

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

PHẠM CẨM PHƯƠNG

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA XẠ TRỊ KẾT HỢP
CAPECITABINE TRƯỚC MỔ TRONG UNG THƯ
TRỰC TRÀNG THẤP TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2013

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

PHẠM CẨM PHƯƠNG

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA XẠ TRỊ KẾT HỢP
CAPECITABINE TRƯỚC MỔ TRONG UNG THƯ
TRỰC TRÀNG THẤP TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ**

Chuyên ngành: Ung thư học

Mã số: 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. MAI TRỌNG KHOA

PGS.TS. NGUYỄN VĂN HIẾU

HÀ NỘI - 2013

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng (UTTT) là một trong những bệnh ung thư phổ biến ở nước ta và các nước trên thế giới. Tỷ lệ mắc UTTT trên thế giới ngày càng tăng. Ở những nước phát triển, ung thư đại trực tràng (UTĐTT) đứng hàng thứ 2 trong số các bệnh ung thư ở cả 2 giới, chỉ sau ung thư phổi ở nam giới và ung thư vú ở nữ giới. Tại Pháp, hàng năm có khoảng 34.500 ca ung thư đại trực tràng mới và khoảng 16.800 ca tử vong. Tại Mỹ hàng năm có khoảng 41.000 trường hợp UTTT mới mắc trong đó có khoảng 6-13% bệnh nhân ở giai đoạn T4; khoảng 5-30% bệnh nhân UTTT được PT trước đó sẽ tái phát tại chỗ [45], [59], [67].

Tại Việt Nam, UTĐTT nằm trong số các bệnh ung thư hay gặp và 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 [51].

Hiện nay, bệnh nhân UTTT đến khám bệnh ở giai đoạn muộn, khi tổn thương đã xâm lấn tổ chức xung quanh còn cao, nên tỷ lệ các bệnh nhân được điều trị phẫu thuật triệt căn và phẫu thuật bảo tồn cơ tròn hậu môn thấp, đặc biệt khó khăn khi khối u xâm lấn vào mặt trước xương cùng (T4). Chính vì vậy, thời gian sống thêm và chất lượng sống không cao. Trong vài năm gần đây, ở một số cơ sở điều trị ung thư với những bệnh nhân UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ, không thể phẫu thuật triệt căn ngay từ đầu thì đang được điều trị xạ trị trước mổ. Tuy nhiên vẫn còn các trường hợp kháng tia, đáp ứng kém (theo Võ Văn Xuân (2012) tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau xạ trị trước mổ (8,9%) [30]) từ đó dẫn đến tỷ lệ bệnh nhân UTTT không thể điều trị phẫu thuật triệt căn mà chỉ điều trị triệu chứng thăm dò làm hậu môn nhân tạo cao (theo nghiên cứu của tác giả Võ Quốc Hưng (2004) là 21,5%) [18].

Hiện nay, trên thế giới đang có những thay đổi và tiến bộ lớn trong điều

trị UTTT: nhiều tác giả đang tiến hành nghiên cứu ứng dụng các kỹ thuật mới, các thuốc mới, phối hợp nhiều phương pháp để nâng cao hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân. Một trong những hướng nghiên cứu đó là điều trị phối hợp hoá xạ trị trước mổ. Đã có nhiều nghiên cứu điều trị kết hợp đồng thời Capecitabine với xạ trị trước mổ liều 45-50,4Gy cho bệnh nhân UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ cho thấy có kết quả khả quan: giúp hạ thấp giai đoạn bệnh, tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật và tăng tỷ lệ bảo tồn cơ thắt hậu môn. Tác giả Elwanis và cs 2009: tỷ lệ hạ thấp giai đoạn bệnh sau hóa xạ trị là 74,4% [44].

Ở nước ta cho đến nay chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này đặc biệt đánh giá hiệu quả của điều trị phối hợp hoá xạ trị trước mổ cho bệnh nhân UTTT thấp ở giai đoạn tiến triển tại chỗ (T3, T4). Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài “*Đánh giá hiệu quả của xạ trị kết hợp Capecitabine trước mổ trong ung thư trực tràng thấp tiến triển tại chỗ*” nhằm mục tiêu:

1. **Đánh giá hiệu quả của phác đồ xạ trị kết hợp Capecitabine trước mổ trong ung thư trực tràng thấp tiến triển tại chỗ**
2. **Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của phác đồ**

