

UNG THƯ TRỰC TRÀNG

PGS.TS. Phạm Hùng Cường
ThS.BSCK II. Vương Nhất Phương

MỤC TIÊU

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

NỘI DUNG BÀI GIẢNG

1. MỞ ĐẦU

Ung thư (UT) trực tràng là từ thường dùng để chỉ carcinom tuyến trực tràng, vì khoảng 98% các bướu ác tính của trực tràng là carcinom tuyến. UT trực tràng và UT đại tràng thường được nghiên cứu và trình bày như một thực thể là UT đại-trực tràng.

Từ đại-trực tràng dùng để chỉ một cấu trúc giải phẫu liên tục (không có ranh giới) từ van hòi-manh tràng tới hậu môn. Tuy nhiên trực tràng và đại tràng có vị trí giải phẫu, chức năng sinh lý khác nhau. Có thể vì thế, UT trực tràng và UT đại tràng cũng có nhiều khác biệt về triệu chứng, bệnh sử tự nhiên, điều trị và cả về cách tái phát sau mổ. Gần đây các nghiên cứu về sinh học phân tử đã cho thấy có sự khác biệt đáng kể giữa UT trực tràng và UT đại tràng. Do vậy hiện nay có xu hướng xem UT trực tràng như là một thực thể bệnh lý riêng so với UT đại tràng.

Trực tràng được xác định là phần ruột già cách rìa hậu môn 15 cm, thường chia làm ba phần theo các Hướng dẫn điều trị:

- Trực tràng thấp: cách rìa hậu môn <5 cm.
- Trực tràng giữa: cách rìa hậu môn 5-10 cm.
- Trực tràng cao: cách rìa hậu môn >10 cm.

2. DỊCH TỄ HỌC VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Tần xuất UT trực tràng mới mỗi năm tại Âu châu là 125.000, chiếm 35% UT đại-trực tràng mới. Trung vị tuổi lúc chẩn đoán là 70.

Các yếu tố nguy cơ UT trực tràng cũng tương tự UT đại tràng, tuy nhiên có vài khác biệt: năng vận động, duy trì khối cơ thể (BMI) thấp không giúp giảm nguy cơ UT trực tràng; uống aspirin không giúp phòng ngừa UT trực tràng. Hội chứng UT đại-trực tràng di truyền không phải đa polyp, hay còn gọi là hội chứng Lynch ít gặp ở bệnh nhân UT trực tràng hơn.

3. BỆNH HỌC VÀ BỆNH SỬ TỰ NHIÊN

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

- + Carcinom nhạy: có >50% chất nhạy ở ngoại bào, thường gặp ở người trẻ, có tiền lượng xấu.
- + Carcinom tế bào nhẫn: một biến thể không thường gặp của carcinom tuyến nhạy, 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. UT trực tràng thường có nguy cơ tái phát tại chỗ nhiều gấp 3 lần so với UT đại tràng do đặc điểm về vị trí giải phẫu của trực tràng (nằm trong khung chậu) nên khó cắt đủ rộng như UT đại tràng và do không có thanh mạc bao phủ ở 2/3 dưới trực tràng. Ngoài ra do dẫn lưu mạch máu và mạch bạch huyết của trực tràng về tĩnh mạch chủ dưới nên tỷ lệ di căn xa ở phổi do UT trực tràng cao hơn so với UT đại tràng (dẫn lưu về tĩnh mạch cửa nên thường cho di căn gan hơn).

4. CHẨN ĐOÁN

3.1. Triệu chứng lâm sàng và bệnh sử

Các triệu chứng ban đầu của bệnh nhân có thể là tiêu ra máu, thay đổi thói quen đi cầu hoặc khẩu kính phân nhỏ, đau trực tràng, cảm giác “đầy nặng”, sụt cân, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, chán ăn. Tuy nhiên, có một số bệnh nhân hoàn toàn không triệu chứng.

Vài triệu chứng đặc hiệu có thể hỗ trợ bác sĩ chọn biện pháp điều trị tối ưu. Mót rặn thường chỉ điểm bướu to và có thể là UT trực tràng giai đoạn II hoặc III xâm lấn vách chậu, xương cùng hoặc các tạng lân cận. Đau và són phân gợi ý tổn thương cơ thắt.

Các thông tin liên quan tới chức năng cơ thắt cực kỳ giá trị trước khi thực hiện một miệng nối thấp. Nếu bệnh nhân đã tiêu không tự chủ thì hậu môn nhân tạo là lựa chọn tốt nhất. Chức năng tình dục trước mổ cần phải được biết vì bệnh nhân sẽ được thảo luận về nguy cơ của phẫu thuật và khả năng suy giảm chức năng tình dục sau mổ.

Cần hỏi bệnh sử tỉ mỉ để xác định các bệnh lý nội khoa đi kèm. Tiền sử gia đình về các yếu tố thuận lợi của UT đại trực-tràng, chẳng hạn bệnh đa polyp tuyến gia đình (FAP), hội chứng ung thư đại-trực tràng di truyền không phải polyp (HNPCC) và bệnh viêm ruột, cũng quan trọng trong việc lên kế hoạch điều trị. .

