

Báo cáo trường hợp

DOI: 10.59715/pntjimp.3.3.22

Bước đầu hóa trị tân bổ trợ ung thư đại trực tràng giai đoạn T4 và di căn

Nguyễn Tuấn Ngọc², Vũ Tiến Quốc Thái¹, Đỗ Khôi Nguyên¹

¹Khoa Ngoại tổng hợp, Bệnh viện Trưng Vương

²Bộ môn Ngoại, Khoa Y, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Tóm tắt

Ngày càng có nhiều bằng chứng ủng hộ việc sử dụng hóa trị tân bổ trợ trong ung thư đại trực tràng tiến triển tại chỗ. Tuy nhiên, mức độ an toàn, hiệu quả và tác dụng phụ vẫn chưa được làm rõ hoàn toàn. Đánh giá này nhằm mục đích đánh giá hiệu quả của liệu pháp, thời gian, so sánh tỷ lệ hoàn thành, biến chứng trong và sau phẫu thuật cũng như kết quả ung thư học, nhằm cung cấp hướng dẫn cho thực hành lâm sàng và các nghiên cứu sâu hơn. Liệu pháp tân bổ trợ toàn diện là một phương pháp mới dành cho bệnh ung thư trực tràng tiến triển cục bộ, cố gắng cung cấp cả hóa trị liệu toàn thân và hóa trị tân bổ trợ trước khi phẫu thuật. Tuy nhiên, hiệu quả và độ an toàn của nó vẫn còn gây tranh cãi trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng (UTĐTT), Ung thư đại trực tràng di căn (UTĐTT di căn) chụp vi tính cắt lớp (CT), Chụp cộng hưởng từ (MRI). Ung thư trực tràng tiến triển, hoá xạ tân bổ trợ (HXTBT), hoá trị tân bổ trợ, hoá trị bổ trợ và liệu pháp tân bổ trợ toàn phần

Abstract

Initial neoadjuvant chemotherapy advanced colonrectal cancer (T4 stage) and metastasis

There is increasing evidence to support the use of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in locally advanced colon cancer (LACC). However, its safety, efficacy and side effect profile is yet to be completely elucidated. This review aims to assess NAC regimens, duration, compare completion rates, intra-operative and post-operative complication profiles and oncological outcomes, in order to provide guidance for clinical practice and further research. Total neoadjuvant therapy (TNT) is a novel approach for locally advanced rectal cancer (LARC), which attempts to deliver both systemic chemotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy prior to surgery. However, its efficacy and safety remain controversial in randomized controlled trials (RCTs).

Keywords: Colorectal cancer (CRC), Metastatic colorectal cancer (mCRC), Computed tomography (CT) scan, Magnetic resonance imaging (MRI). Locally advanced rectal cancer (LARC), Neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT), Neoadjuvant chemotherapy (NAC), Adjuvant chemotherapy (AC). Total neoadjuvant therapy (TNT).

Ngày nhận bài:

05/3/2024

Ngày phản biện:

24/5/2024

Ngày đăng bài:

20/7/2024

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Tuấn Ngọc

Email: tuannngocmd@

gmail.com

ĐT: 0918394233

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là loại ung thư được chẩn đoán phổ biến thứ ba ở Hoa Kỳ và gây tử vong liên quan tới ung thư đứng thứ, tỷ lệ mắc bệnh cao trên toàn thế giới [1]. một

tỷ lệ đáng kể biểu hiện ung thư UTĐTT tiến triển (T4 hoặc T3, với sự xâm lấn ≥ 5 mm ra ngoài lớp thanh cơ) vẫn có tiên lượng với tỷ lệ sống sót sau 5 năm dao động từ 55% đến 88%, mặc dù sự phát triển trong kỹ thuật phẫu thuật

và phác đồ hóa trị. Phương pháp điều trị truyền thống là phẫu thuật và hóa trị, liệu pháp tân bổ trợ có thể thay đổi chiến lược điều trị ở cả UTĐTT nguyên phát có thể cắt bỏ và đã di căn.

