

UNG THƯ ĐẠI TRÀNG

PGS.TS. Phạm Hùng Cường

ThS.BSCK I. Đoàn Văn Lân

MỤC TIÊU

1. Nêu được các biểu hiện lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán UT đại tràng.
2. Xếp giai đoạn chính xác bệnh nhân UT đại tràng sau khi mổ.
3. Nêu được bệnh sử tự nhiên của UT đại tràng.
4. Lý giải được các nguyên tắc điều trị của UT đại tràng.
5. Tư vấn được cho bệnh nhân biết về theo dõi sau điều trị, cách phòng ngừa và phát hiện sớm UT đại tràng.

NỘI DUNG BÀI GIẢNG

1. DỊCH TỄ HỌC

Ung thư (UT) đại tràng là từ thường dùng để chỉ carcinom tuyến đại tràng, vì khoảng 98% các bướu ác tính của đại tràng là carcinom tuyến. UT đại-trực tràng là một trong những loại UT phổ biến nhất trên thế giới, nhưng tỉ lệ mắc bệnh đang có xu hướng giảm dần tại các nước đã phát triển.

Tại Hoa Kỳ, UT đại-trực tràng là nguyên nhân gây tử vong hàng thứ hai do UT, tần suất đứng hàng thứ ba cả hai giới (sau UT phổi, vú và tiền liệt tuyến). Hàng năm, có gần 1 triệu ca mới mắc được chẩn đoán trên toàn thế giới, chiếm khoảng 9-10% tổng các loại UT. Tần suất mắc bệnh cao nhất ở các nước thuộc Châu Âu, Hoa Kỳ, Australia và New Zealand. So với các khu vực có tần suất mắc bệnh thấp nhất, các khu vực này có tần suất mắc bệnh cao gấp 10 lần.

Tại Hoa Kỳ, kể từ khi tần suất và tử suất đạt đỉnh từ năm 1985, cả tần suất và tử suất đều có xu hướng giảm đáng kể. Điều này được cho là nhờ vào sự phát triển của chương trình tầm soát, loại bỏ các tổn thương tiền UT và sự sử dụng rộng rãi của aspirin và các tác nhân kháng viêm không steroid.

Nguy cơ mắc bệnh trọn đời là 5% và 3% bệnh nhân xảy ra trước 40 tuổi.

Theo Globocan năm 2018, UT đại-trực tràng là ung thư thường gặp hàng thứ năm tại Việt Nam với 14.733 ca mới. Theo kết quả ghi nhận UT quần thể tại TPHCM năm 2016, UT đại-trực tràng là UT thường gặp đứng hàng thứ ba ở nam và thứ tư ở nữ với xuất độ chuẩn theo tuổi lần lượt là 26,4 và 14,7/100.000 dân.

2. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Có nhiều yếu tố tác động để làm biến đổi từ niêm mạc đại trực tràng bình thường thành UT. Được chia làm hai nhóm yếu tố: di truyền và môi trường.

2.1. Pôlyp

Sự hình thành UT là một tiến trình gồm nhiều giai đoạn: tăng sản niêm mạc, hình thành u tuyến, phát triển, dị san, chuyển dạng ác tính và UT xâm lấn. Sự kích hoạt gen sinh ung, ức chế gen đè nén bướu, khiếm khuyết enzym sửa chữa bất cẩn, mất đoạn nhiễm sắc thể đều tham gia vào quá trình này. Chuỗi những sự thay đổi phân tử trong tiến trình hình thành UT được hiểu rõ và mô tả một cách tóm tắt qua nhiều công trình nghiên cứu.

Các dạng pôlyp: về mô học pôlyp được phân thành 2 dạng khác nhau: pôlyp tân sinh và pôlyp không tân sinh

+ Pôlyp không tân sinh: là các pôlyp không có tiềm năng hóa ác, bao gồm: pôlyp tăng sản, pôlyp dạng nhầy tại chỗ, mô thừa lạc chỗ (hamartoma, hay giả pôlyp), tăng sinh mô lympho, pôlyp dạng viêm

+ Pôlyp tân sinh (pôlyp u tuyến): là các pôlyp có tiềm năng hóa ác, được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) phân thành: u tuyến ống, u tuyến ống-nhánh và u tuyến nhánh phụ thuộc vào sự hiện diện và thể tích của thành phần nhánh trong pôlyp. Các pôlyp có kích thước >1cm, có thành phần dị sản có grad mô học cao, có thành phần mô nhánh là chính có nguy cơ hóa ác cao. Cắt pôlyp qua ngã nội soi và theo dõi cẩn thận có thể làm giảm nguy cơ UT đại-trực tràng đến 90% so với các đối tượng không được kiểm soát.

Xuất độ của các dạng pôlyp: 70% trường hợp được cắt pôlyp là u tuyến, trong số đó 75-85% là u tuyến ống (có rất ít hoặc không có thành phần nhánh), 10-25% là u tuyến ống-nhánh (<75% thành phần nhánh) và <5% là u tuyến nhánh (>75% thành phần nhánh). Có khoảng 40-50% các trường hợp sẽ có hiện diện nhiều pôlyp tại thời điểm phát hiện.

Pôlyp dị sản bao gồm độ mô học thấp và cao: khoảng 6% các pôlyp u tuyến có dị sản với độ mô học cao và 5% có ung thư tại chỗ vào thời điểm chẩn đoán.

