

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



HOÀNG MINH ĐỨC

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT VÀ
MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TÁI PHÁT, DI CĂN SAU
PHẪU THUẬT UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TRIỆT CĂN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



HOÀNG MINH ĐỨC

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT VÀ
MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TÁI PHÁT, DI CĂN SAU
PHẪU THUẬT UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TRIỆT CĂN**

Chuyên ngành: Ngoại tiêu hóa

Mã số: 62720125

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Thanh Long

HÀ NỘI – 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Hoàng Minh Đức, nghiên cứu sinh khóa 34, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ngoại tiêu hoá, xin cam đoan:

- Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy Nguyễn Thanh Long.
- Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam
- 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.

Người viết cam đoan

Hoàng Minh Đức

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

APR	: Abdominoperineal resection (Phẫu thuật đường bụng)
ASCO	: American Society of Oncology (Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ)
ASCRS	: American Society of Colon Rectal Surgeons (Hiệp hội các nhà ngoại khoa đại trực tràng Hoa Kỳ)
ACPGBI	: Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (Tổ chức Anh quốc và Ai len về các bệnh lý Đại tràng)
BN	: Bệnh nhân
CT	: Computed tomography (Cắt lớp vi tính)
CEA	: Carcinoembryonie antigen (Kháng nguyên bào thai)
ĐTT	: Đại trực tràng
ĐM	: Động mạch
ESMO	: European Society for Medical Oncology (Tổ chức Y tế về Ung thư Châu Âu)
MRI	: Magnetic resonance imaging – Cộng hưởng từ
MTTT	: Mạc treo tràng trên
MTTD	: Mạc treo tràng dưới
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network (Mạng lưới Quốc gia về ung thư)
OR & RR	: Odds ratio - Tỷ suất chênh & Risk ratio - Tỷ suất nguy cơ
PET	: Positron emission tomography
RIS	: Radioimmunosintigraphy (Chụp xạ hình miễn dịch)
SA	: Siêu âm
TT	: Trực tràng
TH	: Trường hợp
TM	: Tĩnh mạch
UT	: Ung thư
UTĐTT	: Ung thư đại trực tràng
TP	: Tái phát
UTĐTTTP	: Ung thư đại trực tràng tái phát

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1 : TỔNG QUAN	3
1.1. GIẢI PHẪU ĐẠI TRỰC TRÀNG.....	3
1.2. MÔ BỆNH HỌC	6
1.3. ĐẶC ĐIỂM TÁI PHÁT.....	11
1.4. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TÁI PHÁT, DI CĂN.....	14
1.4.2. Giai đoạn bệnh.....	15
1.4.4. Dạng phát triển của u theo Bormann	16
1.4.5. Xâm lấn mạch máu, mạch bạch huyết	16
1.4.6. Xâm lấn quanh thần kinh	16
1.4.7. Các yếu tố liên quan đến số lượng hạch nạo được và hạch di căn. 16	
1.4.8. Tình trạng bờ diện cắt và phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo trực tràng - TME	18
1.4.9. Chỉ số Petersen	18
1.4.10. Nồng độ CEA trước mổ và theo dõi sau mổ	19
1.4.11. Tắc ruột hoặc biến chứng u hoại tử thủng.....	19
1.4.12. Điều trị phối hợp sau mổ.....	19
1.4.13. Những yếu tố tiên lượng mới	19
1.5. LÂM SÀNG - CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ ĐTT TÁI PHÁT.....	19
1.5.1. Lâm sàng	20
1.5.2. Cận lâm sàng	20
1.6. PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TÁI PHÁT. 22	
1.6.1. Chỉ định điều trị.....	23
1.6.2. Các phương pháp phẫu thuật đối với ung thư đại trực tràng tái phát.....	23
1.7. ĐIỀU TRỊ PHỐI HỢP	31

1.7.1. Hoá trị	31
1.7.2. Xạ trị	32
1.7.3. Liệu pháp điều trị đích	33
1.7.4. Điều trị tăng cường miễn dịch	34
1.8. TÌNH HÌNH UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TÁI PHÁT TRONG NƯỚC VÀ TRÊN THẾ GIỚI.....	36
1.8.1. Kết quả 1 số công trình nghiên cứu trên thế giới	36
1.8.2. Kết quả 1 số công trình nghiên cứu tại Việt Nam	38
CHƯƠNG 2 : ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	40
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....	40
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân	40
2.1.3. Tiêu chuẩn tái phát, phẫu thuật triệt căn	41
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	42
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	42
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	43
2.2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	43
2.2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	45
2.2.5. Các phương tiện và vật liệu sử dụng trong nghiên cứu	53
2.2.6. Xử lý số liệu	53
2.2.7. Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu	54
CHƯƠNG 3 : KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	55
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM TÁI PHÁT VÀ DI CĂN.....	55
3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, địa dư.....	55
3.1.2. Vị trí khối u tiên phát.....	56
3.1.3. Các phương pháp điều trị khối u tiên phát	57
3.1.4. Giải phẫu bệnh khối u tiên phát.....	58
3.1.5. Thời gian tái phát và một số yếu tố liên quan:	59

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG	60
3.2.1. Đặc điểm lâm sàng.....	60
3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng	61
3.3. CHẨN ĐOÁN TRƯỚC MỔ	67
3.4. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG TRONG MỔ	68
3.5. ĐẶC ĐIỂM PHẪU THUẬT	69
3.6. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SAU PHẪU THUẬT	72
3.6.1. Kết quả sớm.....	72
3.6.2. Kết quả xa	74
CHƯƠNG 4 : BÀN LUẬN.....	88
4.1. ĐẶC ĐIỂM TÁI PHÁT.....	88
4.1.1. Đặc điểm chung.....	88
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	91
4.2. CHỈ ĐỊNH - CÁC PHƯƠNG PHÁP PHẪU THUẬT UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TÁI PHÁT VÀ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT	101
4.2.1. Chỉ định phẫu thuật.....	101
4.2.2. Đặc điểm tổn thương trong mổ.....	103
4.2.3. Đặc điểm phẫu thuật	104
4.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SAU PHẪU THUẬT	116
4.3.1. Kết quả sớm sau phẫu thuật	116
4.3.2. Kết quả xa sau phẫu thuật	118
4.4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TỚI TÁI PHÁT	125
KẾT LUẬN.....	137
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân độ ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng.....	8
Bảng 1.2.	Phân loại giai đoạn bệnh theo AJCC phiên bản 8.....	11
Bảng 1.3.	Vị trí và tỷ lệ tái phát ung thư ĐTT trong 5 năm sau mổ theo Galandiuk.....	12
Bảng 2.1.	Phân độ ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng.....	51
Bảng 3.1.	Phân bố tuổi của nhóm tái phát.....	55
Bảng 3.2.	Phân bố vị trí khối u tiên phát.....	56
Bảng 3.3.	Các phương pháp phẫu thuật u tiên phát.....	57
Bảng 3.4.	Các phương pháp điều trị bổ trợ và thời gian tái phát.....	57
Bảng 3.5.	Type mô bệnh học của u tiên phát.....	58
Bảng 3.6.	Giai đoạn bệnh của khối u tiên phát.....	58
Bảng 3.7.	Phân bố thời gian tái phát sau mổ cắt u tiên phát.....	59
Bảng 3.8.	Thời gian tái phát theo giai đoạn u tiên phát.....	59
Bảng 3.9.	Thời gian tái phát trung bình theo bệnh cảnh mổ lần đầu.....	60
Bảng 3.10.	Hoàn cảnh chẩn đoán UTĐTTP.....	60
Bảng 3.11.	Dấu hiệu cơ năng.....	60
Bảng 3.12.	Phân bố triệu chứng toàn thân.....	61
Bảng 3.13.	Phân nhóm kết quả định lượng CEA.....	61
Bảng 3.14.	Các tổn thương phát hiện trên kết quả siêu âm.....	62
Bảng 3.15.	Tổn thương di căn gan phát hiện trên siêu âm.....	62
Bảng 3.16.	Kích thước khối u gan trên siêu âm.....	62
Bảng 3.17.	Số lượng khối u di căn gan trên siêu âm.....	63
Bảng 3.18.	Đặc điểm hình ảnh di căn gan trên siêu âm.....	63
Bảng 3.19.	Phân bố kết quả nội soi đại tràng.....	63
Bảng 3.20.	Phân bố vị trí tổn thương qua nội soi đại tràng.....	64

Bảng 3.21. Kết quả chụp X-quang tim phổi.	64
Bảng 3.22. Các tổn thương phát hiện trên kết quả CLVT ổ bụng.	64
Bảng 3.23. Tổn thương gan mật trên CT.	65
Bảng 3.24. Kích thước khối u di căn gan trên CT	65
Bảng 3.25. Số lượng khối u di căn gan trên CT	65
Bảng 3.26. Kích thước khối u gan trên CT	65
Bảng 3.27. Đặc điểm hình ảnh di căn gan trên CT.	66
Bảng 3.28. Vị trí u ở thành ĐTT trên CT	66
Bảng 3.29. Các tổn thương phát hiện trên chụp PET-CT	66
Bảng 3.30. Chẩn đoán trước mổ.	67
Bảng 3.31. Đặc điểm tái phát tại chỗ phát hiện được trong mổ	68
Bảng 3.32. Đặc điểm di căn gan phát hiện trong mổ	68
Bảng 3.33. Biến chứng do u tái phát gây ra	69
Bảng 3.34. Vị trí tái phát	69
Bảng 3.35. Hoàn cảnh phẫu thuật.	69
Bảng 3.36. Mức độ phẫu thuật.	70
Bảng 3.37. Các phương pháp phẫu thuật.	70
Bảng 3.38. Phẫu thuật đối với di căn gan.	71
Bảng 3.39. Những lý do không cắt được u triệt để (R1, R2) hoặc chỉ phẫu thuật thăm dò	71
Bảng 3.40. Type mô bệnh học u tái phát.	72
Bảng 3.41. Độ biệt hoá u tái phát.	72
Bảng 3.42. Thời gian lập lại lưu thông ruột	72
Bảng 3.43. Biến chứng sau mổ	73
Bảng 3.44. Biến chứng theo phương pháp phẫu thuật	73
Bảng 3.45. Thời gian mổ giữa các nhóm.	73
Bảng 3.46. Thời gian nằm viện sau mổ theo phương pháp phẫu thuật	74

Bảng 3.47. Tình trạng hiện tại	74
Bảng 3.48. Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ	75
Bảng 3.49. Thời gian sống trung bình sau mổ giữa 2 nhóm PT.....	76
Bảng 3.50. Thời gian sống trung bình của nhóm <60 tuổi và ≥60 tuổi.....	77
Bảng 3.51. So sánh đặc điểm về tuổi	78
Bảng 3.52. So sánh đặc điểm giới.....	78
Bảng 3.53. So sánh đặc điểm vị trí khối u.....	79
Bảng 3.54. So sánh đặc điểm giới giữa 2 nhóm UT trực tràng tái phát và không tái phát	79
Bảng 3.55. So sánh đặc điểm nồng độ CEA trong máu.....	79
Bảng 3.56. So sánh đặc điểm giai đoạn bệnh theo TNM.....	80
Bảng 3.57. So sánh đặc điểm di căn hạch	80
Bảng 3.58. So sánh đặc điểm biệt hoá u theo phân độ của AJCC.....	81
Bảng 3.59. So sánh đặc điểm di căn hạch	82
Bảng 3.60. So sánh đặc điểm số hạch nạo vét được	82
Bảng 3.61. So sánh đặc điểm hạch dương tính theo phân loại LNR.....	82
Bảng 3.62. So sánh đặc điểm xâm lấn mạch máu và mạch bạch huyết.....	83
Bảng 3.63. So sánh đặc điểm xâm lấn quanh thần kinh.....	83
Bảng 3.64. So sánh đặc điểm chế nhầy	83
Bảng 3.65. So sánh đặc điểm type mô bệnh học	84
Bảng 3.66. So sánh đặc điểm phát triển khối u tiên phát theo phân loại Bormann.....	84
Bảng 3.67. Nhân vệ tinh (N1c)	85
Bảng 3.68. Chỉ số Petersen đánh giá nguy cơ tái phát.....	85
Bảng 3.69. Phân tích đa biến ở giai đoạn I, II giữa 2 nhóm tái phát và không tái phát.....	86

Bảng 3.70.	Phân tích đa biến ở giai đoạn III giữa 2 nhóm tái phát và không tái phát.....	87
Bảng 4.1.	Tỷ lệ tái phát ở các thời điểm trong nghiên cứu chúng tôi so với các nghiên cứu khác trên thế giới.....	89
Bảng 4.2.	Tổng kết các phác đồ theo dõi bệnh nhân sau mổ ung thư đại trực tràng	92
Bảng 4.3.	Kết quả của nhóm điều trị phẫu thuật giảm nhẹ, điều trị triệu chứng.....	120
Bảng 4.4.	Kết quả điều trị sau phẫu thuật triệt căn.....	122

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Giải phẫu và mạch máu đại trực tràng.....	3
Hình 1.2.	Hệ thống bạch huyết đại tràng.....	4
Hình 1.3.	Hệ thống bạch huyết trực tràng	5
Hình 1.4.	Các chặng hạch theo Hội ung thư đại trực tràng Nhật Bản	6
Hình 1.5.	Di căn gan trên im chụp CT	22
Hình 1.6:	(trái) Sự tái phát tại chỗ vào cả ngã ba chủ chậu T, thận trái, đại tràng và niệu quản trái, (phải) phẫu thuật cả khối có tạo hình mạch chậu bằng đoạn mạch nhân tạo	28
Hình 1.7.	(trái) Tái phát tại miệng nối xâm lấn vào động mạch chậu chung trái, niệu quản T và tĩnh mạch sinh dục. (phải) Phẫu thuật cả khối có bắc cầu đùi đùi bằng đoạn mạch nhân tạo.....	29
Hình 1.8:	Hình ảnh cắt cụt dạng hình trụ mở rộng	30
Hình 1.9:	Trường mổ sau khi kết thúc nạo vét hạch vùng hố bịt 2 bên.....	30

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Tỷ lệ di căn của ung thư đại tràng với ung thư trực tràng	13
Biểu đồ 3.1.	Phân bố theo giới	56
Biểu đồ 3.2.	Phân bố địa dư	56
Biểu đồ 3.3.	Phân bố triệu chứng thực thể.....	61
Biểu đồ 3.4.	Thời gian sống thêm sau mổ	75
Biểu đồ 3.5.	So sánh thời gian sống sau mổ giữa nhóm phẫu thuật triệt để và nhóm phẫu thuật không triệt để	76
Biểu đồ 3.6.	So sánh thời gian sống sau mổ giữa 2 nhóm tuổi.....	77

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1: Sơ đồ chẩn đoán và điều trị ung thư đại trực tràng tái phát	35
Sơ đồ 2.1: Sơ đồ nghiên cứu.....	41

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một bệnh thường gặp trong ung thư đường tiêu hoá, chiếm 10% các loại ung thư ở nam giới và 11% các loại ung thư ở nữ giới. Theo ước tính của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2018 có 1,8 triệu trường hợp mới mắc và gần 861.000 người tử vong [1]. Tại Hoa Kỳ, hàng năm có khoảng 145.600 người được chẩn đoán ung thư đại trực tràng mới và khoảng 50.630 người tử vong do ung thư đại trực tràng [2], chiếm 8% tổng số các trường hợp ung thư. Đây là căn bệnh đứng hàng đầu ở các quốc gia Tây Âu và đứng hàng thứ 3 trong các bệnh ung thư ở Hoa Kỳ và Canada [3]. Tại Việt Nam theo Globocan 2012, mỗi năm có 8.768 bệnh nhân mới mắc, 5.976 bệnh nhân tử vong do bệnh ung thư đại trực tràng, tỷ lệ mắc đứng hàng thứ 6 và chết đứng hàng thứ 5 trong cả 2 giới [4].

Ung thư đại trực tràng chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến (Adenocarcinome), chiếm khoảng 95%. Ung thư đại trực tràng nếu được chẩn đoán sớm và điều trị đúng nguyên tắc thì tiên lượng tốt. Các nghiên cứu cho thấy nếu ung thư chưa xâm lấn đến lớp thanh mạc tỷ lệ sống được 5 năm sau mổ là 80% - 90%, nhưng nếu xâm lấn qua lớp thanh mạc và di căn hạch khu vực chỉ còn 10% [6], [7]. Những tiến bộ trong chẩn đoán, phẫu thuật và gây mê hồi sức cũng như việc ứng dụng các phương pháp điều trị hỗ trợ như hoá xạ trị, miễn dịch đã làm tăng tỷ lệ cắt bỏ khối u, giảm tỷ lệ tử vong và biến chứng sau mổ cũng như kéo dài thời gian sống thêm sau mổ cho các bệnh nhân.

Ung thư đại trực tràng được coi là tái phát khi phát hiện những thương tổn ác tính mới, có thể tại chỗ hoặc di căn, ở các bệnh nhân đã được điều trị phẫu thuật ung thư đại trực tràng triệt căn [8], [9], [10]. Tỷ lệ tái phát chung của ung thư đại trực tràng vào khoảng 30 - 50% [11], [12]. Tỷ lệ tái phát của ung thư đại tràng và trực tràng lần lượt ở giai đoạn I là 1,2% và 8,4%, giai đoạn II là

13,1% và 20%, giai đoạn III là 26,3% và 30,4% [13]. Thời gian tái phát trung bình của ung thư đại trực tràng từ 16-24 tháng, trong đó 2/3 trường hợp tái phát trong 2 năm đầu [10], [14]. Nguy cơ tái phát sau mổ phụ thuộc vào nhiều yếu tố trong đó chủ yếu là giai đoạn bệnh, đặc điểm phẫu thuật và điều trị hỗ trợ sau mổ [15], [16], [17], [18].

Để phát hiện ung thư đại trực tràng tái phát cần thăm khám định kỳ sau mổ bằng các thăm khám lâm sàng và cận lâm sàng như: định lượng kháng nguyên ung thư bào thai (CEA), siêu âm gan, chụp XQ phổi, nội soi đại tràng ống mềm - sinh thiết, chụp CT, chụp MRI, chụp PET - CT... [19], [20], [21], [22].

Đối với ung thư đại trực tràng tái phát phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chủ yếu, tuy nhiên khả năng phẫu thuật được hay không phụ thuộc vào vị trí tái phát và mức độ phát triển của khối u. Tiên lượng sau mổ ung thư đại trực tràng tái phát phụ thuộc vào nhiều yếu tố như thời gian tái phát sau mổ, giai đoạn bệnh, điều trị hỗ trợ không. Những năm gần đây số lượng bệnh nhân ung thư đại trực tràng tái phát được phát hiện và điều trị phẫu thuật ngày càng tăng. Tuy nhiên ở nước ta các công trình nghiên cứu về vấn đề này chưa đầy đủ. Xuất phát từ thực tế trên chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu kết quả điều trị phẫu thuật và một số yếu tố nguy cơ tái phát, di căn sau phẫu thuật ung thư đại trực tràng triệt căn”** với ba mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm tái phát, di căn sau phẫu thuật ung thư đại trực tràng triệt căn.*
2. *Đánh giá kết quả phẫu thuật ung thư đại trực tràng tái phát, di căn.*
3. *Phân tích một số yếu tố nguy cơ tái phát, di căn của ung thư đại trực tràng.*

Đại trực tràng là phần tiếp theo của ống tiêu hoá đi từ cuối hồi tràng đến chỗ nối với ống hậu môn. Chiều dài của khung đại tràng khoảng 100-150 cm, tùy từng người.

This anatomical diagram illustrates the internal organs of the human digestive system, including the esophagus, stomach, and small intestine. The diagram is heavily annotated with labels in Vietnamese, identifying various blood vessels (arteries and veins) and lymphatic vessels. Key labels include:

- Động mạch kết tràng giữa** (Middle colic artery)
- Mác treo kết tràng ngang** (Transverse mesocolon)
- Động mạch mạc treo tràng trên** (Superior mesenteric artery)
- Các động mạch thượng** (Superior arteries)
- Các động mạch tá tràng** (Duodenal arteries), with sub-labels **Chống** (Anterior) and **Sau** (Posterior)
- Động mạch mạc treo tràng dưới** (Inferior mesenteric artery)
- Động mạch kết tràng trái** (Left colic artery)
- Nhiêm lèn** (Ileocecal junction)
- Nhiêm xuống** (Ileocecal junction)
- Động mạch hồi** (Ileocolic artery)
- Các động mạch xích - mả** (Mesenteric arteries)
- Mác treo kết tràng xích - mả** (Mesenteric mesocolon)
- Các động mạch thượng** (Superior arteries)
- Động mạch mạc treo tràng trên** (Superior mesenteric artery)
- Động mạch mạc treo tràng dưới** (Inferior mesenteric artery)
- Động mạch mạc treo tràng giữa** (Middle mesenteric artery)
- Nhiệm của động mạch mạc treo tràng trên** (Function of the superior mesenteric artery)
- Động mạch mạc treo tràng dưới** (Inferior mesenteric artery)
- Động mạch mạc treo tràng giữa** (Middle mesenteric artery)
- Nhiệm của động mạch mạc treo tràng trên** (Function of the superior mesenteric artery)

The diagram uses color-coding to distinguish between different types of vessels: red for oxygenated blood (arteries), blue for deoxygenated blood (veins), and yellow for lymphatic vessels. The background shows a cross-section of the abdominal cavity with the organs and their associated vascular and lymphatic networks.

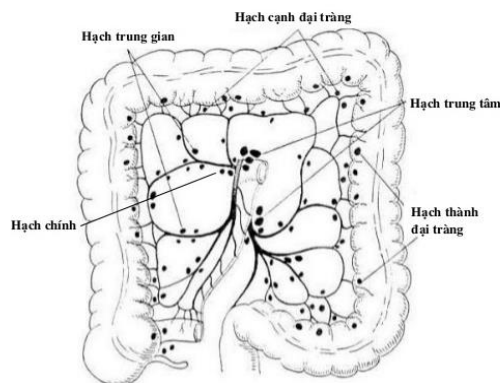
“Nguồn: H. Netter, 2007”

- Hệ thống bạch huyết của đại trực tràng:

Ở đại tràng có hai kiểu dẫn lưu bạch huyết: dẫn lưu dọc theo chiều dài của ruột (dẫn lưu cạnh ruột) và dẫn lưu hướng về hạch chính của mạc treo ruột (dẫn lưu trong mạc treo). Trong khi đó, ở trực tràng có ba kiểu dẫn lưu bạch huyết: dẫn lưu dọc theo thành ruột, dẫn lưu hướng về hạch chính ở mạc treo ruột và dẫn lưu hướng về thành chậu (dẫn lưu bên). Phạm vi di căn hạch cũng là cơ sở để phẫu thuật viên thực hiện nạo vét hạch vùng rộng rãi trong phẫu thuật điều trị triệt căn ung thư đại trực tràng. Tuy nhiên, khi chưa có di căn hạch thì nạo vét hạch rộng rãi là không cần thiết vì làm gia tăng chấn thương phẫu thuật, giảm sức đề kháng tại chỗ với u [28].

Hệ thống bạch huyết đại tràng được chia làm 4 nhóm:

- + Chuỗi hạch trong thành đại tràng (nhóm 1).
- + Chuỗi hạch cạnh thành đại tràng nằm dọc các cung mạch viền (nhóm 2).
- + Chuỗi hạch trung gian nằm dọc theo đường đi các mạch máu đại tràng (nhóm 3).
- + Chuỗi hạch trung tâm nằm ở nguyên uỷ các mạch máu của đại tràng (nhóm 4).



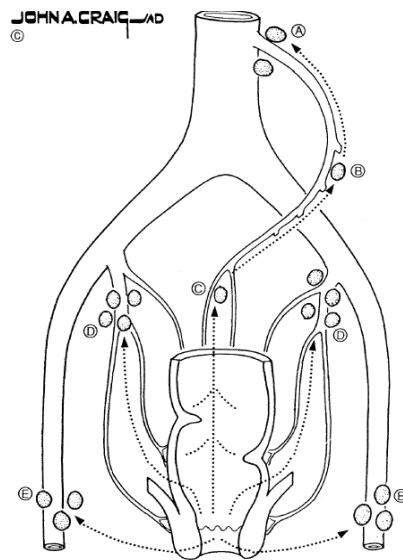
Hình 1.2. Hệ thống bạch huyết đại tràng [24]

“Nguồn: Glenn D., 1996”

Hệ thống bạch huyết vùng trực tràng

Bạch huyết ở 1/3 trên và 1/3 giữa trực tràng được dẫn về các chùm hạch mạc treo tràng dưới (A, B, C). Bạch huyết 1/3 dưới trực tràng có thể được dẫn lưu về theo hệ bạch mạch mạc treo tràng dưới (A, B, C) hoặc về mạng lưới dọc theo động mạch trực tràng giữa và dưới về các hạch chậu gốc (D), và cuối cùng đổ về các hạch dọc theo động mạch chủ bụng (A).

Bạch huyết từ vùng hậu môn phía trên đường lược thường được dẫn về các hạch mạc treo tràng dưới qua bạch huyết trực tràng trên, sau đó dẫn về các hạch cùng và hạch chậu trong. Dưới đường lược, bạch huyết thường chảy thẳng về các hạch bẹn (E), nhưng cũng có thể dẫn lưu về các hạch trực tràng trên và dưới.

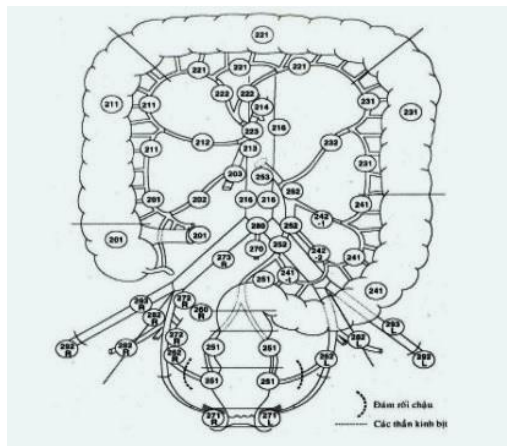


Hình 1.3. Hệ thống bạch huyết trực tràng [28]: hướng dẫn lưu về của bạch huyết trực tràng, hậu môn

“Nguồn: Haile T., 2004”

(A: hạch dọc ĐMCB và gốc MTTD, B, C: hạch MTTD và các nhánh trực tràng trên, giữa, D: hạch chậu trong và chậu gốc, E: hạch bẹn)

Một số quan điểm cho rằng di căn hạch diễn tiến tuần tự qua các chuỗi hạch bạch huyết mà không có kiểu đi tắt ngang. Nhưng thực tế cho thấy các tế bào ung thư có thể đi tắt ngang qua các hạch vùng hoặc xuyên qua hạch mà không bị giữ lại (dạng nhảy cóc). Ngoài ra các tế bào ung thư có thể đi thẳng vào hệ thống tĩnh mạch theo kiểu thông thương trực tiếp hoặc thông qua ống ngực.



Hình 1.4. Các chặng hạch theo Hội ung thư đại trực tràng Nhật Bản [43]

“Nguồn: Kanehara., 1997”

1.2. MÔ BỆNH HỌC

- **Type mô bệnh học:** Theo Tổ chức Y tế Thế giới: phần lớn typ mô bệnh học của UTĐTT là ung thư biểu mô (95% tổng số các ung thư đại trực tràng), chỉ dưới 5% là ung thư không biểu mô. Các typ của ung thư biểu mô:

- Ung thư biểu mô tuyến (Adenocarcinoma): hay gặp nhất và có tiên lượng tốt nhất.

- Ung thư biểu mô tuyến nhầy (Mucinous Carcinoma).

- Ung thư biểu mô tế bào nhẵn:

Đây là những khối u ác tính hiếm gặp (chiếm 0,5% đến 1% tất cả các ung thư đại trực tràng) [56], [57] và được biết tới bởi sự di căn của chúng những cơ quan khác và phức tạp. Đột biến gen được cho là nguyên nhân của ung thư tế bào nhẵn cũng như các ung thư khác ở trực tràng.

- Ung thư biểu mô tế bào nhỏ: là loại u rất hiếm gặp chiếm 0,2% trong tổng số các loại ung thư ở đại trực tràng, có nguồn gốc từ tế bào của hệ thần kinh nội tiết các loại ung thư ở đại trực tràng, có nguồn gốc từ tế bào của hệ thần kinh nội tiết. Tại trực tràng u thường to và tổn thương dạng loét, độ ác tính cao, tỉ lệ sống 5 năm sau mổ thấp (6%). 70-80% đã có di căn gan và hạch khi bệnh nhân đến khám [58].

- Ung thư biểu mô tuyến - vảy: Là những khối u có các đặc điểm giải phẫu bệnh của cả ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến. Những u này cực kỳ hiếm gặp [59]. Tại Nhật Bản ghi nhận được 70 ca ung thư này tại đại tràng và trực tràng cho đến năm 2007, thời gian sống trung bình 13 tháng, trên 5 năm là 47,2% [60]. Diễn biến tự nhiên và điều trị giống như của những ung thư biểu mô tuyến đơn thuần.

- Ung thư biểu mô tế bào vảy (Squamous cell carcinoma): Đây là loại ung thư rất hiếm và chỉ có vài ca lâm sàng được thông báo trên thế giới. Những ung thư biểu mô tế bào vảy cùng giai đoạn đã được báo cáo là có tiên lượng xấu hơn ung thư biểu mô tuyến [61], [62]

- Ung thư biểu mô không biệt hóa (không có hình thành tuyến) và ung thư biểu mô tủy: Tỷ lệ gặp rất ít. Việc phân biệt 2 loại ung thư này rất quan trọng vì những ung thư biểu mô tủy có tiên lượng tốt hơn cả trong điều trị lẫn sống còn [63], [64].

- Độ biệt hoá và phân độ u:

Phân độ trước hết dựa trên tỷ lệ của u bao gồm các tuyến so với những vùng đặc hoặc bao gồm những ổ và dây tế bào không có lòng tuyến. Hệ thống xếp độ được sử dụng phổ biến nhất là hệ thống được phê duyệt bởi Tổ chức Ung thư Hoa kỳ AJCC [38]. Với việc sử dụng hệ thống này, khoảng 10% ung thư biểu mô tuyến là biệt hóa cao, 70% là biệt hóa vừa và 20% là kém biệt hóa [39].

Commented [A1]: Tài liệu năm 1982

Tuỳ thuộc mức độ biến đổi các cấu trúc ống, tuyến, ung thư biểu mô tuyến được chia ra các loại sau:

+ Ung thư biểu mô tuyến biệt hoá cao: tổn thương có sự hình thành các tuyến lớn và rõ ràng với các tế bào biểu mô trở nên cao hơn dạng hình trụ.

+ Ung thư biểu mô tuyến biệt hoá vừa: tổn thương chiếm ưu thế trong khối u là trung gian giữa ung thư biểu mô tuyến biệt hoá cao và ung thư biểu mô tuyến biệt hoá thấp.

+ Ung thư biểu mô tuyến biệt hoá thấp: tổn thương là các tuyến không rõ ràng với các tế bào biểu mô hình vuông hơn và đa diện hơn.

Bảng 1.1. Phân độ ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng

Độ	Danh pháp mô tả	Các tiêu chuẩn*	Đề nghị của AJCC
GX	Độ không thể xác định		
G1	Biệt hóa cao	> 95% hình thành tuyến. Phần lớn (> 75%) các tuyến nhẵn và đều Không có thành phần nhân độ cao có ý nghĩa	Độ thấp
G2	Biệt hóa trung gian	50%-95% hình thành tuyến	Độ thấp
G3	Kém biệt hóa	< 50% hình thành tuyến	Độ cao
G4	Không biệt hóa	Không hình thành** tuyến rõ rệt	Độ cao

* Tất cả các tiêu chuẩn phải đầy đủ

** Các u không biệt hóa là một thứ typ riêng

- Giai đoạn bệnh

Có nhiều phân loại bệnh cho ung thư đại trực tràng như phân loại Dukes, Astler-Coller, phân loại TNM. Đến thời điểm hiện tại, phân loại TNM theo AJCC phiên bản 8 – 2018 là phiên bản được sử dụng nhiều nhất để đánh giá giai đoạn cũng như tiên lượng và chỉ định điều trị sau mổ.

Phân loại TNM theo AJCC phiên bản 8 năm 2018 [37]: chương ung thư đại trực tràng cho thấy có sự khác biệt so với phiên bản 7 năm 2010 ở sự mô tả mở rộng về giải phẫu, nhưng vẫn theo những nguyên tắc về phân loại giải phẫu bệnh và giai đoạn lâm sàng. Những đặc điểm cơ bản về u nguyên phát (T), hạch vùng (N) giống với phiên bản 7 năm 2010 [42]:

- T: u nguyên phát
- + Tis: ung thư tại chỗ, chưa phá vỡ màng đáy, khu trú ở niêm mạc
- + T0: không có biểu hiện của u nguyên phát
- + T1: ung thư xâm lấn lớp dưới niêm mạc.
- + T2: ung thư xâm lấn đến lớp cơ, chưa xâm lấn thanh mạc
- + T3: ung thư xâm lấn đến thanh mạc
- + T4: ung thư xâm lấn qua thanh mạc đến tổ chức xung quanh đại trực tràng
 - T4a: u xâm lấn xuyên qua phúc mạc tạng
 - T4b: u xâm lấn trực tiếp hoặc dính vào các tổ chức, tạng lân cận.
- N: Hạch lympho vùng
- + Nx: không thể đánh giá được hạch vùng
- + N0: chưa di căn hạch vùng
- + N1: di căn từ 1 đến 3 hạch vùng
 - N1a: Di căn 1 hạch
 - N1b: di căn 2-3 hạch

Trong phiên bản 8 năm 2018, nhân vệ tinh được định nghĩa rõ hơn [37]:

N1c: nhân vệ tinh (là những nốt tổn thương ung thư trên đại thể/ vi thể nằm trong tổ chức mỡ quanh đại – trực tràng tương ứng vùng dẫn lưu bạch huyết từ khối ung thư nguyên phát, nốt này không liên tục với u nguyên phát và không có bằng chứng trên mô bệnh học gợi ý đến cấu trúc của hạch bạch huyết hoặc của mạch máu hoặc thần kinh).

+ N2: Di căn từ 4 hạch vùng trở lên

N2a: di căn 4-6 hạch

N2b: di căn từ 7 hạch trở lên.

Trong phiên bản 8 năm 2018, xuất hiện thêm M1b, c [37]:

- M: Di căn xa

+ Mx: không đánh giá được di căn xa

+ M0: không có di căn xa

+ M1: có di căn xa

M1a: di căn khu trú tại 1 cơ quan không phải di căn phúc mạc (gan, phổi, buồng trứng, hạch ngoài hạch vùng)

M1b: di căn hơn 1 cơ quan.

M1c: di căn phúc mạc có hoặc không kèm theo di căn tạng.

Những thay đổi chính trong phân loại TNM phiên bản 8 [37]: Chi tiết hơn về di căn xa (M – 1a, 1b và 1c) do đó giai đoạn IV được phân lại thành IVA, IVB và IVC, đồng thời làm rõ hơn định nghĩa nhân vệ tinh (tumor satélites hoặc tumor deposits). Nếu cấu trúc thành mạch máu được xác định trên tiêu bản nhuộm HE, elastic hoặc chất chỉ thị khác, tổn thương được xếp vào nhóm xâm lấn mạch máu (V 1/2) hoặc xâm lấn mạch bạch huyết (L1). Tương tự, nếu cấu trúc thần kinh được xác định, tổn thương được xếp vào nhóm xâm lấn quanh thần kinh (Pn1). Sự hiện diện của nhân vệ tinh không thay đổi phân loại u nguyên phát (T), nhưng sẽ thay đổi xếp loại N thành N1c nếu tất cả hạch vùng còn loại âm tính trên mô bệnh học.

Bảng 1.2. Phân loại giai đoạn bệnh theo AJCC phiên bản 8 [37]

Giai đoạn	T	N	M	Dukes	Asler - Coller
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0		
IIA	T3	N0	M0	B	B1
IIB	T4a	N0	M0		B2
IIC	T4b	N0	M0		B3
IIIA	T1 – T2	N1/ N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0		
IIIB	T3 – T4a	N1/ N1c	M0		C2
	T2 – T3	N2a	M0		
	T1 – T2	N2b	M0		
IIIC	T3 – T4a	N2b	M0		C3
	T4a	N2a	M0		
	T4b	N1 - N2	M0		
IVA	T bất kỳ	N bất kỳ	M1a	D	D
IVB	T bất kỳ	N bất kỳ	M1b		
IVC	T bất kỳ	N bất kỳ	M1c		

1.3. ĐẶC ĐIỂM TÁI PHÁT

- **Định nghĩa tái phát:** Theo nhiều tác giả trên thế giới, UTĐTT được coi là tái phát khi phát hiện những thương tổn ác tính mới, *có thể tại chỗ hoặc di căn*, ở các bệnh nhân đã phẫu thuật ung thư đại trực tràng triệt căn [8], [9], [10], đồng thời *kết quả giải phẫu bệnh lần này phù hợp với kết quả giải phẫu bệnh của lần mổ trước*.

- **Định nghĩa phẫu thuật triệt căn:** hay còn gọi là *phẫu thuật theo nguyên tắc* của Miles: diện cắt phải vượt quá u ít nhất 2 cm (đối với trực tràng) và 5 cm (đối với đại tràng), diện cắt 2 đầu và diện tích vòng quanh không có u, nạo vét hạch đúng và rộng rãi ít nhất đến D2 và ít nhất được 10 hạch [50], [52]; kèm theo cắt bỏ những tổ chức di căn đơn độc, khu trú (nếu có).

- **Đặc điểm tái phát:** Ung thư tái phát có thể *tại chỗ* (tại miệng nối, khung đại trực tràng còn lại, sẹo mổ, lỗ trocars, mạc treo, trong khung chậu...) hoặc *di*

căn (phổi, gan, buồng trứng, phúc mạc...). Vị trí tái phát có thể ở bất cứ đâu trong ổ bụng, đơn độc hoặc phối hợp di căn. Khối u tái phát có thể khu trú hoặc xâm lấn các tạng xung quanh (xâm lấn mạch máu, thận, niệu quản, bàng quang, tử cung...).

Ung thư trực tràng có tỷ lệ tái phát tại chỗ (tiểu khung) cao hơn ung thư đại tràng do đặc điểm xâm lấn ra xung quanh các tạng vùng chậu thông qua hệ thống bạch huyết và tĩnh mạch. Tuy nhiên, với phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME – total mesorectal excision) và phác đồ điều trị hóa xạ trị mới gần đây đã làm giảm tỷ lệ tái phát của ung thư trực tràng xuống còn 6% [73]. Tỷ lệ tái phát tại miệng nối 5 – 15% tổng số bệnh nhân [74], bao gồm cả những khối xâm lấn ngoài trực tràng – trước xương cùng [75].

Trái lại, ung thư đại tràng có tỷ lệ tái phát sau phúc mạc cao hơn ung thư trực tràng. Theo Galandiuk và cs [76], tỷ lệ tái phát, di căn trong 5 năm sau mổ của ung thư đại tràng sau phúc mạc là 15%, tại chỗ là 15%; trong khi đó tỷ lệ này của ung thư trực tràng lần lượt là 5%, 35%:

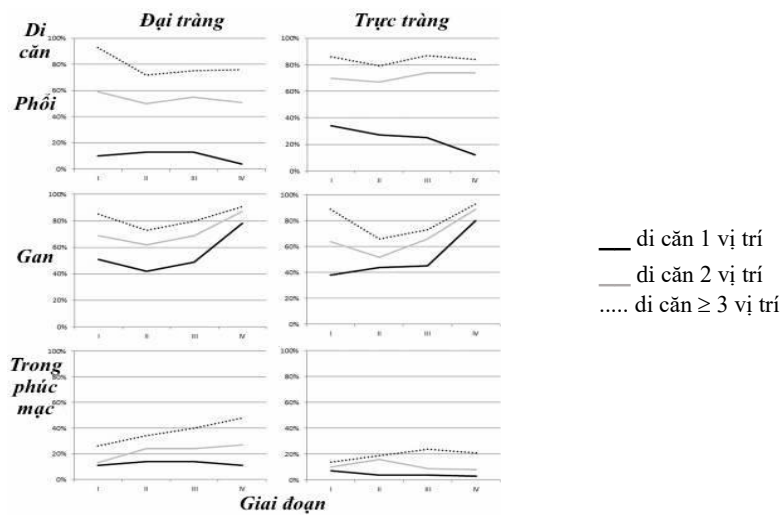
Bảng 1.3. Vị trí và tỷ lệ tái phát ung thư ĐTT trong 5 năm sau mổ theo Galandiuk [76]

Vị trí tái phát	Tỷ lệ (%) sau PT UT Đại tràng	Tỷ lệ (%) sau PT UT Trực tràng
Tại chỗ	15	35
Gan	35	30
Phổi	20	30
Phúc mạc	20	20
Sau phúc mạc	15	5
Hạch	2	7
Khác (sọ, xương)	<5	<5

Đối với ung thư trực tràng, tỷ lệ tái phát chung khoảng 30% trong vòng 5 năm sau phẫu thuật triệt căn [32]. Tỷ lệ tái phát, di căn phụ thuộc vào vị trí

khối u trực tràng cao hay thấp: Augustad và cs. [33] nghiên cứu trên 6859 TH được phẫu thuật ung thư trực tràng thấy rằng: So với ung thư trực tràng thấp, tỷ lệ tái phát di căn gan, phổi gặp nhiều hơn ở ung thư trực tràng cao, $p=0,03$ và không có sự khác biệt về tỷ lệ tái phát tại chỗ giữa 2 vị trí.

Tỷ lệ di căn của ung thư đại tràng khác với ung thư trực tràng ở giai đoạn và số lượng tái phát. Nghiên cứu của tác giả Riihimäki và cs. trên 49.096 trường hợp ung thư đại trực tràng, trong đó ung thư đại tràng di căn có 9.364 trường hợp, ung thư trực tràng di căn có 5.601 trường hợp. Ở những trường hợp có một di căn, tỷ lệ di căn phổi của ung thư trực tràng giai đoạn sớm cao hơn ung thư đại tràng ở cùng giai đoạn và cao hơn giai đoạn muộn ($p<0,001$). Trái lại, tỷ lệ di căn gan của ung thư trực tràng giai đoạn sớm lại thấp hơn ung thư đại tràng và tỷ lệ di căn gan của ung thư đại tràng cao hơn ung thư trực tràng ở hầu hết các giai đoạn (như biểu đồ dưới). Cũng theo nghiên cứu của Riihimäki, tỷ lệ di căn phức tạp của ung thư đại tràng cao hơn ở nhóm có từ 3 vị trí di căn trở lên và giai đoạn càng muộn tỷ lệ càng cao (so với ung thư trực tràng) [79].



Biểu đồ 1.1. Tỷ lệ di căn của ung thư đại tràng với ung thư trực tràng (theo Riihimäki) [79]

Ở cùng một giai đoạn, tỷ lệ tái phát của ung thư đại tràng cao hơn tỷ lệ tái phát của ung thư trực tràng. Nghiên cứu của Tomoki Yamano, năm 2018, trên 4992 trường hợp ung thư đại trực tràng, tỷ lệ tái phát của đại tràng ở từng giai đoạn I, II, III lần lượt là 1,2%, 13,1%, 26,3% thấp hơn tỷ lệ tái phát của ung thư trực tràng là 8,4%, 20%, 30,4% (so với cùng giai đoạn) [13]. Trong những trường hợp ung thư đại tràng tái phát, nồng độ CEA và yếu tố xâm lấn mạch bạch huyết là yếu tố nguy cơ độc lập tới tái phát. Còn UT trực tràng thì yếu tố di căn (di căn gan) và yếu tố xâm lấn mạch máu (giai đoạn III) là những yếu tố nguy cơ tái phát và làm thời gian tái phát ngắn lại [13].

1.4. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TÁI PHÁT, DI CĂN

** Các yếu tố liên quan khối u*

- Type mô bệnh học, giai đoạn bệnh (theo TNM phiên bản 8),
- Độ biệt hoá và phân độ u, xâm nhập mạch máu, mạch bạch huyết, quanh thần kinh

** Các đặc điểm liên quan đến phẫu thuật và điều trị hỗ trợ*

1.4.1. Typ mô bệnh học

Ung thư biểu mô tuyến là dạng mô bệnh học phổ biến nhất, chiếm 95% và có tiên lượng tái phát tốt hơn các dạng khác [61], [62]. Các typ của ung thư biểu mô và tiên lượng:

- Ung thư biểu mô tuyến (Adenocarcinoma): hay gặp nhất và có tiên lượng tốt nhất. Tuy nhiên, mức độ tái phát còn tùy thuộc vào giai đoạn bệnh và phân độ mô học của u.

- Ung thư biểu mô chế nhầy (Mucinous Carcinoma): có tiên lượng không tốt bằng ung thư biểu mô tuyến do tính chất hay di căn phức tạp và xâm lấn các tạng xung quanh hơn [55].

- Ung thư biểu mô tế bào nhẵn:

Đây là những khối u ác tính hiếm gặp (chiếm 0,5% đến 1% tất cả các ung thư đại trực tràng) [56], [57] có tiên lượng xấu do loại tổn thương này thường phát hiện ở giai đoạn muộn. Tỷ lệ tái phát cao.

- Ung thư biểu mô không biệt hóa (không có hình thành tuyến) và ung thư biểu mô tủy: Tỷ lệ gặp rất ít. Việc phân biệt 2 loại ung thư này rất quan trọng vì những ung thư biểu mô tủy có tiên lượng tốt hơn cả trong điều trị lẫn sống còn [63], [64].