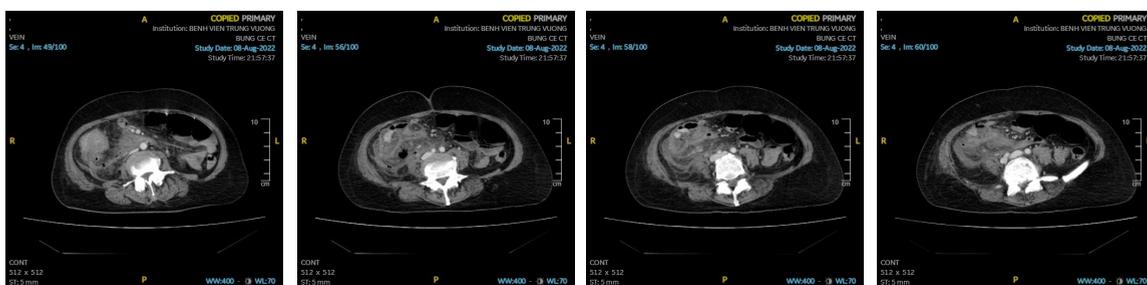
Liệu pháp tân bổ trợ tác động khối bướu trên diện rộng, giảm kích thước khối bướu nguyên phát, khả năng giảm di căn hạch thậm chí không quan sát thấy u trên đại thể trong mẫu bệnh phẩm sau phẫu thuật. Sự thoái lui hoàn toàn của khối bướu nguyên phát có thể được phát hiện trước khi phẫu thuật bằng cách đánh giá kỹ lưỡng qua nội soi hoặc hình ảnh học khối bướu còn được gọi là đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng.

Về chiến lược điều trị lâm sàng hóa trị liệu tân bổ trợ đã được áp dụng thành công bao gồm ung thư đại trực tràng và ung thư vú [2] [3] [4] [5]. Nghiên cứu liên quan đã cho rằng hóa trị tân bổ trợ rất hữu ích trong việc thúc đẩy giảm gánh nặng khối bướu trước khi phẫu thuật và loại bỏ các di căn vi mô [6], đạt được tỷ lệ cắt bỏ R0 cao hơn. Tuy nhiên, thường phải mất khoảng một tháng để bệnh nhân có thể hồi phục hoàn toàn sau phẫu thuật và được hóa trị bổ trợ (AC).

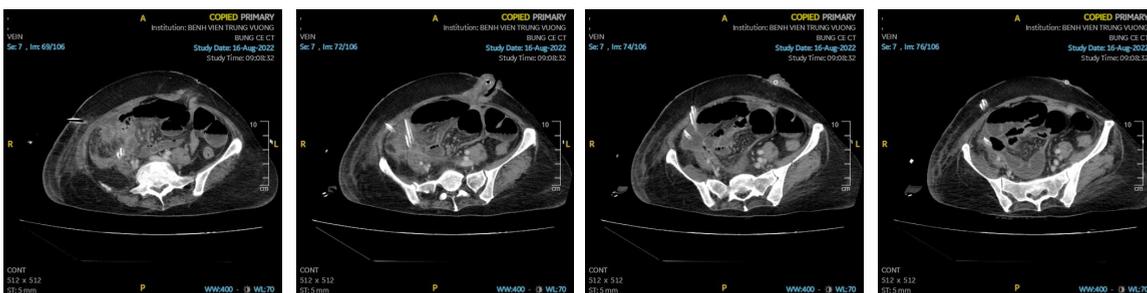
Câu hỏi đặt ra là phương pháp hoá trị tân bổ trợ có ảnh hưởng như thế nào lên ung thư đại trực tràng giai đoạn T4 và di căn xa phẫu thuật sau đó.