Tiềm năng hóa ác của các u tuyến có liên quan với kích thước của pôlyp, sự hiện diện và mức độ dị sản của thành phần nhánh trong pôlyp và tuổi của bệnh nhân. Các pôlyp nhỏ (<1cm) không có liên quan đến tần suất và nguy cơ hình thành ung thư đại trực tràng, tuy nhiên các pôlyp >1cm làm tăng nguy cơ UT đại trực tràng 2,5 - 4 lần và 5-7 lần đối với các bệnh nhân có nhiều pôlyp. Các nghiên cứu cho thấy, đối với các pôlyp có kích thước >1 cm, nếu không được điều trị tỷ lệ hóa ác lần lượt là 2,5 % sau 5 năm, 8% sau 10 năm và 24% sau 20 năm. Thời gian để tiến trình hóa ác phụ thuộc vào mức độ nặng của dị sản trung bình là 3,5 năm đối với dị sản nặng và 11,5 năm đối với các trường hợp dị sản trung bình.

Kiểm soát pôlyp: bởi vì mối liên quan giữa ung thư và pôlyp, các bằng chứng cũng cho thấy việc loại bỏ các pôlyp cũng ngăn ngừa được UT cho nên các pôlyp khi được phát hiện nên được cắt bỏ và việc phát hiện các pôlyp mới sau đó nên được thực hiện bằng nội soi. Các phương tiện dùng để tầm soát pôlyp bao gồm:

+ Nội soi toàn bộ đại-trực tràng bằng ống soi mềm: các nghiên cứu chỉ ra độ chính xác của nội soi đại-trực tràng là 94% so với bơm barit là 67%. Bên cạnh đó, khi

thực hiện nội soi đại trực-tràng việc cắt polyp qua nội soi cũng được thực hiện nhằm giúp cho việc chẩn đoán và điều trị.

+ Nội soi đại tràng ảo bằng chụp cắt lớp vi tính làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu, với phần mềm chuyên biệt và các chuyên gia về hình ảnh giúp cải thiện các thiếu sót. Tuy nhiên trước khi thực hiện nội soi đại tràng ảo bệnh nhân cần được chuẩn bị ruột cẩn thận và nếu phát hiện polyp thì cũng phải soi đại-trực tràng tiếp sau.

+Xét nghiệm tìm ADN trong phân: nhằm phát hiện các gen bất thường trong quá trình chuyển dạng ung thư của niêm mạc đại-trực tràng. Ngày nay điều kiện kinh tế phát triển và các nghiên cứu đang được tiến hành nhằm cải thiện vai trò của xét nghiệm này.

2.2. Chế độ ăn

Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy rằng chế độ ăn “Tây hóa” đặc trưng bởi: nhiều chất béo, giàu năng lượng và ít chất xơ (rau củ quả, ngũ cốc) làm tăng nguy cơ UT đại-trực tràng.

Một vài nghiên cứu cũng cho thấy rằng việc bổ sung canxi, vitamin D và sử dụng aspirin thường xuyên làm giảm nguy cơ UT đại-trực tràng.

Việc tăng sử dụng vitamin A,C, E và beta caroten không làm giảm nguy cơ UT đại-trực tràng.

2.3. Các bệnh lý viêm ruột

+ Viêm loét đại tràng là một nguy cơ rất rõ ràng đối với UT đại-trực tràng. Khoảng 1% các bệnh nhân UT đại-trực tràng có tiền sử bị viêm loét đại tràng. Nguy cơ phát triển thành UT trên các bệnh nhân này khác nhau tùy theo tuổi khởi phát bệnh và có liên quan trực tiếp với thời gian bệnh. Nguy cơ tích lũy lần lượt là 2% sau 10 năm, 8% sau 20 năm và 18% sau 30 năm. Các bệnh nhân UT đại-trực tràng có liên quan với bệnh viêm loét đại tràng có tiên lượng tương tự như các bệnh nhân khác

Các bệnh nhân viêm loét đại tràng được khuyến cáo thực hiện nội soi toàn bộ khung đại tràng hàng năm hoặc mỗi 2 năm. Và có thể cân nhắc việc cắt toàn bộ khung đại tràng nếu bệnh nhân có thời gian bệnh tiến triển > 8 năm. Chiến lược này dựa trên sự hiện diện của các tổn thương dị sản được phát hiện trước khi phát triển thành UT xâm lấn. Một phân tích gộp cho thấy rằng việc cắt đại tràng nên được thực hiện khi phát hiện các tổn thương dị sản

+ Bệnh Crohn làm tăng nguy cơ UT đại-trực tràng lên 1,5 - 2 lần.

2.4. Yếu tố di truyền

Khoảng 5% bệnh nhân UT đại-trực tràng có nguồn gốc di truyền, nhưng có thể hơn 30% có yếu tố di truyền.

2.4.1. Tiền sử gia đình

Tiền sử gia đình có thể liên quan đến các bất thường về di truyền, hoặc do cùng chia sẻ các yếu tố môi trường hoặc kết hợp cả hai. Nếu một người có người thân cấp độ một (cha mẹ, anh em, con ruột) bị UT đại-trực tràng ở tuổi <50, nguy cơ bị UT đại-trực tràng của người đó cao hơn bình thường 2 lần, và còn cao hơn nữa nếu ở tuổi <45. Nguy cơ bị UT đại-trực tràng cao hơn bình thường 3-4 lần nếu có hai người thân cấp độ một bị UT đại-trực tràng.

2.4.2. Các hội chứng di truyền

Các hội chứng di truyền có liên quan đến UT đại-trực tràng, theo thứ tự thường gặp, bao gồm:

Hội chứng UT đại-trực tràng di truyền không phải đa polyp, hay còn gọi là hội chứng Lynch. 70% các bệnh nhân có hội chứng này sẽ bị UT đại-trực tràng và 40% số này sẽ bị UT đại-trực tràng trước 40 tuổi.