1.4.2. Giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh là yếu tố có giá trị tiên lượng quan trọng nhất [39], [140]. Giai đoạn càng muộn nguy cơ tái phát càng cao. Hệ thống phân loại theo TNM của tổ chức Y tế thế giới và tổ chức ung thư Hoa kỳ (AJCC) phiên bản 8 năm 2018 ngoài mục đích tạo sự thống nhất trong trao đổi thông tin giữa các nhà ung thư học, còn mang ý nghĩa tiên lượng. Nghiên cứu của Tomoki Yamano thông báo tỷ lệ tái phát chung sau phẫu thuật ung thư đại trực tràng triệt căn là 16,3% (4992 trường hợp ung thư đại trực tràng), trong đó tỷ lệ tái phát ở từng giai đoạn I, II, III lần lượt là 1,2%, 13,1%, 26,3% (đối với 3039 trường hợp UT đại tràng) và 8,4%, 20%, 30,4% (đối với 1953 trường hợp UT trực tràng). Tỷ lệ tái phát trong năm thứ 2 và 3 của giai đoạn II và III lần lượt là 70%-80% và 80%-90%. [13]. Như vậy, giai đoạn càng muộn tỷ lệ tái phát càng cao.

1.4.3. Độ biệt hoá và phân độ u

Nhiều nghiên cứu chứng minh độ mô học là một yếu tố tiên lượng độc lập [34, [35], [36], trong đó kém biệt hóa và không biệt hoá là yếu tố dự báo nguy cơ tái phát cao [40], [41].

Phân độ ung thư đại trực tràng chỉ áp dụng cho những ung thư biểu mô tuyến typ thông thường. Theo định nghĩa, ung thư biểu mô tế bào nhẵn và ung thư biểu mô tế bào nhỏ được coi là kém biệt hóa (độ cao). Một số tác giả cũng coi tất cả các typ của ung thư biểu mô nhầy cũng là độ cao, xếp độ những ung thư biểu mô nhầy trên cơ sở của độ hình thành tuyến và hình ảnh tế bào học. Các u không có hoặc chỉ có hình thành tuyến tối thiểu được xếp loại như “không biệt hóa”. Do đó, nhiều tác giả coi ung thư biểu mô chế nhầy là một ung thư

biểu mô rất kém biệt hóa trong hầu hết các trường hợp. Điều quan trọng nhất là ung thư biểu mô tủy không được xếp loại “kém biệt hóa” và “không biệt hóa” vì thực ra chúng kết hợp với một kết cục chung tốt hơn những u này. Một số tác giả khuyên ung thư biểu mô tủy không nên xếp độ theo những phương pháp thông thường đã nêu trên [42]. Những ổ nhỏ hoặc những dây tế bào ở mép dẫn đầu của u (nảy chồi u) không nên sử dụng trong đánh giá chung độ u vì trong một số nghiên cứu, hình thái này của phát triển u là một chỉ điểm tiên lượng xấu.

1.4.4. Dạng phát triển của u theo Bormann

Theo Bormann dạng phát triển của u có 4 loại: B-I đến B-IV. Chủ yếu là 2 loại sau:

- B-I/II (Bormann type-fungating/ulcerofungating): tổn thương dạng sùi/loét lan tràn trên bề mặt, chưa thâm nhiễm ra xung quanh trên hình ảnh đại thể; có tiên lượng tốt hơn.

B-III/IV (Bormann type-ulceroinfiltrative/infiltrative): tổn thương loét xâm lấn/thâm nhiễm ra tổ chức xung quanh và không có giới hạn rõ ràng về mặt đại thể. *Dạng này có nguy cơ tái phát cao hơn.*

1.4.5. Xâm lấn mạch máu, mạch bạch huyết

Yếu tố xâm lấn đến mạch máu và mạch bạch huyết được Hội các nhà Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ xếp vào nhóm có giá trị tiên lượng xấu, cũng như UICC đưa vào bảng xếp giai đoạn TNM phiên bản 8. Số lát cắt càng nhiều thì khả năng phát hiện xâm lấn càng cao [54].

1.4.6. Xâm lấn quanh thần kinh

Giống như trên, có xâm lấn quanh thần kinh làm tăng tỷ lệ tái phát và giảm thời gian sống thêm toàn bộ [54].

1.4.7. Các yếu tố liên quan đến số lượng hạch nạo được và hạch di căn

Dựa trên vị trí của hạch mà Hiệp hội Ung thư Đại trực tràng Nhật Bản phân loại di căn hạch thành các mức độ khác nhau. Phân loại cho thấy khi chưa có di căn xa, phạm vi di căn hạch là yếu tố quan trọng nhất trong tiên lượng thời gian sống thêm sau mổ cũng như tái phát, di căn [26], [27], [28]. Các mức độ nạo hạch:

D0: không nạo hạch, hoặc nạo không hoàn toàn hạch nhóm 1.

D1: nạo hạch nhóm 1

D2: nạo hạch nhóm 1 và 2.

D3: nạo hạch nhóm 1, 2 và 3.

Đối với ung thư đại trực tràng giai đoạn tiến triển, phẫu thuật nạo hạch triệt để phải lấy được ít nhất các hạch nhóm 1 và 2. Nạo vét hạch đúng (ít nhất đến D2) và triệt để (ít nhất được 10 hạch) để đánh giá được giai đoạn bệnh và tiên lượng tái phát tốt hơn.

Số lượng hạch nạo vét được phụ thuộc mức độ cắt đại trực tràng, kinh nghiệm của phẫu thuật viên, vị trí khối u và mạch máu chi phối cho đoạn ruột mang u. Số lượng hạch vùng phẫu tích được từ bệnh phẩm sau mổ cũng thay đổi theo tuổi, giới tính, độ mô học, vị trí của u [44], [45], [46], [47]. Theo các nghiên cứu Inter Group – INT 0089 [44], INTACC [48] cho thấy: số lượng hạch nạo vét càng nhiều thì thời gian sống thêm sau mổ càng tăng, nguy cơ tái phát từ đó càng thấp [49]. Tuy nhiên nguy cơ cắt đoạn ruột và mạch máu nuôi dưỡng càng rộng.

Hiện nay, theo đồng thuận của Hội các nhà giải phẫu bệnh Hoa Kỳ [50] và đề nghị của Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ (AJCC) [51], số lượng hạch tối thiểu được nạo vét ít nhất là 10 hạch thì việc xếp giai đoạn lâm sàng UTĐT mới chính xác. Nhờ đó việc chỉ định điều trị hóa chất hỗ trợ hay không sẽ được quyết định [30], [48].

Tỷ lệ hạch dương tính: trên tổng số các hạch được khảo sát đang được

đánh giá là yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng. Một vài nghiên cứu đề nghị tỷ lệ hạch dương tính trên 10% hoặc 25% là yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển. Tỷ lệ thời gian sống trên 5 năm đạt được 70,4% ở nhóm di căn hạch so với nhóm không di căn hạch, 90% (theo SEER) [52]. Do đó hạch di căn là một yếu tố tiên lượng, ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Di căn hạch càng nhiều tiên lượng càng xấu, di căn hạch vị trí trung tâm xấu hơn vị trí ngoại vi [44].

1.4.8. Tình trạng bờ diện cắt và phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo trực tràng - TME (total mesorectal excision)

Diện cắt an toàn và đảm bảo về mặt ung thư học đối với ung thư đường tiêu hóa là khoảng 5 cm. Với ung thư của đại tràng, diện cắt trên và dưới có thể dễ dàng đạt được khoảng cách trên. Còn trong ung thư trực tràng, vị trí u càng thấp thì diện cắt dưới càng khó có thể đạt được khoảng cách 5 cm, trong khi diện cắt trên khối u thường > 5 cm. Mặt khác, việc đánh giá diện cắt bên (diện cắt quanh u) gặp nhiều khó khăn. Đó là diện cắt của phần đại trực tràng không được phúc mạc bao phủ. Đối với đại tràng phải và đại tràng trái, diện cắt này được tạo ra do bóc tách phần sau phúc mạc [66]. Đa số những trường hợp tái phát tại chỗ, đặc biệt là tại miệng nối hoặc mạc treo thì nguyên nhân tái phát chủ yếu là tình trạng diện cắt còn tế bào ung thư, thậm chí là hạch của mạc treo của trực tràng chưa được nạo vét hết. Trước kỷ nguyên của phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME), tái phát tại chỗ thường xuất hiện ở mạc treo trực tràng còn lại (bỏ sót lại ở lần mổ trước) hoặc là xuất hiện tại vị trí miệng nối.

1.4.9. Chỉ số Petersen

Chỉ số Petersen đánh giá nguy cơ tái phát đa biến [65]. Tính một điểm cho những trường hợp có 1 trong các dấu hiệu: *xâm lấn tĩnh mạch*, *u xâm lấn ra thành mạc*, *xâm lấn ra diện cắt*, tính hai điểm cho *khối u hoại tử thủng*. Tổng điểm: 5.

+ 0-1 điểm: nguy cơ tái phát thấp

+ 2-5 điểm: nguy cơ tái phát cao

1.4.10. Nồng độ CEA trước mổ và theo dõi sau mổ

Nồng độ CEA tăng cao trước mổ ($> 5\text{ng/ml}$) (theo Hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ và Hội Giải phẫu bệnh Ung thư Hoa Kỳ) là yếu tố tiên lượng xấu; tuy nhiên phải kết hợp thêm các yếu tố tiên lượng khác để quyết định điều trị bổ trợ sau phẫu thuật triệt căn. Sau phẫu thuật triệt căn nếu nồng độ CEA không trở về bình thường thì bệnh nhân có nhiều nguy cơ tái phát và di căn xa [67]. Theo tác giả Chau I. [68] và tác giả Sugarbaker [131] theo dõi trên những trường hợp ung thư đại trực tràng sau mổ: nồng độ CEA tăng 1 đơn vị ở lần xét nghiệm sau so với lần xét nghiệm trước có giá trị tiên lượng tái phát ở 74% các trường hợp tái phát.

1.4.11. Tắc ruột hoặc biến chứng u hoại tử thủng

Những trường hợp có biến chứng tắc hoặc biến chứng u hoại tử thủng thường có tiên lượng xấu hơn [66].

1.4.12. Điều trị phổi hợp sau mổ

Điều trị phổi hợp sau mổ bằng hoá chất hoặc phổi hợp hoá xạ trị giúp tiêu diệt tế bào ung thư còn sót lại. Những trường hợp được điều trị phổi hợp sau mổ ít có nguy cơ tái phát hơn.

1.4.13. Những yếu tố tiên lượng mới

Nhờ vào sự phát triển của kỹ thuật phân tử, người ta đã xác định ngày càng nhiều gen cũng như các thay đổi trong bộ nhiễm sắc thể tham gia vào quá trình điều hòa chu trình tế bào. Một số yếu tố này có thể giúp xác định diễn tiến của bệnh, từ đó có phương thức xử lý thích hợp. Những yếu tố mới được tìm hiểu gần đây gồm: gen tổng hợp Thymidylate, mất ổn định của vi vệ tinh, mất đoạn 18q, K-ras, gen DCC... [250]

1.5. LÂM SÀNG - CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ ĐTT TÁI PHÁT

1.5.1. Lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng rất đa dạng, phụ thuộc vào vị trí tái phát và mức độ phát triển của khối u. Bệnh nhân có thể quay lại viện với các triệu chứng [31]:

1.5.1.1. Toàn thân: Mệt mỏi, ăn uống kém, sốt nhẹ kéo dài, sụt cân, thiếu máu.

1.5.1.2. Cơ năng

- Đau bụng: triệu chứng này thường gặp đối với những trường hợp tái phát tại chỗ.

- Nôn, bụng trướng, bí trung đại tiện khi có biến chứng tắc ruột.

- Rối loạn tiêu hoá: ỉa lỏng kéo dài hay gặp do tái phát ở UTĐTT bên phải, táo bón hay gặp do tái phát tại chỗ và tái phát của UTĐTT bên trái.

- Đại tiện máu thường gặp ở những trường hợp khối u tái phát tại miệng nối.

- Khó thở, đau ngực, ho, nuốt khó khi có di căn phổi, thực quản.

1.5.1.3. Thực thể

- Khối u bụng: sờ thường chắc, ranh giới rõ, bờ không đều, ít đau. Vị trí khối u thay đổi tùy theo vị trí tái phát.

- Hạch bẹn, hạch thượng đòn, dịch ổ bụng, loét sùi tại vết mổ...

- Dấu hiệu cảm ứng phúc mạc khi có biến chứng VFM.

1.5.2. Cận lâm sàng

- CEA (Carcino Embryonic Antigen) là một glycoprotein bề mặt được xác định trong nhiều loại u của đại trực tràng. CEA được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1965 bởi 2 tác giả Gold và Freedman [69]. Mặc dù định lượng CEA ít có giá trị trong chẩn đoán chính xác nhưng nó rất có giá trị phát hiện khả năng tái phát của UTĐTT, đồng thời có giá trị đánh giá mức độ triệt căn sau phẫu thuật và theo dõi tái phát hay di căn sau mổ. Giá trị bình thường của CEA < 5 ng/ml. CEA tăng có giá trị tiên lượng UTĐTT tái phát với độ nhạy 60-95% [70]. Nếu bệnh nhân sau phẫu thuật UTĐTT mà CEA tăng trên 5 ng/ml là gợi ý UTĐTT tái phát, CEA tăng trên 100ng/ml là gợi ý UTĐTT tái phát không

còn khả năng cắt bỏ hoặc đã di căn xa [19], [20], [78].

- Nội soi đại tràng ống mềm: là phương pháp rất quan trọng, giúp phát hiện đại thể của tổn thương và vị trí tái phát trên khung đại tràng (dạng sùi, loét, thâm nhiễm, có hay không có chảy máu).

- Chụp baryte khung đại tràng có thể thấy các hình ảnh:

- + Hình chít hẹp: một đoạn đại tràng bị chít hẹp, vắn vẹo, mất nếp niêm mạc, tiếp nối ở hai đầu với đại tràng lành bởi góc nhọn hay dấu đóng mở ngoặc tồn tại liên tục.

- + Hình khuyết: nằm ở 1 hoặc 2 bên đại tràng, bờ nhám nhỏ, độ cản quang không đồng nhất, tạo với đại tràng lành góc nhọn, thường có ổ đọng thuốc đi kèm.

- + Hình cắt cụt: khẩu kính đại tràng hẹp dần, thuốc bị dừng lại hoàn toàn, đôi khi nhú lên một mấu nhọn giống hình ngọn nến.

- Chụp đôi quang kép: có thể tìm thấy những tổn thương nhỏ khó thấy qua 1 số phương pháp khác.

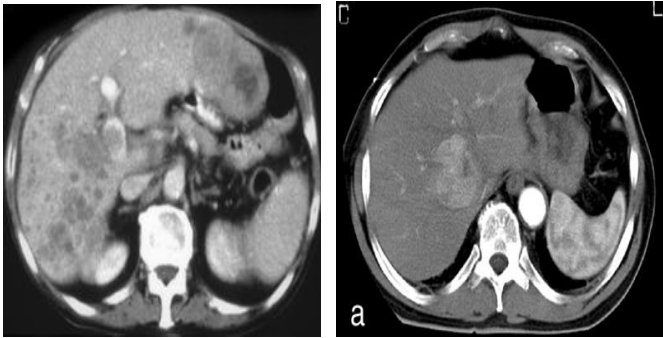
- Siêu âm bụng: được tiến hành xác định các tổn thương tái phát di căn gan, lách, tụy, đôi khi siêu âm cũng phát hiện được những tổn thương tái phát trên khung đại tràng,... Hình ảnh là những khối giảm âm hoặc tăng âm, số lượng, vị trí và kích thước thay đổi tùy trường hợp. Có một số trường hợp siêu âm có thể thấy ứ nước thận do khối u tái phát gây chèn ép niệu quản, đây là một dấu hiệu tiên lượng trong phát hiện ung thư đại trực tràng tái phát ở tiểu khung [81]. Siêu âm cũng được lựa chọn để phát hiện di căn gan vì đơn giản và rẻ tiền, không gây nguy hiểm, có thể phát hiện được những tổn thương > 1cm. Trong các trường hợp nghi ngờ có thể làm sinh thiết dưới sự hướng dẫn của siêu âm.

- Chụp X-quang tim phổi: để xác định thương tổn tái phát di căn ở phổi.

- Chụp X-quang bụng không chuẩn bị: thấy hình ảnh mức nước, mức hơi

trong trường hợp có biến chứng tắc ruột.

- Chụp cắt lớp vi tính (CT scanner): xác định được vị trí, kích thước của các khối tái phát tại chỗ, cũng như khối tái phát di căn gan, phổi, phúc mạc, thận, lách, tụy,...



Hình 1.5. Di căn gan trên 22im chụp CT [31]

“nguồn Giovanni M., 2016”

- Chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI): có độ chính xác cao trong việc chẩn đoán UTĐTTTP, nó đưa ra các thông tin đầy đủ, giúp đánh giá, tiên lượng về khả năng điều trị.

- Chụp cắt lớp đồng vị phóng xạ phát Positron (PET): là phương pháp cận lâm sàng mới bắt đầu đưa vào thực hiện ở nước ta, rất có giá trị trong chẩn đoán, phát hiện được các khối u nhỏ và các ổ di căn nhỏ mà các phương pháp hiện hình khác còn chưa phát hiện được. Độ chính xác của phương pháp này là rất lớn, PET có thể coi như tiêu chuẩn vàng trong việc lựa chọn bệnh nhân UTĐTTTP để xem xét khả năng phẫu thuật lại.

- Các thăm dò cận lâm sàng khác như: nội soi dạ dày tá tràng, soi bàng quang, chụp niệu đồ tĩnh mạch... khi có nghi ngờ tái phát di căn ở những cơ quan này.

- Kỹ thuật mô miễn dịch, phân tích tế bào học di truyền DNA.

1.6. PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TÁI PHÁT

Phẫu thuật được chỉ định cho những trường hợp ung thư tái phát hoặc di

căn có thể cắt bỏ được (chiếm 30% - 40%) hoặc khi có những biến chứng (như thủng, tắc ruột...) [82], [84], [85]. Phương pháp phẫu thuật cơ bản hiện nay là cắt u. Sau phẫu thuật cần kết hợp hoá, xạ trị, điều trị đích và miễn dịch trị liệu.

1.6.1. Chỉ định điều trị

Trong điều trị UTĐTT tái phát thì chỉ định và phương pháp phẫu thuật phụ thuộc vào vị trí khối u, mức độ tiến triển của khối u và tình trạng chung của bệnh nhân.

Đa số các trường hợp phẫu thuật được áp dụng cho các trường hợp tái phát tại chỗ, tái phát trên khung đại tràng, tái phát di căn không quá phức tạp (chỉ 1 khối u đơn độc, di căn 1 cơ quan,...), những trường hợp này chiếm 30%-40% các trường hợp tái phát. Phương pháp phẫu thuật cơ bản hiện nay là cắt bỏ u cả khối hoặc cắt đoạn đại trực tràng có u khi u chưa xâm lấn ra các tạng và cấu trúc khác xung quanh [31].

Tuy nhiên những trường hợp ung thư tái phát tại chỗ xâm lấn các tạng xung quanh vẫn có thể được phẫu thuật triệt căn R0. Thậm chí những trường hợp u tái phát tiểu khung xâm lấn xương cùng cũng được chỉ định phẫu thuật cắt bỏ cả khối kèm xương cùng nhằm đạt được phẫu thuật triệt căn R0.

Đối với những trường hợp ung thư đại trực tràng di căn thì cơ quan thường gặp là gan, phổi, buồng trứng. Chỉ định phẫu thuật đối với di căn gan hay phổi giống nhau: những tổn thương đơn độc, khu trú, số lượng tổn thương không quá 4 tổn thương và phần cơ quan còn lại vẫn đảm bảo chức năng. Còn di căn buồng trứng: phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng và vòi trứng 2 bên [87].

Phẫu thuật trong ung thư đại trực tràng tái phát là phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi có thể đạt được tính chất triệt căn, tỷ lệ đạt được phẫu thuật triệt căn R0 chiếm khoảng 1/3 các TH. Việc lựa chọn phương pháp phẫu thuật cần cân bằng giữa mục tiêu đạt được mức độ triệt căn với nguy cơ do phẫu thuật gây ra.

1.6.2. Các phương pháp phẫu thuật đối với ung thư đại trực tràng tái phát

1.6.2.1. Các phương pháp phẫu thuật cho những trường hợp tái phát tại chỗ:

Với tái phát ở thành bụng: sẹo mổ cũ hay lỗ trocars, khối u có thể được lấy bỏ dễ dàng và tạo hình lại thành bụng bằng vật da cơ hoặc vật liệu tổng hợp thay thế [88].

Với tái phát tại miệng nối hoặc mạc treo: đoạn đại tràng có u sẽ được phẫu tích và cắt lại miệng nối với nguyên tắc cắt rộng rãi hơn. Diện cắt trên và dưới miệng nối phải đạt được ít nhất 5 cm. Đồng thời phẫu tích và cắt đoạn mạc treo tương ứng nhằm đạt được mức độ triệt căn R0. Cắt đoạn đại tràng hay toàn bộ đại tràng tùy thuộc vào từng trường hợp.

Đối với những tổn thương trên khung đại trực tràng thì tiến hành cắt đoạn đại trực tràng hay toàn bộ đại tràng được thực hiện theo nguyên tắc của phẫu thuật ung thư đại trực tràng.

Phẫu thuật cắt lại đại tràng

Sau khi gỡ dính, việc thăm sát toàn bộ ổ bụng, đặc biệt là: gan, buồng trứng, mạc nối lớn, mạc treo ruột, bề mặt phúc mạc... để tìm xem ung thư tái phát đã di căn đến các cơ quan trên hay chưa. Sau đó mới đánh giá đến tình trạng khối u (độ xâm lấn sâu, dính cơ quan lân cận...) và hạch vùng.

Mức độ cắt lại đại tràng và vị trí khâu nối ruột được xác định dựa trên hệ thống mạch máu nuôi đại tràng.

Mức độ nạo vét hạch

Mặc dù mổ lại, tình trạng bụng thường dính, việc xác định tình trạng di căn hạch và độ xâm lấn sâu của u vẫn là các yếu tố tiên lượng giá trị nhất trong UTĐT tái phát. Các phẫu thuật viên phải nạo vét hạch đúng và triệt để để có thể xếp giai đoạn bệnh chính xác và điều trị khỏi bệnh.

Lập lại lưu thông tiêu hoá sau cắt đoạn đại trực tràng bằng khâu nối bằng tay hoặc bằng máy. Nghiên cứu của Docherty cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ dò miệng nối cũng như tỷ lệ tái phát và di căn giữa hai kỹ thuật khâu nối này, khâu nối bằng dụng cụ có thời gian mổ ngắn hơn một chút so với khâu

nối bằng tay [91].

Phẫu thuật cắt lại trực tràng:

Những khối u đơn độc tái phát khu trú tại trực tràng thường xâm lấn rộng ra xung quanh và được gọi là tái phát tại tiểu khung. Với những khối u tái phát chỉ tại miệng nối thuộc trực tràng thì phương pháp phẫu thuật cắt trực tràng vẫn tuân thủ 4 nguyên tắc:

- Cắt bỏ đoạn trực tràng có u vượt quá bờ dưới u ít nhất 2 cm, phía trên thường cắt bỏ rộng rãi hơn so với yêu cầu; với những trường hợp đã xạ trị trước mổ cắt bỏ đoạn trực tràng vượt quá bờ dưới u ít nhất 1 cm.

- Lấy bỏ toàn bộ tổ chức xung quanh trực tràng (total mesorectal excision – TME), theo chiều cao ít nhất 5 cm, theo chu vi ít nhất 2 mm. Đây là một tiêu chuẩn vàng trong phẫu thuật ung thư trực tràng trong những năm gần đây.

- Nạo vét hạch rộng rãi, gồm các nhóm hạch sau trực tràng, dọc động mạch trực tràng trên, gốc động mạch mạc treo tràng dưới. Do vậy phía trên u, phần trực tràng và đại tràng thường cắt rộng rãi hơn so với yêu cầu.

- Lập lại lưu thông tiêu hoá (Tuỳ theo từng trường hợp)

Tuỳ theo vị trí của khối u ở 1/3 trên, 1/3 giữa hay 1/3 dưới mà có những phương pháp điều trị cụ thể.

• *Phẫu thuật cắt đoạn trực tràng đường bụng (Anterior resection)*

Đối với UT TT 1/3 trên, TME được thực hiện đến vị trí dưới khối u 5 – 6cm, vị trí cắt đôi trực tràng và mạc treo trực tràng là như nhau. Nhiều nghiên cứu kết luận diện cắt dưới khối u 2 cm là đủ an toàn, chỉ khoảng 2 – 4% ung thư di căn > 2cm dưới khối u [92].

• *Cắt cụt trực tràng đường bụng – tăng sinh môn (Abdominalperineal resection) hay phẫu thuật Miles* là phẫu thuật kinh điển và cơ bản trong điều trị triệt căn UT TT. *Chỉ định:* khối u tái phát cách rìa hậu môn < 6 cm

• *Phẫu thuật cắt đoạn trực tràng thấp bảo tồn cơ thắt:*

Một số phương pháp được áp dụng: (1) Miệng nối đại tràng-hậu môn

(coloanal) hay miệng nối đại tràng-trực tràng thấp tận-tận (2) Miệng nối đại tràng kiểu chữ J: quai chữ J dài khoảng 8 – 10 cm (Colonic J pouch); (3) Tạo hình bóng trực tràng bằng đoạn đại tràng. (Colonic coloplasty). Khi thực hiện các phương pháp trên, thường làm hậu môn nhân tạo tạm thời ở hồi tràng, nhằm bảo vệ miệng nối đại tràng – trực tràng thấp ở phía dưới. Trong nghiên cứu của Park J.G. 100% bệnh nhân được làm HMNT ở hồi tràng để giảm áp [95].

1.6.2.2. *Phẫu thuật tổn thương tái phát di căn*

Đặc điểm của tái phát khu trú trên khung đại tràng là thường có các tổn thương phối hợp. Với tái phát tại miệng nối hoặc mạc treo: đoạn đại trực tràng có u sẽ được phẫu tích và cắt lại miệng nối với nguyên tắc cắt bỏ như trình bày ở phần trên nhằm đạt được mức độ triệt căn R0. Tổn thương di căn thường gặp kèm theo trong ung thư đại trực tràng tái phát thường ở gan, phổi và buồng trứng.

Di căn gan

Với những trường hợp tái phát kèm theo di căn gan phối hợp thì có tới 30% bệnh nhân phẫu thuật cắt bỏ cả đại tràng và gan đồng bộ [96].

Chỉ định phẫu thuật bao gồm: có không quá 4 tổn thương di căn ở cả 2 thùy gan, không có bệnh lý gan khác (như viêm gan, xơ gan) và chu vi diện cắt bỏ có thể đạt được ít nhất 10 mm [97].

Các phương pháp cắt gan: cắt thùy gan phải, thùy gan trái, cắt gan trái, cắt gan phải theo các phương pháp như Tôn Thất Tùng, Lortat – Jacob, Henri – Bismuth.

Di căn phổi

Mặc dù di căn phổi có thể xảy ra ở 10-20% các TH ung thư đại trực tràng, song di căn phổi khu trú một thùy hoặc ở 1 bên là rất hiếm và thường được kết hợp với bệnh lý ung thư đại trực tràng. Trên thực tế, chỉ có 2% - 10% bệnh nhân di căn phổi có thể cắt bỏ phổi kèm theo được.

Chỉ định cắt bỏ những tổn thương này tương tự như chỉ định di căn gan. Bệnh nhân cũng cần loại bỏ được các bệnh lý toàn thân khác và có khả năng phục hồi sau khi cắt bỏ một phần phổi. Lý tưởng nhất, tổn thương cắt bỏ nên còn đơn độc nhưng nếu nhiều tổn thương cùng lúc thì chúng nên chỉ được phẫu thuật nếu tập trung ở một bên phổi. Tổn thương nếu như xuất hiện ở cả 2 bên muốn cắt bỏ được thì phải đảm bảo 2 yếu tố: đơn độc, cắt bỏ được và bệnh nhân có khả năng không suy hô hấp sau mổ. Chống chỉ định phẫu thuật nếu khối u di căn cả 2 phổi và lan tỏa. Trên thực tế với những trường hợp tổn thương ở cả 2 phổi cho kết quả thành công thấp hơn [96],[98]. Các xét nghiệm đánh giá chức năng phổi và khả năng phổi còn lại sau cắt nên được tính toán cẩn thận trước khi tiến hành [99].

Các phương pháp phẫu thuật phổi bao gồm: cắt bỏ hình chêm, cắt thùy phổi, cắt 2 thùy phổi hoặc cắt bỏ một bên phổi phụ thuộc vào vị trí của tổn thương di căn. Như trong cắt gan, tỷ lệ tử vong cũng rất thấp. Ngoài ra, tỷ lệ biến chứng còn thấp hơn so với cắt gan (2%-12%). Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm dao động từ 14 đến 78%, với tỷ lệ tái phát từ 50% đến 70%. Tuy nhiên tỷ lệ cắt lại phổi là khả thi và kết quả sống thêm sau mổ với tỷ lệ 30% sau 5 năm. Các yếu tố tiên lượng giống như trong di căn gan [96], [98]. Cuối cùng một vài nghiên cứu khác báo cáo việc cắt gan tuần tự và phổi di căn, với thời gian sống có tỷ lệ 25% - 30% sau 5 năm và tỷ lệ tái phát tới 75% [100].

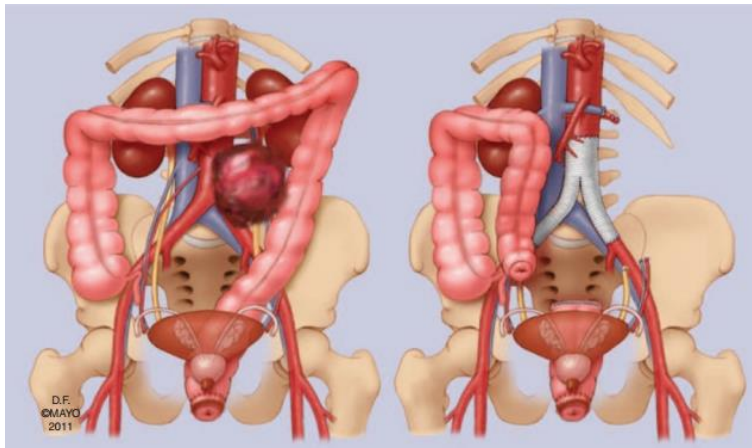
Di căn buồng trứng

Sự di căn cả 2 bên chiếm đa số (50-70%) và tổn thương tiềm tàng có thể có ở 25% các TH [101], [102]. Mặc dù di căn buồng trứng là biểu hiện của giai đoạn cuối, song 6-27% các trường hợp giới hạn trong buồng trứng. Thêm nữa, 1/3 số này là hoàn toàn có thể cắt bỏ triệt căn [87]. Bởi tính chất khu trú của khối u như vậy nên phẫu thuật di căn buồng trứng do UTĐTT tái phát là hoàn toàn thực hiện được bằng cắt bỏ toàn bộ vòi trứng và buồng trứng 2 bên.

1.6.2.3. Phẫu thuật tổn thương tái phát có xâm lấn các tạng xung quanh

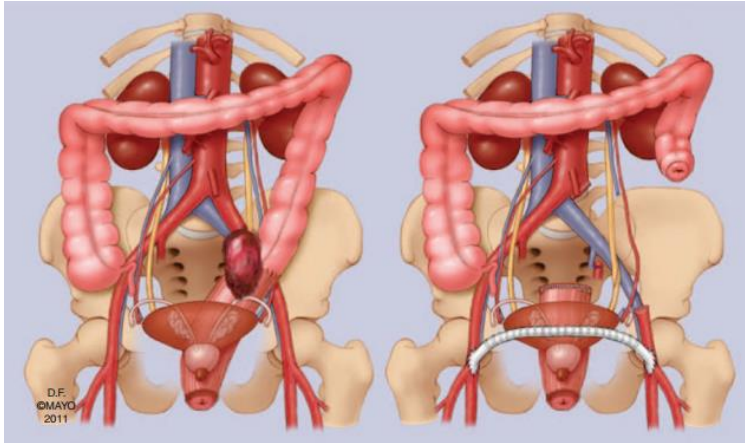
- Ung thư đại trực tràng tái phát tại chỗ xâm lấn ngã ba chủ chậu, niệu quản:

Tái phát ở cấu trúc mạch máu, như động mạch chủ và mạch chậu chung, chậu ngoài thì đây được xem là chống chỉ định của phẫu thuật. Tuy nhiên, việc phẫu thuật mở rộng cắt bỏ cả khối kèm đoạn mạch bị u xâm lấn, cắt thận niệu quản một bên nếu u ăn vào niệu quản cao là cần thiết nhằm đạt được mức độ phẫu thuật triệt căn R0. Mặc dù có nhiều quan điểm chống chỉ định về những trường hợp tái phát khi u xâm lấn mạch chủ chậu [104], [105], song một số tác giả trên thế giới vẫn chỉ ra việc phẫu thuật cho những trường hợp u tái phát tại chỗ xâm lấn mạch chủ chậu là cần thiết và phẫu thuật được triệt căn ở 58% các TH với tỷ lệ biến chứng tối thiểu, không có TH tử vong và thời gian sau thêm sau mổ khá tốt [106].



Hình 1.6: (trái) Sự tái phát tại chỗ vào cả ngã ba chủ chậu T, thận trái, đại tràng và niệu quản trái, (phải) phẫu thuật cả khối có tạo hình mạch chậu bằng đoạn mạch nhân tạo [31]

“Nguồn Giovanni M., 2016”



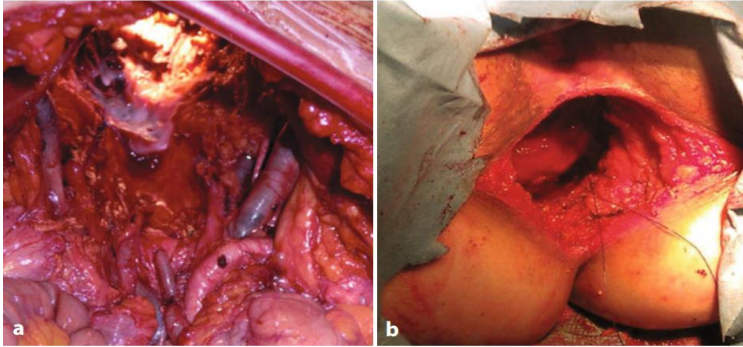
Hình 1.7. (trái) Tái phát tại miệng nối xâm lấn vào động mạch chậu chung trái, niệu quản T và tĩnh mạch sinh dục. (phải) Phẫu thuật cả khối có bắc cầu đuôi đuôi bằng đoạn mạch nhân tạo [31]

“Nguồn Giovanni M., 2016”

- Ung thư đại trực tràng tái phát tại chậu hông:

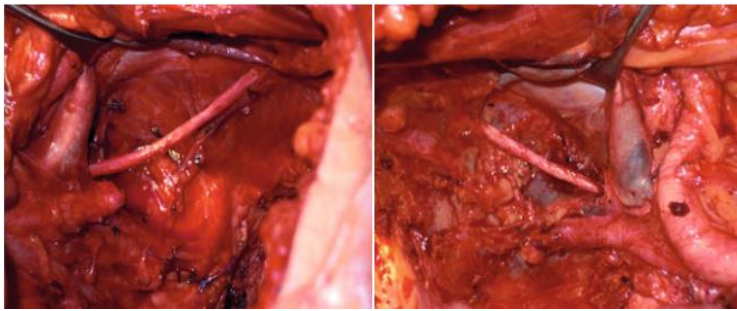
Ung thư trực tràng tái phát tại chỗ nói chung là không chỉ bị giới hạn trong khu vực quanh trực tràng mà còn có thể ở bất cứ vị trí nào trong khung chậu. Những phát hiện mới gần đây về tái phát đã chỉ ra những tổn thương mới có thể ở bất kỳ đâu ở vùng tiểu khung và cần phải điều trị phẫu thuật mở rộng và đa mô thức.

Những khối u tái phát mà còn di động được chẩn đoán sớm như tại miệng nối, tại trung tâm của vùng chậu, hoặc những vết mổ cũ vùng đáy chậu, *chỉ định cắt bỏ toàn bộ* để đạt được phẫu thuật triệt căn (cắt cụt trực tràng đường bụng tầng sinh môn hoặc cắt đoạn). Nếu sự tái phát ở xuất hiện ở khung chậu hẹp và có chỉ định cắt cụt **đường bụng tầng sinh môn**, thì diện cắt nên vượt quá mặt phẳng cơ nâng, để có thể đạt được bệnh phẩm hình trụ lớn nhất trong phẫu thuật triệt căn.



Hình 1.8: Hình ảnh cắt dạng hình trụ mở rộng [31]

“Nguồn Giovanni M., 2016”



Hình 1.9: Trường mổ sau khi kết thúc nạo vét hạch vùng hố bịt 2 bên [31]

“Nguồn Giovanni M., 2016”

Khi khối u xâm lấn vào đầu gần của một bên niệu quản thì có thể cân nhắc cắt một bên thận.

Phẫu thuật bóc phúc mạc đơn thuần kèm theo điều trị hóa chất trong phúc mạc (CIP – chimiothérapie intra péritonéale) hoặc hóa chất ở nhiệt độ cao (CHIP – Chimiothérapie Hyperthermie Intra Péritonéale). Đối với những trường hợp dùng hóa chất cùng với nhiệt độ cao trong ổ (CHIP): người ta thấy hóa chất thẩm thấu vào phúc mạc tốt hơn do nhiệt độ cao làm tăng tính thấm vào khối u (từ 3-6 mm so với 1-3 mm khi không được làm nóng). Kỹ thuật này cho phép hóa chất tăng hiệu quả so với bằng đường tĩnh mạch từ 20-100 lần và không có tác dụng phụ như đường tĩnh mạch. Chính vì vậy, đối

với những trường hợp tái phát mà có di căn phúc mạc thì phẫu thuật bóc phúc mạc kèm theo CHIP là một lựa chọn cho phẫu thuật viên ung thư.

Phẫu thuật cấp cứu và 1 số tình trạng đặc biệt:

- *Tắc ruột do u tái phát*: có thể cắt phần đại tràng có u và đưa 2 đầu ra ngoài làm HMNT, làm HMNT trên u, cắt ½ đại tràng phải nối ngay nếu u bên phải, cắt u theo phương pháp Hartman nếu u ở đại tràng xuống, đại tràng sigma hoặc có thể cắt nối ngay nhờ thắt rủa đại tràng trong mổ.

- *Viêm phúc mạc do u tái phát thủng*: nhất thiết phải cắt đại tràng cấp cứu, có thể cắt đại tràng toàn bộ hoặc gần toàn bộ đưa 2 đầu ruột ra ngoài, có thể cắt đoạn đại tràng có u đưa 2 đầu ruột ra ngoài hoặc đưa đoạn thủng ra ngoài ổ bụng.

- *Abces quanh khối u tái phát*: không làm thay đổi chỉ định cắt đại tràng nối ngay. Tuy nhiên khi mổ phải lưu ý hút sạch mũ trước, che bọc kỹ vùng mổ, đặt miệng nối xa vùng có ổ abces và dẫn lưu tốt vùng abces. Có thể dẫn lưu ổ mũ thì đầu, sau đó tùy trường hợp sẽ có biện pháp can thiệp phù hợp.

1.7. ĐIỀU TRỊ PHỐI HỢP

1.7.1. Hoá trị

Chỉ định hoá trị hiện tại có vai trò đối với ung thư biểu mô đại trực tràng giai đoạn III và mở rộng cho giai đoạn IIB (T4). Các nghiên cứu mới đây đã cho thấy hoá trị liệu giúp kéo dài thời gian sống và làm chậm phát triển ung thư [31]. Các phác đồ thường được sử dụng hiện nay là:

- **FOLFOX 4**: 5 FU + Leucovorin + Oxaliplatin, chu kỳ 14 ngày.

✓ Oxaliplatin 85mg/m²/ngày 1.

✓ Leucovorin 200mg/m²/ngày 1 và 2.

✓ 5FU 400mg/m²/ngày 1 và 2.

✓ 5FU 2400mg/m²/ngày 1 (truyền liên tục trong 6 giờ).

- 5 FU 400mg/m²/ngày truyền tĩnh mạch, Leucovorin 20mg/m²/ngày * 5 ngày nghỉ 3 tuần * 6 tháng.

- 5 FU + folinat acid 6 đợt 5 ngày, mỗi đợt cách nhau 25 ngày.

- **Phác đồ 5FU- FA** (mỗi 4 tuần):

+ Leucovorin 20mg/m² ngày 1-5.

+ 5FU 425mg/m² ngày 1-5.

- **FOLFOX 6** (mỗi 2 tuần):

+ Oxaliplatin 85mg/m²/ngày 1.

+ Leucovorin 400mg/m²/ngày 1 và 2.

+ 5FU 400mg/m²/ngày 1 và 2.

+ 5FU 1200mg/m²/ngày 1 (truyền liên tục trong 2 ngày).

- **CAPOX** (mỗi 3 tuần):

+ Oxaliplatin 130mg/m²/ngày 1.

+ Capecitabine 850mg/m² (uống ngày 2 lần trong 14 ngày).

- **FOLFIRI** (mỗi 2 tuần):

+ Irinotecan 165mg/m²/ngày 1.

+ Leucovorin 200mg/m²/ngày 1.

+ 5FU 400mg/m²/ngày 1 và 2.

+ 5FU 600mg/m² (truyền liên tục trong 22 giờ).

- **FOLFOXIRI (mỗi 2 tuần):**

+ Irinotecan 180mg/m²/ngày 1.

+ Oxaliplatin 85mg/m²/ngày 1.

+ Leucovorin 200mg/m²/ngày 1.

+ 5FU 3200mg/m² (truyền liên tục trong 48 giờ).

1.7.2. Xạ trị

Chỉ định: Nếu như trước đây, chỉ định xạ trị trước mổ với những trường hợp ung thư trực tràng thấp, T3Nx. Ngày nay, chỉ định xạ trị rộng rãi hơn (cho cả những trường hợp ung thư trực tràng cao) và chặt chẽ hơn.

- Ung thư trực tràng thấp
- Ung thư trực tràng ở nam giới (do vùng tiểu khung hẹp, khả lấy lấy hết được meso quanh trực tràng thấp)

- Ung thư ở thành trước (trên MRI) hoặc meso ở phía trước mỏng (MRI) (<1mm)

Thời gian điều trị hoá xạ trị (CCRT) là từ 8-9 tuần. Tùy trường hợp và cân nhắc tác dụng phụ mà chỉ định hay không.

1.7.3. Liệu pháp điều trị đích

Đây là một phương pháp điều trị ung thư mới nhất hiện nay. Hai tác giả James Allison (Hoa kỳ) và Tasuku Honjo (Nhật) đã được trao giải Nobel 2018 nhờ công trình nghiên cứu này. Điều trị đích là sử dụng kháng thể đơn dòng. Các kháng thể đơn dòng đã nghiên cứu được như: CAL4, PD1, PD-L1. Cơ sở phân tử để điều trị đích là do sự mất ổn định nhiễm sắc thể, những sai sót về sửa chữa ghép cặp DNA, sự methyl hoá DNA bất thường, sự bất hoạt do đột biến của các gen ức chế khối u, các gen RAS và BRAF hoạt hoá sinh ung thư, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (KRAS, NRAS, PIK3CA...). Những đột biến liên quan đến các gen như KRAS, BRAF, PIK3CA ... đã được phát hiện [253], [254], những gen bị đột biến này có thể trở thành đích phát triển các thuốc điều trị ung thư đại trực tràng. Một số loại thuốc hiện đã và đang được sử dụng trong điều trị đích ung thư đại trực tràng:

- Chất ức chế tăng trưởng nội mô mạch máu: Bevacizumab (Avastin®) có mục tiêu là ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (Anti-VEGF TKIs). Thử nghiệm pha III Avastin/Fluorouracil hoặc Fluorouracil đơn thuần trên 813 bệnh nhân UTĐTT di căn cho thấy việc bổ sung Bevacizumab cải thiện đáng kể thời gian sống thêm toàn bộ (20,3 tháng so với 15,6 tháng) [80].

- Các chất ức chế thụ thể tăng trưởng biểu bì (EGFR): Cetuximab (Erbix®) và Panitumumab (Vectibix®). Năm 1983 và 1984, John Mendelsohn và Gordon Sato quan sát thấy yếu tố tăng trưởng biểu bì thường gặp quá mức trong khối u biểu mô. Các kháng thể đơn dòng Cetuximab và Panitumumab là những tác

nhân nhắm đích ở những khối u có EGFR dương tính với KRAS. Các nghiên cứu trên thế giới như thử nghiệm BOND 329 [81], thử nghiệm EPIC [89], thử nghiệm PRIME [83], đều cho thấy Cetuximab và Panitumumab tăng thời gian sống thêm không bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ hoặc tăng tỷ lệ đáp ứng trên những bệnh nhân thất bại với điều trị Irinotecan trước đó. Do đó, những trường hợp có KRAS dương tính thì nên bắt đầu điều trị ngay thuốc ức chế EGFR [86].