3.2. Các phương tiện chẩn đoán

+ Thăm khám trực tràng cần thận bằng ngón tay (DRE) rất quan trọng trong việc quyết định giai đoạn lâm sàng và kế hoạch điều trị. Với tổn thương sờ thấy, DRE cho phép đánh giá kích thước bướu, độ di động, vị trí bướu, mối liên quan với cơ thắt, vòng hậu môn trực tràng, và khoảng cách từ rìa hậu môn. Mức độ di động của bướu trong khung chậu tương ứng với mức độ xâm lấn của bướu vào thành trực tràng. Khi sang thương còn di động thì bướu còn khu trú ở lớp niêm mạc, dưới niêm và lớp cơ. Khi sang thương di động kém thì bướu có thể đã xâm lấn lớp mỡ quanh trực tràng. Khi sang thương không di động thì bướu có thể đã xâm lấn các cơ quan lân cận như âm đạo hay tiền liệt tuyến. Tuy nhiên, độ chính xác của DRE trong đánh giá UT trực tràng được xem như không đáng tin cậy và liên quan trực tiếp với kinh nghiệm của người thực hiện. Do vậy, chỉ dùng DRE đơn độc trong xếp giai đoạn UT trực tràng chưa được coi là đủ.

+ Phụ nữ cần được thăm khám vùng chậu đầy đủ để xác định xâm nhiễm âm đạo hoặc lan rộng tới buồng trứng. Nam giới cần được đánh giá về sự xâm lấn bằng quang và tiền liệt tuyến.

+ Soi trực tràng bằng ống cứng cần thiết để chẩn đoán xác định UT trực tràng bằng sinh thiết để có giải phẫu bệnh, đồng thời đánh giá giới hạn gần và xa của bướu so với rìa hậu môn. Độ rộng của tổn thương theo chu vi, định hướng trong lòng trực tràng, và mối liên quan với âm đạo, tiền liệt tuyến, túi cùng phúc mạc. Tất cả các thông tin này giúp quyết định khả năng cắt rộng tại chỗ.

+ Soi toàn bộ đại tràng lên tới manh tràng giúp loại trừ các UT đồng thời, chiếm khoảng 2-8%.

+ CT bụng-chậu có thể phát hiện độ lan rộng tại chỗ của bướu, di căn hạch và di căn xa, các biến chứng liên quan với bướu như thủng hoặc rò. Trong một nghiên cứu phân tích gộp bao gồm 1.116 bệnh nhân từ 23 nghiên cứu sử dụng CT để đánh giá độ xâm lấn của bướu trực tràng ở bệnh nhân trước mô đã ghi nhận độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của CT lần lượt là 78%, 63% và 73 %. Hạn chế của CT là không thể đánh giá chính xác độ xâm lấn vào các thành của trực tràng vì vậy sẽ không chính xác trong trường hợp đánh giá yếu tố T đặc biệt là ung thư giai đoạn sớm. Khả năng phát hiện hạch vùng của CT cũng chỉ giới hạn từ 56% - 72%. Trong một nghiên cứu phân tích gộp, độ nhạy độ đặc hiệu và độ chính xác của CT trong việc đánh giá hạch vùng lần lượt là 52%, 78% và 66%. Vì thế, CT vùng chậu không được khuyến cáo như phương tiện duy nhất để đánh giá bướu nguyên phát. Nếu một hạch phát hiện được trên CT nên nghĩ là ác tính vì hạch lành tính thường không quan sát được quanh trực tràng.

CT có tiêm thuốc tăng tương phản cũng giúp đánh giá tình trạng di căn gan, kích thước và chức năng thận.

Tất cả bệnh nhân cần có X quang ngực hoặc CT ngực để loại trừ di căn phổi.

+ Siêu âm qua ngã trực tràng trong đánh giá sơ bộ UT trực tràng có độ chính xác thay đổi và phụ thuộc người thực hiện. Dựa vào kết quả của một nghiên cứu phân tích gộp, độ chính xác của siêu âm qua ngã nội soi trong việc đánh giá T và N lần lượt là 87% và 74%.

So với CT, siêu âm qua ngã trực tràng cho phép xác định đặc điểm bướu và hạch cảnh trực tràng chính xác hơn. Ngoài ra, dụng cụ sử dụng trong siêu âm qua ngã trực tràng nhỏ, gọn linh hoạt, rẻ tiền; không cần phải gây mê, có thể được thực hiện ở bất cứ nơi đâu như phòng khám, tại giường bệnh hay phòng mổ.

+ MRI vùng chậu vượt trên siêu âm qua ngã trực tràng là đánh giá chính xác và xác định được diện cắt bên của UT trực tràng; thêm vào đó, đánh giá được độ xâm lấn vào mạc treo trực tràng, xâm lấn mạch máu. MRI tốt hơn nhiều phương pháp khác trong đánh giá tình trạng hạch. MRI cũng giúp xác định các yếu tố tiên lượng chính xác của UT trực tràng. Chính vì vậy, nhiều nơi lựa chọn MRI để đánh giá giai đoạn tại chỗ để điều trị trước phẫu thuật. Một số nơi cũng dùng MRI để đánh giá sau hóa-xạ trị trước phẫu thuật: đánh giá mức độ giảm giai đoạn và phân nhóm nguy cơ.