UT đại-trực tràng có thể xuất hiện sớm ở các bệnh nhân có các hội chứng đa polyp dạng bướu tuyến: đa polyp dạng bướu tuyến gia đình (FAP), đa polyp liên quan đến đoc-sura enzim polymerase (PPAP), đa polyp liên quan đến gen MutYH (MAP), đa polyp liên quan đến gen NATH1 (NAP).

+ FAP là hội chứng di truyền có liên quan đến UT đại-trực tràng thường gặp thứ hai sau hội chứng Lynch, 100% bệnh nhân sẽ bị UT đại-trực tràng, với trung vị tuổi bị UT đại-trực tràng là 39 tuổi. Số polyp ghi nhận khi nội soi đại tràng thường là 100-1000 polyp ngay từ khi <20 tuổi.

+ PPAP thường có <100 polyp và phần lớn bị UT đại-trực tràng trước 40 tuổi.

+ MAP và NAP thường có 10-50 polyp ở tuổi 40. Các bệnh nhân MAP có nguy cơ bị UT đại-trực tràng cao hơn bình thường 28 lần.

2.5. Hút thuốc

Hút thuốc trong 20 năm gây tăng nguy cơ bị u tuyến (adenoma) 2-3 lần. Ước chừng có 5.000-7.000 trường hợp tử vong do UT đại-trực tràng tại Hoa Kỳ có nguyên nhân do hút thuốc.

3. BỆNH HỌC VÀ BỆNH SỰ TỰ NHIÊN

UT đại tràng hầu hết là carcinom tuyến (90-95%), xuất phát từ biểu mô tuyến của niêm mạc đại tràng. Các UT khác của đại tràng có thể gặp:

+ Carcinom tuyến nhày: có >50% chất nhày ở ngoại bào, thường gặp ở người trẻ, có tiên lượng xấu.

+ Carcinom tế bào nhẵn: một biến thể không thường gặp của carcinom tuyến nhày, chiếm khoảng 1% carcinom tuyến đại-trực tràng.

Di căn hạch vùng xảy ra 40-70% các trường hợp ở thời điểm phẫu thuật, xâm lấn mạch máu và mạch lymphô xảy ra khoảng 60% trường hợp. Di căn xa thường đến các cơ

quan: gan, khoang phúc mạc, phổi; ít hơn có thể di căn buồng trứng, thượng thận, xương. Di căn xa đến não hiếm gặp, thường xảy ra muộn.

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Triệu chứng và bệnh cảnh lâm sàng

Triệu chứng cơ năng trên từng bệnh nhân tùy thuộc vào vị trí và kích thước của bướu. Bướu đại tràng phải thường không có triệu chứng, nhưng khi có triệu chứng thì bệnh thường nặng; các triệu chứng có thể xuất hiện là đau bụng, xuất huyết tiêu hóa, thiếu máu (gây yếu, mệt mỏi, sụt cân), và hiếm hơn là có thể gây tắc ruột. Bướu đại tràng trái thường gây thay đổi thói quen đại tràng, xuất huyết, đau, giảm kích thước phân và tắc ruột. Các triệu chứng di căn xa (gan, phổi, ...)

Triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, sụt cân, thiếu máu thiếu sắt.

Có thể sờ được khối u (lõn nhón, cứng, di động, không đau), đau khu trú.

Biểu hiện di căn: hạch trên đòn, báng bụng, gan to, vàng da.

4.2. Các phương tiện chẩn đoán

Khi lâm sàng có dấu hiệu nghi ngờ UT đại tràng, các xét nghiệm sau đây cần được thực hiện:

Nội soi đại tràng bằng ống mềm: cho biết được vị trí của sang thương, sinh thiết để có kết quả giải phẫu bệnh và phát hiện được các tổn thương UT đi kèm (3% các trường hợp) hoặc các polyp. Trong trường hợp không thể thực hiện được nội soi toàn bộ khung đại tràng (do bướu lớn làm bít lồng, sau khi phẫu thuật việc nội soi nên được thực hiện lại sau 6 tháng).

Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác:

- Đánh giá bướu:

Đánh giá mức độ xâm lấn UT đại tràng trước mổ thường khó, chẩn đoán bằng CT bụng có độ nhạy thấp (50%). Do đó việc đánh giá giai đoạn bướu sau mổ là cần thiết: mức độ xâm lấn của bướu qua thành ruột, các cơ quan lân cận, hạch, tình trạng di căn gan.

- Đánh giá hạch:

Dựa vào kích thước >8 mm, hình tròn, bờ không đều, không đồng nhất.

Siêu âm bụng khó đánh giá được hạch.

CT bụng có độ nhạy 55% và độ đặc hiệu 74%.

PET không được khuyến cáo thực hiện thường quy.

- Chẩn đoán di căn xa:

Khám LS: phát hiện các di căn xa (báng bụng, gan to, hạch trên đòn, ...).

Siêu âm bụng giúp đánh giá gan và tình trạng di căn ổ bụng.

CT bụng (độ nhạy 75-87%): đánh giá di căn gan, các biến chứng, có độ nhạy thấp trong đánh giá giao rắc ở bụng.

MRI bụng giúp đánh giá di căn gan, tương đương CT bụng.

CT ngực không được khuyến cáo thực hiện thường quy,

PET không khuyến cáo thực hiện thường quy.

Xạ hình xương, MRI não: chỉ thực hiện khi có triệu chứng.

Dấu ấn UT CEA:

Hiện diện trong nhiều bệnh ác tính và lành tính khác nên ít có giá trị chẩn đoán, chủ yếu để theo dõi, phát hiện tái phát.

Giá trị bình thường: 2,5-5 ng/ml.

CEA trước mô tăng cao là yếu tố tiên lượng xấu.