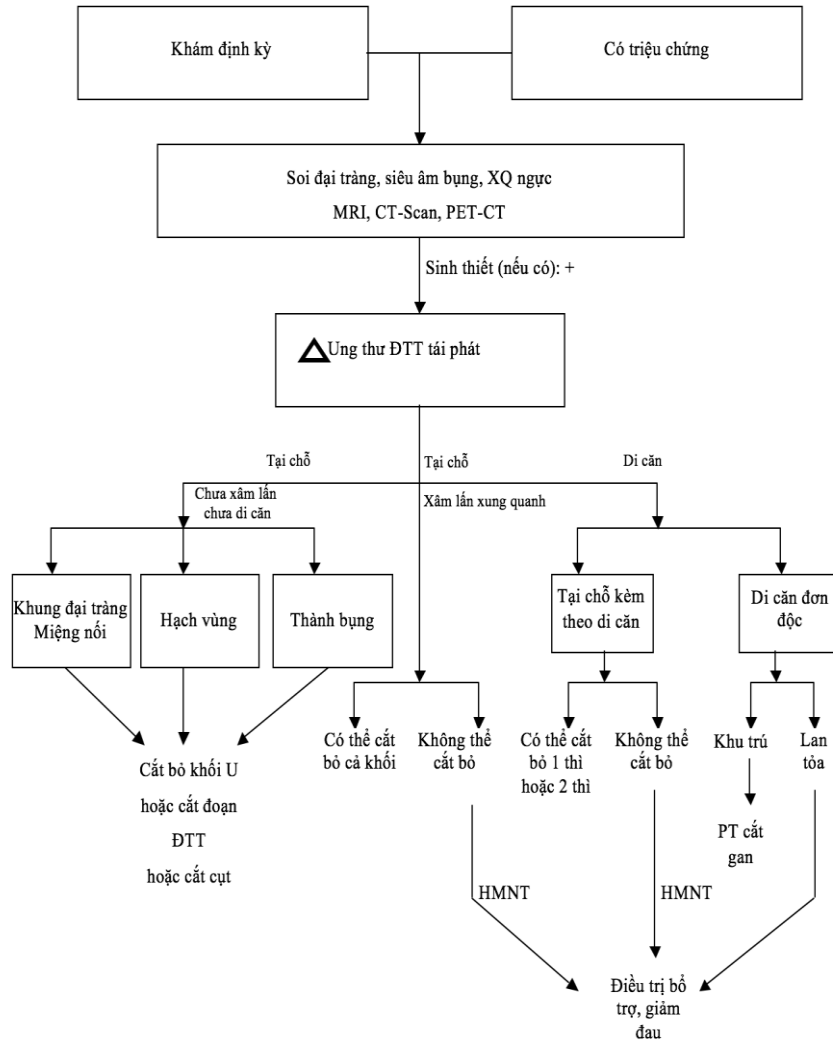
- Một số thuốc thể hệ mới khác:

+ Ziv-aflibercept (Zaltrap[®]): là thuốc kháng yếu tố phát triển nội mạc mạch máu, chỉ định trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn, tái phát, với khả năng gắn kết với các yếu tố phát triển nội mạc mạch máu di chuyển trong mạch máu, dẫn tới khối u thiếu nuôi dưỡng và hoại tử. Trong nghiên cứu pha III VELOUR trên 1226 bệnh nhân UTĐTT di căn đã kháng với Oxaliplatin, Ziv-aflibercept (Zaltrap[®]) kết hợp FOLFIRI đã cải thiện thời gian sống thêm (13,5 tháng so với 12,1 tháng của nhóm dùng giả dược) [90].

- Regorafenib (Stivarga[®]) là một loại thuốc nhắm đích thuộc loại chất ức chế kinase được sử dụng để điều trị đích ung thư đại trực tràng tiến triển.

1.7.4. Điều trị tăng cường miễn dịch

Cơ sở của phương pháp này là tăng cường hệ miễn dịch tự thân bằng cách thu nhận tế bào miễn dịch diệt tự nhiên (Natural Killer cells - NK) và tế bào T gây độc từ cơ thể người bệnh sau đó tăng sinh và hoạt hoá các tế bào này trong phòng thí nghiệm rồi truyền trở lại cơ thể người bệnh để các tế bào miễn dịch này tấn công các tế bào ung thư. Theo một nghiên cứu trên 10.000 bệnh nhân của các tác giả Nhật Bản và Hoa Kỳ thì phương pháp này làm tăng hiệu quả điều trị ung thư lên 21-31% khi kết hợp với các phương pháp khác. Ở nước ta, Interferon được sử dụng như là một biện pháp tăng cường miễn dịch bảo vệ đầu tiên chống lại virus và phát triển bất thường của tế bào.



Sơ đồ 1.1. Chẩn đoán và điều trị ung thư đại trực tràng tái phát

1.8. TÌNH HÌNH UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TÁI PHÁT TRONG NƯỚC VÀ TRÊN THẾ GIỚI

1.8.1. Kết quả 1 số công trình nghiên cứu trên thế giới

- Năm 1983, Beart R.W. và O'connell M.J. [132] và năm 1986, Sugarbaker [131] nghiên cứu thấy rằng chỉ số CEA tăng là một trong những dấu hiệu chỉ điểm đầu tiên rất có giá trị nhằm phát hiện tái phát di căn khoảng 2/3 các trường hợp tái phát. Sugarbaker nghiên cứu thực hiện định lượng CEA hàng tháng sau mổ trên 33 trường hợp tái phát, ông phát hiện 22 trường hợp (70%) có kết quả xét nghiệm định lượng CEA tăng dần theo thời gian, như vậy dựa vào sự biến đổi nồng độ CEA sau mỗi lần tái khám định kỳ có giá trị trong việc gợi ý chỉ điểm sự tái phát của khối u. Năm 2004, Chau I. và cộng sự [68] nghiên cứu sự thay đổi của CEA sau phẫu thuật 139 bệnh nhân mổ UTĐTT cho kết quả 46 bệnh nhân có tái phát, nồng độ CEA *tăng lên 1 đơn vị* có giá trị dự báo đối với 74% của các biến chứng tái phát hoặc di căn.

- Năm 2011, nghiên cứu của tác giả Maas M. và cs. [183] so sánh khả năng phát hiện tổn thương của MRI, CT và PET trong việc đánh giá toàn cơ thể, những bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu là những đối tượng có nguy cơ tái phát cao. Kết quả cho thấy chụp PET có độ chính xác cao hơn chụp CLVT đa dãy: với FDG-PET độ chính xác 74-96% những tổn thương tại chỗ và 93-99% với những tổn thương di căn tới phổi và gan.

- Năm 2014, Tổ chức Châu Âu về nghiên cứu và điều trị Ung thư (ESMO) khuyến cáo nên siêu âm qua nội soi trong những trường hợp ung thư trực tràng giai đoạn sớm (T1) [161]. Chỉ duy nhất hạch quanh mạc treo trực tràng có thể xác định được bằng siêu âm nội soi và chụp cộng hưởng từ có độ phân giải cao (3.0 T) [161], [163]. Với những trường hợp u tái phát quanh trực tràng, chẩn đoán sớm bằng siêu âm nội soi với sinh thiết bằng kim mềm làm giải phẫu bệnh có độ nhạy và độ đặc hiệu lên đến 97% và 100% [164].

MRI không có khả năng xác định với những khối u ở giai đoạn T1 bằng siêu âm nội soi và ngược lại với những khối u ở giai đoạn T4 [168].

- Trên thế giới, có nhiều trung tâm phẫu thuật ung thư đại trực tràng đã báo cáo những trường hợp ung thư tái phát vùng khung chậu xâm lấn các tạng xung quanh được phẫu thuật triệt căn R0 [115], [116] hay những trường hợp u tái phát xâm lấn mạch chủ chậu được phẫu thuật cắt bỏ cả khối và tạo hình lại mạch bằng đoạn mạch nhân tạo [106], [107]. Thậm chí những trường hợp u tái phát tiểu khung xâm lấn xương cùng cũng được chỉ định phẫu thuật cắt bỏ cả khối kèm xương cùng nhằm đạt được phẫu thuật triệt căn R0 [126], [128]. Trước đây, những khối u tái phát vùng chậu ăn chặt vào xương cùng là chống chỉ định, thì ngày nay, phẫu thuật cắt bỏ khối u cả khối cùng với xương cùng từ mức S2 là hoàn toàn có thể thực hiện được [115], [116] mà không có một tai biến nặng hay mất chức năng sau phẫu thuật. Ngược lại, nếu phẫu thuật cắt xương cùng cao ngang mức S1-S2 thì tổn thương vào các mạch chậu và niệu quản, vì vậy với những khối u tái phát xâm lấn chặt vào vị trí xương cùng S1 – S2 thì không có chỉ định cắt bỏ. Phẫu thuật cắt bỏ u cả khối kèm theo xương ở mức này thường gây ra sự không ổn định của các tạng trong chậu hông, do đó sau khi cắt cần cố định bằng tạo hình lại cấu trúc thành chậu hông bị cắt bỏ [117].

Năm 2009, Austin và Solomon [107] lần đầu mô tả kỹ thuật phẫu thuật cắt cả khối chậu hông kèm mạch máu ở 36 TH, với mức độ triệt căn R0 đạt được là 53% tổng số các TH và tỷ lệ sống sau 5 năm cao [107]. Năm 2013, Milne và cs. thông báo 79 TH cắt bỏ xương cùng cả khối trong phẫu thuật ung thư đại trực tràng tái phát tiểu khung [128]. Tác giả cho thấy mức triệt căn R0 ở 74% các TH, không có tử vong trong vòng 30 ngày đầu sau mổ, và tỷ lệ tai biến, biến chứng tới 80%. Điều thú vị là trong nghiên cứu, Milne cho rằng mức độ cắt xương cùng trên hay dưới S3 không thay đổi tỷ lệ tai biến hay biến chứng sau mổ. Thời gian sống thêm trung bình của nhóm R0

là 45 tháng so với nhóm R1 là 19 tháng. Trong những TH cắt toàn bộ xương cùng, sự mất vững và ổn định của vùng khung chậu là điều không thể tránh khỏi, để giải quyết vấn đề này, nhóm nghiên cứu tái cấu trúc lại bằng vật liệu xương nhân tạo Titanium.

- Năm 2018, một nghiên cứu của nhóm tác giả Nhật Bản, đứng đầu là Tomoki Yamano cho thấy tỷ lệ tái phát chung sau phẫu thuật ung thư đại trực tràng là 16,3% (4992 trường hợp), trong đó tỷ lệ tái phát ở từng giai đoạn I, II, III lần lượt là 1,2%, 13,1%, 26,3% (đối với 3039 trường hợp UT đại tràng) và 8,4%, 20%, 30,4% (đối với 1953 trường hợp UT trực tràng). Tỷ lệ tái phát trong năm thứ 2 và 3 của giai đoạn II và III lần lượt là 70%-80% và 80%-90%. Trong những trường hợp ung thư đại tràng tái phát, nồng độ CEA và yếu tố xâm lấn mạch bạch huyết là yếu tố nguy cơ độc lập tới tái phát. Còn UT trực tràng thì yếu tố di căn (di căn gan) và yếu tố xâm lấn mạch máu (giai đoạn III) là những yếu tố nguy cơ tái phát và làm thời gian tái phát ngắn lại [13].

1.8.2. Kết quả 1 số công trình nghiên cứu tại Việt Nam

- Nghiên cứu về tình trạng di căn hạch trong điều trị phẫu thuật ung thư đại trực tràng: Nguyễn Minh Hải gặp 3,6% trường hợp di căn hạch nhảy cóc, tác giả Trịnh Hồng Sơn [5], năm 2007, gặp 10,6% trường hợp hạch di căn nhảy cóc.

- Nghiên cứu về thời gian tái phát sau phẫu thuật: tác giả Nguyễn Xuân Hùng [192], theo dõi 32 bệnh nhân tái phát thấy rằng tái phát sau mổ 3 - 6 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất 28,0%, sau 6 - 12 tháng là 25,0% và tái phát trong vòng 36 tháng là 90,5%. Tác giả Phạm Văn Trung [129], năm 2000, theo dõi 5 năm sau mổ cho thấy u tái phát thường xuất hiện nhiều sau 2 năm, 27,0% có tái phát trên khung đại tràng, 62,0% có tái phát di căn tạng và 11,0% có kết hợp cả tái phát trên khung đại tràng + di căn.

- Năm 2007, tác giả Trịnh Hồng Sơn [5] nghiên cứu 18 trường hợp di căn gan của UTĐTT tại Bệnh viện Việt Đức cho thấy có 9 trường hợp di căn gan 1 khối, 9 trường hợp có từ 2 khối u trở lên, di căn gan phải có 8 trường hợp,

gan trái có 3 trường hợp, cả 2 gan có 7 trường hợp. Năm 2013, Vũ Ngọc Bích [29] nghiên cứu 93 trường hợp UTĐTT di căn gan được phẫu thuật tại Bệnh viện Bình Dân (2010-2012) cho thấy tỷ lệ di căn gan của ung thư trực tràng (51%) không khác biệt với ung thư đại tràng (49%). Đa phần di căn gan nhiều nốt với nhiều hạ phân thùy (74%). Tỷ lệ cắt được di căn gan khá khiêm tốn chỉ 11%, thời gian tái phát trung bình của nhóm cắt di căn gan là 16 tháng, nhóm không cắt được là 10 tháng.

- Năm 2011, Phạm Thái Anh [9] theo dõi trên 46 bệnh nhân ung thư đại trực tràng tái phát từ 2005 – 2011 được phẫu thuật tại BV Việt Đức, cho thấy thời gian tái phát trung bình là 34,3 tháng, trong đó 67,4% tái phát trong 3 năm, thời gian tái phát ở giai đoạn II là 49,1 tháng dài hơn giai đoạn III là 17 tháng, thời gian tái phát ở nhóm được điều trị phối hợp dài hơn nhóm không được điều trị (39,5 tháng so với 28 tháng). Có 73,9% bệnh nhân tái phát được phẫu thuật triệt căn với thời gian sống thêm trung bình là 13,1 tháng. Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm sau mổ tái phát tại thời điểm 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng lần lượt là 40%, 25%, 15%, 7,5%.

- Nghiên cứu về điều trị hỗ trợ: Nguyễn Duy Sinh [30] năm 2007 báo cáo 73 trường hợp ung thư trực tràng được điều trị hỗ trợ xạ trị sau phẫu thuật triệt để: tỷ lệ tái phát là 20%, tỷ lệ di căn là 22% và tác giả cũng thông báo xạ trị là phương pháp điều trị hỗ trợ có độc tính nhẹ, các triệu chứng chính là tiêu chảy, viêm da vùng xạ trị, tỷ lệ sống sau 5 năm lên đến 63% (ung thư giai đoạn II, III). Mai Thanh Cúc [45] nghiên cứu 76 trường hợp UTĐTT tái phát tại BV ung bướu TP HCM (2003-2005) bằng điều trị hỗ trợ hoá chất cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao 66,7%, bệnh ổn định 55,6%. Các bệnh nhân có hoá trị có thời gian sống thêm kéo dài hơn so với nhóm không hoá trị (14,4 tháng so với 6,3 tháng). Các độc tính của hoá chất chủ yếu là: tiêu chảy (8,7%), thay đổi chỉ số tế bào máu (10%).

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

- Tất cả các trường hợp tái phát, di căn được phẫu thuật triệt căn lần đầu trong 2 năm (2013, 2014) và được phẫu thuật lần 2 (tái phát) tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức (mục tiêu 1, 2).

- Tất cả các trường hợp được phẫu thuật triệt căn trong 2 năm 2013, 2014 tại BV Việt Đức. Những trường hợp tái phát, di căn sau phẫu thuật được xếp vào nhóm tái phát, di căn, những trường hợp không tái phát được xếp vào nhóm không tái phát (mục tiêu 3).

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Ung thư ĐTT tái phát, di căn đã được điều trị phẫu thuật đại trực tràng triệt căn do ung thư:

+ Có cách thức phẫu thuật hoặc kết quả giải phẫu bệnh mô tả đoạn đại trực tràng có u, diện cắt âm tính và có hạch nạo vét.

+ Có kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô và kết quả giải phẫu bệnh lần sau giống kết quả giải phẫu bệnh lần trước.

- Bệnh nhân ung thư đại trực tràng không tái phát được phẫu thuật cắt đại trực tràng, theo dõi và thăm khám bằng lâm sàng và cận lâm sàng không thấy tổn thương tái phát.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Hồ sơ bệnh án không đầy đủ.

- Bệnh nhân UTĐTT lần phẫu thuật trước không được tiến hành cắt đại tràng triệt để hoặc diện cắt còn có tổ chức ung thư trên vi thể.

- Những trường hợp tái phát không phẫu thuật lại tại BV Việt Đức.

- Có các bệnh lý ung thư khác hoặc tái phát không được phẫu thuật tại BV Việt Đức lần 2.

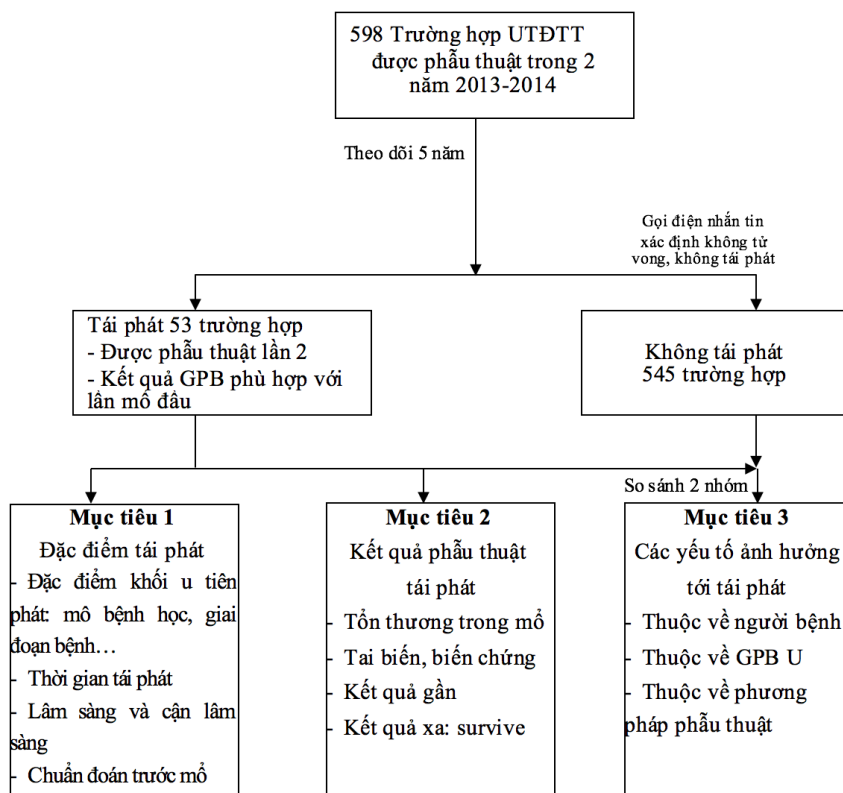
2.1.3. Tiêu chuẩn tái phát, phẫu thuật triệt căn

- **Tiêu chuẩn tái phát:** theo nhiều tác giả trên thế giới, UTĐTT được coi là tái phát khi phát hiện những thương tổn ác tính mới, *có thể tại chỗ hoặc di căn*, ở các bệnh nhân đã phẫu thuật ung thư đại trực tràng triệt căn [8], [9], [10], đồng thời *kết quả giải phẫu bệnh lần này phù hợp với kết quả giải phẫu bệnh của lần mổ trước*.

- **Phẫu thuật triệt căn:** hay còn gọi là *phẫu thuật theo nguyên tắc* của Miles: diện cắt phải vượt quá u ít nhất 2 cm (đối với trực tràng) và 5 cm (đối với đại tràng), diện cắt 2 đầu và diện tích vòng quanh không có u, nạo vét hạch đúng và rộng rãi ít nhất đến D2 và ít nhất được 10 hạch [50], [52]; kèm theo cắt bỏ những tổ chức di căn đơn độc, khu trú (nếu có). Phẫu thuật triệt căn – R0: bằng soi trên vi thể không còn tổ chức ung thư ở 2 đầu diện cắt và chu vi vòng quanh u. Phẫu thuật cắt u – R1: trên vi thể vẫn còn thấy tổ chức ung thư ở diện cắt. Các phẫu thuật từ R1 trở đi được tính là *không triệt căn*.

- **Đặc điểm tái phát:** Ung thư tái phát có thể *tại chỗ* (tại miệng nối, khung đại trực tràng còn lại, sẹo mổ, lỗ trocars, mạc treo, trong khung chậu...) hoặc *di căn* (phổi, gan, buồng trứng, phúc mạc...).

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu



2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu 598 trường hợp ung thư đại trực tràng được điều trị phẫu thuật triệt căn tại bệnh viện Việt Đức trong 2 năm 2013 và 2014, theo dõi sau mổ có 53 trường hợp tái phát (8,86%) được phẫu thuật lại. Nhóm tái phát có 53 trường hợp được phẫu thuật lại và nhóm không tái phát có 545 trường hợp.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu cho mục tiêu 1, 2 được tính theo công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu ước lượng một tỷ lệ. Công thức tính như sau:

$$N = \frac{(Z_{1-\alpha/2})^2 \times p(1-p)}{e^2}$$

Trong đó:

- N là số bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng tái phát được phẫu thuật tối thiểu cần có.

- $(Z_{1-\alpha/2}) = 1,96$ (ứng với độ tin cậy 95%).

- $e = 0,1$ (sai số tối thiểu cho phép).

- p : tỷ lệ tái phát tại thời điểm sau 4 năm là 88% [188].

$$\text{Thay số ta có: } N = \frac{(1,96)^2 \times 0,12 \times 0,88}{0,01} = 40,56$$

Như vậy số bệnh nhân ung ĐTT tái phát thỏa mãn cho nghiên cứu là 41 bệnh nhân. Thực tế thu nhận được 53 bệnh nhân.

Đối với mục tiêu 3, chúng tôi lấy toàn bộ 598 trường hợp được phẫu thuật ung thư đại trực tràng triệt căn (gồm cả 53 trường hợp tái phát) được phẫu thuật lần đầu trong năm 2013 và 2014.

2.2.3. Phương pháp nghiên cứu

* Số liệu nghiên cứu được lấy hồi cứu tại Bệnh viện Việt Đức từ năm 2013 đến nay. Những trường hợp này được nhập số liệu bằng hệ thống Excel và SPSS 22.0. Hệ thống dữ liệu gồm 5 phần: (1) *dữ liệu về người bệnh*: tuổi, giới, tiền sử bệnh và điều trị, (2) *dữ liệu lâm sàng và cận lâm sàng*: triệu chứng, nồng độ CEA, kết quả chẩn đoán hình ảnh, (3) *dữ liệu phẫu thuật*: vị trí khối u, cách thức phẫu thuật, (4) *dữ liệu giải phẫu bệnh* gồm hình ảnh đại thể, giai

đoạn bệnh, mức độ phát triển khối u, di căn hạch dương tính, số lượng hạch nạo được, (5) *dữ liệu theo dõi sau mổ* gồm điều trị hỗ trợ, thời gian tái phát, thời gian không bệnh, chất lượng cuộc sống sau mổ, ngày và nguyên nhân tử vong.

* Để giải quyết mục tiêu số 1 và 2: chúng tôi lấy số liệu của 53 trường hợp tái phát được phẫu thuật tại Bệnh viện Việt Đức.

- Loại trừ những trường hợp không có dữ liệu của phẫu thuật lần đầu và loại những trường hợp tái phát không được mổ tại BV Việt Đức, nghiên cứu của chúng tôi còn 53 trường hợp. Các trường hợp tái phát này (53 TH) có thông tin của lần mổ đầu và của lần mổ tái phát sau, bao gồm cả điều trị hỗ trợ (hóa chất/ xạ trị), ngày tái phát, vị trí tái phát, triệu chứng lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng, chẩn đoán, phương pháp phẫu thuật.

- Các thông tin nghiên cứu bao gồm: lâm sàng, cận lâm sàng, chỉ định phẫu thuật, phương pháp phẫu thuật và kết quả điều trị sau mổ tái phát (kết quả gần, xa). Những trường hợp này được xử lý số liệu theo phương pháp thống kê mô tả. Thời gian sống thêm sau mổ được xử lý bằng thuật toán Kaplan-Meier trên phần mềm SPSS phiên bản 22.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

* Để giải quyết mục tiêu số 3: Hồ sơ bệnh án lần đầu mổ u tiên phát có 598 trường hợp thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và được chia thành 2 nhóm tái phát và không tái phát. Nhóm tái phát có 53 trường hợp và nhóm không tái phát có 545 trường hợp. So sánh giữa hai nhóm về: đặc điểm tuổi, giới, đặc điểm mô bệnh học khối u tiên phát, đặc điểm điều trị phẫu thuật và hỗ trợ u tiên phát.

- Nhóm không tái phát (545 trường hợp) và tái phát (53 trường hợp) là tập hợp những trường hợp ung thư đại trực tràng được phẫu thuật triệt căn trong 2 năm 2013 + 2014 tại Bệnh viện Việt Đức, có hồ sơ bệnh án đầy đủ: đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, cách thức phẫu thuật triệt căn, đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô và được theo dõi bằng lâm sàng, cận lâm sàng xác định không có tổn thương tái phát (tính đến tháng 9/2018).

- Hai nhóm được so sánh theo thuật toán Chi-square, Fisher's hoặc Mann Whitney trên phần mềm SPSS phiên bản 22.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL). Sự khác biệt giữa hai nhóm được phân tích bằng test log-rank với giá trị $P < 0,05$ sẽ được coi là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. So sánh hai biến định tính bằng thuật toán Khi bình phương (χ^2) – khi tần số mong đợi các ô lớn hơn 5, nếu tần số < 5 thì dùng test chính xác của Fisher. Đối với biến định lượng khi so sánh dùng test Mann Whitney. Khi có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p < 0,05$), tỷ số nguy cơ RR sẽ được tính nhằm xác định mức độ ảnh hưởng của yếu tố đó tới sự tái phát.

2.2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.4.1. Các chỉ tiêu nghiên cứu phục vụ mục tiêu 1 và 2: đặc điểm và kết quả điều trị phẫu thuật ung thư đại trực tràng tái phát.

- **Tuổi:** trung bình, tuổi nhỏ nhất, tuổi cao nhất. Phân nhóm tuổi: < 20 , 21-30, 31- 40, 41-50, 51- 60, nhóm > 60 .

- **Giới:** tỷ lệ nam/ nữ (chung cho ung thư đại trực tràng và riêng cho ung thư trực tràng do có sự khác biệt về giải phẫu vùng tiểu khung giữa 2 giới)

- **Địa dư:** thành thị, nông thôn

- **Tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân:** tiền sử các bệnh lý khác kèm theo, chiều cao, cân nặng, BMI

- **Đặc điểm của u tiên phát và đặc điểm lần phẫu thuật đầu:** vị trí u tiên phát, phương pháp phẫu thuật lần đầu, đặc điểm giải phẫu bệnh u tiên phát, giai đoạn bệnh, phương pháp điều trị phối hợp (hoá trị, số đợt, xạ trị hoặc kết hợp).

- **Đặc điểm lâm sàng:**

+ Lý do phát hiện ra tổn thương tái phát: Phát hiện tình cờ nhờ thăm khám định kỳ hoặc có triệu chứng:

+ Cơ năng (lý do khiến bệnh nhân đến khám): rối loạn tiêu hoá, ỉa phân

nhảy múa, đại tiện máu, đau bụng, đau hậu môn, đau hậu môn nhân tạo, tiểu máu, ra máu âm đạo, tự sờ thấy u

+ Toàn thân: mệt mỏi, thiếu máu, da vàng, sụt cân, ăn uống kém, không ngon miệng

+ Thực thể: Hội chứng tắc ruột, Hội chứng tắc mật, sờ thấy khối ở bụng, thăm trực tràng thấy u, thăm hậu môn nhân tạo thấy u, chạm thận, bập bênh thận...

- Chỉ số xét nghiệm:

+ Số lượng bạch cầu chia thành ba nhóm theo phân loại của Leitch [134] ($<8.500/\text{mm}^3$, $8.500-11.000/\text{mm}^3$, $>11.000/\text{mm}^3$), thiếu máu ($\text{Hb} < 11 \text{ g/dL}$ đối với nam và $\text{Hb} < 10 \text{ g/dL}$ đối với nữ).

+ Kết quả sinh hoá máu: Ure, Creatinin, SGOT/SGPT, Amylase, Bilirubin

+ Chỉ số CEA ($< 5 \text{ ng/mL}$, $5 - 10 \text{ ng/mL}$, $11-100 \text{ ng/mL}$, $> 100 \text{ ng/mL}$)

+ Chỉ số CEA, CA 19.9: giá trị trung bình, min, max

- Đặc điểm về chẩn đoán hình ảnh:

+ Nội soi đại trực tràng: vị trí khối u, đặc điểm khối u, kích thước u

+ Sinh thiết trong soi: kết quả sinh thiết

+ Siêu âm: vị trí u tái phát, số lượng u, tính chất âm của khối u

+ Xquang phổi: vị trí u tái phát ở phổi, khu trú hay lan toả

+ Chụp CLVT bụng, ngực: vị trí u tái phát, số lượng u, tính chất của khối u, dịch ổ bụng

+ Chụp MRI bụng: vị trí u tái phát, số lượng u, tính chất của khối u, dịch ổ bụng.

+ Chụp PET-CT: vị trí u tái phát, số lượng u, tính chất của khối u.

* **Khoảng thời gian tái phát (theo tháng):** được tính từ sau cuộc mổ đầu tiên đến thời điểm phát hiện ra ung thư tái phát tại chỗ hoặc di căn xa (trùng với định nghĩa khoảng thời gian không bệnh).

* **Chẩn đoán trước mổ:** tái phát tại chỗ, di căn

*** Chỉ định phẫu thuật và phương pháp phẫu thuật:**

- Ung thư tái phát tại chỗ đơn độc: chưa xâm lấn, chưa di căn (trên khung đại trực tràng, tại giường khối u, tại tiểu khung, thành bụng, chân trocars, mạc treo) → cắt tổ chức u, cắt đoạn đại trực tràng, cắt cụt trực tràng đường bụng tăng sinh môn hoặc đóng đầu dưới đưa đầu trên ra làm hậu môn nhân tạo (phẫu thuật Hartman),

- Ung thư tái phát tại chỗ đơn độc có xâm lấn, nhưng chưa di căn → phẫu thuật mở rộng: cắt tổ chức u kèm theo các tạng bị xâm lấn (sau khi cân nhắc nguy cơ, rủi ro chảy máu, mất chức năng, tử vong do PT mở rộng).

- Ung thư tái phát di căn gan, phổi, buồng trứng...: còn khu trú → cắt gan (Tôn Thất Tùng, Lortart-Jacob, Henry-Bismuth), cắt buồng trứng, cắt tuyến thượng thận. Chỉ định cho những tổn thương khu trú ở một phần gan hoặc phổi hoặc tổn thương không quá 4 tổn thương trên cả 2 bên và sau cắt phần gan hoặc phổi còn lại đảm bảo chức năng.

- Ung thư tái phát tại chỗ: đã xâm lấn, di căn, gây ra các biến chứng: tắc ruột, tắc mật, ú nước thận → Phẫu thuật giảm nhẹ, cắt u, giải phóng đoạn bị tắc: đặt stent đường mật, nối mật ruột, nối tắt (nối hồi tràng – trực tràng, nối vị tràng,...), mở thông ruột non, làm hậu môn nhân tạo, chuyển lưu dòng nước tiểu (đưa 2 niệu quản ra da, PT Bricker).

- Ung thư tái phát toàn bộ bụng, không có khả năng gỡ dính hay phẫu thuật làm nặng nề thêm tình trạng BN: phẫu thuật thăm dò sinh thiết u.

- Thời gian mổ: tính từ thời gian rạch da đến khi đóng bụng, tính bằng phút.

- Phẫu thuật chia ra thành 4 mức độ (theo Hermanek và cộng sự) [185]:

- Phẫu thuật triệt căn – R0: soi trên vi thể không còn tổ chức ung thư ở 2 đầu diện cắt và chu vi vòng quanh u.

- Phẫu thuật cắt u – R1: trên vi thể vẫn còn thấy tổ chức ung thư ở diện cắt.

- Phẫu thuật giảm nhẹ - điều trị triệu chứng (palliative) – R2: còn tổ chức

u quan sát được lúc trong mổ.

- Phẫu thuật thăm dò: mổ kiểm tra.

- Tai biến trong mổ: chảy máu, tổn thương các tạng khác trong lúc gỡ dính, bộc lộ tổn thương u (tá tràng, ruột non, niệu quản, ống mật chủ, các mạch máu lớn...): ghi nhận tổn thương, số lượng và cách giải quyết.

*** Kết quả điều trị sau phẫu thuật:**

- **Kết quả sớm:** được tính trong vòng 30 ngày kể từ ngày mổ hoặc thời gian nằm viện sau mổ, có thể lâu hơn.

- + Thời gian lập lại lưu thông ruột.
- + Dẫn lưu ở ổ bụng: số lượng, tính chất, thời gian rút DL (ngày)
- + Tình trạng bụng sau mổ: bình thường, chướng, đau bụng, phản ứng...
- + Tình trạng vết mổ: khô, ướt, chảy máu, thấm dịch
- + Các biến chứng sau mổ:

- Chảy máu: chảy máu miệng nối gây xuất huyết tiêu hoá, chảy máu trong ổ bụng. Nguyên nhân có thể do tụt chỉ buộc mạch máu, chảy máu diện bóc tách... Chẩn đoán chủ yếu dựa vào dấu hiệu mất máu trên lâm sàng, dấu hiệu bụng ngoại khoa hoặc có bằng chứng ổ thoát thuốc trên phim chụp CLVT có tiêm thuốc. Điều trị bằng theo dõi sát toàn trạng nếu không có sốc, hồi sức tích cực, kết hợp nội soi đại tràng ống mềm để đánh giá mức độ chảy máu (nếu xuất huyết tiêu hoá) và cầm máu qua nội soi. Chỉ định mổ cầm máu nếu điều trị, theo dõi máu không cầm hoặc có tình trạng sốc xảy ra.

- Rò miệng nối: là những trường hợp bọc miệng nối kích thước nhỏ, được mạc nối lớn và ruột non bao bọc lại và dịch tiêu hoá thoát ra ngoài qua vết mổ hoặc qua ống dẫn lưu, không gây viêm phúc mạc. Chẩn đoán bằng lâm sàng hoặc chụp kiểm tra miệng nối. Điều trị bằng hút qua dẫn lưu lỗ rò sẽ tự liền, trong trường hợp không khỏi sẽ đặt vấn đề mổ lại: cắt lại miệng nối, dẫn lưu ổ bụng. Những trường hợp rò không thoát ra ngoài gây abscess trong ổ bụng có thể

điều trị bằng cách chọc hút và dẫn lưu ổ absces dưới sự hướng dẫn của siêu âm.

- Nhiễm trùng vết mổ: đây là biến chứng hay gặp trong phẫu thuật ổ bụng nói chung và nhất là trong phẫu thuật đại trực tràng, tỷ lệ này khoảng 20% - 30%. Nguyên nhân do công tác vô khuẩn chưa tốt, toàn trạng suy kiệt, suy giảm miễn dịch... Nhiễm trùng thường xuất hiện vào ngày thứ 3 đến ngày thứ 10 sau mổ. Biểu hiện lâm sàng: bệnh nhân sốt, đau vết mổ, vết mổ sưng nề chảy dịch mủ. Điều trị bằng cắt chỉ vết mổ, thay băng hàng ngày, kháng sinh toàn thân. Nếu không được điều trị kịp thời thì tiến triển tiếp theo sẽ là viêm tổ chức dưới da và hình thành các absces dưới da, dưới cơ.

- Tụt HMNT: đây là 1 biến chứng nặng vì gây viêm phúc mạc và tỷ lệ tử vong cao, tỷ lệ gặp theo các nghiên cứu khoảng 0,3% - 0,6%. Nguyên nhân chủ yếu là do cố định đại tràng vào thành bụng không tốt, đoạn đại tràng đưa ra quá căng. Điều trị bằng cách khi phát hiện ra biến chứng này cần phải mổ sớm làm lại HMNT.

- Rối loạn điện giải đồ: Natri máu giảm, Kali máu giảm, Clo giảm nhiều. Xử trí: bù dịch ưu trương Natri, bù Kali (6-8 g/ngày)

- Ngoài ra còn 1 số biến chứng khác như: toác vết mổ thành bụng, absces tồn dư, tắc ruột sớm sau mổ, viêm tụy sau mổ: bụng chướng, chậm trung tiện, xét nghiệm Amylase > 100 UI/ml. Điều trị.

- Tử vong: trong vòng 30 ngày kể từ ngày phẫu thuật, các trường hợp nặng gia đình xin về được coi là tử vong sau mổ.

- Biến chứng theo phương pháp phẫu thuật:

- + Cắt u triệt để.

- + Cắt u không triệt để (R1, R2), điều trị triệu chứng

- + Thăm dò không cắt u.

- Thời gian nằm viện.

- Điều trị phối hợp sau phẫu thuật: hoá trị, xạ trị

- Kết quả xa:

+ Đánh giá còn sống hay tử vong.

+ Thời gian sống thêm toàn bộ (overall survival- OS) được tính từ sau khi phẫu thuật lần đầu đến thời điểm có thông tin cuối cùng.

+ Thời gian sống thêm sau khi mổ tái phát: tính từ thời điểm sau phẫu thuật tái phát lần 1 đến thời điểm có thông tin cuối cùng.

+ Tỷ lệ sống thêm ở các thời điểm lựa chọn (6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng, 48 tháng)

+ Thời gian tái phát: tổn thương mới vị trí, xử trí.

+ Thời gian sống trung bình sau mổ cho cả nhóm nghiên cứu.

+ Thời gian sống trung bình sau mổ của các phương pháp phẫu thuật.

+ Thời gian sống thêm sau mổ trên 6 tháng, trên 1 năm, trên 2 năm và trên 3 năm cho cả nhóm nghiên cứu.

+ Kết quả điều trị đến hiện nay.

2.2.4.2. Các chỉ tiêu nghiên cứu phục vụ mục tiêu 3: Các yếu tố ảnh hưởng tới sự tái phát

*** Các chỉ tiêu chung về người bệnh:**

- Tuổi, giới

- Chỉ số cận lâm sàng: số lượng bạch cầu chia thành ba nhóm theo phân loại của Leitch [134] ($<8.500/\text{mm}^3$, $8.500-11.000/\text{mm}^3$, $>11.000/\text{mm}^3$), thiếu máu ($\text{Hb} < 11 \text{ g/dL}$ đối với nam và $\text{Hb} < 10 \text{ g/dL}$ đối với nữ)

*** Các chỉ tiêu về khối u:**

- Giai đoạn bệnh: theo phân loại TMN (của tổ chức ung thư Hoa kỳ - AJCC phiên bản lần thứ 8- năm 2018 [252]).

- Mức độ biệt hoá và phân độ u: Tùy thuộc mức độ biến đổi các cấu trúc ống, tuyến, ung thư biểu mô tuyến được chia ra các loại sau:

+ Ung thư biểu mô tuyến biệt hoá cao – G1: tổn thương có sự hình thành các tuyến lớn và rõ ràng với các tế bào biểu mô trở nên cao hơn dạng hình trụ.

+ Ung thư biểu mô tuyến biệt hoá vừa – G2: tổn thương chiếm ưu thế trong khối u là trung gian giữa ung thư biểu mô tuyến biệt hoá cao và ung thư biểu mô tuyến biệt hoá thấp.

+ Ung thư biểu mô tuyến biệt hoá thấp – G3: tổn thương là các tuyến không rõ ràng với các tế bào biểu mô hình vuông hơn và đa diện hơn.

+ Ung thư biểu mô tuyến không biệt hoá – G4.

Bảng 2.1. Phân độ ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng

Độ	Danh pháp mô tả	Các tiêu chuẩn*	Đề nghị của AJCC
GX	Độ không thể xác định		
G1	Biệt hóa cao	> 95% hình thành tuyến. Phần lớn (> 75%) các tuyến nhẵn và đều Không có thành phần nhân độ cao có ý nghĩa	Độ thấp
G2	Biệt hóa trung gian	50%-95% hình thành tuyến	Độ thấp
G3	Kém biệt hóa	< 50% hình thành tuyến	Độ cao
G4	Không biệt hóa	Không hình thành** tuyến rõ rệt	Độ cao

+ Độ (ác tính) thấp (gồm biệt hóa cao và vừa; $\geq 50\%$ hình thành tuyến) và

+ Độ cao (gồm kém biệt hoá và không biệt hoá, < 50% hình thành tuyến).

- *Chỉ số Petersen đánh giá nguy cơ tái phát* [65] thang điểm 0-5. Tính **một điểm** cho những trường hợp có 1 trong các dấu hiệu: xâm lấn tĩnh mạch, u xâm lấn ra thanh mạc, xâm lấn ra diện cắt, tính **hai điểm** cho khối u hoại tử thủng.

+ 0-1 điểm: nguy cơ thấp

+ 2-5 điểm: nguy cơ cao

- *Số lượng hạch nạo vét được và số lượng hạch di căn:*

+ Số lượng hạch nạo vét được, nhóm nạo vét được ≥ 12 hạch và nhóm

nạo vét được < 12 hạch.

+ Số lượng hạch di căn và tỷ lệ các hạch dương tính trên tổng số hạch nạo vét được. So sánh với tỷ lệ 10% hạch dương tính của một số tác giả thế giới) [136].

- *Tỷ lệ hạch dương tính (cho những trường hợp ung thư từ giai đoạn III):* được tính bằng thương số giữa số hạch di căn trên tổng số hạch nạo vét được. Dựa vào tỷ lệ hạch dương tính chia ra 5 nhóm: < 10%, 10-21%, 22-36%, 37-60% và > 61% (theo phân loại LNR (Lymph node ratio) [137], [138], [139], [140]).

- *Xâm lấn mạch máu hoặc mạch bạch huyết:* Có/ không

- *Xâm lấn quanh thần kinh:* Có/ không

- *Týp mô học:*

+ Ung thư biểu mô tuyến (Adenocarcinoma)

+ Ung thư biểu mô tuyến nhầy (Mucinous Carcinoma): thành phần chất nhầy > 50%

+ Ung thư biểu mô tế bào nhẫn (Signets-ring cell carcinoma)

+ Ung thư biểu mô tuyến – vảy

+ Ung thư biểu mô không biệt hóa.

- *Tổ chức nhầy:* $\geq 50\%$ và < 50%

- *Tình trạng bờ diện cắt và cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME)*

+ Diện cắt cách bờ khối u ≥ 5 cm, diện cắt cách bờ khối u < 5 cm

+ TME (total mesorectal exicion) – cắt toàn bộ mạc treo trực tràng

- *Nồng độ CEA trước mổ và theo dõi sau mổ*

+ Nồng độ CEA trước mổ > 5ng/ml và ≤ 5 ng/ml

+ Nồng độ CEA theo dõi sau mổ > 5ng/ml và ≤ 5 ng/ml

- *Vị trí khối u ban đầu:* đại tràng, trực tràng, u ở trực tràng cao (cách rìa hậu môn > 6 cm), u trực tràng thấp (u cách rìa hậu môn < 6 cm), u ở thành trước

trực tràng, u thành sau trực tràng, u ở thành bên trực tràng.

- *Dạng phát triển của khối u theo Bormann*

+ Dạng loét - B-I/II (Bormann type-fungating/ulcerofungating): tổn thương dạng sùi/loét lan tràn trên bề mặt, chưa thâm nhiễm ra xung quanh trên hình ảnh đại thể;

+ Dạng xâm nhập - B-III/IV (Bormann type-ulceroinfiltrative/ infiltrative): tổn thương loét xâm lấn/thâm nhiễm ra tổ chức xung quanh và không có giới hạn rõ ràng về mặt đại thể (tổn thương sùi hoặc loét, lan rộng, kích thước u lớn >7 cm, thâm nhiễm phá vỡ hoặc gây nhún nhúm thanh mạc, xâm nhiễm các tổ chức xung quanh).

- *Điều trị bổ trợ:*

+ Truyền hóa sau mổ: có/không.

+ Xạ trị hỗ trợ: có/không.

2.2.5. Các phương tiện và vật liệu sử dụng trong nghiên cứu

- Máy ảnh kỹ thuật số Canon.

- Máy tính xách tay, Phần mềm xử lý số liệu Microsoft Word 2010, Endnote X4, Microsoft Excel 2010, SPSS 22.0

- Giấy, bút, tài liệu và các vật liệu khác,...

2.2.6. Xử lý số liệu

- Thống kê số liệu sử dụng các thuật toán thống kê trong y học.

- Các số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel, SPSS 22.0

+ Các biến định lượng được phân tích tính giá trị trung bình (Descriptives), những biến định tính được phân tích quan sát tần số (Frequency).

+ So sánh hai biến định tính bằng thuật toán Khi bình phương (χ^2) – khi tần số mong đợi các ô lớn hơn 5, nếu tần số < 5 thì dùng test chính xác của Fisher. Đối với biến định lượng khi so sánh dùng test Mann Whitney.

- So sánh sự khác nhau giữa các tỷ lệ được coi là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

- Khi $p < 0,05$, chúng tôi tính tỷ số nguy cơ – RR (relative risk hoặc risk ratio). RR được tính theo công thức sau (áp dụng cho bảng 2x2):

		Yếu tố nguy cơ tái phát	
		<i>Có</i>	<i>Không</i>
<i>Nhóm</i>	<i>Tái phát</i>	a	c
	<i>Không tái phát</i>	b	d
<i>Tổng</i>		a + b	c + d

$$p1 = \frac{a}{a + b} \text{ và } p2 = \frac{c}{c + d}$$

$$RR = \frac{p2}{p1} = e$$

Diễn giải RR: nguy cơ tái phát ở nhóm không có yếu tố tái phát giảm e% so với nhóm có yếu tố.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không sử dụng OR (tỷ suất chênh), mặc dù OR và RR không có khác nhau đáng kể. Tuy nhiên ý nghĩa của RR liên quan đến nguy cơ nhiều hơn OR.

- Kết quả sống thêm sau mổ được vẽ bằng đường cong sống còn – sử dụng phương pháp Kaplan-Meier.

