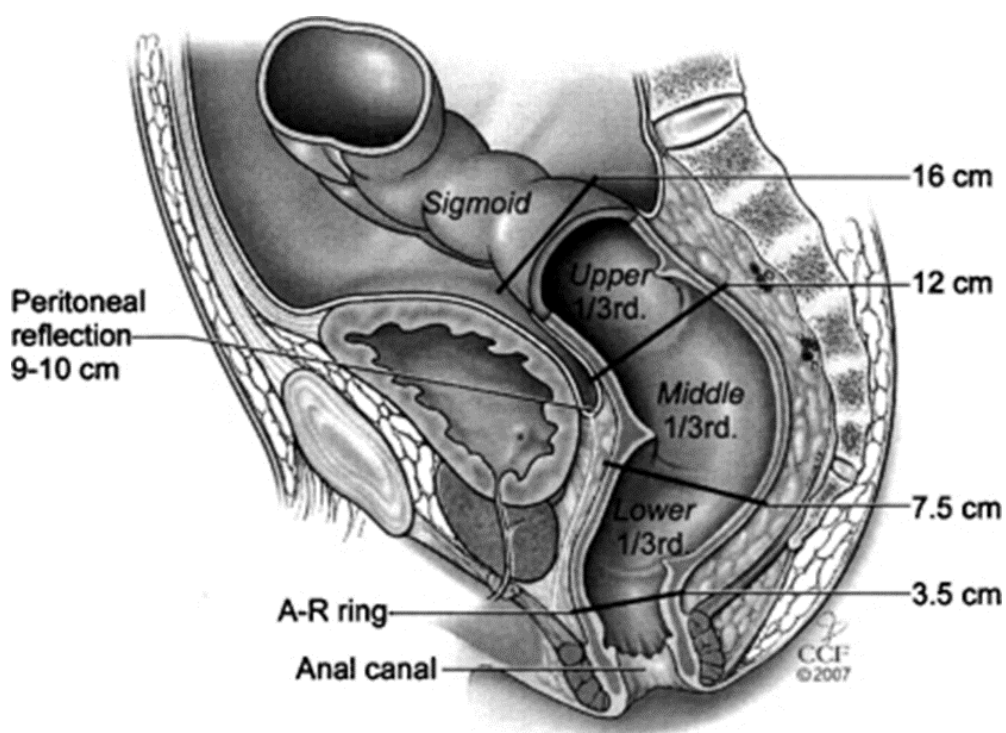
- + Lớp niêm mạc và dưới niêm
- + Lớp cơ: Nông là lớp cơ dọc, sâu là lớp cơ vòng
- + Lớp thanh mạc: Phần trực tràng giữa và cao là phúc mạc, phần dưới trực tràng ngoài phúc mạc là bao thớ tổ chức liên kết.

Có 2 cơ thắt hậu môn: Cơ thắt trong là cơ trơn. Cơ thắt ngoài nằm bao quanh cơ thắt trong là cơ vân, do dây thần kinh thẹn chi phối nên kiểm soát có ý thức.

#### ***Liên quan định khu:***

- Mặt trước: Ở nam, phần phúc mạc liên quan với túi Douglas và mặt sau bàng quang. Phần dưới phúc mạc liên quan với mặt sau dưới của bàng quang, túi tinh, ống dẫn tinh và tuyến tiền liệt. Ở nữ, phần phúc mạc qua túi cùng Douglas, liên quan với tử cung, túi cùng âm đạo sau, phần dưới phúc mạc liên quan với thành sau âm đạo.
- Mặt sau: Liên quan với xương cùng và các thành phần ở trước xương.
- Mặt bên: Liên quan với thành chậu hông, các mạch máu, niệu quản, thần kinh bịt.

Trực tràng nằm trong một khoang được bao bọc xung quanh là tổ chức mỡ quanh trực tràng. Ung thư trực tràng thường xâm lấn qua thành trực tràng vào tổ chức mỡ xung quanh.



**Hình 1.1. Vị trí giải phẫu của trực tràng 4**

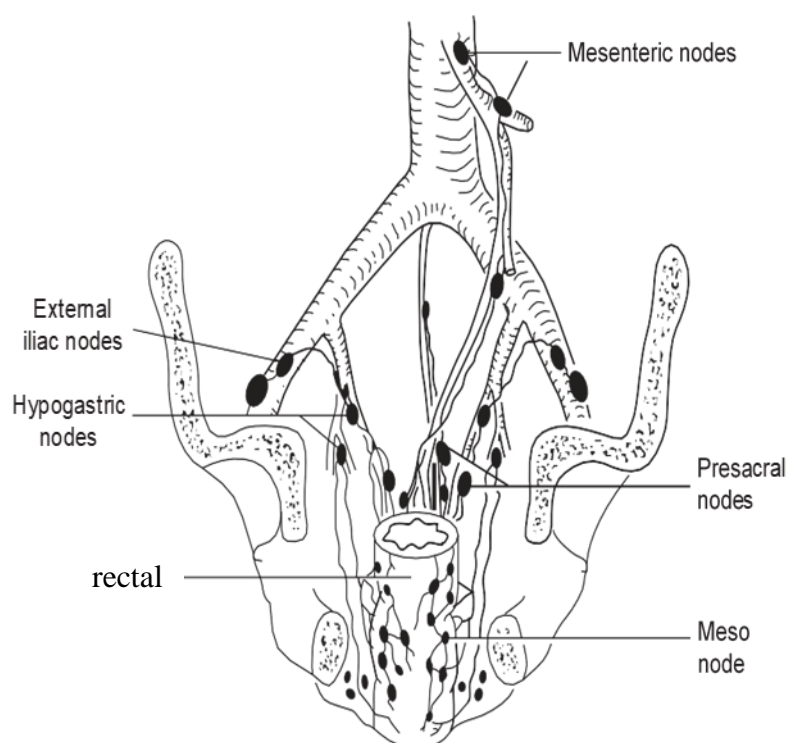
(Trích theo Chen Yu, Liu Q, Guo D *Journal of medical virology*.

2020;92(4):418-423)

**Mạch máu, bạch huyết:**

Trực tràng được nuôi dưỡng bằng ba bó mạch. Bó mạch trực tràng trên, nuôi dưỡng trực tràng, tưới máu cho phần trực tràng cao và trung bình. Bó mạch trực tràng giữa ở hai cánh trực tràng. Bó mạch trực tràng dưới tưới máu cho ống hậu môn và các cơ tròn hậu môn.

Phần lớn bạch mạch trực tràng đổ về chặng hạch dọc thân mạch trực tràng trên. Một số bạch mạch ở đoạn giữa trực tràng đổ về nhóm hạch dọc theo động mạch trực tràng giữa về hạch chậu. Đoạn trực tràng thấp và ống hậu môn, bạch mạch đổ theo nhóm hạch dọc động mạch cùng, vùng đáy chậu đổ vào hạch bẹn nông<sup>5-7</sup>.



**Hình 1.2. Dẫn lưu bạch huyết trực tràng 8**

(Trích theo Barrett A, Morris S, Dobbs J, Roques T. *Practical radiotherapy planning*. CRC Press; 2009.)

## 1.2. DỊCH TỄ VÀ SINH BỆNH HỌC UNG THƯ TRỰC TRÀNG

### 1.2.1. Tình hình mắc bệnh ung thư trực tràng

#### 1.2.1.1. Trên thế giới

Ở các nước phát triển, ung thư đại trực tràng là một trong những loại ung thư phổ biến, đứng hàng thứ 2 trong các loại ung thư (ở nam giới sau ung thư phổi và ở nữ giới sau ung thư vú), trong đó > 50% là UTĐT. Tại Mỹ, trong năm 2005 có 104.950 trường hợp ung thư đại tràng mới mắc và có 40.340 trường hợp UTĐT, với 56.290 trường hợp tử vong do UTĐT. UTĐT gặp ở nam giới nhiều hơn nữ giới (tỷ lệ nam/nữ là 1,7:1). Ở các nước Đông Âu tỷ lệ mắc bệnh ở mức trung bình. Tỷ lệ mắc thấp ở một số nước Nam Mỹ, Châu Phi, Châu Á, nhưng bệnh lại đang có xu hướng gia tăng ở các nước này<sup>3,9</sup>.

### **1.2.1.2. Việt Nam**

Theo số liệu ghi nhận ung thư năm 2000 của Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế phối hợp với 2 trung tâm ghi nhận ung thư ở Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh, UTĐTT đứng vị trí thứ 5 trong các loại ung thư. Tại Hà Nội tỷ lệ mắc của UTĐTT là 4,7/100.000 dân, còn ở thành phố Hồ Chí Minh tỷ lệ này là 6,8/100.000 dân<sup>3</sup>.

## **1.2.2. Bệnh sinh và các yếu tố nguy cơ ung thư đại trực tràng**

### **1.2.2.1. Yếu tố dinh dưỡng**

Ung thư đại trực tràng liên quan chặt chẽ với chế độ ăn nhiều thịt, mỡ động vật. Những thực phẩm có nhiễm các hoá chất gây ung thư như benzopyren, nitrosamin... cũng có khả năng gây ung thư. Chế độ ăn ít chất xơ, làm giảm khối lượng của phân và kéo dài thời gian phân ở lại trong ruột, tạo cơ hội cho sự sản xuất các chất sinh ung thư nội sinh, làm niêm mạc ruột phải tiếp xúc lâu hơn với các tác nhân sinh ung thư hơn với các chất gây ung thư. Chế độ ăn thiếu các Vitamin A, B, C, E, thiếu canxi làm tăng nguy cơ ung thư, vì những chất này được coi là những chất làm giảm nguy cơ mắc ung thư.

Một chế độ dinh dưỡng ít chất béo và giàu sợi xơ có thể giúp ngăn ngừa nguy cơ phát triển các bệnh ung thư đường tiêu hoá. Nguyên nhân có thể do chất xơ trong ruột được chuyển hoá thành các axit béo trung hoà có tính năng chống ung thư.

Theo các chuyên gia về dinh dưỡng và ung thư hàng đầu thế giới, chất xơ thường được chế biến thủ công và quá trình này đã giúp loại bỏ đáng kể các tác nhân gây ung thư. Do đó, hệ tiêu hoá, đặc biệt là phần ruột kết sẽ ít phải tiếp xúc trực tiếp với các chất độc hại. Chính những thức ăn chế biến thủ công lại giúp cho hoạt động tiêu hoá diễn ra dễ dàng hơn, làm cho thời gian lưu lại trong đường ruột của thức ăn ít hơn, giúp ruột tránh phải chịu một áp lực sinh hoá bất thường.

Ngoài ra, chất xơ còn có tính năng hấp thu các axit có trong dịch mật, cũng như những hoá chất tiết ra từ gan và dạ dày. Lượng axit mật dư thừa có thể gây tổn thương tế bào, dẫn đến sự xuất hiện khối ung thư. Trong khi đó, càng ăn nhiều chất béo thì lượng axit dịch mật tiết ra càng nhiều<sup>10,11</sup>.

#### **1.2.2.2. Các thương tổn tiền ung thư**

- + Bệnh Crohn và Viêm đại trực tràng chảy máu
- + Polyp đại trực tràng
- + Bệnh polyp đại trực tràng

#### **1.2.2.3. Yếu tố di truyền**

Yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh UTTT, với gen sinh ung thư và các hội chứng di truyền<sup>2,12-14</sup>.

- Các hội chứng di truyền trong UTĐTT bao gồm:

- Hội chứng UTĐTT di truyền không polyp
- Bệnh đa polyp đại trực tràng gia đình
- Hội chứng Peutz-Jeghers
- Hội chứng Gardner

- Gen sinh ung thư:

- + Gen APC: Là gen kháng ung thư nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 5 (5q21).
- + Gen RAS: Là gen ung thư nằm ở nhiễm sắc thể 12, mã hoá cho một loại protein gắn với GTP để truyền tín hiệu phân bào.
- + Gen DCC: Là gen kháng ung thư nằm ở nhánh dài nhiễm sắc thể 18.
- + Gen P53: Là gen kháng ung thư nằm ở nhánh ngắn nhiễm sắc thể 17.
- + Gen hMSH<sub>2</sub> hoặc hMLH<sub>1</sub>: Là những gen nằm ở nhiễm sắc thể 2,3 kiểm soát việc sửa chữa AND<sup>2,9,15</sup>.

#### **1.2.2.4. Cơ chế sinh bệnh ung thư đại trực tràng**

Quá trình sinh bệnh của UTĐTT trải qua nhiều giai đoạn, liên quan đến tổn thương nhiều gen sinh ung thư do tác động của các yếu tố gây ung thư<sup>16,17</sup>.

### 1.3. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ TRỰC TRÀNG

#### 1.3.1. Phân loại mô bệnh học

- Ung thư biểu mô tuyến:
  - + Ung thư biểu mô tuyến
  - + Ung thư biểu mô tuyến nhày
  - + Ung thư biểu mô tuyến tế bào nhẵn
  - + Ung thư biểu mô không biệt hoá
- Ung thư biểu mô tế bào vảy
- Các khối u carcinoid: Ưu muối bạc, không ưa muối bạc và u hỗn hợp.
- Các u không phải biểu mô: Sarcôm cơ trơn, u xơ, u thần kinh...
- U lymphô ác tính.

#### 1.3.2. Tiến triển tự nhiên ung thư trực tràng

- *Xâm lấn trong thành trực tràng:*

Xâm lấn theo chiều dày trực tràng: Ung thư vượt qua cơ niêm, xâm lấn vào lớp cơ ruột theo đám rối bạch mạch trong cơ. Nhiều nghiên cứu cho thấy để xâm lấn hết thành trực tràng cần phải mất một thời gian khoảng 9-12 tháng.

Xâm lấn theo chiều rộng: Ung thư phát triển theo chu vi của ruột, khoảng 6 tháng xâm lấn được 1/4 chu vi, xâm lấn toàn bộ chu vi ruột mất từ 12-24 tháng<sup>18,19</sup>.

Xâm lấn theo chiều dọc của ruột: UTTT thường ít lan rộng: Theo Westhues, diện cắt từ 1-1,5 cm không còn tế bào ung thư. Theo Willam, diện cắt dưới u 2 cm cho thấy 97,5% không còn tế bào ung thư<sup>20</sup>.

- *Xâm lấn tiếp cận:*

Tổ chức mỡ quanh trực tràng hay bị xâm lấn, sau đó là các cơ quan lân cận như âm đạo, tuyến tiền liệt, phúc mạc, bàng quang, tử cung... Xâm lấn xương thường chậm vì xương cùng được bảo vệ bởi dải cân trước xương cùng khá bền vững. Ở mặt trước ung thư dễ xâm lấn lớp cân trực tràng-âm đạo hơn là lớp cân trực tràng-tuyến tiền liệt.

- *Xâm lấn theo đường bạch mạch:*

Xâm lấn theo bạch mạch là quan trọng nhất. Theo Nguyễn Văn Hiếu tế bào ung thư xâm lấn lớp bạch mạch dưới niêm rồi đến lớp cơ, hạch bạch huyết cạnh trực tràng, sau đó đến các hạch dọc thân mạch <sup>21</sup>.

- *Di căn theo đường máu:*

Tế bào ung thư xâm nhập vào lòng mạch, theo dòng máu đến các cơ quan khác gây di căn xa. UTTT hay di căn gan, phúc mạc, phổi, chiếm khoảng 25% đến 30% <sup>22-25</sup>.

### **1.3.3. Độ biệt hoá**

- *Phân loại độ biệt hoá của Broders:*

- + Độ 1: > 75% tế bào biệt hoá
- + Độ 2: 50 – ≤ 75% tế bào biệt hoá
- + Độ 3: 25 – ≤ 50% tế bào biệt hoá
- + Độ 4: < 25% tế bào biệt hoá.

- *Phân loại độ biệt hoá theo Dukes:*

- + Độ 1: U có sự biệt hoá cao nhất với cấu trúc tuyến được tạo thành rõ rệt nhất, có tính đa hình thái nhất và sự phân chia nhân ít nhất
- + Độ 3: U có sự biệt hoá thấp nhất, chỉ có rải rác cấu trúc tuyến, các tế bào đa hình thái và tỷ lệ gián phân cao
- + Độ 2: Độ trung gian của độ 1 và độ 3

- Ngoài ra, AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2002 còn phân loại theo độ mô học (Grade) như sau <sup>26</sup>

- + G<sub>x</sub>: Không đánh giá được độ mô học
- + G<sub>1</sub>: Biệt hoá cao
- + G<sub>2</sub>: Biệt hoá vừa
- + G<sub>3</sub>: Kém biệt hoá
- + G<sub>4</sub>: Không biệt hoá

### 1.3.4. Phân loại giai đoạn ung thư trực tràng theo giải phẫu bệnh

#### 1.3.4.1. Phân loại Dukes

Năm 1932, Cuthbert Dukes nhà giải phẫu bệnh học của Viện St. Mark (Anh) lần đầu tiên đề xuất phân loại UTTT làm 3 giai đoạn A, B, C, sau này bổ sung thêm giai đoạn D<sup>9,22,27,28</sup>.

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

**Bảng 1.1. Phân loại giai đoạn bệnh theo TNM, Dukes<sup>29</sup>**

| Giai đoạn | T        | N        | M   | Dukes |
|-----------|----------|----------|-----|-------|
| 0         | Tis      | N0       | M0  | -     |
| I         | T1       | N0       | M0  | A     |
|           | T2       | N0       | M0  | A     |
| IIA       | T3       | N0       | M0  | B     |
| IIB       | T4a      | N0       | M0  | B     |
| IIC       | T4b      | N0       | M0  | B     |
| IIIA      | T1-T2    | N1/N1c   | M0  | C     |
|           | T1       | N2a      | M0  |       |
| IIIB      | T3-T4a   | N1/N1c   | M0  | C     |
|           | T2-T3    | N2a      | M0  |       |
|           | T1-T2    | N2b      | M0  |       |
| IIIC      | T4a      | N2a      | M0  | C     |
|           | T3-T4a   | N2b      | M0  |       |
|           | T4b      | N1-N2    | M0  |       |
| IVA       | Bất kỳ T | Bất kỳ N | M1a | -     |
| IVB       | Bất kỳ T | Bất kỳ N | M1b | -     |



#### **1.3.4.2. Phân loại Astler - Coller**

Năm 1954, Astler và sau này là Coller đã cải tiến sửa đổi phân loại giai đoạn Duker<sup>9,22,28</sup>:

- + Giai đoạn A: U giới hạn ở niêm mạc và dưới niêm, chưa di căn hạch
- + Giai đoạn B1: U xâm lấn, giới hạn ở lớp cơ, chưa di căn hạch
- + Giai đoạn B2: U xâm lấn qua lớp cơ đến tổ chức xung quanh, chưa di căn hạch.
- + Giai đoạn C1: U chưa xâm lấn hết thành của trực tràng nhưng có di căn hạch.
- + Giai đoạn C2: U đã xâm lấn qua thành trực tràng và có di căn hạch.

#### **1.3.4.3. Phân loại của Gunderson và Sosis<sup>9</sup>:**

- + Giai đoạn A : U giới hạn ở niêm mạc
- + Giai đoạn B1: U giới hạn ở lớp cơ
- + Giai đoạn B2: U vượt qua lớp cơ tới thanh mạc song chưa vượt quá thanh mạc
- + Giai đoạn B3: U vượt quá thanh mạc
- + Giai đoạn C1, C2, C3: Tương đương với B nhưng có kèm theo di căn hạch.

#### **1.3.4.4. Phân loại TNM theo (AJCC 2010)**

- T: U nguyên phát:
- + T<sub>x</sub> : Khối u nguyên phát không đánh giá được
- + T<sub>0</sub> : Không có bằng chứng của u nguyên phát
- + T<sub>is</sub>: Ung thư tại chỗ, chưa phá vỡ màng đáy, khu trú ở niêm mạc
- + T<sub>1</sub>: U xâm lấn lớp dưới niêm mạc
- + T<sub>2</sub>: U xâm lấn lớp cơ
- + T<sub>3</sub>: U xâm lấn qua lớp cơ tới lớp thanh mạc đến các mô quanh đại trực tràng nhưng chưa vượt quá phúc mạc tạng
- + T<sub>4a</sub> : U xâm lấn hoặc xuyên thủng phúc mạc tạng
- + T<sub>4b</sub>: U xâm lấn trực tiếp vào các cơ quan và tổ chức kế cận,

- N: Hạch vùng:

+  $N_x$ : Không đánh giá được hạch vùng

+  $N_0$ : Chưa di căn hạch vùng

+  $N_1$ : Di căn 1-3 hạch vùng

+  $N_{1a}$ : Di căn 1 hạch vùng

+  $N_{1b}$ : Di căn 2-3 hạch vùng

+  $N_{1c}$ : U xâm lấn đến lớp dưới thanh mạc, mạc treo ruột, tổ chức quanh đại trực tràng nhưng chưa xâm lấn phúc mạc và không có di căn hạch.

+  $N_2$ : Di căn từ 4 hạch vùng trở lên

+  $N_{2a}$ : Di căn từ 4-6 hạch vùng

+  $N_{2b}$ : Di căn từ 7 hạch vùng trở lên

- M: Di căn xa:

+  $M_x$ : Không đánh giá được tình trạng di căn xa

+  $M_0$ : Chưa di căn

+  $M_1$ : Có di căn xa

+  $M_{1a}$ : Di căn xa tại một vị trí, cơ quan (như phổi, gan, buồng trứng, hạch nhưng không phải hạch vùng (hạch ở xa)

+  $M_{1b}$ : Di căn xa tại nhiều vị trí, cơ quan hoặc di căn phúc mạc

+ Phân loại giai đoạn 2010 có ưu điểm là dễ nhớ hơn so với phân loại 2018 vì phân loại mới chi tiết hơn cả về phân loại T, N, M.

+ Nhược điểm là sẽ không đánh giá được sự phù hợp với lâm sàng và thời gian sống thêm của BN đồng thời đưa ra chỉ định các phương pháp điều trị thích hợp.

#### **1.3.4.5 Phân loại TNM Theo AJCC staging (8 th edition 2018)<sup>32</sup>**

T- U nguyên phát

TX Không thể đánh giá được khối u nguyên phát

T0 Không có bằng chứng về khối u nguyên phát Ung thư biểu mô

Tis tại chỗ: Sự xâm lấn của lớp đệm

T1 Khối u xâm lấn lớp dưới niêm mạc

T2 Khối u xâm lấn lớp cơ

T3 Khối u xâm lấn lớp dưới hoặc vào các mô không có phúc mạc hoặc mô quanh trực tràng Khối u

T4 xâm lấn trực tiếp vào các cơ quan khác cấu trúc và / hoặc tạo màng bụng nội tạng

T4a xâm nhập trực tiếp vào bề mặt của phúc mạc tạng

T4b Khối u xâm lấn trực tiếp vào các cơ quan hoặc cấu trúc khác

N –Hạch bạch huyết vùng

NX Không đánh giá được hạch vùng

N0 Không có di căn hạch vùng

N1 Di căn ở 1 đến 3 hạch vùng

N1a Di căn ở 1 hạch vùng

N1b Di căn ở 2–3 hạch vùng

N1c Không có hạch bạch huyết khu vực nào là dương tính, nhưng tế bào khối u có trong mạc treo, hoặc quanh trực tràng / mô trực tràng

M - Di căn xa

M0 Không có di căn xa

M1 Di căn xa

M1a Di căn khu trú ở một cơ quan (gan, phổi, buồng trứng, (các) hạch bạch huyết ngoài vùng) mà không có phúc mạc,

M1b Di căn ở nhiều cơ quan

M1c Di căn đến phúc mạc có hoặc không có sự tham gia của cơ quan

**1.3.4.6 Phân loại GĐ theo TNM, Duckes, MAC (AJCC th 7 2010) <sup>30,31</sup>**

**Bảng 1.2. Phân loại GĐ theo TNM, Duckes, MAC**

| Stage | T      | N      | M   | Dukes * | MAC * |
|-------|--------|--------|-----|---------|-------|
| 0     | Tis    | N0     | M0  | –       | –     |
| I     | T1     | N0     | M0  | A       | A     |
|       | T2     | N0     | M0  | A       | B1    |
| IIA   | T3     | N0     | M0  | B       | B2    |
| IIB   | T4a    | N0     | M0  | B       | B2    |
| IIC   | T4b    | N0     | M0  | B       | B3    |
| IIIA  | T1–T2  | N1/N1c | M0  | C       | C1    |
|       | T1     | N2a    | M0  | C       | C1    |
| IIIB  | T3–T4a | N1/N1c | M0  | C       | C2    |
|       | T2–T3  | N2a    | M0  | C       | C1/C2 |
|       | T1–T2  | N2b    | M0  | C       | C1    |
| IIIC  | T4a    | N2a    | M0  | C       | C2    |
|       | T3–T4a | N2b    | M0  | C       | C2    |
|       | T4b    | N1–N2  | M0  | C       | C3    |
| IVA   | Any T  | Any N  | M1a | –       | –     |
| IVB   | Any T  | Any N  | M1b | –       | –     |

**1.4. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ TRỰC TRÀNG**

**1.4.1. Biểu hiện lâm sàng**

- *Triệu chứng cơ năng:*

+ Chảy máu trực tràng: Đi ngoài ra máu đỏ tươi, hoặc lò lò máu cá, từng đợt hoặc kéo dài

+ Rối loạn lưu thông ruột: Là dấu hiệu sớm với những thay đổi thói quen đại tiện, thay đổi giờ giấc, số lần đi ngoài, có khi bị táo bón, ỉa chảy, hoặc xen kẽ cả táo và ỉa lỏng.

+ Thay đổi khuôn phân: Phân có thể bị dẹt, vệt góc, hoặc có những rãnh, vết trên khuôn phân được tạo ra do khối u ở trực tràng

+ Đau vùng hạ vị, buồn đi ngoài, cảm giác đi ngoài không hết phân ... là những dấu hiệu hay gặp.

+ Một số bệnh nhân UTTT đến khám vì những biến chứng của u như bán tắc ruột, tắc ruột, thủng u gây viêm phúc mạc.

- *Triệu chứng toàn thân:*

+ Thiếu máu: Do chảy máu trực tràng kéo dài, da xanh, niêm mạc nhợt, xét nghiệm thấy giảm hồng cầu, huyết sắc tố ...

+ Gầy sút: Bệnh nhân có thể gầy sút 5 - 10 kg trong vòng 2 - 4 tháng, suy kiệt<sup>9,20,22,24</sup>.

#### **1.4.2. Thăm trực tràng**

Thăm trực tràng bằng tay là phương pháp kinh điển đánh giá mức xâm lấn ung thư bằng cách xác định mức di động của u so với thành trực tràng và với tổ chức xung quanh.

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

+ Giai đoạn 1: U di động so với thành trực tràng

+ Giai đoạn 2: U di động so với tổ chức xung quanh

+ Giai đoạn 3: U di động hạn chế

+ Giai đoạn 4: U cố định.

R. J. Nicholls và cộng sự đã đề xuất chỉ phân chia 2 giai đoạn đơn giản hơn nhưng có giá trị đánh giá tiên lượng bệnh:

+ Giai đoạn 1: U còn khu trú ở trực tràng gồm giai đoạn 1 và 2 của Y. Mason

+ Giai đoạn 2: U xâm lấn qua thành trực tràng bao gồm giai đoạn 3 và 4 của Y. Mason<sup>2,9</sup>.

### **1.4.3. Nội soi**

Soi trực tràng ống cứng cho đến nay vẫn là phương pháp quan trọng nhất để chẩn đoán UTTT. Phương pháp này cho biết chính xác hình dạng, kích thước và vị trí u cách rìa hậu môn để quyết định cắt cụt trực tràng hay cắt đoạn trực tràng bảo tồn cơ tròn hậu môn. Qua nội soi, thực hiện bấm sinh thiết để làm chẩn đoán MBH và có thể thực hiện các thủ thuật như cắt polyp, đặt đầu dò siêu âm để đánh giá mức xâm lấn của ung thư<sup>19,23,24,33</sup>.

### **1.4.4. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh**

#### ***1.4.4.1. Chụp X quang thông thường***

Chụp khung đại tràng là phương pháp kinh điển để chẩn đoán ung thư đại tràng. Do ung thư trực tràng được chẩn đoán chủ yếu bằng lâm sàng và nội soi, nên chụp X quang ít ứng dụng, chỉ được thực hiện trong một số ung thư trực tràng cao, khi nội soi thất bại. Chụp đối quang kép sẽ cho hình ảnh tốt hơn. Chụp bụng không chuẩn bị, được chỉ định trong cấp cứu để chẩn đoán tắc ruột hoặc thủng u.

#### ***1.4.4.2. Chụp cắt lớp vi tính (CT Scan)***

Đây là phương tiện cho phép xác định khối u, mức xâm lấn của u, tình trạng các tạng ở tiểu khung. Chụp CT Scan cho kết quả tốt ở những bệnh nhân ung thư trực tràng muộn vì CT Scan có thể đánh giá các tạng cạnh trực tràng. Tuy nhiên chụp CT Scan lại không đánh giá được mức xâm lấn ung thư theo các lớp thành trực tràng. Với những tổn thương nhỏ, chẩn đoán CT Scan sẽ rất khó khăn. Khả năng phát hiện hạch của chụp CT Scan thấp hơn siêu âm nội trực tràng.

#### ***1.4.4.3. Chụp cộng hưởng từ (MRI):***

Chụp cộng hưởng từ (MRI) là phương pháp tạo ảnh bằng cách khai thác từ tính của các hạt nhân nguyên tử trong cơ thể người. Chụp MRI có khả năng tạo hình ảnh theo bất cứ hướng cắt nào trong không gian ba chiều với độ nhạy, độ đặc hiệu chẩn đoán cao.

Quá trình tạo ảnh có thể khái quát như sau: Khi cơ thể người bệnh được đặt trong một từ trường mạnh và đồng nhất. Người ta thực hiện phát sóng radio với tần số thích hợp vào người bệnh sẽ tạo ra hiện tượng MRI ở các hạt nhân nguyên tử cấu trúc lên các mô của cơ thể và các hạt nguyên tử này sẽ phát ra tín hiệu sau khi hệ thống ngừng phát sóng radio vào người bệnh. Một hệ thống ăngten thu tín hiệu dẫn truyền vào hệ thống máy vi tính phân tích và ứng dụng thuật toán Fourier để tạo ra hình ảnh hiển thị trên màn hình.

Ngoài ra có thể tiêm chất Gadolinium để tăng độ từ hoá các mô cơ thể giúp cho phân biệt rõ mô này với mô kia nên gọi là thuốc đối quang từ. Gadolinium là loại đất hiếm, ở trong trạng thái tự do nên có độc tính với cơ thể. Vì vậy phải gắn thêm DPTA (Diethylenetriamine Petaacetic Acid) để làm mất độc tính.

UTTT là một trong những chỉ định chụp MRI từ lực cao (từ 01 Tesla trở lên) vùng tiêu khung để phát hiện và đánh giá giai đoạn u, hạch vùng. Các loại máy MRI từ lực cao có thể đánh giá thành ống tiêu hóa rất hiệu quả, đặc biệt là tổn thương TT. Bên cạnh đó, do trực tràng có lớp mỡ dày xung quanh, đồng thời MRI có kỹ thuật xóa mỡ nên MRI đánh giá u xâm lấn ra xung quanh thành TT đạt hiệu quả cao.

Kỹ thuật xóa mỡ là yêu cầu cần thiết trong chẩn đoán mức độ xâm lấn ung thư TT. Kỹ thuật xóa mỡ theo Dixon là kỹ thuật thực hiện hai lần đo tín hiệu và tạo ra hai bộ ảnh. Một ảnh đo tại thời điểm nước và mỡ nghịch pha, gọi là ảnh nghịch pha; ảnh còn lại đo tại thời điểm nước và mỡ đồng pha, gọi là ảnh đồng pha. Với MRI 1,5 Tesla, ảnh nghịch pha đo tại thời điểm 2,25ms, ảnh đồng pha đo tại thời điểm 4,5ms. Khi cộng tín hiệu hai ảnh này ta được ảnh xóa mỡ.

Chụp MRI tiêu khung trong UTTT hiện nay có hai loại cuộn thu tín hiệu: cuộn thu tín hiệu bề mặt và cuộn thu tín hiệu nội TT.

Sử dụng cuộn thu tín hiệu nội TT cho biết đầy đủ các lớp của thành TT, tuy nhiên khó phân biệt giữa lớp niêm mạc và lớp dưới niêm mạc. Mặt khác, để đánh giá xâm lấn u trong trường hợp UT TT chít hẹp và UT TT cao rất khó khăn. Bên cạnh đó, mạc treo TT, lớp mỡ và hạch xung quanh TT nằm ngoài phạm vi đánh giá nên có hạn chế như SÂNTT.

Với cuộn dây thu tín hiệu bề mặt cũng cho biết tương đối rõ các lớp thành TT mặc dù sự phân biệt lớp niêm mạc và lớp dưới niêm mạc gặp khó khăn hơn khi sử dụng cuộn thu tín hiệu nội TT nhưng không gian quan sát đánh giá rộng hơn. Đồng thời, sử dụng cuộn thu tín hiệu bề mặt đem lại sự thoải mái cho BN. Vì vậy, với trường hợp UT TT gây hẹp lòng TT và UT TT cao được đánh giá tốt hơn.

Hiện nay, có hai phương pháp chụp MRI, đó là chỉ sử dụng xung T2 hoặc cả xung T1 và xung T2. Với xung T1 đem lại độ tương phản hình ảnh không cao, ít hiệu quả trong đánh giá giai đoạn u.

Chụp MRI độ phân giải cao xung T2 đã được sử dụng trong hầu hết các nghiên cứu. Độ phân giải cao đó là lớp cắt mỏng 3 - 5 mm, khoảng cách các lớp cắt 1- 1,5 mm, trường nhìn 250mm. Các xung được chụp trên ba mặt phẳng: mặt cắt ngang, mặt cắt đứng dọc và mặt cắt đứng ngang.

Hình ảnh trực tràng trên chụp cộng hưởng từ:

- + Lớp dịch nhầy: Giảm tín hiệu ở T1W, tăng tín hiệu ở T2W
- + Lớp niêm mạc: Là lớp rất mỏng, nhận biết dựa trên hình ảnh của lớp dịch nhầy láng trên bề mặt niêm mạc và lớp dưới niêm mạc.
- + Lớp dưới niêm mạc: tăng nhẹ tín hiệu ở T1W, T2W và rất ngấm thuốc.
- + Lớp cơ: Giảm tín hiệu cả T1W và T2W đặc biệt cơ thắt trong rất giảm tín hiệu.
- + Lớp thanh mạc: Là lớp mỏng, nhận biết dựa trên hình ảnh lớp cơ và lớp mỡ quanh trực tràng.



+ Lớp mỡ xung quanh: Tăng tín hiệu cả T1W và T2W

+ Hệ xương: Vô xương mất tín hiệu cả T1W và T2W.

Phân loại mức độ xâm lấn trên MRI theo Franco gồm 4 giai đoạn <sup>89</sup>

|    |                                       |
|----|---------------------------------------|
| T1 | Xâm lấn lớp niêm mạc và lớp dưới niêm |
| T2 | Xâm lấn lớp cơ vòng và cơ dọc         |
| T3 | Xâm lấn ra tổ chức mỡ xung quanh      |
| T4 | Xâm lấn vào các tạng xung quanh       |

Phân loại giai đoạn UTTT thấp trên MRI

+ GĐ 1: khối u gần như tiếp giáp với thành trực tràng nhưng không xuyên qua thành trực tràng (không đến lớp cơ của cơ thắt trong)

+ GĐ 2: khối u xâm lấn lớp cơ của cơ thắt trong nhưng không vượt quá khoảng liên cơ thắt. Giới hạn trên của cơ thắt tiếp giáp với mạc treo trực tràng.

+ GĐ 3: khối u xâm lấn khoảng liên cơ thắt hoặc nằm trong 1mm của cơ nâng hậu môn trên cơ thắt ngoài.

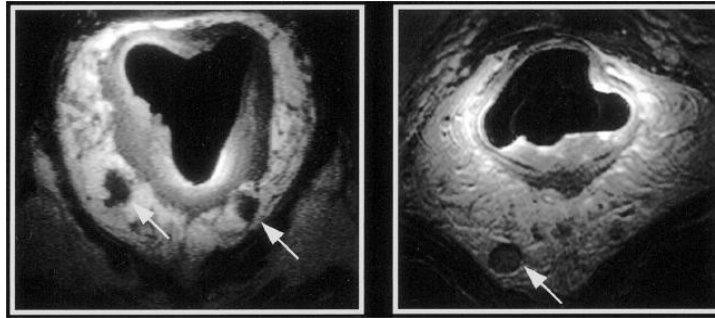
+ GĐ 4: khối u xâm lấn cơ thắt hậu môn ngoài và xâm lấn rộng cơ nâng hậu môn có kèm hay không xâm lấn các cơ quan lân cận <sup>90</sup>

Với cuộn thu tín hiệu bề mặt cho phép đánh giá hạch vùng tiểu khung tốt hơn. Dựa vào kích thước hạch để dự báo hạch di căn đáng tin cậy nhất với độ chính xác dao động từ 43% đến 85%.

Hiện nay, chưa có sự thống nhất về mốc kích thước trực bé của hạch là bao nhiêu. Theo Fukuda và cộng sự, sử dụng ngưỡng đường kính trực bé của hạch di căn trên 5mm do các khối vùng chậu có độ nhạy là 85,7%, độ đặc hiệu là 77,8%. Ngoài ra, hình dạng của hạch bình thường rốn hạch là cấu trúc mỡ, thường có hình hạt đậu và tín hiệu đồng nhất, cho nên khi các dấu hiệu trên thay đổi cần nghĩ tới khả năng hạch đã bị di căn <sup>91</sup>.

Hình ảnh hạch trên MRI:

- + Kích thước trên 5 mm
- + Tồn thương có tín hiệu không đồng nhất.
- + Hình tròn hoặc hình bầu dục <sup>90</sup>.



