

Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu trong ung thư trực tràng giai đoạn xâm lấn

Nguyễn Văn Hiếu^{1*}, Lê Văn Quảng¹, Bùi Công Toàn², Lê Quốc Tuấn³

¹Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

³Bệnh viện K

Ngày nhận bài 8/9/2017; ngày chuyển phản biện 14/9/2017; ngày nhận phản biện 18/10/2017; ngày chấp nhận đăng 2/11/2017

Tóm tắt:

Mục tiêu của nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu trong điều trị (ĐT) ung thư trực tràng (UTTT) giai đoạn xâm lấn, đồng thời nhận xét một số tác dụng không mong muốn và độc tính của phương pháp ĐT này. Nghiên cứu được thực hiện trên 31 bệnh nhân (BN) UTTT thấp giai đoạn T3, T4. Kết quả cho thấy, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trên mô bệnh học là 90,3%, đáp ứng hoàn toàn là 6,5%, tỷ lệ phẫu thuật triệt căn 80,7% trong đó 12,9% phẫu thuật bảo tồn cơ thắt. Thời gian sống thêm không bệnh 3 năm là 78,1%. Các tác dụng phụ trên hệ huyết học đều độ 1, 2; các tác dụng phụ khác ít gặp. Qua nghiên cứu có thể kết luận, hóa xạ trị tiền phẫu có tỷ lệ đáp ứng cao, cải thiện đáng kể tỷ lệ phẫu thuật triệt căn và phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn. Phương pháp hóa xạ trị đồng thời an toàn, ít độc tính, tác dụng phụ ở mức thấp.

Từ khóa: Hóa xạ trị tiền phẫu, ung thư trực tràng xâm lấn.

Chỉ số phân loại: 3.2

Đặt vấn đề

Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng đứng vị trí thứ 6 trong các bệnh ung thư với tỷ lệ mắc là 9,2/100.000 dân và tỷ lệ tử vong là 5,0/100.000 dân [1].

Hiện nay, tỷ lệ BN UTTT thấp đến bệnh viện ở giai đoạn muộn khi tổn thương đã xâm lấn tổ chức xung quanh còn cao nên tỷ lệ các BN được ĐT phẫu thuật triệt căn và phẫu thuật bảo tồn cơ tròn hậu môn còn thấp. Trong vài năm gần đây, một số cơ sở y tế ĐT nhóm BN này bằng hóa xạ trị tiền phẫu với Capecitabine cho kết quả khả quan. Tuy nhiên, cho tới nay vẫn chưa có nhiều nghiên cứu trong nước về vấn đề này, do vậy chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài “Nghiên cứu hiệu quả của hóa xạ trị tiền phẫu trong ĐT UTTT giai đoạn xâm lấn” với 2 mục tiêu: 1) Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu trong ĐT UTTT giai đoạn xâm lấn; 2) Nhận xét một số tác dụng không mong muốn và độc tính của phương pháp ĐT này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng: Gồm 31 BN UTTT thấp được chẩn đoán bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, giai đoạn 3, 4 hoặc đã có di căn hạch.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

Các bước tiến hành:

- BN được khám lâm sàng và tiến hành các xét nghiệm

cận lâm sàng trước mổ.

- Sau khi BN được xếp ở giai đoạn T3, T4, tiến hành ĐT.
+ Hóa trị: Xeloda: 825 mg/m² da x 2 lần/ngày vào các ngày xạ trị (5 buổi/tuần).

+ Xạ trị: tổng liều: 46 Gy, phân liều 200 cGy/ngày, 5 ngày/tuần.

- Đánh giá kết quả ĐT:

+ Đáp ứng chủ quan: Dựa vào các triệu chứng cơ năng của BN.

+ Đáp ứng khách quan: Dựa theo tiêu chuẩn RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) [2].

+ Độc tính của hoá xạ trị tiền phẫu.

Dựa vào tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư của Tổ chức Y tế thế giới (World health organization common toxicity criteria) [2].