2.2.7. Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài nghiên cứu được sự đồng ý của Bệnh viện, được hội đồng chấm đề cương Trường Đại học Y Hà Nội thông qua. Đây là công trình nghiên cứu hồi cứu cắt ngang mô tả, không phải là thử nghiệm lâm sàng, nên không ảnh hưởng về thể chất và tinh thần của bệnh nhân. Nghiên cứu chỉ nhằm bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho cộng đồng không nhằm 1 mục đích nào khác. Đồng thời kết quả nghiên cứu sẽ khẳng định thêm điều trị phẫu thuật là vô cùng quan trọng trong điều trị ung thư đại trực tràng tái phát và các yếu tố liên quan đến khối u đóng vai trò chủ đạo trong tiên lượng tái phát. Những thông tin của bệnh nhân sẽ được giữ bí mật, không phát tán ra bên ngoài.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 2 năm 2013 và 2014 có 598 trường hợp ung thư đại trực tràng được phẫu thuật triệt căn tại BV Việt Đức, trong đó có 53 trường hợp tái phát, di căn.

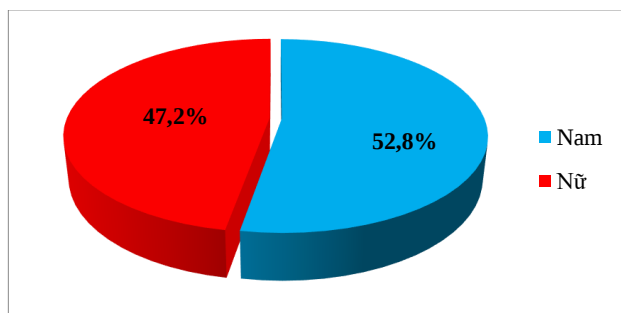
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM TÁI PHÁT VÀ DI CĂN

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, địa dư

Bảng 3.1. Phân bố tuổi của nhóm tái phát

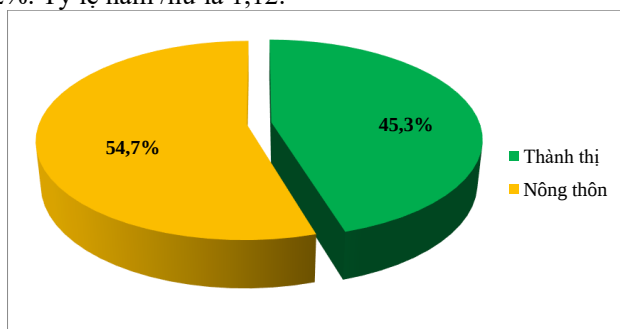
Nhóm tuổi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
< 20 tuổi	1	1,9
21 – 30 tuổi	3	5,7
31- 40 tuổi	2	3,8
41 – 50 tuổi	6	11,3
51 – 60 tuổi	13	24,5
> 60 tuổi	28	52,8
Tổng	53	100

Nhận xét: Có 41/53 bệnh nhân ở độ tuổi trên 50 (chiếm 77,3%), bệnh nhân tuổi thấp nhất là 19 tuổi, tuổi cao nhất là 83 tuổi. Tuổi trung bình là 56,53 tuổi.



Biểu đồ 3.1. Phân bố theo giới

Nhận xét: Trong 54 bệnh nhân nghiên cứu có 28 nam chiếm 52,8%, 25 nữ chiếm 47,2%. Tỷ lệ nam /nữ là 1,12.



Biểu đồ 3.2. Phân bố địa dư

3.1.2. Vị trí khối u tiên phát

Bảng 3.2. Phân bố vị trí khối u tiên phát.

Vị trí u nguyên phát	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Trực tràng	31	58,5
Đại tràng phải	8	15,1
Đại tràng ngang	2	3,8
Đại tràng trái	3	5,7
Đại tràng sigma	9	16,9
Tổng	53	100

Nhận xét: Ung thư trực tràng là 58,5%, trong khi đó ung thư ở đại tràng là 41,5%.

3.1.3. Các phương pháp điều trị khối u tiên phát

Bảng 3.3. Các phương pháp phẫu thuật u tiên phát.

Phương pháp phẫu thuật	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Cắt nửa đại tràng phải	8	15,1
Cắt đại tràng trái	3	5,7
Cắt đoạn ĐT ngang	2	3,8
Cắt đoạn ĐT sigma	9	16,9
PT cắt đoạn đại trực tràng	26	49,05
PT Miles	2	3,8
PT Hartmann	3	5,65
Tổng số	53	100
PT khác kèm theo:		
- Cắt buồng trứng	3	Tổng: 7
- Cắt gan trái	1	Tỷ lệ: 13,2%
- Lấy nhân di căn phúc mạc	3	

Bảng 3.4. Các phương pháp điều trị hỗ trợ và thời gian tái phát

Phương pháp điều trị phối hợp		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Thời gian tái phát trung bình (tháng)
<i>Hoá trị</i>	< 6 đợt HC	5	9,4	24,6 ± 9,0
	6 – 12 đợt HC	19	35,8	
	> 12 đợt HC	2	3,8	
<i>Hóa + xạ trị</i>		3	5,7	
<i>Xạ trị trước mổ</i>		2	3,8	15,5 ± 7,7
<i>Không điều trị</i>		22	41,5	21,8 ± 8,8

Nhận xét: Có 31 TH được điều trị hỗ trợ, chiếm 58,5%, 29 trường hợp điều trị hỗ trợ hoá chất có thời gian tái phát trung bình 24,6 tháng, nhóm không điều trị hỗ trợ là 21,8 tháng.

Các phác đồ điều trị hóa chất sau mổ chủ yếu là FOLFOX, có 1 trường hợp phối hợp FOLFOX + Avasstin, 1 trường hợp FOLFOX + Avastin + Xeloda, 1 trường hợp sử dụng Xeloda đơn thuần, 1 trường hợp FOLFOX (6 đợt) + FOLFRI (6 đợt).

3.1.4. Giải phẫu bệnh khối u tiên phát

Bảng 3.5. Type mô bệnh học của u tiên phát

Đặc điểm mô bệnh học u nguyên phát	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Ung thư biểu mô tuyến	41	77,4
Ung thư biểu mô chế nhầy	11	20,7
Ung thư biểu mô tế bào nhân	1	1,9
Tổng số	53	100

Nhận xét: Kết quả GPB vi thể cho thấy 53/53 bệnh nhân (100%) mổ lần đầu có kết quả là ung thư biểu mô.

Bảng 3.6. Giai đoạn bệnh của khối u tiên phát

Giai đoạn TNM		Số BN	Dukes	Số BN
0		0	-	-
I		6 (11,3%)	A	6 (11,3%)
II	II A	9 (17%)	B	21 (39,7%)
	II B	10 (18,9%)		
	II C	2 (3,8%)		
III	III A	0	C	19 (35,8%)
	III B	13 (24,5%)		
	III C	6 (11,3%)		
IV	IV A	4 (7,5%)	D	7 (13,2%)
	IV B	0		
	IV C	3 (5,7%)		

Nhận xét: Theo phân loại TNM phiên bản 8 (năm 2018), tỷ lệ ung thư ĐTT giai đoạn III B chiếm cao nhất (24,5%), tiếp đến là giai đoạn II B (18,9%): những TH khi u đã ăn ra thanh mạc và di căn hạch. Nghiên cứu cho thấy giai đoạn I (giai đoạn sớm) cũng có 11,3% trường hợp tái phát.

3.1.5. Thời gian tái phát và một số yếu tố liên quan:

Bảng 3.7. Phân bố thời gian tái phát sau mổ cắt u tiên phát.

Thời gian TP sau mổ	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
<6 tháng	0	0
6-12 tháng	5	9,4
13-24 tháng	22	41,5
25-36 tháng	21	39,6
>36 tháng	5	9,4
Tổng số	53	100

Nhận xét: 50,9% bệnh nhân tái phát trong 2 năm đầu, 90,6% tái phát trong 3 năm đầu.

Thời gian tái phát trung bình: $23,1 \pm 22,87$ tháng (min: 8 tháng, max: 41 tháng). Của riêng nhóm khám định kỳ, thời gian tái phát trung bình: $22,7 \pm 25,8$ tháng (min: 8,13 tháng, max: 36,9 tháng).

Bảng 3.8. Thời gian tái phát theo giai đoạn u tiên phát

Giai đoạn bệnh theo TMN	Số bệnh nhân (n)	Thời gian tái phát trung bình (tháng) X $\pm$ SD (min-max)
Giai đoạn I	6	26,96 $\pm$ 4,907 (12-41)
Giai đoạn II	21	22,26 $\pm$ 1,967 (10-41)
Giai đoạn III	19	24,54 $\pm$ 2,001 (8-41)
Giai đoạn IV	7	18,49 $\pm$ 1,972 (11-25)

Nhận xét: Thời gian tái phát TB của những trường hợp giai đoạn IV là 18,49 tháng, tiếp đến là giai đoạn II (22, 26 tháng), giai đoạn III (24,54 tháng) và giai đoạn I (26,96 tháng).

Bảng 3.9. Thời gian tái phát trung bình theo bệnh cảnh mổ lần đầu (n=53)

Bệnh cảnh	n	%	Thời gian tái phát trung bình (tháng)	Mann – Whitney	P
Mổ cấp cứu	9	17,0	21,47 ± 3,809 (10-32)	111	0,802
Mổ phiên	44	83,0	23,28 ± 1,309 (8-41)		

Nhận xét: Thời gian tái phát của nhóm mổ phiên trung bình cao hơn nhóm mổ cấp cứu, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.10. Hoàn cảnh chẩn đoán UTĐTTP.

Hoàn cảnh	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Do tái khám định kỳ	7	13,2
Do có triệu chứng phải đi khám	46	86,8
Tổng số	53	100

Nhận xét: Đa số bệnh nhân được phát hiện ung thư tái phát vì có triệu chứng phải đi khám chiếm 86,8%.

Bảng 3.11. Dấu hiệu cơ năng

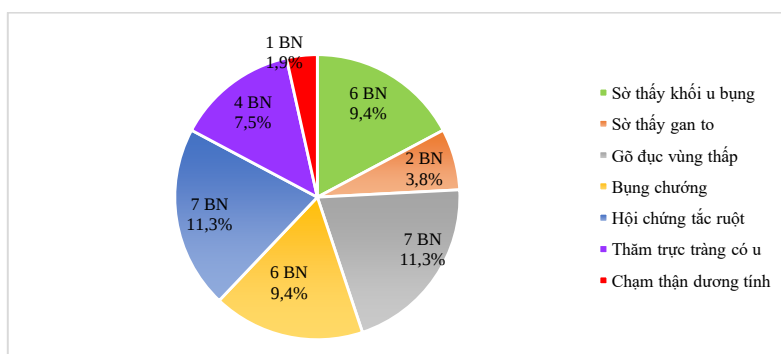
Triệu chứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Sụt cân	9	16,9
Ỉa phân nhầy máu, mũi	7	13,2
Đau bụng	25	47,2
Đau hậu môn	7	13,2
Rối loạn tiêu hoá	3	5,7
Vàng da	1	1,9
Tự sờ thấy u bụng	3	5,7
Nôn	7	13,2
Chướng bụng	7	13,2

Nhận xét: 19 trường hợp có nhiều triệu chứng cơ năng khi nhập viện (35,8%). Triệu chứng thường gặp nhất vẫn là đau bụng (47,2%).

Bảng 3.12. Phân bố triệu chứng toàn thân.

Triệu chứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Sụt cân	4	7,5
Thể trạng gầy – suy kiệt	14	26,4
Thiếu máu	12	22,6
Vàng da	1	1,9

Nhận xét: Triệu chứng toàn thân gặp nhiều nhất là thể trạng gầy, suy kiệt

**Biểu đồ 3.3. Phân bố triệu chứng thực thể**

Nhận xét: Các triệu chứng tắc ruột khám trên lâm sàng gồm bụng chướng, rắn bò, quai ruột nổi gặp 7 trường hợp chiếm 11,3%. Sờ thấy gan to 2 TH (3,8%), sờ thấy u bụng 6 TH (9,4%), thăm trực tràng có u 4 TH (7,5%).

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.13. Phân nhóm kết quả định lượng CEA (n=53)

Mức CEA (ng/ml)	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
< 5	28	52,8
5-10	3	5,7
11-100	14	26,4
>100	8	15,1
Tổng số	53	100

Nhận xét: 25 bệnh nhân có mức CEA tăng cao trên 5ng/ml, chiếm 47,2%. Giá trị CEA trung bình là 46,8 ng/mL

Bảng 3.14. Các tổn thương phát hiện trên kết quả siêu âm (n=41)

Kết quả	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Di căn gan	8	19,5
U đại trực tràng	7	17,1
U trong ổ bụng	7	17,1
U buồng trứng	2	4,9
U thành bụng	1	2,4
Dịch ổ bụng	6	14,6
Dịch màng phổi 2 bên	2	4,9
Giãn đài bể thận	7	17,1
Giãn đường mật	3	7,3

Nhận xét: Siêu âm được thực hiện ở 41/53 TH chiếm 77,4%, phát hiện được di căn gan 8 TH chiếm 19,5%, u ống tiêu hoá (ĐTT) có 7 TH chiếm 17,1%.

Bảng 3.15. Tổn thương di căn gan phát hiện trên siêu âm (n=8)

Vị trí di căn gan	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Khối u gan phải	5	62,5
Tổn thương di căn cả 2 gan	3	37,5
Tổng số	8	100

Nhận xét: Siêu âm phát hiện được 8 TH u di căn gan, trong đó u ở gan phải có 5 TH.

Bảng 3.16. Kích thước khối u gan trên siêu âm (n=8)

Kích thước khối u	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
<1cm	0	0
1-3cm	3	37,5
>3cm	5	62,5
Tổng số	8	100

Nhận xét: Trên hình ảnh siêu âm tất cả các khối u di căn gan đo được đều có kích thước trên 1 cm.

Bảng 3.17. Số lượng khối u di căn gan trên siêu âm.

Số lượng khối u	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
1	3	37,5
2- 3	2	25
≥ 4	3	37,5
Tổng số	8	100

Nhận xét: 5/8 bệnh nhân có từ 2 khối u di căn gan trên hình ảnh siêu âm (62,5%).

Bảng 3.18. Đặc điểm hình ảnh di căn gan trên siêu âm.

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Hình ảnh tăng âm	1	12,5
Hình ảnh giảm âm	4	50
Hình ảnh hỗn hợp âm	3	37,5
Tổng số	8	100

Nhận xét: Đa số hình ảnh tổn thương gan trên siêu âm là hình ảnh giảm âm và hỗn hợp âm (chiếm 87,5%).

Bảng 3.19. Phân bố kết quả nội soi đại tràng (n=33).

Kết quả nội soi đại tràng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
U sùi	8	24,2
U loét	10	30,3
U thâm nhiễm cứng	2	6,1
Không phát hiện tổn thương	13	39,4
Tổng số	33	100

Nhận xét: Có 33/53 TH được soi đại tràng, chiếm 62,3%, trong đó phát hiện tổn thương gặp ở 20 TH chiếm 60,6%.

Bảng 3.20. Phân bố vị trí tổn thương qua nội soi đại tràng.

Vị trí tổn thương	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Tại miệng nối	13	65,0
Trên miệng nối	2	10,0
Dưới miệng nối	5	25,0
Tổng số	20	100

Nhận xét: Vị trí tái phát tại miệng nối gặp nhiều nhất chiếm 65%.

Bảng 3.21. Kết quả chụp X-quang tìm phổi.

Hình ảnh X-quang	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Bình thường	51	96,2
Di căn phổi	2	3,8
Tổng số	53	100,0

Nhận xét: Tổn thương ở phổi trên X quang gặp ở 2 TH chiếm 3,8%.

Bảng 3.22. Các tổn thương phát hiện trên kết quả CLVT ổ bụng (n=38).

Kết quả	Số BN (n)	Tỷ lệ %
Di căn gan	11	28,9
U đại trực tràng	17	44,7
U di căn ở lách	1	2,6
U di căn ở tuyến thượng thận P	1	2,6
U di căn buồng trứng	2	5,2
Hạch ổ bụng	13	34,2
Tổn thương di căn thành bụng, phúc mạc	4	10,5
Nốt di căn ở đáy phổi	5	13,2
Tổn thương khác (giãn đường mật, giãn đài bể thận, dịch ổ bụng, dịch màng phổi...)	16	42,1

Nhận xét: Có 38/53 TH được chụp CLVT ổ bụng chiếm 71,7%, các tổn thương phát hiện được như di căn gan 11 TH (chiếm 28,9%), u đại trực tràng 17 TH (44,7%), hạch ổ bụng 13 TH (34,2%), u buồng trứng 2 TH (5,2%), u lách 1 TH (2,6%), u ở tuyến thượng thận 1 TH (2,6%)...

Bảng 3.23. Tổn thương gan mật trên CT

Vị trí di căn	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Gan trái	2	14,3
Gan phải	5	35,7
Cả 2 gan	4	28,6
Giãn đường mật	3	21,4
Tổng số	14	100

Nhận xét: U gan 11 TH (78,6%), vị trí bên phải gặp nhiều nhất 5 TH chiếm 35,7%, u cả 2 gan có 4 TH chiếm 28,6%

Bảng 3.24. Kích thước khối u di căn gan trên CT

Kích thước khối u	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
≤ 1cm	2	18,2
1-3cm	4	36,4
>3cm	5	45,4
Tổng số	11	100

Nhận xét: Đa số khối u có kích thước lớn hơn 3 cm (45,4%).

Bảng 3.25. Số lượng khối u di căn gan trên CT

Số lượng khối u	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
1 tổn thương	4	36,4
Nhiều tổn thương	7	63,6
Tổng số	11	100

Nhận xét: Khối u di căn gan có đặc điểm nhiều tổn thương chiếm đa số 63,6%.

Bảng 3.26. Kích thước khối u gan trên CT (n=11)

Kích thước khối u	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
<1cm	1	9,1
1-3cm	4	36,4
>3cm	6	54,5
Tổng số	11	100

Nhận xét: Trên hình ảnh cắt lớp vi tính, 90,9% các khối u di căn gan đo được đều có kích thước trên 1 cm.

Bảng 3.27. Đặc điểm hình ảnh di căn gan trên CT.

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Hình ảnh tăng tỷ trọng	1	9,1
Hình ảnh giảm tỷ trọng	7	64,6
Hình ảnh hỗn hợp tỷ trọng	3	27,3
Tổng số	11	100

Nhận xét: Đa số khối u di căn gan có hình đặc điểm giảm tỷ trọng (64,6%).

Bảng 3.28. Vị trí u ở thành ĐTT trên CT

Vị trí u	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
ĐT phải	1	5,3
ĐT ngang	1	5,3
ĐT góc lách	1	5,3
ĐT sigma	5	26,3
Trực tràng	9	47,8
Tổng số	17	100

Nhận xét: Khối u ở trực tràng chiếm đa số với tỷ lệ 47,8%, tiếp đến là u ở ĐT sigma 26,3%.

Bảng 3.29. Các tổn thương phát hiện trên chụp PET-CT (n=9).

Kết quả	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Tổn thương tái phát tại tiểu khung	5	55,6
Tổn thương tái phát tại miệng nối trực tràng đơn thuần	1	1,1
Di căn phổi	2	2,2
Tổn thương di căn ở gan	2	2,2

Nhận xét: Có 9/53 trường hợp được chụp PET-CT, chiếm 17%. Tổn thương tái phát ở tiểu khung chiếm đa số 55,6%.

3.3. CHẨN ĐOÁN TRƯỚC MỔ

Bảng 3.30. Chẩn đoán trước mổ (n=53).

Chẩn đoán trước mổ	Số BN (n)	Tỷ lệ %
- Tái phát tại chỗ ($\pm$ di căn): 42 TH ~ 79,2%		
+ Tái phát trên khung đại tràng	9	17,0
+ Tái phát tại giường khối u	9	17,0
+ Tái phát tại tiểu khung (gồm cả khối u tái phát tại miệng nối trực tràng)	23	43,4
+ Tái phát thành bụng	1	1,9
+ Tái phát tại chỗ kèm di căn		
→ di căn gan	4	7,5
→ di căn phổi	2	3,8
→ di căn khác (phức mạc, mạc nối lớn...)	5	9,4
- Di căn đơn độc: 11 TH ~ 20,8%		
+ Di căn gan đơn độc	7	13,2
+ Di căn tuyến thượng thận	1	1,9
+ Di căn buồng trứng	2	3,8

Nhận xét:

+ Tái phát tại chỗ ($\pm$ di căn) có 42 TH chiếm 79,2%, di căn đơn độc 11 TH chiếm 20,8%. Trong đó tái phát tại tiểu khung (bao gồm cả tại trực tràng) gặp nhiều nhất 23 TH, chiếm 43,4%.

+ Tái phát tại chỗ kèm theo di căn có 11/42 TH chiếm 26,2%, trong đó di căn gan 4 TH (36,4%), di căn phổi 2 TH (18,2%).

+ Có 5 trường hợp (2 TH miệng nối trực tràng, 3 TH tái phát ở tiểu khung, có xâm lấn xung quanh) được điều trị hỗ trợ bằng xạ trị hoặc hoá xạ trị phối hợp.

3.4. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG TRONG MỔ

Bảng 3.31. Đặc điểm tái phát tại chỗ phát hiện được trong mổ (n=42)

Vị trí tái phát		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Tái phát trên khung đại tràng	Đơn độc, chưa xâm lấn	4	7,5
	Đơn độc xâm lấn các tạng xung quanh	1	1,9
	Kèm di căn	4	7,5
Tái phát tại giường khối u nguyên phát xâm lấn xung quanh		8	15,1
Tái phát tại tiểu khung	Đơn độc, chưa xâm lấn	14 (8 TH ở miệng nối trực tràng)	26,4
	Đơn độc xâm lấn các tạng xung quanh	3	5,7
	Kèm di căn	6	11,3
Tái phát tại 2 vị trí (tại chỗ + tiểu khung)		1	1,9
Tái phát thành bụng		1	1,9

Ghi chú: những trường hợp u tái phát tại miệng nối trực tràng được xếp vào nhóm tái phát tại tiểu khung.

Nhận xét: Tái phát tiểu khung (thành trực tràng, mạc treo, hạch mạc treo TT) chiếm tỷ lệ cao nhất (43,4%). Có 11 TH tái phát tại chỗ kèm theo di căn, 20,8%. Có 4 TH tái phát tại chỗ xâm lấn các tạng xung quanh (tử cung, bàng quang, niệu quản, lách, đường mật...).

Bảng 3.32. Đặc điểm di căn gan phát hiện trong mổ (n=11)

Vị trí tái phát	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Di căn gan đơn độc	7	63,6
Tái phát tại chỗ kèm di căn gan	4	36,4

Nhận xét: 11 TH có tổn thương tái phát di căn gan, chiếm 20,8%, di căn gan đơn độc có 7 TH chiếm 63,6%.

Trong đó có 3 TH được siêu âm gan trong mổ, 1 TH phát hiện thêm tổn thương mà trước đó các phương tiện chẩn đoán hình ảnh trước mổ hay thăm khám trong mổ không phát hiện ra (33,3%).

Bảng 3.33. Biến chứng do u tái phát gây ra (n=13)

Biến chứng do u tái phát gây ra	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Tắc ruột	6	46,2
Tắc ruột + ú nước thận	1	7,7
Ú nước thận	2	15,4
Tắc mật	3	23,1
Phù chân do tắc mạch chi dưới	1	7,7
Tổng số	13	100

Nhận xét: Có 13/53 bệnh nhân (24,5%) u tái phát gây biến chứng. Trong đó tắc ruột có 7 TH chiếm 53,9%. Có 1 TH u xâm lấn mạch chậu gây phù chân

Bảng 3.34. Vị trí tái phát

Vị trí tái phát	Sau PT UT Đại tràng (n=22)		Sau PT UT Trực tràng (n=31)	
	N	Tỷ lệ %	N	Tỷ lệ %
Tại chỗ	17	77,3	24	77,4
Phổi	1	4,5	1	3,2
Gan	4	18,2	7	22,6
Phúc mạc	1	4,5	5	16,1
Khác (sọ, tuyến thượng thận, RN, MNL...)	2	9,1	2	6,5

Nhận xét: Vị trí tái phát tại chỗ sau mổ ung thư đại tràng và trực tràng lần lượt là 77,3% và 77,4%. Di căn gan, phổi, phúc mạc cũng không thấy sự khác biệt về vị trí mổ u đại tràng hay u trực tràng.

3.5. ĐẶC ĐIỂM PHẪU THUẬT

Bảng 3.35. Hoàn cảnh phẫu thuật (n=53).

Hoàn cảnh phẫu thuật	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Mổ cấp cứu	7	13,2
Mổ phiên	46	86,8
Tổng số	53	100

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân được phẫu thuật có chuẩn bị (86,8%), có 7 bệnh nhân được phẫu thuật cấp cứu trong bệnh cảnh tắc ruột (13,2%).

Bảng 3.36. Mức độ phẫu thuật (n=53).

Mức độ phẫu thuật	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Cắt u triệt để - R0	38	71,7
PT cắt u không triệt để hoặc PT điều trị biến chứng, không cắt được u – R1	14	26,4
PT thăm dò – R2	1	1,9
Tổng số	53	100

Nhận xét: Có 38 (71,7%) bệnh nhân được phẫu thuật cắt u triệt để - R0, gồm phẫu thuật cắt lại đại tràng (11 TH), cắt lại trực tràng (12 TH), cắt gan (7 TH), cắt u cả khối (7 TH).

Bảng 3.37. Các phương pháp phẫu thuật (n=53).

Phương pháp		Số BN (n)	Tỷ lệ %
Cắt lại đại tràng		11	20,8
Cắt lại trực tràng	Cắt đoạn trực tràng	7	13,2
	Cắt cụt trực tràng	5	9,4
Phẫu thuật cắt gan	Cắt gan P	1	1,9
	Cắt thủy gan T	4	7,5
	Cắt gan HPT	2	3,8
Cắt u cả khối (gồm đại trực tràng kèm theo bàng quang, tử cung, âm đạo, tử, lách, cơ hoành, đoạn ĐM chậu)		7	13,2
Làm hậu môn nhân tạo hoặc mở thông		7	13,2
Nối tắt		2	3,8
PT chuyển lưu dòng nước tiểu		2	3,8
PT khác	Cắt đoạn RN, MNL + cầm lại NQ – BQ	1	1,9
	Cắt tuyến thượng thận	1	1,9
	Cắt buồng trứng	2	3,8
	Mở OMC, đặt stent	1	1,9
Thăm dò, sinh thiết		1	1,9

Nhận xét: Có 23 TH được phẫu thuật cắt lại đại trực tràng (43,4%), có 7 bệnh nhân được phẫu thuật di căn gan (13,2%) và 7 TH được cắt u cả khối (13,2%).

Bảng 3.38. Phẫu thuật đối với di căn gan (n=7)

Phương pháp cắt gan	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Tôn Thất Tùng	4	57,1
Lortart Jacob	2	28,6
Bismuth	1	14,3
Tổng số	7	100

Nhận xét: Có 7/11 TH có tổn thương gan được phẫu thuật (63,6%). Có nhiều phương pháp cắt gan được áp dụng, chủ yếu là PP Tôn Thất Tùng (57,1%). Có 3 TH sử dụng dao CUSA, 4 trường hợp còn lại dùng dao siêu âm.

Bảng 3.39. Những lý do không cắt được u triệt để (R1, R2) hoặc chỉ phẫu thuật thăm dò (n=15)

Hoàn cảnh phẫu thuật	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Khối u lớn ở trong ổ bụng xâm lấn thành bụng, di căn phổi, phúc mạc	7	46,7
Khối u tái phát dưới gan phải, xâm lấn ống mật chủ, tá tràng, đại tràng	1	6,6
Khối u tiểu khung di căn và xâm lấn nhiều ra xung quanh	7	46,7
Tổng	15	100

Nhận xét: 15 trường hợp không cắt được u chiếm 28,3%, chủ yếu là do u xâm lấn nhiều tạng xung quanh, di căn phúc mạc, di căn xa hoặc thể trạng kém không cho phép cắt u.

Về tai biến, tử vong trong mổ: Không có trường hợp nào có tai biến hay tử vong trong mổ.

Bảng 3.40. Type mô bệnh học u tái phát

Type mô bệnh học	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Ung thư biểu mô tuyến	42	79,2
Ung thư biểu mô chế nhầy	10	18,9
Ung thư biểu mô tế bào nhân	1	1,9
Tổng	53	100

Nhận xét: Type mô bệnh học u tái phát giống với kết quả mô bệnh học của khối u tiên phát.

Bảng 3.41. Độ biệt hoá u tái phát (n=53)

Độ biệt hoá	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Cao	1	1,9
Vừa	37	69,8
Kém	14	26,4
Không biệt hoá	1	1,9
Tổng số	53	100

Nhận xét: Độ biệt hoá vừa chiếm đa số với 37 TH (69,8%), biệt hóa kém 14 TH (26,4%).

3.6. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SAU PHẪU THUẬT

3.6.1. Kết quả sớm

Bảng 3.42. Thời gian lập lại lưu thông ruột (n=53)

Thời gian lập lại lưu thông ruột	n	Trung bình (giờ)		
		X ± SD	Ngắn nhất	Dài nhất
PT triệt để	38	75 ± 10,9	49	90
PT không triệt để, thăm dò	15	56 ± 8,3	45	68

Nhận xét: Thời gian lập lại lưu thông ruột sau mổ ở nhóm phẫu thuật triệt để và phẫu thuật không triệt để khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.43. Biến chứng sau mổ (n=8).

Biến chứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Viêm tụy sau mổ	2	3,7
Nhiễm trùng vết mổ	2	3,7
Rò nước tiểu	2	3,7
Rối loạn điện giải sau mổ	1	1,9
Bán tắc ruột sau mổ	1	1,9
Chảy máu	0	0,0
Tổng	8	15,1

Nhận xét: Có 8 trường hợp có biến chứng sau mổ (15,1%), chủ yếu là nhiễm trùng vết mổ, viêm tụy sau mổ, rò nước tiểu, bán tắc ruột sau mổ, rối loạn điện giải sau mổ. Không có trường hợp nào có biến chứng chảy máu sau mổ.

Bảng 3.44. Biến chứng theo phương pháp phẫu thuật.

Biến chứng	Cắt u triệt để		Không triệt để	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Có	7	13,2	1	1,9
Không	31	58,5	14	26,4
Tổng số	38	71,7	15	28,3

Nhận xét: Tỷ lệ mắc biến chứng ở nhóm phẫu thuật triệt để là 13,3%, trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm phẫu thuật không triệt để chỉ là 1,9%.

Tử vong sau mổ: Không ghi nhận được trường hợp nào sau mổ 30 ngày.

Bảng 3.45. Thời gian mổ giữa các nhóm.

Thời gian mổ	n	Trung bình (phút)		
		X ± SD	Ngắn nhất	Dài nhất
PT chung	53	191,7 ± 101,6	30	530
PT triệt để	38	209,7 ± 99,28	60	530
PT không triệt để, thăm dò	15	146 ± 95,9	30	360

Nhận xét: Thời gian mổ trung bình của cả nhóm là 191,7 phút, nhóm phẫu thuật triệt để có thời gian mổ lâu hơn nhóm PT không triệt để, thăm dò.

Thời gian nằm viện sau mổ trung bình: $11,1 \pm 7,56$ ngày, ngắn nhất 5 ngày, lâu nhất là 56 ngày

Bảng 3.46. Thời gian nằm viện sau mổ theo phương pháp phẫu thuật

Thời gian nằm viện	n	Trung bình (ngày)		
		X $\pm$ SD	Ngắn nhất	Dài nhất
Nhóm PT triệt để	38	11,8 $\pm$ 4,4	7	56
Nhóm PT không triệt để + thăm dò	15	9,5 $\pm$ 8,1	5	45

Nhận xét: Một TH của nhóm phẫu thuật không triệt để có thời gian sau mổ 45 ngày là do điều trị bán tắc ruột sau mổ, bệnh nhân được mổ cấp cứu vì tắc ruột được phẫu thuật cắt đoạn ruột non, cầm lại niệu quản bằng quang.

3.6.2. Kết quả xa

Bảng 3.47. Tình trạng hiện tại (n=53)

Tình trạng hiện tại	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Còn sống	13	24,5
Đã tử vong	39	73,6
Mất tin	1	1,9
Tổng số	53	100

Nhận xét:

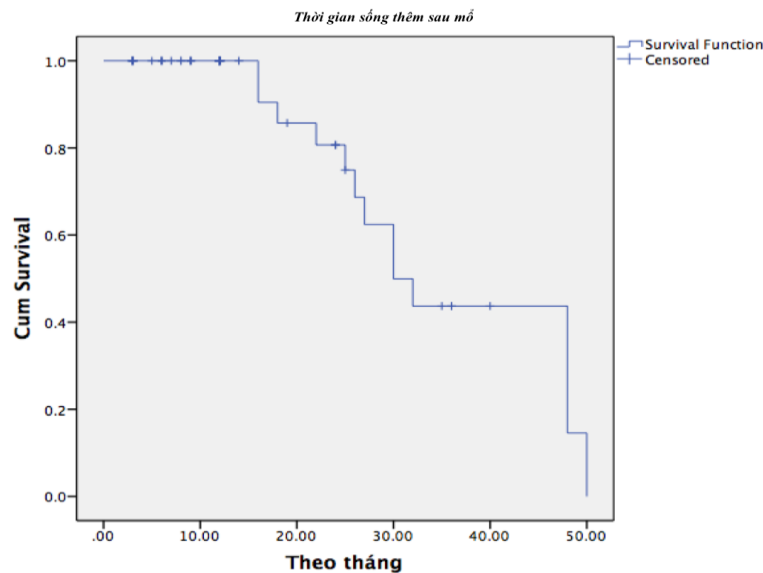
Có 1 bệnh nhân mất tin (1,9%), 73,6% đã tử vong, 24,5% trường hợp sau mổ còn sống tính đến thời điểm làm nghiên cứu.

- Thời gian theo dõi BN sau mổ tái phát 3-50 tháng, có 7 TH tái phát sau mổ tái phát được mổ lại, chiếm 13,5%.

- Thời gian sống trung bình sau mổ của 52 trường hợp lấy được thông tin là $17,1 \pm 12,72$ tháng, min 3 tháng, max 50 tháng.

Bảng 3.48. Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ (n=52)

Thời gian sống sau mổ	Số bệnh nhân (n)	PP Kaplan
Tại thời điểm 6 tháng	40	0,769
Tại thời điểm 12 tháng	32	0,62
Tại thời điểm 24 tháng	15	0,29
Tại thời điểm 36 tháng	5	0,096
Tại thời điểm 48 tháng	2	0,038

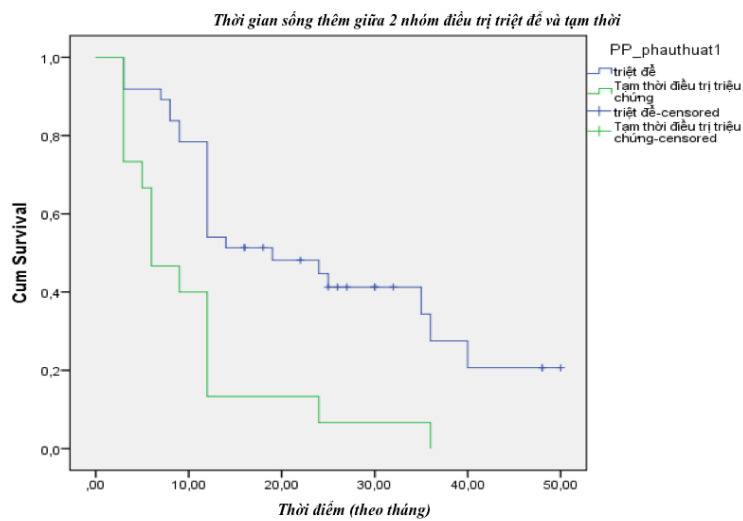
**Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm sau mổ**

Nhận xét: Tỷ lệ sống sau mổ ung thư ĐTT tái phát tại thời điểm 6 tháng là 76,9%, đến thời điểm 48 tháng chỉ còn 3,8%.

Bảng 3.49. Thời gian sống trung bình sau mổ giữa 2 nhóm PT

Phương pháp phẫu thuật	n	Trung bình (tháng)			p
		$\bar{x} \pm SD$	Ngắn nhất	Dài nhất	
Triệt để	38	24,89 $\pm$ 2,94	3	50	<0,0001
Tạm thời điều trị triệu chứng	14	10,13 $\pm$ 2,35	3	36	

Nhận xét: Thời gian sống trung bình sau mổ của nhóm phẫu thuật triệt căn cao hơn thời gian sống trung bình nhóm tạm thời điều trị triệu chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

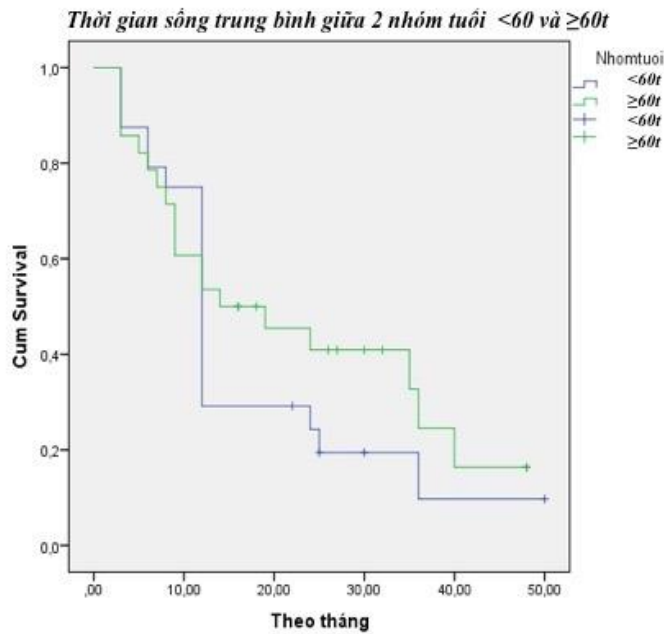
**Biểu đồ 3.5. So sánh thời gian sống sau mổ giữa nhóm phẫu thuật triệt để và nhóm phẫu thuật không triệt để**

Nhận xét: Thời gian sống thêm sau mổ của nhóm phẫu thuật triệt để ở các thời điểm luôn cao hơn nhóm điều trị không triệt để (theo biểu đồ Kaplan – Meier)

Bảng 3.50. Thời gian sống trung bình của nhóm <60 tuổi và ≥60 tuổi.

Nhóm tuổi	n	Trung bình (tháng)			P
		$\bar{X} \pm SD$	Ngắn nhất	Dài nhất	
<60 tuổi	24	17,45 ± 2,97	3	50	P = 0,407
≥60 tuổi	28	22,57 ± 3,31	3	48	

Nhận xét: Thời gian sống giữa nhóm <60 tuổi và nhóm ≥60 tuổi khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).



Biểu đồ 3.6. So sánh thời gian sống sau mổ giữa 2 nhóm tuổi (<60 và ≥60).

Nhận xét: Thời gian sống thêm sau mổ của nhóm tuổi ≥60 không khác nhóm <60 trước thời điểm 12 tháng, cao hơn nhóm <60t tính từ thời điểm tháng 12 trở đi.

3.7. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TỚI TÁI PHÁT

Chúng tôi so sánh các yếu tố về tuổi, giới, type mô bệnh học, giai đoạn bệnh, độ mô học, phương pháp phẫu thuật ... giữa 2 nhóm tái phát và không tái phát qua các bảng sau:

Bảng 3.51. So sánh đặc điểm về tuổi (n=598)

	Nhóm không tái phát (n=545)	Nhóm tái phát (n=53)	P
Tuổi (năm) (min-max)	60,35 ± 12,807 (23-89)	55,02 ± 12,979 (19-79)	0,008

Nhận xét: Mức ý nghĩa quan sát được $p=0,008 < 0,05 \rightarrow$ tuổi của 2 nhóm có sự khác biệt, nhóm không tái phát có độ tuổi cao hơn nhóm tái phát. Kết quả kiểm định này có ý nghĩa thống kê 95%.

Bảng 3.52. So sánh đặc điểm giới (n=598)

		Nhóm		Tổng BN (tỷ lệ%)
		Tái phát	Không tái phát	
Giới	Nam	28	300	328 (54,8%)
	Nữ	25	245	270 (45,2%)
Tổng BN (tỷ lệ)		53 (8,9%)	545 (91,1%)	598 (100%)
Giá trị Khi bình phương và P		Phi= 0,13	P=0,757	

Nhận xét: Mức ý nghĩa quan sát được $p=0,757 > 0,05 \rightarrow$ giới tính của 2 nhóm có tái phát hay không có tái phát không có sự khác biệt. Kết quả kiểm định này có ý nghĩa thống kê 95%.

Bảng 3.53. So sánh đặc điểm vị trí khối u

		Nhóm		Tổng BN (tỷ lệ%)
		Tái phát	Không tái phát	
Vị trí u	<i>Đại tràng</i>	22 (41,5%)	198 (36,3%)	220 (36,8%)
	<i>Trực tràng</i>	31 (58,5%)	347 (63,7%)	378 (63,2%)
Giá trị Khi bình phương và P		Phi= 0,031	P= 0,455	

Nhận xét: Mức ý nghĩa quan sát được $p=0,455 > 0,05 \rightarrow$ vị trí u ở đại tràng hay trực tràng của 2 nhóm không có sự khác biệt. Kết quả kiểm định này có ý nghĩa thống kê 95%.

Bảng 3.54. So sánh đặc điểm giới giữa 2 nhóm UT trực tràng tái phát và không tái phát

		Nhóm		Tổng BN (tỷ lệ%)
		Tái phát	Không tái phát	
Giới	<i>Nam</i>	17	201	218 (57,7%)
	<i>Nữ</i>	14	146	160 (42,3%)
Tổng BN (tỷ lệ)		31 (8,2%)	347 (91,8%)	378 (100%)
Giá trị Khi bình phương và P		Chi square= 0,17	p=0,739	

Nhận xét: Ở nhóm ung thư trực tràng tái phát: mức ý nghĩa quan sát được $p=0,739 > 0,05 \rightarrow$ giới tính của 2 nhóm không có sự khác biệt. Kết quả kiểm định này có ý nghĩa thống kê 95%.

Bảng 3.55. So sánh đặc điểm nồng độ CEA trong máu

Biến	Nhóm không tái phát (n=545)	Nhóm tái phát (n=53)	Mann- Whitney	Giá trị của p
Nồng độ CEA (ng/mL)	39,1 $\pm$ 290,30 (0-6233)	14,8 $\pm$ 32,36 (0,36-193,2)	14105	0,778

Nhận xét: Mức ý nghĩa quan sát được $p=0,778 > 0,05 \rightarrow$ nồng độ CEA của 2 nhóm có tái phát hay không có tái phát không có sự khác biệt. Kết quả kiểm định này có ý nghĩa thống kê 95%.

Bảng 3.56. So sánh đặc điểm giai đoạn bệnh theo TNM

		Giai đoạn theo TNM				Tổng
		I	II	III	IV	
Nhóm	Tái phát	7 (13,2%)	21 (39,6%)	18 (34%)	7 (13,2%)	53 (9%)
	Không tái phát	93 (17,3%)	247 (45,8%)	193 (35,8%)	6 (1,1%)	539 (91%)
Kiểm định		Phi= 0,236		P=0,0001		

Ghi chú: 6 TH ung thư tại chỗ của nhóm không tái phát, không được đưa vào bảng này để so sánh.

Từ đây, các bảng phía dưới chúng tôi loại bỏ những trường hợp ung thư tại chỗ (in situ) (n=6) và những trường hợp ung thư giai đoạn IV (di căn xa) (n=13) để so sánh về các yếu tố ảnh hưởng tới tái phát.

Bảng 3.57. So sánh đặc điểm di căn hạch

		Phân loại di căn		Tổng BN (tỷ lệ%)
		Chưa di căn hạch	Di căn hạch	
Nhóm	Tái phát	28 (60,9%)	18 (29,1%)	46 (7,9%)
	Không tái phát	340 (63,8%)	193 (26,2%)	533(92,1%)
Kiểm định		Chi square = 0,156	P=0,693	

Nhận xét: Mức ý nghĩa quan sát được $p=0,693 > 0,05 \rightarrow$ tính chất di căn hạch hay chưa di căn hạch của 2 nhóm có tái phát hay không có tái phát không có sự khác biệt, kết quả kiểm định này có ý nghĩa thống kê 95%.

Bảng 3.58. So sánh đặc điểm biệt hoá u theo phân độ của AJCC

		Độ biệt hoá				Tổng (tỷ lệ%)
		Cao	Vừa	Kém	Không BH	
Nhóm	Tái phát (giá trị kỳ vọng)	3 (3)	37 (43,3)	12 (6,6)	1 (0,1)	53 (9%)
	Không tái phát (giá trị kỳ vọng)	31 (31)	450 (443,7)	62 (67,4)	0 (0,9)	543 (91%)
Tổng BN (tỷ lệ)		34 (5,7%)	487 (81,7%)	74 (12,4%)	1 (0,2%)	596 (100%)
Kiểm định		FISHER exact = 11,037		P=0,009		

Nhận xét: Mức ý nghĩa quan sát được $p=0,009 < 0,01 \rightarrow$ độ biệt hoá của 2 nhóm có tái phát hay không có tái phát có sự khác biệt. Kết quả kiểm định này có ý nghĩa thống kê 99%.