- Chẩn đoán bản chất sinh học bướu:

Đây là các yếu tố mới có thể ảnh hưởng đến các quyết định điều trị, như tình trạng bất ổn định vi vế tinh (MSI: microsatellite instability) hay sửa chữa bắt cặp (MMR: mismatch repair), mất đoạn nhiễm sắc thể 18, đột biến gen K-RAS, TP 53, EGFR, BRAF, DCC, biểu hiện gen Thymidilate synthase.

-Chẩn đoán sau phẫu thuật

UT đại tràng thường được xếp giai đoạn sau khi mô bụng thăm dò và xét nghiệm bệnh phẩm phẫu thuật. Các yếu tố cần được ghi nhận khi đánh giá giải phẫu bệnh: độ mô học; độ sâu xâm lấn bướu (T); số hạch đánh giá và số hạch bị di căn (N); đánh giá sự hiện diện của di căn xa đến các cơ quan khác, đến phúc mạc, thành bụng, hoặc hạch không thuộc hạch vùng (M); bờ điện cắt gần xa, chu vi quanh bướu và mạc treo; xâm lấn mạch bạch huyết; xâm lấn quanh thần kinh (PNJ); và lồng đọng mô bướu ngoài hạch. Các tiền tố "p" và "yp" được sử dụng trong giai đoạn TNM lần lượt biểu thị "giai đoạn theo kết quả giải phẫu bệnh" và "giai đoạn bệnh sau khi điều trị hỗ trợ và phẫu thuật".

5. XẾP GIAI ĐOẠN VÀ CÁC YẾU TỐ TIỀN LƯỢNG

5.1. Xếp giai đoạn

Xếp giai đoạn trong UT đại tràng dựa trên hệ thống TNM.

Trong phân loại TNM phiên bản thứ 8, năm 2017, T1 là khối u xâm lấn tới lớp dưới niêm; T2 khối u xâm nhập qua khói lớp dưới niêm đến lớp cơ; T3: khối u xâm nhập qua lớp cơ; T4a xâm lấn trực tiếp đến bề mặt của phúc mạc tặng; T4b khối u xâm lấn trực tiếp các cơ quan hay cấu trúc lân cận.

Thành phần T của giai đoạn ung thư đại tràng rất quan trọng trong tiên lượng, bởi vì các phân tích đã chỉ ra rằng bệnh nhân có khối u T4, N0 có tỷ lệ sống thấp hơn so với những người có khối u T1-2, N1-2. Hơn nữa, trong một phân tích 109.953 bệnh nhân

bị ung thư đại tràng xâm lấn có trong cơ sở dữ liệu ung thư đại tràng SEER từ năm 1992 đến 2004, tỷ lệ sống 5 năm tương đối (nghĩa là tỷ lệ sống 5 năm được điều chỉnh theo tỷ lệ mắc bệnh theo tuổi) cao hơn đáng kể (79,6 %) ở bệnh nhân có khối u T4a có di căn hạch so với bệnh nhân có khối u T4b nhưng không di căn hạch (58,4%).

Phân loại di căn hạch vùng gồm: N1a (1 hạch di căn); N1b (2-3 hạch di căn); N2a (4-6 hạch di căn); N2b (≥ 7 hạch di căn). Bướu gieo rác lớp dưới thanh mạc, mạc treo hoặc mô quanh đại tràng không phải phúc mạc, không kèm di căn hạch vùng (như nốt vẹt tinh) được xếp vào N1c. Trong mỗi giai đoạn T, tỷ lệ sống tương quan nghịch với giai đoạn N (N0, N1a, N1b, N1c, N2a, và N2b).

M1a là di căn xa chỉ giới hạn ở một vị trí hoặc cơ quan (gồm cả di căn hạch không phải hạch vùng). M1b là di căn xa từ 2 cơ quan hoặc vị trí nhưng không di căn hạch vùng phúc mạc. Theo phiên bản TNM thứ 8, M1c là ung thư di căn phúc mạc có hoặc không có di căn theo đường máu đến các cơ quan nội tạng. Bệnh nhân di căn phúc mạc có tỷ lệ sống không tiến triển (PFS) và tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS) ngắn hơn so với những bệnh nhân không di căn phúc mạc.

Bảng 1: Xếp giai đoạn UT đại tràng theo UICC 2017 (phiên bản 8) và tiên lượng.

Giai đoạn	T	N	M	Sống còn 5 năm
Giai đoạn 0	Tis	N0	M0	100%
Giai đoạn I	T1-2	N0	M0	92%
Giai đoạn IIA	T3	N0	M0	87%
Giai đoạn IIB	T4a	N0	M0	61%
Giai đoạn IIC	T4b	N0	M0	
Giai đoạn IIIA	T1	N2a	M0	83%
	T1-2	N1	M0	
Giai đoạn IIIB	T1-2	N2b	M0	72%
	T2-3	N2a	M0	
	T3-4a	N1	M0	
Giai đoạn IIIC	T3	N2b	M0	54%
	T4a	N2	M0	
	T4b	N1-2	M0	
Giai đoạn IVA	T bất kỳ	N bất kỳ	M1a	11%
Giai đoạn IVB	T bất kỳ	N bất kỳ	M1b	
Giai đoạn IVC	T bất kỳ	N bất kỳ	M1c	

5.2. Các yếu tố tiên lượng

Bảng 2: Các yếu tố tiên lượng sống còn trong UT đại tràng.

Yếu tố tiên lượng	Yếu tố bướu	Yếu tố bệnh nhân	Yếu tố môi trường
Thiết yếu	Phân loại T Phân loại N Phân loại M	Tuổi	Chương trình tầm soát
Phụ trợ thêm	Xâm lấn mạch máu, mạch lymphô Xâm lấn quanh thân kinh Grad mô học Thung ruột KRAS, MSI, BRAF	Chủng tộc	Tình trạng kinh tế xã hội
Mới và hứa hẹn trong tương lai	Sinh học phân tử bướu		

Trong các yếu tố sinh học giúp tiên lượng thì đột biến KRAS là yếu tố quan trọng nhất. Các yếu tố khác, có thể là: tình trạng mất ổn định vi vê tinh cao (MSI-H) hoặc kiểm khuyết sửa chữa bất cặp (dMMR), đột biến BRAF.