- Nếu đánh giá có đáp ứng với ĐT hóa xạ đồng thời sẽ tiến hành ĐT phẫu thuật sau khi kết thúc hoá xạ trị 3 tuần.

- Đánh giá tỷ lệ phẫu thuật triệt căn, tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ tròn, phẫu thuật phá hủy cơ tròn sau ĐT hoá xạ trị và đánh giá giai đoạn u (pT) và hạch di căn sau mổ (pN) theo phân loại TNM (giai đoạn ung thư phổi cho những ung thư không phải tế bào nhỏ) của Hiệp hội Ung thư Mỹ AJCC 2010.

- Theo dõi sau ĐT, đánh giá kết quả sống thêm không bệnh.

*Tác giả liên hệ: Email: bomon_ungthu@yahoo.com.vn

Evaluating the efficacy of neoadjuvant chemoradiation in the treatment of locally invasive rectal cancer

Van Hieu Nguyen^{1*}, Van Quang Le¹, Cong Toan Bui²,
Quoc Tuan Le³

¹Department of Oncology, Hanoi Medical University

²Danang Cancer Hospital

³Vietnam National Cancer Hospital

Received 8 September 2017; accepted 2 November 2017

Abstract:

Objective: Evaluate the efficacy of neoadjuvant chemoradiation in the treatment of locally invasive rectal cancer patients. **Patients and methods:** 31 patients of lower third rectal cancer at the stages of T3, T4. **Results:** Histological overall response rate was 90.3%, and complete response rate was 6.5%. The radical surgery rate was 80.7%, of which 12.9% was sphincter-conserving surgeries. The 3-year disease free survival rate was 78.1%. All the hematological and non hematological toxicities were at the grade 1 or 2 and tolerable. **Conclusions:** Neoadjuvant chemoradiation for lower third rectal cancer patients could improve the response rate, radical surgery, and sphincter-conserving surgery. This method was safe; all side effects and toxicities were low.

Keywords: Locally invasive lower third rectal cancer, neoadjuvant chemoradiation.

Classification number: 3.2

Xử lý số liệu và phân tích sống thêm bằng phương pháp ước lượng xác suất, xuất hiện của các sự kiện theo Kaplan Meier với phần mềm SPSS 16.0. Dùng test χ^2 để kiểm định ý nghĩa thống kê khi so sánh các tỷ lệ.

Kết quả nghiên cứu

Đánh giá đáp ứng bằng triệu chứng cơ năng (bảng 1)

Bảng 1. Đáp ứng cơ năng sau ĐT.

Triệu chứng được cải thiện	Số BN	%
Hết đi ngoài ra máu	25/30	83,3
Đi ngoài phân thành khuôn	22/30	73,3
Số lần đại tiện giảm xuống dưới 3 lần/ngày	22/25	88,0

Đánh giá đáp ứng qua thăm khám trực tràng và nội soi trực tràng (bảng 2, 3)

Bảng 2. Thể tích khối u so với chu vi trực tràng.

Thể tích khối u so với chu vi trực tràng	Trước ĐT		Sau ĐT	
	n	%	n	%
Dưới 1/4 chu vi	0	0	2	6,4
Từ 1/4 đến dưới 1/2 chu vi	5	16,1	6	19,4
Từ 1/2 đến dưới 3/4 chu vi	6	19,4	12	38,7
Từ 3/4 đến dưới 4/4 chu vi	8	25,8	4	12,9
4/4 (toàn bộ chu vi)	12	38,7	7	22,6
Tổng	31	100	31	100
p < 0,05				

Bảng 3. Giai đoạn khối u qua thăm khám trực tràng trước và sau ĐT.

Giai đoạn khối u theo Y. Mason	Trước ĐT		Sau ĐT	
	n	%	n	%
Giai đoạn 1	0	0	2	6,5
Giai đoạn 2	0	0	7	22,6
Giai đoạn 3	21	67,7	19	61,3
Giai đoạn 4	10	32,3	3	9,6
Tổng	31	100	31	100

Đánh giá đáp ứng bằng cộng hưởng từ siêu âm 1.5 Tesla (bảng 4)

Bảng 4. Giai đoạn khối u (T), hạch (N) trên MRI siêu âm trước, sau ĐT.