		Độ biệt hoá	
		Cao + vừa	Kém + không BH
Nhóm	Tái phát (giá trị kỳ vọng)	40 (7,7%)	13 (173%)
	Không tái phát (giá trị kỳ vọng)	481	62
Tổng		521	75
$p1 = 0,17 \quad p2 = 0,08$		RR = 0,44	

Nhận xét: Nguy cơ tái phát trong nhóm bệnh nhân có độ biệt hoá cao + vừa giảm ~44% so với nhóm biệt hoá kém + không biệt hoá

Bảng 3.59. So sánh đặc điểm di căn hạch

Biến	Nhóm không tái phát (n=545)	Nhóm tái phát (n=53)	Mann-Whitney	Giá trị của p
<i>Số lượng hạch nạo được</i>	8,3 ± 5,65	6,7 ± 4,45	10367	0,081

Nhận xét: Mức ý nghĩa quan sát được $p=0,081 > 0,05 \rightarrow$ số lượng hạch di căn của 2 nhóm có tái phát hay không có tái phát không có sự khác biệt, kết quả kiểm định này có ý nghĩa thống kê 95%.

Bảng 3.60. So sánh đặc điểm số hạch nạo vét được

		Số hạch nạo vét được		Tổng BN (tỷ lệ%)
		< 10 hạch	≥ 10 hạch	
Nhóm	<i>Tái phát</i>	34 (73,9%)	12 (16,1%)	46 (7,9%)
	<i>Không tái phát</i>	349 (65,5%)	184 (34,5%)	533 (92,1%)
Kiểm định		Chi square = 1,345	P=0,246	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về số lượng hạch nạo vét được (<10 hạch và ≥ 10 hạch) giữa 2 nhóm, kiểm định này có ý nghĩa thống kê 95%.

Bảng 3.61. So sánh đặc điểm hạch dương tính theo phân loại LNR

		Tỷ lệ hạch dương tính – theo phân loại LNR					Tổng BN (tỷ lệ%)
		< 10%	10-21%	22-36%	37-60%	> 60%	
Nhóm	<i>Tái phát</i>	3	3	2	6	4	18 (8,2%)
	<i>Không tái phát</i>	25	53	27	49	47	201 (91,8%)
Tổng BN (tỷ lệ)		28 (12,8%)	56 (25,6%)	29 (13,2%)	55 (25,1%)	51 (23,4%)	219 (100%)
Kiểm định		FISHER exact = 1,444			P=0,837		

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ hạch dương tính giữa 2 nhóm, kiểm định này có ý nghĩa thống kê 95%.

Bảng 3.62. So sánh đặc điểm xâm lấn mạch máu và mạch bạch huyết

		Xâm lấn mạch máu và mạch bạch huyết		Tổng BN (tỷ lệ%)
		Có	Không	
Nhóm	Tái phát	6	40	46
	Không tái phát	37	496	533
Kiểm định		Chi square = 2,293		P=0,13

Nhận xét: Không có sự khác biệt về xâm lấn mạch máu và mạch bạch huyết giữa 2 nhóm, kiểm định này có ý nghĩa thống kê 95%.

Bảng 3.63. So sánh đặc điểm xâm lấn quanh thần kinh

		Xâm lấn xung quanh thần kinh		Tổng BN (tỷ lệ%)
		Có	Không	
Nhóm	Tái phát	3	43	46
	Không tái phát	22	511	533
Tổng BN (tỷ lệ)		25	554	579
Kiểm định Fisher và P		Fisher exact = 0,588		P=0,443

Nhận xét: Không có sự khác biệt về xâm lấn xung quanh thần kinh giữa 2 nhóm, kiểm định này có ý nghĩa thống kê 95%.

Bảng 3.64. So sánh đặc điểm chế nhầy

		Mức độ chế nhầy của tế bào UT ĐTT	
		< 50%	≥ 50%
Nhóm	Tái phát	38	8
	Không tái phát	497	36
Tổng		535	44
Kiểm định		Chi square = 6,823	
p1 = 0,18 p2 = 0,07		RR = 0,39	
		P=0,009	

Nhận xét: Nguy cơ tái phát trong nhóm bệnh nhân chế nhầy <50% giảm ~39% so với nhóm chế nhầy ≥ 50%.

Bảng 3.65. So sánh đặc điểm type mô bệnh học

		Type mô bệnh học			Tổng (tỷ lệ%)
		UT biểu mô tuyến	UT biểu mô chế nhầy	UT biểu mô nhẵn	
Nhóm	<i>Tái phát</i>	37	8	1	46
	<i>Không tái phát</i>	495	36	2	533
Tổng BN (tỷ lệ)		532	25	3	579
Kiểm định		Fisher exact = 0,989		P=0,008	

Nhận xét: Có sự khác biệt về type mô bệnh học giữa 2 nhóm, kiểm định này có ý nghĩa thống kê 95%.

Bảng 3.66. So sánh đặc điểm phát triển khối u tiên phát theo phân loại Bormann

		Đặc điểm phát triển khối u	
		Dạng loét (lan toả - B-I/II)	Dạng xâm nhập (B-III/IV)
Nhóm	<i>Tái phát</i>	12 (3%)	34 (23,9%)
	<i>Không tái phát</i>	425	108
Tổng		437	142
Kiểm định		Chi square = 65,848	P=0,0001
p1 = 0,24 p2 = 0,03		RR = 0,11	

Nhận xét: Nguy cơ tái phát trong nhóm bệnh nhân B-I/II giảm ~11% so với nhóm B-III/IV.

Bảng 3.67. Nhân vệ tinh (N1c)

		N1c		Tổng BN (tỷ lệ%)
		Không	Có	
Nhóm	Tái phát	52 (98,1%)	1 (1,9%)	53
	Không tái phát	543 (99,6%)	2 (0,4%)	545
Tổng BN (tỷ lệ)		595	3	598
Kiểm định Fisher và P		Fisher exact = 2,23		P=0,243

Nhận xét: Không có sự khác biệt về nhân vệ tinh giữa 2 nhóm, kiểm định này có ý nghĩa thống kê 95%.

Bảng 3.68. Chỉ số Petersen đánh giá nguy cơ tái phát [141]

		Chỉ số Petersen	
		Nhóm nguy cơ thấp	Nhóm nguy cơ cao
Nhóm	Tái phát	41 (7,3%)	12 (34,3%)
	Không tái phát	522	23
Tổng		563	35
Kiểm định Khi bình phương và P		Chi square = 29,747	P<0,0001
p1 = 0,34 p2 = 0,07		RR = 0,21	

Nhận xét: Nguy cơ tái phát trong nhóm bệnh nhân có điểm Petersen 0-1 giảm ~21% so với nhóm có chỉ số 2-5 điểm.

Bảng 3.69. Phân tích đa biến ở giai đoạn I, II giữa 2 nhóm tái phát và không tái phát (n= 368)

Đặc điểm	Nhóm tái phát (n=28, 7,6%)	Nhóm không tái phát (n=340, 92,4%)	Giá trị
Tuổi (năm)	59,82 ± 8,174 (40-79)	60,42 ± 13,287 (23-89)	0,587
Vị trí khối u (n=368)			
Đại tràng (n=152)	11	141	0,821
Trực tràng (n=216)	17	199	
Nồng độ CEA trước mổ (ng/mL)	9,4 ± 13,25	34,4 ± 348,29	0,494
Đặc điểm phát triển u theo Bormann			p=0,0001 RR=0,12
BI/II	9	284	
BIII/IV	19	56	
Xâm lấn mạch bạch huyết			p=0,047 RR=0,33
Có (n=14)	3	11	
Không (n=354)	25	329	
Xâm lấn xung quanh thần kinh			
Có (5; 1,4%)	1	4	0,293
Không (363; 98,8%)	27	336	
Tổ chức nhầy			
< 50%	24	317	0,138
≥ 50%	4	23	
Mức độ biệt hoá			
Cao và vừa	24	309	0,324
Kém và không biệt hoá	4	31	
Mức độ u ăn ở thành ruột			
T1+T2 (n=101)	7	94	0,83
T3 + T4 (n=267)	21	246	
Số hạch nạo vét được	6,03 ± 4,367 (1-19)	8,2 ± 5,63 (1-41)	0,03

Nhận xét: Bảng phân tích đa biến những trường hợp ở giai đoạn I, II: các yếu tố về đặc điểm phát triển u, xâm lấn mạch bạch huyết, số hạch nạo vét được là những yếu tố ảnh hưởng rõ rệt đến sự tái phát.

Bảng 3.70. Phân tích đa biến ở giai đoạn III giữa 2 nhóm tái phát và không tái phát (n=211)

Đặc điểm	Nhóm tái phát (n=18)	Nhóm không tái phát (n=193)	Giá trị
Tuổi (năm)	51,56 ± 14,813 (17-71)	60,13 ± 12,322 (26-89)	0,018
Vị trí khối u Đại tràng (n=74) Trực tràng (n=137)	7 11	67 126	0,83
Nồng độ CEA trước mổ (ng/mL)	24,26 ± 50,377 (0,36-193,2)	48,7 ± 156,159 (0,2 -1070)	0,976
Đặc điểm phát triển u BI/II (n=144) BIII/IV (n=67)	3 15	141 52	p=0,0001 RR=0,09
Xâm lấn mạch bạch huyết Có Không	3 15	26 167	0,707
Xâm lấn xung quanh thần kinh Có (n=20) Không (n=191)	2 16	18 175	0,805
Tổ chức nhầy < 50% (n=160) ≥ 50% (n=51)	17 1	143 50	0,054
Mức độ biệt hoá Cao và vừa Kém và không biệt hoá	14 4	161 32	0,544
Mức độ u ăn ở thành ruột T1 + T2 (n=10) T3 + T4 (n=201)	0 (0,9) 18	10 (9,1) 183	0,324
Tổn thương phá huỷ phúc mạc tạng - T4 Có Không	10 8	63 130	0,048 (1 phía)
Số hạch nạo vét được	7,944±4,452	8,43±5,671	0,992
Số hạch di căn	2,27±1,178 (1-4)	2,69±2,435 (0-12)	0,777
Tỷ lệ hạch dương tính Dưới 10% Trên 10%	3 15	24 169	0,608
Điều trị hỗ trợ sau mổ Có Không	13 5	185 8	p=0,002 RR=0,17

Nhận xét: Bảng phân tích đa biến những trường hợp ở giai đoạn III: các yếu tố về tuổi, đặc điểm phát triển u, u T4, điều trị hỗ trợ là những biến ảnh hưởng rõ nhất tới sự tái phát.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM TÁI PHÁT

4.1.1. Đặc điểm chung

Về giới: Nghiên cứu hồi cứu trong 2 năm 2013 + 2014 chúng tôi thu thập được 598 trường hợp ung thư đại trực tràng được phẫu thuật triệt căn trong đó có 53 bệnh nhân UTĐTT tái phát, di căn. Nghiên cứu về tái phát thấy có 28 bệnh nhân nam (chiếm 53%) và 25 bệnh nhân nữ (chiếm 47%), tỷ lệ nam/nữ là 1,12. Trong nghiên cứu của tác giả Phạm Thái Anh về ung thư đại tràng tái phát từ năm 2005 đến 2011, tỷ lệ này cũng lớn hơn 1 (1,71) [9]. Tỷ lệ này của chúng tôi giống với các nghiên cứu khác trên thế giới: tỷ lệ mắc bệnh ung thư đại trực tràng tái phát, di căn gặp nhiều ở giới nam hơn giới nữ [15], [131], cũng như tương ứng với tỷ lệ mắc ung thư đại trực tràng chung: theo ghi nhận Ung thư toàn cầu năm 2012, hầu hết các báo cáo đều chỉ ra tỷ lệ ung thư đại trực tràng ở nam gặp nhiều hơn của nữ: nghiên cứu COLOR ở Châu Âu tỷ lệ nam/nữ là 1,1; nghiên cứu CLASSIC tỷ lệ nam/nữ là 1,2 [144], [145].

Về tuổi: tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 56,5 tuổi. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cũng giống với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Sơn (54,1 tuổi) [15]. Có 41 bệnh nhân trên 50 tuổi (chiếm 77,3%), tỷ lệ này cũng giống như nhiều kết quả nghiên cứu trên thế giới: Tỷ lệ bệnh nhân > 50 tuổi chiếm đa số [146]. Một nghiên cứu của Dziki cũng cho thấy tỷ lệ tái phát của các nhóm tuổi >50 cũng lên đến 76% [193]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn tuổi trung bình trong nghiên cứu của 1 số tác giả nước ngoài như nghiên cứu của Gosdon và cs. [6] (62 tuổi), Bethesda và Sugarbaker [131] (63 tuổi), điều này cũng hoàn toàn phù hợp với phân bố dịch tễ học là tuổi mắc bệnh ung thư đại trực tràng ở người nước ngoài có cao hơn ở người Việt Nam. Trong nghiên cứu bệnh nhân trẻ nhất là 19 tuổi, nữ giới, bệnh nhân nhiều tuổi nhất là 83 tuổi. Nếu tuổi mắc

bệnh càng trẻ thì nguy cơ ác tính càng cao, tỷ lệ tái phát càng lớn và tiên lượng càng xấu [146].

Thời gian tái phát:

Thời gian tái phát trung bình của nghiên cứu chúng tôi là 23,11 tháng, ngắn nhất là 8 tháng và dài nhất là 41 tháng. Theo tác giả John P. Welch: khoảng 2/3 số trường hợp tái phát trong vòng 2 năm đầu tính từ sau khi mổ lần đầu [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào tái phát trong vòng 6 tháng đầu sau mổ, tỷ lệ tái phát cao nhất là sau mổ 6 - 24 tháng (chiếm 50,9%) và lên đến 90,6% trong vòng 3 năm đầu (bảng 4.1).

Bảng 4.1. Tỷ lệ tái phát ở các thời điểm trong nghiên cứu chúng tôi so với các nghiên cứu khác trên thế giới

Tỷ lệ tái phát					
	Chúng tôi	Polk và cs [188]	Shindo [189]	Berge và cs. [190]	Buser và cs. [191]
<6 tháng	0%				25%
12 tháng	9,4%			48%	49%
24 tháng	50,9%	65%	70%	70%	73%
36 tháng	90,6%		85%		83%
48 tháng	100%	88%	90%	92%	
60 tháng			95%		
> 60 tháng		100%	100%	100%	100%

John P. Welch [10] nghiên cứu trên 177 bệnh nhân cắt đại tràng triệt căn do ung thư thấy hai phần ba số trường hợp tái phát trong 2 năm đầu sau mổ triệt căn. Theo Silvana C. [14] tỷ lệ tái phát dao động từ 30 - 50% trong khoảng thời gian 16 - 24 tháng. Tương tự, Camilleri – Brennan J [130] nghiên cứu 212 bệnh nhân cho thấy thời gian tái phát sau mổ trung bình là 25 tháng và có 82% tái phát xảy ra trong 3 năm đầu sau mổ. Theo tác giả Nguyễn Xuân Hùng [192] theo dõi 32 bệnh nhân tái phát thấy rằng tái phát sau mổ 3 - 6 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất 28,0%, sau 6 - 12 tháng là 25,0% và tái phát trong vòng 36 tháng là 90,5%. Do

vậy, việc theo dõi và thăm khám định kỳ bệnh nhân sau mổ ung thư đại trực tràng trong 3 năm đầu rất quan trọng. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ nguyên tắc đi khám định kỳ là không cao. Điều này đòi hỏi phải có thêm công tác tuyên truyền, dẫn dắt từ phía bác sỹ với những trường hợp sau mổ ung thư đại trực tràng.

Giai đoạn bệnh ở lần phẫu thuật u tiên phát:

Thông tin về giai đoạn bệnh của u tiên phát được thu thập đầy đủ (53/53 bệnh nhân), trong số này, nhóm giai đoạn II (Dukes B) chiếm chỉ lệ cao nhất (39,7%), trong đó IIA 17%, II B 18,9%, IIC 3,8%, tiếp đến là giai đoạn III (Dukes C) 35,8%; 7 TH ung thư giai đoạn IV chiếm 13,2% trong đó có 3 TH di căn buồng trứng, 1 trường hợp di căn gan trái, 3 trường hợp nhân di căn phúc mạc (đều được phẫu thuật cắt bỏ đoạn đại trực tràng có u và tổ chức di căn kèm theo). So sánh với kết quả nghiên cứu phẫu thuật UTĐTT tiên phát của các tác giả Nguyễn Xuân Hùng [192], Nguyễn Cường Thịnh [148], Nguyễn Tiến Sơn [15], nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đồng. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy thời gian tái phát của UTĐTT có liên quan đến giai đoạn của khối u tiên phát khi mổ lần đầu: thời gian tái phát ở nhóm giai đoạn I trung bình 26,96 tháng, giai đoạn II và III lần lượt là 22,26 tháng và 24,54 tháng, trong khi đó giai đoạn IV là 18,4 tháng.

Đặc điểm mô bệnh học của khối u tiên phát:

Tất cả 53 trường hợp khối u tiên phát đều có kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô, trong đó ung thư biểu mô tuyến vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất: 77,4%, tiếp đến là ung thư biểu mô chế nhầy: 20,7%, 1 trường hợp ung thư biểu mô tế bào nhẵn được biết đến là loại ung thư kém biệt hoá, có tiên lượng kém, chiếm tỷ lệ 1,9%. Nhiều tác giả trên thế giới xếp ung thư biểu mô chế nhầy vào nhóm có độ ác tính cao, bởi sự hình thành ống tuyến tối thiểu, với tỷ lệ chất nhầy > 50%, tỷ lệ ống tuyến <50% và mức độ biệt hoá kém. Những trường hợp ung thư biểu mô chế nhầy có tiên lượng tái phát do đặc tính di căn phúc mạc và xâm lấn các tạng xung quanh cao [55].

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Dấu hiệu tái phát của UTĐTT thường mơ hồ, thường chỉ biểu hiện khi u đã phát triển. Triệu chứng xuất hiện phụ thuộc vào vị trí và mức độ tái phát của khối u. Vì vậy việc thăm khám định kỳ sau mổ là rất quan trọng để phát hiện sớm tái phát, cũng như để có chỉ định phẫu thuật triệt căn kéo dài thời gian sống thêm sau mổ cho bệnh nhân.

4.1.2.1. Hoàn cảnh phát hiện bệnh và các dấu hiệu lâm sàng

Trong số 53 bệnh nhân UTĐTT tái phát, di căn có 7 bệnh nhân vào viện là nhờ phát hiện qua *tái khám định kỳ* chiếm 13,2%, số còn lại vào viện điều trị do bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng khiến bệnh nhân phải tới viện khám (86,8%), đặc biệt biến chứng do u có 13 trường hợp, trong đó tắc ruột có 6 trường hợp, tắc mật 3 trường hợp, ứ nước thận do u tái phát chèn ép 2 trường hợp, vừa tắc ruột vừa có ứ nước thận 1 trường hợp, u gây huyết khối tắc mạch chân 1 trường hợp.

Khám định kỳ phát hiện u tái phát: nhờ các xét nghiệm cận lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, 7 trường hợp tái phát được phát hiện nhờ đi khám định kỳ, chiếm tỷ lệ 13,2%. Thời gian tái phát của 7 trường hợp này trung bình là 22,7 tháng (8,13-36,9 tháng) thấp hơn nhóm chung (23,1 tháng). Theo tác giả John P. Welch [10] tỷ lệ phát hiện bệnh nhờ đi khám định kỳ là 15%. Khoảng 1/3 trường hợp bệnh nhân bị ung thư tái phát không có triệu chứng mà chỉ phát hiện được bằng theo dõi định kỳ sau mổ [149]. Chương trình theo dõi định kỳ sau mổ của ASCO khuyến cáo kiểm tra định kỳ với tần suất nhiều hơn trong 2 năm đầu có thể phát hiện ra 80% trường hợp tái phát trong vòng 2-2,5 năm đầu sau mổ [152]. Sự di căn sau mổ ung thư đại tràng thường ở gan và phổi, vì thế theo Hiệp hội các nhà ngoại khoa đại trực tràng Hoa kỳ (ASCRS) cần thăm khám kỹ ở 2 cơ quan này [75]. Tuy nhiên, Tổ chức Châu Âu về ung thư (ESMO) và Tổ chức Quy trình ung thư của Anh quốc và Ai len (ACPGBI) cho rằng việc theo dõi định kỳ sau mổ không quan trọng nếu như không có dấu hiệu hay bằng chứng của sự tái phát [150], [151]: khám lâm sàng, chỉ định các xét nghiệm và

chẩn đoán hình ảnh chỉ khi có các dấu hiệu nghi ngờ của sự tái phát.

Theo quan điểm của chúng tôi: việc theo dõi và thăm khám định kỳ sau mổ là rất quan trọng và cần thiết để phát hiện sớm tái phát. Chúng tôi không đồng tình với quan điểm của ESMO và ACPGBI. Nhất là với người Việt Nam, khả năng chịu đựng cao và thói quen thăm khám của người dân Việt khi có triệu chứng không cao; do vậy, khi phát hiện tái phát, giai đoạn bệnh thường đã muộn.

Bảng 4.2. Tổng kết các phác đồ theo dõi bệnh nhân sau mổ ung thư đại trực tràng

Phác đồ	Khám LS	CEA	CDHA bụng	CDHA ngực	Soi ĐT
ASCO [152]	3-6 tháng/lần trong 5 năm	3-6 tháng/lần trong 5 năm	1 năm/lần/3 năm, TH nguy cơ cao 6-12 tháng/lần/3 năm và 1 năm/lần/2 năm tiếp	1 năm/lần/3 năm, TH nguy cơ cao 6-12 tháng/lần/3 năm	Thời điểm 1 năm, sau 5 năm/lần. Soi ĐT sigma 6 tháng/lần/5 năm nếu không chiếu xạ
ASCRS [75]	3-6 tháng/lần/2 năm, 6 tháng/lần/3 năm tiếp	3-6 tháng/lần/2 năm, 6 tháng/lần trong 3 năm tiếp	Năm/lần/5 năm	Năm/lần/5 năm	Soi ĐT sigma (+/- SANS) 6-12 tháng/lần hoặc 6 tháng/lần/3-5 năm ở những TH nguy cơ cao
ESMO [150]	6 tháng/lần trong 2 năm	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo	Soi ĐT sigma 6 tháng/lần/2 năm, soi ĐT 5 năm/lần
ACPGBI [151]	Không nhất thiết thường xuyên	Không khuyến cáo	Tại thời điểm 2 năm	Tại thời điểm 2 năm	Soi ĐT 5 năm/lần
NCCN [25]	3-6 tháng/lần/2 năm, 6 tháng/lần/3 năm tiếp	3-6 tháng/lần/2 năm, 6 tháng/lần/3 năm với $\geq T2$	Năm/lần/5 năm TH nguy cơ cao	Năm/lần/5 năm TH nguy cơ cao	Ở thời điểm 1 năm, nhắc lại ở thời điểm 3 năm sau đó 5 năm/lần

Tóm lại, việc theo dõi và tái khám sau mổ thường xuyên là cần thiết đối

với những trường hợp sau phẫu thuật ung thư đại trực tràng. Đã có nhiều bằng chứng của nhiều nghiên cứu cho thấy lợi ích của việc theo dõi sát bệnh nhân sau mổ để phát hiện những tổn thương tái phát còn ở giai đoạn sớm. Từ đó, phẫu thuật có thể thành công ở những trường hợp sớm này và mang lại lợi ích về thời gian sống thêm sau mổ.

Các triệu chứng khiến bệnh nhân đi khám phát hiện ra u: Các dấu hiệu sớm có thể khác nhau và phụ thuộc vị trí và mức độ tái phát, di căn [153]. Theo tác giả John Welch [10] 85% bệnh nhân có **triệu chứng không đặc hiệu** tại thời điểm ra tái phát. Triệu chứng cơ năng không đặc hiệu có thể là mệt mỏi, gầy sút, đau bụng mơ hồ, xuất hiện không thường xuyên, trong nghiên cứu của chúng tôi có 5 trường hợp cảm thấy mệt mỏi (9,4%), 4 trường hợp gầy sút cân (7,5%), đau bụng mơ hồ, âm ỉ gặp vẫn là dấu hiệu gặp nhiều nhất (chiếm 47,2%). Ngoài những dấu hiệu trên, những trường hợp tái phát triệu chứng có khi biểu hiện ở vùng chi thể khác như chân, bẹn, tiểu khung, tăng sinh môn... Peter S. Chong và Finlay [155] cho rằng bệnh nhân tái phát di căn thường không có triệu chứng trong khi đó tái phát tại chỗ có thể xuất hiện đau nếu có tổn thương miệng nổi thì có chảy máu hay táo bón. Những trường hợp tái phát của ung thư trực tràng thường có biểu hiện ra ngoài như khó đi ngoài, chảy dịch hôi thối, chảy máu, thay đổi thói quen đại tiện hoặc thăm trực tràng sờ thấy khối. [154]. Ngoài ra, ung thư tái phát có thể xâm lấn vào bàng quang, tử cung, âm đạo gây ra các triệu chứng như: khó đi tiểu, tiểu máu, đau, chảy máu âm đạo, đau hố thắt lưng.

Các dấu hiệu thăm khám thực thể: Bằng thăm khám trực tràng chúng tôi phát hiện ra 4 trường hợp có u, 1 trường hợp có máu theo găng (9,4%), 1 trường hợp thăm hậu môn nhân tạo thấy u (1,9%), 1 trường hợp phù chân (1,9%), đau hậu môn 4 trường hợp (7,5%). Thông thường, đau tiểu khung, sờ thấy khối ở bụng, chạm thận dương tính, gan to và hội chứng tắc ruột là những

biểu hiện của sự tái phát [154]. Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 6 trường hợp bụng chướng, có dấu hiệu tắc ruột (rắn bò, quai ruột nổi), chiếm 11,3%. Khi khám cơ quan sinh dục – tiết niệu khi ung thư tái phát xâm lấn các cơ quan niệu dục này sẽ thấy đau hố thắt lưng khi chạm vào, kèm theo chạm thận, bập bệnh thận dương tính là những triệu chứng lâm sàng của khối u tái phát chèn ép vào niệu quản, đặc biệt là những u tái phát vùng tiểu khung chật hẹp. Nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận được 1 trường hợp khám thấy thận to, ứ nước (1,9%), 1 trường hợp ra máu âm đạo, thăm âm đạo có u (1,9%). Những trường hợp đau tiểu khung và/hoặc xâm lấn thần kinh gây đau thần kinh hông khoeo được coi là dấu hiệu tiên lượng tồi bởi khả năng phẫu thuật vùng khung chậu hẹp đạt triệt căn R0 là rất khó [118], [154]. Dấu hiệu đau là thường là biểu hiện của tái phát, giai đoạn đầu, đau thường là mơ hồ, sau này, khi u phát triển, xâm lấn các cơ quan khác, đau thường xuyên hơn. Do đặc điểm tái phát của ung thư đại trực tràng có thể bất cứ đâu nên phải thăm khám thật kỹ để phát hiện dấu hiệu tái phát sớm. Theo chúng tôi, trong vòng 2 năm đầu tiên, phác đồ thăm khám định kỳ 3 tháng một lần, gồm khám lâm sàng, xét nghiệm CEA, siêu âm bụng, chụp XQ ngực và chỉ định soi đại tràng 6 tháng một lần. Khi có triệu chứng bất thường cần phải khám chuyên sâu để phát hiện sớm sự tái phát như chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ và PET-CT.

4.1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng của UTĐTTT

Chẩn đoán sớm sự tái phát ung thư ĐTT là rất quan trọng trong việc phẫu thuật triệt căn và kéo dài thời gian sống sau mổ của người bệnh. Các phương pháp thăm khám cận lâm sàng thường được sử dụng là: Đo nồng độ kháng nguyên CEA là một xét nghiệm được chấp nhận nhằm tầm soát khả năng tái phát của ung thư đại trực tràng. Thêm nữa, soi đại tràng thường kỳ, siêu âm bụng, chụp CT Scan đa dãy, MRI và đặc biệt PET-CT là những chỉ định cho bệnh nhân theo dõi định kỳ sau mổ. Đối với các bệnh nhân được

chẩn đoán là UTĐTTTP khi vào viện đều được đánh giá bằng các thăm dò cơ bản để đánh giá bằng các xét nghiệm cơ bản về sinh hóa, huyết học của máu.

Xét nghiệm CEA

Có 53/53 bệnh nhân có kết quả định lượng kháng nguyên ung thư bào thai (CEA) trong số này có tới 25/53 bệnh nhân có chỉ số CEA tăng cao trên 5 ng/ml (47,2%), trong đó có 8 bệnh nhân có chỉ số CEA cao trên 100 ng/ml (15,1%).

Chau I. và cộng sự [68] đã nghiên cứu sự thay đổi của CEA sau phẫu thuật 139 bệnh nhân mổ UTĐTT cho kết quả 46 bệnh nhân có tái phát, nồng độ CEA tăng lên 1 đơn vị có giá trị dự báo đối với 74% của các bệnh nhân tái phát hoặc di căn. Theo tác giả Sugarbaker [131] cũng đã thực hiện định lượng CEA hàng tháng trong năm đầu tiên sau mổ, ba tháng mỗi lần trong hai năm tiếp theo, kết quả cho thấy trong số 33 trường hợp tái phát có tới 22 trường hợp (70%) có kết quả xét nghiệm định lượng CEA tăng dần theo thời gian, như vậy dựa vào sự biến đổi nồng độ CEA sau mỗi lần tái khám định kỳ có giá trị trong việc gợi ý chỉ điểm sự tái phát của khối u. Trong một nghiên cứu khác của Beart R.W. và O'connell M.J. [132] báo cáo rằng chỉ số CEA tăng là một trong những dấu hiệu chỉ điểm đầu tiên rất có giá trị nhằm phát hiện tái phát di căn trong số 69% các trường hợp tái phát. Tuy nhiên CEA vẫn chỉ là chỉ số có giá trị tham khảo tái phát, cần làm thêm chẩn đoán hình ảnh để đánh giá chính xác sự tái phát.

Chẩn đoán hình ảnh:

Bên cạnh các xét nghiệm sinh hóa, huyết học giúp đánh giá tình trạng và mức độ trầm trọng của bệnh thì chẩn đoán hình ảnh là một trong những công cụ hỗ trợ rất tốt cho việc chẩn đoán giai đoạn và định hướng chiến lược điều trị, các kỹ thuật thăm dò chẩn đoán hình ảnh được áp dụng trong nhóm nghiên cứu này bao gồm: siêu âm chẩn đoán 41 trường hợp (77,4%), nội soi đại tràng 32 (60,3%), chụp cắt lớp vi tính ổ bụng 38 trường hợp (71,7%), chụp cắt lớp vi tính toàn thân

1 trường hợp (1,9%), chụp cộng hưởng từ tiểu khung 2 trường hợp (3,8%), chụp PET CT 9 trường hợp (16,9%), chụp Xquang phổi (53/53 bệnh nhân).

a/ Siêu âm chẩn đoán:

Siêu âm ổ bụng là phương pháp thăm khám chẩn đoán không xâm lấn có thể xác định tổn thương trước nhất, định hướng cho chụp CT Scan hay MRI. Thêm nữa, siêu âm là phương pháp thăm dò đơn giản, dễ thực hiện và nó được coi là 1 trong những thăm dò chính trong việc theo dõi bệnh nhân sau mổ UTĐTT. Siêu âm là phương pháp thăm dò có giá trị cao trong việc xác định những khối u gan di căn hay các tổn thương khác của ung thư đại trực tràng tái phát như u thành bụng, u ở tiểu khung, u trong ổ bụng, hay các dấu hiệu gián tiếp gợi ý u xâm lấn chèn ép đầu xa. Hiện nay nhờ có sự phát triển của siêu âm Doppler màu, Doppler năng lượng, Doppler xung giúp cho việc chẩn đoán u gan di căn, hạch di căn dễ dàng hơn bằng việc xác định mạch máu nuôi dưỡng u, với đỉnh tốc độ dòng chảy tâm thu >20 cm/s và chỉ số kháng trở (RI) $> 0,61$ siêu âm màu Doppler cho phép xác định hạch đây có phải là hạch di căn không [76]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phân bố hình ảnh tổn thương ổ bụng trên siêu âm trong đó phát hiện hình ảnh tổn thương ở gan 15 trường hợp (u gan 8 trường hợp – 15,1%), u đại tràng 5 trường hợp, tổn thương ở ruột non 2 trường hợp, khối ở tiểu khung 3 trường hợp, đối chiếu với kết quả phẫu thuật sau này cho thấy hình ảnh trên siêu âm ổ bụng cũng có độ nhạy cao trong việc đánh giá tổn thương di căn các tạng đặc như phát hiện các khối di căn gan, hoặc u vùng tiểu khung. Kết quả này của chúng tôi cũng khá phù hợp với kết quả của tác giả Nguyễn Tiến Sơn [15] về phân bố hình ảnh tổn thương trên siêu âm.

Đặc biệt siêu âm giúp ích rất nhiều trong đánh giá tổn thương u gan trong mổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 3 trường hợp siêu âm gan trong mổ, 1 trường hợp phát hiện thêm tổn thương mà trước đó siêu âm qua thành bụng hay chụp cắt lớp vi tính không xác định được, nhờ đó mà đưa ra được diện cắt gan triệt để nhất. Trong một nghiên cứu hồi cứu của tác giả Junji

Machi và cs. trên 189 bệnh nhân có siêu âm gan trong mổ [157] cho thấy độ nhạy của siêu âm trong mổ rất cao, 93,3% ($p < 0,0001$), cao hơn rất nhiều so với siêu âm chẩn đoán u gan trước mổ (41,3%), CT-Scan (47,1%), bằng thăm khám trong mổ (66,3%), trong đó, có 22 trường hợp u gan di căn chỉ được phát hiện bằng siêu âm trong mổ.

Với những trường hợp ung thư tái phát tại miệng nối trực tràng hoặc tại tiểu khung, siêu âm qua nội soi có thể đánh giá chính xác vị trí khối u, mức độ xâm lấn vào thành trực tràng (thường xuất hiện là khối giảm âm gây mất cấu trúc lớp bình thường của thành trực tràng), với độ chính xác từ 64 – 95% và đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán giai đoạn [158], [159]. Trong những trường hợp u trực tràng giai đoạn sớm, siêu âm nội soi có thể phân biệt rõ u T1 và T2 với độ đặc hiệu 86% so với 69% của cộng hưởng từ ($p < 0,05$) [160]. Chính vì thế, tổ chức Châu Âu về nghiên cứu và điều trị Ung thư năm 2014 khuyến cáo nên siêu âm qua nội soi trong những trường hợp ung thư trực tràng giai đoạn sớm (T1) [161]. Đối với phát hiện hạch vùng qua siêu âm nội soi, độ nhạy và độ đặc hiệu lên đến 69% và 77% [162]. Chỉ bằng siêu âm nội soi và chụp cộng hưởng từ có độ phân giải cao (3.0 T) giúp phát hiện các hạch di căn quanh mạc treo trực tràng [161], [163]. Với những trường hợp u tái phát quanh trực tràng, chẩn đoán sớm bằng siêu âm nội soi với sinh thiết bằng kim mềm làm giải phẫu bệnh có độ nhạy và độ đặc hiệu lên đến 97% và 100% [164].

b/ Kết quả nội soi đại tràng

Nội soi đại trực tràng đóng một vai trò quan trọng trong việc xác định tổn thương ác tính tái phát trên thành đại trực tràng, đặc biệt là những tổn thương nhỏ, nhẵn chưa xâm lấn ra ngoài thanh mạc mà rất khó phát hiện bằng tay trong khi mổ. Nội soi đại tràng là một trong những thăm dò bắt buộc, nó được coi như tiêu chuẩn vàng trong việc theo dõi và phát hiện thương tổn ung thư đại

tràng nói chung cũng như UTĐTTTP nói riêng. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này khá là thấp chỉ có 62,3% được soi. Silvana C. khẳng định tổn thương tái phát tại chỗ miệng nối, trên khung đại trực tràng nên được kiểm tra và theo dõi định kỳ sau mổ bằng phương pháp nội soi, điều này được coi như là một trong những bước thường quy trong quá trình theo dõi tiến triển của bệnh [165]. Với những trường hợp ung thư tái phát tại trực tràng và tiểu khung thì siêu âm kết hợp nội soi có tác dụng phát hiện tái phát mà còn đánh giá được mức độ xâm lấn, phát triển của khối u, độ nhạy trong phát hiện giai đoạn tổn thương lên tới 96% và độ đặc hiệu lên đến 98% (từ T0 đến T3) [160], [166], [167], [167]. Một nghiên cứu năm 2011 trên 90 trường hợp: giai đoạn T2 có độ chính xác 76% đối với siêu âm nội soi so với 77% với MRI, giai đoạn T3 có độ chính xác 76% với siêu âm nội soi và 83% với MRI. Tuy nhiên thì MRI không có khả năng xác định với những khối u ở giai đoạn T1 bằng siêu âm nội soi và ngược lại với những khối u ở giai đoạn T4 [168]. Những trường hợp khối u đã xâm lấn ra xung quanh (T4) thì MRI có vai trò xác định giai đoạn T mà siêu âm nội soi không thể xác định. Ngoài khả năng sinh thiết qua soi, siêu âm nội soi kết hợp với kim sinh thiết xuyên thành có tác dụng lấy tổn thương nghi ngờ ung thư hay viêm ở vùng xung quanh trực tràng [169]. Trong nghiên cứu này 20/33 bệnh nhân phát hiện tổn thương (60,6%), hình thái tổn thương chính được xác định qua nội soi đại tràng là u sùi, u loét thâm nhiễm và u thâm nhiễm cứng. Trong số này cao nhất là hình ảnh tổn thương u thể loét 10/20 trường hợp (50%), u sùi 8/20 trường hợp (40%) còn lại là u thể thâm nhiễm cứng (10%). Vị trí tổn thương chủ yếu là tại miệng nối (65%). Đối chiếu kết quả đánh giá chẩn đoán của nội soi đại tràng trước phẫu thuật và kết quả phẫu thuật cho thấy việc chỉ định nội soi đại tràng rất có hiệu quả cho việc phát hiện, đánh giá tình trạng u tái phát từ niêm mạc thành đại trực tràng.

c/ Chụp CT Scan ổ bụng

Theo khuyến cáo (Guidelines) của tổ chức Hiệp hội lâm sàng Hoa kỳ về ung thư (ASCO – American Society of Clinical Oncology) [170], những bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao và những trường hợp tái phát có chỉ định phẫu thuật nên được chụp CT ngực và bụng, 3 năm đầu sau mổ, chụp thường niên. Trong quá trình theo dõi sau mổ UTĐTT nguyên phát thì chụp CT là một trong những phương pháp hàng đầu và có giá trị nhất trong phát hiện những ca tái phát với độ nhạy và độ đặc hiệu lớn từ 70 - 80%, đặc biệt là các tái phát tiểu khung, di căn gan. Vấn đề giới hạn nhất của chụp CT được một số tác giả đề cập là việc không phân biệt được giữa mô mềm sau phẫu thuật với khối u thật sự. Thêm nữa, chụp CT khung chậu nên cân nhắc cho những trường hợp theo dõi sau mổ ung thư trực tràng [170]. Mục đích chính của chụp CT là nhằm xác định tổn thương di căn ở gan, còn những tổn thương mới tại miệng nối sau mổ ung thư đại trực tràng thì độ chính xác không cao [171], [172], [173], trong nghiên cứu có 11 trường hợp phát hiện di căn gan trên chụp CLVT 64 dãy, chiếm 23,7%, các tổn thương khác như tại khung đại trực tràng là 19 trường hợp (50%), 1 tổn thương tái phát ở lách (2,6%), 1 tổn thương ở tuyến thượng thận (2,6%), 3 tổn thương trong ổ bụng (7,8%) (2 tái phát ở tiểu khung, 1 ở vùng thượng vị). Selzner và cs. đã chứng minh độ nhạy của CT chỉ đạt 53% và khi chụp có ^{18}F – Fluorodeoxyglucose (FDG) (PET) thì độ nhạy cao hơn (93%) [174]. Vài nghiên cứu khác cũng đã chứng minh được vai trò của chụp Cắt lớp vi tính đa dãy trong việc chẩn đoán tái phát [175], [176]. Trong nghiên cứu trên 83 trường hợp [175], độ nhạy và độ đặc hiệu của MSCT trong chẩn đoán tái phát ở tiểu khung là 82% và 97%. Nghiên cứu của chúng tôi có tổng số 38/53 các trường hợp được chỉ định chụp CT 64 dãy ổ bụng, trong đó phát hiện di căn gan 11 TH (chiếm 28,9%), u đại trực tràng 17 TH (44,7%), đặc biệt tổn thương hạch ổ bụng 13 TH, chiếm 34,2%, có một trường hợp chụp CT 64 dãy toàn thân phát hiện thấy tái phát tại miệng nối trực tràng. Về vị trí khối u di căn gan trên hình

ảnh chụp CT, chúng tôi xác định được 8/11 bệnh nhân khối di căn gan phải, 2/11 bệnh nhân di căn nằm ở gan trái và 1/11 bệnh nhân có khối di căn cả 2 gan.

Bằng chụp CT Scan thấy hình ảnh giãn niệu quản là dấu hiệu gián tiếp cho thấy khối u đại trực tràng tái phát ở tiểu khung [177]. Trong nghiên cứu của chúng tôi bằng chụp CT Scan 64 dãy ổ bụng xác định được 5 trường hợp ở nước thận, trong đó có tổn thương tái phát ở hố chậu và tiểu khung gây chèn ép niệu quản đoạn thấp.

d/ Chụp cộng hưởng từ: Chụp cộng hưởng từ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được biết đến là rất thành công trong chẩn đoán những tổn thương ở phần chậu hông trực tràng nói chung và những tổn thương UTĐTT tái phát tại tiểu khung nói riêng [26]. Chụp cộng hưởng từ vùng chậu hông không chỉ có độ chính xác cao xác định có hay không các tổn thương tái phát mà còn cho biết mức độ xâm lấn xung quanh các tạng khác vùng khung chậu. Do đó, những tổn thương UTĐTT tái phát ở vùng chậu nên được nội soi (có siêu âm) lần chụp cộng hưởng từ, nhằm đánh giá mức độ xâm lấn, giai đoạn đồng thời đưa ra được chiến lược phẫu thuật. Tuy nhiên nghiên cứu trong số 23 trường hợp tái phát tại tiểu khung chỉ có 2 trường hợp được chụp cộng hưởng (8,7%), một tỷ lệ rất thấp để đánh giá tổn thương tái phát tại tiểu khung, cũng như mức độ xâm lấn của khối u. Titu L.V. và cs. nghiên cứu trên 226 bệnh nhân sau phẫu thuật triệt căn UTĐTT, tất cả đều được theo dõi định kỳ bằng khám lâm sàng, định lượng CEA, soi đại tràng, và chụp MRI định kỳ 3-6 tháng; ông tiến hành các phương pháp 1 cách độc lập để đưa ra được chẩn đoán cuối cùng, kết quả cho thấy MRI xác định 87% trường hợp tái phát tại chậu hông nhưng không xác định được 3/4 trường hợp tái phát tại miệng nối, số trường hợp có thể mổ được đạt 20% và MRI đúng được 4/6 trường hợp [182]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả 2 trường hợp chụp MRI tiểu khung đều phát hiện được tổn thương với mức độ đã xâm lấn ra tử cung và một xâm lấn tới bàng quang. Do vai trò của MRI rất lớn đối với việc phát hiện những tổn thương

tái phát vùng tiểu khung, chúng tôi khuyên nên chỉ định chụp MRI có chất cản quang cho những trường hợp hợp ung thư trực tràng tái phát tại tiểu khung.

e/ Chụp PET-CT

Có vai trò rất quan trọng phát hiện những tổn thương khác ngoài ngực và bụng như não, xương. Những tổn thương tái phát được biết đến rất “khát” đường glucose. Chính vì vậy PET-CT với FDG (Fluoro-2-deoxy-D-glucose) gắn phóng xạ [^{18}F] có khả năng xác định chính xác những tổn thương nhỏ, nhiều vị trí ở bất kỳ đâu trong cơ thể, mà chụp CLVT đa dãy hay cộng hưởng từ không có khả năng xác định. Maas M. và cs. [183] so sánh khả năng phát hiện tổn thương của MRI, CT và PET trong việc đánh giá toàn cơ thể, những bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu là những đối tượng có nguy cơ tái phát cao, kết quả cho thấy chụp PET có độ chính xác cao hơn chụp CLVT đa dãy: với FDG-PET độ chính xác 74-96% những tổn thương tại chỗ và 93-99% với những tổn thương di căn tới phổi và gan. Đồng thời nhiều nghiên cứu cũng chứng minh chụp PET-CT có độ nhạy (100%) hơn chụp PET đơn thuần. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ chụp PET-CT chỉ là 17% song cả 9 trường hợp đều phát hiện được tổn thương tái phát. Trong đó: 5 trường hợp tái phát tại tiểu khung, 1 trường hợp tái phát tại miệng nổi trực tràng thấp, 1 trường hợp di căn phổi, 2 trường hợp di căn gan. PET-CT giúp phát hiện những tổn thương sớm, nhỏ và nhiều bộ phận trong cơ thể, tuy đây là phương pháp chẩn đoán đắt tiền, song chúng tôi vẫn khuyến cáo chụp PET-CT những trường hợp tái phát.