Cá MRI với dụng cụ trong lòng trực tràng (endorectal coil MRI) và MRI với cu5du5ng cụ bề mặt (surface coil MRI) đều đang trở nên hữu ích hơn trong đánh giá trước mô UT trực tràng. Nghiên cứu lâm sàng MERCURY đã chứng tỏ rằng MRI độ phân giải cao có thể tiên đoán chính xác diện cắt bên (≤ 1 mm) và xâm lấn ngoài bướu. Nghiên cứu cho thấy MRI có khả năng tái tạo và cho phép bệnh nhân được lựa chọn trên cơ sở

này để điều trị trước phẫu thuật. Với kết quả này, MRI đã trở nên phổ biến rộng rãi và bắt buộc trong việc quản lý UT trực tràng ở một số quốc gia.

MRI có một số lợi điểm so với siêu âm qua ngã trực tràng: có phạm vi khảo sát rộng hơn, ít phụ thuộc vào người và kỹ thuật thực hiện, và cho phép khảo sát các bướu gây hẹp mà thậm chí thăm trực tràng không đánh giá được. Giống như siêu âm qua ngã trực tràng, MRI có thể phân biệt các hạch di căn nhỏ và xâm lấn tối thiểu. Một lợi điểm khác so với siêu âm qua ngã trực tràng là phát hiện được những ổ nhỏ không chỉ bên trong mạc treo trực tràng mà còn nằm ngoài mạc treo trực tràng, chẳng hạn như vách chậu.

MRI có tiềm thuẫn tăng tương phản có thể cho phép xếp giai đoạn T chính xác hơn bằng cách phân biệt tốt hơn giữa thành trực tràng bình thường, niêm mạc, lớp cơ, và mô quanh trực tràng.

UT trực tràng thấp cần được sự quan tâm đặc biệt vì tiên lượng của loại UT này khác so với UT trực tràng cao, đồng thời có sự khác biệt về giải phẫu như phần trực tràng này được bao bọc bởi mạc treo trực tràng. MRI có khả năng cung cấp thêm thông tin để phẫu thuật viên có thể lựa chọn phẫu thuật chính xác hơn. MRI tiền phẫu có thể dự đoán được bệnh nhân nào có thể bị nguy cơ từ phẫu thuật truyền thống và cho phép thực hiện cắt bỏ triệt để hơn, do đó đảm bảo diện cắt an toàn.

+ PET hiện được dùng chủ yếu để chẩn đoán tái phát tại chỗ và di căn xa sau phẫu thuật triệt để UT trực tràng. PET có độ chính xác 87% trong phát hiện bệnh tái phát sau mổ và xạ trị ngoài. PET cũng đang được dùng ngày càng nhiều để phát hiện di căn khi ung thư trực tràng được chẩn đoán ban đầu. Ngoài ra, PET hiệu quả trong đánh giá độ lan rộng của đáp ứng bệnh học của bướu nguyên phát với hóa-xạ trị trước mổ và có thể tiên đoán kết quả lâu dài.

+ Xét nghiệm dấu ấn UT

Theo ASCO, cần định lượng CEA trước mổ. CEA trước mổ cao có ý nghĩa tiên lượng xấu hơn (cùng giai đoạn), CEA trước mổ cao mà không trở về bình thường sau mổ cho thấy bệnh còn tồn tại đâu đó và cần đánh giá thêm. Ngoài ra, CEA rất hữu ích trong phát hiện tái phát với độ nhạy khoảng 70 – 80%.

4. XẾP GIAI ĐOẠN VÀ CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG

4.1. Xếp giai đoạn

Bảng 1: Xếp giai đoạn UT trực 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	60-85%
Giai đoạn IIB	T4a	N0	M0	
Giai đoạn IIC	T4b	N0	M0	
Giai đoạn IIIA	T1	N2a	M0	27-60%
	T1-2	N1	M0	
Giai đoạn IIIB	T1-2	N2b	M0	

	T2-3	N2a	M0	
	T3-4a	N1	M0	
Giai đoạn IIIC	T3	N2b	M0	
	T4a	N2	M0	
	T4b	N1-2	M0	
Giai đoạn IVA	T bất kỳ	N bất kỳ	M1a	5-10%
Giai đoạn IVB	T bất kỳ	N bất kỳ	M1b	
Giai đoạn IVC	T bất kỳ	N bất kỳ	M1c	

Xếp giai đoạn trong UT trực tràng dựa trên hệ thống TNM phiên bản 8, năm 2017 cũng tương tự như UT đại tràng. Có thể đọc thêm về nội dung này trong bài UT đại tràng ở phần UT cơ quan của Tập bài giảng này.