Mục tiêu: Giới thiệu hiệu quả của hoá trị tân bổ trợ trong UTĐTT giai đoạn T4 và di căn xa Các trường hợp:

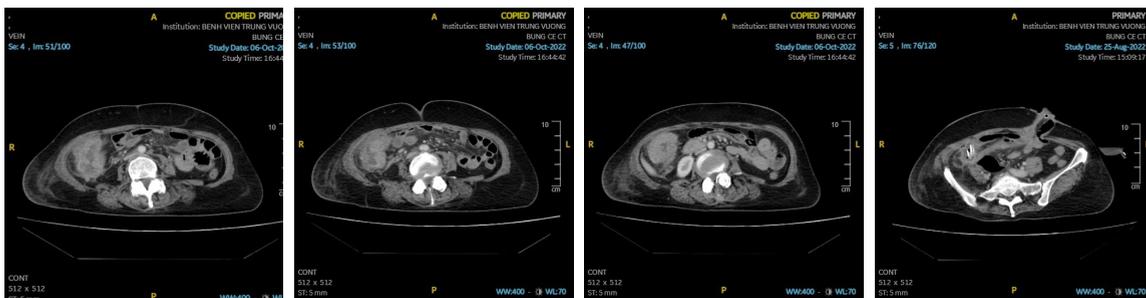
Trường hợp 1: Bệnh nhân nữ 55 tuổi nhập viện vì đau ½ bụng phải, lâm sàng hội chứng nhiễm trùng, đề kháng ½ bụng phải. CT - scan bụng chậu ghi nhận khối abscess vùng ¼ bụng dưới phải lan lên gan (Hình 1). Can thiệp lần 1 phẫu thuật nội soi đặt dẫn lưu ổ abscess - mở hồi tràng ra da, nội soi đại tràng ghi nhận khối bướu chồi sùi dễ chảy máu hẹp lòng manh tràng, máy soi không qua được, sinh thiết carcinoma tuyến GRAD I xâm nhập, chẩn đoán abscess hố chậu phải - tắc ruột do ung thư manh tràng vớ sT4aNxM0 (Hình 2). Can thiệp lần 2 hoá trị tân bổ trợ phác đồ CAPEOX 4 chu kỳ (Hình 3). Can thiệp lần 3 sau hoá trị tân bổ trợ đánh giá u manh tràng nhỏ lại, nội soi qua u, phẫu thuật nội soi cắt đại tràng phải nạo hạch. Sau phẫu thuật BN hồi phục tốt, tiếp tục hoá trị bổ trợ 8 chu kỳ.