4.2. CHỈ ĐỊNH - CÁC PHƯƠNG PHÁP PHẪU THUẬT UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TÁI PHÁT VÀ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT

4.2.1. Chỉ định phẫu thuật

Khác với ung thư dạ dày tái phát, tỷ lệ phẫu thuật triệt căn sau mổ ung thư đại tràng tái phát cao hơn. Theo Trịnh Hồng Sơn: 24 bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát có 3 trường hợp cắt lại được dạ dày [114], tỷ lệ phẫu thuật cắt lại được

ung thư dạ dày tái phát chỉ là 24,6% trong nghiên cứu của tác giả Kyo Y. Song [123], tỷ lệ này chỉ là 3,2% trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hàm Hội [124], trong khi đó tỷ lệ phẫu thuật triệt căn ung thư ĐTT tái phát trong nghiên cứu của Yamada K. là 72% [238], Hahnloser D. là 77% [229], Rodel là 80% [25] hay lên đến 95% trong nghiên cứu của Wieser [241]. Tổn thương tái phát của ung thư đại trực tràng có thể khu trú trên khung đại tràng, tổn thương trong ổ bụng đặc biệt vùng tiểu khung đối với ung thư trực tràng hoặc di căn xa. Các tổn thương có thể khu trú hoặc xâm lấn đến các tổ chức xung quanh hoặc di căn ở nhiều cơ quan. Do vậy, chỉ định mổ với ung thư đại trực tràng tái phát và di căn được đặt ra khi:

- Các khối u có thể cắt bỏ được.
- Tổn thương tái phát gây ra các biến chứng như tắc ruột, viêm phúc mạc do u ăn thủng ra ngoài, chèn ép các cơ quan khác trong ổ bụng (thận – niệu quản) hoặc gây chảy máu.

Vấn đề đặt ra đối với ung thư đại trực tràng tái phát là phát hiện sớm tổn thương và đánh giá đầy đủ mức độ tổn thương cũng như khả năng phẫu thuật cắt bỏ khối u.

UTĐTT tái phát, di căn nếu được phát hiện sớm và điều trị phẫu thuật triệt để có thể kéo dài thời gian sống sau mổ hơn các trường hợp không điều trị phẫu thuật hoặc điều trị phẫu thuật không triệt để. Trong điều trị UTĐTT tái phát, di căn thì chỉ định và phương pháp phẫu thuật phụ thuộc vào vị trí khối u, mức độ tiến triển của khối u và tình trạng chung của bệnh nhân.

Đa số các trường hợp phẫu thuật được áp dụng cho các trường hợp tái phát tại chỗ, tái phát trên khung đại tràng, tái phát di căn không quá phức tạp (chỉ 1 khối u đơn độc, di căn 1 cơ quan...), những trường hợp này chiếm 30%-35% các trường hợp tái phát. Phương pháp phẫu thuật cơ bản hiện nay là cắt bỏ u cả khối hoặc cắt đoạn đại trực tràng có u khi u chưa xâm lấn ra các tạng và cấu

trúc khác xung quanh [147], [8], [147], [147].

Tuy nhiên trên thế giới, có nhiều trung tâm phẫu thuật ung thư đại trực tràng đã báo cáo những trường hợp ung thư tái phát vùng khung chậu xâm lấn các tạng xung quanh được phẫu thuật triệt căn RO [115], [116] hay những trường hợp u tái phát xâm lấn mạch chủ chậu được phẫu thuật cắt bỏ cả khối và tạo hình lại mạch bằng đoạn mạch nhân tạo [106], [107]. Thậm chí những trường hợp u tái phát tiểu khung xâm lấn xương cùng cũng được chỉ định phẫu thuật cắt bỏ cả khối kèm xương cùng nhằm đạt được phẫu thuật triệt căn RO [126], [128].

Đối với những trường hợp ung thư đại trực tràng di căn thì cơ quan thường gặp là gan, phổi, di căn buồng trứng. Chỉ định phẫu thuật đối với di căn gan hay phổi là giống nhau: những tổn thương đơn độc, khu trú, số lượng tổn thương không quá 4 tổn thương và phần cơ quan còn lại vẫn đảm bảo chức năng. Với những trường hợp tổn thương lan rộng cả 2 bên thì không còn chỉ định phẫu thuật [96], [208]. Đa số di căn buồng trứng là khu trú trong buồng trứng nên khả năng cắt bỏ buồng trứng và vòi trứng 2 bên là hoàn toàn có thể thực hiện được [87].

4.2.2. Đặc điểm tổn thương trong mô

Trong nghiên cứu chúng tôi thấy vị trí tái phát có thể ở bất kỳ đâu, theo bảng kết quả nghiên cứu có hơn 10 vị trí tái phát mà chúng tôi phát hiện được trong mô: khung đại trực tràng, thành bụng, phúc mạc, gan, buồng trứng, phúc mạc, tiểu khung (gồm tử cung, bàng quang, niệu quản, mạch chậu bị xâm lấn), phổi, thậm chí cả tuyến thượng thận. Sự tái phát có thể đơn độc (tại chỗ hoặc di căn) nhưng chưa xâm lấn xung quanh: 28 bệnh nhân (52,8%); hoặc tái phát kèm theo di căn: 13 bệnh nhân (24,5%); hoặc tái phát xâm lấn các tạng xung quanh: 12 bệnh nhân (22,7%). Tái phát tại tiểu khung (thành trực tràng, mạc treo TT, hạch mạc treo) chiếm tỷ lệ cao nhất (43,4%), tiếp đó là tái phát trên khung đại

tràng (16,9%), chỉ có 1,9% tái phát tại thành bụng (chỗ mở bụng cũ), còn lại là di căn xa (21,74%). Trong số này thì chỉ có duy nhất 1 trường hợp có 2 khối u vừa tái phát tại tiểu khung vừa tái phát tại chỗ (đại tràng góc gan đã cắt). Nhóm có tái phát di căn gan đơn độc có 7 trường hợp (13,2%), nhóm tái phát trên khung đại tràng + di căn chiếm 7,5%. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong và ngoài nước về vị trí và tính chất tái phát, di căn của UTĐTT [209], [15], [165]. Chính vì vậy, sự tái phát của ung thư đại trực tràng rất đa dạng, cần phối hợp nhiều phương pháp đánh giá mới bao quát hết được.

4.2.3. Đặc điểm phẫu thuật

4.2.3.1. Các phương pháp phẫu thuật

a. Những trường hợp tái phát tại chỗ

Ung thư đại trực tràng tái phát tại chỗ được định nghĩa là những tổn thương tái phát tại miệng nối, tại diện cắt u (giường u nguyên phát), mạc treo, các chằng hạch, sẹo mổ hoặc chỗ đặt chỗ trocars [11]. Tỷ lệ tái phát tại chỗ từ 3% đến 38% tất cả các trường hợp [210], [211], [212]. Nếu không điều trị, những bệnh nhân này có thời gian sống thêm trung bình khoảng 8 tháng và có thể trải qua quãng đời còn lại tồi tệ với những cơn đau dữ dội và những triệu chứng không thể kiểm soát được. Điều trị giảm nhẹ chỉ giúp ích trong một thời gian rất ngắn và ngày càng tăng dần ở hầu hết các bệnh nhân, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm dưới 5% [213], [214], [215], [216], [217]. Những TH di căn tại chỗ sau phẫu thuật thường phụ thuộc vào diện cắt có còn tổ chức ung thư hay không. Những trường hợp tái phát được phát hiện ở giai đoạn sớm, chưa xâm lấn ra các tạng xung quanh có chỉ định phẫu thuật. Ngược lại, những trường hợp tái phát đã xâm lấn tới các cơ quan và cấu trúc xung quanh thì phải cân nhắc khi đưa ra chỉ định phẫu thuật.

Với tái phát ở thành bụng: sẹo mổ cũ hay lỗ trocars, khối u có thể được lấy bỏ dễ dàng. Việc phục hồi thành bụng dễ dàng nếu khối u tại thành bụng nhỏ. Với những khối u thành bụng lớn, tạo hình lại thành bụng bằng vật da cơ hoặc vật liệu tổng hợp thay thế [88]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 1

trường hợp u tái phát thành bụng, nhưng do kích thước u không quá lớn (3 cm) nên việc phục hồi thành bụng không phải vật da cơ hay vật liệu thay thế.

Với tái phát tại miệng nối hoặc mạc treo: đoạn đại tràng có u sẽ được phẫu tích và cắt lại miệng nối với nguyên tắc cắt rộng rãi hơn. Diện cắt trên và dưới miệng nối phải đạt được ít nhất 5 cm. Đồng thời phẫu tích và cắt đoạn mạc treo tương ứng nhằm đạt được mức độ triệt căn R0. Cắt đoạn đại tràng hay toàn bộ đại tràng tùy thuộc vào từng trường hợp. Sự cấp máu cho đoạn đại trực tràng có u sẽ quyết định đến mức độ cắt đoạn ruột.

- Phẫu thuật tổn thương đơn độc tái phát khu trú trên khung đại trực tràng:

Đối với những tổn thương trên khung đại trực tràng thì tiến hành cắt đoạn trực tràng hay toàn bộ đại tràng được thực hiện theo nguyên tắc của phẫu thuật ung thư đại trực tràng.

Phẫu thuật cắt lại đại tràng

Sau khi gỡ dính, việc thăm sát toàn bộ ổ bụng, đặc biệt là: gan, buồng trứng, mạc nối lớn, mạc treo ruột, bề mặt phúc mạc... để tìm xem ung thư tái phát đã di căn đến các cơ quan trên hay chưa. Sau đó mới đánh giá đến tình trạng khối u (độ xâm lấn sâu, dính cơ quan lân cận...) và hạch vùng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 11 trường hợp phải cắt lại đại tràng. Mức độ cắt lại đại tràng và vị trí khâu nối ruột được xác định dựa trên hệ thống mạch máu nuôi đại tràng. Lập lại lưu thông tiêu hoá sau cắt đoạn đại trực tràng bằng khâu nối bằng tay hoặc bằng máy. Nghiên cứu của Docherty cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ dò miệng nối cũng như tỷ lệ tái phát và di căn giữa hai kỹ thuật khâu nối này, khâu nối bằng dụng cụ có thời gian mổ ngắn hơn một chút so với khâu nối bằng tay [91].

Phẫu thuật cắt lại trực tràng:

Những khối u đơn độc tái phát khu trú tại trực tràng thường xâm lấn rộng ra xung quanh và được gọi là tái phát tại tiểu khung. Với những khối u tái phát chỉ tại miệng nối thuộc trực tràng thì phương pháp phẫu thuật cắt trực tràng vẫn

tuân thủ 4 nguyên tắc của phẫu thuật ung thư trực tràng: (1) Cắt bỏ đoạn trực tràng có u vượt quá bờ dưới u ít nhất 2 cm, phía trên thường cắt bỏ rộng rãi hơn so với yêu cầu; với những trường hợp đã xạ trị trước mổ cắt bỏ đoạn trực tràng vượt quá bờ dưới u ít nhất 1 cm; (2) Lấy bỏ toàn bộ tổ chức xung quanh trực tràng (total mesorectal excision - TME), theo chiều cao ít nhất 5 cm, theo chu vi ít nhất 2 mm. Đây là một tiêu chuẩn vàng trong phẫu thuật ung thư trực tràng trong những năm gần đây; (3) Nạo vét hạch rộng rãi, gồm các nhóm hạch sau trực tràng, dọc động mạch trực tràng trên, gốc động mạch mạc treo tràng dưới. Do vậy phía trên u, phần trực tràng và đại tràng thường cắt rộng rãi hơn so với yêu cầu; (4) Lập lại lưu thông tiêu hoá (tùy theo từng trường hợp).

Nhiều nghiên cứu kết luận diện cắt dưới khối u 2 cm là đủ an toàn, chỉ khoảng 2 – 4% ung thư di căn > 2cm dưới khối u [92]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 14 trường hợp u tái phát ở tiểu khung (26,4%), trong đó 8 trường hợp tái phát tại miệng nối trực tràng, 6 trường hợp tái phát cạnh trực tràng (hạch, mạc treo trực tràng). Phẫu thuật cắt lại trực tràng bao gồm: cắt đoạn trực tràng có 7 trường hợp (13,2%), cắt cụt trực tràng đường bụng và tăng sinh môn (PT Miles) có 5 trường hợp (9,4%), 2 trường hợp không cắt được phải làm HMNT. Nối ngay có 6 trường hợp (11,3%) sau khi cắt đại tràng, 1 trường hợp không nối được (do nguy cơ bục miệng nối cao) được đưa ra làm HMNT, trong đó nối bằng tay 5 trường hợp, nối bằng máy 1 trường hợp.

- *Phẫu thuật tái phát trên khung đại tràng có xâm lấn tổ chức xung quanh và các tạng khác trong ổ bụng:*

Mặc dù phẫu thuật tái phát tại chỗ có xâm lấn đã được nhiều tác giả thực hiện cắt bỏ cả khối, song vẫn chưa có một nguyên tắc điều trị thống nhất nào trong việc phẫu thuật cắt mở rộng ung thư tái phát tại chỗ. Tái phát ở cấu trúc mạch máu, như động mạch chủ và mạch chậu chung, chậu ngoài thì đây được xem là chống chỉ định của phẫu thuật. Bất đắc dĩ nếu phải phẫu thuật thì phải

dựa trên các nguy cơ biến chứng có thể xảy ra, những hạn chế trong việc đạt được phẫu thuật triệt căn R0, và tiên lượng được những tác động của phẫu thuật [104], [105]. Chúng tôi đã ghi nhận được 7 trường hợp cắt u cả khối, bao gồm ruột non, 1 phần bàng quang hoặc toàn bộ bàng quang, niệu quản đoạn thấp, tử cung, phần phụ, âm đạo, hoặc lách, cơ hoành bị xâm lấn, có 1 trường hợp u xâm lấn động mạch chậu đã được phẫu thuật cắt và ghép mạch nhân tạo. Phẫu thuật ung thư tái phát tại chỗ kèm theo xâm lấn vào mạch chủ chậu, thận niệu quản không được mô tả trong y văn. Việc phẫu thuật mở rộng cắt bỏ cả khối kèm đoạn mạch bị u xâm lấn, cắt thận niệu quản một bên nếu u ăn vào niệu quản cao là cần thiết nhằm đạt được mức độ phẫu thuật triệt căn R0. Mặc dù có nhiều quan điểm chống chỉ định về những trường hợp tái phát khi u xâm lấn mạch chủ chậu [104], [105] song một số tác giả trên thế giới vẫn chỉ ra việc phẫu thuật cho những trường hợp u tái phát tại chỗ xâm lấn mạch chủ chậu là cần thiết và phẫu thuật được triệt căn ở 58% các TH với tỷ biến chứng tối thiểu, không có TH tử vong và thời gian sau thêm sau mổ khá tốt [106]. Austin và Solomon [107] mô tả kinh nghiệm phẫu thuật cắt cả khối chậu hông kèm mạch máu ở 36 TH, với mức độ triệt căn R0 đạt được là 53% tổng số các TH. Tình trạng diện cắt là yếu tố tiên lượng quan trọng tới tái phát tại chỗ của ung thư đại trực tràng. Với những trường hợp cắt bỏ một phần niệu quản việc cấm lại niệu quản bàng quang là cần thiết, trong trường hợp bàng quang bị cắt bỏ toàn bộ hoặc đoạn niệu quản cắt bỏ dài, thì việc chuyển lưu dòng nước tiểu là rất quan trọng. Các phương pháp chuyển lưu có thể là trực tiếp: đưa trực tiếp niệu quản ra da (trong nghiên cứu có 2 trường hợp, 3,7%) hoặc đưa gián tiếp qua một quai ruột (Bricker, Student, Aboin-Enein...).

Việc đánh giá phẫu thuật một cách cẩn thận là bắt buộc và là điều cơ bản trong bất cứ một phương pháp điều trị nào được áp dụng ở những trường hợp tái phát đơn độc tại chậu hông. Đánh giá trước mổ chính xác bởi những nhóm

phẫu thuật viên có kinh nghiệm về cấu trúc giải phẫu liên quan đến sự tái phát và phân tích một cách cẩn thận về kế hoạch phẫu thuật là rất cần thiết, nhằm đưa ra phương pháp phẫu thuật có thể thực hiện được và có thể cân bằng được những nguy cơ và lợi ích giữa việc cắt bỏ toàn bộ khối u hay không, trong khi đó vẫn phải chú ý tới chất lượng cuộc sống sau mổ của bệnh nhân mà có tiên lượng xấu. Từ đặc điểm của các phương pháp phẫu thuật, trong kỷ nguyên của phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo trực tràng, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư đại trực tràng tái phát tại chỗ đã thay đổi nhiều. Trước kỷ nguyên của phẫu thuật TME, tái phát tại chỗ thường xuất hiện ở mạc treo trực tràng còn lại (bỏ sót lại ở lần mổ trước) hoặc là xuất hiện tại vị trí miệng nối. Thêm vào đó, sự phát triển rộng rãi của những phương pháp điều trị tân bổ trợ hiện đại có hiệu quả và điều trị bổ trợ trong thực hành lâm sàng, giờ đây sự tái phát đã có một mô hình khác về biểu hiện triệu chứng lâm sàng, mà có thể ảnh hưởng đến điều trị phẫu thuật và tỷ lệ khả năng cắt bỏ. Như một điều hiển nhiên, ung thư trực tràng tái phát tại chỗ nói chung là không chỉ bị giới hạn trong khu vực quanh trực tràng mà còn có thể ở bất cứ vị trí nào trong khung chậu. Những phát hiện mới này về tái phát đã chỉ ra những tổn thương mới có thể ở bất kỳ đâu ở vùng tiểu khung và cần phải điều trị phẫu thuật mở rộng và đa mô thức. Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận được 5 trường hợp như vậy (9,5%), 3 trường hợp được hoá xạ trị phối hợp trước mổ, 2 trường hợp xạ trị đơn thuần.

Nói chung, cách tiếp cận phẫu thuật tương tự với những trường hợp ung thư mô liên kết (sarcomas) và đã được thông báo bởi một số tác giả [108]. Đối với những trường hợp ung thư nguyên phát và tái phát tại chỗ thì được chỉ định phẫu thuật mở rộng đến mức triệt căn R0. Những khối u tái phát mà còn di động được chẩn đoán sớm như tại miệng nối, tại trung tâm của vùng chậu, hoặc những vết mổ cũ vùng đáy chậu, chỉ định cắt bỏ toàn bộ để đạt được phẫu thuật triệt căn (cắt cắt trực tràng đường bụng tăng sinh môn hoặc cắt đoạn). Nếu sự

tái phát ở xuất hiện ở khung chậu hẹp và có chỉ định cắt cụt **đường bụng tầng sinh môn**, thì diện cắt nên vượt quá mặt phẳng cơ nâng, để có thể đạt được bệnh phẩm hình trụ lớn nhất trong phẫu thuật triệt căn.

Với những TH sau cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME), khối u tái phát thường ở khung chậu hẹp và biểu hiện lâm sàng là những khối không di động xâm lấn thành của tiểu khung. Điều trị phẫu thuật những khối u tái phát không di động là một thách thức đòi hỏi một cuộc phẫu thuật lớn.

Các phẫu thuật triệt căn mở rộng, cũng được định nghĩa như là **khoét bỏ cả khối vùng chậu hông** bao gồm nhiều phương pháp phẫu thuật khác nhau trong đó những cấu trúc giải phẫu xung quanh và lân cận được cắt bỏ thành một khối cùng với khối u tái phát. Số lượng và loại cơ quan, cấu trúc trong phẫu thuật cắt vùng chậu mở rộng này liên quan chặt chẽ tới vị trí mà khối u tái phát và mức độ xâm lấn vào trong khung chậu. Do đó, điều quan trọng nhất là đánh giá trước mổ tổn thương có thể cắt bỏ được hay không ở mỗi trường hợp khác nhau. Phẫu thuật có thể cắt bỏ được định nghĩa là khả năng đạt được phẫu thuật triệt căn R0 (không có tế bào ung thư xâm lấn trên vi thể) với tỷ lệ tử vong, tai biến và biến chứng có thể chấp nhận được đồng thời chất lượng cuộc sống sau mổ tốt. Sự đánh giá của nhiều chuyên gia khác nhau là bắt buộc để xác định khả năng cắt bỏ khối u, dữ liệu về lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh chất lượng cao là vô cùng quan trọng để đạt được mục đích này. Thêm vào đó, để cắt bỏ được cả khối, sự đóng góp ý kiến của các chuyên gia phẫu thuật khác như sản phụ khoa, tiết niệu, tạo hình, chấn thương chỉnh hình, thần kinh, và mạch máu là bắt buộc.

Lựa chọn bệnh nhân

Để đánh giá khả năng đạt được phẫu thuật triệt căn trước mổ, các yếu tố liên quan đến cả bệnh nhân và khối u phải được tính đến. Ngoài trừ khả năng cắt bỏ liên quan đến kỹ thuật, các bệnh lý phối hợp và tình trạng toàn thân của

bệnh nhân có thể ảnh hưởng đến phẫu thuật, đặc biệt trong những trường hợp phẫu thuật cắt vùng chậu mở rộng. Những bệnh nhân quá béo hoặc già yếu phải được cân nhắc thật kỹ, bởi vì dù cho phẫu thuật triệt căn có thể được đặt ra, nhưng tỷ lệ tử vong và biến chứng được báo cáo là rất cao [109]. Những trường hợp có chỉ định cắt bỏ mở rộng cần phải nâng cao thể trạng (tối ưu hóa tình trạng toàn thân) trước mổ nhằm giảm thiểu tối đa biến chứng sau mổ. Từ những nghiên cứu khác, nam giới, giai đoạn tiến triển của khối u tiên phát, cắt cụt khối u đường bụng tầng sinh môn trước (APR: abdominoperineal resection), nồng độ CEA (kháng nguyên biểu mô bào thai) cao, và tuổi cao khi phát hiện khối u nguyên phát đều là những yếu tố làm giảm khả năng cắt bỏ khối u đến mức R0. Biểu hiện của đau dây thần kinh trong một số báo cáo là yếu tố tiên lượng xấu cho phẫu thuật triệt căn R0 cũng như những kết quả về mặt ung thư học [110]. Trong một số trường hợp, không nhận thấy có bất kỳ một lợi ích sống còn nào, và trong những trường hợp cố gắng để cắt bỏ, chất lượng cuộc sống sau mổ được báo cáo là rất xấu. Trước đây, phẫu thuật giảm nhẹ được khuyến cáo để làm giảm các triệu chứng và giảm đau, nhưng ngày nay, nói chung là chống chỉ định, vì những phẫu thuật như vậy gây ra những tai biến, biến chứng với tỷ lệ đáng kể và nói chung là chỉ có tác dụng giảm đau trong một thời gian rất ngắn. Thay vào đó, liệu pháp xạ trị có thể được chỉ định đối với những khối u tương tự, giúp giảm đau và cải thiện chất lượng cuộc sống. Chống chỉ định chính của phẫu thuật là khả năng phẫu thuật triệt căn cả khối thấp, và điều này thường ở bệnh nhân bị tái phát liên quan đến các thành bên của chậu hông.

Đối với những trường hợp tái phát mà những lần mổ trước phát hiện tổn thương ngoài tiểu khung mà không có khả năng cắt bỏ: Trong những trường hợp này, nói chung phẫu thuật triệt căn vẫn còn giá trị ở những khối u còn ranh giới, và bệnh nhân phải được lựa chọn kỹ càng. Hóa trị trước mổ có thể giúp ích trong việc đánh giá mức độ ác tính và khả năng đáp ứng với hóa

chất của khối u. Với điều kiện phẫu thuật triệt căn đối với tổn thương trong và ngoài khung chậu có thể đạt được, miễn là phẫu thuật triệt căn được các tổn thương ở vùng chậu và ngoài khung chậu và nên được thực hiện ở những người trẻ, không quá béo và kết quả sống thêm sau mổ có thể chấp nhận được [111], [112], [113].

Đối với *những khối u ở thành trước chậu hông* chỉ định phụ thuộc vào giới tính của bệnh nhân và vị trí của khối u. Ở BN nữ, cắt bỏ tử cung là bắt buộc nếu khối u tái phát mặt trước trực tràng ăn vào tử cung hoặc thành trên của âm đạo. Khi cắt một phần âm đạo (khoảng 50% âm đạo), mỏm âm đạo còn lại được khâu kín. Ngược lại khi cắt bỏ toàn bộ âm đạo, tạo hình lại bằng vật da cơ là cần thiết. Ở BN nam, cắt toàn bộ bàng quang – tiền liệt tuyến nếu u xâm lấn cổ bàng quang hay tiền liệt tuyến. Thậm chí khi cắt một phần bàng quang, tạo hình lại bàng quang bằng một quai đại tràng hay hồi tràng là cần thiết.

Nếu khối *ung thư tái phát ở thành sau khung chậu*, cần xác định mức u nhô và khả năng u có xâm lấn vào xương cùng. Mặt trước xương cùng là mốc đánh giá mức độ xâm lấn. Mốc cùng S2-S3 là ranh giới cần xác định để phẫu thuật ở nhiều trung tâm phẫu thuật ung thư đại trực tràng trên thế giới [255]. Ở bất kỳ trường hợp nào, trước khi có ý định cắt xương cùng, cần phẫu tích tách rời thần kinh cùng và mạch máu đồng thời đám rối thần kinh trước xương cùng ở ngang mức cắt. Sau khi cắt bỏ xương cùng cả khối, nếu cần tái tạo lại thành sau thì cần dùng vật cơ thẳng bụng để tạo hình lại, vật cơ này có thể lấy trước khi kê tư thế nằm sấp. Một số tác giả tán thành việc thắt động mạch chậu trong trước khi cắt xương cùng nhằm giảm mức độ mất máu, có thể cắt bỏ cả khối. Đóng thành bụng và tạo hình cân cơ thẳng bụng có thể thực hiện trước, nhằm tránh chuyển tư thế bệnh nhân nhiều lần.

Trong trường hợp cắt mất cả 2 bên rễ TK S2, PTV cần biết chức năng

kiểm soát đi tiểu sẽ mất, việc tạo hình bằng quang mới bằng quai ruột (Bricker) cần cân nhắc. Tương tự nếu cắt đôi rễ TK S3, làm hậu môn nhân tạo là chỉ định bắt buộc do mất tự chủ vùng cơ thắt hậu môn.

Bất chấp có những báo cáo về những nguy cơ và rủi ro (5-15%) nhưng nhiều TH vẫn nổi đại tràng với ống hậu môn trong bảo tồn cơ thắt [118].

Trường hợp u xâm lấn vào thành bên chậu hông

Nếu ung thư đại trực tràng tái phát ở thành bên chậu hông và xâm lấn vào thành bên chậu hông, tỷ lệ cắt bỏ được rất rất hạn chế, bởi phải cắt bỏ nhiều tạng quan trọng như mạch chậu, niệu quản, xương chậu và các thành phần của lỗ ngồi lớn (như thần kinh hông). Sự xâm lấn của u vào thành bên chậu hông cũng là một tiên lượng rất xấu sau mổ [113], [118]. Ở nhiều trung tâm ung thư trên thế giới hiện nay, những trường hợp u xâm lấn vào thành bên chậu hông được coi là chống chỉ định của phẫu thuật, tuy nhiên chỉ có một vài báo cáo là có thể cắt ở vùng này [107]. Kỹ thuật để thực hiện rất phức tạp gần như việc phẫu tích ung thư liên kết dạng mô mềm (soft tissue sarcoma) vậy.

Trường hợp u xâm lấn vào lỗ ngồi lớn

Những trường hợp u xâm lấn vào lỗ ngồi lớn thì không còn chỉ định phẫu thuật, tuy nhiên một số tác giả trên thế giới vẫn tiến hành và đưa ra báo cáo [119]. Trong những trường hợp này, phẫu thuật cắt bỏ u cả khối kèm nhiều tạng chậu hông, thậm chí cả nửa chậu hông và chân cùng bên nhằm đạt được phẫu thuật triệt căn R0. Việc thực hiện kỹ thuật này có nguy cơ biến chứng sau mổ rất cao và ảnh hưởng đến tâm lý cũng như chất lượng của bệnh nhân sau mổ. Các biến chứng có thể là hoại tử mô cắt, nhiễm trùng vết mổ. Việc tạo hình lại vùng khung chậu sau cắt là có thể thực hiện được bởi các phẫu thuật viên tạo hình có kinh nghiệm. Tỷ lệ sống 5 năm sau khi cắt bỏ nửa khung chậu khá dao động, thay đổi từ 18-95% và bệnh nhân chấp nhận việc mất chức năng một

bên [120], [121], [122]. Kinh nghiệm cắt nửa bên khung chậu này được một số tác giả trên thế giới báo cáo như: Nielsen cùng cs. (tỷ lệ biến chứng 50%, sống sót tới thời điểm 4 năm là 62%) [119].

Trước đây, những khối u tái phát vùng chậu ăn chặt vào xương cùng là chống chỉ định, thì ngày nay, phẫu thuật cắt bỏ khối u cả khối cùng với xương cùng từ mức S2 là hoàn toàn có thể thực hiện được [115] mà không có một tai biến nặng hay mất chức năng sau phẫu thuật. Ngược lại, nếu phẫu thuật cắt xương cùng cao ngang mức S1-S2 thì tổn thương vào các mạch chậu và niệu quản, vì vậy với những khối u tái phát xâm lấn chặt vào vị trí xương cùng S1 – S2 thì không có chỉ định cắt bỏ. Phẫu thuật cắt bỏ u cả khối kèm theo xương ở mức này thường gây ra sự không ổn định của các tạng trong chậu hông, do đó sau khi cắt cần cố định bằng tạo hình lại cấu trúc thành chậu hông bị cắt bỏ. Tuy nhiên, chỉ định cắt bỏ xương cùng kèm theo cần cân nhắc thật kỹ cho dù có hội đồng các chuyên ngành và chẩn đoán hình ảnh chuyên sâu đánh giá chính xác [117]. Mấu chốt của vấn đề có phẫu thuật hay không thì vẫn phải phụ thuộc vào phẫu thuật viên đánh giá các khả năng tai biến trong mổ, biến chứng sau mổ, tổn thương mất chức năng, chất lượng cuộc sống sau mổ, tình trạng bệnh nhân, từ đó đưa ra chiến lược mổ.

- Phẫu thuật tái phát trên khung đại trực tràng kèm di căn:

Đặc điểm của tái phát khu trú trên khung đại tràng là thường có các tổn thương phối hợp. Với tái phát tại miệng nối hoặc mạc treo: đoạn đại tràng có u sẽ được phẫu tích và cắt lại miệng nối với nguyên tắc cắt rộng rãi hơn. Diện cắt trên và dưới miệng nối phải đạt được ít nhất 5 cm. Đồng thời phẫu tích và cắt đoạn mạc treo tương ứng nhằm đạt được mức độ triệt căn R0. Cắt đoạn đại tràng hay toàn bộ đại tràng tùy thuộc vào từng trường hợp. Sự cấp máu cho đoạn đại trực tràng có u sẽ quyết định đến mức độ cắt đoạn ruột. Tổn thương di căn thường gặp kèm theo trong ung thư đại trực tràng tái phát thường ở gan,

phổi và phúc mạc.

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.36) có 10/53 bệnh nhân (18,9%) vừa tái phát trên khung đại trực tràng vừa có các tổn thương phổi hợp di căn gan hoặc di căn vị trí khác. Việc đánh giá tiên lượng trước phẫu thuật phụ thuộc vào sự có mặt của các tổn thương.

Với những trường hợp tái phát kèm theo di căn gan phổi hợp thì có tới 30% bệnh nhân phẫu thuật cắt bỏ cả đại tràng và gan đồng bộ [96]. Trước đây, phẫu thuật cắt bỏ khối u di căn ở gan còn nhiều tranh cãi, thì ngày nay việc phẫu thuật cắt bỏ u di căn gan là cần thiết để kéo dài thời gian sống thêm. Những tổn thương di căn gan mà đòi hỏi phẫu thuật cắt gan là chính thì phẫu thuật nên chia thành các giai đoạn bởi việc cắt đồng thời sẽ làm tăng nguy cơ biến chứng. Với những trường hợp này, phẫu thuật cắt u ở đại trực tràng nên được tiến hành trước, điều trị hỗ trợ (hóa chất) nâng cao sức khỏe và sau đó mới tiến hành cắt bỏ khối u gan [100].

b/ Tái phát di căn gan

Việc cắt gan đồng nghĩa với việc phải đảm bảo phần thể tích gan còn lại đủ cho gan làm việc bình thường. Đồng thời, phải loại trừ các bệnh lý khác có thể ảnh hưởng tới chức năng gan sau phẫu thuật. Những trường hợp di căn gan đơn độc có thể dễ dàng cắt bỏ gan. Các chỉ định phẫu thuật bao gồm: có không quá 4 tổn thương di căn ở cả 2 thùy gan, không có bệnh lý gan khác (như viêm gan, xơ gan) và chu vi diện cắt bỏ có thể đạt được ít nhất 10 mm [97].

Tác giả Trịnh Hồng Sơn [19] nghiên cứu 18 trường hợp UTĐTT di căn gan thì có 9 trường hợp có 1 khối u, 9 trường hợp còn lại có từ 2 khối u trở lên, di căn gan phải có 8 trường hợp, gan trái có 3 trường hợp, cả 2 gan có 7 trường hợp, theo Steven D. Bines [59] khi nghiên cứu 13 bệnh nhân di căn gan thấy có 7 trường hợp có 1 khối u, 1 trường hợp có 2 khối u và 3 trường hợp có trên 3 khối u, 2 trường hợp không rõ ràng, trong đó 9 trường hợp di căn gan phải. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả gần tương tự với kết quả của các nghiên cứu. Trong nghiên cứu, chúng tôi xác định có 15 bệnh nhân di căn gan, nhưng

chỉ có 7 TH di căn đơn độc được phẫu thuật (46,7%). Đối với những khối u ở thủy gan trái thì cắt thủy trái là phương pháp được ưu tiên lựa chọn, trong nghiên cứu của chúng tôi có 3 TH được phẫu thuật cắt thủy gan trái, chiếm tỷ lệ 5,7%. Những khối u ở gan phải hoặc nhiều u rải rác thì thường áp dụng phương pháp cắt bỏ nhân di căn hoặc hạ phân thủy phối hợp đốt sóng cao tần (có 1 trường hợp, chiếm 1,9%, được phẫu thuật cắt gan và kết hợp đốt sóng cao tần). Cắt gan lớn chỉ được thực hiện khi toàn trạng bệnh nhân tốt và trên nguyên tắc phải đảm bảo phần gan còn lại chiếm ít nhất 40% thể tích gan, có 1 TH trong nghiên cứu được tiến hành cắt gan phải có cặp cuống và sử dụng dao CUSA hỗ trợ. Có 3 trường hợp được siêu âm gan trong mổ, 1 trường hợp phát hiện thêm tổn thương mới mà trước mổ chưa phát hiện được (33,3%).

Mặc dù nhiều nghiên cứu trên thế giới nói rằng tỷ lệ tử vong do cắt gan kèm theo rất thấp nhưng tỷ lệ biến chứng sau mổ là đáng kể, tuy nhiên trong nghiên cứu này không gặp trường hợp nào sau cắt gan xảy ra biến chứng như chảy máu hay suy gan, có thể vì cỡ mẫu nghiên cứu không đủ lớn. Tỷ lệ biến chứng sau mổ ở các nghiên cứu trên thế giới dao động từ 13- 40%. Các biến chứng phổ biến nhất sau mổ liên quan đến gan như nhiễm trùng và các bệnh lý tim phổi. Mặc dù tái phát có thể xuất hiện ở tới 50% các bệnh nhân, thì tỷ lệ sống sau 5 năm nếu cắt triệt để dao động từ 22%- 49% [96]. Việc cắt bỏ lại cũng đạt kết quả như vậy [208]. Các yếu tố ảnh hưởng tới việc sống thêm bao gồm diện cắt không còn ung thư, ung thư đại trực tràng có di căn hạch, có di căn gan và số lượng nhân di căn gan, mức CEA và tuổi của bệnh nhân [96].

Một số trường hợp u không thể cắt bỏ hoặc khó tiếp cận khối u gan di căn thì điều trị có thể là hóa trị toàn thân, thắt động mạch gan hoặc nút mạch động mạch gan, nút tĩnh mạch cửa và thậm chí xạ trị. Trong nghiên cứu, chúng tôi cũng ghi nhận được 1 trường hợp sau mổ cắt thủy gan T có tái phát ở gan phải và đã được nút mạch 2 lần sau đó. Hoặc có thể dùng một số phương pháp phá hủy u cục bộ như phương pháp làm đông lạnh u hoặc đốt u bằng sóng cao tần (có 1 TH được đốt sóng cao tần, 1,9%). Các nghiên cứu về làm đông lạnh khối

u đã báo cáo tỷ lệ sống thêm trung bình là 30 tháng với tỷ lệ biến chứng chấp nhận được và chỉ 25% trường hợp tái phát tại chỗ cắt u đông lạnh [12], [186].

c/ Tái phát di căn buồng trứng

Tỷ lệ di căn buồng trứng của ung thư đại trực tràng vẫn chưa thật rõ ràng. Các nghiên cứu cả tử thi và trong phẫu thuật cùng với thuật toán ước tính cho thấy tỷ lệ di căn buồng trứng từ 1% - 14%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận 2 trường hợp di căn buồng trứng (3,7%), trong đó di căn cả 2 bên chiếm một nửa (50%). Trong các y văn trên thế giới, sự di căn cả 2 bên chiếm đa số (50-70%) và tổn thương tiềm tàng có thể có ở 25% các TH [101], [102]. Di căn bằng đường máu, bạch huyết và trực tiếp được cho là cơ chế di căn buồng trứng của ung thư đại trực tràng [101], [102]. Mặc dù di căn buồng trứng là biểu hiện của giai đoạn cuối, song 6-27% các trường hợp giới hạn trong buồng trứng. Thêm nữa, 1/3 số này là hoàn toàn có thể cắt bỏ triệt căn [87]. Bởi tính chất khu trú của khối u như vậy nên phẫu thuật di căn buồng trứng do UTĐTT tái phát là hoàn toàn thực hiện được bằng cắt bỏ toàn bộ vòi trứng và buồng trứng 2 bên. Tỷ lệ sống thêm sau mổ khá là kém [101], [102] Thời gian sống thêm sau mổ dưới 18 tháng [103]. Tuy nhiên, một nghiên cứu khác cũng chỉ ra việc cắt bỏ được buồng trứng có thời gian sống thêm trung bình 48 tháng so với việc không cắt bỏ được với thời gian sống thêm trung bình chỉ 10 tháng [87]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả 2 trường hợp di căn buồng trứng được phẫu thuật chỉ sống được 12 tháng sau mổ, giống với các báo cáo trước đó.

4.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SAU PHẪU THUẬT

4.3.1. Kết quả sớm sau phẫu thuật

Tai biến và biến chứng

Phẫu thuật càng lớn, cắt càng nhiều cơ quan nội tạng thì tỷ lệ tai biến, biến chứng cũng như tử vong càng nhiều. Trong phẫu thuật ung thư tại chỗ có xâm lấn xung quanh hay với những khối u tái phát tại chỗ xâm lấn xung quanh thì phẫu thuật cắt các cơ quan bị xâm lấn là cần thiết để đạt được tiêu chuẩn về mặt ung thư. Những biến chứng như rò miệng nổi, áp xe sau mổ hoặc viêm phúc

mạc do bọc miệng nối. Tỷ lệ tử vong 0-5% trong tháng đầu sau mổ và 8% ở tháng thứ 3 [218]. Nguyên nhân của tử vong chủ yếu liên quan đến nhiễm trùng, chảy máu, suy đa tạng, các vấn đề liên quan tim mạch và nhồi máu phổi [219], [220]. Phẫu thuật tạm thời hay điều trị triệu chứng, còn để lại tổ chức u (không đạt được về mặt ung thư học) chiếm tỷ lệ khá cao trong phẫu thuật ung thư đại trực tràng tái phát, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này là 28,3%, giống với các nghiên cứu của các tác giả khác, khoảng 15-68% trường hợp. Tỷ lệ biến chứng sẽ thấp ở những trường hợp không phẫu thuật cắt bỏ u nhưng sẽ tăng cao ở những trường hợp phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ khối u [119], [153], [108], [221]. Chảy máu là nguyên nhân chính và là tai biến nặng nhất trong khi phẫu thuật, xuất hiện ở 0,2 – 9% các trường hợp, tỷ lệ tử vong lên đến 4% [222], [223] [224], [225]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi không ghi nhận được trường hợp nào có tai biến, biến chứng chảy máu trong hay sau mổ. Các nghiên cứu thí nghiệm đã chứng minh rằng việc mất máu từ những mạch máu nhỏ (2-4 mm đường kính) với áp lực trong lòng tĩnh mạch tương tự với những xoang tĩnh mạch trước xương cùng và đạt 1000 mL/phút và sẽ tăng lên gần gấp 3 lần ở những mạch máu có đường kính tăng thêm 1 mm [226]. Chảy máu ở xoang tĩnh mạch trước xương cùng thường gây mất máu nhiều nhất, theo các báo cáo y khoa trên thế giới, lượng máu mất trong khoảng 300 – 7800 mL, nguyên nhân là do áp lực và lưu lượng dòng chảy ở đây lớn, kèm theo không có van tĩnh mạch [223]. Xử lý chảy máu nhanh nhất là cầm máu, các can thiệp trong mổ có thể là khâu, kẹp clip hoặc đốt điện. Tuy nhiên việc đốt điện hay không không đúng cách có thể làm tổn thương thêm các thành mạch, làm tăng nguy cơ của việc chảy máu, đặc biệt từ các thành xoang tĩnh mạch trước xương cùng. Điều quan trọng và cần thiết đối với PTV lúc chảy máu là phải bình tĩnh, thông báo với bác sĩ gây mê chuẩn bị truyền máu, ép tay vào điểm chảy máu đến khi bộc lộ rõ được mạch nào đang chảy. Đôi khi việc cắt bỏ nhanh khối u sẽ giúp ích rất nhiều trong việc làm rõ phẫu trường để cầm máu. Thông thường việc ép tay

hay dùng gạc ép cầm máu 10 phút có thể giúp ngưng chảy máu. Trong trường hợp máu không ngừng chảy sau khi ép thì chúng tôi khuyến cáo phải tính đến phương án khâu phong toả (hình bát giác) xung quanh điểm chảy máu bằng chỉ Prolene 4.0 hoặc 5.0.

Các biến chứng sau mổ thường gặp như áp xe sau mổ (7-50%), tắc ruột (5-10%), rò tiêu hoá (1,2%), vết mổ khó liền 94-24%), và các biến chứng về tim mạch, thận, phổi (1-20%) [219], [119], [153] Tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là: bán tắc ruột sau mổ (1,9%), rò nước tiểu (3,7%), nhiễm trùng vết mổ (3,7%), viêm tụy sau mổ (3,7%), rối loạn điện giải sau mổ (1,9%).

Trong số 53 bệnh nhân UTĐTT tái phát nghiên cứu trong thời gian 30 ngày đầu sau mổ không có trường hợp nào tử vong, có 8 trường hợp biến chứng (15,1%). Các trường hợp này sau điều trị tích cực đều ổn định và ra viện.

Thời gian nằm viện trung bình sau mổ của tất cả 53 bệnh nhân là 11,1 ngày trong đó nhóm phẫu thuật triệt để là 11,8 ngày, nhóm phẫu thuật không triệt để và thăm dò là 9,3 ngày.

4.3.2. Kết quả xa sau phẫu thuật

Ung thư ĐTT tái phát, di căn khá thường gặp sau khi phẫu thuật triệt căn ung thư ĐTT, kể cả điều trị hỗ trợ hóa chất sau mổ, tỷ lệ tái phát thay đổi từ 5-50%, tùy từng nghiên cứu [227], [228]. Mặc dù chưa có một quy trình điều trị rõ ràng nào đối với điều trị di căn gan, phổi do ung thư đại trực tràng, nhưng cũng chưa có một sự thống nhất về quy trình điều trị đối với những trường hợp tái phát tại chỗ [118], [229]. Thiếu một trong những quy trình điều trị đều làm cho sự sống còn lẫn chất lượng sống của bệnh nhân tái phát rất tồi và những triệu chứng của ung thư giai đoạn cuối như đau đớn, ỉa máu kéo dài, tắc ruột, tắc niệu, rò tiêu hóa, rối loạn đại tiện, mệt mỏi, ăn uống không ngon miệng, gầy sút, khó chịu và các ổ loét trên da sẽ đeo đuổi bệnh nhân tới khi chết [227]. Điều trị giảm nhẹ bằng xạ trị đơn độc hay kết hợp với hóa chất có thể cải thiện các triệu chứng tạm thời cho đa số bệnh nhân, nhưng thời gian sống thêm sau

mở 5 năm chỉ dưới 5% [230], [231]. Phẫu thuật cắt giảm bớt khối u, điều trị triệu chứng như làm hậu môn nhân tạo, chuyển lưu dòng nước tiểu, dẫn lưu dưới siêu âm dịch ascite ổ bụng có thể giúp kéo dài hơn thời gian sống thêm sau mổ nhưng bệnh nhân sẽ phải đối mặt với những nguy cơ biến chứng, tử vong của gây mê và cuộc mổ gây ra. Phẫu thuật triệt căn với diện cắt trên dưới cũng như chu vi vòng quanh không còn tổ chức ung thư (R0), cùng với điều trị đa mô thức (điều trị hóa xạ trị trước mổ, trong mổ hoặc sau mổ), vẫn là lựa chọn tốt nhất để điều trị ung thư đại trực tràng tái phát, đặc biệt tái phát ở khung chậu. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo kết quả sống sau 5 năm có tỷ lệ từ 22-58% sau khi phẫu thuật triệt căn R0 [232], [212]. Trong tổng số 53 bệnh nhân chúng tôi đã dựa trên thông tin của bệnh nhân trong bệnh án liên lạc được 52/53 bệnh nhân, chỉ có 1 trường hợp (1,9%) không thể nào liên lạc được bệnh nhân và gia đình nên không có thông tin về tình trạng của bệnh nhân sau phẫu thuật. Thời gian sống sau mổ trung bình cho cả nhóm nghiên cứu là 17,1 tháng trong đó thời gian sống dài nhất sau phẫu thuật là 50 tháng (hiện tại bệnh nhân vẫn còn đang khỏe mạnh), thời gian sống ngắn nhất sau phẫu thuật là 3 tháng.