**Hình 1.3. Hạch tiêu khung qua chụp MRI**

Theo Kim N.K <sup>92</sup>

#### **1.4.4.4. Siêu âm nội trực tràng (Endorectal ultrasonography -EUS)**

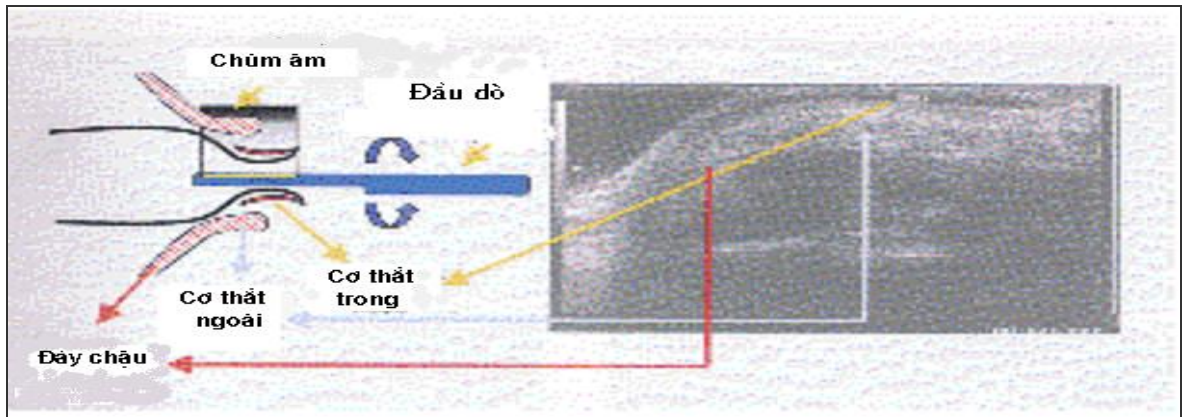
Siêu âm nội trực tràng là phương pháp chụp siêu âm qua đường trực tràng. Nguyên lý cơ bản của siêu âm nội trực tràng là phương pháp tiêu hình hoá (thu nhỏ), chế tạo ra loại đầu dò thu nhỏ, để có thể áp gần được các cơ quan thăm dò. Mặt khác, độ phân giải của siêu âm tăng theo tần số. Với tần số từ 5 - 7 MHz, siêu âm nội trực tràng đã có khả năng phân tách rõ các lớp giải phẫu của trực tràng. Hiện nay có hai loại đầu dò chính đang được sử dụng: loại đầu dò có bản áp điện nhỏ (Sondes cứng) và loại đầu dò xoay (Echoendoscopes), loại đầu dò xoay (Echoendoscopes) thực hiện được các mặt cắt 360<sup>0</sup>. Đầu dò xoay cho phép khảo sát ung thư trực tràng tốt hơn loại đầu dò có bản áp điện nhỏ, nhưng loại đầu dò xoay lại đắt hơn rất nhiều.

Hình ảnh bắt âm của trực tràng thành các dải tương đương với các lớp giải phẫu, tùy thuộc vào từng loại đầu dò và từng tác giả.

Theo Riflin với đầu dò 3,5 MHz thành trực tràng trên siêu âm có hai lớp.

Theo Konishi: với đầu dò 5 Hz cho hình ảnh siêu âm của thành trực tràng bao gồm 3 lớp.

Theo Dicandio: hình ảnh siêu âm của thành trực tràng bao gồm 5 lớp [93].



**Hình 1.4. Ảnh giải phẫu trực tràng và đáy chậu trên siêu âm với đầu dò nội trực tràng 7 MHz (Sonde cứng)**

(Theo Senesse P., Khemissa F., Lemansky C)<sup>94</sup>

Một số tác giả khác sử dụng đầu dò độ phân giải cao hơn có thể phân tách được lớp cơ vòng và lớp cơ dọc bằng một đường mảnh đồng âm ở giữa hai lớp cơ, do vậy hình ảnh siêu âm của thành trực tràng lại là 7 lớp<sup>93</sup>.

Khi bị ung thư trực tràng, hình ảnh siêu âm nội trực tràng thường là một khối u hoặc một đám (mass) giảm âm, đôi khi không đồng âm, phá vỡ cấu trúc bình thường của thành trực tràng hoặc xâm lấn tùy theo giai đoạn<sup>95,96</sup>.

Tiến hành khảo sát u theo hai bình diện cắt dọc và cắt ngang, ở bình diện cắt dọc, cho phép khảo sát được trực tràng, các tạng liên quan như bàng quang, tuyến tiền liệt, túi tinh, tử cung, âm đạo. Ở bình diện cắt ngang, trên hình ảnh siêu âm gần giống kiểu cắt lớp vi tính nhưng có hình ảnh trái với giải phẫu: trên hình siêu âm bên trái phản ánh giải phẫu bên phải. Ở bình diện cắt ngang sẽ giúp tìm hạch cạnh trực tràng hoặc hạch tiểu khung. Siêu âm nội trực tràng có thể phát hiện được những hạch kích thước trên 3mm, giảm âm ranh giới rõ<sup>95, 97,98</sup>.

SÂNTT giúp phân biệt tốt u ở giai đoạn T còn khu trú, đặc biệt T1 và T2. Đối với một số u ở giai đoạn T1 sớm có thể lấy u tại chỗ thì việc đánh giá

qua SÂNTT có vai trò quan trọng. SÂNTT cũng giúp phân biệt uT2 và T3 có chỉ định điều trị tân bổ trợ trước phẫu thuật. SÂNTT không được chỉ định cho u chảy máu, u trực tràng cao hay các u đã chít hẹp lòng trực tràng.

#### **1.4.4.5. PET-CT (Positron Emission Tomography -CT)**

PET-CT được dùng để đánh giá u và hạch; Đánh giá giai đoạn ung thư đại trực tràng trước và sau phẫu thuật, hoá trị, xạ trị với độ nhạy đạt đến 90% và độ đặc hiệu trên 70%. PET-CT giúp các phẫu thuật viên ung thư quyết định cách thức phẫu thuật. Ngoài ra còn giúp theo dõi đáp ứng điều trị, tiên lượng bệnh, phát hiện tổn thương tái phát, di căn <sup>39</sup>.

### **1.4.5. Các xét nghiệm khác**

#### **1.4.5.1. Xét nghiệm CEA**

CEA (Carcino-Embryonic Antigen) là một trong những chất chỉ điểm khối u chính của UTĐTT. CEA là glycoprotein, trọng lượng phân tử 180.000.

CEA trong huyết thanh người bình thường có nồng độ 5 ng/ml là giới hạn cao nhất. Xét nghiệm CEA có giá trị đánh giá hiệu quả điều trị, theo dõi tái phát, di căn sau điều trị <sup>22,40,41</sup>.

#### **1.4.5.2. Xét nghiệm tìm máu tiềm ẩn trong phân**

Test FOB (Faecal Occult Blood): nguyên lý của xét nghiệm là phân tích xem trong phân người bệnh có chứa Hemoglobin. Cho đến nay có 3 phương pháp thử Test FOB.

- + Test thử giấy thấm bão hòa Gaiac (Test Hemocult II). Phương pháp này đang được ứng dụng rộng rãi trong sàng lọc UTĐTT.
- + Phương pháp hóa mô miễn dịch.
- + Thử nghiệm Porphyrin - Hem: hemoquant test <sup>2,41</sup>.

**1.4.5.3. Xét nghiệm Công thức máu, sinh hoá máu, nhóm máu...** để đánh giá bilan và tác dụng phụ của điều trị.

**1.4.5.4. Chụp nhíp nháy phóng xạ miễn dịch** với những kháng thể đơn dòng đặc hiệu đang được nghiên cứu để chẩn đoán UTĐTT tái phát và di căn.

#### **1.4.5.5. Xét nghiệm đột biến gen KRAS**

Đột biến trong codon 12 hoặc 13 của KRAS có liên quan chặt chẽ với việc không đáp ứng với điều trị bằng kháng thể kháng EGFR ở bệnh nhân ung thư biểu mô di căn đại trực tràng.<sup>42</sup>

### **1.5. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ**

#### **1.5.1. Điều trị phẫu thuật ung thư trực tràng**

Phẫu thuật là phương pháp điều trị chủ yếu trong UTTT, bao gồm:

##### **1.5.1.1. Phẫu thuật cắt trực tràng phá hủy cơ thắt hậu môn**

- *Phẫu thuật cắt trực tràng đường bụng tầng sinh môn (Abdomino perineal resection)*: Phẫu thuật này được chỉ định cho những UTTT thấp, u cách rìa hậu môn từ dưới 5 cm.

- *Phẫu thuật Hartmann*: Cắt đoạn trực tràng, làm hậu môn nhân tạo đại tràng xích ma, đầu dưới đóng lại.

##### **1.5.1.2. Phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn**

- *Phẫu thuật cắt đoạn trực tràng đường bụng (Anterior resection)*: Chỉ định cho những UTTT có u cách hậu môn trên 5 cm. Phẫu thuật được thực hiện cắt đại tràng xích ma, cắt mạc treo, thắt động mạch trực tràng trên tận gốc và nạo vét hạch. Cắt trực tràng cực dưới xa u ít nhất 2cm để đảm bảo an toàn diện cắt.

- *Phẫu thuật cắt trực tràng đường bụng hậu môn*

+ *Phẫu thuật Babcock-Bacon*: Phẫu tích trực tràng đến cơ nâng hậu môn. Nong hậu môn, cắt vòng niêm mạc từ các dải lược lên qua cơ thắt, cắt trực tràng, kéo đại tràng lồng vào ống hậu môn dài 3 cm, đính vải mũi chỉ. 15 ngày sau cắt lại đại tràng ngang sát hậu môn.

+ *Phẫu thuật cắt đoạn trực tràng Park- Malafosse*: Trực tràng được phẫu tích sâu đến tận cơ nâng hậu môn và cắt bỏ qua đường bụng. Ống hậu môn được banh rộng, tiêm dung dịch Adrenalin loãng tách lớp niêm mạc với

lớp cơ để dễ dàng cắt bóc lớp niêm mạc đến dải lược hậu môn. Đưa đại tràng xuống hậu môn nối với cơ thắt tạo lại hậu môn.

- *Phẫu thuật cắt u qua đường hậu môn*: Chỉ định cho những UTĐT sớm: T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>. Phẫu thuật không phức tạp lại cho kết quả tốt. Tuy nhiên đòi hỏi phải có chẩn đoán chính xác ở giai đoạn T<sub>1</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>.

### **1.5.1.3 . Phẫu thuật triệu chứng**

### **1.5.2. Xạ trị ung thư trực tràng**

Xạ trị là phương pháp sử dụng các loại bức xạ ion hoá năng lượng cao để tiêu diệt tế bào ung thư trong khu vực chiếu xạ. Như vậy xạ trị nhằm hai mục đích là hạn chế sự phát triển của khối u và ức chế sự hoạt động của các tế bào lan tràn rải rác xung quanh khối u trước và sau phẫu thuật. Cùng với phẫu thuật và hoá trị, xạ trị đang là một trong những phương pháp căn bản điều trị bệnh ung thư trực tràng.

#### **1.5.2.1. Lịch sử phát triển của xạ trị**

Năm 1896 Konrad Von Rentgen phát hiện ra tia X và chỉ vài tháng sau phát minh, tia X đã được ứng dụng vào điều trị ung thư.

Năm 1898 Mari và Pierre Curi đã phát hiện ra chất phóng xạ tự nhiên 1903 Radium. Năm 1890 phát minh bắt đầu ứng dụng vào điều trị ung thư.

Năm 1913 Coolidge chế tạo ra máy xạ trị tia X 140 Kv, điều trị có kết quả bệnh ung thư.

Năm 1914 Schwarz tìm ra nguyên tắc xạ trị trải liều vì theo ông nếu tia liều toàn bộ 1 lần sẽ không có hiệu quả.

Năm 1927 Gustave Rousy công bố phác đồ điều trị ung thư trực tràng muộn: Mở hậu môn nhân tạo hố chậu trái, đặt kim Radium tại chỗ, kết hợp với xạ trị từ ngoài.

Năm 1936 Chaoul chế tạo máy áp sát xạ trị trong ống hậu môn và trực tràng.

Năm 1948 Ulrich Henschke (Mỹ) ứng dụng máy Cobalt 60 điều trị ung thư.

Năm 1951 Hirggins và Kligerman công bố kết quả đầu tiên xạ trị trước mổ cho 1276 ung thư trực tràng.

Năm 1955 Maurice Tubiana (Viện Gustave - Roussy của Pháp) sử dụng vàng 198 và Iridium 192 thay thế Radium 226.

Năm 1960 Papillon công bố kỹ thuật đặt Iridium vào trực tràng nhằm điều trị xạ trị đơn thuần bảo tồn cơ tròn cho ung thư trực tràng giai đoạn sớm.

Năm 1965 Quan, Deddish, Stearn công bố kết quả bước đầu xạ trị trước mổ cho 700 bệnh nhân UTTT.

Năm 1974-1985 Hoskins công bố kết quả xạ trị sau mổ cho 447 UTTT làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ từ 50% xuống còn 12%.

Vào những năm 70 máy gia tốc năng lượng cao ra đời, thay cho máy coban 60, cho phép trường chiếu chính xác hơn, tập trung được liều cao hơn vào u nhưng lại ít biến chứng. Cùng với sự tiến bộ của kỹ thuật, nhiều thử nghiệm lâm sàng xạ trị trước mổ và sau mổ cho ung thư trực tràng đã khẳng định hiệu quả xạ trị trong điều trị ung thư trực tràng.

#### **1.5.2.2. Xạ trị triệt căn**

Xạ trị triệt căn được chỉ định cho những UTTT giai đoạn sớm: U < 3cm, thể biệt hoá tốt, u di động, không có tổn thương hạch vùng trên siêu âm nội trực tràng. Xạ trị nội trực tràng còn được áp dụng cho những khối u lớn hơn, khoảng 5 cm, u còn di động, ở người già hoặc ở những bệnh nhân từ chối phẫu thuật.

#### **1.5.2.3. Xạ trị trước mổ**

Xạ trị trước mổ có tác dụng làm giảm kích thước khối u, góp phần giúp cho phẫu thuật dễ dàng hơn. Việc thu nhỏ u cũng sẽ làm tăng thêm khả năng mổ bảo tồn cơ tròn cho UTTT thấp. Xạ trị trước mổ có ưu điểm hơn xạ trị sau mổ là tế bào ung thư được cung cấp ôxy nhiều hơn do chưa bị phẫu thuật làm tổn thương các mạch máu nên đáp ứng với xạ trị tốt hơn. Mặt khác xạ trị

trước mổ giảm được tỷ lệ viêm ruột do ruột non chưa bị dính vào diện mổ ở chậu hông. Cho đến nay, vai trò của xạ trị trước mổ là làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, tăng thời gian sống thêm của người bệnh đã được khẳng định. Các nghiên cứu cho thấy xạ trị trước mổ làm giảm 50% nguy cơ tái phát tại chỗ, làm tăng thời gian sống thêm. Bệnh nhân xạ trị trước mổ với liều 25Gy hoặc 35Gy trong 3 tuần. Với liều này, bệnh nhân ít bị độc hại và ít biến chứng, khoảng 97% BN được điều trị theo đúng phác đồ dự kiến. Xạ trị trước mổ liều cao 45Gy-50Gy trong 5 tuần và hoá xạ trị tiên phẫu đang được nghiên cứu ngày càng nhiều và trở thành xu thế phổ biến hiện nay. Xạ trị trước mổ được chỉ định cho UTTT đã xâm lấn tổ chức xung quanh.

#### **1.5.2.4. Xạ trị sau mổ**

Xạ trị sau mổ với hy vọng diệt nốt những tế bào ung thư còn sót lại sau phẫu thuật. Chỉ định xạ trị sau mổ được ứng dụng cho UTTT ở giai đoạn Dukes B<sub>2</sub> hoặc Dukes C. Xạ trị sau mổ có những nhược điểm là do phẫu thuật đã làm tổn thương mạch máu nuôi dưỡng, nên tổ chức thiếu ôxy sẽ làm giảm đáp ứng xạ trị. Mặt khác, ruột non có thể bị dính vào diện mổ, dễ gây ra biến chứng viêm ruột do xạ trị như chảy máu.

#### **1.5.2.5. Xạ trị phối hợp cả trước mổ và sau mổ**

Phác đồ điều trị ung thư trực tràng phối hợp xạ trị trước mổ - phẫu thuật - xạ trị sau mổ theo kiểu “Sandwich”, được một số trung tâm áp dụng để phát huy cả những ưu điểm của xạ trị trước và sau mổ. Phác đồ này hiện đang ứng dụng ở nước ta, những bệnh nhân UTTT đã xâm lấn tổ chức xung quanh sẽ được chiếu tia liều 50 Gy, nghỉ 3 tuần lễ, phẫu thuật, bệnh nhân sẽ được xạ trị thêm 20 - 25Gy sau mổ nếu có di căn hạch.

#### **1.5.2.6. Xạ trị triệu chứng**

Mục đích của xạ trị triệu chứng là để cải thiện các triệu chứng cho UTTT không còn khả năng điều trị triệt căn. Việc phối hợp với hoá trị liệu có thể giúp



bệnh nhân nhận được kết quả tốt hơn. Một số ít trường hợp sau khi điều trị xạ trị tạm thời, đạt kết quả tốt, có cơ may xét điều trị phẫu thuật triệt căn<sup>9,28,43,44</sup>.

#### **1.5.2.7. Các phương pháp xạ trị chiếu ngoài trong điều trị bệnh UTTT**

Xạ trị chiếu ngoài áp dụng cho các bệnh nhân UTTT bao gồm xạ trị bằng máy Cobalt-60 và xạ trị bằng máy gia tốc.

Xạ trị bằng máy gia tốc: Máy gia tốc thẳng (LINAC) có nhiều mức năng lượng với khả năng đâm xuyên khác nhau, thích hợp cho từng vị trí điều trị. Xạ trị bằng máy gia tốc thẳng theo không gian ba chiều (3D conformal) và xạ trị điều biến liều (IMRT: intensity modulated radiation therapy). Phương pháp xạ trị điều biến liều (IMRT) là phương pháp xạ trị mới với các ưu điểm sau: Liều lượng chiếu xạ được phân bố một cách hợp lý, nghĩa là đạt được đủ liều xạ tại các tổ chức ung thư đồng thời giảm thiểu tối đa liều có hại cho các mô lành xung quanh. Liều bức xạ được tập trung chính xác, có thể điều chỉnh tăng hay giảm cường độ. Tùy theo hình dạng, kích thước, thể tích, độ nông sâu và mật độ tế bào của khối u mà liều lượng bức xạ được phân bố cao hay thấp một cách tương ứng<sup>2,39,45</sup>.

#### **1.5.2.8. Cơ chế điều trị kết hợp hóa, xạ trị đồng thời.**

##### **\* Cơ chế tiêu diệt tế bào ung thư của xạ trị**

Sự thu nhỏ khối u là kết quả phức tạp của quá trình từ sự chết tế bào, của sự thay đổi sắp xếp chu kỳ tế bào và những thay đổi trong hệ mạch máu khối u. Nếu một khối u co xẹp lại do tia xạ thì nó được coi là nhạy cảm tia xạ, thậm chí khi sự chết tế bào có thể diễn ra trong nhiều tuần, nhiều tháng<sup>41</sup>.

##### *Các cơ chế tổn thương do tia xạ:*

Tia xạ làm tổn thương DNA, đôi khi phá vỡ trực tiếp các thành phần của DNA. Tuy nhiên liều lượng 1 Gy chỉ gây nên một lượng nhỏ những đứt đoạn thành phần và các tế bào có khả năng hồi phục lại, cho dù điều này phụ thuộc vào loại tế bào về hệ di truyền.

Tổn thương gián tiếp đối với DNA do tia xạ gây ra khi các chất phản ứng hóa học được sinh trong tế bào do tương tác của các điện tử thứ cấp và nước bên trong tế bào. Các sản phẩm phản ứng thủy phân (kích thích và ion hóa nước), chủ yếu là các gốc hydroxyl và peroxid, lên tới 70 - 80% tổn thương do tia xạ (tổn thương trực tiếp khoảng 20 - 30%). Các sản phẩm phản ứng thủy phân có thể bị khử hoạt tích bởi các men phục hồi, chẳng hạn như glutathion peroxidase và polymerase, và các phân tử nhỏ bé khác cũng có thể cung cấp các nguyên tử hydro cho sự chấm dứt các phản ứng gốc tự do.

Các tế bào u là không đồng nhất và các tế bào riêng biệt trong cùng một khối u biểu thị các mức độ nhạy cảm khác nhau đối với các tổn thương tia xạ.

Những tế bào giảm ôxy có một ảnh hưởng lớn đến sự nhạy cảm tia xạ của tế bào. Do sự tập trung ôxy bị giảm, nên có sự giảm tương ứng về sự giảm nhạy cảm tia ở các tế bào động vật có vú có độ tập trung ôxy thấp (nhỏ hơn 0,1% tỷ lệ ôxy), và sức kháng tia X lớn gấp khoảng 3 lần so với ở điều kiện đầy đủ ôxy (thành phần ôxy 20%) và số lượng các tế bào giảm ôxy có thể sai khác nhau từ 1 - 20%.

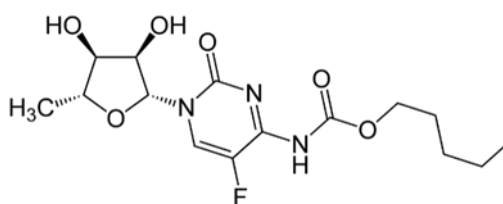
Việc ứng dụng oxygen cao áp đã được nghiên cứu nhằm cố gắng nâng cao sự tập trung ôxy ở các khối u như ung thư đầu cổ, những nơi mà có sự nhạy cảm thường chỉ có mức độ. Tuy nhiên, những khó khăn kỹ thuật trong việc cung cấp ôxy và sự giảm lưu thông máu đã dẫn tới một phương pháp tiếp cận khác: Là sử dụng các hóa chất gây nhạy cảm tia xạ. Các hóa chất gây nhạy cảm tia xạ như là misonidazol (2 - nitroniadazole) đã làm tăng hiệu quả điều trị tia xạ lên 10 - 20%, mặc dầu hiệu ứng dương tính trên quần thể của các tế bào giảm ôxy không thể nhận biết bằng lâm sàng, và sự nhiễm độc thần kinh là bất lợi.

Xạ trị nhằm hai mục đích: Hạn chế sự phát triển của khối u và ức chế sự hoạt động của các tế bào lan tràn rải rác xung quanh khối u trước và sau phẫu thuật. Xạ trị bao gồm: Xạ trị từ ngoài vào (xạ ngoài), xạ trị áp sát vào vị trí tổn thương hoặc dùng dược chất phóng xạ đưa vào trong cơ thể (xạ trong).

## HÓA CHẤT SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

Chúng tôi lựa chọn Capecitabine là thuốc dùng đồng thời trong khi xạ trị trước mổ cho bệnh nhân ung thư trực tràng thấp giai đoạn tiến triển tại chỗ vì đây là hoá chất giúp tăng mức độ nhạy cảm của khối u với bức xạ, ít độc tính, dạng uống nên thực hiện đơn giản, dễ sử dụng.

**Capecitabine (Xeloda):** là thuốc kìm tế bào, viên 150mg và 500mg, đường dùng: uống



*Hình 1.5. Công thức cấu tạo của capecitabine*

### Chỉ định điều trị bệnh ung thư đại trực tràng:

Điều trị hỗ trợ cho những bệnh nhân UTĐTT, điều trị phối hợp với xạ trị trước mổ và sau mổ cho bệnh nhân UTTT, điều trị cho những bệnh nhân UTĐTT di căn.

### Chống chỉ định

Bệnh nhân được biết là quá mẫn với Capecitabine hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Bệnh nhân có tiền sử các phản ứng nghiêm trọng và không dự đoán trước với fluoropyrimidine hoặc được biết là quá mẫn với fluorouracil. Bệnh nhân được biết là có thiếu hụt dihydropyrimidine dehydrogenase. Bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinine giảm dưới 30 ml/phút). Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú.

### Liều lượng khi sử dụng với xạ trị và cách sử dụng

*Liều lượng:* 825mg/m<sup>2</sup> hai lần mỗi ngày trong các ngày xạ trị (5 ngày/tuần)

*Cách sử dụng:* Nên uống Xeloda với nước trong vòng 30 phút sau khi ăn.

### **Cơ chế hoạt động**

Capecitabine là một dạng tiền dược, được chuyển hóa thành 5-fluorouracil bên trong khối u bởi các enzyme. Tại đây 5-fluorouracil ức chế quá trình sinh tổng hợp ADN và ngăn chặn quá trình tăng sinh của khối u. Con đường hoạt hóa của Capecitabine đi theo ba bước chuyển hóa bởi enzyme và ngang qua hai dạng chuyển tiếp, đó là 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'DFCR) và d5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR), trước khi được biến đổi thành 5-fluorouracil và làm tổn thương tế bào.

Khi Capecitabine được sử dụng kết hợp với xạ trị sẽ làm tăng mức độ nhạy cảm của khối u với tia bức xạ, từ đó nâng cao hiệu quả điều trị so với xạ trị đơn thuần.

### **Dược động học**

*Hấp thu:* Sau khi uống, Capecitabine được hấp thu nhanh chóng sau đó được chuyển hoá mạnh thành chất chuyển hóa 5'-DFCR và 5'DFUR.

*Chuyển hoá:* Capecitabine được chuyển hoá đầu tiên bởi men carboxylesterase ở gan thành 5'-DFCR, chất này sau đó được chuyển thành 5'-DFUR bởi cytidine deaminase, là men tập trung chủ yếu ở gan và mô khối u.

*Đào thải:* Sau khi uống, các chất chuyển hoá của Capecitabine được tìm thấy chủ yếu trong nước tiểu. Bài tiết trong phân rất ít.

### **Đặc tính dược phẩm**

Hàm lượng 500 mg / viên, vỉ 10 viên nén

Hạn dụng: 24 tháng; Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

Nhà sản xuất cho F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Thụy sỹ.



**Hình 1.6. Thuốc Xeloda**

### **1.5.3. Điều trị hoá chất**

#### **1.5.3.1. Điều trị hoá chất bổ trợ**

Hoá chất bổ trợ được chỉ định cho UTTT giai đoạn từ Dukes B<sub>2</sub>, C nhằm làm tăng thêm tỷ lệ sống trên 5 năm. Trong vài năm gần đây với sự ra đời của một số thuốc mới để điều trị bổ trợ UTTT như Irinotecan với các phác đồ FOLFIRI, IFL... đã đem lại kết quả điều trị bổ trợ cao hơn hẳn so với các phác đồ cũ (FUFA, FuFol).

#### **1.5.3.2. Điều trị hoá chất tạm thời**

Những bệnh nhân UTTT giai đoạn muộn, không còn chỉ định điều trị triệt căn, có thể sử dụng hoá chất toàn thân, để điều trị triệu chứng nhằm cải thiện thêm chất lượng sống cho người bệnh. Hiện nay, các bệnh nhân UTTT giai đoạn di căn xa được điều trị bằng các phác đồ FOLFOX 4, FOLFOX 6, XELOX... cho kết quả khả quan.

#### **1.5.3.3. Điều trị hoá chất tại chỗ**

Hoá chất đường động mạch gan và hoá chất đường tĩnh mạch cửa để phòng di căn gan nhằm làm tăng thêm tỷ lệ sống cho bệnh nhân.

#### **1.5.3.4. Điều trị hoá chất phối hợp với kháng thể đơn dòng**

+ Bevacizumab (Avastin) là kháng thể đơn dòng nhân hoá tái tổ hợp gắn chọn lọc với và trung hoà hoạt tính sinh học của yếu tố sinh trưởng nội mạc

mạch máu người (VEGF). Sự trung hoà hoạt tính sinh học của VEGF làm giảm sinh mạch của khối u, vì vậy ức chế sinh trưởng của khối u, giảm tính thấm mao mạch và ngăn chặn bệnh tiến triển. Avastin thường được sử dụng phối hợp với hoá trị liệu phác đồ có fluoropyrimidine (FOLFIRI, FOLFOX, XELOX, IFL...). Avastin được chỉ định điều trị cho các bệnh nhân UTTT giai đoạn di căn.

+ Cetuximab (Erbix) là kháng thể đơn dòng kháng thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR: Epidermal growth factor receptor). Erbitux được chỉ định điều trị cho các bệnh nhân UTTT lan rộng mà các tế bào khối u có thụ thể yếu tố phát triển biểu bì. Có thể dùng Erbitux đơn trị liệu hoặc phối hợp với Irinotecan.

#### ***1.5.3.5. Hóa xạ trị phối hợp***

Những nghiên cứu mới đây cho thấy 5 FU có tác dụng làm tăng tính nhạy cảm với xạ trị của UTTT. Cho đến nay có một số nghiên cứu điều trị hoá, xạ trị trước phẫu thuật cho các bệnh nhân UTTT cho thấy có hiệu quả là hạ thấp giai đoạn bệnh, giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, tăng thời gian sống thêm.

## **1.6. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC VỀ HOÁ XẠ TRỊ TIỀN PHẪU TRONG UNG THƯ TRỰC TRÀNG**

### **1.6.1. Một số nghiên cứu về xạ trị ung thư trực tràng tại Việt nam**

Tác giả Đoàn Hữu Nghị qua 529 bệnh nhân điều trị UTTT tại bệnh viện K giai đoạn 1975-1983 và 1984-1992 cho thấy: Xạ trị trước mổ có tác dụng giảm đau (71,1%), giảm cảm giác mót rặn và giảm số lần đi ngoài ra máu (63,5%) rất rõ rệt ở đa số các trường hợp <sup>24</sup>.

Phạm Quốc Đạt đánh giá kết quả điều trị tia xạ kết hợp phẫu thuật trong ung thư biểu mô tuyến trực tràng cho thấy: Thời gian sống thêm trung bình: Xạ trị trước mổ là 70 tháng, xạ trị trước và sau mổ là 46,5 tháng, xạ trị sau mổ là 36 tháng <sup>39</sup>.

Phạm Cẩm Phương Nghiên cứu 87 bệnh nhân ung thư trực tràng thấp giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị xạ trị gia tốc liều 46 Gy kết hợp Capecitabine trước mổ tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai và Khoa xạ 4 Bệnh viện K từ 6/2009-12/2012 cho thấy: 100% bệnh nhân đáp ứng cơ năng sau hóa xạ trị, 46,0% bệnh nhân hạ thấp giai đoạn bệnh, 90,8% bệnh nhân đạt đáp ứng sau điều trị trong đó 9,2% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 79,3% bệnh nhân được phẫu thuật trong đó 67,8% bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn; 12,6% bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn <sup>46</sup>.

### **1.6.2. Một số nghiên cứu về hoá xạ trị tiền phẫu trong ung thư trực tràng trên thế giới**

Nghiên cứu của Wawok P và cộng sự về xạ trị trước phẫu thuật <sup>47</sup>. Tác giả nghiên cứu đánh giá so sánh kết quả điều trị giữa hai nhóm BN điều trị tiền phẫu. Có 51 bệnh nhân trong đó 29 được chỉ định cho xạ trị ngắn hạn và 22 hóa trị xạ trị. Nhóm xạ trị ngắn hạn, bệnh nhân được xạ trị 25 Gy sau 5 phân số trong một tuần. Trong nhóm hóa xạ trị, bệnh nhân được tia xạ 50,4 Gy sau 28 lần 1,8 Gy/ ngày và ba chu kỳ leu-covorin 20 mg / m<sup>2</sup> mỗi ngày và 5-fluorouracil 400 mg / m<sup>2</sup> trong thời gian Tuần thứ 1, 3 và 5 của chiếu xạ. Thời gian theo dõi trung bình là 8,7 năm cho kết quả: Tỷ lệ tử vong 10 năm do ung thư trực tràng là 14%, 11 bệnh nhân (22%) tái phát tại chỗ, bao gồm 7.73% tái phát tại chỗ xảy ra trong vòng 3 năm và 91% trong vòng 5 năm. Đáp ứng lâm sàng được quan sát thấy ở 28% bệnh nhân trong nhóm điều trị ngắn ngày và 32% trong nhóm hóa xạ hóa, xạ trị (p = 0,74). Đáp ứng tại U: 66% bệnh nhân trong nhóm điều trị ngắn hạn và 86% trong nhóm hóa xạ trị. Các giá trị đáp ứng mô bệnh học tương ứng là: 41% và 55% (p = 0,35). Sau 10 năm, tỷ lệ tái phát tại chỗ là 35% ở nhóm điều trị ngắn ngày và 5% ở nhóm hóa trị (p = 0,036). Tỷ lệ sống chung và tỷ lệ sống không bệnh tương ứng là 47% so với 86% (p = 0,009) và 34% so với 81%. Tỷ lệ biến chứng muộn là 27% ở nhóm ngắn hạn và 32% ở nhóm hóa, xạ trị (p = 0,7). Trong

số những bệnh nhân đạt đáp ứng tại U, tái phát tại chỗ là 32% bệnh nhân trong nhóm điều trị ngắn nhưng không có BN nào tái phát trong nhóm hóa, xạ trị ( $p = 0,02$ ). Tỷ lệ sống tổng thể và tỷ lệ sống không bệnh lần lượt là 65% và 60%.

Kim JC và cộng sự nghiên cứu trên 95 bệnh nhân UTTT thấp giai đoạn tiến triển được điều trị hoá xạ trị tiền phẫu với liều 46Gy vào toàn khung chậu và 4Gy thêm vào tổn thương u, Capecitabine được dùng hàng ngày với liều 1650mg/m<sup>2</sup>. Phẫu thuật được thực hiện sau 4 đến 6 tuần sau đó lại tiếp tục 4 chu kỳ capecitabine (2500mg/m<sup>2</sup>/ngày trong 14 ngày. Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn bệnh là 71% (56/79) trên siêu âm nội trực tràng và có 76% (71/94) đáp ứng mô bệnh học. Trong tổng số 54 bệnh nhân có khối u cách rìa hậu môn khoảng 5cm, 40 bệnh nhân (74%) bảo tồn được cơ thắt hậu môn <sup>48</sup>.

Theo Kim JS và cs nghiên cứu trên 45 bệnh nhân UTTT giai đoạn T3, T4 hoặc N+ được điều trị hoá xạ trị tiền phẫu. Xạ trị 45Gy vào vùng khung chậu, tiếp theo là xạ trị thêm 5,4 Gy vào vùng u nguyên phát. Hoá trị được sử dụng đồng thời với xạ trị: 2 chu kỳ uống capecitabine (1650mg/m<sup>2</sup>/ngày) và leucovorin 20mg/m<sup>2</sup>/ngày trong 14 ngày, chu kỳ 21 ngày <sup>48</sup>.

De Bruin AF, Nuyttens JJ và cs nghiên cứu trên 80 bệnh nhân UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị bằng hoá xạ trị tiền phẫu. Xạ trị với tổng liều 50 Gy vào vùng tiểu khung. Hoá trị được dùng đồng thời bằng sử dụng capecitabine uống trong những ngày xạ trị kết quả: Hạ thấp giai đoạn bệnh cho u và hạch trên 67 bệnh nhân (84%) <sup>17</sup>.

Corvù R, Pastrone I và cs: Xạ trị tiền phẫu đơn thuần hoặc kết hợp với hoá trị giúp làm hạ thấp giai đoạn u và tăng tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn, do đó cải thiện thời gian sống thêm và chất lượng sống <sup>49</sup>.

Valentini V, Coco C, Rizzo G và cộng sự nghiên cứu 100 bệnh nhân UTTT giai đoạn T4, M0 điều trị bằng hoá xạ trị tiền phẫu cho kết quả có 78 bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn, tỷ lệ bảo tồn cơ thắt hậu môn là 57% <sup>33</sup>.



Một số thử nghiệm lâm sàng trong điều trị ung thư trực tràng.

**Bảng 1.3. Một số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trong điều trị ung thư trực tràng trên thế giới<sup>8</sup>**

| Trial   | Randomisation  | Results   |
|---|--|---|
| GTSG Study;<br><i>N Engl</i>                              | Surgery  | 9-year OS 27 per cent, LR 25 per cent   |
| <i>J Med</i> (1985)                                       | Surgery + POCRT  | 9-year OS 54 per cent*, LR 10 per cent*   |
| Mayo NCCTG;<br><i>N Engl</i>                              | S + PORT   | 5-year OS 40 per cent, LR 25 per cent   |
| <i>J Med</i> (1991)                                       | S + POCRT  | 5-year OS 55 per cent*, LR 15 per cent*   |
| Swedish Rectal<br>Trial;<br><i>N Engl J Med</i><br>(1997) | Surgery<br><br>Preop SCRT + S<br>(25 Gy/5#)                    | 5-year OS 48 per cent, CSS 65 per cent,<br>LR 27 per cent<br>5-year OS 58 per cent*, CSS 74 per cent*,<br>LR 11 per cent*             |
| Dutch Rectal<br>Trial;<br><i>N Engl J Med</i><br>(2001)   | S (TME)<br><br>Preop SCRT +<br>S(TME) (25 Gy/5#)               | 2-year OS 81.8 per cent, LR 8.2 per cent<br>2-year OS 82.0 per cent, LR 2.4 per cent*   |
| German Rectal<br>Trial;<br><i>N Engl J Med</i><br>(2004)  | Pre-op LCCRT + S<br>(TME)<br><br>S (TME) + POCRT               | 5-year OS 76 per cent, LR 6 per cent*<br>5-year OS 74 per cent, LR 13 per cent  |
| CR07 Rectal<br>Trial; ASCO<br>2006                        | Preop SCRT + S<br>(TME)<br>S (TME) +<br>selective<br><br>POCRT | 3-year OS 80.8 per cent, DFS 79.5 per<br>cent, LR 4.7 per cent*<br>3-year OS 78.7 per cent, DFS 74.5 per<br>cent,<br>LR 11.1 per cent |
| Polish<br>Study; <i>Br J</i><br><i>Sg</i> (2006)          | Preop SCRT +<br>S(TME) Preop<br>LCCRT +<br>S(TME)              | 4-year OS 67.2 per cent, DFS 58.4 per<br>cent, LR 9 per cent<br>4-year OS 66.2 per cent, DFS 55.6 per<br>cent, LR 14.2 per cent       |

## **1.7. MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ**

### **1.7.1 Một số tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị xạ trị.**

Người bệnh khi được chỉ định xạ trị thường rất lo lắng về các tác dụng phụ của xạ trị. Cùng với sự tiến bộ nhanh chóng trong chuyên ngành xạ trị ung thư, các kỹ thuật tiên tiến và thiết bị hiện đại liên tục được cập nhật và cải thiện không chỉ để tăng hiệu quả điều trị mà còn giảm thiểu những ảnh hưởng của các tác dụng phụ. Điều quan trọng là phản ứng của cơ thể với xạ trị ở mỗi người mỗi khác. Các tác dụng phụ cũng phụ thuộc vào loại ung thư, vị trí ung thư, liều xạ bao nhiêu và tình trạng sức khỏe chung của người bệnh nhân. Một số người ít, thậm chí không bị tác dụng phụ của tia xạ, trong khi những người khác lại bị nhiều tác dụng phụ hơn. Trong các tác dụng phụ sẽ có những loại thường gặp hơn, trong khi có những tác dụng phụ ít hoặc rất hiếm gặp

Loại tác dụng phụ của xạ trị xuất hiện trên mỗi người bệnh tùy thuộc vào liều lượng và liệu trình điều trị. Phần lớn các tác dụng phụ sẽ hết chỉ trong vòng một vài tháng sau khi kết thúc xạ trị. Một số tác dụng phụ có thể vẫn tiếp diễn sau khi kết thúc điều trị vì cần có thời gian dài hơn để các tế bào khỏe mạnh phục hồi.