Hình 1. Nhập viện

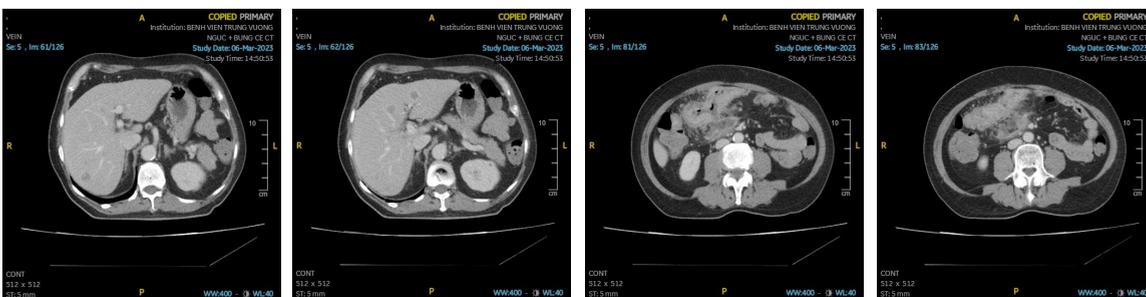


Hình 2. Dẫn lưu abscess - mở hậu môn nhân tạo hồi tràng

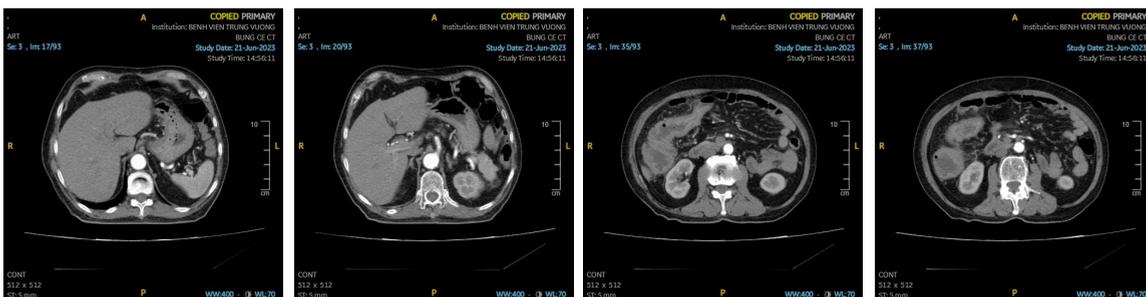


Hình 3. Hóa trị tân bổ trợ 4 chu kỳ

Trường hợp 2: Bệnh nhân nam 71 tuổi nhập viện bệnh cảnh bán tắc ruột, ấn đau vùng hạ sườn phải, WBC: 17,38 K/ μ L, Neu 14.38 K/ μ L, Hb: 7,6 g/dL. CT - scan bụng chậu hình ảnh nghi u đại tràng góc gan thâm nhiễm chung quanh nghi vỡ, nhiều hạch quanh đại tràng lên, tổn thương đa ổ gan thứ phát, huỷ xương thân sống L2 (Hình 4). Nội soi tổn thương u sùi đại tràng góc gan dễ chảy máu máy soi không qua được GPBL carcinoma tuyến GRAD I xâm nhập, can thiệp nâng tổng trạng, chẩn đoán bán tắc ruột - nghi rò đại tràng do ung thư đại tràng góc gan vỡ di căn gan cT4bN2M1 xử lý hóa trị tân bổ trợ phác đồ CAPEOX + BEV 4 chu kỳ (Hình 5), sau tân bổ trợ phẫu thuật nội soi cắt đại tràng phải mở rộng nạo hạch D3 hoá trị bổ trợ thêm 8 chu kỳ.

