

MỤC LỤC

1. ĐẠI CƯƠNG	1
2. NGUYÊN NHÂN - CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ SÀNG LỌC UNG THƯ' ..1	
2.1. Yếu tố dinh dưỡng.....	1
2.2. Các tổn thương tiền ung thư.....	1
2.3. Yếu tố di truyền:.....	1
2.4. Các yếu tố nguy cơ khác:	3
2.5 Sàng lọc ung thư đại trực tràng	3
2.5.1. Khái niệm	3
2.5.2. Quy trình sàng lọc	3
3. CHẨN ĐOÁN	4
3.1. Lâm sàng	4
3.1.1. Triệu chứng cơ năng	4
3.1.2. Triệu chứng thực thể	4
3.1.3. Triệu chứng toàn thân	5
3.2. Cận lâm sàng	5
3.2.1. Nội soi:	5
3.2.2. Chẩn đoán hình ảnh.....	5
3.2.3 Y học hạt nhân:	7
3.2.4. Xét nghiệm sinh hóa - huyết học	8
3.3. Chẩn đoán xác định.....	11
3.4. Chẩn đoán phân biệt.....	11
3.5. Chẩn đoán giai đoạn.....	11
3.5.1. Khối u nguyên phát (T)	11
3.5.2. Hạch vùng (N).....	12
3.5.3. Di căn xa (M)	13
4. ĐIỀU TRỊ.....	14
4.1. Điều trị ung thư đại tràng	14
4.1.1. Sơ đồ điều trị.....	14
4.1.2. Can thiệp nội soi.....	17

4.1.3. Phẫu thuật điều trị ung thư đại tràng.....	20
4.1.4. Xạ trị ung thư đại tràng	24
4.1.5. Điều trị toàn thân ung thư đại tràng	26
4.1.6. Điều trị tổn thương di căn dưới hướng dẫn chẩn đoán hình ảnh	40
4.1.7. Dinh dưỡng trong điều trị ung thư đại tràng	42
4.2. Điều trị ung thư trực tràng	47
4.2.1 Sơ đồ điều trị.....	47
4.2.2 Điều trị tại chỗ.....	50
4.2.3. Phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng.	51
4.2.4. Xạ trị ung thư trực tràng:	55
4.2.5. Điều trị toàn thân ung thư trực tràng.....	63
4.2.6 Điều trị tổn thương di căn dưới hướng dẫn chẩn đoán hình ảnh	66
4.2.7 Dinh dưỡng trong điều trị ung thư trực tràng.....	67
5. THEO DÕI VÀ TIÊN LƯỢNG	67
5.1. Theo dõi	67
5.2. Tiên lượng	67
TÀI LIỆU THAM KHẢO	68

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư đại - trực tràng (UTĐTT) là một trong những bệnh ung thư thường gặp trên thế giới. Theo GLOBOCAN năm 2022, UTĐTT đứng thứ 3 về tỷ lệ mắc với khoảng 1.926.425 ca mắc mới (9.6%) và đứng thứ 2 về tỷ lệ tử vong với khoảng 904.019 ca (9.3%) trên toàn cầu ở cả hai giới. Tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong ở nam giới cao hơn so với nữ giới.

Tại Việt Nam, theo GLOBOCAN 2022, mỗi năm ước tính có khoảng 16.835 ca mắc mới, đứng thứ 4 về tỷ lệ mắc và khoảng 8.454 ca tử vong, đứng thứ 5 về tỷ lệ tử vong do ung thư.

2. NGUYÊN NHÂN - CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ SÀNG LỌC UNG THƯ

2.1. Yếu tố dinh dưỡng

- Ung thư đại - trực tràng liên quan chặt chẽ với chế độ ăn nhiều thịt đỏ, mỡ động vật, ít chất xơ, thiếu các Vitamin A, B, C, D, E và thiếu hụt canxi.

- Sử dụng nhiều thực phẩm chế biến sẵn có chứa benzopyren, nitrosamin... có khả năng gây ung thư.

2.2. Các tổn thương tiền ung thư

- Viêm đại trực tràng chảy máu: Có một mối liên quan giữa viêm loét đại tràng mãn tính và khối u đại tràng, trong đó mức độ tổn thương, thời gian và mức độ hoạt động của bệnh là những yếu tố quyết định chủ yếu.

- Bệnh Crohn: Nguy cơ mắc UTĐTT trong bệnh Crohn tương đương với viêm loét đại trực tràng.

- Polyp đại trực tràng: Tiền sử mắc polyp u tuyến lớn (>1 cm) và polyp cấu trúc nhung mao hoặc ống nhung mao, hoặc loạn sản độ cao cũng làm tăng nguy cơ mắc UTĐTT.

2.3. Yếu tố di truyền

Yếu tố di truyền có vai trò quan trọng trong sinh bệnh ung thư đại trực tràng, với gen sinh ung thư và các hội chứng di truyền:

- Hội chứng ung thư đại trực tràng di truyền không polyp (hội chứng Lynch): di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường và chiếm khoảng 2-4% các trường hợp mắc ung

thư đại trực tràng. Bệnh liên quan đến các đột biến dòng mầm của gen sửa chữa bắt cặp DNA (MMR) như MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Các khối u đại trực tràng phát triển ở những bệnh nhân mắc hội chứng Lynch được đặc trưng bởi độ tuổi khởi phát sớm và ưu thế là các tổn thương bên phải. Sàng lọc di truyền bằng xét nghiệm gen MMR. Sàng lọc ung thư được khuyến cáo bằng nội soi đại tràng bắt đầu từ 20-25 tuổi hoặc 2-5 năm trước tuổi chẩn đoán sớm nhất trong gia đình, lặp lại mỗi 1-2 năm.