CHƯƠNG 1

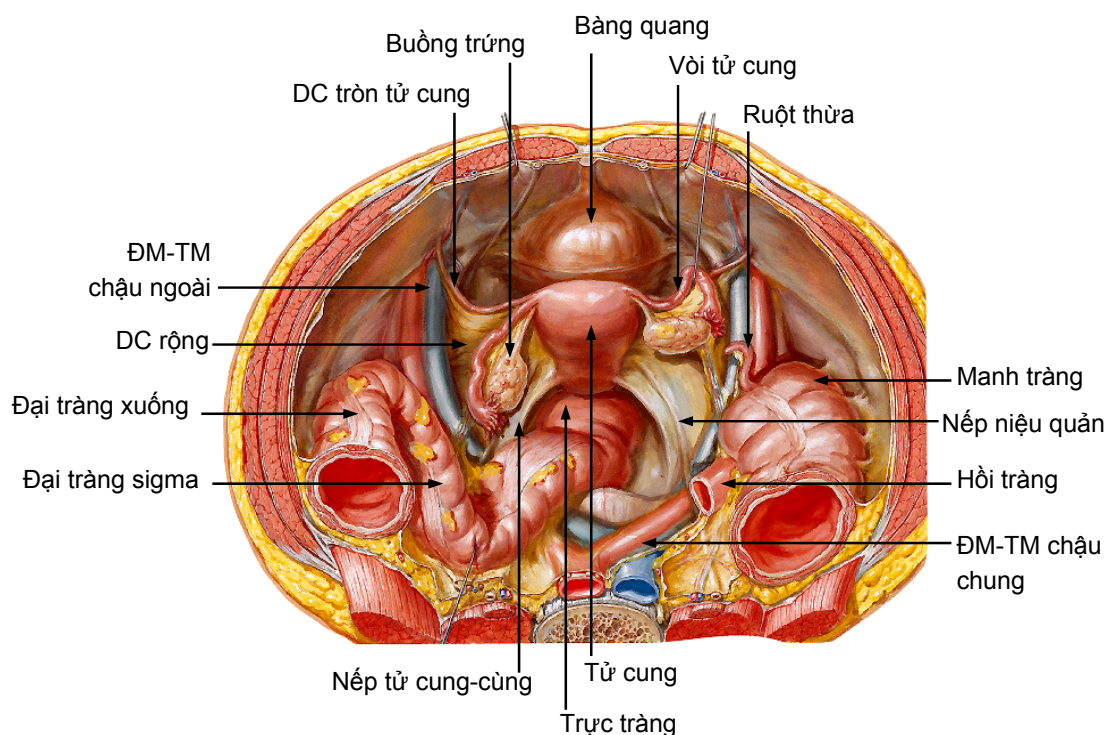
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. GIẢI PHẪU TRỰC TRÀNG

1.1.1. Cấu tạo trực tràng

Trực tràng là đoạn cuối cùng của đại tràng nối tiếp với đại tràng sigma từ đốt sống cùng 3 tới hậu môn. Trực tràng dài khoảng 12cm-15cm, đường kính đoạn trên bằng đại tràng sigma (khoảng 4cm khi rỗng), đoạn dưới phình to tạo nên bóng trực tràng [5], [23].

Trực tràng được chia làm ba phần tùy theo khoảng cách từ rìa hậu môn đến điểm thấp nhất của khối u: 1/3 trên: cách rìa hậu môn 12-16cm, trực tràng trung bình cách rìa hậu môn từ trên 6 đến dưới 12cm, và trực tràng thấp cách rìa hậu môn ≤ 6 cm. Một số quan điểm khác: trực tràng thấp cách rìa hậu môn 0-5cm; trực tràng giữa cách rìa hậu môn từ $> 5-10$ cm; trực tràng cao cách rìa hậu môn $> 10-15$ cm [81], [103].



Hình 1.1. Trực tràng và các cấu trúc liên quan (nữ giới, nhìn từ trên) [54]

Trực tràng dày gồm 4 lớp: lớp thanh mạc, lớp cơ, lớp dưới niêm mạc và niêm mạc [16].

1.1.2. Liên quan định khu

- Mặt sau trực tràng liên quan: 3 đốt sống cùng dưới và xương cụt, các mạch cùng giữa, hạch giao cảm, các nhánh của các mạch trực tràng trên, các nhánh trước của 3 dây thần kinh cùng dưới, các dây thần kinh cụt, thân giao cảm, các mạch cùng bên dưới, các cơ cụt và nâng hậu môn.

- Mặt trước: Ổ nam, trực tràng liên quan với túi cùng trực tràng-bàng quang, bàng quang, túi tinh, ống dẫn tinh, phần tận của niệu quản, tuyến tiền liệt. Ổ nữ, trực tràng liên quan với túi cùng trực tràng-tử cung, âm đạo.

- Mặt bên: trực tràng liên quan với hố cạnh trực tràng của phúc mạc, các đám rối thần kinh giao cảm chậu, các cơ cụt, cơ nâng hậu môn, các mạch trực tràng trên và trực tràng giữa [23], [24].