	Giai đoạn	Trước ĐT		Sau ĐT	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Khối u	Giai đoạn T1	0	0	3	9,7
	Giai đoạn T2	6	19,4	13	41,9
	Giai đoạn T3	17	54,8	10	32,3
	Giai đoạn T4	8	25,8	5	16,1
	Tổng	31	100	31	100
p < 0,05					
Hạch vùng	N0	14	45,2	22	70,9
	N1b	10	32,3	6	19,4
	N2a	4	12,9	2	6,5
	N2b	3	9,6	1	3,2
	Tổng	31	100	31	100
p < 0,05					

Đánh giá đáp ứng theo RECIST (bảng 5)**Bảng 5. Đáp ứng sau ĐT theo RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors).**

Đáp ứng	Số BN	%
Đáp ứng hoàn toàn	2	6,5
Đáp ứng một phần	24	77,4
Bệnh ổn định	3	9,6
Bệnh tiến triển	2	6,5
Tổng	31	100

Đánh giá đáp ứng dựa vào mức độ thoái triển u (bảng 6)**Bảng 6. Đánh giá mức độ thoái triển u.**

Mức độ thoái triển u	Số BN	%
Độ 0	3	10,0
Độ 1	10	33,3
Độ 2	8	26,7
Độ 3	7	23,3
Độ 4	2	6,7
Tổng	30*	100

*Trong 31 BN có 1 BN chỉ phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo.

Các tác dụng không mong muốn trong và sau ĐT (bảng 7-9)**Bảng 7. Độc tính trên hệ huyết học.**

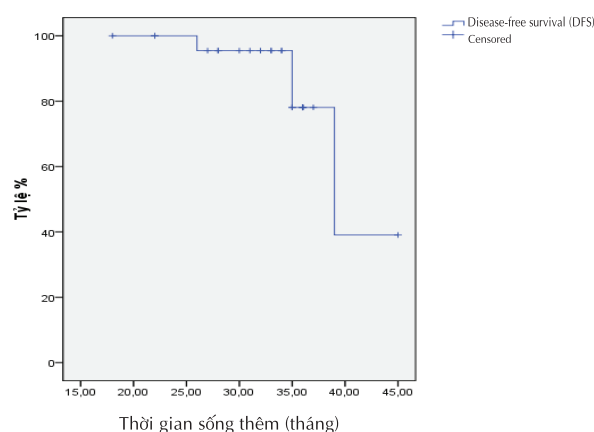
Các độc tính trên hệ tạo huyết	Phân độ độc tính	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Hemoglobin	0	18	58,1
	1	9	29,0
	2	3	9,7
	3	1	3,2
	Tổng	31	100
Tiểu cầu	0	30	96,8
	1	1	3,2
	Tổng	31	100
Bạch cầu trung tính	0	29	93,6
	1	1	3,2
	2	1	3,2
	Tổng	31	100

Bảng 8. Độc tính trên gan, thận.

	Phân độ độc tính	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Creatinin	0	30	96,8
	1	1	3,2
	Tổng	31	100
AST/ALT	0	29	93,6
	1	1	3,2
	2	1	3,2
	Tổng	31	100

Bảng 9. Các tác dụng không mong muốn khác trong quá trình ĐT.

Các tác dụng không mong muốn	Mức độ	n	%
Buồn nôn	0	24	77,4
	1	6	19,4
	2	1	3,2
	Tổng	31	100
Nôn	0	25	80,7
	1	5	16,1
	2	1	3,2
	Tổng	31	100
Rụng tóc	0	30	96,8
	1	1	3,2
	Tổng	31	100
Viêm miệng	0	30	96,8
	1	1	3,2
	Tổng	31	100
Tiêu chảy	0	29	93,5
	1	2	6,5
	Tổng	31	100
Viêm bàng quang mức độ nhẹ		9/31	29,0
Viêm âm đạo mức độ nhẹ		5/31	16,1
Viêm da vùng tăng sinh môn		12/31	38,7
Loét da vùng tăng sinh môn		4/31	12,9
Hội chứng bàn tay bàn chân		1/31	3,2
Đau tại vùng hậu môn trong xạ trị		8/31	25,8