Kết quả điều trị của những trường hợp mổ thăm dò:

Có 1 TH trong nghiên cứu mổ ra thăm dò ổ bụng và đóng lại. Trường hợp này ung thư tái phát tại chỗ xâm lấn xung quanh, di căn phúc mạc, di căn xa nên không có khả năng phẫu thuật. Đối với những trường hợp ung thư tái phát tại chỗ xâm lấn xung quanh kết hợp với di căn xa thì khả năng phẫu thuật triệt căn lần điều trị triệu chứng cũng khó có thể thành công. Do đó, với những trường hợp này, điều trị giảm nhẹ sau mổ rất quan trọng. Xạ trị, hóa xạ trị và đặt stent nội soi trong những trường hợp tắc ruột thấp là những biện pháp có thể áp dụng cho bệnh nhân [231], [233]. Xạ trị ngoài cơ thể có hoặc không hóa trị kèm theo có một lợi ích trong giảm nhẹ các triệu chứng đối với những trường hợp tái phát tại chỗ lan rộng, không thể cắt bỏ. Tuy nhiên, tỷ lệ sống thêm sau mổ vẫn khá hạn chế (0-5% trong hầu hết các nghiên cứu) [233].

Lybeert và cs. [234] thông báo nghiên cứu trên 95 bệnh nhân ung thư đại

trực tràng tái phát có điều trị giảm nhẹ bằng xạ trị có kết hợp hoặc không với 5-fluorouracil (5-FU). Ở những bệnh nhân chỉ tái phát ở giường khối u (76 BN) thời gian sống thêm sau tái phát và toàn bộ thời gian sống thêm trung bình là 23% và 61% ở thời điểm 1 năm, 6% và 13% ở thời điểm 3 năm. Ở những bệnh nhân này, điều trị giảm nhẹ bằng xạ trị là một yếu tố tiên lượng cho những trường hợp tái phát không thể cắt bỏ, giúp tăng thời gian sống thêm sau tái phát ($p < 0,01$) cũng như toàn thời gian sống thêm ($p < 0,005$). Nhiều nghiên cứu khác cũng chỉ ra được mối tương quan giữa liều xạ trị và thời gian sống thêm sau mổ. Guiney và cs. [235] phân tích hồi cứu 135 trường hợp không thể cắt u tái phát không di căn từ 1981 đến 1990 với 3 liều xạ trị: 50-60 Gy (nhóm liều tổng quá trình, 2 Gy ngắt quãng), 45 Gy (nhóm liều cao, 3 Gy ngắt quãng) và <45 Gy (nhóm liều thấp). Tỷ lệ triệu chứng có đáp ứng lần lượt là 85%, 81% và 56% và thời gian sống thêm trung bình lần lượt cũng là 17,9 - 14,8 và 9,1 tháng.

Kết quả điều trị của những trường hợp mổ điều trị triệu chứng:

***Bảng 4.3. Kết quả của nhóm điều trị phẫu thuật giảm nhẹ,
điều trị triệu chứng (R2)***

	Số BN	Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm	Thời gian sống thêm trung bình (tháng)
Chúng tôi	14		10,1
Garcia-Aguilar J và cs. [236]	81	7%	
Asoglu O và cs. [237]	50	0	6
Yamada K và cs. [238]	83	0	
Hahnloser D và cs. [118]	394	14,1%	20
Hansen MH và cs. [118]	577	3,1%	5
Pacelli F và cs [227]	58	0	10
Kanemitsu Y và cs. [239]	101	10%	
Vermaas M và cs. [240]	117	3%	
Wieser M và cs. [241]	50	0	
Kakuda J và cs. [242]	22		8,4
You YN và cs. [110]	105		18
Haddock MG và cs. [212]	607	16%	
Tổng	2245	Mean: 5,32%	Mean: 11,3 tháng

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 14 trường hợp mổ không triệt để (R2) hay mổ giảm nhẹ để điều trị triệu chứng (Palliative), chiếm 26,4%. Hầu hết các báo cáo đều đồng ý không có ích lợi về sống còn ở nhóm phẫu thuật R2 so với nhóm không phẫu thuật hoặc phẫu thuật thăm dò. Thời gian sống thêm trung bình đối với nhóm R2 không quá 20 tháng, đa số sống trung bình thêm được 1 năm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm trung bình của nhóm này là 10,1 tháng. Điều này đã được Bhangu, Pacelli, Gagliardi, Shoup, và Hahnloser [232] chứng minh trong nghiên cứu của mình bằng so sánh giữa 2 nhóm phẫu thuật R2 với điều trị giảm nhẹ không phẫu thuật và chỉ ra được bằng thống kê nghiên cứu không có lợi ích về mặt ung thư học cũng như sống còn [227], [257], [118], [243], [118]. Để tăng thời gian sống còn đối với những trường hợp chỉ điều trị giảm nhẹ, các tác giả chỉ ra phải áp dụng điều trị đa mô thức và đặc biệt là xạ trị trong mổ: Hahnloser và cs chứng minh xạ

trị trong mổ được thực hiện ở 52% BN phẫu thuật giảm nhẹ, theo dõi thời gian 5 năm sau mổ đạt tỷ lệ 21% [118]. Đối với những trường hợp này, chất lượng cuộc sống được coi là yếu tố quan trọng hàng đầu: You và cs. [118] chứng minh thể chất vẫn bình thường và giảm nhanh chóng sau khi phẫu thuật giảm nhẹ khi so sánh giữa 2 nhóm cắt được u và không cắt được hết u ($p=0,049$).

Kết quả điều trị của những trường hợp phẫu thuật triệt căn

Phẫu thuật triệt căn được u tái phát là một yếu tố tiên lượng tốt để đánh giá thời gian sống thêm sau mổ cũng như chất lượng cuộc sống sau mổ cho bệnh nhân [227], [243], [229], [118]. Bảng 3.47 và biểu đồ 3.3 cho thấy thời gian sống sau mổ ở nhóm được phẫu thuật triệt để cao hơn rõ ràng có ý nghĩa thống kê so với nhóm không được phẫu thuật triệt để (24,9 tháng so với 10,1 tháng, $p<0,001$). Trên biểu đồ Kaplan-Meier cũng cho thấy thời gian sống thêm sau mổ của nhóm bệnh nhân được phẫu thuật triệt để luôn luôn dài hơn so với nhóm bệnh nhân không được phẫu thuật triệt để. Điều này đã được nhiều nghiên cứu trên thế giới đề cập đến và quan điểm chung đều là sống còn rất được cải thiện nếu được phẫu thuật triệt căn với diện cắt 2 đầu và chu vi vòng quanh khối u không còn tế bào ung thư trên vi thể. Caricato và cs. nghiên cứu về yếu tố tiên lượng sau mổ UTĐTT tái phát trên 2204 bệnh nhân (từ 1960 đến 2000), chứng minh tỷ lệ trung bình đạt R0 trong phẫu thuật là 41,2% (dao động 9,8 – 72%) [228]. Bảng dưới đây tổng hợp 24 mẫu nghiên cứu trong nhiều thập kỷ gần đây trên 3000 BN cũng cho thấy tỷ lệ phẫu thuật đạt R0 tăng lên đáng kể (69,8%). Điều này có thể là do những tiến bộ trong điều trị đa mô thức có được từ trước, trong và sau mổ u tái phát với diện cắt và chu vi vòng quanh không thấy tế bào ung thư về mặt vi thể. Haddock và cs. [212], cũng đồng tình với các nghiên cứu trước đó là điều trị u tái phát là sự điều trị phối hợp nhiều phương pháp, trong đó trung tâm vẫn là phẫu thuật cắt bỏ được khối u đến R0. Ở những trường hợp phẫu thuật u in situ tái phát được phẫu thuật triệt căn R0 thì tỷ lệ sống sau 5 năm đáng kể, 15-59%, trung bình là 34,7% (bảng dưới).

Bảng 4.4. Kết quả điều trị sau phẫu thuật triệt căn

	Số bệnh nhân	Phương pháp điều trị	Tỷ lệ phẫu thuật triệt căn R0 (%)	Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm	Tỷ lệ tái phát sau mổ tái phát
Garcia-Aguilar J và cs. [236]	81	Đa mô thức	48%	35%	33%
Lopez-Kostner và cs. [82]	117	Đa mô thức	36,7%	49,7%	
Rodel và cs. [25]	35	Đa mô thức	80%		18%
Maetani và cs. [57]	59	Đa mô thức		25%	76%
Melton và cs. [115]	29	Đa mô thức	62%	20%	
Kusters và cs. [49]	170	Đa mô thức + xạ trị trong mổ	54%	40,5%	46%
Asoglu O và cs. [237]	50	Đa mô thức	66%	35%	12,5%
Yamada K và cs. [238]	83	Đa mô thức	72%	18%	
Hahnloser D và cs. [229]	394	Đa mô thức + xạ trị trong mổ	77%	37%	
Hansen MH và cs. [118]	577	Đa mô thức	32,1%	55%	17,5%
Pacelli F và cs. [227]	58	Đa mô thức + xạ trị trong mổ	56,8%	72,4%	48,5%
Kanemitsu Y và cs. [239]	101	Đa mô thức + xạ trị trong mổ	61%	32%	
Dresen và cs. [218]	143	Đa mô thức + xạ trị trong mổ	57,2%	48,4%	15%
Haddock và cs. [212]	607	Đa mô thức + xạ trị trong mổ	37%	46%	28%
Sagar và cs. [243]	40	Đa mô thức	50%		22,5%
Reerink và cs. [244]	40	Đa mô thức	68%	19%	
Rahbari và cs. [112]	107	Đa mô thức	58%	47%	
Banghu và cs. [232]	127	Đa mô thức	64%		35%
Vermaas M và cs. [240]	117	Đa mô thức + xạ trị trong mổ	45,2%	21%	
Wieser M và cs. [241]	50	Đa mô thức	95%	59%	58%
Bedrosian và cs. [245]	134	Đa mô thức	63%	36%	58%
Heriot et al [153]	160	Đa mô thức + xạ trị trong mổ	61%	36%	18
Tổng	3279		Trung bình:	Trung	Trung

			63% (37-95%)	bình: 35% (18-72,4%)	bình: 41% (15-76%)
Chúng tôi	53	Đa mô thức	71,7%	Trung bình sau 4 năm 3,8%	

Kết quả điều trị phẫu thuật triệt căn mở rộng

Phẫu thuật mở rộng thường được chỉ định trong những trường hợp khối u xâm lấn ít nhất một trong các cơ quan xung quanh (bàng quang, ruột non, tiền liệt tuyến, tử cung, âm đạo, niệu quản, mạch chậu, buồng trứng, vòi trứng, xương cùng, tủy, lách, cơ hoành, dạ dày, đường mật, gan). Phẫu thuật đạt được R0 phải đảm bảo lấy hết được tổ chức ung thư xâm lấn vào các tạng xung quanh cũng như không ảnh hưởng tới chức năng sau khi cắt các đó. Đây luôn là một thách thức với các nhà ngoại khoa khi tiến hành phẫu thuật mở rộng, đặc biệt khi UT ĐTT tái phát xâm lấn mạch chủ, chậu, xương cùng, cánh chậu, bởi nguy cơ mất máu nhiều thậm chí tử vong khi phẫu thuật những tạng này. Năm 1908 Miles thực hiện phẫu thuật triệt căn đầu tiên phối hợp đường bụng-tàng sinh môn. Mục đích của phẫu thuật này là lấy toàn bộ trực tràng có u và tổ chức xung quanh bao gồm mạc treo, hạch mỡ, toàn bộ cơ thất hậu môn và cơ nâng hậu môn, làm hậu môn nhân tạo ở đại tràng sigma vĩnh viễn. Theo Dehni, tỷ lệ sống 5 năm sau phẫu thuật Miles là 76% [94]. Hahnloser và cs. [229] cho rằng phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi sẽ làm tăng nguy cơ biến chứng xảy ra sau mổ, đồng thời tỷ lệ sống thêm sau mổ cũng không biệt so với nhóm phẫu thuật chỉ cắt u (extended vs. limited) (21% so với 28%, $p=0,11$). Bên cạnh đó Hahnloser và Heriot cũng chứng minh biến chứng sau mổ không làm ảnh hưởng đến thời gian sống thêm sau mổ khi so sánh với nhóm không có biến chứng [229], [153]. Tuy nhiên, một vài nghiên cứu khác không đồng ý với ý kiến trên mà cho rằng những trường hợp phẫu thuật triệt căn mở rộng có tiên lượng tồi hơn nhóm

không phẫu thuật mở rộng ($p=0,027$). Do vậy, chưa có một trường phái hay bằng chứng rõ ràng nào chứng minh được phẫu thuật triệt căn mở rộng có vai trò hơn cả sơ với nhóm không phẫu thuật mở rộng.

Như vậy kết quả theo dõi 52/53 bệnh nhân UTĐTTTP cho thấy 76,9% bệnh nhân sống thêm được sau 6 tháng, 61,5% bệnh nhân sống thêm được sau 1 năm, 28,8% sống thêm được 2 năm, 9,6% sống thêm được trên 3 năm, và 3,8% ở thời điểm 4 năm. Tuy nhiên do thời gian nghiên cứu mới từ 2013 – 2014 đến nay (khoảng 48 tháng), số lượng mô tái phát rải rác từ đó đến nay nên thời gian sống thêm sau mô ở các thời điểm chưa thật đầy đủ. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng phù hợp với các tác giả nghiên cứu về UTĐTTTP như John P. Welch và Gordon A. Donaldson MD [10], Richard M. Goldberg [248], Hellinger [249]

Tóm lại, phẫu thuật đặt được diện cắt cũng như chu vi vòng quanh u không còn tế bào ung thư (R0) là phương pháp điều trị tốt nhất và một phần của cả chương trình điều trị ung thư đại trực tràng tái phát. Xạ trị trước mô, kết hợp với hoá trị trước hoặc sau mô có tỷ lệ sống còn tốt hơn so với nhóm phẫu thuật đơn thuần; phẫu thuật giảm nhẹ hay điều trị triệu chứng R2 có kết quả sống thêm cũng như chất lượng cuộc sống tồi như với nhóm không phẫu thuật. Chính vì vậy, điều trị ung thư đại trực tràng tái phát cần có một chương trình điều trị đa mô thức và sự phối hợp tốt của nhiều chuyên gia.

4.4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TỚI TÁI PHÁT

Xác định các yếu tố tiên lượng tới sự tái phát của ung thư đại trực tràng rất quan trọng để lựa chọn phương pháp điều trị và theo dõi sau mô. Những trường hợp ung thư đại trực tràng có nguy cơ tái phát cao đòi hỏi phẫu thuật rộng rãi, điều trị phối hợp và theo dõi kỹ lưỡng sau mô. Trong hai năm 2013 và 2014, chúng tôi theo dõi 598 trường hợp ung thư đại trực tràng được phẫu thuật triệt căn, số tái phát là 53 được xếp vào nhóm tái phát, 545 trường hợp

không tái phát được xếp vào nhóm không tái phát. Bằng việc so sánh đơn biến và đa biến chúng tôi thấy: tiên lượng tái phát bao gồm nhiều yếu tố: yếu tố đến từ người bệnh, yếu tố liên quan đến điều trị, yếu tố thuộc về giải phẫu bệnh khối u.

Về tuổi:

Đặc điểm về tuổi là yếu tố tiên lượng độc lập đến tái phát. Tuổi bệnh nhân ung thư tái phát trung bình 55,02 (17 - 79) thấp hơn so với nhóm không tái phát với tuổi trung bình 60,35 (23 - 89) ($p=0,008$).

Yếu tố tiên lượng tuổi của bệnh nhân khác nhau giữa 2 nhóm. Tỷ lệ nhóm bệnh nhân lớn tuổi tái phát tại chỗ hoặc di căn gặp ít hơn. Mặt khác nhóm bệnh nhân trẻ tuổi bị ung thư đại trực tràng mà có yếu tố di truyền gia đình có nguy cơ tái phát rất cao tới 80% [146], tỷ lệ sống sau năm năm của nhóm này chỉ là 41% so với 70% của nhóm trên 60 tuổi. Lý do nghiên cứu về yếu tố về tuổi cũng bởi tính di truyền cũng như càng nhiều bệnh lý kèm theo khi tuổi càng tăng. Trong nghiên cứu bệnh nhân trẻ nhất là 19 tuổi, nữ giới, bệnh nhân nhiều tuổi nhất là 83 tuổi. Nếu tuổi mắc bệnh càng trẻ thì nguy cơ ác tính càng cao, tỷ lệ tái phát càng lớn và tiên lượng càng xấu. Thực tế trường hợp 19 tuổi trong nghiên cứu ung thư tái phát 2 lần, đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến chế nhầy kém biệt hoá.

Về giới tính:

Giới tính được xem là yếu tố tiên lượng phụ thuộc đến sự tái phát. Nhiều nghiên cứu trước đây chỉ ra nam giới có tiên lượng kém hơn khi so sánh với nhóm bệnh nhân nữ [193], đặc biệt trong ung thư trực tràng tái phát. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh 2 nhóm tái phát và không tái phát, mô trong 2 năm 2013 và 2014: không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ nam/nữ giữa hai nhóm ($p=0,757$, bảng 3.61).

Mặc dù có nhiều nghiên cứu nói lên sự khác biệt về giới giữa 2 nhóm nam

và nữ ảnh hưởng tới tái phát như của tác giả Dziki trong nghiên cứu về sự tái phát của ung thư trực tràng: Đối với ung thư trực tràng tái phát giai đoạn I, tỷ lệ tái phát ở nam giới là 15%, nhiều hơn ở nữ giới (5%) [193], nhưng trong nghiên cứu (bảng 3.63), chúng tôi không thấy được sự khác biệt này ($p=0,739$). Một số nguyên nhân có thể dẫn đến sự khác biệt ở 2 giới như vậy như: khung chậu ở nam giới nhỏ hẹp hơn, đặc biệt mạc treo phía trước trực tràng ở nam giới mỏng hơn nữ giới nên phẫu thuật hay cắt toàn bộ mạc treo trực tràng khó khăn hơn, đặc biệt là những khối u ở thành trước trực tràng. Còn trong nghiên cứu của chúng tôi, có thể trong kỹ nguyên phẫu thuật TME, việc cắt bỏ được toàn bộ mạc treo trực tràng ở cả nam và nữ đã đạt được triệt căn.

Về tình trạng sức khỏe của bệnh nhân: các bệnh lý phối hợp, tiền sử, cân nặng, chiều cao, chỉ số BMI, chỉ số ASA. Tình trạng sức khỏe có gầy sút, thiếu máu, các bệnh lý kèm theo và chức năng gan kém là những yếu tố góp phần vào hệ thống miễn dịch phòng chống ung thư của bệnh nhân. Những trường hợp chức năng gan kém (gồm cả những trường hợp có di căn gan) có nguy cơ tiên lượng kém và có thời gian sống thêm sau mổ kém.

Về giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh theo Duckes và TNM là yếu tố tiên lượng độc lập và quan trọng nhất đến kết quả sau mổ, tái phát cũng như thời gian sống thêm 5 năm. Tỷ lệ phân loại giai đoạn TNM trong nhóm tái phát: giai đoạn I 13,2%, giai đoạn II 39,6%, giai đoạn III 34,0%, giai đoạn IV 13,2%. Trong khi đó tỷ lệ này trong nhóm không tái phát lần lượt là 17,3%, 45,8%, 35,8%, 1,1%. Bảng phân tích so sánh với test Khi bình phương, chúng tôi thấy giai đoạn bệnh giữa 2 nhóm tái phát và không tái phát có sự khác biệt với $p = 0,0001$ ($<0,001$), tức là giai đoạn bệnh ảnh hưởng độc lập tới sự tái phát. Theo tác giả Micu B và cs. [140] giai đoạn bệnh có sự khác biệt rất lớn về mặt thống kê y học giữa 2 nhóm tái phát và không tái phát ($p<0,001$). Nguy cơ tái phát tăng cao cùng với giai

đoạn bệnh. Trong nghiên cứu của Dziki, nhóm IIB và IIC có nguy cơ tái phát tại chỗ cao hơn IIIA, khi khối u xâm lấn ra ngoài phúc mạc tạng vào phúc mạc thành bụng hoặc tạng xung quanh (T4a – 4b) sẽ có khả năng phát tán tế bào ung thư dễ dàng hơn vào trong ổ bụng. Do đó, nhiều nghiên cứu cũng chứng minh những trường hợp T4bN0 nên được xếp lại vào nhóm IIIA (đối với ung thư đại tràng) và IIIB (với ung thư trực tràng) [194]. Ngược lại, những trường hợp giai đoạn III được điều trị hoá chất hỗ trợ mà giai đoạn II không có chỉ định. Do đó, việc xác định yếu tố nguy cơ tái phát cao bên cạnh giai đoạn theo TNM, là cần thiết để xác định bệnh nhân có cần điều trị hoá chất hỗ trợ sau mổ không.

Theo các tác giả Giovanni M. và Elias D. [195] thì nguy cơ tái phát sau phẫu thuật phụ thuộc vào mức độ xâm lấn thành đại tràng và hệ thống bạch huyết, theo Asler- Coller thì nguy cơ UTĐTTTP ở từng giai đoạn theo phân loại Dukes là 2% ở giai đoạn A, 10-20% ở giai đoạn B1, 20-35% đối với giai đoạn B2 và tới 50% ở giai đoạn C. Trong nghiên cứu của tác giả R. Fante, tỷ lệ sống thêm sau mổ lần lượt là: 77-84% đối với giai đoạn I, 56,1% đối với giai đoạn II, 34,8% đối với giai đoạn III, 0% đối với giai đoạn IV và 57% đối với những trường hợp không xếp giai đoạn [196] và khoảng 25% trường hợp tái phát ở giai đoạn I. Tỷ lệ tái phát tại chỗ ở những bệnh nhân này là 7% đối với T1 và 12% đối với T2, nhưng sẽ tăng đến 48% khi xuất hiện các yếu tố nguy cơ khác như nam giới, xâm lấn mạch bạch huyết hay độ biệt hoá thấp [196]. Giai đoạn bệnh theo TNM là phân loại được tin dùng nhiều nhất và có độ chính xác cao nhất. Theo tổ chức ung thư Hoa kỳ (AJCC) và tổ chức ung thư thế giới (UICC) thì giai đoạn bệnh của ung thư đại trực tràng được chia làm 4 giai đoạn [197]. Điều trị hỗ trợ hóa chất với xạ trị là điều bắt buộc đối với những trường hợp ung thư trực tràng giai đoạn II hoặc III. Những trường hợp ung thư trực tràng giai đoạn I không có khuyến cáo điều trị hỗ trợ, song với những trường

hợp có các yếu tố nguy cơ cao thì điều trị hoá xạ trị hỗ trợ sẽ làm giảm nguy cơ tái phát và tăng thời gian sống thêm sau mổ [198].

Di căn hạch và tỷ lệ hạch dương tính: là yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm sau mổ và như đã trình bày ở trong mục phân loại giai đoạn bệnh theo Duckes và TNM thì những trường hợp di căn hạch là những trường hợp Duckes C và giai đoạn III trở lên (bảng 3.77). Những nghiên cứu về giải phẫu bệnh hạch di căn thì những hạch di căn có đường kính dưới 5 mm có thể là yếu tố quan trọng trong đánh giá giai đoạn bệnh. Những trường hợp hạch mà đường kính < 5 mm có tỷ lệ dương tính 50-78% [200]. Trên thế giới để đánh giá chính xác hạch di căn các nhà giải phẫu bệnh sử dụng nhuộm cyteratin để đánh dấu hạch di căn. Ở Việt Nam, trong thời gian khoảng nhiều năm trở lại đây tỷ lệ sót hạch di căn gần như bằng 0 do dùng các hoá chất để đánh dấu. Khi so sánh đặc điểm di căn hạch hay không giữa 2 nhóm tái phát và không tái phát chúng tôi thấy không tìm thấy sự khác biệt: trong nhóm tái phát, số bệnh nhân chưa có di căn hạch là 28, chiếm 60,9%, đã di căn hạch là 18 BN, chiếm 39,1%; trong nhóm không tái phát, số bệnh nhân chưa di căn hạch là 340 BN (63,8%), đã di căn hạch là 193 BN (36,2%); không có sự khác biệt về đặc điểm di căn hạch giữa 2 nhóm với $p=0,693$.

Về tỷ lệ hạch dương tính (cho những trường hợp ung thư từ giai đoạn III) [137], [138], [139], [140]: được tính bằng thương số giữa số hạch di căn trên tổng số hạch nạo vét được. Dựa vào tỷ lệ hạch dương tính chia ra 5 nhóm: $< 10\%$, 10-21%, 22-36%, 37-60% và $> 61\%$. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân chia thành 5 nhóm như trên và thành 2 nhóm tỷ lệ hạch dương tính trên 10% và dưới 10%, để giảm những nhóm số lượng bệnh nhân < 5 . Kết quả nghiên cứu đều chỉ ra không có sự khác biệt giữa 2 nhóm tái phát và không tái phát về tỷ lệ hạch dương tính, với $p=0,837$ (chia 5 nhóm) và $p=0,71$ (chia 2 nhóm). Điều này có thể là do tính chất nạo vét hạch triệt để của lần mổ đầu.

Nhân vệ tinh (N1c) hay nốt di căn ở mạc treo (không có cấu trúc của hạch): Trong quá trình kiểm tra giải phẫu bệnh học, nhân vệ tinh ở mạc treo ruột tương ứng và không phải là di căn hạch. Dạng ung thư này được gọi là tổn thương dạng nốt nhảy cóc ngoài ruột và thường là yếu tố tiên lượng tồi của ung thư đại trực tràng. Tỷ lệ tái phát chung sau phẫu thuật triệt để của nhóm có nhân vệ tinh này là 58% so với 24% nếu không có nhân vệ tinh [201]. Nhóm có nhân vệ tinh có tỷ lệ sống thêm sau mổ cũng thấp hơn. Do đó, với những trường hợp có nhân vệ tinh lựa chọn phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi, điều trị hỗ trợ sau mổ. Theo bảng 3.78, mặc dù tỷ lệ N1C ở nhóm tái phát cao hơn nhóm không tái phát (1,9% so với 0,4%), song không có sự khác biệt ($p=0,243$). Điều này có thể là do khi phẫu tích lẫn khả năng đạt TME có tỷ lệ thành công cao trong nghiên cứu này.

Vị trí khối u ban đầu

Vị trí khối u ban đầu có thể ở đại tràng hay trực tràng, ở trực tràng thấp hay trực tràng cao, ở thành trước trực tràng, thành sau trực tràng hay ở thành bên: đều là yếu tố tiên lượng tái phát có giá trị tham khảo. Về vị trí khối u nguyên phát: thấy u ở trực tràng (58,5%) gặp nhiều hơn cả so với các vị trí khác (41,5%); trong khi đó ở nhóm không tái phát có 63,7% ung thư ở trực tràng, 36,3% ung thư ở đại tràng. Những trường hợp tái phát ở nhóm trực tràng không nhiều hơn ở nhóm đại tràng ($p=0,455>0,05$). Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi không chỉ ra được vị trí khối u ban đầu là một yếu tố tiên lượng tái phát nhưng trong nhiều nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới như nghiên cứu của Micu và cộng sự: Những trường hợp tái phát ở nhóm trực tràng gặp nhiều hơn ở nhóm đại tràng ($p<0,001$). [140]. Mặt khác, những trường hợp ung thư trực tràng cao (u cách rìa hậu môn > 6 cm) có nguy cơ tái phát thấp hơn và tỷ lệ sống thêm cao hơn nhóm ung thư trực tràng thấp (u cách rìa hậu môn < 6 cm) [202].

Ngoài ra, nhiều tác giả cho rằng những khối u thuộc thành trước của ung thư trực tràng có nguy cơ tái phát cao hơn so với những vị trí khác. Hai phần ba số u thuộc thành trước có giai đoạn bệnh theo Duckes tiến triển. Tuy nhiên, với những khối u thuộc thành sau hay có đặc điểm xâm lấn mạc treo trực tràng hơn thay vì xâm lấn các tạng khác và như vậy khả năng phẫu thuật lấy bỏ toàn bộ được mạc treo trực tràng là lớn hơn. Có thể vậy mà những trường hợp bệnh nhân có u ở vị trí thành sau có tỷ lệ tái phát thấp hơn và tiên lượng sống thêm sau mổ cao hơn.

Dạng phát triển của u theo phân loại Bormann

Với những khối u đại trực tràng mà dạng phát triển **dạng xâm nhập (infiltrating)** có tiên lượng tái phát xấu hơn những dạng khác. Khối u có dạng phát triển lan rộng là những khối u có ranh giới rõ và dễ dàng bóc tách, trong khi những khối u có dạng thâm nhiễm là những khối u thành mảng hoặc dính thành khối, không có ranh giới rõ, lan rộng trên thành ruột. Những khối u dạng thâm nhiễm thường xâm nhập vào mạch máu, bạch huyết và dễ di căn hơn. Tỷ lệ sống sau 5 năm ở nhóm lan tràn (u sùi hoặc loét sùi) là 63,6% so với 25,1% ở nhóm thâm nhiễm [193]. Sự khác biệt này theo Dziki là do những triệu chứng của những nhóm lan tràn xuất hiện sớm hơn nên bệnh nhân được phát hiện bệnh cũng sớm hơn. Trong một nghiên cứu của Hàn quốc khi nghiên cứu những TH ung thư ở giai đoạn I, tác giả chỉ ra dạng phát triển u xâm nhập ảnh hưởng tới sự tái phát, $p=0,017$ [203].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, u có dạng xâm nhập (phân loại Borman III/IV) gặp 34/46 trường hợp (73,9%) trong nhóm tái phát và 108/533 trường hợp (20,3%) trong nhóm không tái phát, bằng kiểm định Khi bình phương chúng tôi thấy có sự khác biệt giữa 2 nhóm về dạng phát triển khối u, $p=0,0001$. Yếu tố phát triển khối u theo phân loại Bormann là một yếu tố tiên lượng độc lập.

Phân tích yếu tố này trong nhóm giai đoạn sớm (nhóm giai đoạn I, II):

nhóm tái phát: u phát triển dạng xâm nhập gặp 19/28 TH (67,9%), trong nhóm không tái phát có 56/340 TH (16,4%), so sánh giữa 2 nhóm thấy có sự khác biệt, $p=0,0001$ (bảng 3.75). Hay như ở nhóm giai đoạn đã di căn hạch (giai đoạn III), u dạng phát triển xâm nhập cũng có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p=0,0001$) (bảng 3.79).

Phân độ u và độ biệt hoá của khối u

Phân độ u là một trong những yếu tố bệnh học được sử dụng rộng rãi nhất, nhưng nó cũng là một trong những yếu tố khó xác định một cách chính xác nhất. Hơn nữa, vẫn còn có những ý kiến trái ngược là liệu độ u có là một yếu tố tiên lượng độc lập [34] mặc dù hầu hết các nghiên cứu chỉ rõ nó là một yếu tố tiên lượng độc lập, đặc biệt khi hệ thống xếp độ hai loại được sử dụng (độ thấp và độ cao) [35], [36] Phân độ u dựa trên mức độ biệt hoá khối u.

Độ biệt hoá của khối u được xác định trên 2 yếu tố số lượng ống tuyến và số nhân chia. Tùy thuộc vào mức độ hình thành ống tuyến và lượng nhân chia mà phân thành biệt hoá tốt, vừa và kém hoặc không biệt hoá. Ở những khối u kém biệt hoá hoặc không biệt hoá số lượng tuyến hình thành và nhân hầu như không có. Nói chung, kém biệt hóa là độ mô học được chẩn đoán dễ dàng nhất và là một yếu tố tiên lượng tái phát và sống thêm kém [40], [41]. Nhiều nghiên cứu chứng minh độ mô học là một yếu tố tiên lượng độc lập kết hợp các u biệt hóa cao và biệt hóa vừa thành một loại trong nghiên cứu của họ. Sống thêm sau mổ liên quan chặt chẽ đến mức độ biệt hoá của khối u và tỷ lệ lần lượt sống thêm sau 5 năm là 72% với nhóm biệt hoá tốt, 47,5% ở nhóm vừa và 25,4% ở nhóm biệt hoá kém.

Theo bảng 3.67, độ biệt hoá của 2 nhóm tái phát và không tái phát có sự khác biệt ($p=0,009 < 0,01$), như vậy, độ thấp (bao gồm biệt hoá vừa và cao) sẽ có nguy cơ tái phát thấp hơn độ cao (gồm biệt hoá kém và không biệt hoá), hay có thể kết luận: độ biệt hoá là một yếu tố tiên lượng độc lập đến sự tái phát.

U xâm nhập mạch máu và mạch bạch huyết

Trường hợp u xâm nhập mạch bạch huyết có tiên lượng tồi hơn [140]. Xâm nhập thành mạch bạch huyết là yếu tố tiên lượng độc lập đối với tái phát và tỷ lệ tử vong đối với những khối u ở giai đoạn I. Nam giới có yếu tố xâm nhập mạch bạch huyết có tỷ lệ tái phát nhanh với gần 100% trường hợp tái phát trong 24 tháng. Trong nghiên cứu của Micu B. và cs., xâm nhập mạch được mô tả ở 7 TH (3,7%) ở nhóm không tái phát và ở 67 TH (59,8%) ở nhóm tái phát, sự khác biệt rõ ràng giữa 2 nhóm tái phát và không tái phát, $p < 0,001$ [140]. Yếu tố xâm nhập đến mạch máu và mạch bạch huyết được Hội các nhà Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ xếp vào nhóm có giá trị tiên lượng xấu, cũng như UICC đưa vào bảng xếp giai đoạn TNM. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không thấy được sự khác biệt này, $p = 0,13$ (bảng 3.71), nhưng thấy được sự khác biệt khi so sánh ở nhóm giai đoạn I, II (bảng 3.78), $p = 0,047$. Điều này có thể lý giải bởi sự ảnh hưởng của giai đoạn bệnh đến yếu tố xâm nhập mạch bạch huyết, nên sau khi loại bỏ yếu tố giai đoạn bệnh, chúng tôi thấy được sự khác biệt giữa 2 nhóm.

U thâm nhiễm xung quanh thần kinh:

Cũng giống như u xâm nhập mạch máu và mạch bạch huyết, trường hợp u thâm nhiễm xung quanh thần kinh có tiên lượng tồi hơn [140]. Trong một nghiên cứu về thâm nhiễm xung quanh thần kinh, mô tả ở 2 TH (1,1%) ở nhóm không tái phát và ở 30 TH (26,8%) ở nhóm tái phát, nghiên cứu kết luận có sự khác biệt rõ ràng giữa 2 nhóm tái phát và không tái phát, $p < 0,001$ [140]. Trong nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh giữa 2 nhóm tái phát và không tái phát, thì yếu tố thâm nhiễm xung quanh thần kinh không làm tăng nguy cơ tái phát, với $p = 0,443$ ($> 0,05$) (bảng 3.72).

Thành phần nhầy của u

Thành phần chất nhầy trong tế bào nhiều thì số lượng tuyến sẽ ít và ngược lại. Khi số lượng tuyến dưới 50%, chất nhầy $> 50\%$ thì mô bệnh học của u được

gọi là ung thư biểu mô chế nhầy. Khi so sánh đặc điểm chế nhầy nhiều hay ít giữa 2 nhóm tái phát và không tái phát, chúng tôi thấy tỷ lệ chế nhầy trên 50% ở 36/533 TH (6,7%) ở nhóm không tái phát và tỷ lệ chế nhầy trên 50% ở 8/46 TH (17,4%) ở nhóm tái phát, so sánh bằng thuật toán Khi bình phương, chúng tôi đưa ra được kết luận: yếu tố chế nhầy > 50% tạo ra sự khác biệt giữa hai nhóm ($p=0,009$), hay tổ chức nhầy càng nhiều càng làm tăng nguy cơ tái phát (bảng 3.73). Điều này cũng đã được một số tác giả khác trên thế giới chứng minh [140] với $p<0,001$.

Thang điểm Petersen: là yếu tố tiên lượng độc lập tới tái phát [141]. Điểm số Petersen được tính nhằm đánh giá nguy cơ tái phát dựa trên mức độ xâm lấn thanh mạc, xâm lấn mạch, xâm lấn diện cắt và có hoại tử thủng ra ngoài không [141]. Thang điểm 0-5. Tính một điểm cho những trường hợp có 1 trong các dấu hiệu: xâm lấn tĩnh mạch, u xâm lấn ra thanh mạc, xâm lấn ra diện cắt, tính hai điểm cho khối u hoại tử thủng. Do đó, sẽ phân thành 2 nhóm: nhóm nguy cơ thấp (0-1 điểm) và nguy cơ cao (2-5 điểm).

Theo nghiên cứu của Micu B và cs. [140], chỉ số Petersen từ 2-5 điểm (nhóm có nguy cơ tái phát cao) gặp ở 58 TH (51,8%) ở nhóm tái phát và 5 TH (2,6%) ở nhóm không tái phát, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$). Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tái phát: có 12 TH (22,6%) có chỉ số Petersen từ 2-5 điểm, nhóm không tái phát: có 23 TH (4,2%) có chỉ số Petersen từ 2-5 điểm, bằng test Khi bình phương, chúng tôi thấy có sự khác biệt giữa 2 nhóm tái phát, $p<0,0001$ (bảng 3.79). Điều này càng khẳng định lần nữa chỉ số Petersen có vai trò trong tiên lượng tái phát.

Thang điểm Klintrup: đánh giá mức độ tăng sinh phản ứng viêm ở vị trí khối u. Trong nghiên cứu của tác giả Micu B, Micu C và cs. [140] điểm Klintrup càng thấp thì nguy cơ tái phát càng cao, tức là đáp ứng viêm tại chỗ

kém thì khả năng vận chuyển các chất miễn dịch cơ thể đến tiêu diệt tổ chức ung thư càng kém. Rất tiếc trong kết quả mô bệnh học của Việt Nam nói chung và ở BV Việt Đức nói riêng chưa đánh giá chi tiết được điểm Klintrup.

Số lượng hạch nạo vét được trên bệnh phẩm sau mổ: Đây là một yếu tố **liên quan đến điều trị** phẫu thuật. Bệnh phẩm sau khi được phẫu thuật sẽ được các bác sĩ giải phẫu bệnh cắt nhuộm soi dưới kính hiển vi, đồng thời nhặt hạch thông qua quan sát hoặc nhuộm các chất chỉ thị màu. Số lượng hạch nạo vét được phụ thuộc 2 yếu tố: một đến từ cuộc mổ và hai đến từ quy trình lấy hạch trên bệnh phẩm.

Các y văn trên thế giới đã nghiên cứu thấy rằng nhóm bệnh nhân có số lượng hạch > 10 có thời gian sống thêm sau mổ cũng như tỷ lệ tái phát tại chỗ thấp hơn là những trường hợp số lượng hạch nạo vét được < 10 [205]. Khi số lượng hạch nạo vét được dưới 10, bất kể giai đoạn nào, điều trị xạ trị hoặc hóa chất hỗ trợ sau mổ cần được cân nhắc và hội chẩn, đặc biệt là những bệnh nhân thuộc nhóm u T3 hoặc có yếu tố nguy cơ tái phát cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng hạch nạo vét được giữa 2 nhóm tái phát (trung bình 6,78 hạch) và nhóm không tái phát (trung bình 8,28 hạch) không có sự khác biệt với $p=0,081$ (bảng 3.68 và 3.69). Tuy nhiên khi phân tích sâu hơn bằng cách chỉ tính những trường hợp ở giai đoạn sớm (giai đoạn I, II), số lượng hạch trung bình giữa hai nhóm (tái phát có trung bình 6,03 hạch với không tái phát: 8,2 hạch) có sự khác biệt với $p=0,03$ ($<0,05$) (bảng 3.76). Mặc dù giai đoạn sớm I, II là những giai đoạn chưa có di căn hạch, song việc nạo vét được càng nhiều hạch cũng góp phần làm giảm nguy cơ tái phát.

Điều trị hỗ trợ: Điều trị hỗ trợ hoá xạ trị trước hay sau mổ thường được chỉ định cho giai đoạn II và III. Với những trường hợp giai đoạn I mà có nguy cơ cao thì cần cân nhắc vấn đề điều trị hỗ trợ [206]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có những trường hợp từ giai đoạn III trở lên được điều trị hoá chất hỗ trợ. Theo bảng 3.77, nhóm tái phát có 13/18 TH giai đoạn III điều

trị hoá chất đủ liệu trình (12 đợt), nhóm không tái phát có 185/193 TH điều trị hoá chất, có sự khác biệt giữa hai nhóm hay điều trị hỗ trợ ảnh hưởng tới tái phát, $p=0,002$. Các phác đồ điều trị chính hiện nay như FOLFOX 4, 5FU-FA, FOLFOX6, FOLFIRI đã được nhiều tác giả trên thế giới cũng như ở Việt Nam đánh giá là làm giảm nguy cơ tái phát, tăng thời gian sống thêm sau mổ, cũng như có độc tính ít [30], [45].

Tóm lại, các yếu tố ảnh hưởng tới tái phát của ung thư đại trực tràng trong nghiên cứu này là: tuổi, giai đoạn bệnh, phân độ u và độ biệt hoá u, dạng phát triển u theo phân loại Bormann, u xâm nhập mạch máu và mạch bạch huyết, tỷ lệ chế nhầy của u, thang điểm Petersen (gồm xâm lấn thanh mạc, xâm lấn mạch, xâm lấn diện cắt, hoại tử thủng ra ngoài), số lượng hạch nạo vét được, điều trị hỗ trợ hoá chất. Trong các yếu tố đó, yếu tố giai đoạn bệnh và thang điểm Petersen là 2 yếu tố tiên lượng nhiều đến sự tái phát.

KẾT LUẬN

Sau khi nghiên cứu 53 bệnh nhân được điều trị phẫu thuật ung thư đại trực tràng tái phát tại Bệnh viện Việt Đức chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

1. ĐẶC ĐIỂM TÁI PHÁT

- Tuổi mắc bệnh trung bình là 56,53 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,12.
- Thời gian tái phát trung bình là 23,1 tháng, 60,9% tái phát trong 2 năm đầu, 90,6% bệnh nhân tái phát trong 3 năm đầu sau mổ. Thời gian tái phát trung bình của nhóm điều trị hỗ trợ hoá chất là 24,6 tháng, của nhóm không điều trị hỗ trợ là 21,8 tháng.
- Thời gian tái phát trung bình của từng giai đoạn: giai đoạn I: 26,9 tháng, giai đoạn II: 22,2 tháng, giai đoạn III: 24,5 tháng, giai đoạn IV: 18,4 tháng.
- Tỷ lệ tái phát sau mổ ung thư trực tràng trong số mổ lại là 58,5%, đại tràng P là 15,1%, đại tràng sigma là 16,9%, đại tràng ngang 3,8%, đại tràng trái là 5,7%.
- 13,2% không có triệu chứng, phát hiện được tổn thương nhờ khám định kỳ, 86,8% có triệu chứng lâm sàng, triệu chứng hay gặp là đau bụng (47,2%), sụt cân (16,9%), ỉa máu (11,3%), ỉa nhày mũi mủ (13,2%), đau hậu môn (13,2%), trong đó 24,5% có biến chứng do u gồm 13,2% tắc ruột, 5,7% ứ nước thận, 1,9% tắc mạch chi dưới, 3,7% tắc mật.
- Phát hiện u chủ yếu bằng chẩn đoán hình ảnh: siêu âm phát hiện được 11 trường hợp tổn thương di căn gan, XQ ngực phát hiện 2 trường hợp di căn phổi, 20 trường hợp tái phát trên khung ĐTT nhờ soi đại tràng, CLVT 64 dãy ổ bụng, toàn thân, CHT: phát hiện được u ở đại trực tràng 20 trường hợp, u di căn lách 1 trường hợp, di căn tuyến thượng thận 1 trường hợp, di căn buồng trứng 2 trường hợp, hạch ổ bụng 13 trường hợp và PET CT phát hiện được 9 trường hợp tổn thương tái phát.
- Đặc điểm tái phát có thể đơn độc khu trú, xâm lấn hoặc phối hợp di căn: 7,5% tái phát đơn độc trên khung đại tràng, 15,1% tái phát ở giường khối u, 26,4% tái phát đơn độc tại tiểu khung (gồm miệng nối trực tràng), 1,9% tái phát trên khung đại tràng xâm lấn xung quanh, 5,7% tái phát tại tiểu khung xâm lấn

xung quanh, 20,6% tái phát tại chỗ kèm di căn. Các vị trí hay di căn: gan (20,8%), phổi (3,8%), buồng trứng (3,8%).

2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UTĐTT TÁI PHÁT

- Tỷ lệ cắt được u triệt căn R0 là 71,7%, mô điều trị tạm thời giảm nhẹ 26,4%, mô thâm dò 1,9%. Tỷ lệ mô cấp cứu 13,2%, mô phiên 86,8%. Không có trường hợp nào tái biến hay tử vong sau mổ.

- Phương pháp phẫu thuật phụ thuộc vị trí u và mức độ phát triển của khối u: cắt lại đoạn đại trực tràng (40%), cắt gan (9,5%), cắt cụt trực tràng (9,4%), cắt buồng trứng (3,7%), cắt tuyến thượng thận (1,9%), cắt u thành bụng (1,9%), cắt u cả khối mở rộng (gồm cắt đoạn ruột non, lách, cơ hoành, bàng quang, niệu quản, tử cung, âm đạo, vòi trứng, mạch chậu...) (13,2%).

- Tỷ lệ biến chứng sau mổ là 15,1%, nhiễm trùng vết mổ (3,7%), viêm tụy sau mổ (3,7%), rò nước tiểu (3,7%), bán tắc ruột (1,9%), rối loạn điện giải (1,9%). Biến chứng chủ yếu gặp ở nhóm phẫu thuật cắt u triệt để (11,3%). Tỷ lệ tử vong là 0%.