Tác dụng phụ có thể ảnh hưởng tới khả năng làm một số việc của người bệnh. Những gì họ có thể làm tùy thuộc vào cảm giác của họ. Một số người bệnh có thể đi làm hoặc tham gia hoạt động vui chơi giải trí trong quá trình xạ trị. Một số người khác lại cần nghỉ ngơi nhiều hơn và không làm được nhiều như vậy. Nếu người bệnh bị tác dụng phụ gây khó chịu và ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày hoặc sức khỏe, bác sĩ có thể tạm ngừng điều trị, thay đổi liệu trình hoặc thay đổi phương pháp điều trị. Người bệnh cần trao đổi với các bác sĩ điều trị xạ trị của họ về bất kỳ tác dụng phụ nào mà họ tự nhận thấy, để bác sĩ có thể giúp đỡ họ xử trí kịp thời.

### **Tác dụng phụ sớm và tác dụng phụ muộn của xạ trị:**

Tác dụng phụ sớm xảy ra trong hoặc ngay sau khi điều trị. Những tác dụng phụ này thường ngắn, nhẹ và có thể điều trị. Chúng thường hết trong vòng vài tuần sau khi kết thúc điều trị. Các tác dụng phụ sớm phổ biến nhất là mệt mỏi và các thay đổi trên da.

Tác dụng phụ muộn có thể hình thành sau vài tháng hoặc thậm chí vài năm. Chúng có thể xảy ra ở bất kỳ mô bình thường nào trong cơ thể đã bị chiếu xạ. Nguy cơ tác dụng phụ muộn phụ thuộc vào vị trí cũng như liều bức xạ đã được sử dụng các tác dụng phụ thường gặp là xơ, teo da vùng tia xạ, hoại tử da và tổ chức bị chiếu xạ. Khi lập kế hoạch điều trị cẩn thận có thể giúp tránh các tác dụng phụ nghiêm trọng lâu dài.

### **Tác dụng phụ toàn thân của xạ trị thường gặp**

#### *Mệt mỏi.*

Cảm giác mệt mỏi có thể là về mặt thể chất, tinh thần hay cảm xúc. Triệu chứng này rất phổ biến ở người bị ung thư và thường xảy ra khi xạ trị. Hầu hết người bệnh bắt đầu cảm thấy mệt mỏi sau một vài tuần xạ trị. Đó là vì xạ trị đã phá hủy một số tế bào khỏe mạnh cùng với các tế bào ung thư. Mức độ mệt mỏi thường nặng lên khi điều trị tiếp tục. Căng thẳng vì bệnh tật và việc di chuyển hàng ngày để điều trị có thể làm cho tình trạng mệt mỏi trở nên tồi tệ hơn. Do đó xử trí mệt mỏi là một phần quan trọng của chăm sóc người bệnh.

Tình trạng mệt mỏi trong quá trình xạ trị khác với mệt mỏi của cuộc sống hàng ngày, và nó có thể không cải thiện kể cả khi nghỉ ngơi. Nó có thể tồn tại trong một thời gian dài và có thể cản trở sinh hoạt bình thường của người bệnh. Nhưng tình trạng mệt mỏi thường sẽ hết theo thời gian sau khi điều trị kết thúc.

*Các vấn đề về da.*

Da ở khu vực cơ thể được điều trị bức xạ có thể trông đỏ, mẩn cảm, sưng, nổi mụn nước, cháy nắng hoặc râm. Sau một vài tuần, da của người bệnh có thể trở nên khô, nứt nẻ, ngứa hoặc bị bong tróc. Điều này đôi khi được gọi là viêm da do xạ

*Rụng tóc.*

Lông và tóc có thể bị rụng ở vùng bị tia xạ.

*Giảm hồng cầu, bạch cầu hoặc tiểu cầu*

Xạ trị có thể gây ra những thay đổi về công thức máu.

**1.7.2. Mô tả tác dụng không mong muốn của điều trị hóa chất theo tiêu chuẩn CTCAE 4.0 – 2010**

- Tác dụng không mong muốn lên hệ tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng
- Tác dụng không mong muốn lên huyết học: Hồng cầu, huyết sắc tố Bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu
- Tác dụng không mong muốn lên gan
- Tác dụng không mong muốn lên hệ tiết niệu
- Các biến chứng muộn: Hội chứng bàn tay chân, viêm miệng, viêm niêm mạc ống hậu môn, loét hậu môn – trực tràng, viêm ruột non

## **CHƯƠNG 2.**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU**

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện K trong khoảng thời gian từ tháng 09/2013 đến tháng 11/2019.

#### **2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Các bệnh nhân ung thư trực tràng thấp, trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị hoá xạ trị đồng thời tại Bệnh viện K với các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ sau:

##### **2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

- Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư trực tràng thấp, trung bình mà:
  - + Có chẩn đoán giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến của trực tràng
  - + Có chỉ định hoá xạ trị: Giai đoạn T3,T4 theo phân loại của AJCC lần thứ 7- 2010
- + Bệnh nhân chưa có di căn xa
- Bệnh nhân được điều trị lần đầu
- Thể trạng chung còn tốt: Chỉ số toàn trạng từ 0-2 theo thang điểm ECOG
- Chức năng tuỷ xương còn tốt, chức năng gan thận còn tốt.
- BN không mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng.

##### **2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân**

- Bệnh nhân được chẩn đoán là:
  - + Ung thư trực tràng cao (u cách rìa hậu môn  $\geq$  8cm)
  - + U di động (giai đoạn T1,T2 theo phân loại của Y.Mason)

- + Bệnh nhân có di căn xa
- + Bệnh nhân bỏ dở điều trị
- Ung thư ống hậu môn: Loại ung thư tế bào vẩy xuất phát từ da và niêm mạc ống hậu môn phát triển sùi ra bên ngoài hậu môn, di căn hạch bẹn.
- Thể trạng chung yếu: Chỉ số toàn trạng từ 3-4 theo thang điểm ECOG,
- Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác.

## 2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không có nhóm đối chứng

Cỡ mẫu tính theo công thức:

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

Trong đó:

n: Cỡ mẫu

$\alpha$ : Mức ý nghĩa thống kê = 0,05 (ứng với độ tin cậy là 95%)

Z: Giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị  $\alpha = 0,05$  ( $Z_{1-\alpha/2}=1,96$ )

p : Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn bệnh nhờ phương pháp điều trị hóa xạ trị tiền phẫu. Theo nghiên cứu của Mostafa Abd Ekwanis và cộng sự năm 2009 thì tỷ lệ này là 0,74<sup>35</sup>.

$\epsilon$  : Độ chính xác tương đối (giá trị này từ 0,01 đến 0,20; chúng tôi lấy giá trị này là 0,15)

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu trên chúng tôi tính toán được cỡ mẫu lý thuyết là 74 bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thu thập được thông tin và theo dõi được 85 bệnh nhân trong vòng 5 năm.

### 2.3.2. Biến số và chỉ số nghiên cứu

| Tên biến số  | Loại biến  | Cách đo lường     |
|--|------------|-------------------|
| <b>1. Thông tin chung</b>  |            |                   |
| Mã bệnh án, Mã nghiên cứu  | Định tính  | Bộ câu hỏi        |
| Họ tên, giới, địa chỉ, năm sinh  | Định tính  | Bộ câu hỏi        |
| Nghề nghiệp, dân tộc   | Định tính  | Bộ câu hỏi        |
| Ngày vào viện, ngày ra viện  | Định lượng | Bệnh án           |
| Thời gian xuất hiện triệu chứng đến khi vào viện   | Định lượng | Bộ câu hỏi        |
| <b>2. Mục tiêu 1: Đánh giá kết quả của xạ trị gia tốc kết hợp với Capecitabine</b>   |            |                   |
| Các triệu chứng cơ năng: Rối loạn lưu thông ruột, đi ngoài nhày máu, đau bụng hạ vị, ỉa lỏng, táo bón, thay đổi khuôn phân, khối ở bụng, tắc ruột, viêm phúc mạc | Định tính  | Bộ câu hỏi        |
| Chỉ số toàn trạng (EGOC)   | Định tính  | Trích lục bệnh án |
| Triệu chứng toàn thân: Máu theo tay, gầy sút, suy nhược  | Định tính  | Bộ câu hỏi        |
| Đặc điểm u theo kết quả MRI, nội soi: Vị trí u, xâm lấn, tính chất xâm lấn, hình ảnh hạch, di căn  | Định tính  | Trích lục bệnh án |
| Giai đoạn bệnh theo TMN  | Định tính  | Trích lục bệnh án |
| Giai đoạn hạch theo TMN  | Định tính  | Trích lục bệnh án |
| Đáp ứng chung, đáp ứng tại u   | Định tính  | Trích lục bệnh án |
| Phương pháp phẫu thuật sau khi hóa xạ trị  | Định tính  | Trích lục bệnh án |
| Giá trị các chất chỉ điểm trước và sau hóa xạ trị: CEA, CA 19-9, AFP   | Định lượng | Trích lục bệnh án |

| Tên biến số  | Loại biến  | Cách đo lường     |
|--|------------|-------------------|
| Thoái hóa tế bào sau điều trị: Biến đổi thoái hóa ở thành ruột, biến đổi xơ hóa, biến đổi phản ứng tái tạo, loét lớp biểu mô, tế bào thoái hóa nhân đông, biến đổi thoái hóa Lympo tại các hạch di căn | Định tính  | Trích lục bệnh án |
| Thời gian sống thêm:<br>Ngày phỏng vấn,<br>ngày xảy ra sự kiện: Tử vong, tái phát, di căn, khỏe mạnh hoàn toàn   | Định lượng | Bộ câu hỏi        |
| <b>3. Mục tiêu 2: Mô tả tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị theo tiêu chuẩn CTCAE 4.0</b>  |            |                   |
| Tác dụng không mong muốn lên hệ tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng   | Định tính  | Bộ câu hỏi        |
| Tác dụng không mong muốn lên huyết học: Hồng cầu, huyết sắc tố Bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu  | Định lượng | Trích lục bệnh án |
| Tác dụng không mong muốn lên gan: GOT, GPT   | Định lượng | Trích lục bệnh án |
| Tác dụng không mong muốn lên hệ tiết niệu: Tiểu tiện buốt, Creatinin   | Định lượng | Trích lục bệnh án |
| Các biến chứng muộn: Hội chứng bàn tay chân, viêm miệng, viêm niêm mạc ống hậu môn, loét hậu môn – trực tràng, viêm ruột non   | Định tính  | Trích lục bệnh án |



### 2.3.3. Các bước tiến hành

Những bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được chọn vào nghiên cứu. Bệnh nhân được làm bệnh án theo mẫu thống nhất. Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu in sẵn.

#### 2.3.3.1. Đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị

##### \* **Đặc điểm lâm sàng:**

- + Tuổi, giới, tiền sử bản thân, tiền sử gia đình.
  - + Thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện
  - + Các triệu chứng cơ năng
  - + Tình trạng toàn thân
  - + Thăm trực tràng
- Xác định mức xâm lấn của u theo phân loại của Y. Mason:
- + Giai đoạn T1: U di động so với thành trực tràng
  - + Giai đoạn T2: U di động so với tổ chức xung quanh
  - + Giai đoạn T3: U di động hạn chế.
  - + Giai đoạn T4: U cố định.
- Kỹ thuật thăm trực tràng: Trực tràng thăm khám cần sạch phân. Bệnh nhân nằm theo hai tư thế:
- + Nằm ngửa, gập hai đầu gối vào bụng, tư thế này cho phép khám xét tốt thành trước và phải của trực tràng.
  - + Tư thế ngực - gối, cho phép thăm khám tốt thành sau, thành trái của trực tràng.

##### \* **Cận lâm sàng:**

- Nội soi trực tràng ống cứng (máy Kalstorz của Pháp). Quan sát trực tiếp bằng mắt để xác định:

- + Hình dạng u: Thở sùi, thể loét, thể thâm nhiễm, thể dưới niêm.
- + Vị trí u: U cách rìa hậu môn .....cm.
- + Kích thước khối u: Chiếm 1/4; 1/2; 3/4 hoặc toàn bộ chu vi.
- Chất chỉ điểm khối u (CEA): Định lượng bằng phương pháp miễn dịch Men trên máy IMx và Kits của Abbott.
- Chẩn đoán hình ảnh:
  - Chụp cộng hưởng từ tiêu khung, đánh giá mức độ xâm lấn của u và tình trạng hạch:
    - + Giai đoạn T I: U sùi vào lòng ruột, thành trực tràng bình thường
    - + Giai đoạn T II: Thành trực tràng dày quá 5 mm, tổ chức xung quanh bình thường.
    - + Giai đoạn T IIIA: Ung thư xâm lấn tổ chức xung quanh
    - + Giai đoạn T IIIB: Ung thư xâm lấn thành chậu
    - + Giai đoạn T IV: Ung thư đã di căn.
  - X quang phổi, chụp CT lồng ngực: Đánh giá di căn
  - Siêu âm gan, ổ bụng-chụp CT ổ bụng: Phát hiện di căn gan và các vị trí khác trong ổ bụng
  - Công thức máu: Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu,...
  - Sinh hoá máu: Chức năng gan, thận

### **2.3.3.2. Tiến hành điều trị**

- Sau khi các bệnh nhân được chẩn đoán là UTTT thấp và trung bình có đầy đủ các tiêu chuẩn nghiên cứu được điều trị bằng hoá xạ trị:
  - Hoá trị: Capecitabine (Xeloda) viên 500mg, dùng liều 825mg/m<sup>2</sup> uống 2 lần/ngày vào các ngày xạ trị (5 buổi/tuần).
  - Xạ trị:
    - Kỹ thuật xạ trị:* Sử dụng máy gia tốc tuyến tính (LINAC: Linear Accelerator) với kỹ thuật 3D-CTR.

## **QUY TRÌNH XẠ TRỊ** (gồm 4 bước cơ bản)

### **Bước 1.** *Xác định thông tin giải phẫu khối u*

Đây là bước đầu tiên trong quy trình xạ trị là việc sử dụng những công cụ cô định bệnh nhân. Khi bệnh nhân đã ở vị trí điều trị, các thông tin giải phẫu đã chụp CT sẽ được yêu cầu. Việc cần làm tiếp theo là phác thảo cấu trúc giải phẫu, gồm các thể tích bia và các tổ chức liền kề. Những thông số về khối u, về những giới hạn đường biên này sau đó sẽ được nạp vào hệ thống lập kế hoạch điều trị (TPS) để phác thảo theo yêu cầu về phân bố liều lượng tại thể tích bia và giới hạn liều lượng tại các tổ chức nguy cấp.

### **Bước 2.** *Lập kế hoạch nghịch đảo*

Tìm sự tối ưu hoá ở bất kỳ vị trí nào trên thể tích bia. Máy tính sẽ xác định bằng cách nào đó để đạt được sự phân bố đó với một số trường chiếu nhất định.

Truyền thông tin qua mạng LANTIS đến máy điều trị điều khiển các jaw (hệ independent jaw).

### **Bước 3.** *Đo liều kiểm tra trước điều trị.*

Khi một kế hoạch tối ưu hoá đã được hoàn thiện thì toàn bộ thông tin sẽ được chuyển đến phần tính toán các chuyển động của các jaw. Nghĩa là vị trí của từng jaw sẽ phụ thuộc vào yêu cầu của phân bố liều lượng. Việc kiểm tra liều lượng trước điều trị có thể dùng 2 phương pháp: Dùng buồng ion hoá hoặc dùng film để so sánh với những gì đã tính toán trong quy trình lập kế hoạch. Các điểm đo kiểm tra phải chọn những điểm nằm ở vùng có độ chênh lệch thấp về liều lượng phân bố. Nếu kết quả tính toán và đo phù hợp với nhau hoặc sai khác chỉ trong giới hạn  $\pm 5\%$  coi như chấp nhận được. Tại bệnh viện K sử dụng máy đo FARMER và buồng ion hoá loại FC 65-P TNT/309 đo trong phantom chuyên dụng RD/QTM2.

#### **Bước 4. Thực hành điều trị**

##### ***Chuẩn bị bệnh nhân:***

- Bệnh nhân được giải thích rõ về bệnh, cách thức điều trị và một số điều cần thiết khi xạ trị như: Bệnh nhân phải nằm yên trong quá trình mô phỏng cũng như xạ trị, bệnh nhân phải đi tiểu cho hết nước tiểu ngay trước khi chụp mô phỏng và ngay trước mỗi lần tiến hành xạ trị.

- Tư thế bệnh nhân: Bệnh nhân nằm ngửa, hai tay dơ lên đầu, có đai cố định vùng hông và bụng bệnh nhân.

##### ***Mô phỏng:***

- Thực hiện chụp mô phỏng bằng chụp cắt lớp vi tính (CT). Bệnh nhân được đội ngũ nhân viên xạ trị gắn một số điểm mốc đánh dấu trên cơ thể với hệ thống laser định vị không gian 3 chiều.

- Chụp CT từ đốt sống L2 đến 2 cm dưới đáy chậu, các hình ảnh thu được có khoảng cách 5 mm.

- Chuyển hình ảnh CT mô phỏng vào máy tính lập kế hoạch xạ trị với phần mềm Prowess Panther 4.6, theo phương pháp 3D-CTR.

##### ***Lập kế hoạch xạ trị:***

###### ***Xác định các thể tích điều trị:***

- Thể tích khối u thô (GTV: Gross tumor volume): Bao gồm nền khối u và các hạch nghi ngờ di căn.

- Thể tích bia lâm sàng (CTV: Clinical target volume): Bao gồm các GTV-T (thể tích khối u thô) và GTV-N (Thể tích hạch di căn) nghĩa là bao gồm GTV/ nền khối u + rìa 2- 5 cm (2cm xung quanh; Ít nhất xuống dưới 2 cm, 5 cm theo chiều lên trên dọc theo trục tràng), vùng mỡ quanh trực tràng, vùng trước xương cùng, hạch cạnh động mạch chậu trong, hạch cạnh động mạch chậu chung. Hạch cạnh động mạch chậu ngoài trong trường hợp dương tính trên PET/CT, trường hợp ở giai đoạn T4 (U xâm lấn cơ quan lân cận) hoặc thấy rõ trên chẩn đoán hình ảnh (CT, MRI).

- Thể tích kế hoạch (đích) điều trị (PTV: Planning target volume): bao gồm CTV + 1 cm, những chỗ gần với bàng quang, ruột non có thể lấy 0,5 cm.

- Liều xạ trị: Xạ trị tiền phẫu: 45 Gy cho (PTV) sau đó nâng liều vào CTV tới 50,4 Gy, phân liều 1,8 Gy/ngày, 5 ngày/tuần.

***Xác định các tạng cần bảo vệ (Các tạng nguy cấp: OARVs: The organ at risk volumes):***

Bao gồm bàng quang, ruột non, cổ xương đùi có thể vẽ thêm cơ thất hậu môn, tuyến tiền liệt, tử cung-âm đạo với giới hạn liều tại các cơ quan cần bảo vệ trong giới hạn liều cho phép, với mục đích liều xạ trị tại các cơ quan lành càng ít càng tốt nhằm giảm thiểu tối đa biến chứng trong và sau xạ trị. Mức độ ưu tiên như sau: Ruột non, tuỷ sống, bàng quang, cổ xương đùi.

***Năng lượng chùm tia, hướng và số lượng các trường chiếu:***

- Dùng mức năng lượng 15MV để đảm bảo độ xuyên sâu tốt

- Số lượng các chùm tia: 4 trường chiếu

+ *Thực hiện tối ưu hoá liều:* Bằng phần mềm chuyên dụng Prowess Panther 4.6. Tính liều, kiểm tra phân liều trên tổ chức u và cơ quan lành xung quanh: Trên bản đồ đường đồng liều, hình ảnh ba chiều và biểu đồ liều - thể tích (DVH: Dose Volume Histogram)

+ Kiểm tra chất lượng kế hoạch (QA: Quality Assurance): Kiểm tra kế hoạch bằng phantom chuyên dụng trước khi xạ trị. Sai số cho phép nhỏ hơn 5 %, tốt nhất < 3%

+ Tiến hành xạ trị cho bệnh nhân theo kế hoạch trên máy xạ trị gia tốc.

*Liều lượng:* Tổng liều: 45Gy vào u và hạch sau đó tăng liều vào diện u tới 50,4 Gy, phân liều 180 cGy/ ngày, 5 ngày/ tuần.

**Ngưỡng liều dung nạp của một số cơ quan liên quan.**

| Tổ chức/cơ quan | Giới hạn liều  |
|-----------------|--|
| PTV             | - D98>95%PD  |
| Ruột non        | V35Gy<180cc hoặc V40Gy<100cc hoặc V45Gy <65cc                    |
| Bàng quang      | V40Gy <40% hoặc V45<15%  |
| Đầu xương đùi   | V40Gy<40% hoặc V45<15%<br>Max dose <50Gy                         |
| Ruột già        | V30Gy<200cc hoặc V35Gy<150cc hoặc V45Gy<20cc<br>Max dose D2<109% |



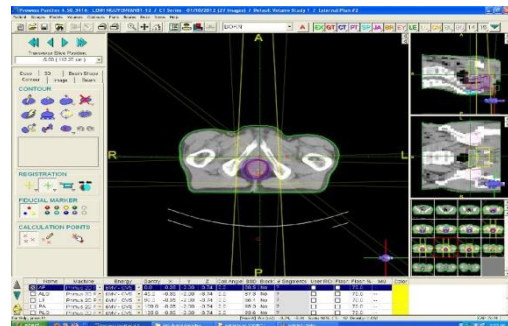
**Hình 2.1. Điều trị tia xạ**



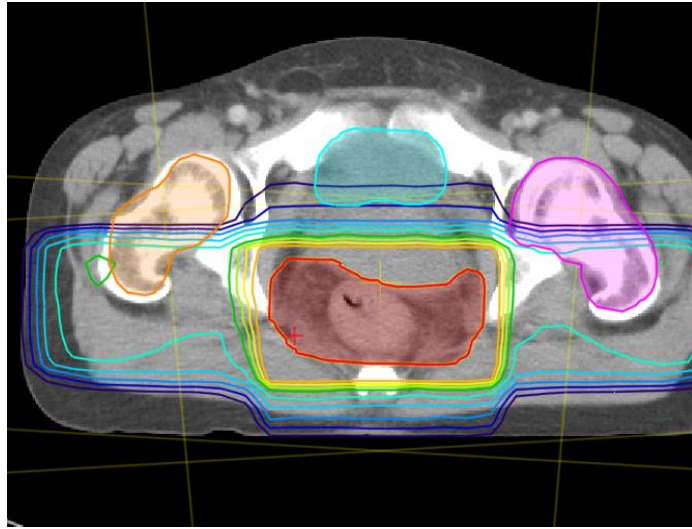
**Hình 2.2. Máy xạ trị gia tốc  
SIEMEN**



**Hình 2.3. Lập kế hoạch xạ trị**



**Hình 2.4. Các trường chiếu XT  
trong UTTT**



**Hình 2.5. Bản đồ đường đồng liều**

### **2.3.3.3. Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ**

- **Đáp ứng chủ quan:** Đánh giá đáp ứng dựa vào các triệu chứng cơ năng: Số lần đi ngoài, đi ngoài máu, cảm giác mót rặn, đau bụng vùng hạ vị... trước và sau điều trị, so sánh trên từng bệnh nhân.

#### **\* Đánh giá đáp ứng khối u qua thăm trực tràng:**

Đánh giá tình trạng đáp ứng bằng cách so sánh kích thước u và mức độ di động của u qua thăm trực tràng trên từng bệnh nhân

- Đáp ứng tốt: Khối u cố định thành di động, hoặc giảm từ 1/2 kích thước u trở lên.
- Đáp ứng vừa: U nhỏ đi nhưng không quá 1/2 kích thước u.
- Không đáp ứng: U vẫn cố định hoặc không có sự thay đổi kích thước u so với chu vi trực tràng.

Dựa vào thăm trực tràng để đánh giá tình trạng hạ thấp giai đoạn bệnh tại u theo phân loại của AJCC lần thứ 7 - 2010

- Giai đoạn T1: U di động so với thành trực tràng
- Giai đoạn T2: U di động so với tổ chức xung quanh

- Giai đoạn T3: U di động hạn chế
- Giai đoạn T4: U cố định.

**- Đáp ứng khách quan:**

**\* Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng sau điều trị hoá xạ trị tiền phẫu dựa theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 chia làm 4 mức độ:**

- Đáp ứng hoàn toàn: Các tổn thương u và hạch tan hoàn toàn trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, triệu chứng cơ năng hết hoàn toàn, ít nhất kéo dài trong 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới.
- Đáp ứng một phần: Giảm  $\geq 50\%$  kích thước lớn nhất của tất cả các tổn thương và không xuất hiện tổn thương mới trong ít nhất 4 tuần. Khi có nhiều hơn 3 tổn thương thì lấy tổn thương lớn nhất làm đại diện để đánh giá.
- Bệnh giữ nguyên: Giảm dưới 50% hoặc tăng không quá 25% tổng số tổn thương và không xuất hiện thêm tổn thương mới.
- Bệnh tiến triển: Các tổn thương tăng trên 25% hoặc xuất hiện thêm tổn thương mới.

**\* Ghi nhận và đối chiếu mức độ đáp ứng với sự thay đổi chất chỉ điểm khối u CEA trước và sau điều trị.**

**\* Đánh giá tỷ lệ hạ thấp giai đoạn bệnh trên từng bệnh nhân** (dựa vào đánh giá u và hạch theo tiêu chuẩn RECIST 1.1)

**\* Tác dụng phụ (độc tính) cấp của hoá xạ trị tiền phẫu**

Phân độ độc tính dựa vào tiêu chuẩn CTCEA 4.0

Các tác dụng phụ sớm được ghi nhận trong quá trình điều trị cho đến khi bệnh nhân được phẫu thuật.



**Bảng 2.1. Phân độ độc tính của thuốc với hệ thống tạo máu**

| <b>Độ độc tính</b><br><b>Tế bào máu</b> | <b>Độ 0</b> | <b>Độ 1</b> | <b>Độ 2</b> | <b>Độ 3</b> | <b>Độ 4</b> |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Bạch cầu ( $10^9/l$ )                   | $\geq 4$    | 3 - 3,9     | 2 - 2,9     | 1 - 1,9     | $< 1$       |
| Bạch cầu hạt ( $10^9/l$ )               | $\geq 2$    | 1,5 - 1,9   | 1 - 1,4     | 0,5 - 0,9   | $< 0,5$     |
| Huyết sắc tố (g/l)                      | $\geq 120$  | 100 - 119   | 80 - 99     | 65 - 79     | $< 65$      |
| Tiểu cầu ( $10^9/l$ )                   | $\geq 150$  | 75 - 149,9  | 50 - 74,9   | 25 - 49,9   | $< 25$      |

**Bảng 2.2. Phân độ độc tính của thuốc với gan, thận**

| <b>Độ độc tính</b><br><b>Cơ quan</b>            | <b>Độ 0</b> | <b>Độ 1</b>       | <b>Độ 2</b>     | <b>Độ 3</b>      | <b>Độ 4</b>      |
|---|-------------|-------------------|-----------------|------------------|------------------|
| Gan<br>Transaminase (UI/ml)<br>GOT và/ hoặc GPT | BT          | $< 2,5$ lần<br>BT | 2,6-5 lần<br>BT | 5,1-20<br>lần BT | $> 20$ lần<br>BT |
| Thận<br>Creatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )        | BT          | $< 1,5$ lần<br>BT | 1,5-3 lần<br>BT | 3,1-6 lần<br>BT  | $> 6$ lần<br>BT  |

Một số tác dụng không mong muốn khác (theo tiêu chuẩn của WHO):  
đánh giá dựa vào hỏi bệnh nhân

**Bảng 2.3. Một số tác dụng phụ**

| <b>Tác dụng phụ</b> | <b>Độ 0</b>   | <b>Độ 1</b>                   | <b>Độ 2</b>                                  | <b>Độ 3</b>                               | <b>Độ 4</b>                        |
|---------------------|---------------|-------------------------------|--|---|------------------------------------|
| Buồn nôn            | Không         | Có thể ăn<br>được             | Khó ăn                                       | Không thể ăn<br>được                      |                                    |
| Nôn                 | Không         | 1 lần/24<br>giờ               | 2-5 lần                                      | 6-10lần                                   | $> 10$ lần                         |
| Viêm miệng          | Không         | Nổi ban,<br>chợt, loét<br>nhẹ | Nổi ban, phù<br>nề hoặc loét,<br>còn ăn được | Nổi ban, phù<br>nề, hoặc không<br>ăn được | Cần nuôi<br>dưỡng bằng<br>đường TM |
| Tiêu chảy           | Không         | 2-3<br>lần/ngày               | 4-6 lần/ngày                                 | 7-9 lần/ngày                              | $\geq 10$<br>lần/ngày              |
| Rụng tóc            | Không<br>rụng | Rụng nhẹ                      | Rụng gần hết<br>hoặc toàn bộ                 | Như độ 2                                  | Như độ 2                           |

*Mô tả các tác dụng phụ khác:* Đính ruột, thủng ruột, viêm bàng quang (đái buốt, đái dắt), loét - xơ hoá diện tia, nóng - đau rát vùng tầng sinh môn, hội chứng bàn chân bàn tay, rối loạn thần kinh cảm giác...

**\* Tác dụng phụ muộn**

Các tác dụng phụ muộn được ghi nhận sau mỗi 03 tháng tính từ thời điểm kết thúc điều trị trong năm đầu và 06 tháng trong những năm tiếp theo.\

Xơ hóa da vùng tia xạ, hẹp miệng nổi và xơ hóa với thiếu độ đàn hồi của trực tràng, viêm bàng quang, trực tràng chảy máu, dính ruột...

**2.3.3.4. Xử trí các tình huống gặp trong quá trình điều trị**

Trong quá trình điều trị ghi nhận mọi tác dụng không mong muốn trong và sau điều trị.

Hàng tuần BN được xét nghiệm công thức máu và sinh hoá máu nếu số lượng bạch cầu  $< 4G/l$  và hoặc số lượng bạch cầu đa nhân trung tính  $< 1,5G/l$ , BN sẽ được sử dụng thuốc kích thích tăng bạch cầu hoặc chờ cho tới khi bạch cầu  $> 4G/l$  và hoặc bạch cầu đa nhân trung tính  $> 1,5G/l$  mới tiếp tục điều trị. Nếu tỉ lệ huyết sắc tố  $< 80g/l$ , sẽ được truyền khối hồng cầu cho tới khi lên  $\geq 80g/l$  mới tiếp tục điều trị. Nếu số lượng tiểu cầu  $< 80G/l$ , bệnh nhân sẽ được truyền khối tiểu cầu hoặc nghỉ cho tới khi tiểu cầu  $\geq 80G/l$  mới tiếp tục điều trị. Nếu xét nghiệm chức năng gan, thận  $> 2,5$  mức bình thường, sẽ được điều trị nội khoa cho tới khi xuống  $\leq 2,5$  mức bình thường mới tiếp tục điều trị. Mọi can thiệp và khoảng thời gian chậm trễ đều được ghi nhận.

Trong quá trình điều trị có sử dụng thêm các thuốc hỗ trợ nhằm hạn chế tối đa các tác dụng phụ như thuốc chống nôn, chống tiêu chảy, các yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt, máu và các sản phẩm từ máu.

Mặc dù kết hợp hoá - xạ trị là phương pháp được đề nghị cho điều trị hỗ trợ, nhưng các tác dụng phụ cấp tính cao hơn đáng kể so với xạ trị đơn thuần. Tỷ lệ buồn nôn, nôn, và tiêu chảy là cao hơn nhiều so với xạ trị đơn thuần. Viêm miệng cũng xuất hiện nhiều hơn với viêm loét niêm mạc và độc tính huyết học tăng nhẹ. Bồi phụ nước cho một số bệnh nhân có thể biểu hiện quá

mẫn cảm với 5FU thể hiện bằng tiêu chảy độ 4 và hiếm khi tử vong do mất nước. Bệnh nhân cần được hỗ trợ với các dịch truyền tĩnh mạch và ngừng điều trị cho đến khi tiêu chảy ổn định.

### **2.3.3.5. Điều trị phẫu thuật**

Sau khi được điều trị hoá xạ trị bệnh nhân được đánh giá đáp ứng, ghi nhận các tác dụng không mong muốn và hội chẩn với phẫu thuật viên để quyết định phẫu thuật (phẫu thuật thường được thực hiện sau khi kết thúc hoá xạ trị 3 tuần).

- Phẫu thuật cắt cụt trực tràng phá huỷ cơ tròn hậu môn (Phẫu thuật Miles)
- Phẫu thuật bảo tồn cơ tròn hậu môn:
  - + Cắt đoạn trực tràng đường bụng (Anterior Resection)
  - + Cắt trực tràng đường bụng - hậu môn (Phẫu thuật Park)
- Phẫu thuật thăm dò- làm hậu môn nhân tạo.

**\* Đánh giá tỷ lệ phẫu thuật triệt căn, tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ tròn, phẫu thuật phá huỷ cơ tròn sau điều trị hoá xạ trị**

**\* Đánh giá đáp ứng mô bệnh học:** Dựa trên kết quả mô bệnh học sau mổ đánh giá tỷ lệ tế bào thoái hoá, nhân đông, nhân tan

**\* Thời gian sống thêm:** Được chia thành các mốc 3, 6, 9, 12, 18, 24 tháng, 3 năm, 5 năm. Sau khi bệnh nhân hoàn thành điều trị dựa theo ghi nhận qua các đợt khám lại định kỳ và qua gọi điện thoại cho bệnh nhân. Ghi nhận kết thúc vào tháng 9/1019.

## **2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU**

- Số liệu được mã hóa, nhập và làm sạch bằng phần mềm Access 2013.
- Số liệu được phân tích bằng phần mềm STATA 14.
- Mô tả: Trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, tỷ lệ, p.
- Đối với các biến định tính sử dụng các test so sánh 2 tỷ lệ: Chi<sup>2</sup> (X<sup>2</sup>) các so sánh có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Trong trường hợp tần suất mong đợi nhỏ hơn 5 thì sử dụng Fisher Exact test.

- Đối với các biến định lượng: Tiến hành xem xét sự phân bố của số liệu. Nếu số liệu được phân bố chuẩn, so sánh sự khác biệt của độ lệch chuẩn và sử dụng test T-student để so sánh các giá trị trung bình ( $p < 0,05$ ) với độ lệch chuẩn bằng nhau hoặc khác nhau. Nếu số liệu phân bố không chuẩn, sử dụng test phi tham số (ANOVA) để so sánh 2 giá trị trung bình.
- Phân tích các yếu tố liên quan: Phân tích đơn biến giữa biến nguyên nhân và kết quả.

## 2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

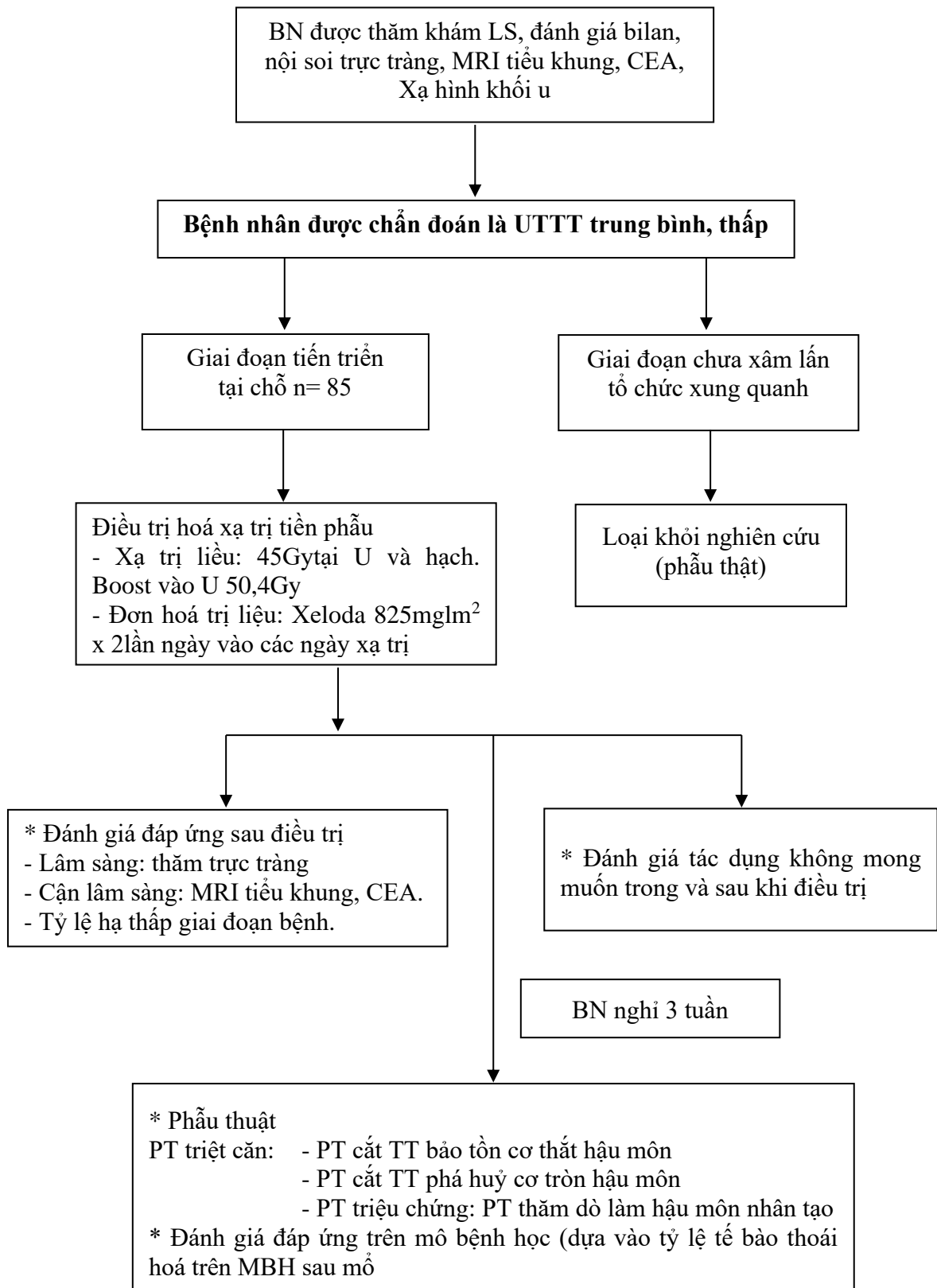
- Rủi ro và nguy cơ của nghiên cứu: Nguy cơ lớn nhất có thể gặp phải khi tham gia nghiên cứu là phản ứng quá mẫn với thuốc hoá chất cũng như các tác dụng phụ của xạ trị. Việc sử dụng đơn hoá trị liệu (Xeloda) làm tăng hiệu quả xạ trị mà ít gây tác dụng phụ. Để đảm bảo tính an toàn những bệnh nhân có cơ địa dị ứng sẽ không được đưa vào nghiên cứu.