4.2. Các yếu tố tiên lượng

Bảng 2: Các yếu tố tiên lượng sống còn trong UT trực 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 Thủng 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 vệt tinh cao (MSI-H) hoặc khiếm khuyết sửa chữa bắt cặp (dMMR), đột biến BRAF.

Trừ MSI có giá trị trong điều trị hỗ trợ và KRAS, BRAF trong giai đoạn muộn; không dấu ấn 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.

5. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

Điều trị tận gốc UT trực tràng bao gồm cắt đoạn ruột và các hạch lymphô di kèm.

UT trực tràng có xu hướng tái phát tại chỗ và di căn xa chủ yếu đến gan và phổi.

Khoảng 75% bệnh nhân UT trực 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 mổ 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 hoá; các nhóm thuốc thường dùng là 5-FU, oxaliplatin, irinotecan hoặc các thuốc nhắm trúng đích. Từ 20 đến 30% bệnh nhân có di căn xa khi được chẩn đoán, nhưng một số ít các bệnh nhân này vẫn có khả năng điều trị khỏi.

Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME) là phẫu thuật chuẩn để điều trị UT trực tràng. UT trực tràng sớm có thể điều trị khỏi bằng cắt rộng tại chỗ qua ngã hậu môn. Xạ trị và hoá-xạ trị có vai trò trong điều trị các bệnh nhân UT trực tràng tiến xa tại chỗ, vài Hướng dẫn điều trị khuyên nên hoá-xạ trị tiền phẫu tất cả bệnh nhân UT trực tràng giai đoạn II và III, nhưng theo ESMO chỉ nên điều trị tiền phẫu các bệnh nhân chọn lọc dựa trên kết quả MRI vùng chậu. Vai trò của hoá trị hỗ trợ sau mổ UT trực tràng vẫn còn tranh cãi.

5.1. Các bệnh nhân có thể phẫu thuật

- Giai đoạn I, nguy cơ thấp (<3cm, chiếm <30% chu vi, biệt hoá cao hoặc trung bình): Cắt bỏ tại chỗ.
- Giai đoạn I, nguy cơ cao:
 - + Xạ trị trước mổ (kỹ thuật xạ trị ngắn ngày SCPRT).
 - + Mổ cắt trực tràng đảm bảo nguyên tắc TME.
- Giai đoạn II-III:
 - + Mổ cắt trực tràng đảm bảo nguyên tắc TME.
 - + Hoá-xạ trị trước mổ hoặc sau mổ.

5.2. Các bệnh nhân không thể phẫu thuật

Giai đoạn I-IV: + Hóa trị, có thể kèm thuốc nhắm trúng đích (bevacizumab hoặc cetuximab)

- + Đặt stent (nếu cần).
- + Xạ trị.

6. ĐIỀU TRỊ

Điều trị ung thư trực tràng là điều trị đa mô thức. Các phương pháp điều trị bao gồm phẫu, xạ và hóa trị. Đánh giá giai đoạn chính xác là bước đầu tiên cần thiết và quan trọng nhất để lựa chọn phương pháp điều trị, duy trì chất lượng cuộc sống, và hạn chế được tình trạng điều trị quá tay hay điều trị không đủ.

6.1. Phẫu trị

Chất lượng của phẫu thuật là một trong các yếu tố chính giúp tiên lượng UT trực tràng. Phương thức phẫu thuật trực tràng thay đổi tùy theo vị trí bướu, độ lan rộng của bướu vào các cơ quan lân cận, cơ địa bệnh nhân, mong muốn bảo tồn cơ thắt và tình trạng cơ thắt trước mổ.

Không giống như trong UT đại tràng, phẫu thuật nội soi cắt trực tràng hiện chưa được xem là một lựa chọn có thể thay thế được mổ mở.

6.1.1. Các nguyên tắc ung thư học cần đạt khi phẫu thuật UT trực tràng

Phẫu thuật cắt trực tràng được thực hiện sau khi đã đánh giá toàn bộ xoang bụng. Cần sinh thiết các tổn thương nghi ngờ nếu có để hướng dẫn việc xử lý tiếp sau.

Nạo hạch mạc treo tràng dưới cần thiết nhưng không cần cột động mạch mạc treo tràng dưới ở sát động mạch chủ. Cột cách gốc 1 cm cho các kết quả ung thư học không

khác và bảo tồn được các sợi thần kinh xuất phát từ vùng này để đi đến vùng chậu. Việc nạo hạch chậu không được khuyến cáo. Nếu hạch vùng này nghi ngờ, cần sinh thiết để gửi cắt lạnh và cần đặt các clip để đánh dấu.

Cắt mạc treo trực tràng (TME) giảm đáng kể tái phát tại chỗ tại vùng và bảo tồn các thần kinh vùng chậu làm giảm các di chứng trên hệ niệu dục. Cần cắt toàn bộ mạc treo trực tràng cho các bướu ở trực tràng giữa và thấp. Với các bướu ở trực tràng cao, mạc treo trực tràng cần được cắt 5 cm dưới giới hạn dưới của bướu. Ranh giới dưới an toàn (khoảng cách giữa cực dưới bướu và bờ cắt xa của trực tràng) phải bằng hoặc lớn hơn 1 cm. Khoảng cách này được đo trên bệnh phẩm không cố định và không kéo giãn.