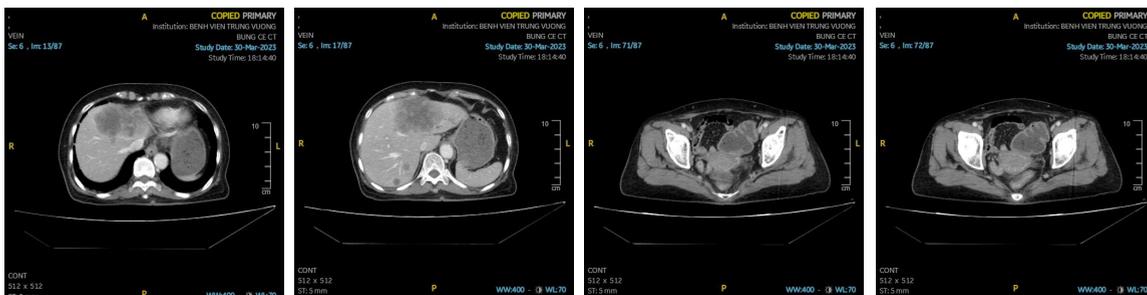


Hình 4. Tổn thương gan đa ổ - thâm nhiễm quanh đại tràng nghi vỡ

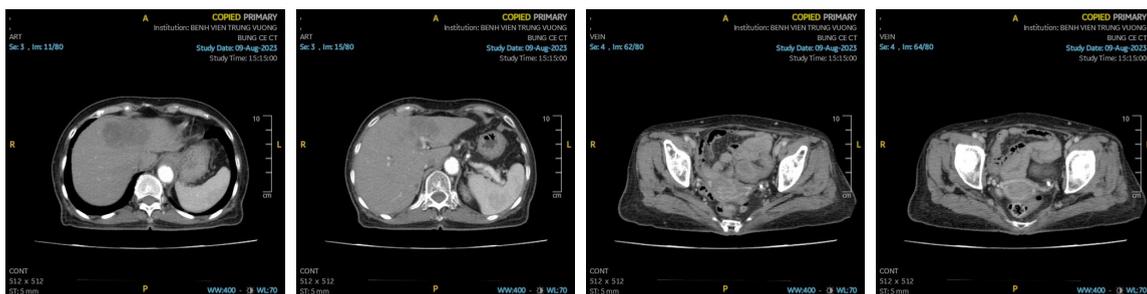


Hình 5. Hóa trị tân bổ trợ 4 chu kỳ

Trường hợp 3: Bệnh nhân nữ 76 tuổi nhập viện bệnh cảnh tắc ruột, bụng mềm, ấn đau nhẹ. CT - scan bụng chậu hình ảnh tắc ruột nghi u đại tràng sigma xâm lấn tử cung, đa u gan nghi thứ phát, sỏi niệu quản trái gây ứ nước thận trái (Hình 6). Nội soi đại tràng cách hậu môn 20cm có khối bướu sùi chiếm hết lòng máy soi không qua được. GPBL: carcinoma tuyến GRAD I xâm nhập. Chẩn đoán tắc ruột do ung thư đại tràng sigma cT4bN1M1, Can thiệp đặt JJ niệu quản trái, mở hậu môn tạm đại tràng ngang, hoá trị tân bổ trợ phác đồ CAPEOX - BEV 4 chu kỳ (Hình 7), phẫu thuật nội soi cắt đại tràng sigma.