Trừ MSI có giá trị trong điều trị hỗ trợ và KRAS, BRAF trong giai đoạn muộn; không đầu án sinh học nào giúp quyết định điều trị.

Các bệnh nhân giai đoạn I và II với MSI-H hoặc dMMR có tiên lượng tốt hơn MSI-L hoặc MMS.

6. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

Điều trị tận gốc UT đại tràng bao gồm cắt đoạn ruột và các hạch lymphô đi kèm. UT đại tràng có xu hướng tái phát trong khoang phúc mạc và di căn xa chủ yếu đến gan.

Khoảng 75% bệnh nhân UT đại tràng có thể cắt bỏ được bướu và hạch, nhưng 30-40% các bệnh nhân các bệnh nhân đó sẽ bị tái phát tại chỗ hoặc di căn xa. Do vậy phải cần điều trị hỗ trợ sau mỗi các bệnh nhân có nguy cơ cao. Một số các bệnh nhân tái phát di căn có thể điều trị bằng phẫu thuật, nhưng đa số phải cần điều trị toàn thân để kiểm soát bệnh, giảm triệu chứng và kéo dài sống còn. Chọn lựa điều trị toàn thân các bệnh nhân UT đại tràng di căn cần phải cá thể hóa; các nhóm thuốc thường dùng là 5-FU, oxaliplatin, irinotecan hoặc các thuốc nhắm trúng đích. Từ 20 đến 30% bệnh nhân có

đi cẩn xa khi được chẩn đoán, nhưng một số ít các bệnh nhân này vẫn có khả năng điều trị khỏi.

6.1. Các bệnh nhân có thể phẫu thuật

- Giai đoạn I-III: Cắt bỏ bướu nguyên phát và hạch mạc treo. Hóa trị sau mô các bệnh nhân giai đoạn III.
- Giai đoạn IV: + Cắt bỏ bướu nguyên phát và hạch mạc treo, có thể cắt cả di căn xa nếu có thể.
 - + Hóa trị tiền phẫu.
 - + Hóa trị, có thể kèm thuốc nhắm trúng đích (bevacizumab hoặc cetuximab).

6.2. Các bệnh nhân không thể phẫu thuật

Giai đoạn I-IV: + Đặt stent (nếu cần).

- + Hóa trị, có thể kèm thuốc nhắm trúng đích (bevacizumab hoặc cetuximab).

7. ĐIỀU TRỊ

Phẫu thuật giữ vai trò quan trọng giúp điều trị khỏi UT đại tràng. Phẫu trị nên bao gồm cắt đoạn ruột và các hạch lymphô đi kèm. Hóa trị sau mô nên được xem xét tùy theo giai đoạn bệnh. Vì vậy việc đánh giá cẩn thận giai đoạn bệnh bởi nhóm các bác sĩ da chuyên khoa là rất cần thiết trong việc xác định chiến lược điều trị.

Khi bướu ở giai đoạn tiến xa không thể cắt được hoặc đã di căn xa, điều trị toàn thân nên được dùng trước tiên, lúc này phẫu thuật chỉ giới hạn trong việc điều trị triệu chứng các khối u gây tắc nghẽn hoặc chảy máu. Phẫu thuật không triệt để không giúp bệnh nhân sống còn lâu hơn mà có thể còn làm giảm chất lượng sống của bệnh nhân và giảm cả sự chấp nhận điều trị toàn thân.

7.1. Phẫu trị

Là mô thức điều trị chính yếu với mục tiêu là cắt toàn bộ bướu và hạch mạc treo thành một khối. Có chỉ định cho tất cả các giai đoạn (kể cả di căn nốt đơn độc ở gan hoặc phổi).

7.1.1. Đối với tổn thương polyp ác tính

Tổn thương polyp được xem là ác tính khi tế bào ung thư xâm lấn tới lớp dưới niêm mạc (pT1). Ngược lại, nếu tổn thương polyp chưa xâm lấn lớp dưới niêm thì được xem là carcinom tại chỗ (pTis), và xem như không có khả năng di căn hạch vùng trong trường hợp này. Nên đánh dấu vị trí polyp khi nội soi đại tràng hoặc trong vòng 2 tuần sau khi cắt polyp nếu phẫu thuật viên thấy việc này là cần thiết.

Trước khi quyết định cắt đoạn đại tràng đối với trường hợp đã cắt polyp tuyến hoặc u tuyến qua nội soi, cần đánh giá lại giải phẫu bệnh và trao đổi với kế hoạch điều trị

với bệnh nhân. Trong trường hợp giải phẫu bệnh sau cắt pôlyp là UT xâm lấn, nếu khối pôlyp đã được cắt bỏ hoàn toàn và có những yếu tố tiên lượng tốt (grad 1, 2; không xâm lấn mạch lymphô hoặc mạch máu, diện cắt âm tính) thì không cần phẫu thuật thêm mà chỉ theo dõi. Tuy nhiên có thể lựa chọn cắt đoạn đại tràng trong trường hợp pôlyp không cuồng do ghi nhận tỉ lệ tái phát, tử vong và di căn theo đường máu nhiều hơn so với pôlyp có cuồng (nhiều khả năng liên quan đến không đảm bảo diện cắt khi cắt pôlyp qua nội soi)

Nếu không cắt được pôlyp thành khối thì không thể đánh giá được diện cắt, vì vậy nếu mô bệnh học không thuận lợi (grad 3,4; xâm lấn mạch lymphô hoặc mạch máu, diện cắt dương tính) sẽ có chỉ định mở cắt đoạn đại tràng kèm nạo hạch.