- Thời gian nằm viện trung bình là 11,1 ngày.

- Thời gian sống trung bình sau mổ là 17,1 tháng. Thời gian sống sau phẫu thuật của nhóm PT triệt để (28,89 tháng) dài hơn so với nhóm PT không triệt để (10,13 tháng), $p < 0,001$.

3. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TÁI PHÁT

- Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến nguy cơ tái phát, chúng tôi thấy: tuổi ($p=0,008$), giai đoạn bệnh ($p=0,0001$), độ biệt hoá ($p=0,009$, $RR=0,44$), mức độ chế nhậy của tế bào ung thư đại trực tràng ($p=0,009$, $RR=0,39$), type mô bệnh học ($p=0,008$), đặc điểm phát triển khối u theo Bormann ($p=0,0001$, $RR=0,11$), chỉ số Petersen (gồm các dấu hiệu: *xâm lấn tĩnh mạch*, *u xâm lấn ra thanh mạc*, *xâm lấn ra diện cắt*, *khối u hoại tử thủng*, $p < 0,0001$, $RR=0,21$) là những yếu tố nguy cơ tái phát, có ý nghĩa thống kê.

- Khi phân tích đa biến còn xác định được ba yếu tố xâm lấn mạch bạch huyết ($p=0,047$), số hạch nạo vét được ($p=0,03$) và không điều trị hoá chất bổ trợ (ở giai đoạn III) ($p=0,002$) là yếu tố nguy cơ tái phát.

**CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Hoàng Minh Đức, Nguyễn Thanh Long, (2019), “Các yếu tố ảnh hưởng tới sự tái phát của ung thư đại trực tràng”, *Tạp chí Y học thực hành*, tháng 1, số 1 (1089), 28-32.
2. Hoàng Minh Đức, Nguyễn Thanh Long, (2019), “Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư đại trực tràng tái phát tại Bệnh viện Việt Đức”, *Tạp chí Y học thực hành*, số 2 (1090), 2-6.
3. Hoàng Minh Đức, Nguyễn Thành Quang, Nguyễn Thanh Long, (2019), “Đặc điểm tái phát của ung thư đại trực tràng”, *Tạp chí Y học thực hành*, số 7 (1102), 5-8.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Finlay A. M. (2019), “Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors”, *Globocan database*.
2. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A., et al (2019) “Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors”, 2019;69(1):7. *Epub* 2019 Jan 8.
3. Chawla N Butler EN, Lund J, Harlan LC, et al. (2013). Patterns of colorectal cancer care in the United States and Canada: a systematic review. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 46, 13-35.
4. Ferlay J, Soerjomataram I., et al. (2015), “*Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*”, *Int J Cancer*, 136(5), 359-86.
5. Trịnh Hồng Sơn (2007). Kết quả bước đầu phẫu thuật cắt gan do di căn gan từ ung thư đại trực tràng. *Y học thực hành*, 4, 569-570.
6. Gosdon P.H, Obrand D.I. (1997). Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma”, *Dis Colon Rectum*; 40, (1): 15-24. *Dis Colon Rectum*, 40(1), 15-24.
7. Catala M., Moreaux J. (1995). Les cancer coliques. Resultats du traitement chirurgical et pronostic cinqcent soixant-dix-neuf observations. *La presse Medical*, 8, 463-466.
8. Nguyễn Chấn Hùng, Mai Thanh Cúc, Trần Nguyên Hà (2001). Ung thư đại tràng tái phát di căn, chẩn đoán và điều trị. *Số đặc biệt chuyên đề ung bướu học*, 5, 200-207.
9. Phạm Thái Anh, Trần Hiếu Học, Nguyễn Thanh Long (2011). Nghiên cứu điều trị phẫu thuật ung th đại tràng tái phát sau mổ tại Bệnh viện Việt Đức 2005-2011. *Luận văn chuyên khoa cấp 2*.
10. Gordon A. Donaldson, John P. Welch (1987). Detection and treatment of recurrent cancer of the colon and rectum. *The American journal of surgery*, 135(4), 505-511.

11. Terzi C Fuzun M, Smen S, Unek T, et al (2004). Potentially curative resection for locoregional recurrence of colorectal cancer. *Surg Today*, 34, 907-912.
12. Sasson A., Meyers M., Sirgurdson E., (2003). Locoregional strategies for colorectal hepatic metastasis. *Clin Colorectal Cancer*, 3, 34-44.
13. Tomoki, Yamano, Shinichi Y. et al., (2018), "Evaluation of appropriate follow-up after curative surgery for patients with colorectal cancer using time to recurrence and survival after recurrence: a retrospective multicenter study", *Oncotarget*; 9(39): 25474-25490.
14. Eric P., Tamm Silvana C., Varavithya, et al (2005). Systematic approach to the analysis of cross-sectional imaging for surveillance of recurrent colorectal cancer. *European Journal of Radiology*, 53, 387-396.
15. Nguyễn Tiến Sơn (2008). Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị phẫu thuật ung thư đại trực tràng tái phát sau mổ tại Bệnh viện Việt Đức. *Luận văn thạc sỹ y học chuyên ngành ngoại khoa*.
16. Feurer I.D, Austin M.T, Holman M.D et al (2005). The impact of a laparoscopic colectomy an experience of a single academic center. *Surg Endosc*, 19, 311-315.
17. Junyang Sim Tristan D. Yan, Deborah Black, Rui Niu et al (2007). Systematic Review on Safety and Efficacy of Repeat Hepatectomy for Recurrent Liver Metastases from Colorectal carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 14(7), 2069-2077.
18. J.P.Arnaud M.Adloff, J.C.Ollier, M.Schloegel (1990). Les cancers du colon: Etude retrospective portant sur 1122 malades operes. *Ann Chir*, 127(565-571).
19. Phạm Đức Lộc, Nguyễn Danh Thanh, Phan Văn Dân (2010). Biến đổi CEA ở 30 bệnh nhân ung thư đại tràng được điều trị bằng phẫu thuật và hoá chất. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 1, 389-391.
20. Đoàn Hữu Nghị, Nguyễn Quang Thái, Khổng Thị Hồng (2000). Kháng nguyên ung thư biểu mô phổi (CEA) trong ung thư đại tràng trước và sau phẫu thuật. *Tạp chí thông tin y dược*, chuyên đề ung thư, 8, 94-98.

21. Kjetil Soriede Hartwig Korner, Pal Johan Stkeland and Jon Arne Soreide (2007). Dianostic Accuracy of Serum-Carcinoembryonic Antigen in recurrent colorectal cancer : A Receiver operating characteristic cuver analysis. *Analns of Surgycal Oncology*; 14, (2): , 14(2), 417- 423.
22. Jelle J.Visser Marinus A.Paul, Cees Mulder, Gerard J.Van Kamp, et al (1997). The use of biliary CEA measurements in the diagnosis of recurrent Colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 23, 419-423.
23. Frank H. Netter (2007). *Atlas giải phẫu người*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
24. Glenn D., Steel J.R, Robert J.M (1996). *Adenoma of the colon, rectum and anus*, Surgery of the Alimentary tract, Shackeford (4). WB Saunders, 124-139.
25. NCCN Guideline Version 2.2012 (2012). *Conlon cancer*, National Comprehensive Cancer Network, 6-93.
26. Adachi Y., Mori M., Matsushim T. et al (1994). The distribution of lymph node metastases in right-sided colon cancer. *Journal of clinical gastroenterology*, 19(3), 210-213.
27. Adachi Y., Inomata M., Miyazaki N. et al (1998). Distribution of lymph node metastasis and level of inferior mesenteric artery ligation in colorectal cancer. *Journal of clinical gastroenterology*, 26(3), 179-182.
28. Haile T. Debas; (2004), *Gastrointestinal Surgery Pathophysiology and Management*, June 2004 - Volume 21 - Issue 6 - p 580, Springer-Verlag.
29. Vũ Ngọc Bích, (2013), “*Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư đại trực tràng di căn gan*”, Luận án chuyên khoa cấp II, TP Hồ Chí Minh.
30. Nguyễn Duy Sinh, (2007), “*Xạ trị sau mổ ung thư trực tràng*”, Luận án thạc sỹ Y học, TP Hồ Chí Minh.
31. Giovanni M. Romano và cs. (Ed), (2016), “*Multimodal Treatment of Recurrent Pelvic Colorectal Cancer*”, Updates in Surgery DOI: 10.1007/978-88-470-5767-8_7, Springer-Verlag, Italia.

32. Dørum L.M., (2015), Annual Report Norwegian Cancer Registry, 15 GMG, 1–114.
33. Augestad và cs., (2018), The impact of rectal cancer tumor height on recurrence rates and metastatic location: A competing risk analysis of a national database., *Cancer Epidemiology*, 53:56-64.
34. Lewin K.J., Riddell R.H. and Weinstein W.M. (1992). *Gastrointestinal Pathology and Its Clinical Implications. Igaku-Shoin, New York.*
35. Hermanek P., Guggenmoos-Holzmam I. and Gall F.P. (1989). Prognostic factors in rectal carcinoma. *Diseases of the colon & rectum*, 32(7), 593-599.
36. Hermanek P. and Sobin L.H. (1995). *Colorectalcarcinoma*, Prognostic Factors in Cancer, Springer-Verlag, New York, 64-79.
37. Martin R., Weiser, MD (2018), *AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer*, Ann Surg. Oncol.
38. Greene F.L., Page D.L., Fleming I.D. et al (2010). *American joint committee on cancer*, AJCC cancer staging manual, Springer-Verla, New York, 435.
39. Beahrs O.H. (1998). Colorectal cancer staging as a prognostic feature. *Cancer*, 50(11), 2615-2617.
40. Compton C.C. (1999). Pathology report in colon cancer: what is prognostically important? *Digestive Diseases*, 17(2), 67-79.
41. Jass J.R., Atkin W.S., Cuzick J. et al (1986). The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology*, 10(5), 437-459.
42. Stephen B.E., Fritz A.G., Greene F.L. et al (2010). AJCC. Part III Digestive System: Colon and Rectum. *Cancer Staging Handbo*, 7th edition edn, Chapter Part III Digestive System, 173-206.
43. Kanehara T., (1997), *Japanese Classification of Colorectal Cancer*, Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum.

44. Le Voyer T.E., Sigurdson E.R., Hanlon A.L. et al (2003). Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *Journal of clinical oncology*, 21(15), 2912-2919.
45. Mai Thanh Cúc, 2007, “Hoá trị ung thư đại trực tràng tái phát di căn”, Luận án bác sỹ Chuyên khoa II – ung thư học, TP Hồ Chí Minh.
46. Nedrebo B.S., Soreide K., Nesbakken A. et al (2013). Risk factors associated with poor lymph node harvest after colon cancer surgery in a national cohort. *Colorectal Disease*, 15(6).
47. Sarli L., Bader G., Iusco D. et al (2005). Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *European Journal of Cancer*, 41(2), 272-279.
48. Prandi M., Lionetto R., Bini A. et al (2002). Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Annals of surgery*, 235(4), 458-463.
49. Kessler H. and Hohenberger W. (2013). Extended lymphadenectomy in colon cancer is crucial. *World journal of surgery*, 37(8), 1789-1798.
50. Cianchi F., Palomba A., Boddi V. et al (2002). Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World journal of surgery*, 26(3), 384-389.
51. Edge S.B., Compton C.C. and Fritz A.G. et al (2010). *Colon and Rectum*, AJCC cancer staging manual, 7th edition, Springer, 143-164.
52. Chang G.J., Rodriguez-Bigas M.A., Skibber J.M. et al (2007). Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(6), 433-441.
53. Bandle R. W. AZ Geho D. H., Clair T. and Liotta L. (2005). Physiological Mechanisms of Tumor-Cell Invasion and Migration. *Physiology*, 20, 194-200.

54. Howard L. (2005). *Risk stratification and selection of patients for adjuvant therapy in colorectal cancer*, America Society of Clinical Oncology 2005 Education Bo, Pg. 270-273.
55. Symonds D.A. and Vickery Jr A.L. (1976). Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*, 37(4), 1891-1900.
56. Anthony T., George R., Rodriguez-Bigas M. et al (1996). Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Annals of surgical oncology*, 3(4), 344-348.
57. Messerini L., Palomba A. and Zampi G. (1995). Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Diseases of the colon & rectum*, 38(11), 1189-1192.
58. Ihtiyar E., Algin C., Isiksoy S. et al (2005). Small cell carcinoma of rectum: a case report. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 11(20), 3156-3158.
59. Frizelle F.A., Hobday K.S., Batts K.P. et al (2001). Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum: A clinical and histopathologic study. *Diseases of the colon & rectum*, 44(3), 341-346.
60. Yoi K., Tanaka N., Furukawa K. et al (2008). A case of adenosquamous carcinoma of the ascending colon. *Journal of Nippon Medical School*, 75(4), 242-246.
61. Corman M.L. (1989). *Carcinoma of the colon*, Colon and Rectal Surgery, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 267-328.
62. Anagnostopoulos G., Sakorafas G.H., Kostopoulos P. et al (2005). Squamous cell carcinoma of the rectum: a case report and review of the literature. *European journal of cancer care*, 14(1), 70-74.
63. Hinoi T., Tani M., Lucas P.C. et al (2001). Loss of CDX2 expression and microsatellite instability are prominent features of large cell minimally differentiated carcinomas of the colon. *The American journal of pathology*, 159(6), 2239-2248.
64. Wick M.R., Vitsky J.L., Ritter J.H. et al (2005). Sporadic medullary

carcinoma of the colon: a clinicopathologic comparison with nonhereditary poorly differentiated enteric-type adenocarcinoma and neuroendocrine colorectal carcinoma. *American journal of clinical pathology*, 123(1), 56-65.

65. Petersen V.C., Baxter K.J., Love S.B. et al (2002). Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut*, 51(1), 65-69.
66. Griffin M.R., Bergstralh E.J., Coffey R.J. et al (1987). Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*, 60(9), 2318-2324.
67. McLeod H.L. and Murray G.I. (1999). Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *British journal of cancer*, 79(2), 191-203.
68. Chau I., Allen M.J., Cunningham D., et al (2004). A small rise in CEA is sensitive for recurrence after surgery for colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 22, 1420-1429.
69. Gold P. and Freedman S. D., (1965), Demonstration of tumor specific antigen in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med*, 121, 439-62.
70. Barillari P., Bolognese A., Chirletti P. et al (1992). Role of CEA, TPA and CA 19-9 in the early detection of localized and diffuse recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 35, 371-6.
71. Hirotooshi Kobayashi, Hidetaka Mochizuki, Takayuki Morita et al (2010). Characteristics of recurrence after curative resection for T1 colorectal cancer: Japanese multicenter study. *J Gastroenterol*, 46, 203-211.
72. Böhm B., Schwenk W., Hücke H.P. et al (1993). Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Diseases of the colon & rectum*, 36(3), 280-286.
73. Kapiteijn E., Marijnen C.A.M., Nagtegaal I.D. et al (2001). Preoperative

radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 345(9), 638-646.

74. Heald R.J. and Ryall R.D.H. (1986). Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *The Lancet*, 327(8496), 1479-1482.
75. Steele S.R., Chang G.J., Hendren S. et al (2015). Practice guideline for the surveillance of patients after curative treatment of colon and rectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 58(8), 713-725.
76. Galandiuk S., Wieand HS., Moertel CG. et al (1992). Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet*, 174, 27-32.
77. Alvaro F., Bryan R., Jean M. (2003). Follow up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer*, 3, 26.
78. Cheung H.C., Boey, Lai C.K., Wong J. (1984). A prospective evaluation of serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the management of colorectal carcinoma. *World J Surg*, 8, 279-286.
79. Riihimäki, Matias et al. (2016). "Patterns of metastasis in colon and rectal cancer." *Scientific reports* vol. 6 29765. 15.
80. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., et al., (2004), "Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer", *N Eng J Med*, 350 (23), 2335-42.
81. Cunningham D., Humblet Y., Siena S., et al., (2004), "Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer", *N Eng J Med*, 351 (4), 337-45.
82. Lopez-Kostner F., Fazio V.W., Vignali A. et al (2001). Locally recurrent rectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*, 44(2), 173-178.
83. Douillard J., Siena S., et al., (2010), "Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin

(FOLFOX 4) versus FOLFOX 4 alone as first line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study”, *J Clin Oncol*, 28 (31), 4697-705.

84. Ogunbiyi O.A., McKenna K., Birnbaum E.H. et al (1997). Aggressive surgical management of recurrent rectal cancer—is it worthwhile? *Diseases of the colon & rectum*, 40(2), 150-155.
85. Hawley P.R. Gagliardi G., Hershman M.J., Arnott S.J (1995). Prognostic factors in surgery for local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg*, 82, 1401–1405.
86. Douillard J., Siena S., et al., (2014), “Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX 4 for first line treatment of metastatic colorectal cancer”, *Ann Oncol*, 25 (7), 1346-55.
87. Morrow M. and Enker W.E. (1984). Late ovarian metastases in carcinoma of the colon and rectum. *Arch Surg*, 119, 1385–1388.
88. Koea J., Lanouette N., Paty P. et al (2000). Abdominal wall recurrence after colorectal resection for cancer. *Dis Colon Rectum* 2000, 43, 628–632.
89. Sobrero A., Maura J., Fehrenbacher L., et al., 2008, “EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer”, *J Clin Oncol*, 26 (14), 2311-2319.
90. Van Cutsem, Lakomy R., et al (2012), “Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin based regimen”, *J Clin Oncol*, 30 (28), 3499-2506.
91. Docherty J.G., McGregor J.R., Akyol A.M. et al (1995). Comparison of manually constructed and stapled anastomoses in colorectal surgery. West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group. *Annals of surgery*, 221(2), 176-184.
92. Zinner M. J., Ashley S. W. (2007). Chapter 25. Cancer of the Rectum. *Maingot's Abdominal Operations, McGraw-Hill Medical*.

93. Wiley W. Souba, Mitchell P. Fink; Gregory J. Jurkovich; (2007). *ACS Surgery: Principles & Practice*.
94. Dehni N., McFadden N., McNamara D.A. et al (2003). Oncologic results following abdominoperineal resection for adenocarcinoma of the low rectum. *Diseases of the colon & rectum*, 46(7), 867-874.
95. Park J.G., Lee M.R., Lim S.B. et al (2005). Colonic J-pouch anal anastomosis after ultralow anterior resection with upper sphincter excision for low-lying rectal cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 11(17), 2570-2573.
96. Penna C., Nordlinger B. (2002). Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am*, 82, 1075–1090.
97. Ekberg H., Tranberg K.G., Andersson R. et al (1986). Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*, 73, 727–731.
98. Ike H., Shimada H., Ohki S. et al (2002). Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow up. *Dis Colon Rectum* 2002, 45, 468–475.
99. Higashiyama M., Kodama K., Higaki N. et al (2003). Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer—the importance of prethoracotomy serum carcinoembryonic antigen as an indicator of prognosis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 51, 289–296.
100. Lehnert T., Knaebel H.P., Duck M. et al (1999). Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. *Br J Surg*, 86, 241–243.
101. Banerjee S., Kapur S., Moran B.J. (2005). The role of prophylactic oophorectomy in women undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis*, 7, 214-217.
102. Young-Fad T.M., Wolff B.G., Nivatvongs S. et al (1998). Prophylactic oophorectomy in colorectal carcinoma: preliminary results of a

randomized, prospective trial. *41*, 277-285.

103. Sielezneff I., Salle E., Antoine K. et al (1997). Simultaneous bilateral oophorectomy does not improve prognosis of postmenopausal women undergoing colorectal resection for cancer. *Dis Colon Rectum* 1997, 40, 1299–1302
104. Boyle K.M., Sagar P.M., Chalmers A.G. et al (2005). Surgery for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 48, 929–937.
105. Bouchard P., Efron J. (2010). Management of recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 17, 1343-1356.
106. Zaid M. et al (2013). Surgery for Locally Advanced Recurrent Colorectal Cancer Involving the Aortoiliac Axis: Can We Achieve R0 Resection and Long-term Survival? *Disease of the colon & rectum*, 56.6(2013), 711-716.
107. Austin K.K., Solomon M.J. (2009). Pelvic exenteration with en bloc iliac vessel resection for lateral pelvic wall involvement. *Dis Colon Rectum*, 52, 1223–1233.
108. Harji D.P., Griffiths B., McArthur D.R. et al (2013). Surgery for recurrent rectal cancer: higher and wider? *Colorectal Dis*, 15, 139-145.
109. Wilson R.J., Davies S., Yates D. et al (2010). Impaired functional capacity is associated with allcause mortality after major elective intra-abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 105, 297–303.
110. You Y.N., Habiba H., Chang G.J. et al (2011). Prognostic value of quality of life and pain in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 18, 989–996.
111. Hartley J.E., Lopez R.A., Paty P.B. et al (2003). Resection of locally recurrent colorectal cancer in the presence of distant metastases: can it be justified? *Ann Surg Oncol*, 10, 227–233.
112. Rahbari N.N., Ulrich A.B., Bruckner T. et al (2011). Surgery for locally recurrent rectal cancer in the era of total mesorectal excision: is there still

a chance for cure? *Ann Surg Oncol*, 253, 522–553.

113. Moore H.G., Shoup M., Riedel E. et al (2004). Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability. *Dis Colon Rectum*, 47, 1599–1606.
114. Trịnh Hồng Sơn, Phạm Văn Bình, Cao Độc Lập, Đỗ Đức Vân, 1999, “Chẩn đoán và điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày tái phát”, *Y học thực hành*, 5, 8-10
115. Melton G.B., Paty P.B., Boland P.J. et al (2006). Sacral resection for recurrent rectal cancer: analysis of morbidity and treatment results. *Dis Colon Rectum*, 49, 1099–1107.
116. Ferenschild F.T., Vermaas M., Verhoef C. et al (2009). Abdominosacral resection for locally advanced and recurrent rectal cancer. *Br J Surg*, 96, 1341–1347.
117. Romano G., Belli G., Rotondano G. (1995). Colorectal cancer–Diagnosis of recurrence Gastrointest. *Endosc Clin N Am*, 5, 831–841.
118. Balteskard L, Hansen MH, Dørum LM et al (2009). Norwegian Colorectal Cancer Group. Locally recurrent rectal cancer in Norway. *Br J Surg* 96, 1176-1182.
119. Nielsen M.B., Rasmussen P., Keller J. et al (2012). Preliminary experience with external hemipelvectomy for locally advanced and recurrent pelvic carcinoma. *Colorectal Disease*, 14(2), 152-156.
120. Apffelstaedt J.P., Driscoll D.L., Spellman J.E. et al (1996). Complications and outcome of external hemipelvectomy in the management of pelvic tumors. *Annals of surgical oncology*, 3(3), 304-309.
121. Senchenkov A., Moran S.L., Petty P.M. et al (2008). Predictors of complications and outcomes of external hemipelvectomy wounds: account of 160 consecutive cases. *Annals of surgical oncology*, 15(1), 355-363.
122. Wirbel R.J., Schulte M., Maier B. et al (2000). Chondrosarcoma of the

pelvis: oncologic and functional outcome. *Sarcoma*, 4(4), 161-168.

123. Kyo-Young Song, Seung-Man Park, et al. (2008), "The role of surgery in the treatment of recurrent gastric cancer", 2008, *The American Journal of Surgery*, 196, 19-22.
124. Nguyễn Hàm Hội (2009), "*Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư dạ dày được mổ lại tại Bệnh viện Việt Đức 2000-2007*", Luận văn tốt nghiệp nội trú, Đại học Y Hà nội.
125. Song T.K., Harris E.J., Raghavan S. et al (2009). Major blood vessel reconstruction during sarcoma surgery. *Archives of Surgery*, 144(9), 817-822.
126. Wanebo H.J., Marcove R.C. (1981). Abdominal sacral resection of locally recurrent rectal cancer. *Annals of surgery*, 194(4), 458-471.
127. Moriya Y., Akasu T., Fujita S. et al (2004). Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. *Diseases of the colon & rectum*, 47(12), 2047-2054 (discussion 2053-2054).
128. Milne T., Solomon M.J., Lee P. et al (2013). Assessing the impact of a sacral resection on morbidity and survival after extended radical surgery for locally recurrent rectal cancer. *Annals of surgery*, 258(6), 1007-1013.
129. Phạm Văn Trung (2000). "*Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật điều trị tắc ruột do ung thư đại tràng tại Bệnh viện Việt Đức*", Luận văn thạc sỹ y học chuyên ngành phẫu thuật đại cương.
130. Steele R. Camilleri-Brennan J. (2001). The prognostic impact of the time interval to recurrence for the mortality in recurrent colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 27, 349-353.
131. Sugarbaker, Bethesda P.H., Maryland, Cochrane (1986). The management of recurrent colorectal cancer. *Int J Colorect Dis*, 1, 133-151.
132. O'Connell M.J. Beart R.W. (1983). Postoperative follow-up of patients with carcinoma of the colon. *Mayo Clin Proc*, 58, 361-363.
133. Alexander Doolas Steven D. Bines, Lee Jenkins, Keith Millikan et al (1996).

Survival after repeat hepatic resection for recurrent colorectal hepatic metastases. *Surgery October*, 120(4), 591-596.

134. Leitch E.F., Chakrabarti M., Crozier J.E.M. et al (2007). Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *British journal of cancer*, 97(9), 1266-1270.
135. Stephen B.E., Fritz A.G., Greene F.L. et al (2010). AJCC. Part III Digestive System: Colon and Rectum. *Cancer Staging Handbo, Seventh edition edn, Chapter Part III Digestive System*, 173-206.
136. George J., Chang Miguel A., Rodriguez-Bigas John M. et al (2007). Lymph Node Evaluation and Survival After Curative Resection of Colon Cancer: Systematic Review. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 99(6), 433-441.
137. Vaccaro CA., Im V., Rossi GL. (2009). Lymph node ratio as prognosis factor for cõn cancer treated by colorectal surgeons *Dis Colon Rectum*, 52, 1244-1250.
138. Steele SR Chen SL, Eberhardt J (2011). Lymph node ratio as a quality and prognostic indicator in stage III colon cancer. *Ann Surg*, 253, 82-87.
139. Samaha G Kelly N, Duff G (2013). An appraisal of lymph node ratio in colon and rectal cancer: not one size fits all. *Int J Colorectal Dis*, 28, 1377-1384.
140. Micu C Micu B, Leucuta DC, et al (2013). The role and prognostic impact of lymph node ratio on stage III colorectal cancer. *Clujul Medical*, 86(3), 245-249.
141. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB (2002). Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut*, 51(1), 65-9.
142. Phạm Như Hiệp, Hồ Hữu Thiện and Phạm Anh Vũ và cộng sự (2013). Phẫu thuật nội soi một lỗ điều trị ung thư đại tràng tại Bệnh viện Trung ương Huế. *Tạp chí Ung thư học Việt nam*, 1, 226-232.
143. Arnett and Backwell, Cancer du colon. *Cancer digestifs*, 112.

144. Guillo P, Quirke P, Thorpe H et al (2005). Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicenter, randomized controlled trial. *Lancet*, 365, 1718–1726.
145. Kuhrv E, Veldkamp R, Hop WC et al (2005). Colon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group? (COLOR). Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol*, 6(7), 477-484.
146. T.Wiggers, R.A.Damhuis, J.C.Wereldsma (1997). Association between age and local recurrence of rectal cancer: results from a retrospective study of 902 patients. *Int J Colorectal Dis* 12(4), 235-9.
147. Tô Quang Huy Nguyễn Đại Bình, Bùi Diệu (2010). Đánh giá thời gian sống thêm sau điều trị ung thư đại trực tràng DUKES A - B - C tại Khoa ngoại Tam Hiệp Bệnh viện K. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 1, 367-372.
148. Phan Văn Trung Nguyễn Cường Thịnh, Đoàn Thành Công (2010). Nhận xét qua 70 trường hợp cắt đại tràng trái nội soi điều trị ung thư đại tràng. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 1(2010), 347-350.
149. Martling A Palmer G, Cedermark B, Holm T (2007). A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 14, 447–454.
150. Oliveira J, Glimelius B (2009). Rectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 20, 54-56.
151. Guidelines for the management of colorectal cancer 3rd edition (2015). Available at: <http://acpgbi.mixed.co.uk/content/uploads/2007-CC-Management-Guidelines>. Accessed February 26.
152. Mangu PB, Meyerhardt JA, Flynn PJ et al (2013). Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivor of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 31, 4465–4470.
153. Byrne CM, Heriot AG, Lee P et al (2008). Extended radical resection:

the choice for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 51, 284–291.

154. Joyce MR, Hogan NM (2012). Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Int J Surg Oncol*
155. Ian G. Finlay Peter S. Chong (2007). Surgical options in the management of advanced and recurrent colorectal cancer. *Surgical Oncology*, 16, 25-31.
156. Phạm Hoàng Hà (2002). "*Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư biểu mô tuyến đại tràng tại Bệnh viện Việt Đức từ 1992 đến 1997*", Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú.
157. Junji Machi et al (1991). Accuracy of intraoperative ultrasonography in diagnosing liver metastasis from colorectal cancer: Evaluation with postoperative follow-up results. *Junji Machi và cs*, 14(4), 551-556.
158. Gheonea DI Cârțană ET, Săftoiu A.2016;22: (2016). Advances in endoscopic ultrasound imaging of colorectal diseases. *World J Gastroenterol*, 22, 1756–1766.
159. Kim JW, Heo SH, Shin SS, et al (2014). Multimodal imaging evaluation in staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol* (20), 4244–4255.
160. Glas AS, Bipat S, Slors FJ, Zwinderman AH, et al (2004). Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*, 232, 773–783.
161. Zalcborg JR, Lutz MP, Glynne-Jones R, et al (2016). Second St. Gallen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer. *Eur J Cancer*, 63, 11-24.
162. Chen S, Li L, Wang K, Huang J, et al (2015). Diagnostic Value of Endorectal Ultrasound in Preoperative Assessment of Lymph Node

Involvement in Colorectal Cancer: a Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16, 3485–3491.

163. Choi H, Kaur H, You YN, Rauch GM, et al (2012). MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations. *Radiographics*, 32, 389–409.
164. Gersak MM, Badea R, Dudea SM, et al (2015). Characterization and staging of rectal tumors: endoscopic ultrasound versus MRI / CT. Pictorial essay. *Med Ultrason*, 17, 241 – 247.
165. Donovan I, Waldron R (1987). Clinical follow up and treatment of locally recurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 30(428-430).
166. Engelen SM, Lahaye MJ, Nelemans PJ (2005). Imaging for predicting the risk factors—the circumferential resection margin and nodal disease—of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 26, 259-68.
167. Bechtold ML, Puli SR, Reddy JB, et al (2010). Can endoscopic ultrasound predict early rectal cancers that can be resected endoscopically? A metaanalysis and systematic review. *Dig Dis Sci*, 1221-9.
168. Ayuso-Colella JR, Fernandez-Esparrach G, Sendino O, et al (2011). EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study. *Gastrointest Endosc* 74, 347-54.
169. Wiersema MJ, Harewood GC, Nelson H, et al (2002). A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 123:24-32.
170. Benson AB, Desch CE, Somerfield MR et al (2005). Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 23, 8512–8519.
171. ESMO Guidelines, Task Force (2005). ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer. *Ann Oncol*, 16, 16–17.
172. ESMO Guidelines, Task Force (2005). ESMO minimum clinical

recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*, 16, 20–21.

173. ESMO Guidelines, Task Force (2005). ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of rectal cancer. *Ann Oncol*, 16, 20–21.
174. Hany TF, Selzner M, Wildbrett P et al (2004). Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? . *Ann Surg*, 240, 1027-1034.
175. Haegele KF, Stueckle CA, Jendreck M et al (2005). Improvements in detection of rectal cancer recurrence by multiplanar reconstruction. *Radiologe*, 45, 930-935.
176. Holm T, Blomqvist L, Goranson H et al (1996). MR imaging, CT and CEA scintigraphy in diagnosis of local recurrence of rectal cancer, *Acta Radiol*, 37, 779–784.
177. Drury AE, Brown G, Cunningham D, Husband JE (2003). CT detection of hydronephrosis in resected colorectal cancer: a predictor of recurrent disease. *Clin Radiol*, 58, 137–142.
178. Laitinen SO, Mäkelä JT, Kairaluoma MI (1995). Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg*, 130, 1062–1067.
179. Mulder NH, Bleeker WA, Hermans J et al (2001). Value and cost of follow-up after adjuvant treatment of patients with Dukes' C colonic cancer. *Br J Surg*, 88, 101-106.
180. Perera R, Primrose JN, Gray A et al (2014). FACS Trial Investigators. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 311, 263–270.
181. Sakamoto S, Nakamoto Y, ada T et al (2007). Clinical value of manual fusion of PET and CT images in patients with suspected recurrent colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 188, 257–267.
182. Nicholson AA, Titu LV, Hartley JE et al (2006). Routine follow-up by

magnetic resonance imaging does not improve detection of resectable local recurrences from colorectal cancer. *Ann Surg*, 243, 348–352.

183. Rutten IJ, Maas M, Nelemans PJ et al (2011). What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis: imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38, 1560–1571.
184. Francis DL, Arulampalam TH, Visvikis D et al (2004). FDG-PET for the pre-operative evaluation of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 30(3), 286-291.
185. Hermanek P., Wittekind C., Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol*. 1994;10:12–20.
186. Langenhoff BS, Ruers TJ, Neeleman N et al (2002). Value of positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 20(2), 388-395.
187. Dehdashti F, Strasberg SM, Siegel BA et al (2001). Survival of patients evaluated by FDG- PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Ann Surg*, 233(3), 293-299.
188. Spratt JS Jr, Polk HC Jr (1971). Recurrent colorectal carcinoma: detection, treatment and other considerations. *Surgery* 69(9).
189. Shindo K (1974). Recurrence of carcinoma of the large intestine. A statistical review. *Am J Proctol*, 25(80).
190. Ekelund C, Berge I, et al (1973). Carcinoma of the colon and rectum in defined population. An epidemiological clinical and postmortem investigation of colorectal carcinoma and coexisting benign polyps in malmo. Sweden, *Acta Chir Scand*.
191. Terz JJ, Buser JW, et al (1950). Carcinoma of the large bowel. Analysis of clinical features in 478 cases, including 88 five year survivors. *Cancer digestifs*, 3(214).
192. Nguyễn Xuân Hùng (2001). Kết quả điều trị ung thư đại tràng tại Bệnh viện Việt Đức trong 5 năm (1994-1998). *Kỹ yếu công trình nghiên cứu khoa*

học, Bộ y tế - Bệnh viện hữu nghị Việt Đức, Tập II, Hà Nội, 166-171.

193. Dżiki A. (1999). Prognostic factors in rectal cancer, Department of surgery. *Klinická onkologie*, Zvláštní číslo, Lodz, Poland, 33-36.
194. Guo BC, Li J, Sun LR, et al (2014). TNM staging of colorectal cancer should be reconsidered by T stage weighting. *World J Gastroenterol* 20(17), 5104-12.
195. Elias D, Giovanni M, Monges G, et al (1995). Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de carcinomes hépato-cellulaires. In *Cancers digestifs: cancer de l'oesophage, carcinome hépato-cellulaire, cancer du côlon*, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (ed) Paris: Arnette Blackwell. Standards, Options et Recommandations, 2, 39-83.
196. C.di-Gregorio R.Fante, L.Losi, L.Roncucci, M.Ponz-de-Leon (1996). Clinico-pathological correlation and prognostic significance of nuclear p53 protein in colorectal cancer. Colorectal Cancer Study Group of the University and Health Care District of Modena. *Ital J Gastroenterol*, 28(4), 205-10.
197. Byrd DR, Stephen BE, Compton CC, et al (2010). Part III Digestive system: Colon and Rectum. In Anonymous AJCC Cancer Staging Manual 2010 7th edition. New York, Springer, 173-206.
198. P.B.Paty D.Blumberg, A.I.Picon, J.G.Guillem, et al (1998). Stage I rectal cancer: identification of high-risk patients. *J Am Coll Surg* 5, 574-9.
199. Harris J, Russell AH, Rosenberg PJ, et al (2000). Anal sphincter conservation for patients with adenocarcinoma of the distal rectum: long-term results of radiation therapy oncology group protocol 89-02 *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 46, 313-22.
200. E.Leo S.Andreola, F.Belli, R.Bufalino, et al (1996). manual dissection of adenocarcinoma of the lower third of the rectum specimens for detection of lymph node metastases smaller than 5 mm. *Cancer digestifs*,

77(4), 607-12.

201. H.Mochizuki H.Ueno (1997). Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today*, 27(7), 617-22.
202. R.Beart J.Emslie, M.Mohiuddin, G.Marks (1998). Use of rectal cancer position as a prognostic indicator. *Am Surg*, 64(10), 958-61.
203. Se B. L., Min A. E., Sun A. K., et al (2012). Clinicopathologic factors affecting recurrence after curative surgery for stage I colorectal cancer. *J Korrean Soc Clooproctol*, 28(1), 49-55.
204. A. Toth D. Gorog, J. Weltner: (1997). Prognosis of untreated liver metastasis from rectal cancer. *Acta Chir Hung*, 36(1-4), 106-7.
205. Y.Panis M.Pocard, B.Malassagne, J.Nemeth, et al (1998). Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum*, 41(7), 839-45.
206. T.Kato T.Takahashi, S.Kodaira, Y.Koyama, et al (1996). prognostic factors of colorectal cancer. Results of multivariate analysis of curative resection cases with or without adjuvant chemotherapy. *Am J Clin Oncol*, 19(4), 408-15.
207. Visser O, Bakx R, Josso J et al (2008). Management of recurrent rectal cancer: a population based study in greater Amsterdam. *World J Gastroenterol*, 14, 6018–6023.
208. Elli M, Taschieri AM, Vignatti GA, et al (2003). Repeated liver resection for recurrent metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*, 50, 472–474.
209. Văn Tần và cs Nguyễn Đăng Phán (2001). Ung thư đại trực tràng : dịch tễ học, định bệnh và kết quả phẫu thuật. *Số đặc biệt chuyên đề ung bướu học*, 5, 189-199.
210. Heilweil M, Pilipshen SJ, Quan SH, et al (1984). Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer digestifs*, 53, 1354–1362.

211. Hughes ES McDermott FT, Pihl E, Johnson WR, Price AB (1985). Local recurrence after potentially curative resection for rectal cancer in a series of 1008 patients. *Br J Surg*, 72, 34–37.
212. Miller RC Haddock MG, Nelson H, et al (2011). Combined modality therapy including intraoperative electron irradiation for locally recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79, 143–150.
213. Rider WD, Cummings BJ, Harwood AR, et al (1983). Radical external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum*, 26, 30–36.
214. Gelber RD, Danjoux CE, Catton GE, et al (1985). Combination chemoradiotherapy for residual, recurrent or inoperable carcinoma of the rectum: e.C.o.G. study (est3276). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 11, 765–771.
215. Eiter H, Rhomberg W, Hergan K, et al (1994). Inoperable recurrent rectal cancer: results of a prospective trial with radiation therapy and razoxane. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 30, 419–425.
216. Minsky BD, Cohen AM (1990). Aggressive surgical management of locally advanced primary and recurrent rectal cancer. Current status and future directions. *Dis Colon Rectum*, 33, 432–438.
217. Donaldson GA, Welch JP (1979). the clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg*, 189, 496–502.
218. Gosens MJ, Dresen RC, Martijn H et al (2008). Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 15, 1937–1947
219. Ghouti L, Pereira P, Blanche J (2013). Surgical treatment of extraluminal pelvic recurrence from rectal cancer: Oncological management and resection techniques. *J Visc Surg* 150, 97–107.
220. Verhoef C, Alberda WJ, Nuyttens JJ et al (2014). Outcome in patients with resectable locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with and without previous neoadjuvant radiotherapy for the

primary rectal tumor. *Ann Surg Oncol* 21, 520–526.

221. Stotland P, Wells BJ, Ko MA et al (2007). Results of an aggressive approach to resection of locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 14, 390–395.
222. Bolanis I, Germanos S, Saedon M et al (2010). Control of presacral venous bleeding during rectal surgery. *Am J Surg*, 200, 33–35.
223. Zhang W, Lou Z, Meng RG et al (2013). Massive presacral bleeding during rectal surgery: From anatomy to clinical practice. *World J Gastroenterol*, 19, 4039–4044.
224. Bodegom ME, Rakic S Van der Vurst TJ (2004). Tamponade of presacral hemorrhage with hemostatic sponges fixed to the sacrum with endoscopic helical tackers: report of two cases. *Dis Colon Rectum*, 47, 1550–1553.
225. Chen F, Chen Y, Xie P et al (2009). Combined oxidized cellulose and cyanoacrylate glue in the management of severe presacral bleeding. *Surg Today*, 39, 1016–1017.
226. Shi WJ, Wang QY, Zhao YR et al (1985). New concepts in severe presacral hemorrhage during proctectomy. *Arch Surg*, 120, 1013–1020.
227. Tortorelli AP, Pacelli F, Rosa F et al (2010). Locally recurrent rectal cancer: prognostic factors and long-term outcomes of multimodal therapy. *Ann Surg Oncol*, 17, 152–162.
228. Borzomati D, Caricato M, Ausania F et al (2006). Prognostic factors after surgery for locally recurrent rectal cancer: an overview. *Eur J Surg Oncol* 32, 126–132.
229. Hahnloser D., Nelson H., Gunderson L.L. et al (2003). Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Annals of surgery*, 237(4), 502–508.
230. Sekine T, Hashiguchi Y, Sakamoto H et al (1999). Intraoperative irradiation after surgery for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 42, 886–893.

231. Park W, Bae SH, Choi DH et al (2011). Palliative radiotherapy in patients with a symptomatic pelvic mass of metastatic colorectal cancer. *Radiat Oncol*, 6(52).
232. Ali SM, Bhangu A, Cunningham D et al (2013). Comparison of long-term survival outcome of operative vs nonoperative management of recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis*, 15, 156–163.
233. Gunderson LL, Willett CG (2004). Palliative treatment of rectal cancer: is radiotherapy alone a good option? . *J Gastrointest Surg*, 8, 277-279.
234. Martijn H, Lybeert MLM, DeNeve W et al (1992). Radiotherapy for locoregional relapses of rectal carcinoma after initial radical surgery: definite but limited influence of relapse free survival and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 24, 241–246.
235. Smith JG, Guiney MJ, Worotniuk V et al (1997). Radiotherapy treatment for isolated locoregional recurrence of rectosigmoid cancer following definitive surgery: Peter MacCullum Cancer Institute experience, 1981–1990. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 38, 1019–1025.
236. Cromwell JW, Garcia-Aguilar J, Marra C et al (2001). Treatment of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 44, 1743–1748.
237. Karanlik H Asoglu O, Muslumanoglu M et al (2007). Prognostic and predictive factors after surgical treatment for locally recurrent rectal cancer: a single institute experience. *Eur J Surg Oncol* 33, 1199-1206.
238. Ishizawa T, Yamada K, Niwa K et al (2001). Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg*, 88, 988–993.
239. Hirai T, Kanemitsu Y, Komori K et al (2010). Prediction of residual disease or distant metastasis after resection of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 53, 779–789.
240. Ferenschild FT, Vermaas M, Nuyttens JJ et al (2005). Preoperative radiotherapy improves outcome in recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 48, 918–928.

241. Landmann RG, Weiser MR, Wong WD et al (2005). Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum*, 48, 1169–1175.
242. Lamont JP, Kakuda JT, Chu DZ et al (2003). The role of pelvic exenteration in the management of recurrent rectal cancer. *Am J Surg*, 186, 660–664.
243. Gonsalves S, Sagar PM, Heath RM et al (2009). Composite abdominosacral resection for recurrent rectal cancer. *Br J Surg*, 96, 191–196.
244. Mulder NH, Reerink O, Botke G et al (2004). Treatment of locally recurrent rectal cancer, results and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol*, 30, 954–958.
245. Giacco G, Bedrosian I, Pederson L et al (2006). Outcome after curative resection for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 49, 175–182.
246. Koda K, Saito N, Takiguchi N et al (2003). Curative surgery for local pelvic recurrence of rectal cancer. *Dig Surg*, 20, 192–199.
247. Guillem JG, Shoup M, Alektiar KM et al (2002). Predictors of survival in recurrent rectal cancer after resection and intraoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 45, 585–592.
248. Thomas R. Fleming Richard M. Goldberg, Catherine M. Tangen, Charler G. Moertel (1998). Surgery for recurrent colorectal cancer: Strategies for Identifying Resectable Recurrence and Success Rates after Resection. *Annals of Internal Medicine*, 1, 27-35.
249. Santiago C.A. Hellinger (2006). Reoperation for recurrent colorectal cancer. Clinics in colon and rectal surgery. *Reoperative Surgery*, 19(4), 228-236.
250. Libutti SK, Saltz LB, Willett CG et al (2014). Cancer of the colon: principles and practice of oncology, 10th edition, Lippincott Williams &

Wilkins, Philadelphia, 1167-1229.

251. Goh V, Halligan S, Bartram CI., (2004) Local radiological staging of rectal cancer. *Clin Radiol*; 59:215–226.
252. Martin R., Weiser, MD (2018), *AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer*, Ann Surg. Oncol.
253. Dienstmann R, Vilar E, Tabernero J., (2011), "Molecular predictors of response to chemotherapy in colorectal cancer.", *Cancer J*, Mar-Apr 2011; **17**(6): 114-126.
254. Papageorgis P, Cheng K, Ozturk S, et al (2011), "Inactivation promotes malignancy and drug resistance of colon cancer", *Cancer Res*, 2011 Feb; **71**(3): 998-1008.
255. Dozois EJ, Privitera A, Holubar SD et al (2011) "High sacrectomy for locally recurrent rectal cancer: can long-term survival be achieved?" *J Surg Oncol* 103:105–109.