Hình 6. Đa u gan thứ phát, u đại tràng sigma

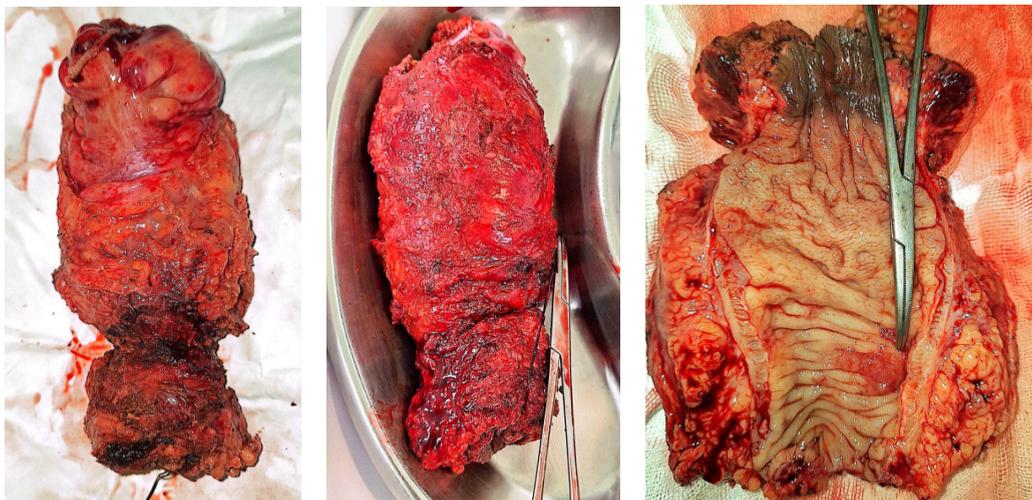


Hình 7. Hóa trị tân bổ trợ 4 chu kỳ

Trường hợp 4: Bệnh nhân nam, 59 tuổi nhập viện bệnh cảnh rối loạn đại tiện, đại tiện phân nhầy máu, lâm sàng thăm khám hậu môn trực tràng ghi nhận cách bờ hậu môn # 5cm khối thâm nhiễm cứng sùi chiếm hẹp toàn bộ chu vi trực tràng. CT - scan bụng chậu hình ảnh u trực tràng hạch và thâm nhiễm chung quanh, MRI bụng chậu u trực tràng thâm nhiễm mỡ chung quanh, hạch mạc treo trực tràng, ít dịch mỏng vùng chậu, nội soi đại tràng cách bờ hậu môn # 5cm có u sùi to, mật độ cứng hẹp lòng trực tràng không qua máy được GPBL carcinoma tuyến GRAD I xâm nhập chẩn đoán ung thư trực tràng thấp cT3dN1M0, hoá trị tân bổ trợ phác đồ CAPEOX 4 chu kỳ sau hóa trị ghi nhận khám hậu môn trực tràng không xác định được khối bướu, chụp CT: dày thành trực tràng đoạn d#70mm thành không đều, chỗ dày nhất d#17mm, nội soi: Cách bờ hậu môn 10cm 1 ổ loét d# 4x10mm đáy giả mạc nhiễm cứng, MRI: dày thành trực tràng dày nhất d#15mm hạch vùng chung quanh, phẫu thuật MILES.



Hình 8. U trực tràng

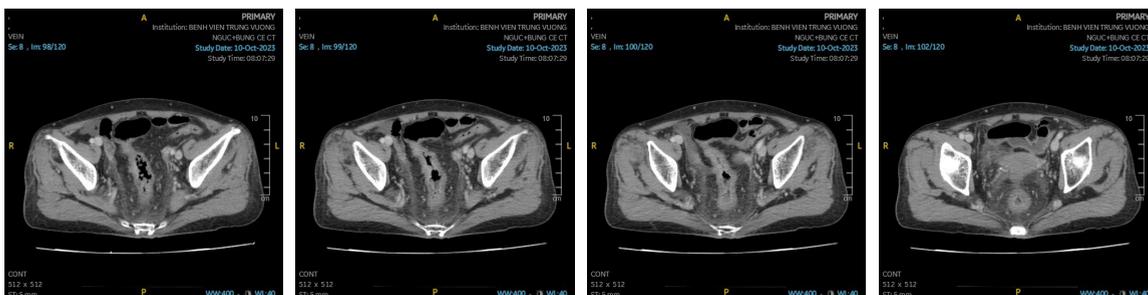


Hình 9. Bệnh phẩm u trực tràng

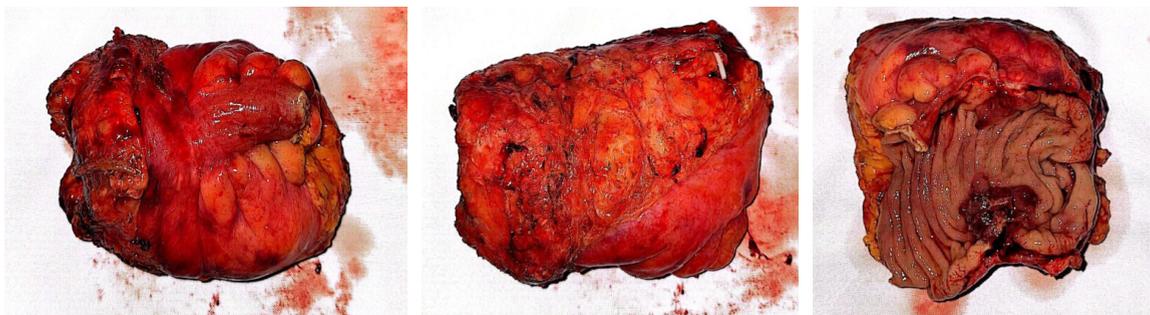
Trường hợp 5: Bệnh nhân nữ 67 tuổi nhập viện vì đại tiện ra máu, khám hậu môn trực tràng ghi nhận cách bờ hậu môn d# 8cm sờ thấy bờ dưới u, cứng ít di động chiếm gần hết chu vi trực tràng, khám âm đạo chưa ghi nhận bất thường. Nội soi: cách bờ hậu môn 8 - 15cm u sùi dễ chảy máu gây hẹp lòng trực tràng, siêu âm lòng trực tràng: cách bờ hậu môn 8 - 12cm sang thương echo kém chiếm hết chu vi trực tràng tổn thương từ lớp niêm mạc xâm lấn ra khỏi thanh mạc, cạnh tổn thương có vài cấu trúc hạch. Chưa tổn thương cơ thắt. CT - scan: nghi u cuối đại tràng chậu hông trực tràng di căn hạch mạc treo. MRI: nghi u trực tràng T3N2Mx. GPBL sinh thiết carcinom GRAD 1 xâm nhập. Chẩn đoán lâm sàng: ung thư trực tràng giữa cT3dN2M0. Chỉ định hoá trị tân bổ trợ CAPEOX 4 chu kỳ, sau tân bổ trợ khám hậu môn trực tràng không xác định u, MRI: dày nhẹ thành trực tràng dưới khó phân biệt viêm hay u vài hạch nhỏ quanh trực tràng, chưa ghi nhận di căn. Nội soi ổ loét trực tràng nghi u. CT hình ảnh dày thành trực tràng d#15mm nghi u. Phẫu thuật nội soi cắt trước thấp - mở hồi tràng ra da.