- Lợi ích mà nghiên cứu mang lại: Hiện nay đối với các bệnh nhân UTTT thấp giai đoạn xâm lấn ở nước ta hiện vẫn đang áp dụng điều trị xạ trị tiên phẫu. Việc nghiên cứu áp dụng hoá xạ trị tiên phẫu trong điều trị UTTT giai đoạn xâm lấn với mong muốn: Nếu bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị hoá xạ trị thì giảm được giai đoạn bệnh, tăng tỷ lệ phẫu thuật triệt căn và phẫu thuật bảo tồn cơ thất hậu môn, kéo dài thời gian sống thêm và nâng cao chất lượng sống.

- Tính tự nguyện: Người bệnh được cung cấp thông tin đầy đủ về mục đích nghiên cứu và nội dung nghiên cứu và hoàn toàn tự nguyện. Những bệnh nhân hội đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích chi tiết về nghiên cứu, những bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được yêu cầu ký tên vào phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật của người bệnh được mã hoá và bảo mật kỹ càng. Bệnh nhân có thể từ chối hoặc bỏ cuộc bất kỳ khi nào trong quá trình nghiên cứu nếu không muốn tiếp tục.

- Nghiên cứu được sự đồng ý và cho phép của BGD bệnh viện và các khoa phòng liên quan.

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

##### 3.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân tham gia nghiên cứu

*Bảng 3.1. Đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân tham gia nghiên cứu*

| Đặc trưng cá nhân   |       | Số lượng (n=85) | Tỷ lệ % |
|---|-------|-----------------|---------|
| <i>Nhóm tuổi</i>  | <40   | 4               | 4,7     |
|   | 40-49 | 8               | 9,4     |
|   | 50-59 | 35              | 41,2    |
|   | >=60  | 38              | 44,7    |
| Tuổi trung bình: 57,8 ± 10,2<br>Tuổi thấp nhất 27; tuổi cao nhất 79 |       |                 |         |
| <i>Giới tính</i>  | Nam   | 60              | 70,6    |
|   | Nữ    | 25              | 29,4    |

**Nhận xét:**

- Nhóm tuổi của các đối tượng tham gia nghiên cứu chủ yếu là t 60 tuổi trở lên (chiếm 44,7%) và từ 50-59 tuổi chiếm (41,2%), tuổi trung bình là 57,8 ± 10,2 tuổi. Bệnh nhân dưới 40 tuổi chiếm tỷ lệ 4,7% và tuổi thấp nhất trong số bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 27 tuổi.

- Về giới tính, phân bố bệnh ở nam (70,6%), nữ (29,4%).

### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng trước điều trị

*Bảng 3.2. Một số triệu chứng cơ năng trước điều trị (n=85)*

| <b>Đặc điểm</b>            | <b>Số bệnh nhân</b> | <b>Tỷ lệ %</b> |
|----------------------------|---------------------|----------------|
| <i>Triệu chứng cơ năng</i> |                     |                |
| Rối loạn lưu thông ruột    | 74                  | 87,1           |
| Đi ngoài nhày máu          | 81                  | 95,3           |
| Thay đổi khuôn phân        | 70                  | 82,4           |
| Tắc ruột                   | 8                   | 9,4            |
| Bán tắc ruột               | 3                   | 3,5            |

***Nhận xét:***

- Các triệu chứng thường gặp nhất ở Ung thư trực tràng thấp và trung bình lần lượt là: đi ngoài nhày máu (95,3%), rối loạn lưu thông ruột (87,1%), thay đổi khuôn phân (82,4%).

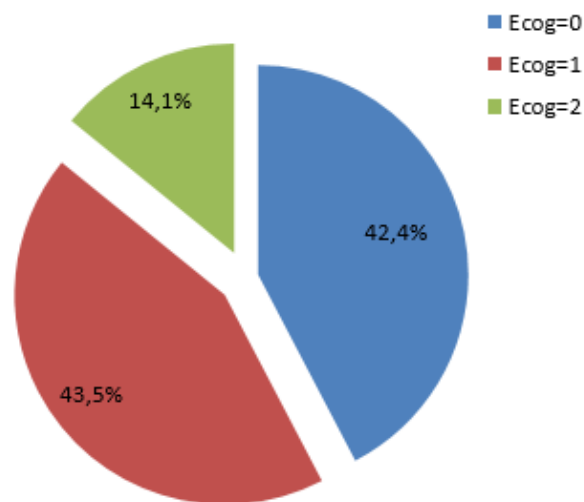
**Bảng 3.3. Các triệu chứng toàn thân trước điều trị (n=85)**

| Đặc điểm  | Số bệnh nhân | Tỷ lệ % |
|---|--------------|---------|
| <b>Triệu chứng toàn thân</b>                      |              |         |
| Thiếu máu   | 20           | 23,5    |
| Gầy sút   | 34           | 40,0    |
| Suy nhược   | 20           | 23,5    |
| <b>Phẫu thuật hậu môn nhân tạo trước điều trị</b> |              |         |
| Có  | 5            | 5,9     |
| Không   | 80           | 94,1    |

**Nhận xét:**

Triệu chứng toàn thân: gầy sút (40,0%), tiếp theo là thiếu máu (23,5%) và suy nhược (23,5%).

Trước khi xạ trị gia tốc kết hợp với Capecitabine có 5 bệnh nhân đã được phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo.

**Biểu đồ 3.1. Chỉ số toàn trạng của bệnh nhân trước điều trị**

**Nhận xét:** Số bệnh nhân có thể trạng chung trước điều trị Ecog=0 là 36 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 42,4%, ECOG = 1 là 37 bệnh nhân chiếm 43,5%, Ecog=2 là 12 bệnh nhân chiếm 14,1%.



**Bảng 3.4. Thời gian xuất hiện triệu chứng cho đến khi nhập viện (n=85)**

| Thời gian            | Số bệnh nhân    | Tỷ lệ (%) |
|----------------------|-----------------|-----------|
| ≤ 3 tháng            | 32              | 37,6      |
| 4-6 tháng            | 36              | 42,4      |
| 7-9 tháng            | 4               | 4,7       |
| 10-12 tháng          | 12              | 14,1      |
| >12 tháng            | 1               | 1,2       |
| Thời gian trung bình | 5,6 ± 3,9 tháng |           |
| Thời gian ngắn nhất  | 1 tháng         |           |
| Thời gian dài nhất   | 24 tháng        |           |

**Nhận xét:**

Thời gian từ lúc bắt đầu xuất hiện triệu chứng đến khi nhập viện trung bình là  $5,6 \pm 3,9$  tháng. 42,4% bệnh nhân có triệu chứng đã nhập viện điều trị trong vòng 4-6 tháng, 37,6% bệnh nhân nhập viện điều trị ngay trong vòng 3 tháng, vẫn còn 14,1% bệnh nhân để đến tháng thứ 10-12 mới tiến hành điều trị. Đặc biệt có 1 bệnh nhân để đến 24 tháng kể từ khi có triệu chứng mới bắt đầu quá trình điều trị.

### 3.1.3. Đặc điểm hình thái u trước điều trị qua thăm khám trực tràng

**Bảng 3.5. Đặc điểm của khối u qua thăm khám thực thể (n= 85)**

| <b>Đặc điểm khối u</b>           | <b>Số bệnh nhân</b> | <b>Tỷ lệ %</b> |
|----------------------------------|---------------------|----------------|
| <b>Sờ thấy u trực tràng</b>      | 85                  | 100,0          |
| <b>Vị trí u</b>                  |                     |                |
| Trung bình                       | 26                  | 30,6           |
| Thấp                             | 59                  | 69,4           |
| <b>Đặc điểm u (theo nội soi)</b> |                     |                |
| Sùi                              | 17                  | 20,0           |
| Loét                             | 2                   | 2,3            |
| Sùi loét                         | 65                  | 76,5           |
| Thâm nhiễm                       | 1                   | 1,2            |
| <b>Kích thước so với chu vi</b>  |                     |                |
| < 1/4 chu vi                     | 1                   | 1,2            |
| 1/4 - 1/2 chu vi                 | 1                   | 1,2            |
| 1/2 - 3/4 chu vi                 | 20                  | 23,5           |
| Toàn bộ                          | 63                  | 74,1           |
| <b>Tính chất</b>                 |                     |                |
| Di động hạn chế                  | 28                  | 32,9%          |
| Cố định                          | 57                  | 67,1%          |

#### **Nhận xét:**

Qua thăm khám thực thể 100% bệnh nhân đều sờ thấy u, trong đó: 69,4% bệnh nhân có khối u ở vị trí thấp, 30,6% khối u ở vị trí trung bình.

Kết quả nội soi cho thấy: Thể kết hợp sùi loét chiếm tỷ lệ cao nhất (76,5%), tiếp theo là thể sùi (20,0%), thể loét (2,3%), 1,2% u thể thâm nhiễm. 74,1% bệnh nhân có kích thước u chiếm toàn bộ chu vi lòng ruột, 23,5% có kích thước u chiếm từ  $\frac{1}{2}$  -  $\frac{3}{4}$  chu vi lòng ruột. 95,3% bệnh nhân có u cố định, 4,7% bệnh nhân có khối u di động hạn chế.

**Bảng 3.6. Đặc điểm và kích thước u trước điều trị (n=85)**

| Đặc điểm u<br>Kích thước u | Sùi       |             | Loét     |            | Sùi loét  |             | Thâm nhiễm |            | Tổng      |              |
|----------------------------|-----------|-------------|----------|------------|-----------|-------------|------------|------------|-----------|--------------|
|                            | n         | %           | n        | %          | n         | %           | n          | %          | n         | %            |
| <1/4 chu vi                | 0         | 0,0         | 0        | 0,0        | 1         | 1,2         | 0          | 0,0        | 1         | 1,2          |
| 1/4 - 1/2 chu vi           | 1         | 1,2         | 0        | 0,0        | 0         | 0,0         | 0          | 0,0        | 1         | 1,2          |
| 1/2 - 3/4 chu vi           | 2         | 2,4         | 0        | 0,0        | 18        | 21,2        | 0          | 0,0        | 20        | 23,5         |
| Toàn bộ                    | 14        | 16,5        | 2        | 2,4        | 46        | 54,1        | 1          | 1,2        | 63        | 74,1         |
| <b>Tổng</b>                | <b>17</b> | <b>20,0</b> | <b>2</b> | <b>2,4</b> | <b>65</b> | <b>76,5</b> | <b>1</b>   | <b>1,2</b> | <b>85</b> | <b>100,0</b> |

**Nhận xét:**

Bảng 3.6 cho thấy tỷ lệ u sùi loét và kích thước u lớn chiếm toàn bộ chu vi lòng ruột chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 54,1%. 21,2% bệnh nhân có u sùi loét, kích thước u chiếm từ  $\frac{1}{2}$  -  $\frac{3}{4}$  chu vi lòng ruột. Tiếp đến là u sùi có kích thước chiếm toàn bộ chu vi lòng ruột: 16,5%. Chỉ có duy nhất 1 bệnh nhân u thể thâm nhiễm có kích thước chiếm toàn bộ chu vi lòng ruột.

**Bảng 3.7. Giai đoạn bệnh của bệnh nhân trước điều trị theo T qua thăm khám thực thể (n=85)**

| Giai đoạn bệnh                      | Số bệnh nhân | Tỷ lệ %    |
|-------------------------------------|--------------|------------|
| Giai đoạn T3<br>(U di động hạn chế) | 28           | 32,9       |
| Giai đoạn T4<br>(U cố định)         | 57           | 67,1       |
| <b>Tổng</b>                         | <b>85</b>    | <b>100</b> |

**Nhận xét:** 67,1% số bệnh nhân tham gia nghiên cứu ở giai đoạn T4. 32,9% số bệnh nhân ở giai đoạn T3.

### 3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị

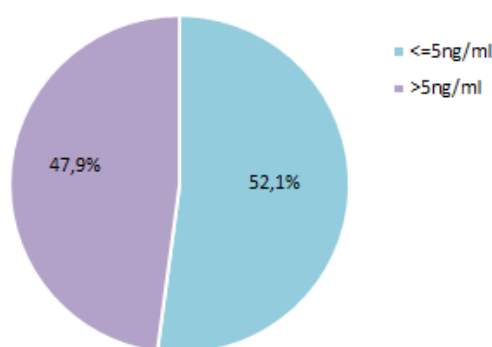
#### 3.1.4.1. Nội soi trực tràng

**Bảng 3.8. Hình thái u qua nội soi**

| Đặc điểm u   | Sùi | %    | Loét | %    | Sùi loét | %     | Thâm nhiễm | %    | Tổng | %     |
|--------------|-----|------|------|------|----------|-------|------------|------|------|-------|
| ¼-1/2 chu vi | 1   | 1,17 | 0    | 0    | 1        | 1,17  | 0          | 0    | 2    | 2,35  |
| ½-¾ chu vi   | 2   | 2,35 | 0    | 0    | 14       | 11,9  | 1          | 1,17 | 17   | 20,0  |
| >¾ chu vi    | 14  | 11,9 | 2    | 2,35 | 49       | 57,65 | 1          | 1,17 | 66   | 77,65 |
| <b>Tổng</b>  | 17  | 20,0 | 2    | 2,35 | 64       | 75,29 | 2          | 2,35 | 85   | 100   |

**Nhận xét:** Kết quả nội soi về hình thái và kích thước: 64 bệnh nhân có u thể sùi loét, trong đó 49 bệnh nhân có kích thước u chiếm trên ¾ chu vi lòng ruột, 14 bệnh nhân có kích thước u chiếm từ ½ – ¾ chu vi lòng ruột, thể sùi có 17 bệnh nhân, trong đó 14 bệnh nhân có kích thước u lớn hơn ¾ chu vi lòng ruột. Có 64 bệnh nhân có u thể kết hợp sùi loét và 66 bệnh nhân có kích thước u >¾ chu vi lòng ruột.

#### 3.1.4.2. Xét nghiệm CEA



**Biểu đồ 3.2. Kết quả xét nghiệm chỉ số CEA**

**Nhận xét:** Có tổng số 70/85 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm chất chỉ điểm CEA, trong đó 47,9% có nồng độ CEA > 5ng/ml và 52,1% có nồng độ CEA ≤ 5ng/ml.

### 3.1.4.3. MRI tiêu khung

**Bảng 3.9. Một số đặc điểm u theo MRI (n=31)**

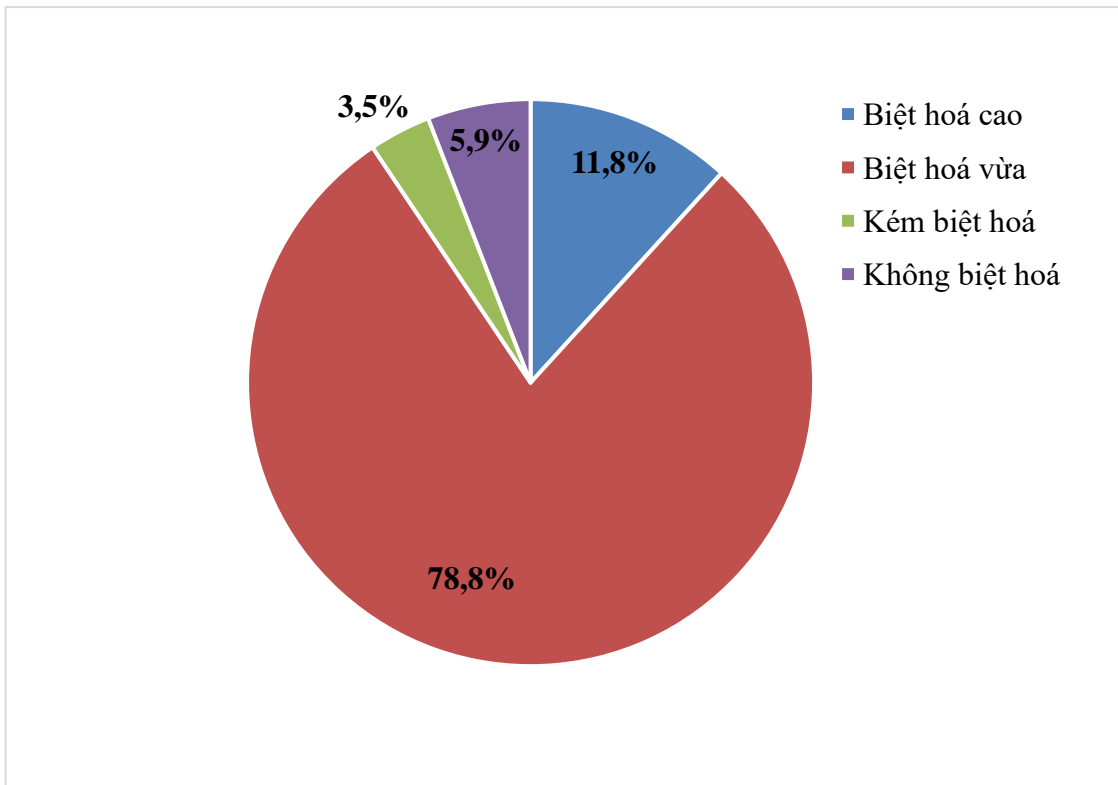
| <b>Đặc điểm u theo MRI</b>      | <b>Số bệnh nhân</b> | <b>Tỷ lệ (%)</b> |
|---------------------------------|---------------------|------------------|
| <b><i>Xâm lấn</i></b>           |                     |                  |
| Có                              | 30                  | 96,8             |
| Không                           | 1                   | 3,2              |
| <b><i>Tính chất xâm lấn</i></b> |                     |                  |
| Lớp dưới niêm mạc               | 0                   | 0,0              |
| Lớp cơ                          | 0                   | 0,0              |
| Lớp dưới thanh mạc              | 10                  | 32,3             |
| Cấu trúc, cơ quan khác          | 21                  | 67,7             |
| <b><i>Hình ảnh hạch</i></b>     |                     |                  |
| Có                              | 21                  | 67,7             |
| Không                           | 10                  | 32,3             |

#### ***Nhận xét:***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 31 trên tổng số 85 bệnh nhân làm MRI trước và sau điều trị. 96,8% bệnh nhân làm MRI u có xâm lấn. Trong đó hầu hết mức độ xâm lấn đến cấu trúc, cơ quan khác, 32,3% xâm lấn ở lớp dưới thanh mạc.

Có 21 trên tổng số 30 bệnh nhân có hình ảnh hạch di căn.

#### 3.1.4.4. Đặc điểm mô bệnh học



**Biểu đồ 3.3. Đặc điểm thể mô bệnh học**

#### **Nhận xét:**

Ung thư biểu mô tế bào biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 78,8%; Ung thư biểu mô tế bào biệt hóa cao 11,8%, ung thư biểu mô tế bào không biệt hoá là 5,9% và ung thư biểu mô tế bào kém biệt hoá là 3,5%.

### 3.2. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ CỦA PHƯƠNG PHÁP XẠ TRỊ GIA TỐC KẾT HỢP VỚI CAPECITABIN.

#### 3.2.1. Các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị

*Bảng 3.10. Các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị*

| Đặc điểm                            | Trước điều trị |      | Sau điều trị |       | p*               |
|-------------------------------------|----------------|------|--------------|-------|------------------|
|                                     | n              | %    | Số lượng     | Tỷ lệ |                  |
| <b><i>Triệu chứng cơ năng</i></b>   |                |      |              |       |                  |
| Rối loạn lưu thông ruột             | 74             | 87,1 | 41           | 48,2  | <b>0,001</b>     |
| Đi ngoài nhày máu                   | 81             | 95,3 | 0            | 0,0   | <b>&lt;0,001</b> |
| Ỉa lỏng                             | 59             | 69,4 | 56           | 65,9  | 0,422            |
| Thay đổi khuôn phân                 | 70             | 82,4 | 12           | 14,1  | <b>&lt;0,001</b> |
| Bán tắc ruột                        | 8              | 9,4  | 1            | 1,2   | <b>0,002</b>     |
| <b><i>Triệu chứng toàn thân</i></b> |                |      |              |       |                  |
| Thiếu máu                           | 20             | 23,5 | 14           | 16,5  | <b>&lt;0,001</b> |
| Gầy sút                             | 34             | 40,0 | 18           | 21,2  | <b>0,001</b>     |
| Suy nhược                           | 20             | 23,5 | 2            | 2,4   | 0,417            |

\* Sử dụng test Khi bình phương so sánh 2 tỷ lệ trước và sau điều trị.

#### ***Nhận xét:***

Các triệu chứng cơ năng đều giảm sau điều trị: Tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn lưu thông ruột trước điều trị là 87,1% giảm còn 48,2%; 95,4% bệnh nhân đi ngoài nhày máu trước điều trị, sau điều trị không còn bệnh nhân nào đi ngoài nhày máu. Ỉa lỏng giảm từ 69,4% xuống còn 65,9%; Khối ở bụng giảm từ 12,9% xuống còn 1,2%; Bán tắc ruột giảm từ 9,4% xuống còn 1,2%. Sử dụng test Khi<sup>2</sup> so sánh sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ trước và sau hóa xạ trị cho thấy các sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Các triệu chứng toàn thân giảm sau điều trị: thiếu máu giảm từ 25,3% xuống còn 16,5%; gầy sút giảm từ 40,0% xuống còn 21,2%. Sự khác biệt trước và sau là có ý nghĩa thống kê.

### 3.2.2. Đặc điểm u theo kết quả trước và sau điều trị

**Bảng 3.11. Đặc điểm u theo kết quả MRI trước và sau điều trị (n=31)**

| <b>Đặc điểm u theo MRI</b>      | <b>Trước điều trị (%)</b> | <b>Sau điều trị (%)</b> |
|---------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| <b><i>Kích thước U</i></b>      |                           |                         |
| <1/4 chu vi                     | 3,2                       | 21,4                    |
| 1/4-1/2 chu vi                  | 0,0                       | 60,7                    |
| 1/2-3/4 chu vi                  | 12,9                      | 3,6                     |
| >3/4 chu vi                     | 83,9                      | 14,3                    |
| <b><i>Tính chất xâm lấn</i></b> |                           |                         |
| Lớp cơ                          | 0,0                       | 60,7                    |
| Lớp dưới thanh mạc              | 32,3                      | 32,1                    |
| Cấu trúc, cơ quan khác          | 67,7                      | 7,2                     |
| <b><i>Hình ảnh hạch</i></b>     |                           |                         |
| Có                              | 67,7                      | 28,6                    |
| Không                           | 32,3                      | 71,4                    |

#### ***Nhận xét:***

Kích thước u: Trước điều trị, hầu hết bệnh nhân có kích thước u lớn >3/4 chu vi lòng ruột: 83,9%. Sau điều trị, tỷ lệ này giảm xuống còn 14,3%. Tỷ lệ bệnh nhân có kích thước u 1/2-3/4 chu vi lòng ruột trước điều trị cũng giảm xuống từ 12,9% xuống còn 3,6% sau điều trị. Tính chất xâm lấn: Trước điều trị 67,7% bệnh nhân có u xâm lấn cấu trúc, cơ quan khác, tỷ lệ sau điều trị chỉ còn 7,2%. Các u xâm lấn cơ quan khác trước điều trị chuyển thành xâm lấn ở lớp cơ chiếm 60,7% sau điều trị. Hạch: Tỷ lệ bệnh nhân có hạch giảm từ 67,7% trước điều trị xuống còn 28,6% sau điều trị. Sau điều trị không còn bệnh nhân nào xuất hiện di căn.



**Bảng 3.12. Đặc điểm nội soi u trước và sau điều trị.**

| Đặc điểm                          |                | Trước điều trị |         | Sau điều trị |         | P               |
|-----------------------------------|----------------|----------------|---------|--------------|---------|-----------------|
|                                   |                | Số lượng       | Tỷ lệ % | Số lượng     | Tỷ lệ % |                 |
| Có U trực tràng                   |                | 85             | 100,0   | 83           | 95,4    | 0,866**         |
| Vị trí                            | Trung bình     | 25             | 30,1    | 26           | 31,3    | 0,875*          |
| U                                 | Thấp           | 58             | 69,9    | 57           | 68,7    | 0,875*          |
| Đặc<br>điểm<br>U                  | Sùi            | 16             | 19,3    | 1            | 1,2     | <b>0,0001**</b> |
|                                   | Loét           | 27             | 32,5    | 2            | 2,4     | <b>0,0001**</b> |
|                                   | Sùi loét       | 63             | 75,9    | 5            | 6,0     | <b>0,0001**</b> |
|                                   | Thâm nhiễm     | 2              | 2,4     | 50           | 60,2    | <b>0,0001**</b> |
| Kích<br>thước<br>so với<br>chu vi | <1/4 chu vi    | 1              | 1,2     | 19           | 22,9    | <b>0,0001**</b> |
|                                   | 1/4-1/2 chu vi | 2              | 2,4     | 41           | 49,4    | <b>0,0001**</b> |
|                                   | 1/2-3/4 chu vi | 18             | 21,7    | 7            | 8,4     | <b>0,017*</b>   |
|                                   | >3/4 chu vi    | 62             | 74,7    | 16           | 19,3    | <b>0,0001*</b>  |

\* Sử dụng test Khi bình phương so sánh 2 tỷ lệ trước và sau điều trị.

\*\* Sử dụng Fisher exact test với tần số mong đợi <5

### **Nhận xét:**

Trước điều trị 85 bệnh nhân đều soi thấy u. Sau điều trị có 2 bệnh nhân không còn soi thấy u. Về hình thái u: Thể sùi giảm từ 19,3% trước hóa trị xuống còn 1,2%. Thể loét và thể sùi loét cũng giảm sau hóa xạ trị lần lượt là 32,5% và 75,9% trước can thiệp xuống còn 2,4% và 6,0% sau điều trị. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Về kích thước u: Tỷ lệ bệnh nhân có kích thước u >3/4 chu vi giảm từ 74,7% xuống chỉ còn 19,3% sau điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân có kích thước u chiếm 1/2 đến 3/4 chu vi lòng ruột cũng giảm từ 21,7% xuống còn 8,4% sau hóa xạ trị. Những sự khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.13. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị**

| <b>Đánh giá đáp ứng</b> | <b>Số bệnh nhân</b> | <b>Tỷ lệ (%)</b> |
|-------------------------|---------------------|------------------|
| Đáp ứng hoàn toàn       | 3                   | 3,5              |
| Đáp ứng một phần        | 69                  | 81,2             |
| Không đáp ứng           | 13                  | 15,3             |

**Nhận xét:**

Có 84,7% bệnh nhân có đáp ứng với điều trị trong đó 3,5% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 81,2% bệnh nhân đáp ứng một phần và 15,3% không đáp ứng.

**3.2.3. Tỷ lệ các phương pháp phẫu thuật****Bảng 3.14. Tỷ lệ các phương pháp phẫu thuật (n=85)**

| <b>Phương pháp phẫu thuật</b>        | <b>Số bệnh nhân</b> | <b>Tỷ lệ %</b> |
|--------------------------------------|---------------------|----------------|
| Phẫu thuật triệt căn bảo tồn cơ thắt | 19                  | 22,4           |
| Phẫu thuật triệt căn phá hủy cơ thắt | 53                  | 62,4           |
| Phẫu thuật triệu chứng               | 13                  | 15,2           |
| <b>Tổng</b>                          | <b>85</b>           | <b>100</b>     |

**Nhận xét:**

Trong số 85 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, sau khi hóa xạ trị có 19 bệnh nhân phẫu thuật triệt căn bảo tồn cơ thắt chiếm 22,4%, 53 bệnh nhân phẫu thuật triệt căn phá hủy cơ thắt chiếm 62,4% và 13 bệnh nhân phẫu thuật triệu chứng chiếm 15,2%.

**Bảng 3.15. Tỷ lệ bệnh nhân làm hậu môn nhân tạo trước điều trị được phẫu thuật triệt căn (n=5)**

| <b>Làm hậu môn nhân tạo trước điều trị</b> |          |            |
|--|----------|------------|
| <b>Phương pháp phẫu thuật</b>              | <b>n</b> | <b>%</b>   |
| Triệt căn bảo tồn cơ thắt                  | 1        | 20,0       |
| Triệt căn phá hủy cơ thắt                  | 4        | 80,0       |
| Phẫu thuật triệu chứng                     | 0        | 0,0        |
| <b>Tổng</b>                                | <b>5</b> | <b>100</b> |

**Nhận xét:**

Trước điều trị có 5 bệnh nhân phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo, sau khi điều trị tất cả các bệnh nhân này đều được phẫu thuật triệt căn trong đó có 1 bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn.

**3.2.4. Liên quan đáp ứng điều trị và mô học khối U**

**Bảng 3.16. Tỷ lệ đáp ứng theo mô bệnh học (n=85)**

| <b>Đặc điểm</b>          |          | <b>Biệt hoá cao</b> | <b>Biệt hoá vừa</b> | <b>Kém biệt hoá</b> | <b>Không biệt hoá</b> |
|--------------------------|----------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| <b>Đáp ứng hoàn toàn</b> | <b>n</b> | 0                   | 3                   | 0                   | 0                     |
|                          | <b>%</b> | 0,0                 | 4,8                 | 0,0                 | 0,0                   |
| <b>Đáp ứng một phần</b>  | <b>n</b> | 5                   | 56                  | 3                   | 5                     |
|                          | <b>%</b> | 45,5                | 90,4                | 43                  | 100,0                 |
| <b>Không đáp ứng</b>     | <b>n</b> | 6                   | 3                   | 4                   | 0                     |
|                          | <b>%</b> | 55,5                | 4,8                 | 57                  | 0,0                   |
| <b>Tổng</b>              | <b>n</b> | <b>11</b>           | <b>62</b>           | <b>7</b>            | <b>5</b>              |
|                          | <b>%</b> | <b>12,9</b>         | <b>72,9</b>         | <b>8,3</b>          | <b>5,9</b>            |

**Nhận xét:**

Nhóm mô bệnh học biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ đáp ứng cao nhất 69,4%. Có 6 bệnh nhân có mô bệnh học biệt hóa cao không đáp ứng với điều trị.

### 3.2.5. Thay đổi chất chỉ điểm trước và sau điều trị

**Bảng 3.17. Thay đổi chất chỉ điểm CEA, CA-19, AFP trước và sau hóa, xạ trị**

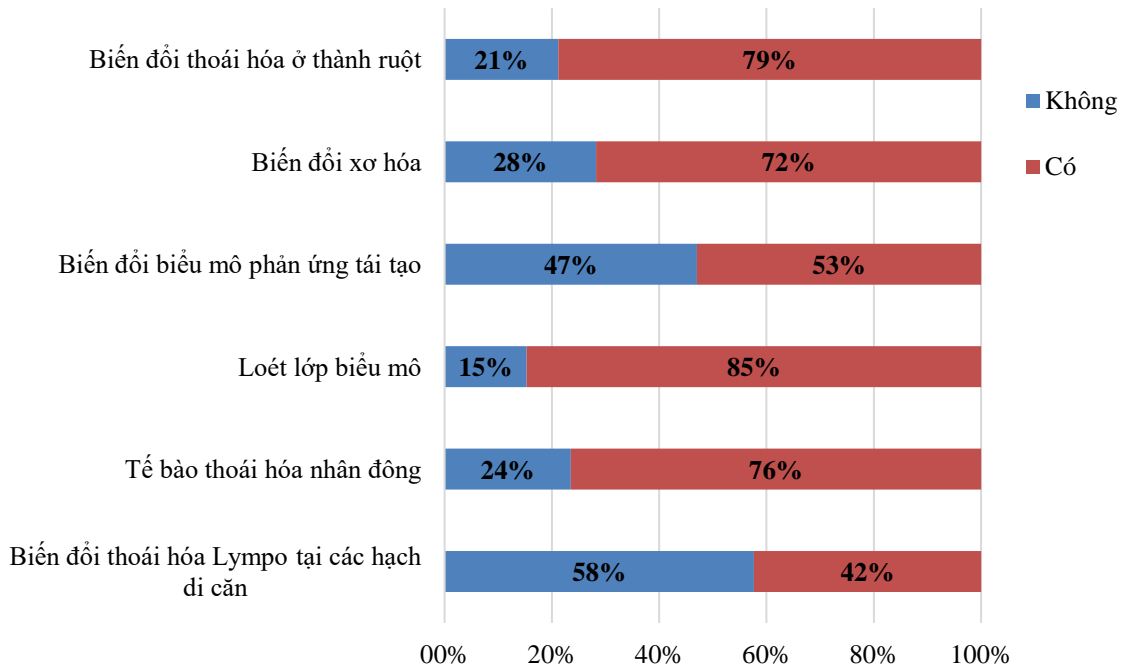
| Các chỉ số       | Số lượng | Trước điều trị | Sau điều trị | p              |
|------------------|----------|----------------|--------------|----------------|
| CEA (mmol/l)     | 70       | 10,9 ± 17,82   | 4,1 ± 5,68   | <b>0,0001*</b> |
| CA 19-9 (mmol/l) | 12       | 28,5 ± 49,70   | 14,9 ± 18,96 | 0,906*         |
| AFP (mmol/l)     | 34       | 6,5 ± 5,19     | 5,8 ± 4,71   | 0,6927*        |

\* Sử dụng test Wilcoxon so sánh 2 giá trị trung bình ghép cặp đối với phân bố không chuẩn.

#### **Nhận xét:**

Có 70 trong tổng số 85 bệnh nhân có làm xét nghiệm chất chỉ điểm CEA, chỉ số CEA giảm từ 10,9 ± 17,82 mmol/l trước điều trị xuống còn 4,1 ± 5,68 mmol/l sau điều trị. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Các chỉ số CA19-9 và AFP cũng giảm so với thời điểm trước điều trị tuy nhiên sự khác biệt của các chỉ số này trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê.

### 3.2.6. Sự thoái hoá tế bào sau điều trị

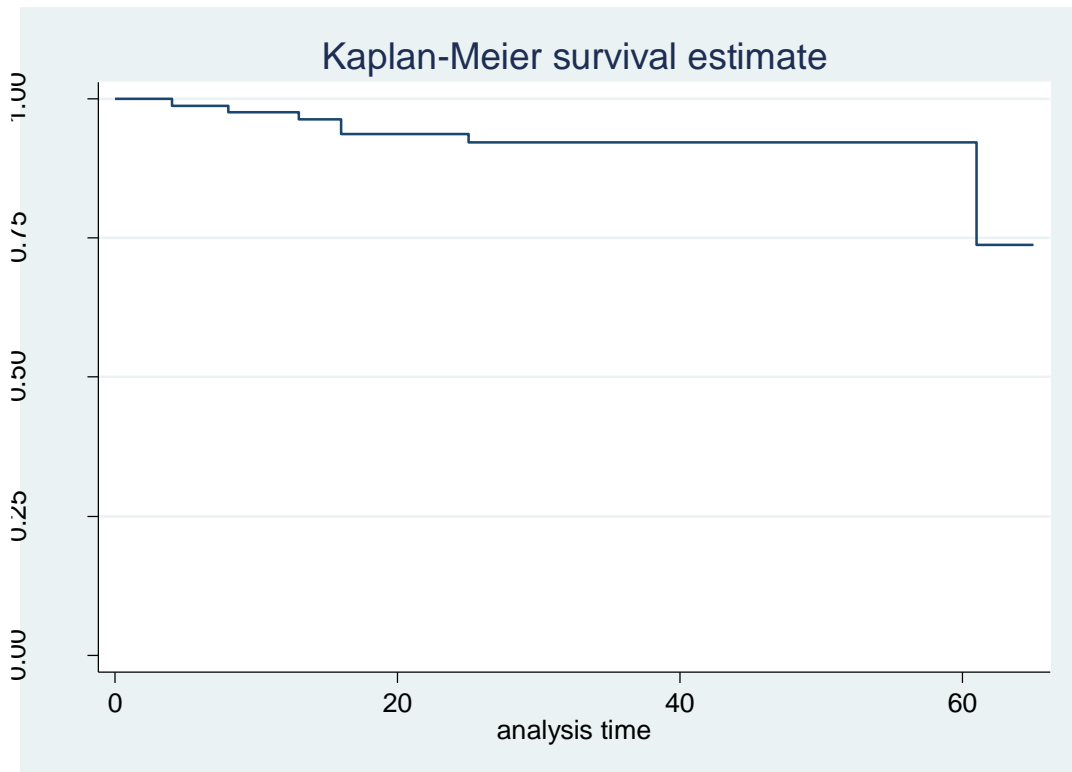


**Biểu đồ 3.4: Đánh giá đáp ứng mô bệnh học**

#### **Nhận xét:**

Sau điều trị có 84,7% bệnh nhân có loét lớp biểu mô; 78,8% có biến đổi thoái hóa ở thành ruột; 76,5% bệnh nhân có tế bào thoái hóa nhân đông; 71,8% bệnh nhân có biến đổi xơ hóa; 52,9% bệnh nhân có biến đổi biểu mô phản ứng tại tạo; 42,4% biến đổi thoái hóa Lympo tại các hạch di căn

### 3.2.7. Thời gian sống thêm toàn bộ

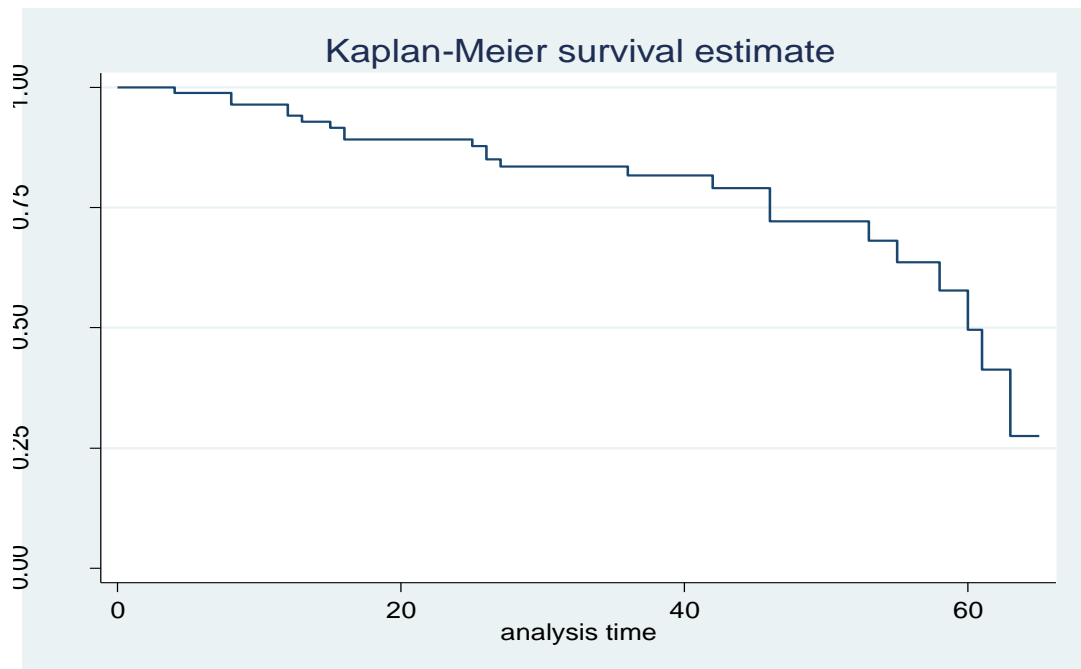


***Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ trong 5 năm***

***Nhận xét:***

Trong vòng 5 năm đầu khi kết thúc điều trị, có 16 trường hợp tử vong, thời gian sống thêm toàn bộ trong 5 năm đạt 81,2%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $59,9 \pm 1,72$  tháng. Đồ thị dốc khoảng từ tháng thứ 4 đến tháng thứ 16 cho thấy bệnh nhân sống sót qua tháng thứ 16 sẽ có xác suất sống thêm trong 5 năm cao hơn.