Thời gian sống thêm không bệnh (biểu đồ 1)**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không bệnh.**

Bàn luận

Đa số các BN có các triệu chứng được cải thiện nhiều sau ĐT, 83,3% tổng số BN có giảm đi ngoài ra máu, 88,0% có giảm số lần đại tiện trong ngày xuống dưới 3 lần/ngày, 73,3% đi ngoài phân thành khuôn. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương, tỷ lệ cải thiện triệu chứng đi ngoài phân nhầy máu, giảm số lần đại tiện trong ngày lần lượt là 86,6 và 89,7% [3] và cao hơn tỷ lệ của tác giả Đoàn Hữu Nghị với 63,5% giảm số lần đi ngoài ra máu [4]. Sự khác biệt này là do chúng tôi và Phạm Cẩm Phương kết hợp hóa trị và xạ trị, còn tác giả Đoàn Hữu Nghị chỉ ĐT tia xạ đơn thuần. 100% BN đều nhận thấy có đáp ứng sau ĐT, trong đó có 87,1% BN đáp ứng $\geq 50\%$.

Qua thăm trực tràng trước và sau ĐT cho thấy thể tích khối u so với chu vi trực tràng giảm sau ĐT. Có 64,5% khối u lớn chiếm trên 3/4 chu vi trực tràng sau hoá xạ đồng thời giảm xuống còn 35,5% ($p < 0,05$). Võ Quốc Hưng cũng cho thấy 41,0% các BN xạ trị u có kích thước nhỏ đi $\geq 50\%$ [5]. Tỷ lệ u ở giai đoạn T3 giảm từ 67,7 xuống 61,3%. U ở giai đoạn T4 giảm từ 32,3 xuống 9,6%. Tỷ lệ giảm giai đoạn u T4 của chúng tôi đạt 70,0% (7/10 BN), cao hơn Võ Quốc Hưng là 51,8% [5], do tác giả này chỉ ĐT tia xạ đơn thuần.

Tỷ lệ BN được phẫu thuật triệt căn 80,7%, trong đó 12,9% được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn. Tỷ lệ phẫu thuật triệt căn của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu ĐT xạ đơn thuần của Võ Quốc Hưng (78,5%) [5]. Về tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thắt, các tác giả khác có kết quả cao hơn như J.S. Kim và cs 72% [2], J.C. Kim và cs 74% [6]. Thực tế là nhiều BN ở Việt Nam đã từ chối phẫu thuật bảo tồn vì lo lắng tái phát.

30 BN có thể đánh giá được mô bệnh học của khối u sau hóa xạ trị (có 1 BN chỉ được phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo), trong đó có 6,5% BN đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học và 83,87% đáp ứng một phần. Kết quả này cũng tương đương với một số tác giả nước ngoài. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của A.F. De Bruin và cs là 13% [7].

Có 5 BN tổn thương di căn hạch đều có biến đổi thoái hóa tại hạch trên vi thể (100%). R. Soumarova và cs công bố 58% BN không có di căn hạch sau ĐT [8]. Về mức độ thoái triển u, chúng tôi có 2 BN (6,7%) đạt thoái hóa 100% sau hóa xạ trị; còn lại đa số BN có hoại tử u từ 1/4-1/2 (70,0%). Đây cũng là một trong những yếu tố biểu hiện mức độ đáp ứng của bệnh với hóa xạ trị.

Hầu hết các tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học đều ở độ 1/2. Hemoglobin < 100 g/l sau ĐT xuất hiện ở tỷ lệ 12,9%. Hạ tiểu cầu chỉ độ I và chiếm 3,2%. Không có BN nào có biến chứng sốt do hạ bạch cầu. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả như J.S. Kim và cs (không có độc tính trên hệ huyết học ở độ 3, độ 4) [2].