Hình 10. Trước tân bổ trợ



Hình 11. Sau tân bổ trợ



Hình 12. Bệnh phẩm sau phẫu thuật

II. BÀN LUẬN

Lợi ích của tân bổ trợ liệu pháp: (I) cải thiện kết quả phẫu thuật bằng cách giảm giai đoạn của khối bướu; giúp phẫu thuật được thay vì không thể can thiệp cắt khối bướu (II) kiểm soát sớm di căn toàn thân lây lan và xét nghiệm sinh học khối bướu; và (III) thử nghiệm in vivo về độ nhạy của hóa trị và khả năng kết hợp các tác nhân mới trong các thử nghiệm lâm sàng [5]. Phân tích tổng hợp cho thấy lợi ích sống sót tiềm tàng của hóa trị tân bổ trợ so với hóa trị bổ trợ đối với bệnh UĐTT tiến triển cục bộ mà không làm tăng tỷ lệ mắc bệnh do phẫu thuật. Hơn nữa, hóa trị liệu trước phẫu thuật so với hóa xạ trị đồng thời, được gọi là tổng hóa trị liệu tân bổ trợ, đã được báo cáo là cùng lợi ích [7]

Trong nghiên cứu của Ahmed Dehal và cộng sự [8], tân bổ trợ làm giảm nguy cơ tử vong lên tới 23% trong 3 năm ở những bệnh nhân này so với tiêu chuẩn phẫu thuật hiện tại, theo sau là hoá bổ trợ. Các liệu pháp tân bổ trợ ngày càng được áp dụng rộng rãi trong quản lý điều trị. Hóa trị tân bổ trợ có khả năng làm giảm tỷ lệ phẫu thuật cắt nhiều tạng và cải thiện tỷ lệ cắt bỏ đạt R0 [9] [10]. Mỗi lo ngại có thể từ sự phát triển của khối bướu trong tân bổ trợ dẫn đến thủng, chảy máu và tắc ruột cũng như khả năng xác định giai đoạn khối bướu trên hình ảnh học không chính xác có thể dẫn đến việc lựa chọn không chính xác bệnh nhân và điều trị quá mức cho những bệnh nhân có nguy cơ thấp đã hạn chế rất nhiều việc sử dụng hoá trị tân bổ trợ. Tuy nhiên, với mức độ hiệu quả hóa trị liệu [11] và những tiến bộ trong hình ảnh học [12], hoá trị tân bổ trợ hiện nay được coi là một lựa chọn tiềm năng đầy hứa hẹn, được NCCN chấp thuận cho bệnh nhân T4b ung thư đại trực tràng [13].