1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TRỰC TRÀNG

1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

1.2.1.1. Triệu chứng cơ năng

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

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

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

+ Đau vùng hạ vị, buồn đi ngoài, cảm giác đi ngoài không hết phân.

+ Một số bệnh nhân UTTT đến bệnh viện vì những biến chứng của u như bán tắc ruột, tắc ruột, thủng u gây viêm phúc mạc: nôn, buồn nôn, đau bụng con, bí trung đại tiện....

- + Thiếu máu: mệt mỏi, da xanh, niêm mạc nhợt
- + Gầy sút cân, suy kiệt [14], [12].

1.2.1.2. Thăm khám trực tràng

Thăm khám trực tràng là phương pháp kinh điển đánh giá mức xâm lấn ung thư bằng cách xác định mức di động của u so với thành trực tràng và so với tổ chức xung quanh. Đánh giá mức độ xâm lấn ung thư qua thăm khám trực tràng, Y. Mason phân chia làm 4 giai đoạn (Trích theo Nguyễn Văn Hiếu 2002):

- + Giai đoạn 1: u di động so với thành trực tràng
- + Giai đoạn 2: u di động so với tổ chức xung quanh
- + Giai đoạn 3: u di động hạn chế
- + Giai đoạn 4: u cố định.

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

- + Giai đoạn 1: u còn khu trú ở trực tràng gồm giai đoạn 1 và 2 của Y. Mason
- + Giai đoạn 2: u xâm lấn qua thành trực tràng bao gồm giai đoạn 3 và 4 của Y. Mason (Trích theo Nguyễn Văn Hiếu 2002) [11], [90].

1.2.1.3. Thăm khám toàn thân

Đánh giá tình trạng toàn thân, các bệnh lý phối hợp, thăm khám hệ thống hạch (hạch cổ, hạch bẹn), khám bụng (đôi khi sờ thấy khối u, gan to, dịch ổ bụng...), những triệu chứng tắc ruột do khối u....

1.2.2. Triệu chứng cận lâm sàng

1.2.2.1. Nội soi

Soi trực tràng ống cứng cho đến nay vẫn còn là phương pháp quan trọng để chẩn đoán UTTT. Phương pháp có ưu điểm: rẻ tiền, kỹ thuật đơn giản, cho biết chính xác u về hình dạng, kích thước và vị trí u cách rìa hậu môn để

quyết định cắt cụt trực tràng hay cắt đoạn trực tràng bảo tồn cơ tròn hậu môn. Qua nội soi, thực hiện bấm sinh thiết để có chẩn đoán mô bệnh học và có thể thực hiện một số thủ thuật như cắt polyp, hoặc giúp đặt đầu dò siêu âm để đánh giá mức xâm lấn của ung thư.

Tuy nhiên nội soi ống cứng chỉ đánh giá được trực tràng mà không đánh giá được khung đại tràng. Để khắc phục nhược điểm này trong những thập niên gần đây với sự ra đời máy nội soi đại trực tràng ống mềm đã giúp đánh giá được toàn bộ khung đại tràng và trực tràng [11], [65].

1.2.2.2. Siêu âm nội trực tràng (Endorectal ultrasonography)

Siêu âm nội trực tràng là phương pháp siêu âm qua đường trực tràng. Nguyên lý cơ bản của siêu âm nội trực tràng là phương pháp tiêu hình hoá (thu nhỏ), chế tạo ra loại đầu dò thu nhỏ, để có thể áp gần được các cơ quan thăm dò. Siêu âm nội trực tràng nhằm đánh giá mức độ xâm lấn của khối u. Kỹ thuật này không gây biến chứng, giá thành rẻ tuy nhiên với các u chít hẹp, u đang chảy máu, u trực tràng cao cũng như với các hạch gần cuống mạch khó đánh giá bằng phương pháp này. Siêu âm nội trực tràng là phương pháp đánh giá giai đoạn khối u tốt hơn so với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác, từ đó giúp phẫu thuật viên có thể lựa chọn phương pháp phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn hay không [58], [99].

Tổn thương ung thư trực tràng trên siêu âm:

Khi bị ung thư trực tràng, hình ảnh siêu âm nội trực tràng thường là một khối u hoặc một đám giảm âm, đôi khi không đồng âm, phá vỡ cấu trúc bình thường của thành trực tràng và xâm lấn vào các lớp của thành trực tràng, cấu trúc xung quanh tùy theo giai đoạn

Siêu âm nội trực tràng là phương tiện đánh giá giai đoạn T hữu hiệu nhất, đặc biệt đánh giá giữa T1 và T2. Siêu âm nội trực tràng là xét nghiệm quan trọng để đánh giá giai đoạn trong trường hợp khối u ở giai đoạn T1

không có các yếu tố nguy cơ cao để quyết định có thể phẫu thuật triệt căn cắt khối u qua nội soi hay không, và trong trường hợp khối u ở giai đoạn T3 sớm (dễ nhầm với T2) cần chỉ định điều trị hóa-xạ trị trước mổ [58], [79].