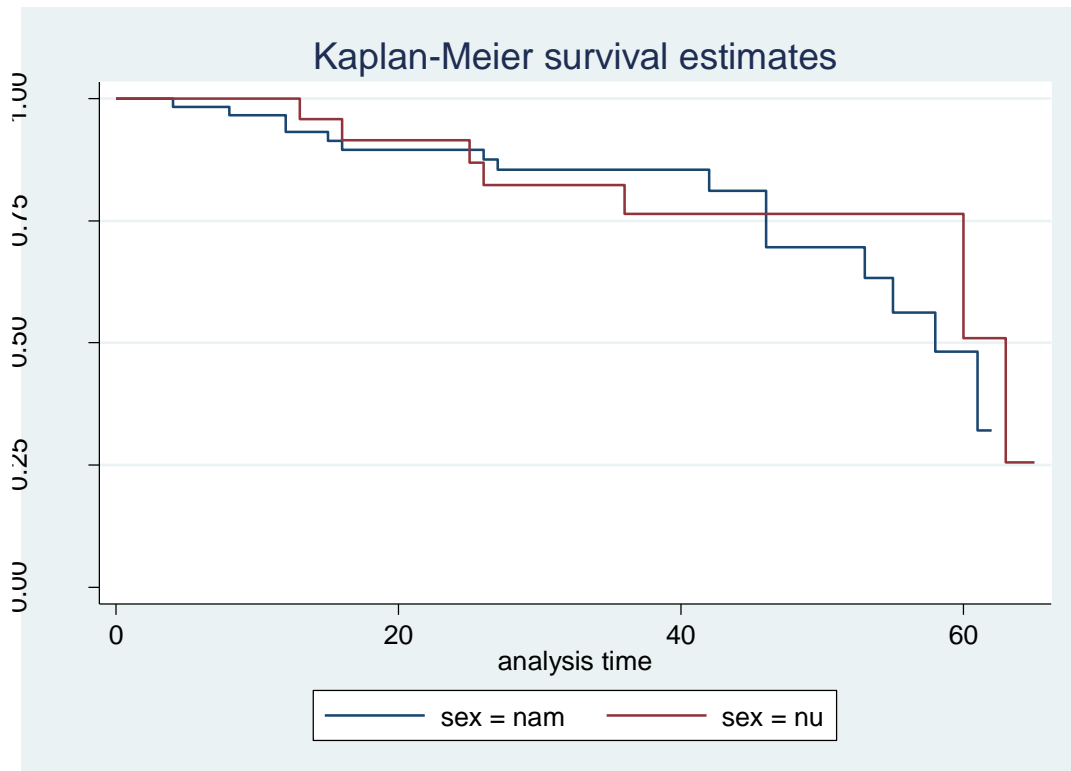
### 3.2.8. Thời gian sống thêm không bệnh



**Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm không bệnh**

**Nhận xét:**

Có tổng số 22 bệnh nhân xuất hiện: Tái phát, di căn và tử vong trong vòng 5 năm sau điều trị. Tỷ lệ sống thêm không bệnh trong 5 năm đạt 74,1%. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là  $52,3 \pm 2,14$  tháng. Đồ thị dốc khoảng từ tháng thứ 46 cho thấy nhiều bệnh nhân xuất hiện: tái phát, di căn và tử vong từ tháng thứ 46 sau điều trị.



**Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm không bệnh theo giới**

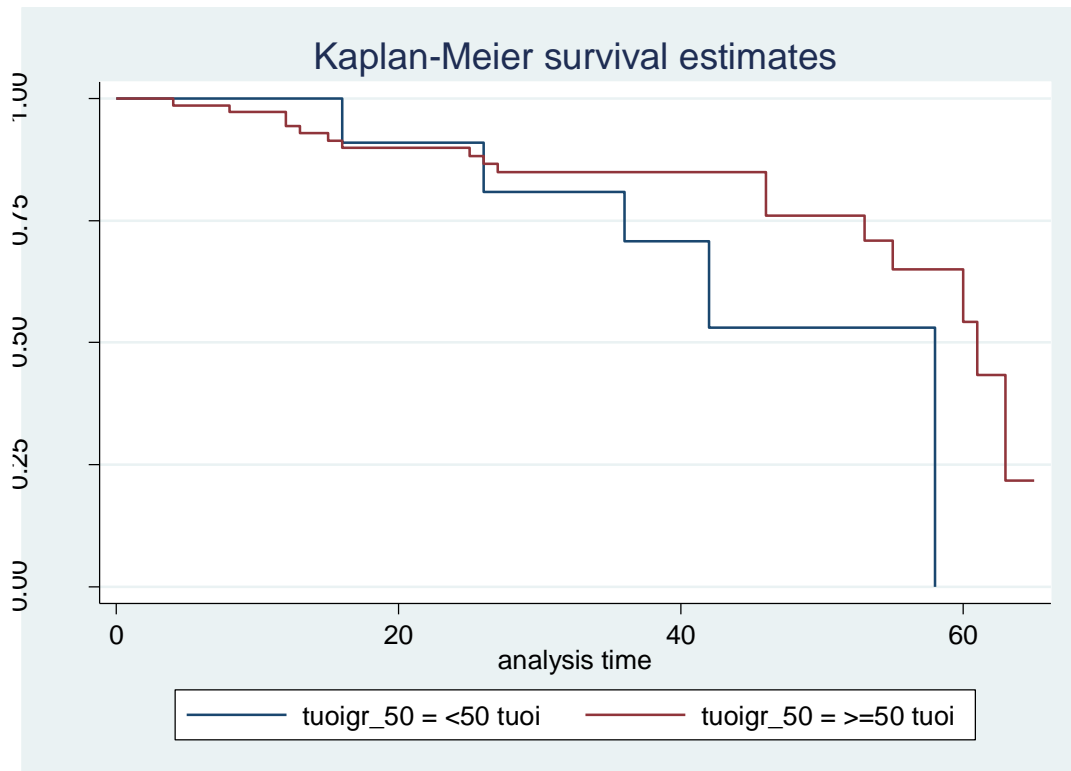
**Bảng 3.18. Sống thêm không bệnh trong 5 năm theo giới**

|   | Nam        | Nữ          |
|---|------------|-------------|
| Tỷ lệ sống thêm không bệnh trong 5 năm (%)        | 75,0%      | 72,0%       |
| Thời gian sống thêm không bệnh trung bình (tháng) | 51,0± 2,44 | 53,6 ± 3,72 |
| p=0,68  |            |             |

**Nhận xét:**

Tỷ lệ nam giới sống thêm không bệnh trong 5 năm là 75%, cao hơn với nữ giới (72%). Tuy nhiên thời gian sống thêm không bệnh trung bình của nữ cao hơn so với nam giới, lần lượt là 53,6 ± 3,72 tháng so với 51,0± 2,44 tháng. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p=0,68.





**Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên đều cao hơn so nhóm bệnh nhân dưới 50 tuổi tại bất kì thời điểm nào trong vòng 5 năm sau điều trị.

**Bảng 3.19. Thời gian sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi**

|   | < 50 tuổi   | ≥ 50 tuổi   |
|---|-------------|-------------|
| Tỷ lệ sống thêm không bệnh trong 5 năm (%)        | 58,3%       | 76,7%       |
| Thời gian sống thêm không bệnh trung bình (tháng) | 46,0 ± 5,37 | 53,4 ± 2,30 |
| p=0,132   |             |             |

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên có tỷ lệ sống thêm không bệnh trong 5 năm cao hơn nhóm bệnh nhân dưới 50 tuổi, lần lượt là 76,7% so với 58,3%. Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm từ 50 tuổi trở lên là 53,4 ± 2,30 tháng, cao hơn nhóm dưới 50 tuổi là 46,0 ± 5,37. Kiểm định Log rank cho thấy sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p=0,132.

### 3.3. MÔ TẢ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA XẠ TRỊ GIA TỐC KẾT HỢP VỚI CAPECITABIN

#### 3.3.1. Tác dụng không mong muốn lên hệ tiêu hóa

*Bảng 3.20. Tác dụng không mong muốn lên hệ tiêu hóa*

| Biến chứng sớm sau hóa trị | Độ 0 |      | Độ 1 |      |
|----------------------------|------|------|------|------|
|                            | n    | %    | n    | %    |
| Buồn nôn                   | 53   | 62,4 | 32   | 37,6 |
| Nôn                        | 78   | 91,8 | 7    | 8,2  |
| Tiêu chảy                  | 16   | 18,8 | 69   | 81,2 |
| Đau bụng                   | 34   | 40,0 | 51   | 60,0 |

**Nhận xét:** Sau điều trị 37,6% bệnh nhân thấy buồn nôn độ 1; 8,2% bệnh nhân có triệu chứng nôn ở mức độ nhẹ. 81,2% bệnh nhân bị tiêu chảy mức độ nhẹ; 60% bệnh nhân cảm thấy đau bụng ở mức độ 1.

#### 3.3.2. Tác dụng không mong muốn lên huyết học

*Bảng 3.21. Các chỉ số huyết học trước và sau hóa trị*

| Các chỉ số                | Số lượng | Trước điều trị     | Sau điều trị      | p              |
|---------------------------|----------|--------------------|-------------------|----------------|
| Hồng cầu ( $10^3/l$ )     | 75       | $4,5 \pm 0,69$     | $4,3 \pm 0,45$    | <b>0,0002*</b> |
| Huyết sắc tố (g/l)        | 75       | $129,3 \pm 17,3$   | $128,8 \pm 14,9$  | 0,09*          |
| Bạch cầu ( $10^9/l$ )     | 75       | $7,6 \pm 2,45$     | $5,9 \pm 1,84$    | <b>0,0001*</b> |
| Bạch cầu hạt ( $10^9/l$ ) | 72       | $14,2 \pm 55,34$   | $8,0 \pm 35,65$   | <b>0,0001*</b> |
| Tiểu cầu ( $10^9/l$ )     | 75       | $268,5 \pm 108,08$ | $247,5 \pm 82,01$ | <b>0,0219*</b> |

\* Sử dụng test Wilcoxon so sánh 2 giá trị trung bình ghép cặp đối với phân bố không chuẩn.

**Nhận xét:** Các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu đều giảm so với trước điều trị: Hồng cầu từ  $4,5 \pm 0,69 \times 10^3/l$  giảm xuống còn  $4,3 \pm 0,45$  ( $10^3/l$ ); Tế bào bạch cầu giảm từ  $7,6 \pm 2,45$  ( $10^9/l$ ) xuống còn  $5,9 \pm 1,84$  ( $10^9/l$ );

Bạch cầu hạt giảm từ  $14,2 \pm 55,34$  ( $10^9/l$ ) xuống còn  $8,0 \pm 35,65$  ( $10^9/l$ ); Tiểu cầu giảm từ  $268,5 \pm 108,08$  ( $10^9/l$ ) xuống còn  $247,5 \pm 82,01$  ( $10^9/l$ ). Khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Huyết sắc tố giảm  $128,8 \pm 14,9$  (g/l) so với trước điều trị là  $129,3 \pm 17,3$  nhưng không có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.22. Các chỉ số huyết học trước và sau hóa trị**

| Các chỉ số                                |      | Trước điều trị  |              | Sau điều trị    |              | p              |
|---|------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|----------------|
|   |      | Số lượng<br>(n) | Tỷ lệ<br>(%) | Số lượng<br>(n) | Tỷ lệ<br>(%) |                |
| <b>Huyết sắc tố (g/l)</b>                 | Độ 0 | 59              | 78,7         | 59              | 78,7         | 0,5*           |
|   | Độ 1 | 12              | 16,0         | 13              | 17,3         | 0,47*          |
|   | Độ 2 | 3               | 4,0          | 3               | 4,0          | 0,5**          |
|   | Độ 3 | 1               | 1,3          | 0               | 0,0          | 0,165**        |
| <b>Bạch cầu (<math>10^9/l</math>)</b>     | Độ 0 | 72              | 96,0         | 69              | 92,0         | 0,1**          |
|   | Độ 1 | 2               | 2,7          | 4               | 5,3          | 0,16**         |
|   | Độ 2 | 1               | 1,3          | 2               | 2,7          | 0,23**         |
| <b>Bạch cầu hạt (<math>10^9/l</math>)</b> | Độ 0 | 71              | 98,6         | 66              | 91,7         | <b>0,017**</b> |
|   | Độ 1 | 1               | 1,4          | 5               | 6,9          | <b>0,033**</b> |
|   | Độ 2 | 0               | 0,0          | 1               | 1,4          | 0,156**        |
| <b>Tiểu cầu (<math>10^9/l</math>)</b>     | Độ 0 | 75              | 98,7         | 70              | 93,3         | <b>0,03*</b>   |
|   | Độ 1 | 0               | 0,0          | 5               | 6,7          | <b>0,01**</b>  |
|   | Độ 2 | 1               | 1,3          | 1               | 1,3          | 0,5**          |

\* Sử dụng test Khi bình phương so sánh 2 tỷ lệ trước và sau điều trị.

\*\* Sử dụng Fisher exact test với tần số mong đợi  $< 5$

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân có bạch cầu hạt bình thường trước điều trị giảm xuống chút ít so với sau điều trị: 98,6% so với 91,7%. Tỷ lệ bệnh nhân có bạch cầu hạt độ 1 tăng nhẹ điều trị. Chỉ số tiểu cầu: Có 6,7% bệnh nhân từ độ 0 chuyển thành độ 1 sau điều trị chứng tỏ liệu pháp điều trị này không để lại hậu quả quá nặng nề trên hệ huyết học.

### 3.3.3. Tác dụng không mong muốn lên gan

**Bảng 3.23. Tác dụng không mong muốn lên gan**

| Các chỉ số   | Số bệnh nhân | Trước điều trị | Sau điều trị | p       |
|--------------|--------------|----------------|--------------|---------|
| GOT (mmol/l) | 70           | 21,9 ± 9,35    | 23,2 ± 12,18 | 0,9392* |
| GPT(mmol/l)  | 71           | 19,3 ± 11,02   | 18,9 ± 11,43 | 0,5993* |

\* Sử dụng test Wilcoxon so sánh 2 giá trị trung bình ghép cặp đối với phân bố không chuẩn.

**Nhận xét:** Chỉ số GOT trung bình tăng từ 21,9 ± 9,35 mmol/l trước điều trị lên 23,2 ± 12,18 mmol/l sau điều trị. Chỉ số GPT trung bình giảm xuống trước và sau điều trị, lần lượt là 19,3 ± 11,02 và 18,9 ± 11,43. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$

### 3.3.4. Tác dụng không mong muốn lên hệ tiết niệu

**Bảng 3.24. Tác dụng không mong muốn lên hệ tiết niệu**

| Biến chứng sớm sau hóa trị | Độ 0 |       | Độ 1 |      |
|----------------------------|------|-------|------|------|
|                            | n    | %     | n    | %    |
| Tiểu tiện buốt             | 82   | 96,5% | 3    | 3,5% |

**Nhận xét:** Sau điều trị chỉ có 3 bệnh nhân xuất hiện triệu chứng tiểu tiện buốt ở mức độ 1, chiếm 3,5%.

**Bảng 3.25. Chỉ số xét đánh giá chức năng thận**

| Các chỉ số         | Số lượng | Trước điều trị | Sau điều trị | p     |
|--------------------|----------|----------------|--------------|-------|
| Creatinin (mmol/l) | 71       | 74,5 ± 25,83   | 76,9 ± 20,47 | 0,62* |

\* Sử dụng test Wilcoxon so sánh 2 giá trị trung bình ghép cặp đối với phân bố không chuẩn.

**Nhận xét:** Chỉ số Creatinin trung bình tăng lên từ 74,5 ± 25,83 mmol/l trước điều trị lên 76,9 ± 20,47 mmol/l. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.3.5. Tác dụng không mong muốn khác

**Bảng 3.26. Tác dụng không mong muốn khác**

| Biến chứng sớm sau<br>hóa trị | Độ 0 |      | Độ 1 |      | Độ 2 |     |
|-------------------------------|------|------|------|------|------|-----|
|                               | n    | %    | n    | %    | n    | %   |
| Đau rát tầng sinh môn         | 1    | 1,2  | 79   | 92,9 | 5    | 5,9 |
| Loét da vùng tia              | 18   | 21,2 | 62   | 72,9 | 5    | 5,9 |

**Nhận xét:**

- Tác dụng nặng nề nhất của phương pháp xạ trị gia tốc là loét da vùng được chiếu tia. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì có đến 72,9% bệnh nhân bị loét da vùng tia độ 1 và 5,9% độ 2.
- 92,9% bệnh nhân đau rát tầng sinh môn độ 1; 3% đau rát độ 2.

### 3.3.6. Các biến chứng muộn sau xạ trị gia tốc kết hợp với Capecitabine

**Bảng 3.27. Biến chứng muộn**

| Biến chứng muộn<br>sau hóa xạ trị | Độ 0 |      | Độ 1 |      |
|-----------------------------------|------|------|------|------|
|                                   | n    | %    | n    | %    |
| Hội chứng bàn tay chân            | 80   | 94,1 | 5    | 5,9  |
| Viêm miệng                        | 82   | 96,5 | 3    | 3,5  |
| Viêm niêm mạc ống hậu môn         | 62   | 72,9 | 23   | 27,1 |
| Loét hậu môn - Trục tràng         | 81   | 95,3 | 4    | 4,7  |
| Viêm ruột non                     | 55   | 64,7 | 30   | 35,3 |

**Nhận xét:** Các biến chứng muộn toàn thân và trên hệ tiêu hóa sau xạ trị gia tốc kết hợp với Capecitabine cũng ở mức độ nhẹ. Các biến chứng phổ biến nhất lần lượt là: 35,3% bệnh nhân bị viêm ruột non độ 1; 27,1% viêm niêm mạc ống hậu môn độ 1; 5,9% bệnh nhân có hội chứng bàn tay chân độ 1; 4,7% bệnh nhân loét hậu môn – trục tràng; 3,5% viêm miệng độ 1.

## CHƯƠNG 4.

### BÀN LUẬN

#### 4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

##### 4.1.1. Tuổi và giới

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu tuổi trung bình:  $57,5 \pm 10,4$  tuổi; Tuổi thấp nhất 27; Tuổi cao nhất 79. Đa số các bệnh nhân trên 40 tuổi (92,0%). Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ. Về giới tính, ở nam (70,1%) cao hơn gấp 2 lần so với nữ (34,5%). Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. Bệnh ung thư trực tràng chủ yếu gặp ở những người trên 40 tuổi và nam mắc nhiều hơn nữ.

Tác giả Võ Văn Xuân (2012) khi nghiên cứu trên 56 BN UT TT được xạ trị gia tốc tăng phân liều trước mổ cho thấy tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh có tuổi trên 40 tuổi là 96,4%, tuổi trung bình 60,7; Tỷ lệ nam/nữ: 1,33/1<sup>50</sup>. Tác giả Phạm Cẩm Phương khi nghiên cứu trên 87 bệnh nhân ung thư trực tràng trung bình, thấp được điều trị hóa + tia xạ trước mổ tại Bệnh viện K cho thấy đa số các bệnh nhân trên 40 tuổi (92,0%). Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ; Tỷ lệ nam/nữ: 1,3/1<sup>46</sup>. Tác giả Joshua D.I Ellenhorn (2006) nghiên cứu cho thấy bệnh gặp chủ yếu ở người trên 40 tuổi, nam gặp nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ: 1,7/1<sup>51</sup>. Theo tác giả Thomas J. George (2010); bệnh gặp chủ yếu ở người trên 50 tuổi, nam gặp nhiều hơn nữ<sup>38</sup>.

##### 4.1.2. Lý do vào viện

Bệnh nhân UT TT thường đến bệnh viện thăm khám khi có các triệu chứng bất thường, gây khó chịu và ảnh hưởng đến cuộc sống. Trong nghiên cứu này, 95,4% số BN đến khám và điều trị bệnh UT TT là do đại tiện phân nhầy máu, các trường hợp còn lại là do rối loạn lưu thông ruột 87,4%, thay đổi khuôn phân 82,8%...

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác: Theo nghiên cứu của tác giả Phạm Cẩm Phương 90,9% số BN đến khám và điều trị bệnh UTTT là do đại tiện phân nhày máu <sup>46</sup>. Theo Hoàng Minh Thắng ghi nhận, lý do vào viện chủ yếu là đại tiện phân nhày máu chiếm 83% <sup>52</sup>.

#### **4.1.3. Thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện**

Thời gian từ lúc bắt đầu xuất hiện triệu chứng nghi ngờ đến khi nhập viện trung bình là  $5,8 \pm 4,0$  tháng. 41,4% bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ đã nhập viện điều trị trong vòng 4-6 tháng, 36,8% bệnh nhân nhập viện điều trị ngay trong vòng 3 tháng điều này chứng tỏ trình độ dân trí ngày càng tiến bộ, bệnh nhân đến khám bệnh tại các cơ sở y tế sớm. Bên cạnh đó vẫn còn 16,1% bệnh nhân đến tháng thứ 10-12 mới tiến hành điều trị. Đặc biệt có 1 bệnh nhân đến 24 tháng từ khi có triệu chứng mới bắt đầu quá trình điều trị chứng tỏ còn tồn tại một bộ phận người dân nhận thức về sức khỏe và bệnh tật thấp.

Hiện nay với sự hiểu biết và quan tâm về bệnh tật cũng như có sự trợ giúp của nhiều phương tiện truyền thông giáo dục sức khỏe nên đa số các BN đến khám bệnh ngay sau khi có các triệu chứng bất thường và các thầy thuốc ở tuyến trước ngày càng có ý thức hơn trong việc thăm khám trực tràng khi có bệnh nhân đến khám bệnh với lý do đại tiện phân nhày máu. Theo Võ Văn Xuân, thời gian phát hiện bệnh  $\leq 3$  tháng là 48,2% <sup>50</sup>. Theo Phạm Cẩm Phương, 78,1% BN đến khám bệnh sau khi có triệu chứng đầu tiên  $\leq 6$  tháng trong đó 49,4% số BN đến khám bệnh trong 3 tháng đầu tiên khi có các triệu chứng bất thường <sup>46</sup>.

#### **4.1.4. Phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo trên u trước điều trị**

Trong một số trường hợp bệnh nhân vào viện trong tình trạng khối U lớn gây bán tắc ruột có chỉ định phẫu thuật. Những trường hợp này phẫu thuật triệt căn không khả thi vì khối U lớn đã xâm lấn các cơ quan xung quanh nên các phẫu thuật viên đã tiến hành làm hậu môn nhân tạo trên u. Trong nghiên

cứu của chúng tôi có 5 bệnh nhân được phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo trước điều trị. Những bệnh nhân này được điều trị HXT sau đó đánh giá đáp ứng và tiến hành phẫu thuật lần 2. Trong số bệnh nhân này có 20% được phẫu thuật triệt căn bảo tồn cơ thắt và 80% được phẫu thuật triệt căn phá hủy cơ thắt. Nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương cũng cho kết quả tương tự. Trong số 10 bệnh nhân Phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo trước điều trị có 6 bệnh nhân (60%) đã phẫu thuật cắt bỏ được khối u <sup>46</sup>, đây là một trong những yếu tố cho thấy sự thành công của phương pháp điều trị HXT trước mổ nhằm thu nhỏ kích thước u giúp cho phẫu thuật dễ dàng hơn.

#### **4.1.5. Đặc điểm mô bệnh học trước điều trị**

Trong nghiên cứu này có 100% BN có mô bệnh học là UTBM tuyến trong đó chủ yếu là UTBM tuyến biệt hóa vừa (77,0%), Nghiên cứu cho kết quả phù hợp với các tác giả khác trong và ngoài nước. Tác giả Võ Văn Xuân (2012) nghiên cứu thấy rằng: UTBM tuyến chiếm tỷ lệ 83,9% <sup>50</sup>. Nghiên cứu của tác giả Phạm Cẩm Phương cho thấy UTBM tuyến chiếm tỷ lệ 89,6% <sup>46</sup>. Theo nghiên cứu của tác giả Phạm Quốc Đạt (2002), UTBM tuyến chiếm tỷ lệ 87,5% <sup>39</sup>.

## **4.2. ĐÁP ỨNG SAU ĐIỀU TRỊ**

### **4.2.1. Đáp ứng cơ năng sau điều trị:**

Trước điều trị các triệu chứng cơ năng 10% bệnh nhân có trên 7 triệu chứng; 66,7% bệnh nhân có từ 4-6 triệu chứng. Sau điều trị chỉ có 14,9% bệnh nhân có 4-6 triệu chứng và có 85,1% bệnh nhân có từ 3 triệu chứng trở xuống. Hầu hết các triệu chứng cơ năng đều giảm sau điều trị: Tỷ lệ bệnh nhân rối loạn lưu thông ruột trước điều trị là 87,4% giảm xuống còn 49,4%; đi ngoài nhày máu giảm từ 95,4% xuống còn 1,1%; Ía lỏng giảm từ 70,1% xuống còn 65,5%; khối ở bụng giảm từ 14,9% xuống còn 1,1%; Tắc ruột giảm từ 10,3% xuống còn 1,1%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.



Bảng 3.10 cho thấy trước điều trị có 87,4% BN có rối loạn lưu thông ruột điều này khiến bệnh nhân khó chịu. Trong và sau điều trị các triệu chứng lâm sàng sau điều trị cải thiện nhiều so với trước điều trị đặc biệt là các triệu chứng cơ năng. Đa số các bệnh nhân có các triệu chứng được cải thiện nhiều sau điều trị. Triệu chứng đi ngoài ra máu và đại tiện nhiều lần trong ngày là chủ yếu giảm dần rồi hết vào tuần thứ hai của quá trình điều trị sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $P < 0,001$ . Kết quả này cao hơn nghiên cứu của tác giả Đoàn Hữu Nghị (1994): Xạ trị trước mổ có tác dụng làm giảm đau (71,1%), giảm cảm giác mót rặn và giảm số lần đi ngoài ra máu (63,5%) rất rõ rệt ở đại đa số các trường hợp<sup>24</sup>. Có sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi kết hợp điều trị hóa trị và xạ trị còn nghiên cứu của tác giả Đoàn Hữu Nghị chỉ điều trị xạ trị đơn thuần trước mổ.

Bệnh nhân được hỏi và tự nhận định về tình trạng đáp ứng cơ năng theo chủ quan của mình và 100% bệnh nhân đều nhận thấy có đáp ứng sau điều trị. Các bệnh nhân đều cảm nhận được hiệu quả của phương pháp điều trị. Phương pháp điều trị này đã giúp cải thiện được các triệu chứng đặc biệt những triệu chứng khiến bệnh nhân lo lắng và khó chịu như đi ngoài ra máu, mót rặn, đau tức hậu môn, đau bụng, gầy sút cân. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương 100% các bệnh nhân có cải thiện triệu chứng cơ năng sau điều trị<sup>46</sup>.

Dấu hiệu toàn thân trong nghiên cứu của chúng tôi gồm có: gầy sút chiếm 41,4%, thiếu máu chiếm 25,3%. So với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hoàng Gia (2012): Gầy sút (34%), thiếu máu (21,3%)<sup>27</sup> thì nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ cao hơn điều này được giải thích là do số bệnh nhân được lựa chọn ở giai đoạn T3, T4 nên các triệu chứng ảnh hưởng đến toàn trạng như gầy sút cân, thiếu máu cao hơn các nghiên cứu khác.

Thăm trực tràng bằng ngón tay là một phương pháp kinh điển, không những cho phép phát hiện được khối u ở trực tràng mà qua thăm trực tràng có thể thăm khám được một số cơ quan cạnh trực tràng như tuyến tiền liệt, tử cung, túi cùng Douglas. Đây là phương pháp quan trọng giúp đánh giá được mức độ xâm lấn của khối u trực tràng trước điều trị. Ngoài ra, thăm trực tràng còn có thể xác định được u thể sùi hay loét, kích thước u và vị trí u so với rìa hậu môn. Phương pháp đánh giá mức độ xâm lấn ung thư qua thăm trực tràng dựa trên xác định tính chất di động của khối u. Qua thăm khám trực tràng đánh giá được tính chất của U theo 3 mức độ. Độ I: U di động, khối U hoàn toàn di động so với tổ chức xung quanh, tương đương với khối U ở giai đoạn T1, T2. Độ II: U di động hạn chế, khi thăm khám thấy khối U kém di động so với tổ chức xung quanh tương đương với khối U ở giai đoạn T3. Độ III: Khối U dính chắc tạo thành một khối so với cơ quan, tổ chức xung quanh tương đương với khối U ở giai đoạn T4.

Qua thăm khám lâm sàng trước và sau điều trị cho thấy 100% BN có sờ thấy khối U trong đó vị trí trung bình là 25 BN chiếm tỷ lệ 29,9%, thấp là 62 BN chiếm tỷ lệ 70,1%. Sau điều trị có 1 BN U từ vị trí thấp lên vị trí trung bình điều đó chứng tỏ hiệu quả của phác đồ điều trị. Thể tích khối u so với chu vi trực tràng giảm sau điều trị. Trước điều trị có 2,2% BN có khối u chiếm dưới 1/2 chu vi nhưng sau điều trị tỷ lệ này tăng lên 62% và tỷ lệ bệnh nhân có thể tích khối u chiếm >1/2 chu vi trực tràng giảm từ 97,8% trước điều trị xuống 28,7% sau điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Điều này cho thấy hiệu quả điều trị bệnh: Khối u đã thu nhỏ kích thước so với trước điều trị. Nghiên cứu của tác giả Phạm Cẩm Phương cũng cho thấy trước điều trị không có bệnh nhân nào có khối u chiếm dưới 1/3 chu vi nhưng sau điều trị tỷ lệ này tăng lên 17,3% và tỷ lệ bệnh nhân có thể tích khối u chiếm toàn bộ chu vi trực tràng giảm từ 52,9% trước điều trị xuống 16,1% sau điều trị<sup>46</sup>.

Hình dạng U trước và sau điều trị cũng có sự thay đổi rõ ràng, trước điều trị U sùi + loét chiếm tỷ lệ cao 77%, sau điều trị còn 5,7%, ngược lại U thể loại thâm nhiễm và loét tăng, loét từ 2,3% tăng lên 33,3%, thể thâm nhiễm tăng từ 1,1% lên 59,8%. Điều này là phù hợp vì khi điều trị hóa xạ trị khối u hoại tử thu nhỏ kích thước lên thường bị loét trên bề mặt khối u. Sau điều trị tỷ lệ khối u có mật độ mềm tăng lên điều này ít nhiều thể hiện tình trạng đáp ứng của khối u sau điều trị, khối u thu nhỏ kích thước và di động hơn so với trước điều trị. Trong nhiều trường hợp sau điều trị đánh giá lại bằng nội soi chỉ còn thấy tổn thương thâm nhiễm và có loét trên bề mặt. Ranh giới khối u không có sự thay đổi nhiều sau điều trị so với trước điều trị, đa số ranh giới khối u không rõ ràng so với tổ chức lành xung quanh. Nghiên cứu này cũng phù hợp nghiên cứu của tác giả Võ Văn Xuân (2012) ghi nhận: U thể sùi 88,2%; Thể loét 5,4%; thể thâm nhiễm 5,4%<sup>50</sup>.

Trước điều trị hầu hết bệnh nhân ở giai đoạn muộn T3,T4,tuy nhiên, sau điều trị hầu hết bệnh nhân giảm giai đoạn T. Đánh giá thể tích khối u so với chu vi trực tràng cũng là một trong những chỉ tiêu quan trọng để đánh giá đáp ứng sau điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn T3,T4 tương đương với tác giả Võ Văn Xuân (2012): Khối u giai đoạn T3 là 67,9% và T4 là 32,1%<sup>50</sup>. Và cao hơn so với đáp ứng sau điều trị của Phạm Cẩm Phương có 29,9% số BN ở giai đoạn T4; Sau điều trị số BN ở giai đoạn T4 đã giảm xuống còn 11,5% . Tính chung cho cả hai giai đoạn T3 và T4 thì 46,0% (40/87) BN hạ thấp giai đoạn bệnh trong đó tỷ lệ hạ thấp giai đoạn bệnh từ khối u cố định (giai đoạn T4) thành khối u di động (giai đoạn T3) là 61,5%<sup>46</sup>.

Các triệu chứng toàn thân cũng giảm đáng kể sau điều trị: Thiếu máu giảm từ 25,3% xuống còn 18,4%; Gầy sút giảm từ 41,4% xuống còn 23,0%. Sự khác biệt trước và sau là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$

#### 4.2.2. Đáp ứng qua kiểm tra cộng hưởng từ tiêu khung 1.5 tesla

Từ trước đến nay việc thăm khám bằng tay những bệnh nhân UTTT trung bình, thấp vẫn giữ vị trí quan trọng trong việc đánh giá tính chất của khối u (Sùi, loét, thâm nhiễm, cố định hay di động, có máu hay không...) để qua đó lựa chọn phác đồ điều trị ban đầu. Tại bệnh viện K và một số trung tâm khác khi thăm khám trực tràng đánh giá thấy U cố định hoặc di động hạn chế bệnh nhân sẽ được điều trị hóa, xạ trị trước mổ sau đó mới phẫu thuật. Còn những bệnh nhân qua thăm khám trực tràng thấy U di động sẽ được xem xét phẫu thuật trước. Tuy nhiên, phương pháp thăm trực tràng có những hạn chế như không đánh giá được mức xâm lấn ở những bệnh nhân ung thư trực tràng cao do không sờ thấy u. Hạn chế khác của phương pháp thăm trực tràng là còn mang tính chủ quan và phụ thuộc vào kinh nghiệm, trình độ người thăm khám. Một hạn chế nữa của thăm trực tràng là không thể phát hiện được di căn hạch, do đó nếu chỉ dựa vào tính chất di động của u để quyết định xạ trị trước mổ hay không thì sẽ bỏ sót những trường hợp u di động nhưng đã có di căn hạch khu vực.

Chính vì vậy, việc đánh giá mức xâm lấn của ung thư trực tràng và tình trạng di căn hạch phải được bổ sung bằng cộng hưởng từ tiêu khung. Xác định mức độ xâm lấn của u là một trong những yếu tố quan trọng để quyết định phác đồ điều trị. Chẩn đoán giai đoạn dựa trên mô bệnh học chỉ thực hiện được sau phẫu thuật nên chỉ có giá trị hồi cứu. Trong khi đó để quyết định chọn phương pháp điều trị ban đầu trong phác đồ đa mô thức người ta phải dựa vào chẩn đoán giai đoạn trước mổ. Chụp cộng hưởng từ tiêu khung là một phương pháp chẩn đoán hình ảnh rất có giá trị trong đánh giá giai đoạn bệnh UTTT<sup>53,54</sup>.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, do nhiều yếu tố khách quan như điều kiện kinh tế, tình trạng máy... chỉ có 31/87 bệnh nhân làm MRI trước điều trị.

Cho kết quả: 19 bệnh nhân có U ở vị trí thấp (chiếm 61,3%), 11 bệnh nhân có U ở vị trí trung bình (chiếm 35,5%). Hầu hết bệnh nhân có U kích thước lớn: 80,6% kích thước U >3/4 chu vi lòng ruột, 12,9% kích thước U chiếm từ 1/2 - 3/4 chu vi lòng ruột. 93,5% bệnh nhân làm MRI u có xâm lấn. Trong đó, hầu hết mức độ xâm lấn đến cấu trúc, cơ quan khác, 29% xâm lấn ở lớp dưới thanh mạc. 21/31 bệnh nhân có hình ảnh hạch.

Qua bảng 3.11 cho thấy về kích thước u: Trước điều trị, hầu hết bệnh nhân có kích thước u lớn >3/4 chu vi lòng ruột chiếm tỷ lệ 83,9%. Sau điều trị, tỷ lệ này giảm xuống còn 14,3%. Tỷ lệ bệnh nhân có kích thước u từ 1/2-3/4 chu vi lòng ruột trước điều trị cũng giảm xuống từ 12,9% xuống còn 3,6% sau điều trị. Về xâm lấn: Trước điều trị, hầu hết bệnh nhân có u xâm lấn (96,8%). Sau điều trị tỷ lệ này còn 71,4%. Về tính chất xâm lấn: Trước điều trị 67,7% bệnh nhân có u xâm lấn cấu trúc, cơ quan khác, tỷ lệ sau điều trị chỉ còn 7,2%. Các u xâm lấn cơ quan khác trước điều trị chuyển thành thành xâm lấn ở lớp cơ chiếm 60,7% sau điều trị. Hạch: Tỷ lệ bệnh nhân có hạch cũng giảm từ 67,7% trước điều trị xuống còn 28,6% sau điều trị. Sau điều trị không còn bệnh nhân nào xuất hiện di căn.