Tất cả bệnh nhân có tổn thương pôlyp ác tính đã được cắt bỏ nên được nội soi lại toàn bộ khung đại tràng để loại trừ có tổn thương pôlyp đồng thời, và sau đó nên được nội soi theo dõi phù hợp.

7.1.2. Đối với UT đại tràng xâm lấn chưa di căn

Phương pháp phẫu thuật được lựa chọn trong trường hợp cắt được là cắt đoạn đại tràng kèm nạo hạch vùng nguyên khối. Các hạch khác như hạch tại gốc bó mạch mạc treo tràng trên, hoặc hạch ổ bụng khác nghỉ ngơi cần được cắt bỏ nếu có thể. Nếu UT xâm lấn các cơ quan lân cận (ruột non, dạ dày, gan, lách,...), thì phẫu thuật cần cắt bỏ đại tràng, hạch mạc treo và cơ quan xâm lấn thành một khối. Việc phẫu thuật hoàn toàn mới được xem là khỏi bệnh, nếu còn hạch di căn sau mổ thì được xem là phẫu thuật không hoàn toàn (R2).

Các phẫu thuật thường thực hiện là: cắt đại tràng phải, cắt đại tràng ngang, cắt đại tràng trái hoặc cắt đại tràng sigma.

Cuộc mổ nên bắt đầu bằng việc thám sát toàn bộ ổ bụng, đặc biệt là: gan, buồng trứng, mạc nối lớn, mạc treo ruột, bì mặt phúc mạc,... để tìm xem UT đã di căn đến các cơ quan trên hay chưa. Sau đó mới đánh giá đến tình trạng khối bướu (độ xâm lấn sâu, dính cơ quan lân cận,...) và hạch vùng. Phát xuất từ một nghiên cứu thực hiện năm 1954 ghi nhận ung thư đại-trực tràng hiếm khi lan tràn theo chiều dọc của ruột quá khối bướu 4cm, do vậy tiêu chuẩn cắt đoạn ruột mang bướu phải cách bướu cù về hai đầu gần và xa tối thiểu là 5cm. Tuy nhiên điều quan trọng trong mổ UT đại tràng không phải là lấn mức cắt ruột mà là cắt rộng mạc treo ruột để lấy được những hạch lymphô nằm dọc theo các mạch máu chi phối đoạn ruột mang bướu. Kỹ thuật cắt UT đại tràng còn đòi hỏi phải bóc tách chính xác các lớp giải phẫu học để không phá vỡ các lớp cân bao học đại tràng và mạc treo đại tràng để tránh khả năng tái phát tại chỗ do bo sót các mô bị tế bào ung thư xâm lấn. Nhóm nghiên cứu UT đại-trực tràng của Đức đã thực hiện một khảo sát tiền cứu lớn và đi đến kết luận: kỹ thuật mổ là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát cũng như thời gian bệnh nhân sống thêm sau mổ.

Mức độ cắt đại tràng và vị trí khâu nối ruột được xác định dựa trên hệ thống máu nuôi đại tràng. Phẫu thuật cắt đại tràng phải dùng để điều trị các khối bướu ở manh

tràng và đại tràng lên sẽ gồm việc cắt cột tại gốc các mạch máu hòi-đại tràng và đại tràng phải, sau đó khâu nối hòi tràng với phần giữa của đại tràng ngang. Các khối bướu ở đại tràng góc gan nên được làm phẫu thuật cắt đại tràng phải mở rộng (cắt cột các mạch máu hòi - đại tràng, đại tràng phải và đại tràng giữa), sau đó khâu nối hòi tràng với phần cuối của đại tràng ngang. Để xử lý các khối bướu ở đại tràng ngang và đại tràng góc lách lại có nhiều lựa chọn khác nhau. Mặc dù đã có phẫu thuật cắt đoạn đại tràng ngang (cắt cột mạch máu đại tràng giữa) thường dùng để cắt UT đại tràng ngang nhưng các phẫu thuật viên vẫn không yên tâm vì lo miệng nối ruột bị eague và máu nuôi không đủ. Do vậy các phẫu thuật như cắt gần toàn bộ đại tràng (cắt cột các mạch máu hòi - đại tràng, đại tràng phải, đại tràng giữa và đại tràng trái) hoặc cắt đại tràng phải mở rộng đã được đề xuất thay thế. Đối với bướu ở đại tràng góc lách, các phẫu thuật được dùng có thể là: cắt gần toàn bộ đại tràng hoặc cắt đại tràng trái mở rộng (cắt cột động mạch mạc treo tràng dưới). Các bướu ở đại tràng xuồng hoặc đại tràng sigma được điều trị bằng phẫu thuật cắt đại tràng trái và khâu nối đại tràng ngang với trực tràng. Việc cắt đại tràng dựa vào mạch máu nuôi đại tràng đảm bảo vừa có được một diện cắt an toàn về mặt UT lẫn một miệng nối có máu nuôi tốt.

Phẫu thuật nội soi cắt đại tràng hiện là một lựa chọn có thể thay thế mổ mở.

7.1.3. Đối với UT đại tràng di căn

Khoảng 50-60% bệnh nhân được chẩn đoán UT đại tràng sẽ tiến triển di căn, và 80-90% những bệnh nhân này sẽ có di căn gan không cắt được. Khối di căn thường xuất hiện sau khi điều trị UT đại tràng (metachronous), với gan là vị trí thường gặp nhất. Tuy nhiên khoảng 20-34% UT đại tràng phát hiện đồng thời (synchronous) với di căn gan. Vài bằng chứng chỉ ra rằng UT đại tràng kèm di căn gan đồng thời thể hiện bệnh lan tràn và tiên lượng xấu hơn so với ung thư đại tràng có di căn gan xuất hiện sau.