Trong trường hợp cắt đoạn trực tràng qua ngã bụng và tầng sinh môn (APR: phẫu thuật Miles), cắt đoạn qua cả hai ngã phải tránh “phẫu tích theo hình nón”. Một nghiên cứu của Hà Lan cho thấy nguy cơ thủng trực tràng và điện cắt bên còn bướu khi làm phẫu thuật đoạn trực tràng cao gấp ba lần so với phẫu thuật bảo tồn cơ thắt. Điều này hậu thuẫn cho việc cắt phía ngoài cơ nâng hậu môn.

6.1.2. Các nguyên tắc phẫu thuật

- Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng

Nguyên tắc cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME) được đề xướng bởi Heald áp dụng cho các ung thư trực tràng giữa hoặc thấp. Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng đi kèm với phẫu thuật cắt trước thấp hoặc cắt trực tràng qua ngã bụng và tầng sinh môn (APR), bao gồm phẫu tích bằng dao điện và cắt bỏ toàn bộ mạc treo trực tràng bao hàm phần mạc treo trực tràng xa dưới bướu, thành một khối duy nhất. Mạc treo trực tràng được cắt bằng dao điện khi quan sát trực tiếp nhấn mạnh việc bảo tồn thần kinh tự động, cầm máu đầy đủ, và tránh phạm vào lớp bao của mạc treo trực tràng. Phẫu tích tỉ mỉ ngược lại có bất lợi là làm kéo dài thời gian mổ và làm tăng tỷ lệ xì miệng nói.

- Các giới hạn theo chiều dọc và chiều ngang

Dộ rộng về giới hạn của phẫu thuật trong UT trực tràng vẫn còn chưa thống nhất. Mặc dù đường lan tràn đầu tiên của ung thư trực tràng là về phía trên dọc theo các mạch lymphô, các bướu bên dưới nếp phúc mạc cũng lan tràn về phía xa bằng các đường lymphô trong thành và xuyên thành cũng như theo đường máu. Lan tràn trong thành ruột thường chỉ trong vòng 2 cm tính từ bướu, nếu tồn thương không phải loại kém biệt hóa hoặc di căn lan rộng. Đã có các nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về sống còn hoặc tái phát tại chỗ khi so sánh diện cắt xa trực tràng <2 cm, từ 2-2,9 cm, và >3 cm. Kết quả là, diện cắt xa 2 cm được chấp nhận cho các phẫu thuật trực tràng. Thậm chí diện cắt xa 1 cm cũng có thể được chấp nhận ở một số bệnh nhân mà không có các chọn lựa khác để bảo tồn cơ vòng. Trong các trường hợp này, nên thực hiện cắt lạnh rìa diện cắt để xác nhận không còn tế bào UT trên rìa diện cắt.

Diện cắt bên ngày nay đã được chứng minh có lẽ quan trọng nhất trong quyết định tiên lượng. Chính vì vậy cần tôn trọng các nguyên tắc của TME.

- Nạo hạch bên

Nạo hạch bên mở rộng (extended lateral lymph node dissection: ELD) cho các UT trực tràng thấp khi nghi ngờ hoặc có nhiều khả năng di căn hạch chậu bên vẫn còn là một chủ đề bàn cãi, và cần nhiều nghiên cứu hơn trước khi nó có thể trở thành điều trị tiêu

chuẩn. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân có hạch dọc bó mạch chậu, phẫu thuật nạo hạch rộng này có thể có ích.

6.1.3. Các chỉ định phẫu thuật

Các yếu tố chính để chọn lựa là vị trí bướu, độ lan rộng tại chỗ tại vùng của bướu, hình thể học của bệnh nhân và kinh nghiệm của phẫu thuật viên. Nếu có ngờ về khả năng bảo tồn cơ thắt, cần có ý kiến của phẫu thuật viên có kinh nghiệm trước tất cả các điều trị trước mổ.

UT trực tràng giữa: cắt toàn bộ mạc treo trực tràng, tái lập lưu thông tiêu hóa tùy theo phần trực tràng còn lại bằng nối đại-trực tràng thấp hoặc nối đại tràng-hậu môn có mở thông hồi tràng ra da bảo vệ miệng nối. Nên thực hiện một túi chừa đại tràng hình J khoảng 5-6 cm khi cắt đoạn không bảo tồn được một đoạn mỏm cựt trực tràng bằng hoặc hơn 3 cm trên cơ nâng. Nếu không thể thực hiện được túi chừa, có thể tạo hình đại tràng trên miệng nối theo kiểu xé dọc may ngang hoặc thực hiện miệng nối bên-tận.