Theo Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Minh “Nghiên cứu 96 BN ung thư trực tràng được chụp cộng hưởng từ 1.5 Tesla và phẫu thuật triệt căn cắt trực tràng và nạo vét hạch tại Bệnh viện K từ 10/2009 đến tháng 04/2012”, tỷ lệ di căn hạch là 46,9%. Nhóm hạch cạnh trực tràng hay bị di căn nhất: 42,7%, nhóm hạch gốc mạc treo ít bị di căn nhất: 13,5%. Tỷ lệ di căn hạch bỏ chằng là 8,9%. Tỷ lệ di căn hạch tăng theo kích thước hạch: Hạch kích thước  $\leq 5\text{mm}$ ,  $< 5-10\text{mm}$ ,  $>10\text{mm}$  tỷ lệ di căn hạch tương ứng là 12,82%; 37,58% và 72,06%. U có kích thước  $> 5\text{cm}$  có tỷ lệ di căn hạch 51,2% cao hơn nhóm u có kích thước  $\leq 5\text{cm}$ : 43,6%. Tỷ lệ di căn hạch tăng dần theo mức xâm lấn ung thư trong thành trực tràng: T1: 0%., T2: 12,9%., T3:

58,9%., T4: 85,7%. Số hạch di căn và tỷ lệ di căn đến chằng hạch gốc mạch tăng dần theo mức xâm lấn ung thư. Tỷ lệ di căn hạch tăng dần theo mức xâm lấn ung thư theo chu vi lòng trực tràng: 1/4 chu vi: 0%., 2/4 chu vi: 13,9%., 3/4 chu vi: 76,5%., toàn chu vi là 93,1%. Số hạch di căn và tỷ lệ di căn đến chằng hạch gốc mạch tăng dần theo mức xâm lấn ung thư theo chu vi lòng trực tràng. Chụp cộng hưởng từ giúp chẩn đoán đúng 83,9% hạch di căn có kích thước < 5 - 10mm và 93,9% hạch di căn có kích thước > 10mm<sup>53</sup>. Còn theo Phạm Cẩm Phương: Tỷ lệ giảm giai đoạn đạt 44,4% sau điều trị. Đặc biệt sau điều trị có 13,0% bệnh nhân trên hình ảnh cộng hưởng từ tiêu khung đã giảm xuống giai đoạn 1 hoặc không phát hiện thấy bất thường<sup>46</sup>.

Qua so sánh tổn thương u và hạch trên hình ảnh cộng hưởng từ tiêu khung 1,5 Tesla có thể đánh giá được một cách khách quan về tỷ lệ đáp ứng sau điều trị. Tác giả Sun Ys Fau – Li và cs khi nghiên cứu trên 97 BN UTĐT được điều trị HXT trước mổ và được đánh giá giai đoạn trước và sau điều trị bằng MRI 1,5 Tesla cho thấy sự phù hợp trong chẩn đoán giai đoạn T và mô bệnh học là 73,2%<sup>55</sup>. Tác giả Patel Ub Fau – Brown và cs (2012) nghiên cứu 78 BN UTĐT giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị HXT trước mổ và được đánh giá đáp ứng bằng cộng hưởng từ và mô bệnh học cho thấy 34 BN đạt đáp ứng tốt (pT0-3a) và 44 BN đáp ứng kém (>pT3a). Tuy nhiên có 27 BN có đáp ứng trên mô bệnh học (tỷ lệ thoái triển u cao) và 51 BN đáp ứng kém trên mô bệnh học (tỷ lệ thoái triển u thấp)<sup>56</sup>. Barbaro B Fau – Vitale và cs (2012) đã tiến hành nghiên cứu trên 62 BN UTĐT giai đoạn tiến triển được điều trị HXT trước mổ cho thấy cộng hưởng từ phổ là một trong những phương pháp hữu hiệu để đánh giá đáp ứng sau điều trị<sup>34</sup>.

#### **4.2.3. Đánh giá đáp ứng thông qua sự thay đổi nồng độ CEA**

Kháng nguyên ung thư bào thai: CEA (Carcino-Embryonic Antigen) là một trong những chất chỉ điểm khối u chính của UTĐT. Những nghiên cứu

xét nghiệm CEA trong huyết thanh người cho thấy: 5ng/ml là giới hạn cao nhất ở người bình thường.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 70 trong tổng số 85 bệnh nhân làm xét nghiệm chất chỉ điểm CEA, chỉ số CEA giảm từ  $10,9 \pm 17,82$  mmol/l trước điều trị xuống còn  $4,1 \pm 5,68$  mmol/l sau điều trị. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$

Giải thích về sự khác biệt trên, do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn T3, T4, trong khi các nghiên cứu của tác giả Nguyễn Công Hoàng gồm cả những BN giai đoạn sớm hơn. Do đó, tỷ lệ bệnh nhân có CEA > 5ng/ml trong nghiên cứu này cao hơn tác giả Nguyễn Công Hoàng<sup>57</sup>. Tuy nhiên, tỷ lệ BN có CEA > 5ng/ml của tương đương với tác giả Phạm Cẩm Phương<sup>46</sup> nhưng thấp hơn tác giả Hoàng Mạnh Thắng vì nghiên cứu của tác giả Hoàng Mạnh Thắng lựa chọn cả những BN có di căn xa<sup>58</sup>. Điều này cũng thể hiện một phần tỷ lệ đáp ứng sau điều trị thấp.

Với những bệnh nhân có nồng độ CEA trước điều trị cao thì có thể đánh giá đáp ứng thông qua sự thay đổi nồng độ CEA trước và sau điều trị.

Một nghiên cứu tại Ý năm 1986 của các tác giả Florianello F, Gorla C, Biraghi T, Caron R, Scortecci V theo dõi nồng độ CEA trên 133 bệnh nhân trước và sau phẫu thuật ung thư đại trực tràng nhận xét nồng độ CEA trước phẫu thuật có liên quan đến giai đoạn Dukes của bệnh<sup>59</sup>. Sau phẫu thuật chỉ số CEA cao hơn bình thường ở 36 bệnh nhân, 91% trong số đó bị tái phát; giá trị sau phẫu thuật bình thường đã được quan sát thấy ở 90 bệnh nhân và chỉ 21% trong số này tái phát bệnh. Nghiên cứu này cho thấy ở giai đoạn muộn tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ CEA tăng cao càng nhiều; Nghiên cứu cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. Theo Hoàng Mạnh Thắng: tỷ lệ CEA > 5ng/ml ở nhóm T4 cao hơn nhóm T3<sup>58</sup>. Tác giả Kim, J. Y và cs cho thấy: Nồng độ CEA sau điều trị giúp tiên lượng thời gian

sống thêm và theo dõi sau điều trị cho các BN UT TT giai đoạn III. Ở những bệnh nhân có nồng độ CEA trước điều trị  $> 5\text{ng/ml}$ ; Nếu sau điều trị nồng độ này giảm theo hàm số mũ (từ 0,9 đến 1,0) thì thời gian sống thêm 5 năm và thời gian sống thêm 5 năm không bệnh là 62,3% và 58,6% tương ứng. Ở nhóm có nồng độ giảm gần giống hàm số mũ (từ 0,5 đến 0,9) thì thời gian sống thêm 5 năm và thời gian sống thêm 5 năm không bệnh là 48,1% và 52,7% tương ứng <sup>60</sup>. Tác giả Park, Y. A. (2006) khi phân tích đơn biến cho thấy nồng độ CEA trước điều trị  $> 5\text{ng/ml}$  có liên quan đến đáp ứng kém với điều trị hơn nhóm có nồng độ CEA  $\leq 5\text{ng/ml}$  <sup>61</sup>. Tác giả Koca D Fau và cs (2012) nghiên cứu trên 221 BN UT TT giai đoạn II, III cho thấy nồng độ CEA sau phẫu thuật cao là yếu tố tiên lượng xấu của bệnh <sup>60</sup>.

Tác giả Restivo, A. khi nghiên cứu trên 260 BN UT TT giai đoạn II, III được điều trị hóa xạ trị trước mổ cho thấy 16,5 % BN đạt đáp ứng hoàn toàn sau điều trị. Ở nhóm có nồng độ CEA  $< 5\text{ng/ml}$  và khối u cách rìa hậu môn  $> 5\text{cm}$  có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao (30,6 %) <sup>62</sup>. Theo Tarantino, I. nồng độ CEA cao trước điều trị, khối u cách rìa hậu môn  $< 5\text{cm}$ , tuổi cao, giai đoạn muộn, phẫu thuật cắt tiếp cận u là các yếu tố dự báo tiên lượng xấu về thời gian sống thêm toàn bộ cho các BN UT TT <sup>63</sup>. Tác giả Rodel C. và cs khi nghiên cứu trên 609 BN UT TT giai đoạn cII-III được điều trị HXT trước mổ sau đó PT từ 2001 đến 2008 cho thấy nồng độ CEA  $> 5\text{ng/ml}$  được ghi nhận ở 201 BN (33,0%) ở thời điểm chẩn đoán. Sau HXT, tỷ lệ hạ thấp giai đoạn bệnh gặp ở 255 BN (41,9%) trong đó 88 BN đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học. Tác giả nhận thấy nồng độ CEA trước điều trị có giá trị dự báo đáp ứng HXT <sup>64</sup>. Tác giả Yang Kl và cs khi nghiên cứu trên 138 BN UT TT giai đoạn tiến triển được điều trị HXT và PT từ 2008-2009. Tác giả cho thấy với nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA trước ĐT  $> 6\text{ng/ml}$  nếu sau ĐT nồng độ này giảm  $< 6\text{ng/ml}$  thì thời gian sống thêm không tiến triển là 74,5% còn



nếu nồng độ CEA vẫn cao  $> 6\text{ng/ml}$  thì thời gian sống thêm không tiến triển là 44,9% ( $p=0,024$ ). Nếu sau điều trị nồng độ  $\text{CEA} < 2,61\text{ ng/ml}$  thì có giá trị dự đoán đáp ứng hoàn toàn với độ nhạy 76% và độ đặc hiệu 58,4%<sup>65</sup>.

Nhóm bệnh nhân ở giai đoạn T3 trước điều trị (theo phân loại Y. Mason) có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm bệnh nhân giai đoạn T4 ( $p = 0,001$ ). Nhóm BN có nồng độ CEA trước DT  $\leq 5\text{ ng/ml}$  có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm có nồng độ CEA trước điều trị  $> 5\text{ ng/ml}$  với  $p = 0,006$ ). Kết quả này tương tự các tác giả trên thế giới.

Các tác giả trên thế giới đều cho thấy để đánh giá đáp ứng sau điều trị có thể dựa vào nồng độ CEA trước và sau điều trị, ở những bệnh nhân có nồng độ CEA tăng cao trong máu thì giá trị nồng độ CEA này có ý nghĩa tiên lượng bệnh và theo dõi hiệu quả điều trị<sup>53,54,58,61,66-68</sup>

#### **4.2.4. Đánh giá đáp ứng dựa vào tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật**

Vì những lợi ích của điều trị hóa xạ trị trước phẫu thuật mà trong những năm gần đây chỉ định điều trị trước mổ ngày càng được mở rộng. Các nghiên cứu cho thấy điều trị hóa xạ trị cho kết quả đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học thay đổi từ 6-12% (liều xạ trị từ 45-50,4Gy kết hợp với hóa trị có 5FU). Hóa chất sẽ làm tăng sức chịu đựng của tế bào lành và tăng mức nhạy cảm của khối u đối với xạ trị.

Các bệnh nhân được đánh giá đáp ứng và phẫu thuật khoảng 3 tuần sau khi kết thúc HXT.

Trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.14 cho thấy trong số 85 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu, sau khi hóa xạ trị có 19 bệnh nhân phẫu thuật triệt căn bảo tồn cơ thắt chiếm 22,4%, 53 bệnh nhân phẫu thuật triệt căn phá hủy cơ thắt chiếm 62,4% và 13 bệnh nhân phẫu thuật triệu chứng chiếm 15,2%.

Tỷ lệ phẫu thuật triệt căn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương (67,8%)<sup>46</sup>. Vì tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi đều được phẫu thuật sau khi hóa + xạ trị tiền phẫu, sau xạ trị 45Gy chúng tôi boost liều vào thể tích khối U ban đầu (CTV) tới 50,4 Gy mục đích làm tăng liều tối đa vào U và đồng thời giảm tối đa liều vào tổ chức lành. Mặt khác các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều có kích thước U lớn (T3-T4) khối u đã xâm lấn ra thanh mạc và tổ chức xung quanh. Còn theo nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương chỉ có 79,3% bệnh nhân được phẫu thuật lý giải cho điều này tác giả cho rằng những bệnh nhân này có tổng liều xạ là 46 Gy không boost liều vào U, mặt khác sau khi điều trị thấy bệnh đáp ứng tốt, các triệu chứng cơ năng cải thiện nhiều, bệnh nhân có tâm lý lo lắng sợ phải mang hậu môn nhân tạo nên đã từ chối phẫu thuật. Trong nghiên cứu của Võ Văn Xuân (2012) tỷ lệ phẫu thuật Miles là 48,2%; Hartmann 10,7%; Phẫu thuật bảo tồn: 23,2%; Phẫu thuật thăm dò làm hậu môn nhân tạo: 17,9%<sup>69</sup>.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các tác giả trên thế giới: Elwanis M (2009): 9,3% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, 74,4% bệnh nhân hạ thấp giai đoạn. 46,5% bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn<sup>35</sup>. Tác giả Kim JC (2005): 98% bệnh nhân phẫu thuật triệt căn được thực hiện sau hoá xạ trị. 74% bệnh nhân bảo tồn được cơ thắt hậu môn. 12% bệnh nhân không có tế bào ung thư sau phẫu thuật<sup>48</sup>.

Tác giả De Bruin AF và cộng sự (2008) nghiên cứu 60 BN UT TT giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị bằng HXT trước mổ. XT với tổng liều 50Gy vào vùng tiêu khung kết hợp với Capecitabine uống trong những ngày xạ trị. Phẫu thuật được tiến hành 6-10 tuần sau khi kết thúc HXT. Kết quả 19 bệnh nhân được phẫu thuật cắt đoạn trực tràng đường bụng tầng sinh môn, 25 bệnh nhân được phẫu thuật cắt u qua đường dưới và 16 bệnh nhân được phẫu thuật Hartmann<sup>17</sup>.

Tác giả Valentini V và cộng sự (2009) nghiên cứu 100 BN UT TT thấp và trung bình giai đoạn T4, M0 được điều trị bằng HXT trước mổ cho thấy tỷ lệ bảo tồn cơ thất hậu môn là 57%, chủ yếu là UT TT trung bình (17). Nghiên cứu của tác giả Corvo R và cs (2003) cho thấy tỷ lệ đáp ứng sau HXT là 31% và giúp tăng tỷ lệ bảo tồn cơ thất hậu môn <sup>18</sup>. Tác giả Kim JS và cs (2002) nghiên cứu 45 BN UT TT giai đoạn cT3, T4 hoặc N+ được điều trị HXT trước mổ cho thấy HXT giúp hạ thấp giai đoạn cho u và hạch là 63% và 90% tương ứng. Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn tính chung cho cả u và hạch là 84%. 31% đáp ứng hoàn toàn (trên mô bệnh học) và 72% BN được phẫu thuật bảo tồn cơ thất hậu môn <sup>70</sup>.

De Las Heras M Fau – Arias và cs (2013) khi nghiên cứu trên 58 BN UT TT giai đoạn tiến triển tại chỗ (tuổi 18-90) được điều trị HXT với capecitabine 825 mg/m<sup>2</sup> X 2 lần/ngày và XT (45 Gy + 5,4 Gy XT thêm vào khối u) sau đó PT cho thấy 89,6 % BN hoàn thành được đúng liệu trình điều trị. Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn bệnh là 61,1% với u và 69,6 % với hạch. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học là 10,5 % <sup>34</sup>. Velenik V Fau – Anderluh và cs (2006) khi nghiên cứu hiệu quả và độc tính của HXT (xạ trị + Capecitabine) trong bệnh UT TT giai đoạn tiến triển tại chỗ cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 9,1%; Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn T, N, toàn bộ là 40%; 52,9%; và 49,1% tương ứng. Tỷ lệ bảo tồn cơ thất là 65,5% <sup>71</sup>.

Tại Mỹ, hiện nay điều trị HXT, sau đó phẫu thuật và điều trị hóa trị hỗ trợ đối với BN UT TT thấp đang là xu hướng điều trị mới giúp giảm tỷ lệ tái phát và giảm độc tính cho bệnh nhân. Pinto và cs khi nghiên cứu 60 BN UT TT giai đoạn T3 N(+) hoặc T4 N(-) được điều trị trước mổ bằng 5FU+ Panitumumab kết hợp với XT cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 21,1%. Tuy nhiên độc tính độ 3 nhiều; ỉa chảy (38,9%), phản ứng trên da (18,6%) và 1 BN tử vong do ỉa chảy nặng <sup>72</sup>. So với các nghiên cứu khác trên thế giới

nghiên cứu này có tỷ lệ BN đáp ứng hoàn toàn thấp hơn; điều này được giải thích là do một số BN khi điều trị thấy bệnh đáp ứng tốt, BN lo lắng phải mang hậu môn nhân tạo nên đã từ chối phẫu thuật và không đánh giá được mô bệnh học sau mổ.

Đa số các thử nghiệm lâm sàng trên thế giới về HXT trước mổ trong UTTT đều cho thấy giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ (50-70%) và cải thiện hơn về thời gian sống thêm (khoảng 10%) so với các phương pháp điều trị trước đây. Do đó trong những năm gần đây xu thế HXT trước mổ đang ngày càng được mở rộng và coi như phương pháp điều trị chuẩn cho UTTT giai đoạn T3, T4<sup>72</sup>.

Nghiên cứu ở Thụy Điển trên 1168 bệnh nhân UTTT giai đoạn tiến triển được và không được điều trị xạ trị trước mổ cho thấy sau 5 năm xạ trị trước mổ giúp cải thiện đáng kể tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ (89% so với 73%) và thời gian sống thêm toàn bộ (58% so với 48%)<sup>63</sup>.

Nhóm bệnh nhân có tuổi  $\geq 50$  tuổi có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với nhóm bệnh nhân dưới 50 tuổi ( $p=0,011$ ). Điều này cũng một phần thể hiện nhóm bệnh nhân trẻ bệnh kém đáp ứng hơn với điều trị và hoặc nhóm bệnh nhân này chủ yếu bệnh phát hiện muộn, giai đoạn T4.

Trước điều trị qua thăm khám lâm sàng các BN trong nghiên cứu đều ở giai đoạn cT3, T4. Sau điều trị đa số các BN còn tồn tại tế bào ung thư trong lớp cơ và lớp thanh mạc, một số trường hợp tổn thương vượt qua lớp thanh mạc và xâm lấn vào cơ quan lân cận.

Trong số 85 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu có 53 bệnh nhân phẫu thuật triệt căn phá hủy cơ thất chiếm tỷ lệ 62,4%, 19 bệnh nhân chiếm 22,4% phẫu thuật triệt căn bảo tồn cơ thất và 13 bệnh nhân 15,2% phẫu thuật triệu chứng. Ở giai đoạn T4 tỷ lệ phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo sau điều trị cao hơn giai đoạn T3. Qua kết quả nghiên cứu chúng tôi nhận thấy rằng cùng với

sự giảm giai đoạn của U sau điều trị thì hạch cũng có sự thay đổi rõ rệt. Trong 31 bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ trước và sau điều trị tỷ lệ bệnh nhân có hạch giảm từ 67,7% trước điều trị xuống còn 28,6% sau điều trị. Không có sự tăng giai đoạn hạch sau điều trị so với trước điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Miller Ed Fau – Robb và cs (2012) đã tổng kết 7 nghiên cứu về HXT trước mổ trong UTTT cho thấy tỷ lệ các BN UTTT di căn hạch sau điều trị giảm 7% - 53% <sup>64</sup>.

#### **4.2.5. Đánh giá đáp ứng thông qua mô bệnh học sau phẫu thuật**

Có 3 bệnh nhân (3,5%) đáp ứng hoàn toàn không còn thấy tế bào ung thư trên bệnh phẩm, 69 bệnh nhân (81,2%) đáp ứng một phần, chỉ có 13 bệnh nhân (15,2%) không đáp ứng. Với những bệnh nhân đáp ứng một phần chúng tôi tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch và đánh giá sâu hơn về một số chỉ số trên mô bệnh học của 69 bệnh nhân này có 85,1% có loét lớp biểu mô; 79,3% có biến đổi thoái hóa ở thành ruột; 75,9% bệnh nhân có tế bào thoái hóa nhân đông; 71,3% bệnh nhân có biến đổi xơ hóa; 54,0% bệnh nhân có biến đổi biểu mô phản ứng tại tạo; 41,4% biến đổi thoái hóa Lympo tại các hạch di căn. Điều này chứng tỏ có sự biến đổi rõ rệt ở các tế bào U và hạch sau điều trị.

Tác giả Huebner và cs (2012) tiến hành nghiên cứu trên 237 BN UTTT giai đoạn I, II, III được điều trị HXT sau đó PT nhận thấy mức độ thoái triển u <25% ở 61 BN (25,7%) và đáp ứng hoàn toàn ở 39 (16,4%) BN. Tác giả ghi nhận với mức độ thoái triển u <25% có tiên lượng xấu hơn nhóm có mức độ thoái triển u  $\geq 25\%$  ( $p = 0.013$ ) <sup>73</sup>.

Fabio M Vecchio và cs (2012) đã nghiên cứu trên 144 BN UTTT được điều trị trước mổ cho thấy mức độ thoái triển u giúp dự đoán tái phát tại chỗ, thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ <sup>37</sup>.

Nghiên cứu của tác giả Rödel C và cs (2005) nghiên cứu trên 385 BN UTĐT được điều trị trước mổ cho thấy mức độ thoái triển u (TRG) hoàn toàn có tỷ lệ di căn hạch sau 5 năm thấp (10%) và thời gian sống thêm không bệnh sau 5 năm cao (86%); mức độ thoái triển u trung bình thì có tỷ lệ di căn hạch sau 5 năm ở mức độ trung bình (32%) và thời gian sống thêm không bệnh sau 5 năm trung bình (75%); mức độ thoái triển u thấp có tỷ lệ di căn hạch sau 5 năm cao (42%) và thời gian sống thêm không bệnh sau 5 năm thấp (63%)<sup>64</sup>.

Một nghiên cứu hồi cứu tại Hàn Quốc năm 2016 đánh giá đáp ứng mô bệnh học sau điều trị hóa, xạ trị tiền phẫu UTĐT cho thấy: Những bệnh nhân có phân loại mô bệnh học là ung thư biểu mô kém biệt hóa và ung thư biểu mô không biệt có tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn cao hơn so với các bệnh nhân có độ mô học phân biệt cao hoặc vừa (75,0% so với 16,3%;  $p = 0,02$ ). Nồng độ CEA trước điều trị  $<5,0$  ng / dL có liên quan đến tỷ lệ pCR cao hơn 5ng/dL. Tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn (pCR) cũng cao hơn ở bệnh nhân ung thư giai đoạn T2 so với bệnh nhân ung thư giai đoạn T3 hoặc T4. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học của nghiên cứu này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi vì trong nghiên cứu này gồm cả những bệnh nhân giai đoạn T2 (T2:12(22,6%).T3,T4:41(77,4%))<sup>74</sup>

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỷ lệ tái phát, di căn, tử vong phụ thuộc nhiều yếu tố: Loại mô bệnh học, giai đoạn bệnh trước điều trị, phương pháp phẫu thuật, giai đoạn bệnh sau hóa-xạ trị, diện cắt sau mổ, phương pháp điều trị bổ trợ sau phẫu thuật,... Một số tác giả đã ghi nhận điều trị HXT trước mổ cho tỷ lệ tái phát tại chỗ thấp hơn, thời gian sống thêm 5 năm cao hơn xạ trị trước mổ. Nghiên cứu của tác giả Valentini V và cs (2009) trên 100 BN UTĐT thấp và trung bình giai đoạn T4, M0 được điều trị bằng HXT trước mổ cho thấy với thời gian theo dõi trung bình 31 tháng (4-136 tháng) có 7 bệnh nhân tái phát tại chỗ (10%). Ở nhóm phẫu

thuật triệt căn tỷ lệ kiểm soát tại chỗ 5 năm là 90%, tái phát với tổn thương di căn xa gặp trên 24 bệnh nhân (30%)<sup>18</sup>.

Qua nghiên cứu này cho thấy điều trị hóa - xạ trị trước mổ là phương pháp điều trị hiệu quả cho các bệnh nhân UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ, giúp hạ thấp giai đoạn bệnh, tăng tỷ lệ phẫu thuật triệt căn và phẫu thuật bảo tồn cơ thất hậu môn.

### **4.3. CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN TRONG VÀ SAU ĐIỀU TRỊ**

#### **4.3.1. Độc tính trên hệ huyết học**

Chúng tôi tiến hành so sánh các chỉ số huyết học trên bệnh nhân có cả 2 chỉ số trước và sau điều trị cho thấy số lượng hồng cầu, bạch cầu, bạch cầu hạt giảm số lượng tiểu cầu tăng hơn 2 lần so với trước điều trị. Khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Số lượng hồng cầu và huyết sắc tố giảm sau điều trị, điều này cho thấy quá trình điều trị cũng ảnh hưởng đến tủy xương nên đã làm tình trạng thiếu máu tăng lên mặc dù đa số bệnh nhân triệu chứng đi ngoài ra máu được cải thiện. Do đó, trong quá trình điều trị và sau điều trị (để chuẩn bị cho phẫu thuật) một số bệnh nhân được chỉ định truyền máu và dùng thuốc kích thích tủy xương tạo hồng cầu. Nhưng trên thực tế sự giảm số lượng hồng cầu và huyết sắc tố không làm ảnh hưởng nhiều đến liệu trình điều trị của bệnh nhân, tất cả các bệnh nhân đều hoàn thành liệu trình điều trị. Vì trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào giảm hồng cầu và huyết sắc tố độ II, III mà phải dừng điều trị. Mặt khác, việc theo dõi bệnh nhân thường xuyên hàng tuần đánh giá về toàn trạng giúp sớm phát hiện những bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu để từ đó đưa ra phác đồ điều trị cụ thể cho từng bệnh nhân. Hiện nay các chế phẩm về máu, các thuốc bổ trợ kích thích tủy xương tăng hồng cầu, bạch cầu, chế độ dinh dưỡng,... cũng góp phần hỗ trợ nhiều cho việc hoàn thành liệu trình điều trị của bệnh nhân.

Tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều có số lượng bạch cầu hạ. Nếu bạch cầu hạ bệnh nhân sẽ có nguy cơ nhiễm trùng thậm chí tử vong do hạ bạch cầu trung tính vì nguy cơ nhiễm trùng cao. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy tất cả đều có giảm bạch cầu và bạch cầu đa nhân trung tính nhưng mức độ giảm nhẹ không có trường hợp nào giảm độ II, III mà phải dừng hoặc bỏ điều trị. Một số trường hợp theo dõi trong quá trình điều trị nếu phát hiện số lượng bạch cầu hạ đặc biệt số lượng bạch cầu đa nhân trung tính hạ  $<1,5$  G/L những BN này được chỉ định dùng thuốc kích bạch cầu và truyền dịch nâng thể trạng kết quả cho thấy 100% BN có số lượng bạch cầu trở lại bình thường không có BN nào phải dừng điều trị.

Trên hệ tạo máu, độc tính gây hạ tiểu cầu khó khắc phục nhất và các bác sỹ lâm sàng thường lo lắng về độc tính này vì nếu tiểu cầu hạ thấp bệnh nhân có thể có các triệu chứng xuất huyết mà nguy hiểm nhất là xuất huyết não và xuất huyết tiêu hóa. Trong nghiên cứu này không có bệnh nhân nào hạ tiểu cầu độ II, III, IV. Tất cả các bệnh nhân đều có chỉ số bạch cầu tăng sau điều trị đồng nghĩa với phần lớn các bệnh nhân đều giảm hoặc hết đi ngoài ra máu.

Trên thực tế trong quá trình điều trị, bệnh nhân được làm xét nghiệm máu 1 tuần / lần để theo dõi các chỉ số. Nếu số lượng hồng cầu giảm độ I thì không phải ngừng điều trị. Bệnh nhân được truyền bổ xung dịch và tăng cường chế độ dinh dưỡng. Nếu hồng cầu giảm độ II cũng chưa phải ngừng điều trị, bệnh nhân được điều trị bổ xung bằng: Erythropoietin tiêm dưới da thường được dùng với liều ban đầu từ 50 - 100 đơn vị / kg, tuần ba lần. Cần giảm liều erythropoietin khi hematocrit đạt mức 30% tới 36% hay tăng trên 4% trong vòng 2 tuần. Phải tăng liều nếu sau 8 tuần điều trị mà hematocrit không tăng được 5 đến 6% và vẫn thấp hơn mức cần đạt. Hematocrit tăng phụ thuộc vào liều nhưng dùng liều cao hơn 300 đơn vị/ kg, tuần ba lần cũng không cho kết quả tốt hơn. Cần tính liều theo từng trường hợp, mỗi tháng



không nên thay đổi liều quá 1 lần, trừ khi có chỉ định lâm sàng. Có thể giảm liều duy trì mỗi tuần xuống từ 23% đến 52% liều để duy trì nồng độ hemoglobin ở mức 9,4 đến 10 g/dL. Ngoài ra cần cho bệnh nhân dùng bổ xung thêm sắt, và cung cấp cho người bệnh một chế độ dinh dưỡng đầy đủ. Nếu hồng cầu giảm độ III thì phải dùng điều trị. Khi Hb giảm < 8g/dl thì có chỉ định truyền khối hồng cầu hoặc máu toàn phần và điều trị bổ xung như giảm độ II song song với điều trị phải tìm nguyên nhân mất máu, nếu do chảy máu thì tùy từng trường hợp cụ thể mà có thể điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật cầm máu.

Trong trường hợp bệnh nhân bị hạ bạch cầu. Nếu hạ bạch cầu độ I thì không phải dùng điều trị mà điều trị bổ xung như truyền dịch nâng cao thể trạng và cung cấp cho người bệnh một chế độ dinh dưỡng đầy đủ, hợp lý. Nếu hạ bạch cầu độ II thì cũng chưa cần thiết phải dùng điều trị. Ngoài điều trị bổ xung như trường hợp hạ bạch cầu độ I thì có chỉ định điều trị thuốc kích bạch cầu dòng hạt: Thuốc Leucomax liều dùng thay đổi tùy theo các tình trạng của bệnh. Việc định liều là đảm bảo sao cho duy trì được số lượng bạch cầu ở mức mong muốn, thường là dưới 10.000/mm<sup>3</sup>. Liều dùng 3 mcg/kg, tiêm dưới da, 1 lần/ngày. Theo dõi định kỳ 2-4 ngày sự đáp ứng ban đầu đối với điều trị về số lượng bạch cầu. Sau đó định lại liều dùng sao cho duy trì được số lượng bạch cầu ở mức mong muốn, thường là dưới 10.000/ mm<sup>3</sup>. Nếu hạ bạch cầu độ III thì bắt buộc phải dùng điều trị và điều trị bổ xung như hạ độ II. Nếu cần thiết phải truyền máu toàn phần và theo dõi sát, xét nghiệm máu 1 ngày 1 lần để tiên lượng và quyết định điều trị tiếp theo.

Trong trường hợp giảm tiểu cầu điều trị tùy thuộc nguyên nhân và mức độ nặng, nhẹ. Một số trường hợp đòi hỏi điều trị đặc hiệu và kịp thời trong khi số khác chỉ cần theo dõi định kỳ số lượng tiểu cầu bằng huyết đồ. Lọc thận nhân tạo trong trường hợp suy thận. Truyền tiểu cầu thường không cần thiết,

trừ trường hợp bệnh nhân có tiểu cầu dưới 50.000 và đang xuất huyết, hay cần được phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật xâm lấn khác. Nếu tiểu cầu xuống dưới 10.000 thì cũng nên truyền tiểu cầu dù không xuất huyết. Có thể dùng thêm thuốc kích thích tủy xương làm tăng tiểu cầu Neumega (Oprelvekin), với liều 25 µg/kg tiêm dưới da mỗi ngày, liều dùng nên được tiếp tục cho đến khi số lượng tiểu cầu đạt ít nhất 50 G/L.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về đánh giá độc tính trên hệ tạo huyết cũng tương đồng với kết quả các nhóm nghiên cứu của De Las Heras M Fau – Arias và cs (2013) khi nghiên cứu trên 58 BN UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị HXT với capecitabine 825 mg/m<sup>2</sup> 2 lần/ngày và xạ trị (45 Gy + 5,4 Gy xạ trị thêm vào khối u) sau đó phẫu thuật cho thấy độc tính chính là hạ bạch cầu độ I, II (43,1 %), hạ bạch cầu hạt (24,1 %), thiếu máu (36,2 %), không có độc tính độ 4 (28). Jin J Fau – Meng và cs (2011) khi nghiên cứu trên 62 BN UTTT thấp được điều trị HXT (xạ trị + Capecitabine) cho thấy: độc tính hay gặp là hạ bạch cầu độ II (19,7%); 3,3% BN hạ bạch cầu độ III. Không có BN nào có độc tính độ IV<sup>75</sup>.

#### **4.3.2. Độc tính trên gan, thận**

Phác đồ điều trị của chúng tôi là kết hợp hóa chất và tia xạ đồng thời vì vậy việc đánh giá toàn trạng bệnh nhân trước và theo dõi sát trong quá trình điều trị là rất quan trọng. Trong đó có đánh giá về chức năng gan và thận. 100% BN của chúng tôi đều được thăm dò chức năng gan, thận trước điều trị, trong và sau liệu trình điều trị. Chúng tôi nhận thấy chỉ số GOT trung bình tăng từ 22,1 ± 9,49 mmol/l trước điều trị lên 23,3 ± 12,02 mmol/l sau điều trị. Chỉ số GPT trung bình giảm xuống không đáng kể giữa trước và sau điều trị, lần lượt là 19,5 ± 11,18 và 19,1 ± 11,31. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Chỉ số Creatinin trung bình tăng lên từ 74,4 ± 25,54 mmol/l trước điều trị lên 76,9 ± 20,20 mmol/l. Sự khác biệt này không

có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Tỷ lệ này cũng tương đồng với nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương: Trước điều trị có 4,5% số bệnh nhân có nồng độ Creatinin trong máu cao, sau điều trị số lượng bệnh nhân có tăng Creatinin độ I đã giảm xuống 3,4%. Trước điều trị có 5,7% bệnh nhân có tăng AST độ I; sau điều trị tỷ lệ bệnh nhân tăng AST độ I đã tăng lên 9,2%; không có bệnh nhân nào tăng AST độ II, IV; có 2,3% bệnh nhân tăng AST độ III<sup>46</sup>.

Khi áp dụng điều trị hóa chất toàn thân các bác sỹ lâm sàng cần theo dõi các độc tính trên gan và thận. Nếu các độc tính ở mức độ nặng cần phải ngừng điều trị, giảm liều thuốc và dùng các thuốc lợi tiểu, thuốc trợ gan. Trong thực tế điều trị hàng ngày chúng tôi cho bệnh nhân truyền thêm điện giải, các loại vi tamin, thuốc bảo vệ tế bào gan, hướng dẫn người bệnh chế độ ăn uống, nghỉ ngơi đủ và đúng cách giúp làm giảm các tác dụng phụ của xạ trị và hóa chất, làm tăng tỷ lệ bệnh nhân hoàn thành đủ phác đồ điều trị.

Việc kết hợp hóa xạ - trị trước mổ nhằm nâng cao hiệu quả điều trị bệnh ung thư trực tràng thấp giai đoạn tiến triển tại chỗ có ít tác dụng không mong muốn và người bệnh có thể dung nạp được, tính an toàn cao.

#### **4.3.3. Các tác dụng không mong muốn khác**

Tác dụng nặng nề nhất của phương pháp xạ trị gia tốc là loét da vùng được chiếu tia. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì có đến 73,6% bệnh nhân bị loét da vùng tia độ I và 5,7% độ II. 93,1% đau rát tầng sinh môn độ I và II, 3% đau rát độ II. 36,8% bệnh nhân thấy buồn nôn độ I, 8,0% bệnh nhân có triệu chứng nôn ở mức độ nhẹ. 81,6% bệnh nhân bị tiêu chảy mức độ nhẹ. 59,8% bệnh nhân cảm thấy đau bụng ở mức độ I. Chỉ có 3,4% tiểu tiện buốt ở mức độ I. Đánh giá tác dụng phụ này chúng tôi nhận thấy tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều ở giai đoạn không mổ được T3, T4 vị trí trực tràng thấp hoặc trung bình, có những trường hợp U sát rìa hậu môn, trường chiếu xạ trị phải đảm bảo yếu tố bao trùm hết thể tích U, liều xạ trị cao (50,4

Gy) và vùng U xâm lấn, khu vực tăng sinh môn luôn tiềm ẩn nhiều yếu tố nguy cơ viêm loét. Mặt khác trực tràng nằm trong tiểu khung tiếp giáp với nhiều cơ quan như: bàng quang ruột non tuyến tiền liệt, túi tinh (ở nam), tử cung, âm đạo, buồng trứng (ở nữ), tất cả các cơ quan này nằm trong một khoang hẹp, nhiều khi là khoang ảo như âm đạo, bàng quang, vì vậy trong quá trình xạ trị không thể tránh khỏi các cơ quan này phải chịu một liều xạ nhất định. Hiện nay cùng với sự trang bị nhiều máy xạ trị hiện đại (Đa mức năng lượng, munt leaves...) cho phép áp dụng nhiều kỹ thuật xạ trị hiện đại như : IMRT, VMART...giúp làm tăng liều xạ vào khối U và giảm liều vào các tổ chức, cơ quan lành.

Theo kinh nghiệm của các tác giả trên thế giới, để giảm liều xạ trị vào ruột non trước khi xạ trị các bệnh nhân được nhin tiểu để bàng quang căng, đẩy ruột non lên cao từ đó giảm viêm ruột non. Chúng tôi chủ động cho bệnh nhân nằm sấp và nhin tiểu trong quá trình mô phỏng và xạ trị để bàng quang căng sẽ đẩy ruột non lên cao từ đó sẽ giảm liều xạ trị đến ruột non.

Trong phác đồ điều trị liều Capecitabine được sử dụng thấp hơn so với các phác đồ khác chúng tôi sử dụng liều Capecitabine  $825\text{mg}/\text{m}^2$  da còn các phác đồ khác là  $1250\text{mg}/\text{m}^2$  do đó tỷ lệ bệnh nhân gặp biến chứng do thuốc không nhiều và ở mức độ chấp nhận được. Đa số các bệnh nhân có các tác dụng không mong muốn do hóa trị ở độ I, II; không ảnh hưởng nhiều đến quá trình điều trị cũng như sinh hoạt của bệnh nhân.