Nhiều nghiên cứu cho thấy phẫu thuật có khả năng điều trị triệt để đối với không ít bệnh nhân ung thư đại trực tràng có di căn gan, với sống còn không bệnh 5 năm gần 20% và thời gian sống còn toàn bộ khoảng 38%. Hơn nữa, đối với những bệnh nhân di căn gan đơn ô, tỉ lệ sống còn toàn bộ có thể đạt tới 71% sau cắt gan. Chính vì vậy việc xem xét chỉ định phẫu thuật ở nhóm BN UT đại tràng di căn gan là vô cùng cần thiết.

UT đại tràng đôi khi cũng di căn phổi, và phần lớn khuyến cáo điều trị trong trường hợp di căn phổi cũng tương tự như trong trường hợp di căn gan. Một ghi nhận trong 378 bệnh nhân được cắt khối di căn phổi, tỉ lệ không tái phát trong 3 năm đạt 28%, sống còn toàn bộ 3 năm đạt 78%.

Việc cắt khối u đại tràng và di căn gan có thể thực hiện trong cùng cuộc mổ hoặc trong hai cuộc mổ riêng biệt. Thông thường nếu tiến hành hai cuộc mổ riêng biệt thì phẫu thuật cắt khối u đại tràng sẽ được thực hiện trước và sau đó sẽ phẫu thuật cắt di căn gan. Tuy nhiên hiện nay việc cắt bỏ u gan trước u đại tràng sau đó hoá trị hỗ trợ đã được chấp nhận. Ngoài ra, hoá trị tận hỗ trợ sau đó cắt di căn gan rồi tối迟到 cắt u đại tràng có thể có lợi ở vài bệnh nhân mặc dù chưa được chứng minh qua nhiều nghiên cứu.

Ở những bệnh nhân di căn phúc mạc, phẫu thuật giảm nhẹ như cắt đoạn đại tràng, nối tắt hoặc làm HMNT được xem xét khi có tình trạng tắc ruột hoặc có nguy cơ tắc ruột trong tương lai, sau đó sẽ điều trị toàn thân.

Đối với những bệnh nhân ung thư đại tràng có khối di căn không cắt được và không có triệu chứng tắc ruột do u thì hiếm khi được chỉ định phẫu thuật làm sạch, khi đó điều trị toàn thân là lựa chọn đầu tiên.

7.2. Điều trị toàn thân

7.2.1. Hóa trị hỗ trợ UT đại tràng

- Mục tiêu điều trị:

Giảm tỷ lệ di căn và tăng thời gian sống còn sau mổ.

- Hóa trị hỗ trợ UT đại tràng giai đoạn II.

Lợi ích chưa thật sự rõ ràng. Phác đồ hóa trị có 5FU giúp cải thiện sống còn 5 năm ≤ 5%.

Nên hóa trị hỗ trợ cho những trường hợp nguy cơ cao: bướu T4, vỡ bướu, xâm lấn mạch máu hoặc mạch lymphô, bướu biệt hóa kém, không đánh giá đủ số hạch vùng (12 hạch), ...

Phác đồ hóa trị tối ưu: còn bàn cãi

- + Nguy cơ thấp: không hóa trị.
- + Nguy cơ cao: FOLFOX4 hoặc XELOX hoặc Capecitabine hoặc 5FU-LV.
- Hóa trị hỗ trợ cho UT đại tràng giai đoạn III.

Thời điểm hóa trị hỗ trợ: thường bắt đầu sau khi bình phục sau phẫu thuật, không có sự nhất trí về thời gian tối ưu để bắt đầu hóa trị, các nghiên cứu thường bắt đầu sau 5-8 tuần (tối đa 12 tuần).

- Các phác đồ hóa trị hỗ trợ UT đại tràng:

FOLFOX, oxaliplatin + capecitabine và capecitabine là các chọn lựa điều trị chuẩn.

Lợi ích của các phác đồ hai thuốc có oxiplatin không thấy rõ ở các bệnh nhân >70 tuổi hoặc bệnh nhân giai đoạn II, do vậy nên dùng đơn trị với fluoropyrimidines các bệnh nhân này.

Các bệnh nhân UT đại tràng giai đoạn III lớn tuổi (>70) nếu có đủ sức khỏe vẫn nên điều trị hỗ trợ.

7.2.2. Điều trị toàn thân UT đại tràng giai đoạn tiến triển-di căn

Điều trị UT đại tràng di căn chủ yếu là điều trị toàn thân. Di căn xa thường xuất hiện trong vòng 3 năm từ khi chẩn đoán, với trung vị sống còn <10%. Điều trị toàn thân giúp: kiểm soát bệnh, giảm triệu chứng và kéo dài thời gian sống còn. Hóa trị và gần

đây kết hợp với các thuốc nhắm trúng đích đã làm tăng trung vị sống còn của các bệnh nhân UT đại tràng di căn lên gần 24 tháng.

Vài vị trí di căn dường như ít đáp ứng với điều trị toàn thân, như di căn xương hoặc buồng trứng.

- Phác đồ với fluoropyrimidines làm nền là trụ cột chính cho hóa trị toàn thân trong điều trị UT đại tràng di căn với sự khởi đầu của 5-FU từ những năm 1960 và tiếp theo là capecitabine vào cuối những năm 1990.

Trong thập niên vừa qua, sự xuất hiện của irinotecan và oxaliplatin đã giúp cải thiện một cách có ý nghĩa hiệu quả điều trị bước một và bước hai đối với UTDTT di căn.