Đa số BN có các tác dụng không mong muốn ở độ 1, 2; không ảnh hưởng nhiều đến quá trình ĐT cũng như sinh hoạt của BN, thường gặp là viêm bàng quang 29%, viêm đỏ 38,7%, đau da tăng sinh môn 25,8%, 12,9% loét da vùng xạ trị. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Phạm Cẩm

Phương, viêm đỏ da tăng sinh môn 39,1%, viêm bàng quang nhẹ 32,2% [3]. Tuy nhiên, các tỷ lệ này thấp hơn kết quả của Võ Quốc Hưng [5]. Có sự khác biệt này là do chúng tôi đã sử dụng hệ thống máy xạ trị LINAC theo không gian 3 chiều nên che chắn được nhiều tổ chức lành xung quanh hơn so với các tác giả trong nước. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ tác dụng không mong muốn do xạ trị cao hơn một số tác giả nước ngoài, như J.S. Kim và cs (viêm da do xạ trị 2%) [2]. Điều này có thể do hệ thống xạ trị gia tốc tại một số nước tốt hơn của Việt Nam.

Thời gian sống thêm không bệnh trung bình ước tính của các BN trong nghiên cứu là 40,1 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 3 năm là 78,1%. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, tỷ lệ BN xuất hiện bệnh tái phát là 14% trong nhóm các BN được ĐT triệt căn. Kết quả này tương đồng với một số tác giả nước ngoài. Tỷ lệ này của Seung Hyuk Baik và cs là 100% ở nhóm đáp ứng hoàn toàn về mặt mô học, 80% ở nhóm giai đoạn I sau ĐT, 56% ở nhóm giai đoạn II sau ĐT. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,00001$ [9].

Kết luận

Hóa xạ trị tiền phẫu có tỷ lệ đáp ứng cao với 90,3%, cải thiện đáng kể tỷ lệ phẫu thuật triệt căn 80,7% trong đó 12,9% phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn, cải thiện thời gian sống thêm không bệnh tại thời điểm 3 năm là 78,1%. Phương pháp hóa xạ đồng thời an toàn, ít độc tính, tác dụng phụ ở mức thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray, et al. (2010), "Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008", *Int. J. Cancer*, **127**(12), pp.2893-2917.
- [2] J.S. Kim, M.J. Cho, et al. (2002), "Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **54**(2), pp.403-408.
- [3] Phạm Cẩm Phương (2012), *Nghiên cứu hiệu quả của hóa xạ trị tiền phẫu trong ĐT bệnh UTTR giai đoạn xâm lấn*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [4] Đoàn Hữu Nghị (1994), *Góp phần nghiên cứu xây dựng phác đồ ĐT UTTR, nhận xét 529 BN tại Bệnh viện K qua 2 giai đoạn 1975-1983 và 1984-1992*, Luận án phó tiến sĩ khoa học y - dược, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [5] Võ Quốc Hưng (2004), *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đánh giá kết quả đáp ứng xạ trị trước mổ của UTTR tại Bệnh viện K*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [6] J.C. Kim, T.W. Kim, J.H. Kim, et al. (2005), "Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **63**(2), pp.346-353.
- [7] A.F. De Bruin, J.J. Nuytens, F.T. Ferenschild, et al. (2008), "Preoperative chemoradiation with capecitabine in locally advanced rectal cancer", *Neth. J. Med.*, **66**(2), pp.71-76.
- [8] R. Soumarova, M. Skrovina, J. Bartos, J. Gruna, A. Wendrinski, S. Czudek, R. Kycina, J. Parvez (2010), "Neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine followed by laparoscopic resection in locally advanced tumors of middle and low rectum - toxicity and complications of the treatment", *Eur. J. Surg. Oncol.*, **36**(3), pp.251-256.
- [9] Seung Hyuk Baik, Nam Kyu Kim, Jin Sil Seong, et al. (2006), "Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer", *Ann. Surg. Oncol.*, **244**, pp.1024-1030.