1.2.2.3. Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng (CLVT)

Đây là một trong những phương tiện cho phép xác định vị trí, mức độ xâm lấn của khối u, tình trạng các tạng ở tiểu khung, hạch ổ bụng, gan...

Nguyên lý chính của chụp cắt lớp vi tính trong xác định tổn thương u tại trực tràng là dựa vào độ dày của thành trực tràng, bình thường trên hình ảnh CLVT thành trực tràng dày 3mm, với các tổn thương dày 6mm trở nên là tổn thương bất thường. Các tổn thương dày thành trực tràng không đối xứng có hay không có tổn thương bề mặt đều có thể là khối u. Tổn thương xâm lấn lớp mỡ quanh trực tràng được xác định khi lớp ngoài của thành trực tràng không còn nguyên vẹn và có tỷ trọng mô mềm.

Tác giả Nguyễn Văn Hiếu khi nghiên cứu giá trị của CT trong đánh giá mức độ xâm lấn của khối u cho thấy độ nhạy 82,4%; độ đặc hiệu 94,4% và độ chính xác là 88,6% [13].

Những năm gần đây với sự ra đời của CLVT đa dãy (64 dãy, 256 dãy) với độ phân giải cao, lát cắt mỏng giúp đánh giá được mức độ xâm lấn của khối u, tình trạng hạch, tình trạng di căn xa tốt hơn.

1.2.2.4. Chụp cộng hưởng từ ổ bụng-tiểu khung (MRI)

Chụp cộng hưởng từ là phương pháp tạo ảnh bằng cách khai thác từ tính của hạt nhân nguyên tử trong cơ thể người. Khi chụp cộng hưởng từ, cơ thể người bệnh được đặt trong một từ trường mạnh và đồng nhất. Người ta thực hiện phát sóng radio với tần số thích hợp vào người bệnh sẽ tạo ra hiện tượng cộng hưởng với tần số giao động của các hạt proton trong các hạt nhân nguyên tử Hydro cấu trúc nên các mô cơ thể. Sau đó dùng các chuỗi xung có tần số làm cho các proton cộng hưởng đó chuyển động dần trở lại như cũ và

nhả năng lượng đã nhận được trước đó. Tín hiệu năng lượng này là cơ sở cho việc ghi hình cộng hưởng từ. Một hệ thống ăngten sẽ thu tín hiệu này để dẫn truyền vào hệ thống máy vi tính phân tích và sử dụng thuật toán để hiển thị hình ảnh.

Cộng hưởng từ có khả năng tạo hình ảnh theo bất cứ hướng cắt nào theo không gian ba chiều. Chụp cộng hưởng từ 1.5 và 3.0 Tesla với các xung cơ bản (nhất là các xung T2W) và xung STIR FAT SAT, theo các mặt phẳng ngang, đứng ngang theo trục tiểu khung và đứng dọc có kèm tiêm thuốc đối quang từ cho phép đánh giá vị trí, kích thước khối u, mức độ xâm lấn của khối u. Kỹ thuật này còn cho phép chẩn đoán hạch cạnh trục tràng, hạch trong mạc treo và hạch tiểu khung qua đó giúp lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp cho bệnh nhân. Chụp MRI còn cho phép đánh giá diện phẫu thuật nên có ý nghĩa trong điều trị và tiên lượng khả năng tái phát tại chỗ sau PT.

Hình ảnh trực tràng bình thường trên cộng hưởng từ [49]:

- + Lớp dịch nhày: giảm tín hiệu ở T1W, tăng tín hiệu ở T2W
- + Lớp niêm mạc: là lớp rất mỏng, nhận biết dựa trên hình ảnh của lớp dịch nhày láng trên bề mặt niêm mạc và lớp dưới niêm mạc.
- + Lớp dưới niêm mạc: tăng nhẹ tín hiệu cả ở T1W, T2W và rất ngấm thuốc
- + Lớp cơ: giảm tín hiệu cả T1W và T2W đặc biệt cơ thắt trong rất giảm tín hiệu
- + Lớp thanh mạc: là lớp rất mỏng, nhận biết dựa trên hình ảnh lớp cơ và lớp mỡ quanh trục tràng
- + Lớp mỡ xung quanh: tăng tín hiệu cả T1W và T2W.
- + Hệ xương: vỏ xương mất tín hiệu cả T1W và T2W

Chụp cộng hưởng từ tiểu khung cho phép đánh giá mức độ xâm lấn của khối u trực tràng cũng như tình trạng hạch vùng. Phân loại mức độ xâm lấn