UT trực tràng thấp: cắt toàn bộ trực tràng và mạc treo. Nếu diện cắt xa về mặt đại thể lớn hơn hoặc bằng 1 cm đạt được ngay hoặc sau khi phẫu tích gian cơ thắt: nối đại tràng-hậu môn có mở thông hồi tràng ra da bảo vệ miệng nối và làm túi chừa đại tràng. Nếu diện cắt xa dưới 1 cm, nhất là nếu bướu xâm nhập cơ thắt hoặc cơ nâng hậu môn hoặc trong trường hợp đặc biệt (tiêu không tự chủ từ trước mổ): cắt đoạn trực tràng ngã bụng và tầng sinh môn (APR).

Cắt đoạn trực tràng và tái lập thông nối

Mỏm cựt trực tràng phải được kẹp bên dưới bướu trước khi kẹp cắt và tưới rửa.

Chuyển lưu tạm thời dòng phân nên được thực hiện trong trường hợp nối đại tràng-hậu môn và nối đại tràng-trực tràng thấp. Đóng lỗ mở thông hồi tràng ra da bằng một đường mổ tại chỗ sẽ được thực hiện khoảng một tháng sau mổ, sau khi kiểm tra lại miệng nối bằng X quang đại tràng có cản quang.

6.1.4. Phẫu trị UT trực tràng di căn

Vai trò của phẫu thuật trong điều trị UT trực tràng di căn cũng tương tự như trong UT đại tràng di căn. Có thể đọc thêm về nội dung này trong bài UT đại tràng ở phần UT cơ quan của Tập bài giảng này.

6.2. Xạ trị và hoá-xạ trị

6.2.1. Xạ trị

UT trực tràng loại carcinom tuyển là những bướu có độ nhạy xạ trung bình. Độ nhạy xạ phụ thuộc vào liều xạ và việc phối hợp với một hóa trị đồng thời. Xạ trị trước mổ ưu điểm hơn xạ trị sau mổ do theo dõi đánh giá đáp ứng tốt hơn, độc tính thấp hơn, và hiệu quả hơn trong kiểm soát tại chỗ. Xạ trị trước mổ giảm một nửa tỉ lệ tái phát tại chỗ cho các trường hợp cắt mạc treo trực tràng đúng mức. Phối hợp hóa trị đồng thời với xạ trị làm tăng tỷ lệ đáp ứng tại bướu và giảm một nửa tỉ lệ tái phát tại chỗ sau 5 năm so với xạ trị đơn độc (8% so với 16%), không làm tăng có ý nghĩa độc tính cấp. Vì thế, phối hợp đồng thời hóa và xạ trị nên được thực hiện.

Hiệu quả trên sống còn: Xạ trị trước mổ có hiệu quả trong kiểm soát tại chỗ nhưng không ảnh hưởng trên sống còn. Kể từ khi cải thiện phẫu thuật và giảm tỷ lệ tái phát

tại chỗ xuống khoảng 8%, không có thử nghiệm nào trong vòng vài năm gần đây cho thấy điều trị tân hỗ trợ giúp cải thiện sống còn.

Dung nạp xạ trị và hóa-xạ trị: xạ trị có tác dụng xấu trên chức năng tình dục và tiêu hóa, nguy cơ bất lực, giao hợp đau và tiêu són tăng khi phối hợp xạ trị với phẫu thuật. Tuy nhiên, độc tính này có thể giảm bớt nếu sử dụng trường chiếu nhỏ, không vượt quá chiều cao của khoảng S2 – S3.

Chỉ định của xạ trị hoặc hóa-xạ trị trước mổ: hóa-xạ trị trước mổ được khuyến cáo dùng cho các ung thư T3-4 của trực tràng giữa và trực tràng thấp, hoặc cN(+) trên hình ảnh MRI.

Chọn lựa phác đồ xạ trị hoặc hóa-xạ trị trước mổ: Nếu hóa-xạ trị trước mổ được chỉ định, phác đồ lý tưởng vẫn còn bàn cãi. Việc chọn lựa giữa hóa-xạ trị kinh điển hoặc xạ trị ngắn 25Gy/5lần vẫn chưa được giải quyết một cách rõ ràng.

6.2.2. Xạ trị trước hay sau mổ ?

Có rất nhiều nghiên cứu so sánh giữa xạ trị trước mổ hay sau mổ ở bệnh nhân UT trực tràng. Một nghiên cứu tiền cứu được thực hiện ngẫu nhiên của Đức đã so sánh hóa-xạ trị trước mổ cho bệnh nhân UT trực tràng giai đoạn II-III. Kết quả chỉ ra rằng tỉ lệ tái phát tại chỗ và độc tính liên quan tới điều trị giảm một cách có ý nghĩa ở nhóm hóa-xạ trị trước mổ mặc dù tỉ lệ sống còn không khác biệt.