Xử trí các biến chứng:

Viêm, lét da vùng tia: Độ I, II là da vùng tia phản ứng viêm da khô, đỏ da trong trường hợp này không phải dừng điều trị người bệnh được hướng dẫn hàng ngày làm sạch và để thoáng da vùng tia xạ, tránh mặc quần bó kín, bôi mỡ (biaphin) vào diện da vùng tia ngày 2 lần để làm ẩm da. Nếu viêm da độ III, da vùng tia có biểu hiện loét thì cần phải dừng điều trị phải chăm sóc

da vùng tia đặc biệt chống bội nhiễm dựa bằng nước muối sinh lý 0,9% hoặc bằng nước chè xanh đặc ngày 1-2 lần, để da vùng tia khô thoáng. Có thể dùng thêm kháng sinh phòng bội nhiễm. Niêm mạc ruột do hóa trị, xạ trị làm suy yếu chức năng loại bỏ chất thải của đại tràng gây táo bón. Nếu tế bào niêm mạc ruột bị tiêu diệt, làm mất khả năng hấp thu dịch và chất dinh dưỡng gây tiêu chảy. Trong trường hợp người bệnh bị táo bón: Ăn nhiều chất xơ như rau, củ quả... chống táo bón, thuốc nhuận tràng, mềm phân, kích thích đi vệ sinh. Uống nhiều nước: Làm sạch ruột, tăng khả năng hấp thu thức ăn. Nên uống 6 – 8 cốc nước/ ngày. Vận động nhẹ: Giúp nội tạng chuyển động, cải thiện chức năng của ruột, tăng lực thành ruột, tăng tiết muối magie vào ruột, phục hồi chức năng tiêu tháo của ruột. Dùng thuốc nhuận tràng: Với các cơ chế cơ học, kích thích, làm trơn, thẩm thấu, thuốc khắc phục tình trạng táo bón. Nếu người bệnh bị tiêu chảy: Chia nhiều bữa ăn nhỏ, ít chất xơ, dễ tiêu hóa: chuối, khoai tây, bánh mì trắng. Hạn chế ăn nhiều thực phẩm chứa chất xơ, đồ cay nóng, dầu mỡ, chất kích thích. Uống nhiều nước lọc, nước ép, nước điện giải. Nếu BN đi ngoài 4-6 lần/ ngày thì cho dùng thêm thuốc trị tiêu chảy: Diphenoxylate và Atropine (Lomotil), Loperamide (Imodium).

Theo tác giả Adalsteinn Gunnlaugsson (2007) nếu liều xạ vào ruột non > 15Gy thì có mối liên quan giữa tiêu chảy độ II và thể tích ruột non bị chiếu xạ. Liều xạ trị 1,8 Gy hoặc 2 Gy/ngày không có mối liên quan với tiêu chảy độ II <sup>72</sup>.

Tác giả Corvo R và cộng sự (2003): khi tiến hành nghiên cứu với việc dùng Capecitabine trong quá trình xạ trị với liều lượng 850mg/m<sup>2</sup> hai lần/ngày. Hội chứng bàn tay bàn chân nặng xảy ra trên 7 BN (15%), đây cũng là biến chứng hay gặp nhất; ia chảy nặng ít gặp, hạ bạch cầu ở dạng nhẹ và phục hồi ngay. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng sau HXT là 31% và giúp tăng tỷ lệ bảo tồn cơ thắt hậu môn <sup>49</sup>.

Tác giả Soumarova R Fau và cs (2010) nghiên cứu trên 78 BN UT TT giai đoạn tiến triển tại chỗ T3, T4 N ( $\pm$ ) được điều trị HXT (capecitabine) sau đó PT (khối u trực tràng cách rìa hậu môn  $\leq 12$  cm) cho thấy tất cả các BN đều thực hiện đủ quy trình điều trị, độc tính thấp, độc tính độ III gặp 3%, độ II gặp 29%, chủ yếu độc tính viêm da sau xạ trị và buồn nôn, nôn. Tác giả cho thấy HXT trước mổ là phương pháp điều trị an toàn và hiệu quả cho BN <sup>75</sup>.

Jin J Fau – Meng và cs (2011) khi nghiên cứu trên 62 BN UT TT thấp được điều trị HXT (XT + Capecitabine) thấy: 1,6% BN ỉa chảy độ III và 3,3% BN có hội chứng bàn tay-bàn chân. Không có BN nào có độc tính độ 4 <sup>76</sup>.

Nghiên cứu của tác giả de Las Heras M Fau – Arias và cs (2013) cho thấy 32,8% BN ỉa lỏng độ I, II và 5,1 % BN có tổn thương trên da độ I, II. Có 6,9% BN có ỉa chảy độ III. Không có độc tính nào ở mức độ IV <sup>34</sup>. Slampa P Fau – Kocakova và cs (2004) khi nghiên cứu trên 34 BN UT TT giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị HXT trước mổ cho thấy độc tính thấp: 6% viêm da do xạ trị độ III; 9% BN ỉa chảy độ III <sup>77</sup>. Tác giả Herman Jm Fau – Narang và cs (2013) đã nghiên cứu đánh giá hiệu quả của HXT cho các BN UT TT giai đoạn tiến triển tại chỗ có chất lượng sống thấp cho thấy trong quá trình điều trị HXT chất lượng sống giảm hơn do các tác dụng phụ như buồn nôn, tiêu chảy, tiêu tiện buốt, mệt mỏi. Tuy nhiên các triệu chứng này cải thiện sau khi kết thúc điều trị <sup>78</sup>. Tác giả Ausili Cefaro và cs (2012) khi nghiên cứu điều trị HXT (Capecitabine+xạ trị) sau đó PT cho các BN UT TT giai đoạn II-III trên 70 tuổi cho thấy 75% BN đã hạ thấp được giai đoạn bệnh và độc tính thấp, tương đương so với nhóm BN trẻ tuổi hơn <sup>79</sup>.

HXT phối hợp đã giúp tăng đáng kể hiệu quả kiểm soát tại vùng, mang lại thời gian sống thêm cao hơn vì đã tăng mức độ nhạy cảm với xạ trị của tế bào ung thư. Độc tính muộn thường xảy ra sau vài tháng hoặc vài năm sau xạ trị. Độc tính muộn thường gặp là do làm chậm quá trình phân chia tế bào ở

các tế bào lành như các tế bào nội mạch máu và các mô liên kết. Độc tính muộn thường liên quan đến tổng liều xạ trị, phân liều và loại thuốc dùng kết hợp. Độc tính muộn hay gặp là viêm ruột mãn tính, rối loạn chức năng cơ thắt hậu môn

Qua nghiên cứu cho thấy các tác dụng không mong muốn của phác đồ ở mức chấp nhận được, ít ảnh hưởng đến quá trình điều trị và sinh hoạt của bệnh nhân.

#### **4.4. THỜI GIAN SỐNG THÊM**

##### **4.4.1. Thời gian sống thêm toàn bộ trong 5 năm**

Trong vòng 5 năm đầu khi kết thúc điều trị, có 16 trường hợp tử vong, thời gian sống thêm toàn bộ trong 5 năm đạt 81,2%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $59,9 \pm 1,72$  tháng. Qua khảo sát, chúng tôi nhận thấy đồ thị dốc khoảng từ tháng thứ 4 đến tháng thứ 16 cho thấy bệnh nhân sống sót qua tháng thứ 16 sẽ có xác suất sống thêm trong 5 năm cao hơn.

Qua nghiên cứu “Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiên phẫu trong ung thư trực tràng giai đoạn xâm lấn” của các tác giả Nguyễn Văn Hiếu, Lê Văn Quảng, Bùi Công Toàn, Lê Quốc Tuấn. Kết quả cho thấy: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trên mô bệnh học là 90,3%, đáp ứng hoàn toàn là 6,5%, tỷ lệ phẫu thuật triệt căn 80,7% trong đó 12,9% phẫu thuật bảo tồn cơ thắt. Thời gian sống thêm không bệnh 3 năm là 78,1%. Các tác dụng phụ trên hệ huyết học đều độ I, II; các tác dụng phụ khác ít gặp. Các tác giả kết luận, hóa xạ trị tiên phẫu có tỷ lệ đáp ứng cao, cải thiện tỷ lệ phẫu thuật triệt căn và phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn. Phương pháp hóa xạ trị đồng thời an toàn, ít độc tính, tác dụng phụ ở mức thấp<sup>80</sup>. Vì nghiên cứu này số lượng bệnh nhân còn ít, thời gian nghiên cứu ngắn khoảng 3 năm nên còn hạn chế tính khách quan nhưng qua nghiên cứu các tác giả cũng cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị rất cao và thời gian sống thêm không bệnh 3 năm lên tới 78,1%.

Nghiên cứu của Chu QD và cộng sự năm 2016 cho kết quả thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm cho giai đoạn IIIA là 73,5%, giai đoạn IIB, C là 51,1% ( $P < 0.0001$ )<sup>81</sup>. Kết quả này thấp hơn kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi vì các tác giả tập chung đánh giá kết quả sống thêm của các phương pháp điều trị trước phẫu thuật cho từng giai đoạn II B, C và III A để qua đó đánh giá tiên lượng và đề ra các phương pháp điều trị bổ trợ nhằm làm tăng thời gian sống thêm cho người bệnh.

Nghiên cứu của Fatima A. Haggag cho kết quả tỷ lệ sống 5 năm của UT đại trực tràng lên tới 90% ở giai đoạn T1,T2 và 70% ở giai đoạn T3,T4 chỉ còn 10% ở giai đoạn di căn<sup>82</sup>. Qua nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy tỷ lệ sống sau 5 năm giảm dần theo giai đoạn bệnh. Tỷ lệ sống sau 5 năm ở giai đoạn T3, T4 thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi vì các tác giả quy gộp tất cả các phương pháp điều trị. Còn chúng tôi đánh giá kết quả hóa + xạ trị tiền phẫu và boost liều vào u. Khi khối U ở giai đoạn T3,T4, U đã xâm lấn ra tổ chức xung quanh vì vậy việc điều trị diện U xâm lấn là rất cần thiết, để giải quyết vấn đề này thì việc tăng liều xạ vào diện U là rất quan trọng, mặt khác trực tràng nằm ở khu vực hẹp tiếp giáp với nhiều cơ quan tổ chức xung quanh, để đảm bảo giảm liều vào tổ chức lành, tăng liều vào diện U thì phương pháp boost liều vào U là phương pháp tốt nhất làm tăng tỷ lệ điều trị triệt căn và qua đó làm tăng tỷ lệ sống thêm cho người bệnh.

Nghiên cứu của nhóm tác giả Rolf Sauer, M.D. và cộng sự, so sánh hai nhóm bệnh nhân với giai đoạn lâm sàng T3 hoặc T4, có hoặc không có hạch di căn. Nhóm một: 421 bệnh nhân hóa, xạ trị tiền phẫu. Tổng liều xạ 50,4 Gy 1,8 Gy mỗi ngày, 5 ngày mỗi tuần, hóa chất 5FU 1000 mg/m<sup>2</sup> da tuần đầu và tuần thứ 5 truyền TM liên tục trong 120 giờ. Phẫu thuật được thực hiện sau 6 tuần. Nhóm hai: 402 BN điều trị hóa chất được thực hiện một tháng sau khi phẫu thuật, 4-5 chu kỳ 5FU 500 mg/m<sup>2</sup> mỗi ngày, xạ trị tổng liều 45 Gy. Cho



kết quả: Tỷ lệ sống thêm năm năm là 76 % nhóm một và 74 % nhóm hai, tương ứng ( $P = 0.80$ ). Tỷ lệ tái phát tại chỗ sau 5 năm là 6 % của nhóm bệnh nhân được điều trị tiên phẫu thuật và 13 % nhóm điều trị hậu phẫu ( $P = 0.006$ ). Độc tính cấp tính xảy ra ở 27 % của bệnh nhân trong nhóm tiên phẫu, và 40 % của nhóm bệnh nhân điều trị hậu phẫu ( $P = 0.001$ ); tỷ lệ biến chứng muộn tương ứng là 14 % và 24 %, ( $P = 0.01$ )<sup>83</sup>. Qua kết quả nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi lý giải cho điều này trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi sau khi tia xạ vào PTV 45 Gy chúng tôi boots liều vào diện U tới 50,4 Gy và điều trị đồng thời với capecitabin 825mg/m<sup>2</sup> da uống trong những ngày tia xạ, sự kết hợp này làm tăng khả năng đáp ứng của tế bào U với tia xạ.

#### **4.4.2. Thời gian sống thêm không bệnh**

Có tổng số 22 bệnh nhân xảy ra các sự kiện: Tái phát, di căn và tử vong trong vòng 5 năm sau điều trị. Tỷ lệ sống thêm không bệnh trong 5 năm đạt 74,1%. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là  $52,3 \pm 2,14$  tháng. Đồ thị dốc khoảng từ tháng thứ 46 cho thấy nhiều bệnh nhân xảy ra các sự kiện: Tái phát, di căn và tử vong từ tháng thứ 46 sau điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 26,4% BN bị tái phát, di căn và tử vong trong 5 năm đầu. Xem xét đồ thị chúng tôi nhận thấy đa số các sự kiện đó đều xảy ra sau gần 4 năm có nghĩa là sau 4 năm đầu hầu hết các BN trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi đều ổn định, điều đó phần nào nói lên hiệu quả của phác đồ điều trị.

Nghiên cứu của Jeong Won Lee và cộng sự so sánh kết quả hóa xạ trị tiên phẫu và hậu phẫu trong UTTT tiến triển tại chỗ. Nghiên cứu được tiến hành trên 114 bệnh nhân ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ trong đó có 54 bệnh nhân được điều trị bằng hóa, xạ trị đồng thời tiên phẫu, 60 bệnh nhân hóa, xạ trị đồng thời hậu phẫu. Hóa chất dùng 5-Fluorouracil (5-FU), tia xạ tổng liều 50,4 Gy và cắt bỏ toàn bộ mạc treo ruột được tiến hành cho tất cả

bệnh nhân. Thời gian theo dõi trung bình là 43 tháng (khoảng 16 đến 118 tháng). Đánh giá tỷ lệ sống thêm không bệnh, tỷ lệ sống chung, kiểm soát tại chỗ, độc tính và tỷ lệ bảo tồn cơ vòng. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống 5 năm là 72,1% và 48,6% cho nhóm hóa, xạ trị trước phẫu thuật và sau phẫu thuật. Tỷ lệ Sống chung 5 năm không khác biệt đáng kể giữa các nhóm: 76,2% so với 69,0%. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ trong 5 năm là 85,2% và 84,7% cho các nhóm hóa, xạ trị trước phẫu thuật và sau phẫu thuật ( $p = 0,98$ ). Tỷ lệ bảo tồn cơ thất của khối u thấp cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa cả hai nhóm (58,1% so với 25,0%,  $p = 0,02$ ). Giảm giai đoạn cho cả U và hạch cho cả hai nhóm hóa, xạ trị trước và sau phẫu thuật (53,7% và 77,8% với  $p < 0,001$ ). Độc tính cấp tính và mãn tính không khác biệt đáng kể giữa cả hai nhóm <sup>84</sup>.

Qua nghiên cứu trên cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh của nhóm bệnh nhân hóa, xạ trị đồng thời tiền phẫu cao hơn nhóm bệnh nhân hóa xạ trị đồng thời hậu phẫu (72,1% và 48,6%) và đặc biệt là tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thất của nhóm điều trị trước phẫu thuật cao hơn hẳn so với nhóm điều trị sau phẫu thuật giá trị này có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,02$ . Kết quả sống thêm không bệnh của nghiên cứu này cũng tương đương với nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của Habr-Gama và cộng sự trên 230 BN có chỉ định điều trị hóa, xạ trị đồng thời trước mổ cho kết quả: 71 (28%) bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng hoàn toàn (GD c0), 160 bệnh nhân có đáp ứng lâm một phần và được điều trị bằng phẫu thuật, trong đó có 22 bệnh nhân (9%) kiểm tra bệnh lý cho kết quả là pT0N0M0 (giai đoạn p0), 59 bệnh nhân (22%) giai đoạn I, 68 bệnh nhân (26%) giai đoạn II và 40 bệnh nhân (15%) giai đoạn III. Tỷ lệ sống chung cao hơn đáng kể ở giai đoạn c0 ( $p = 0,01$ ) so với giai đoạn p0. Tỷ lệ sống thêm không bệnh cho kết quả tốt hơn trong giai đoạn c0. Tỷ lệ sống

thêm năm năm toàn bộ và không sống thêm 5 năm không bệnh là 97,7% và 84% (giai đoạn 0); 94% và 74% (giai đoạn I); 83% và 50% (giai đoạn II); và 56% và 28% (giai đoạn III), tương ứng. Sống thêm và thời gian sống thêm không bệnh có liên quan đến giai đoạn bệnh lý sau hóa, xạ trị. Qua nghiên cứu trên nhận thấy 100% BN đều cải thiện các triệu chứng lâm sàng, đặc biệt trong 160 BN có cải thiện một phần các triệu chứng lâm sàng thì có tới 22 BN không còn thấy tế bào U sau phẫu thuật, thời gian sống thêm không bệnh là: 84%<sup>85</sup>. Kết quả này cao hơn kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi vì trong thiết kế nghiên cứu này không thống kê rõ số lượng bệnh nhân và giai đoạn bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi trước điều trị tất cả các BN đều được đánh giá và phân loại giai đoạn bệnh số liệu sau điều trị được phân tích dưới nhóm (GĐII: A,B,C. GĐIII:A,B,C) sau đó tổng hợp lại để đưa ra kết quả cho từng giai đoạn.

Nghiên cứu của Angelita Habr-Gama và cộng sự về tỷ lệ tái phát tại chỗ sau điều trị hóa, xạ trị đồng thời tiền phẫu trên 90 bệnh nhân ung thư trực tràng có chẩn đoán: cT2-4N0-2M0 được điều trị bằng hóa, xạ trị (tia xạ 50,4-54 Gy, hóa trị liệu dựa trên fluorouracil) và đánh giá lại đáp ứng lâm sàng sau 8 tuần cho kết quả: Có 28 bệnh nhân (31%) bị tái phát tại chỗ (thời gian theo dõi trung bình 60 tháng). Tỷ lệ sống sau 5 năm và tỷ lệ sống không bệnh cho tất cả bệnh nhân (bao gồm tất cả các đợt tái phát) lần lượt là 91% và 68%<sup>86</sup>. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi (73,6%), điều này cho thấy phương pháp điều trị hóa, xạ trị tiền phẫu cho những bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ mang lại hiệu quả cao, chi phí thấp có tính ứng dụng cao.

#### 4.4.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm

##### Thời gian sống thêm không bệnh theo tuổi và giới

Tỷ lệ nam giới sống thêm không bệnh trong 5 năm là 75 %, cao hơn 1 chút với nữ giới (72%). Tuy nhiên, thời gian sống thêm không bệnh trung bình của nữ lại dài hơn so với nam giới, lần lượt là  $53,6 \pm 3,72$  tháng so với  $50,0 \pm 2,44$  tháng. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,68$ .

Nhóm bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên có tỷ lệ sống thêm không bệnh trong 5 năm cao hơn nhóm bệnh nhân dưới 50 tuổi, lần lượt là 76,7% so với 58,3%. Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm từ 50 tuổi trở lên là  $53,4 \pm 2,30$  tháng, cao hơn nhóm dưới 50 tuổi là  $46,0 \pm 5,37$ . Kiểm định Log rank cho thấy sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,132$ .

Một nghiên cứu hồi cứu tại Đức về tuổi và giới tính trên 60.381 BN ung thư trực tràng đây là nghiên cứu với số lượng BN lớn, thời gian kéo dài nhằm mục đích đánh giá các yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm <sup>87</sup>

Kết quả cho thấy tỷ lệ sống chung của bệnh nhân ung thư trực tràng nữ so với bệnh nhân nam. Sự khác biệt về tỷ lệ sống tương đối 5 năm rõ rệt nhất ở bệnh nhân dưới 65 tuổi, ngoại trừ nhóm bệnh nhân 45 - 49. Nguy cơ tử vong ở phụ nữ trẻ (dưới 65 tuổi) thấp hơn 14% so với nam giới ngay cả sau khi điều chỉnh giai đoạn. Nguy cơ tử vong do ung thư trực tràng thấp hơn ở nữ không chỉ giới hạn trong năm đầu tiên sau chẩn đoán, mà còn trong những năm tiếp theo. Trong số các bệnh nhân mắc bệnh tại chỗ, tỷ lệ sống thêm của phụ nữ cao hơn nam ở mọi lứa tuổi. Ngược lại, lợi thế tỷ lệ tử vong thấp của phụ nữ chỉ giới hạn ở những bệnh nhân dưới 65 tuổi khi chẩn đoán được thực hiện ở giai đoạn khu vực hoặc tiến triển. Trong số những bệnh nhân mắc ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển, phụ nữ lớn tuổi ( $\geq 75$  tuổi) có tiên lượng xấu hơn đáng kể so với nam giới. Sự khác biệt giới tính trong tỷ lệ sống thêm

không thay đổi theo vị trí của khối u. Lý giải cho điều này nhiều tác giả cho rằng yếu tố nội tiết tố và chế độ sinh hoạt của những phụ nữ trẻ có ảnh hưởng tới sự phát triển của khối U<sup>87</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả thời gian sống thêm không bệnh giữa nam và nữ là như nhau. Nhóm tuổi >50 có tỷ lệ thời gian sống thêm 5 năm không bệnh cao hơn nhóm tuổi >50 tuổi và có ý nghĩa thống kê với  $p=0,04$ . Có sự khác nhau này là trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ lựa chọn BN ở giai đoạn T3, T4M0, còn nghiên cứu của tác giả là hồi cứu lại tất cả các BN đã được chẩn đoán và điều trị là ung thư trực tràng, bất kể giai đoạn và phương pháp điều trị.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu 85 bệnh nhân ung thư trực tràng thấp giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị xạ trị gia tốc liều cao 50,4 Gy kết hợp Capecitabine trước mổ tại Bệnh viện K từ 2013-09/2019 cho kết quả:

### 1. Hiệu quả điều trị

Xạ trị bằng máy gia tốc tuyến tính liều 50,4 Gy kết hợp Capecitabine trước mổ là phương pháp điều trị có hiệu quả cho bệnh ung thư trực tràng thấp tiến triển tại chỗ giúp cải thiện triệu chứng cơ năng, hạ thấp giai đoạn bệnh, tăng tỷ lệ phẫu thuật triệt căn và phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn:

- 100% bệnh nhân đáp ứng cơ năng sau hóa xạ trị
- 3,5% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 81,2% đáp ứng một phần, 15,3% không đáp ứng.
- 100% bệnh nhân được phẫu thuật trong đó 84,8% bệnh nhân phẫu thuật triệt căn, 22,4% phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn, 15,2% PT làm hậu môn nhân tạo.
- Đáp ứng theo MRI: Kích thước u: giảm từ 83,9% xuống còn 14,3% với  $U > 3/4$  chu vi. Xâm lấn: Từ (96,8%) còn 71,4%.
- Chỉ số CEA giảm từ  $10,9 \pm 17,82$  mmol/l trước điều trị xuống còn  $4,1 \pm 5,68$  mmol/l sau điều trị.
- Đáp ứng mô bệnh học: Sau điều trị có 76,5% bệnh nhân có tế bào thoái hóa nhân đông; 42,4% biến đổi thoái hóa Lympho tại các hạch di căn.
- Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm đạt 81,2%, trung bình là  $59,9 \pm 1,72$  tháng
- Thời gian sống thêm không bệnh 5 năm đạt 74,1%, trung bình  $52,3 \pm 2,14$  tháng

## **2. Tác dụng không mong muốn**

Phác đồ xạ trị bằng máy gia tốc tuyến tính liều 50,4Gy kết hợp Capecitabine trước mổ cho bệnh ung thư trực tràng thấp tiến triển tại chỗ là phương pháp điều trị an toàn, độc tính có thể chấp nhận được:

Độc tính trên hệ huyết học ở mức độ nhẹ: 6,7% bệnh nhân sau điều trị có tiêu cầu độ 1, 6,9% bệnh nhân có bạch cầu hạt độ 1.

Tỷ lệ 3,4% bệnh nhân tăng Creatinin độ 1 và 11,5% bệnh nhân tăng AST sau điều trị).

72,9% bệnh nhân bị loét da vùng tia độ I và 5,9% độ II, 92,9% bệnh nhân đau rát tầng sinh môn độ I; 3% đau rát độ II. 3,5% viêm bàng quang độ I.

37,6% bệnh nhân thấy buồn nôn độ I; 8,2% bệnh nhân có triệu chứng nôn ở mức độ nhẹ. 81,2% bệnh nhân bị tiêu chảy mức độ nhẹ.

35,3% bệnh nhân bị viêm ruột non độ I; 27,1% viêm niêm mạc ống hậu môn độ I; 5,9% bệnh nhân có hội chứng bàn tay chân độ I; 4,7% bệnh nhân loét bậu môn – trực tràng; 3,5% viêm miệng độ I.

## **KIẾN NGHỊ**

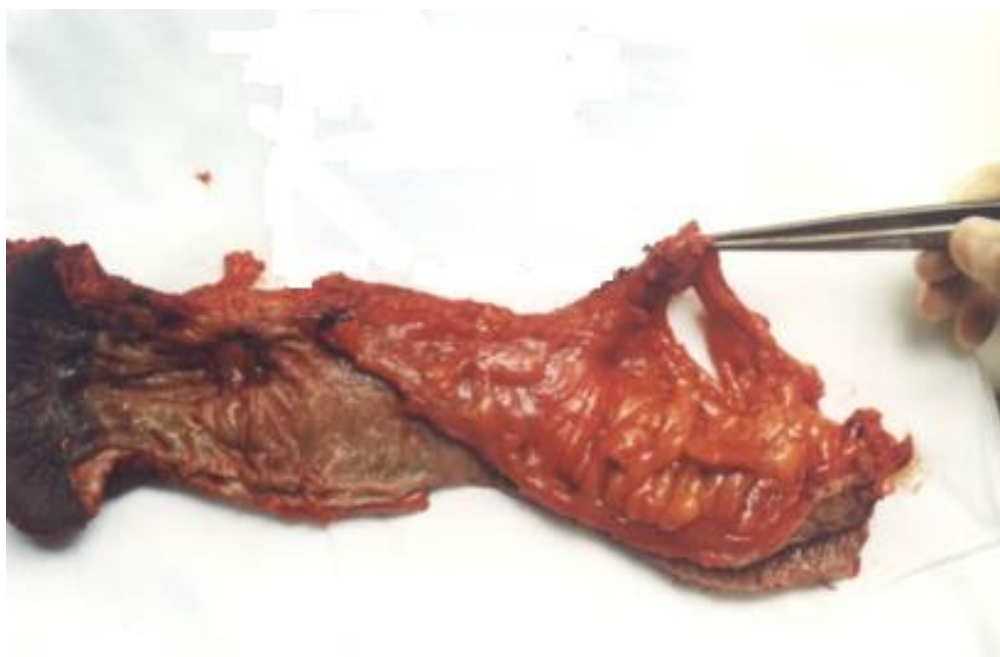
1. Nên áp dụng hóa-xạ trị trước mổ liều cao 50,4 Gy+ Capecitabine cho các bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ vì đây là phương pháp có hiệu quả cao, ít độc tính và góp phần làm tăng tỷ lệ phẫu thuật triệt căn, phẫu thuật bảo tồn cơ tròn.
2. Cần nghiên cứu thêm với số lượng bệnh nhân lớn hơn và theo dõi lâu dài để đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển, tình trạng tái phát, di căn sau điều trị, thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị hóa xạ trị trước mổ sau đó phẫu thuật và điều trị hỗ trợ để đưa ra kết luận sâu hơn về hiệu quả điều trị bệnh.



## **CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Đánh giá kết quả điều trị ung thư trực tràng thấp, trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ bằng điều trị xạ trị gia tốc kết hợp với capecitabin tại bệnh viện K từ 2013-2019. Tạp chí Y học thực hành (1118) số 11/2019. tr 287-291.
2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư trực tràng thấp, trung bình tại bệnh viện K từ 2013-2019. Tạp chí Y học thực hành số 3/2020. tr 30-34.

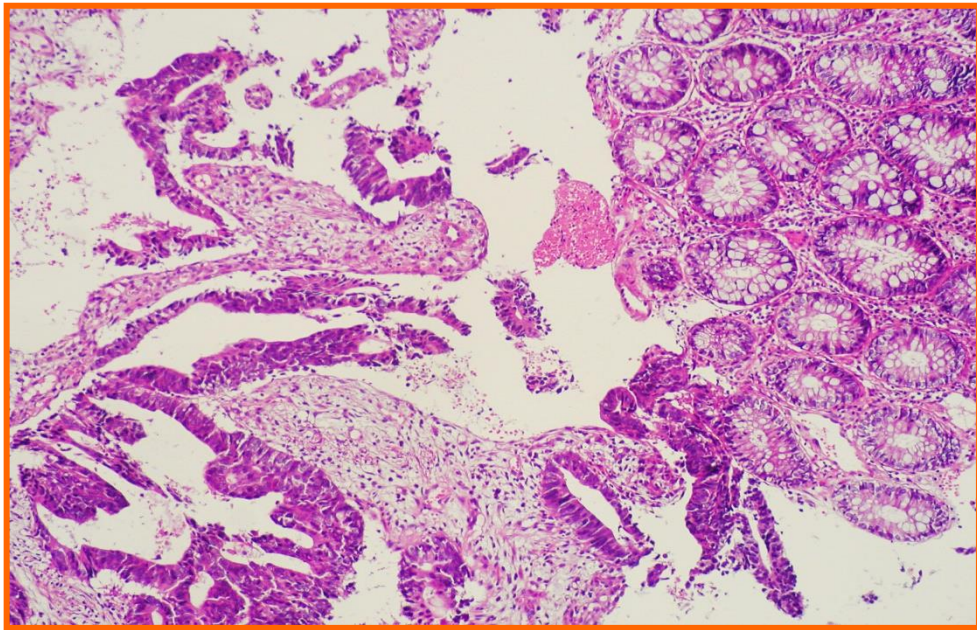
## HÌNH ẢNH MINH HỌA



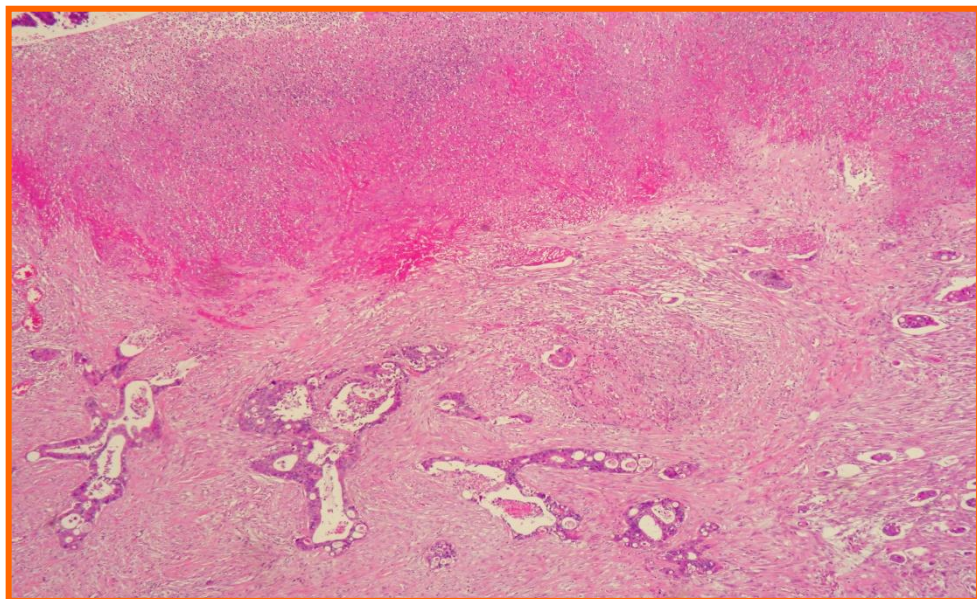
**Hình 1: UTTT sau xạ trị, u cách rìa hậu môn 4 cm chiếm 1/4 chu vi, di động (Trước xạ trị u cố định chiếm 3/4 chu vi)**



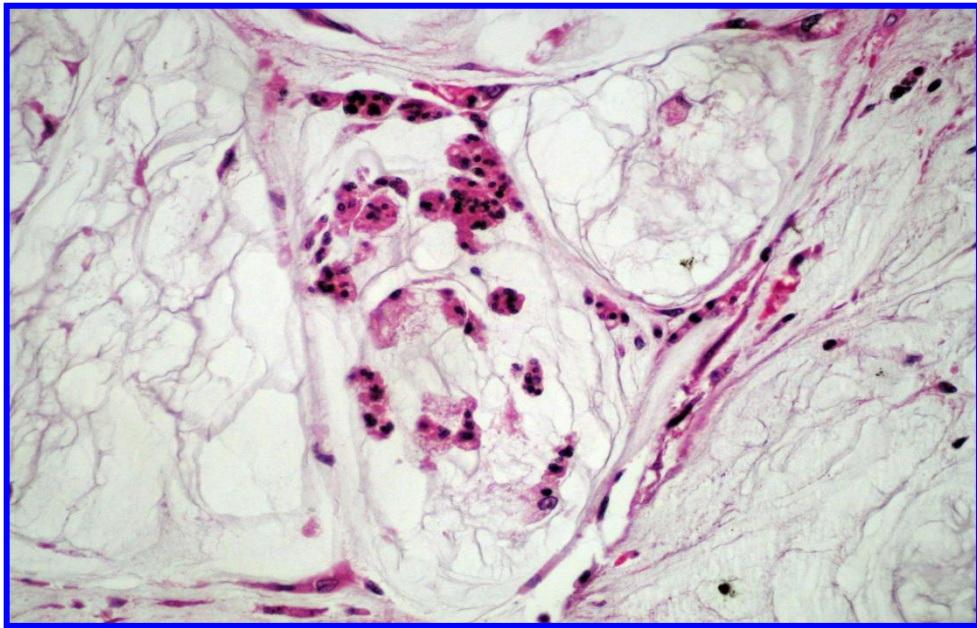
**Hình 2. Hình ảnh nội soi trực tràng trước và sau điều trị**



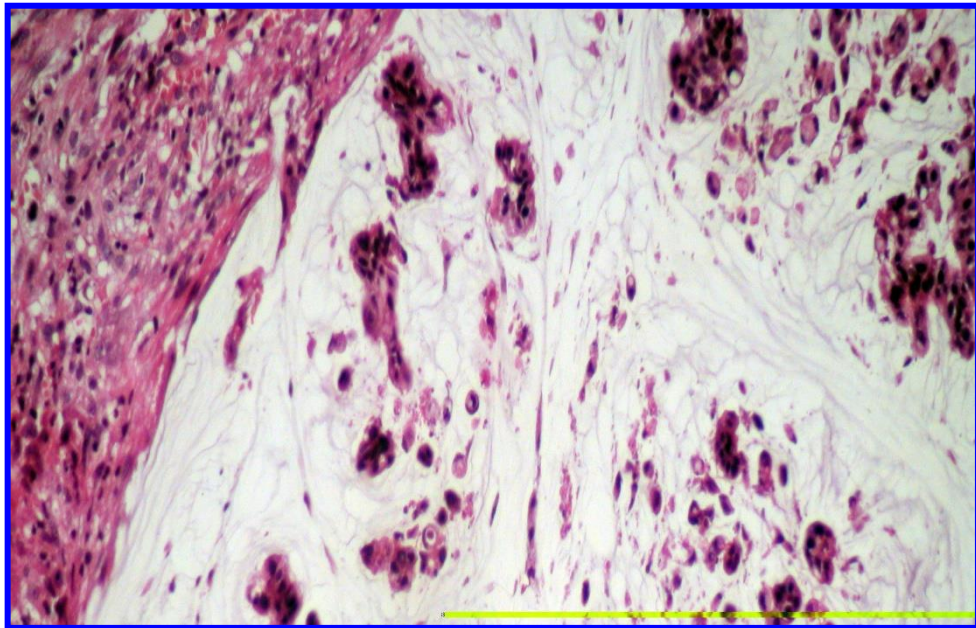
**Hình 3: Ung thư biểu mô tuyến trước xạ trị (HE x 200)**



**Hình 4: Ung thư biểu mô tuyến sau xạ trị, tế bào thoái hóa hoại tử gần hết, (HE x 100)**



**Hình 5: Ung thư biểu mô tuyến nhày trước xạ trị, (HE x 200)**



**Hình 6: Ung thư biểu mô tuyến nhày sau xạ trị  
tế bào không thay đổi (HE x 200)**

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. Phillips R, Spigelman A, Bjor. Can we safely delay or avoid prophylactic colectomy in familial adenomatous polyposis? 1996;83(6):769-770.
3. Nguyễn Bá Đức; Trần Văn Thuận; Nguyễn Tuyết Mai. *Ung thư đại trực tràng*. Nhà xuất bản y học, tr.153-161; 2010.
4. Chen Yu, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):418-423.
5. Nguyễn Văn Hiếu; Võ Văn Xuân. "*Ung thư đại trực tràng và ống hậu môn*", *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*, . Nhà xuất bản y học, tr.223-235; 2007.
6. Đoàn Hữu Nghị. *Góp phần nghiên cứu xây dựng phác đồ điều trị ung thư trực tràng, nhận xét 529 bệnh nhân tại bệnh viện K qua 2 giai đoạn 1975-1983 và 1984-1992* [Luận án Phó tiến sĩ khoa học y dược], Trường Đại học Y Hà Nội; 1994.
7. K; HD. "*Đại tràng, trực tràng và hậu môn*", *Ung thư học lâm sàng*. Nhà xuất bản y học Hà Nội; 1991.
8. Barrett A, Morris S, Dobbs J, Roques T. *Practical radiotherapy planning*. CRC Press; 2009.
9. Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Chemoradiation Therapy: Nonoperative Approaches. In: *Rectal Cancer*. Springer; 2010:249-265.