Các kết quả sơ bộ từ thử nghiệm CONVERT[14] đã chứng minh rằng đối với những bệnh nhân có ung thư trực tràng tiến triển chưa xâm lấn lá mạc treo trực tràng [15], hóa trị tân bổ trợ với CAPEOX đã đạt được tỷ lệ giảm giai đoạn và tỷ lệ đáp ứng tiêu chuẩn mô học đồng thời có liên quan nguy cơ thấp hơn trong di căn chu phẫu và mở hồi tràng dự phòng so với hoá xạ tân bổ trợ. Những kết quả này cho thấy hóa trị tân bổ trợ phác đồ CAPEOX như một phương pháp điều trị thay thế hiệu quả cho hóa xạ trị tiền phẫu thông thường trong ung thư trực tràng tiến triển với mạc riêng trực tràng âm tính.

Lợi ích của hoá trị tân bổ trợ đã được chứng minh và là chỉ định trong các phác đồ hướng dẫn điều trị ung thư đại trực tràng trên thế giới cũng như phác đồ Bộ Y tế Việt Nam. Đây là phương pháp hiệu quả nhằm tạo lợi ích cho người bệnh, có thể thực hiện được tại cơ sở không có hệ thống xạ trị.

Kết luận: Dữ liệu ban đầu về tác dụng của liệu pháp hóa trị tân bổ trợ UĐTT cung cấp tư duy chiến lược mới về các lựa chọn điều trị UĐTT giai đoạn đầu T4 và tiến triển, có triển vọng cho các thử nghiệm mới. Liệu pháp này giúp giảm giai đoạn bệnh tăng cơ hội phẫu thuật thay vì điều trị giảm nhẹ hoặc mở hậu môn nhân tạo. Mở ra nhiều hướng mới trong việc đánh giá hiệu quả triệt căn cũng như tỉ lệ bảo tồn cơ thắt hay tái phát tại chỗ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018. 68(6): p. 394-424.

2. Sauer, R., et al., Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351(17): p. 1731-40.
3. Cunningham, D., et al., Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 2006. 355(1): p. 11-20.
4. Tural, D., et al., Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy in stage T3, N0 rectal cancer. *Int J Clin Oncol*, 2014. 19(5): p. 889-96.
5. Cheong, C.K., et al., Neoadjuvant therapy in locally advanced colon cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Gastrointest Oncol*, 2020. 11(5): p. 847-857.
6. Arredondo, J., et al., Preliminary outcome of a treatment strategy based on perioperative chemotherapy and surgery in patients with locally advanced colon cancer. *Colorectal Dis*, 2013. 15(5): p. 552-7.
7. Cercek, A., et al., Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol*, 2018. 4(6): p. e180071.
8. Dehal, A., et al., Neoadjuvant Chemotherapy Improves Survival in Patients with Clinical T4b Colon Cancer. *J Gastrointest Surg*, 2018. 22(2): p. 242-249.
9. Guillou, P.J., et al., Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005. 365(9472): p. 1718-26.
10. Andre, T., et al., Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*, 2009. 27(19): p. 3109-16.
11. Smith, N.J., et al., Preoperative computed tomography staging of nonmetastatic colon cancer predicts outcome: implications for clinical trials. *Br J Cancer*, 2007. 96(7): p. 1030-6.
12. McCahill, L.E., et al., Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol*, 2012. 30(26): p. 3223-8.
13. Jakobsen, A., et al., Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial. *Acta Oncol*, 2015. 54(10): p. 1747-53.
14. Mei, W.J., et al., Neoadjuvant Chemotherapy With CAPOX Versus Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer With Uninvolved Mesorectal Fascia (CONVERT): Initial Results of a Phase III Trial. *Ann Surg*, 2023. 277(4): p. 557-564.
15. Bahadoer, R.R., et al., Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22(1): p. 29-42.