Những lợi ích thiết thực của xạ trị trước mổ so với xạ trị sau mổ liên quan tới đáp ứng của khối u và bảo tồn các tế bào bình thường. Đầu tiên, giảm kích thước khối u có thể tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật và tăng khả năng bảo tồn cơ thắt. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh hóa-xạ trị trước mổ có liên quan đến khả năng bảo tồn cơ thắt. Thứ hai, các mô chưa qua phẫu thuật sẽ được cung cấp oxy tốt hơn dẫn đến nhạy với xạ trị hơn. Thứ ba, xạ trị trước mổ có thể tránh được các tổn thương do tia xạ như ruột non rót xuống vùng chậu do dính sau phẫu thuật. Và cuối cùng, với xạ trị trước mổ các cấu trúc bị xạ sẽ được cắt bỏ dẫn tới khả năng miệng nối được thực hiện ở phần đại tràng còn khỏe mạnh.

Một bất lợi của xạ trị trước mổ là xuất hiện khả năng điều trị quá tay đối với các bướu còn ở giai đoạn sớm. Dù với phát triển vượt bậc của các xét nghiệm trước mổ cho phép đánh giá giai đoạn một cách chính xác như MRI hay CT nhưng nguy cơ đánh giá quá giai đoạn vẫn chưa được loại trừ. Trong một nghiên cứu hồi cứu, khoảng 22% của 188 bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng UT trực tràng T3N0 bằng siêu âm qua nội soi trực tràng hoặc MRI sau khi hóa-xạ trị phát hiện có hạch dương tính trong mẫu bệnh phẩm sau khi mổ đã cho thấy rằng nhiều bệnh nhân bị đánh giá dưới giai đoạn và vẫn thu được lợi ích từ hóa-xạ trị.

Phương pháp kết hợp phẫu thuật, hóa-xạ trị vào vùng chậu và hóa trị được khuyến cáo cho hầu hết các bệnh nhân UT trực tràng giai đoạn II-III. Sử dụng hóa-xạ trị trước mổ cho bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II-III vẫn đang được nghiên cứu. Trong nhóm bệnh nhân này, hai phương pháp điều trị được đề nghị:

- Hóa - xạ trị trước mổ, phẫu thuật, và hóa trị sau mổ.
- Hóa trị sau hóa - xạ trị trước mổ, sau đó phẫu thuật. Thời gian tổng cộng của các phương pháp bao gồm hóa - xạ trị và hóa trị không nên quá 6 tháng.

6.2.3. Hóa trị đồng thời với xạ trị

Một số nghiên cứu lâm sàng được thực hiện để đánh giá hiệu quả của việc kết hợp hóa trị với xạ trị đối với bệnh nhân T3-4 trước mổ hoặc đối với những bệnh nhân có giải phẫu bệnh sau mổ pT3 và/hoặc N1-2. Lợi ích của việc kết hợp hóa trị với xạ trị trước hoặc sau mổ bao gồm tăng độ nhạy xạ trị và kiểm soát bệnh một cách hệ thống (ví dụ như tiêu diệt các di căn vi thể). Hóa-xạ trị tiền phẫu cũng có khả năng tăng tỉ lệ đáp ứng giải phẫu bệnh hoàn toàn và bảo tồn cơ thắt.

Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân UT trực tràng T3-4M0 được chia ngẫu nhiên làm hai nhóm nhận xạ trị trước mổ và hóa-xạ trị trước mổ với 5-FU+leucovorin, không có sự khác biệt và sống còn toàn bộ hay tỉ lệ bảo tồn cơ thắt giữa hai nhóm; mặc dù nhóm bệnh nhân trải qua hóa-xạ trị trước mổ có tỉ lệ đáp ứng giải phẫu bệnh hoàn toàn cao hơn (11,4% vs 3,6%; $p < 0,05$), nhiều độc tính độ 3-4 hơn (14,6% vs 2,7%; $p < 0,05$) và có tỉ lệ tái phát tại chỗ thấp hơn (8,1% vs 16,5%; $p < 0,05$).

Nghiên cứu pha III của Đức so sánh hóa-xạ trị đồng thời trước phẫu thuật (xạ trị 50,4 Gy) với capecitabine (825mg/m² x 2 lần/ngày từ ngày 1 đến ngày 38) so với 5-FU (1000mg/m² truyền liên tục từ ngày 1 đến ngày 5, ngày 29 đến ngày 33) trên 401 bệnh nhân UT trực tràng. Bệnh nhân điều trị capecitabine có hội chứng bàn tay – bàn chân, mệt và viêm trực tràng nhiều hơn nhưng lại ít giảm bạch cầu. Trung vị theo dõi 52 tháng, tỉ lệ tái phát tại chỗ tương đương nhau, nhưng di căn xa ở nhóm capecitabine thấp hơn. Capecitabine so với 5-FU về sống còn toàn bộ 5 năm là như nhau.

Kết quả sơ bộ của một nghiên cứu pha III kết hợp hóa trị với xạ trị trước mổ trong nhóm bệnh nhân UT trực tràng T3-4 có thể mổ được cho thấy rằng việc sử dụng 5-FU+leucovorin tăng khả năng diệt tế bào ung thư của xạ trị khi cả hai phương pháp được sử dụng đồng thời.