10. Đỗ Xuân Hợp. Đại tràng, trực tràng, Giải phẫu bụng. In: Nhà xuất bản y học TP. Hồ Chí Minh, Chương II-III, tr,206-253.; 1977.
11. Lê Chính Đại. "Điều trị tia xạ ung thư", Bài giảng ung thư học,. Nhà xuất bản y học, 74-81.; 1999.
12. Nguyễn Văn Hiều. *Nghiên cứu độ xâm lấn của ung thư trực tràng qua lâm sàng, nội soi và siêu âm nội trực tràng* [Luận văn Tiến sỹ y học], Trường Đại học y Hà Nội; 2002.
13. Mai Trọng Khoa; Nguyễn Xuân Cử. *Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học; 2012.
14. Buijsen J, van den Bogaard J, Janssen MH, et al. FDG-PET provides the best correlation with the tumor specimen compared to MRI and CT in rectal cancer. *Radiotherapy and oncology*. 2011;98(2):270-276.
15. Võ Văn Xuân; Nguyễn Đại Bình; Ngô Vĩ Dung. Nghiên cứu áp dụng kỹ thuật xạ trị gia tốc tăng phân liều tiền phẫu kết hợp với phẫu thuật ung thư trực tràng. *Tạp chí Ung thư học Việt nam, số 2-2012, Hội phòng chống Ung thư Việt nam, . 2012:tr.57-66*.
16. Angelita Habr-Gama RP, and I.P.e. al,. Chemoradiation Therapy: Nonoperative Approaches', Rectal cancer, International Perspective on Multimodality Management, Human Press, Springer. 2010:p. 249-265.
17. De Bruin A, Nuyttens J, Ferenschild F, Planting A, Verhoef C, De Wilt JJNM. Preoperative chemoradiation with capecitabine in locally advanced rectal cancer. 2008;66(2):71-76.
18. Valentini V, Coco C, Rizzo G, et al. Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience. 2009; 145(5): 486-494.

19. Cohen A.M.; Minsky B.D.; Schilsky R.L., (1997). Cancer of the rectum, Cancer of the gastrointestinal tract. *Cancer: principles and practice of oncology, 5th Edition, Lippincott-Raven*. 1997: pp.1197-1234.
20. Buijsen J, van den Bogaard J, Janssen MH, et al. FDG-PET provides the best correlation with the tumor specimen compared to MRI and CT in rectal cancer. 2011;98(2):270-276.
21. Đỗ Xuân Hợp. “Đại tràng, trực tràng”, *Giải phẫu bụng*. Nhà xuất bản y học TP. Hồ Chí Minh, Chương II-III, 206-253.; 1977.
22. Nguyễn Bá Đức; Trần Văn Thuần; Nguyễn Tuyết Mai. '*Ung thư đại trực tràng*', *Điều trị nội khoa bệnh Ung thư*. Nhà xuất bản y học; 2010.
23. Đỗ Xuân Hợp. *Giải phẫu bụng*. Nhà xuất bản y học và thể dục thể thao; 1968.
24. Đoàn Hữu Nghị. *Góp phần nghiên cứu xây dựng phác đồ điều trị ung thư trực tràng, nhận xét 529 bệnh nhân tại bệnh viện K qua 2 giai đoạn 1975-1983 và 1984-1992*, Trường Đại học Y Hà Nội; 1994.
25. Trịnh Văn Minh. *Giải phẫu người Vol tập II*: Trường Đại Học Y Hà nội, Bộ môn Giải phẫu, Nhà xuất Bản Hà Nội; 2007.
26. Brian G. Crito and Christopher G Willett. Radiation Therapy: Technical Innovations'. *Rectal cancer, International Perspective on Multimodality Management, Human Press*,. 2010:pp.289-305.
27. Nguyễn Hoàng Gia. *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư trực tràng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2010 đến tháng 3/2012*, Trường Đại học Y Hà Nội; 2012.
28. Nguyễn Văn Hiếu. *Ung thư đại trực tràng, Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư*. Nhà xuất bản y học 2010.
29. Phạm Quốc Đạt. *Đánh giá kết quả điều trị tia xạ kết hợp phẫu thuật trong ung thư biểu mô tuyến trực tràng [Luận án Tiến sĩ]*, Trường Đại học Y Hà Nội; 2002.

30. Brian G. Crito and Christopher G Willett. Radiation Therapy: Technical Innovations. *Rectal cancer, International Perspective on Multimodality Management, Human Press, Springer*. 2010:pp. 289-305.
31. Frykholm-Jansson G; Isacson U SK. Preoperative radiotherapy in rectal carcinoma – aspects of adverse effects and radiation technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35:pp.1039-1048.
32. Weiser Martin R. AJCC 8th edition: colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*. 2018;25(6):1454-1455.
33. Barbaro B, Vitale R, Valentini V, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in monitoring rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy. 2012;83(2):594-599.
34. de las Heras M, Arias F, del Moral-Avila R, et al. Multicenter phase II clinical trial of preoperative capecitabine with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. 2013;15(4):294-299.
35. Elwanis MA, Maximous DW, Elsayed MI, Mikhail NNJWjoso. Surgical treatment for locally advanced lower third rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation with capecitabine: prospective phase II trial. 2009; 7(1):52.
36. Delpero J.R. PB, L.T. Y.P,. 'Surgical resection of locally recurrent colorectal adenocarcinoma'. *British Journal of Surgery*. 1998; 85: pp.372-376.
37. Fabio M. Vecchio. What is the prognostic value of TRG (Tumor regression grade). *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer, Questions and Answers, Springer- Verlag Berlin Heidelberg*., 2012:pp. 333-337.
38. George TJ. Colorectal Cancer. *Clinical Oncology, Third Edition, Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins*. 2010:pp. 96-112.



39. Phạm Quốc Đạt. *Đánh giá kết quả điều trị tia xạ kết hợp phẫu thuật trong ung thư biểu mô tuyến trực tràng*, Trường Đại học Y Hà Nội; 2002.
40. Nguyễn Xuân Cử. *'Cơ sở vật lý- sinh học trong xạ trị ung thư'*, Thực hành xạ trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản y học; 2003.
41. Nguyễn Văn Hiếu. *Nghiên cứu độ xâm lấn của ung thư trực tràng qua lâm sàng, nội soi và siêu âm nội trực tràng*, Trường Đại học y Hà Nội; 2002.
42. Edge Stephen B, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, Fritz A, Greene F. *AJCC cancer staging manual*. Vol 649: Springer New York; 2010.
43. Nguyễn Xuân Cử. *'Mô phỏng trong xạ trị'*, Thực hành xạ trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản y học; 2003.
44. Bùi Công Toàn; Bùi Diệu. *'Hiệu chỉnh và phối hợp các chùm tia'*, Một số hiểu biết cơ bản về Xạ trị xạ. Nhà xuất bản y học; 2010.
45. Võ Quốc Hưng. *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đánh giá kết quả đáp ứng xạ trị trước mổ của ung thư trực tràng tại Bệnh viện K*, Trường Đại học Y Hà Nội.; 2004.
46. Phương PC. *Nghiên cứu 87 bệnh nhân ung thư trực tràng thấp giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị xạ trị gia tốc liều 46 Gy kết hợp Capecitabine trước mổ tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai và Khoa xạ 4 Bệnh viện K từ 6/2009-12/2012*, Trường Đại học Y Hà Nội; 2012.
47. Wawok P, Polkowski W, Richter P, et al. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer: Long-term results of a randomised study. 2018;127(3):396-403.
48. Kim JC, Kim TW, Kim JH, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. 2005;63(2):346-353.

49. Corvò R, Pastrone I, Scolaro T, Marcenara M, Berretta L, Chiara SJTJ. Radiotherapy and oral capecitabine in the preoperative treatment of patients with rectal cancer: rationale, preliminary results and perspectives. 2003;89(4):361-367.
50. Võ Văn Xuân; Nguyễn Đại Bình; Ngô Vĩ Dung. Nghiên cứu áp dụng kỹ thuật xạ trị gia tốc tăng phân liều tiền phẫu kết hợp với phẫu thuật ung thư trực tràng. *Tạp chí Ung thư học Việt nam*, , *Hội phòng chống Ung thư Việt nam*. 2012;số 2-2012:tr. 57-66.
51. Joshua D.I Ellenhorn CAC, and L.R.C.e. al, . "Colon, rectal and anal cancers", *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. Oncology News International*. 2006:pp. 343-375.
52. Hoàng Mạnh Thắng. *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư trực tràng giai đoạn T3-T4 tại Bệnh viện K*, Trường Đại học Y Hà Nội; 2009.
53. Nguyễn Hoàng Minh. *Nghiên cứu 96 BN ung thư trực tràng được chụp cộng hưởng từ 1.5 Tesla và phẫu thuật triệt căn cắt trực tràng và nạo vét hạch tại Bệnh viện K từ 10/2009 đến tháng 04/2012*. Trường Đại học Y Hà Nội; 2012.
54. Patel UB, Brown G, Rutten H, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. 2012;19(9):2842-2852.
55. Sun Y, Li X, Zhang X, Tang L, Cui Y, Zhang X. Preoperative staging of rectal carcinoma with high-resolution MRI: correlation with histopathologic findings. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese Journal of Surgery]*. 2012;50(3):207-210.

56. Patel UB, Brown G, Rutten H, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(9):2842-2852.
57. Nguyễn Công Hoàng. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, chất chỉ điểm u CEA và sự bộc lộ P53, Her-2/Neu của ung thư trực tràng phẫu thuật triệt căn tại bệnh viện K, Đại học Y Hà Nội*; 2002.
58. Hoàng Mạnh Thắng. *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư trực tràng giai đoạn T3-T4 tại Bệnh viện K, Trường Đại học Y Hà Nội*; 2009.
59. Florianello F, Gorla C, Biraghi T, Caron R, Scortecci VJMm. Prognostic value of postoperative determination of CEA in carcinoma of the large intestine. 1986;77(18):739-741.
60. Koca D, Binicier C, Oztop I, Yavuzsen T, Ellidokuz H, Yilmaz UJJoBOojotBUoO. Prognostic factors affecting recurrence and survival in patients with locally advanced rectal cancer. 2012;17(2):291-298.
61. Park YA, Sohn SK, Seong J, et al. Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer. 2006;93(2):145-150.
62. Restivo A, Zorcolo L, Cocco IMF, et al. Elevated CEA levels and low distance of the tumor from the anal verge are predictors of incomplete response to chemoradiation in patients with rectal cancer. 2013;20(3):864-871.
63. Tarantino I, Warschkow R, Worni M, et al. Elevated preoperative CEA is associated with worse survival in stage I–III rectal cancer patients. 2012;107(2):266-274.

64. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. 2005;23(34):8688-8696.
65. Yang K-L, Yang S-H, Liang W-Y, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) level, CEA ratio, and treatment outcome of rectal cancer patients receiving pre-operative chemoradiation and surgery. 2013;8(1):43.
66. Kim JY, Kim NK, Sohn SK, et al. Prognostic value of postoperative CEA clearance in rectal cancer patients with high preoperative CEA levels. 2009;16(10):2771-2778.
67. Chand M, Brown G. What Are the Relevant Imaging Factors to Optimize Treatment Decisions? In: *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer*. Springer; 2012:27-39.
68. Gina Brown; Shwetal Dighe and Fiona Taylor. Clinical Staging: CT and MRI. *Rectal cancer, International Perspective on Multimodality Management, Human Press, Springer*. 2010:pp.21-35.
69. Võ Văn Xuân; NVHV. *Ung thư đại trực tràng và ống hậu môn”, Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*,. Nhà xuất bản y học; 2007.
70. Kim J-S, Kim J-S, Cho M-J, Song K-S, Yoon W-H. JCO. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. 2002;54(2):403-408.
71. Velenik V, Anderlüh F, Oblak I, Stojan P, Zakotnik B. JCO. Capecitabine as a radiosensitizing agent in neoadjuvant treatment of locally advanced resectable rectal cancer: prospective phase II trial. 2006;47(5):693-700.
72. Gunnlaugsson A, Kjellen E, Nilsson P, Bendahl P-O, Willner J, Johnsson AJAO. Dose-volume relationships between enteritis and irradiated bowel volumes during 5-fluorouracil and oxaliplatin based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. 2007;46(7):937-944.

73. Huebner M, Wolff BG, Smyrk TC, Aakre J, Larson DWJWjos. Partial pathologic response and nodal status as most significant prognostic factors for advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. 2012;36(3):675-683.
74. Choi E, Kim JH, Kim OB, Kim MY, Oh YK, Baek SGJRoj. Predictors of pathologic complete response after preoperative concurrent chemoradiotherapy of rectal cancer: a single center experience. 2016;34(2):106.
75. Soumarova R, Skrovina M, Bartos J, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine followed by laparoscopic resection in locally advanced tumors of middle and low rectum–Toxicity and complications of the treatment. 2010;36(3):251-256.
76. Jin J, Meng H, Zhou G, et al. Preoperative radiotherapy combined with capecitabine chemotherapy in Chinese patients with locally advanced rectal cancer. 2011;15(10):1858.
77. Slampa P, Kocakova I, Sefr R, et al. Neoadjuvant treatment for locally advanced rectal adenocarcinoma with concomitant radiotherapy and oral capecitabine. 2004;9(1):33-40.
78. Herman JM, Narang AK, Griffith KA, et al. The quality-of-life effects of neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer. 2013;85(1):e15-e19.
79. Cèfaro GA, Genovesi D, Vinciguerra A, et al. Effects of preoperative radiochemotherapy with capecitabine for resectable locally advanced rectal cancer in elderly patients. 2012;98(5):622-629.
80. Nguyễn Văn Hiếu; Lê Văn Quảng; Bùi Công Toàn; Lê Quốc Tuấn. Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu trong ung thư trực tràng giai đoạn xâm lấn. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*. 2018; S. 2B.

81. Chu QD, Zhou M, Medeiros KL, Peddi P, Kavanaugh M, Wu X-CJBC. Poor survival in stage IIB/C (T4N0) compared to stage IIIA (T1-2 N1, T1N2a) colon cancer persists even after adjusting for adequate lymph nodes retrieved and receipt of adjuvant chemotherapy. 2016;16(1):460.
82. Hagggar FA, Boushey RPJCic, surgery r. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. 2009;22(04):191-197.
83. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. 2004;351(17):1731-1740.
84. Lee JW, Lee JH, Kim J-G, et al. Comparison between preoperative and postoperative concurrent chemoradiotherapy for rectal cancer: an institutional analysis. 2013;31(3):155.
85. Habr-Gama A, Perez R, Nadalin W, et al. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. 2005;9(1):90-101.
86. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. 2014;88(4):822-828.
87. Majek O, Gondos A, Jansen L, et al. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. 2013;8(7).
88. Chablani P, Nguyen P, Pan X, et al. Perineural invasion predicts for distant metastasis in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation and surgery. 2017;40(6):561.
89. Iafrate F., Laghi A., Paolantonio P., et al. (2006), "Preoperative staging of rectal cancer with MR Imaging: correlation with surgical and histopathologic findings." *Radiographics*, 26(3), 701-714.

90. Dromain C (2006) “ Imagerie des cancers du rectum et du canal anal ”, EMC Radiodiagnostic- Appareil digestive, 33-480-A20, pp 1- 13.
91. Fukuda H, Nakagawa T, Shibuya H. (1999), “Metastases to pelvic lymph nodes from carcinoma in the pelvic cavity: diagnosis using thin-section CT”. Clin Radiol; 54: 237-242.
92. Kim NK.,Kim J.M., Park J.K., et al, (2006), "Preoperative staging of rectal cancer with MRI: Accuracy and Clinical usefulness" Annals of Surgical Oncology, 7(10), pp 732-737.
93. Dicandio G., Mosca F., Fornage B.O.(1990), Cancer du Rectum, Echographie Endocavitaire, Edition Vigot, pp 56-73.
94. Senesse P., Khemissa F., Lemansky C et al ( 2001), “ Apport de l echographie endorectale dans le bilan preoperatoire des cancers du tres bas rectum”, Gastroenterol Clin Biol, 25, pp 24-28.
95. Dershaw D.D (1992), « Endorectal sonography for rectal carcinoma », Bull.N.Y. Acad. Med, 68(3), pp 411-419
96. Detry R.J., Kartheuser A., Kestens P.A (1993), “Endorectal ultrasonography for staging small rectal tumors: technique and contribution to treatment”, World J Surg, 17, pp 271-276.
97. Glaser F., Schlag P., and Herfarth Ch. (1990), "Endorectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal tumours and lymph node involvement", Br JSurg, 77, pp. 883 – 887.
98. Katsura Y., Yamada K., Ishizawa T.,et al (1992), "Endorectal ultrasonography for the assessment of wall invasion and lymph node metastasis in rectal cancer", Dis Colon Rectum, 35(4), pp. 362 – 368.

## MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

### I. HÀNH CHÍNH

- c1. Mã bệnh án: .....
- c2. Mã nghiên cứu: .....
- c3. Họ tên bệnh nhân: .....
- c4. Năm sinh: .....
- c5. Giới: .....
- c6. Nghề nghiệp: .....
- c7. Dân tộc: .....
- c8. Địa chỉ: .....
- c9. Ngày vào viện: .....
- c10. Ngày ra viện: .....

### II. NỘI DUNG

#### • Triệu chứng lâm sàng: vào viện

##### Cơ năng

- |                           |       |          |
|---------------------------|-------|----------|
| • Rối loạn lưu thông ruột | 1. Có | 2. Không |
| • Đi ngoài nhầy máu       | 1. Có | 2. Không |
| • Đau bụng hạ vị          | 1. Có | 2. Không |
| • Ỉa lỏng                 | 1. Có | 2. Không |
| • Táo bón                 | 1. Có | 2. Không |
| • Thay đổi khuôn phân     | 1. Có | 2. Không |
| • Khô ở bụng              | 1. Có | 2. Không |
| • Tắc ruột                | 1. Có | 2. Không |
| • Viêm phúc mạc           | 1. Có | 2. Không |
| • Khác: .....             |       |          |

#### • Toàn thân

- |             |       |          |
|-------------|-------|----------|
| • Thiếu máu | 1. Có | 2. Không |
| • Gầy sút   | 1. Có | 2. Không |
| • Suy nhược | 1. Có | 2. Không |



- **Thực thể**

- Máu theo tay 1. Có 2. Không
- Vị trí u trực tràng 1. Có 2. Không

**Nếu có u**

- Vị trí: 1. Trung bình 2. Thấp
- Đặc điểm u: 1. Sùi 2. Loét 3. Sùi loét 4. Thâm nhiễm
- Kích thước so với chu vi: 1.  $\frac{1}{4}$  2.  $\frac{1}{2}$  3.  $\frac{3}{4}$  4. Toàn bộ
- Tính chất: 1. Di động 2. Cố định

- **Chỉ số toàn trạng (theo ECOG từ 0 đến 2)**

**Cận lâm sàng**

**Siêu âm:**

- Hình ảnh U trực tràng 1. Có 2. Không

Nếu có:

- Vị trí: 1. Trung bình 2. Thấp
- Kích thước: 1.  $\frac{1}{4}$  2.  $\frac{1}{2}$  3.  $\frac{3}{4}$  4. Toàn bộ

**Cắt lớp vi tính: Hình ảnh U trực tràng**

- Vị trí: 1. Trung bình 2. Thấp
- Kích thước: 1.  $\frac{1}{4}$  2.  $\frac{1}{2}$  3.  $\frac{3}{4}$  4. Toàn bộ
- Xâm lấn 1. có 2. Không
- Hình ảnh hạch 1. Có 2. Không
- Di căn 1. Có 2. Không

**MRI: Hình ảnh U trực tràng**

- Vị trí: 1. Trung bình 2. Thấp
- Kích thước: 1.  $\frac{1}{4}$  2.  $\frac{1}{2}$  3.  $\frac{3}{4}$  4. Toàn bộ
- Xâm lấn 1. có 2. Không
- Hình ảnh hạch 1. Có 2. Không
- Di căn 1. Có 2. Không
- Xâm lấn: 1. Lớp dưới niêm mạc 2. Lớp cơ  
3. Lớp dưới thanh mạc 4. Cấu trúc, cơ quan khác

- Hình ảnh hạch 1. Có 2. Không

Nếu có: Số hạch vùng (cụ thể): .....

- Di căn 1. Có 2. Không

**Nội soi**

- Vị trí: 1. Trung bình 2. Thấp

- Kích thước: 1. 1/4 2. 1/2 3. 3/4 4. Toàn bộ

- Gây hẹp lòng ruột: 1. Có 2. Không

- Đặc điểm: 1. Sùi 2. Loét 3. Sùi loét 4. Thâm nhiễm

**Giải phẫu bệnh (trước can thiệp):**

Thể mô bệnh học: 1. Tuyến 2. Vảy 3. Tuyến, vảy 4. Khác

Biệt hóa: 1. Cao 2. Vừa 3. Kém 4. Không biệt hóa

**Xạ hình xương**

Di căn xương 1 Có 2 Không

**Xét nghiệm**

| Hồng cầu ( $10^9/l$ )     | Trước điều trị | Sau điều trị |
|---------------------------|----------------|--------------|
| Huyết sắc tố (g/l)        |                |              |
| Bạch cầu ( $10^3/l$ )     |                |              |
| Bạch cầu hạt ( $10^3/l$ ) |                |              |
| Tiểu cầu ( $10^3/l$ )     |                |              |
| Creatinin (mol/l)         |                |              |
| GOT (mol/l)               |                |              |
| GPT(mol/l)                |                |              |
| CEA (mol/l)               |                |              |
| CA 19-9 (mol/l)           |                |              |
| AFP (mol/l)               |                |              |

**Chẩn đoán**

- Giai đoạn: 3. Giai đoạn 3 4. Giai đoạn 4

**Chẩn đoán giai đoạn theo TNM:**

### III. Kết quả sau can thiệp

- **Triệu chứng lâm sàng sau điều trị**

- **Cơ năng**

- Rối loạn lưu thông ruột 1. Có 2. Không
- Đi ngoài nhầy máu 1. Có 2. Không
- Đau bụng hạ vị 1. Có 2. Không
- Ỉa lỏng 1. Có 2. Không
- Táo bón 1. Có 2. Không
- Thay đổi khuôn phân 1. Có 2. Không
- Khối ở bụng 1. Có 2. Không
- Tắc ruột 1. Có 2. Không
- Viêm phúc mạc 1. Có 2. Không
- Khác: .....

- **Toàn thân**

- Thiếu máu 1. Có 2. Không
- Gầy sút 1. Có 2. Không
- Suy nhược 1. Có 2. Không

- **Thực thể**

- Máu theo tay 1. Có 2. Không
- Vị trí u trực tràng 1. Có 2. Không

**Nếu có u**

- Vị trí 1. Trung bình 2. Thấp
- Đặc điểm u 1. Sùi 2. Loét 3. Sùi loét 4. Thâm nhiễm
- Kích thước so với chu vi 1.  $\frac{1}{4}$  2.  $\frac{1}{2}$  3.  $\frac{3}{4}$  4. Toàn bộ
- Tính chất 1. Di động 2. Cố định

- **Cận lâm sàng**

- **Siêu âm:**

- Hình ảnh U trực tràng 1. Có 2. Không

Nếu có:

- Vị trí: 1. Trung bình 2. Thấp
- Kích thước: 1.  $\frac{1}{4}$  2.  $\frac{1}{2}$  3.  $\frac{3}{4}$  4. Toàn bộ

- **Cắt lớp vi tính:** Hình ảnh U trực tràng

- Vị trí: 1. Trung bình 2. Thấp
- Kích thước: 1.  $\frac{1}{4}$  2.  $\frac{1}{2}$  3.  $\frac{3}{4}$  4. Toàn bộ
- Xâm lấn 1. Có 2. Không
- Hình ảnh hạch 1. Có 2. Không
- Di căn 1. Có 2. Không

- **. MRI:** Hình ảnh U trực tràng

- Vị trí: 1. Trung bình 2. Thấp
- Kích thước: 1.  $\frac{1}{4}$  2.  $\frac{1}{2}$  3.  $\frac{3}{4}$  4. Toàn bộ
- Xâm lấn 1. Có 2. Không
- Hình ảnh hạch 1. Có 2. Không
- Di căn 1. Có 2. Không
- Xâm lấn 1. Lớp dưới niêm mạc 2. Lớp cơ  
3. Lớp dưới thanh mạc 4. Cấu trúc, cơ quan khác
- Hình ảnh hạch 1. Có 2. Không

Nếu có: Số hạch vùng (cụ thể): .....

- Di căn 1. Có 2. Không

- **. Nội soi:**

- Vị trí: 1. Trung bình 2. Thấp
- Kích thước: 1.  $\frac{1}{4}$  2.  $\frac{1}{2}$  3.  $\frac{3}{4}$  4. Toàn bộ
- Gây hẹp lòng ruột: 1. Có 2. Không
- Đặc điểm: 1. Sùi 2. Loét 3. Sùi loét 4. Thâm nhiễm

- **Xạ hình xương**

- Di căn xương 1 Có 2 Không

- **Xét nghiệm**

• **Kết quả điều trị**

- Đánh giá chung

1. Khỏi                      2. Đỡ, giảm                      3. Không thay đổi  
4. Nặng hơn                      5. Tử vong. Ngày tử vong.....

- Giai đoạn: 1. Giai đoạn 1    2. Giai đoạn 2    3. Giai đoạn 3    4. Giai đoạn 4

- Đánh giá đáp ứng tại u:

1. Đáp ứng tốt                      2. Đáp ứng vừa                      3. Không đáp ứng

- Đánh giá đáp ứng

1. Đáp ứng hoàn toàn    2. Đáp ứng 1 phần    3. Không đáp ứng    4.

Bệnh tiến triển

**Biến chứng sau hóa xạ trị**

|                                      | <b>Độ 0</b> | <b>Độ 1</b> | <b>Độ 2</b> | <b>Độ 3</b> | <b>Độ 4</b> |
|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Tiêu hóa</b>                      |             |             |             |             |             |
| Viêm miệng                           |             |             |             |             |             |
| Viêm niêm mạc ống hậu môn-trực tràng |             |             |             |             |             |
| Loét hậu môn-trực tràng              |             |             |             |             |             |
| Viêm ruột non                        |             |             |             |             |             |
| Thủng ruột                           |             |             |             |             |             |
| Tắc ruột                             |             |             |             |             |             |
| Hội chứng bàn tay bàn chân           |             |             |             |             |             |
| <b>Trên da</b>                       |             |             |             |             |             |
| Loét da vùng tia                     |             |             |             |             |             |

#### IV. Phẫu thuật

##### 4.1. Phương pháp phẫu thuật:

1. PT triệt căn bảo tồn cơ thắt
2. PT triệt căn phá hủy cơ thắt
3. PT triệu chứng

##### 4.2. Giải phẫu bệnh sau phẫu thuật

- Thê mô bệnh học: 1. Tuyến 2. Vảy 3. Tuyến, vảy 4. Khác
- Biệt hóa: 1. Cao 2. Vừa 3. Kém 4. Không biệt hóa
- **Đặc điểm mô bệnh học**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Có biến đổi xơ hóa                                |
| <input type="checkbox"/> | Có biến đổi biểu mô phản ứng tái tạo              |
| <input type="checkbox"/> | Có loét lớp biểu mô                               |
| <input type="checkbox"/> | Có biến đổi thoái hóa ở thành ruột                |
| <input type="checkbox"/> | Có biến đổi thoái hóa hạch lympho tại hạch di căn |
| <input type="checkbox"/> | Tế bào thoái hóa nhân dòng                        |

##### 4.3. Theo dõi sau điều trị (cho phẫu thuật triệt căn)

|                         | Thời gian<br>(tháng) |
|-------------------------|----------------------|
| 1. Sống thêm không bệnh |                      |
| 2. Tái phát             |                      |
| 3. Di căn               |                      |
| 4. Tử vong              |                      |

## DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

| TT | Mã bệnh án | Họ và tên      | Năm sinh | Chẩn đoán | Ngày vào viện | Ngày ra viện |
|----|------------|----------------|----------|-----------|---------------|--------------|
| 1  | 1510519    | Lê Xuân L      | 1958     | T4NoMo    | 12/24/2015    | 3/26/2016    |
| 2  | 14102148   | Đoàn Đình N    | 1964     | T4bNoMo   | 5/25/2014     | 12/8/2014    |
| 3  | 14105568   | Bùi V Đ        | 1983     | T4N2Mo    | 8/18/2014     | 12/4/2014    |
| 4  | 16102657   | Nguyễn Văn C   | 1962     | T4NoMo    | 9/9/2016      | 9/9/2016     |
| 5  | 16104882   | Vũ T L         | 1950     | T3NoMo    | 10/20/2016    | 12/24/2016   |
| 6  | 16102728   | Phạm Thị H     | 1963     | T4N1Mo    | 6/20/2016     | 9/5/2016     |
| 7  | 171072349  | Nguyễn Văn Ph  | 1961     | T4NoMo    | 12/1/2017     | 3/21/2018    |
| 8  | 17100179   | Lê Công H      | 1959     | T4N1Mo    | 1/12/2017     |              |
| 9  | 17100803   | Ng T T         | 1942     | T4N1Mo    | 3/1/2017      | 5/20/2017    |
| 10 | 14302855   | Nguyễn Ngọc Q  | 1950     | T4N1Mo    | 8/16/2014     | 11/20/2014   |
| 11 | 14106706   | Nguyễn Văn D   | 1956     | T4NoMo    | 10/15/2014    | 2/3/2015     |
| 12 | 14102696   | Nguyễn Công U  | 1948     | T4N1Mo    | 4/11/2014     | 12/26/2014   |
| 13 | 16101404   | Nguyễn Văn Â   | 1956     | T3NoMo    | 4/8/2016      | 9/6/2016     |
| 14 | 16100261   | Ng Bá A        | 1966     | T4N0M0    | 1/18/2016     | 5/9/2016     |
| 15 | 16100042   | Ng Văn T       | 1958     | T3N1Mo    | 11/7/2016     | 4/15/2016    |
| 16 | 18057208   | Lại Thị H      | 1957     | T3NoMo    | 7/23/2018     | 10/9/2019    |
| 17 | 15104624   | Ng Minh Ph     | 1961     | T3NoMo    | 11/23/2015    | 1/5/2016     |
| 18 | 15103682   | Vũ Xuân Th     | 1968     | T4N1Mo    | 9/23/2015     | 1/7/2016     |
| 19 | 15103881   | Hoàng Thanh Ch | 1952     | T4N1Mo    | 9/29/2015     | 12/15/2015   |
| 20 | 16100810   | Nguyễn Thị Q   | 1967     | T3NoMo    | 3/2/2016      | 6/5/2016     |
| 21 | 14105437   | Phùng Thị Kh   | 1955     | T4NoMo    | 8/21/2014     | 11/23/2014   |
| 22 | 15101185   | Ng T Ph        | 1943     | T4NoMo    | 4/6/2015      | 6/26/2015    |
| 23 | 16105092   | Lê Huy Đ       | 1937     | T4NoMo    | 10/24/2016    | 3/10/2017    |
| 24 | 171074686  | Lương V L      | 1964     | T4N1Mo    | 12/11/2017    | 4/13/2018    |
| 25 | 15303509   | Đoàn Thu H     | 1988     | T4N2Mo    | 5/25/2015     | 8/18/2015    |
| 26 | 15104495   | Bùi Đắc V      | 1963     | T3NoMo    | 11/10/2015    | 2/16/2016    |
| 27 | 16103728   | Vũ Tuấn Đ      | 1941     | T4N1Mo    | 8/10/2016     | 11/17/2016   |
| 28 | 16102398   | Lê Thị M       | 1960     | T3NoMo    | 6/3/2016      | 4/26/2017    |
| 29 | 16101988   | Ng Đức Th      | 1950     | T4NoMo    | 5/16/2016     | 10/18/2016   |
| 30 | 17001992   | Nguyễn Xuân Đ  | 1948     | T3NoMo    | 5/8/2017      | 7/30/2017    |
| 31 | 17101980   | Lê Văn Th      | 1960     | T4NoMo    | 4/25/2017     | 8/2/2017     |

|    |           |                |      |         |            |            |
|----|-----------|----------------|------|---------|------------|------------|
| 32 | 15104765  | Đoàn Quốc D    | 1957 | T4NoMo  | 12/3/2015  | 2/27/2016  |
| 33 | 16105813  | Nguyễn Thị Th  | 1957 | T4N1Mo  | 12/5/2016  | 3/5/2017   |
| 34 | 14102656  | Đào Quang D    | 1950 | T4N1Mo  | 4/10/2014  | 8/14/2014  |
| 35 | 15304470  | Lê Thị T       | 1955 | T4N2Mo  | 5/11/2015  | 8/20/2015  |
| 36 | 16101808  | Phạm T P       | 1960 | T3N0M0  | 5/5/2016   | 10/7/2016  |
| 37 | 16309542  | Hà Thị Kh      | 1962 | T3N1Mo  | 8/29/2016  | 12/7/2016  |
| 38 | 16105338  | Hoàng Văn Th   | 1952 | T4N1Mo  | 1/3/2016   | 2/15/2017  |
| 39 | 16101674  | Ng V X         | 1971 | T4NoMo  | 4/25/2016  | 7/15/2016  |
| 40 | 15102094  | Nguyễn Thị Ph  | 1975 | T4N2Mo  | 5/27/2015  | 8/15/2015  |
| 41 | 16104998  | Vũ Thị G       | 1954 | T4N1Mo  | 10/18/2016 | 2/3/2017   |
| 42 | 16105800  | Hoàng Thị Tr   | 1975 | T4N1Mo  | 12/5/2016  | 3/12/2017  |
| 43 | 14104932  | Đỗ Văn Đ       | 1938 | T4NoMo  | 7/11/2014  | 10/7/2014  |
| 44 | 16105136  | Phan T Tùng B  | 1954 | T4N1Mo  | 10/25/2016 | 2/5/2017   |
| 45 | 16105856  | Ng Xuân Tr     | 1957 | T4N1Mo  | 12/6/2016  | 3/20/2017  |
| 46 | 16104881  | Thâm V C       | 1947 | T3N2Mo  | 10/11/2016 | 12/28/2016 |
| 47 | 171064122 | Nguyễn Hải K   | 1972 | T4N1Mo  | 11/1/2017  | 2/26/2018  |
| 48 | 16104857  | Ng Văn N       | 1946 | T3N1Mo  | 10/10/2016 | 1/16/2017  |
| 49 | 15100593  | Trần T L       | 1943 | T4N1Mo  | 2/12/2015  | 6/12/2015  |
| 50 | 14106689  | Trần V L       | 1953 | T4NoMo  | 11/20/2013 | 3/19/2015  |
| 51 | 16103158  | Đào T H        | 1965 | T4NoMo  | 7/13/2016  | 11/4/2016  |
| 52 | 14105671  | Nguyễn Thị H   | 1945 | T4aNoMo | 9/10/2014  | 12/16/2014 |
| 53 | 15102858  | Nguyễn Văn Q   | 1961 | T3NoMo  | 2/18/2016  | 8/18/2016  |
| 54 | 16304036  | Trần Văn C     | 1981 | T3N2Mo  | 4/27/2016  | 7/29/2016  |
| 55 | 17105119  | Nguyễn Minh Kh | 1967 | T3N1Mo  | 9/19/2017  | 1/12/2018  |
| 56 | 171065864 | Trần Xuân Ch   | 1949 | T3N1Mo  | 11/7/2017  | 2/8/2018   |
| 57 | 17100455  | Trình Văn S    | 1961 | T4N2Mo  | 2/13/2017  | 5/7/2017   |
| 58 | 141060019 | Trần Văn H     | 1958 | T3NoMo  | 10/14/2014 | 6/18/2015  |
| 59 | 15102403  | Phạm Xuân Nh   | 1963 | T3N1Mo  | 6/22/2015  | 3/6/2016   |
| 60 | 16106127  | Nguyễn Văn Ch  | 1963 | T4NoMo  | 12/22/2016 | 4/28/2017  |
| 61 | 18046203  | Lê Văn L       | 1958 | T3N2Mo  | 6/14/2018  | 9/25/2018  |
| 62 | 16101404  | Nguyễn Văn Â   | 1956 | T3N1Mo  | 4/8/2016   | 7/15/2016  |
| 63 | 14105791  | Nguyễn Tiến L  | 1959 | T4N2Mo  | 9/19/2014  | 12/29/2014 |
| 64 | 18103502  | Phạm Hữu T     | 1975 | T4N1Mo  | 7/16/2018  | 10/31/2018 |
| 65 | 15102586  | Trần Văn D     | 1965 | T4N1Mo  | 6/30/2015  | 1/22/2016  |
| 66 | 16106127  | Ng Văn Ch      | 1963 | T3NoMo  | 12/22/2016 | 4/24/2017  |



|    |          |                   |      |        |            |            |
|----|----------|-------------------|------|--------|------------|------------|
| 67 | 17103433 | Phan Trọng Th     | 1960 | T3NoMo | 9/25/2017  | 1/18/2018  |
| 68 | 14105193 | Phạm Hữu N        | 1954 | T4NoMo | 8/4/2014   | 12/3/2014  |
| 69 | 16300515 | Nguyễn Ngọc L     | 1950 | T4NoMo | 1/19/2016  | 7/17/2016  |
| 70 | 14104003 | Lê Văn D          | 1959 | T4N1Mo | 5/26/2014  | 8/15/2019  |
| 71 | 14106418 | Ngô Xuân Ch       | 1950 | T4N2Mo | 10/13/2014 | 12/29/2019 |
| 72 | 15102186 | Hoàng V S         | 1959 | T4NoMo | 6/3/2015   | 10/16/2015 |
| 73 | 17104783 | Phạm Minh Th      | 1955 | T4N1Mo | 8/29/2017  | 11/15/2017 |
| 74 | 18060673 | Ng Văn B          | 1964 | T3N1Mo | 8/1/2018   | 11/15/2018 |
| 75 | 15102934 | Trương T M        | 1963 | T4NoMo | 7/30/2015  | 4/2/2016   |
| 76 | 14104622 | Phạm Hữu T        | 1945 | T3N2Mo | 6/23/2014  | 9/25/2014  |
| 77 | 14108054 | Lê Thị G          | 1943 | T3NoMo | 8/1/2014   |            |
| 78 | 15100279 | Nguyễn Thương H   | 1954 | T4NoMo | 1/16/2015  | 5/21/2015  |
| 79 | 16101988 | Nguyễn Đức Th     | 1950 | T4NoMo | 5/16/2016  | 8/30/2016  |
| 80 | 18057207 | Nguyễn Thị Thu Th | 1990 | T4N1Mo | 7/23/2018  | 10/12/2018 |
| 83 | 18003592 | Nguyễn Thị Th     | 1954 | T3NoMo | 1/15/2018  | 4/18/2018  |
| 84 | 18056124 | Đình Mạnh H       | 1957 | T3N2Mo | 7/18/2018  | 10/10/2018 |
| 85 | 15100720 | Nguyễn Thị N      | 1949 | T4NoMo | 3/2/2015   | 5/11/2016  |
| 86 | 14107808 | Trần Thị Nh       | 1940 | T4N1Mo | 12/17/2014 | 5/27/2015  |
| 87 | 14103659 | Nguyễn Thị Kim L  | 1965 | T4NoMo | 5/6/2014   | 12/22/2014 |

*Hà Nội, ngày.....tháng.....năm 2020*

**XÁC NHẬN  
CỦA GIÁO VIÊN HƯỚNG DẪN**

**XÁC NHẬN CỦA PHÒNG KHTT  
BỆNH VIỆN K**

**PGS.TS. BÙI CÔNG TOÀN**