Các thuốc nhắm trúng đích thường kết hợp với các phác đồ hóa trị có fluoropyrimidines, irinotecan và oxaliplatin là bevacizumab hoặc cetuximab, tùy thuộc vào tình trạng đột biến KRAS của bướu.

- Các phối hợp thuốc oxaliplatin hoặc irinotecan với FU/LV cho kết quả sống còn tốt hơn các điều trị đơn chất. Không có dữ liệu nào cho thấy FOLFOX, FOLFIRI hoặc FOLFOXIRI là tốt hơn hẳn trong điều trị bước một. Tuy nhiên, 5-FU nếu truyền liên tục thì tốt hơn bơm trực tiếp, phác đồ IFL thường không được khuyên dùng. FOLFOX thường gây giảm bạch cầu và bệnh lý thần kinh ngoại biên, trong khi FOLFIRI thường gây rụng tóc và các độc tính trên đường tiêu hoá. Capecitabine có thể thay thế 5-FU trong các phối hợp thuốc với oxaliplatin. Capecitabin và irinotecan cũng có độc tính trên đường tiêu hoá nên thường không dùng phối hợp với nhau.

FOLFOX hoặc FOLFIRI thường được dùng phối hợp với bevacizumab trong điều trị bước một tại Hoa Kỳ. Ở các bệnh nhân không có đột biến RAS điều trị với kháng VEGF (như bevacizumab) và hóa trị cho kết quả không khác biệt đáng kể với kháng EGFR (như cetuximab) và hóa trị.

Nếu dùng các phác đồ có oxaliplatin (như FOLFOX) thì oxaliplatin nên ngưng ngay (hoặc thậm chí trước) khi có cá độc tính thần kinh. Nên xem xét chuyển qua hóa trị duy trì (maintenance chemotherapy) với 5-FU/LV (hoặc capecitabine) và bevacizumab cho đến khi bệnh tiến triển. Tuỳ theo tình trạng đột biến RAS/RAF mà chuyển qua dùng kháng EGFR hoặc tiếp tục bevacizumab với phái hợp hóa trị khác.

Đối với các bệnh nhân cần bứu giảm kích thước nhanh như trong các trường hợp di căn gan có thể cắt gan, có thể dùng phác đồ FOLFOXIRI kết hợp với bevacizumab hoặc không; hoặc phác đồ hai thuốc với kháng EGFR (nếu không có đột biến RAS).

Các bệnh nhân lớn tuổi (>70) và có tổng trạng ECOG 2 vẫn có thể chịu được các phác đồ thuốc điều trị toàn thân như các bệnh nhân trẻ.

8. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Lịch theo dõi mỗi 6 tháng trong 3 năm đầu, và mỗi năm cho đến 5 năm nhằm phát hiện sớm các tái phát tại chỗ hoặc di căn gan hoặc phổi.

Nội dung theo dõi bao gồm khám lâm sàng, đánh giá các đặc tính (như đặc tính thận kinh sau điều trị oxaliplatin), chụp CT ngực và bụng, thử CEA huyết thanh.

Soi đại tràng trong vòng 6 tháng sau mổ nếu trước khi mổ không thể khảo sát được toàn bộ khung đại tràng, do bướu gây tắc nghẽn; tùy theo kết quả soi mà chỉ định thời gian cần phải soi khung đại tràng tiếp theo.

2. TẦM SOÁT PHÁT HIỆN SỚM

UT đại-trực tràng là UT có thể tầm soát phát hiện sớm hiệu quả. Các chương trình tầm soát UT đại-trực tràng của Hoa Kỳ và các nước Âu châu đã chứng minh rõ. Có thể đọc thêm về nội dung này trong bài Tầm soát UT ở phần Đại cương của Tập bài giảng này.

TÓM TẮT BÀI

UT đại-trực tràng hiện là loại UT đường tiêu hóa thường gặp nhất thế giới cũng như tại Việt Nam. Chẩn đoán sớm và mô triệt để là các yếu tố chính giúp điều trị khỏi UT đại tràng. Hóa trị hỗ trợ sau mổ giúp làm tăng tỉ lệ điều trị khỏi các bệnh nhân UT đại tràng giai đoạn III và một số các bệnh nhân giai đoạn II nguy cơ cao. Các bệnh nhân UT đại tràng tiến triển tại vùng hoặc di căn xa điều trị bằng các hóa chất mới và các thuốc nhắm trúng đích có thể có trung vị sống còn được gần 24 tháng. UT đại tràng có thể phát hiện sớm được, mô hình tầm soát UT đại-trực tràng của Hoa Kỳ và các nước Âu châu là thí dụ minh chứng.

Số liệu khảo sát trên 213 bệnh nhân UT đại tràng điều trị tại Bệnh viện Ung Bứorú TP.HCM từ năm 1995 đến 2000:

- Tỉ lệ nam/nữ = 1,03.
- Tuổi trung bình: 50.
- Vị trí bướu: manh tràng và đại tràng lên 51 ca, đại tràng góc gan 27ca, đại tràng ngang 14 ca, đại tràng góc lách 13 ca, đại tràng xuống 24 ca, đại tràng sigma 82 ca (38%).
- Giải phẫu bệnh thường gặp là carcinôm tuyến grad 2 (55%).
- Giai đoạn lâm sàng: giai đoạn I 12 ca, giai đoạn II 86 ca, giai đoạn III 49 ca (23%) và giai đoạn IV 62 ca (29%).
- 72% bệnh nhân có thể mổ cắt đại tràng được.
- Tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm ước tính là 56%.

TỪ KHÓA

UT đại tràng, carcinôm tuyến, bệnh sứ tự nhiên, ...

CÂU HỎI TỰ LUÔNG GIÁ