Nhiều kết quả rõ ràng hơn từ một nghiên cứu so sánh giữa bốn phương pháp điều trị (xạ trị trước mổ, hóa-xạ trị trước mổ, xạ trị trước mổ kết hợp với hóa trị sau mổ, và hóa-xạ trị trước mổ kết hợp với hóa trị sau mổ). Tuy nhiên, không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê về sống còn toàn bộ (OS) với việc kết hợp hóa trị với 5-FU trước mổ hay sau mổ. Kết quả này còn được ủng hộ bởi một nghiên cứu tổng quan hệ thống từ bốn nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên vào năm 2009. Gần đây, một nghiên cứu tổng quan Cochrane từ sáu nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên đã chỉ ra việc kết hợp hóa trị với xạ trị trước mổ cho bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn III sẽ làm giảm nguy cơ tái phát nhưng không ảnh hưởng tới sống còn toàn bộ, tỉ lệ tử vong trong 30 ngày, bảo tồn cơ thắt và độc tính giai đoạn muộn. Tương tự, một nghiên cứu tổng quan Cochrane được thực hiện riêng biệt trên nhóm bệnh nhân UT trực tràng giai đoạn II-III có thể mổ được đã chứng minh việc kết hợp hóa trị với xạ trị trước mổ sẽ làm tăng tỉ lệ đáp ứng về mặt giải phẫu bệnh và tăng khả năng kiểm soát tại chỗ nhưng không ảnh hưởng đến thời gian sống không bệnh và sống còn toàn bộ.

Mặc dù hóa - xạ trị trước mổ đang được cung cấp để trở thành điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân UT trực tràng xâm lấn tại chỗ, việc tăng cường hóa trị có cải thiện kết quả của bệnh nhân UT trực tràng hay không vẫn còn là câu hỏi chưa được giải đáp. Khái niệm này vẫn còn đang tranh cãi và đặc biệt là phác đồ hóa trị nào tốt nhất để kết hợp với xạ trị trước và sau mổ.

Một vài nghiên cứu tiền lâm sàng đã cho kết quả rằng oxaliplatin là một tác nhân tăng nhạy xạ có tiềm năng.Thêm vào đó, các nghiên cứu đó cũng chứng minh việc kết hợp oxaliplatin và 5-FU trong cả điều trị hỗ trợ lẫn điều trị giảm nhẹ trong ung thư đại tràng đều giúp cải thiện thời gian sống không bệnh và thời gian sống còn toàn bộ. Vì vậy, việc kết hợp oxaliplatin với phác đồ hóa-xạ trị trước mô tiêu chuẩn với 5-FU cho bệnh nhân UT trực tràng là một bước đi hợp lý để làm tăng khả năng kiểm soát bệnh tại chỗ và tỉ lệ sống còn của bệnh nhân. Thật ra, rất nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả của việc thêm oxaliplatin vào phác đồ hóa-xạ trị tiêu chuẩn với 5-FU, cũng như hóa trị sau mổ đối với bệnh nhân ung thư trực tràng xâm lấn tại chỗ. Hầu hết các kết quả của các nghiên cứu đều thể hiện tỉ lệ độc tính cao hơn từ nhóm có chứa oxaplatin nhưng các dữ liệu đầy đủ vẫn còn mâu thuẫn. Nói chung, vai trò của oxaplatin tân hỗ trợ trong điều trị UT trực tràng xâm lấn tại chỗ vẫn còn nhiều tranh cãi.

6.2.4. Hóa trị hỗ trợ

Hiện tại, mặc dù nguy cơ tái phát tại chỗ giảm, nguy cơ di căn sau phẫu thuật UT trực tràng vẫn còn khoảng 20% - 60% tùy theo giai đoạn TNM ban đầu. Theo các thử nghiệm gần đây, nguy cơ này với các UT trực tràng T3-4 từ 32% tới 38% ngược lại với UT đại tràng. Hiện tại, không có các bằng chứng chắc chắn về giá trị của hóa trị hỗ trợ cho ung thư trực tràng. Trong mọi trường hợp, cần cân nhắc chỉ định hóa trị hỗ trợ cho từng trường hợp cụ thể dựa trên ý kiến hội chẩn về điều trị đa mô thức.

7. 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 độc tính (như độc tính thần 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.

8. 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 trực tràng có nhiều khác biệt so với UT đại tràng về nhiều mặt: từ triệu chứng, bệnh sử tự nhiên; đến điều trị và cả về cách tái phát sau mổ. Chẩn đoán sớm và mô triệt để là các yếu tố chính giúp điều trị khỏi loại UT này. Hóa-xạ trị tiền phẫu giúp giảm tái phát tại chỗ sau mổ và tăng tỉ lệ bảo tồn cơ thắt hậu môn. Các bệnh nhân UT trực tràng tiến triển tại vùng hoặt di căn xa điều trị bằng các hóa chất mới và các thuốc nhằm trúng đích có thể có trung vị sống còn được gần 24 tháng. UT trực 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.

TỪ KHÓA

UT trực tràng, carcinom tuyến, bệnh sử tự nhiên, hoá-xạ trị...