- Bệnh đa polyp đại trực tràng gia đình (FAP) và các biến thể của nó (hội chứng Gardner, hội chứng Turcot và đa polyp tuyến gia đình suy giảm) chiếm ít hơn 1% UTĐTT. FAP được gây ra bởi các đột biến dòng mầm trong gen polyposis coli (*APC*) nằm trên nhiễm sắc thể 5. Sàng lọc di truyền bằng xét nghiệm đột biến gen APC. Sàng lọc ung thư được khuyến cáo bằng nội soi đại tràng từ 10-12 tuổi, lặp lại mỗi 1-2 năm.

- Hội chứng Peutz-Jeghers: rất hiếm gặp với tỷ lệ ước tính từ 1/8000 đến 1/200.000 ca sinh. Đây là một hội chứng nhiễm sắc thể trội thường được đặc trưng bởi nhiều polyp trong đường tiêu hóa kèm các vết sắc tố niêm mạc ở da và tăng nguy cơ UTĐTT. Bệnh liên quan tới đột biến gen *STK11* (*LBK1*). Sàng lọc di truyền bằng xét nghiệm đột biến gen STK11. Sàng lọc ung thư bằng nội soi tiêu hóa trên và đại tràng từ 8-10 tuổi, lặp lại mỗi 2-3 năm.

- Bệnh polyp liên quan tới gen *MUTYH*: chiếm ít hơn 1% UTĐTT, là hội chứng đa polyp di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi sự phát triển của nhiều u tuyến đại tràng, nhưng thường ít hơn so với hội chứng đa polyp tuyến gia đình kinh điển. Bệnh liên quan tới đột biến gen *MUTYH* dị bội và tăng nguy cơ UTĐTT. Sàng lọc di truyền bằng xét nghiệm đột biến gen *MUTYH*. Sàng lọc ung thư bằng nội soi đại tràng từ 25-30 tuổi, lặp lại mỗi 1-2 năm.

- Bệnh polyp liên quan tới hiệu đính polymerase (PPAP): chiếm 1-2% UTĐTT, là hội chứng đa polyp liên quan đến sửa lỗi polymerase (PPAP) di truyền trội thuộc nhiễm sắc thể thường. Các biến thể bệnh lý sai nghĩa dòng mầm ở miền exonuclease (ED) của polymerase epsilon (ϵ) (*POLE*) và delta (δ) (*POLD1*) ảnh hưởng đến khả năng hiệu đính của chúng, làm tăng nguy cơ mắc nhiều u tuyến và ung thư đại tràng. Sàng lọc di truyền bằng xét nghiệm đột biến gen *POLE/POLD1*. Sàng lọc ung thư bằng nội soi đại tràng từ 25-30 tuổi, lặp lại mỗi 1-2 năm.

- Hội chứng đa polyp thanh thiếu niên là hội chứng di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, dẫn đến sự phát triển của nhiều polyp thanh thiếu niên, chủ yếu ở đại tràng, liên quan tới đột biến gen *SMAD4* hoặc *BMPRIA*. Sàng lọc di truyền bằng xét nghiệm đột biến gen *SMAD4* và *BMPIA*. Sàng lọc ung thư bằng nội soi đại tràng từ 12-15 tuổi, lặp lại mỗi 1-3 năm.

2.4. Các yếu tố nguy cơ khác:

- Thừa cân và béo phì.
- Tiền sử xạ trị vùng bụng chậu.
- Đái tháo đường và kháng insulin, rượu, thuốc lá...

2.5. Sàng lọc ung thư đại trực tràng

2.5.1. Khái niệm

Sàng lọc ung thư đại trực tràng là tiến hành khám, phát hiện các thương tổn tiền ung thư và các ung thư sớm để có thể điều trị khỏi nhằm giảm tỷ lệ tử vong do ung thư đại trực tràng.

2.5.2. Quy trình sàng lọc

Bước 1: Xác định nhóm đối tượng nguy cơ

Nhóm có nguy cơ trung bình

- Tuổi ≥ 45 .
- Không có tiền sử u biểu mô tuyến hoặc ung thư đại trực tràng.
- Không có tiền sử viêm nhiễm đường tiêu hóa.
- Không có tiền sử gia đình có người mắc ung thư.

Nhóm có nguy cơ tăng

- Bao gồm những người có tiền sử bản thân bị u biểu mô tuyến hoặc polyp đại trực tràng, ung thư đại trực tràng đã điều trị, bệnh xơ nang (cystic fibrosis).

- Có các bệnh liên quan đến tổn thương ở đại trực tràng: viêm đại trực tràng mạn tính, viêm đại tràng chảy máu, bệnh Crohn...

- Có tiền sử ung thư ở lứa tuổi thiếu nhi, vị thành niên, tuổi trẻ (bao gồm cả cả tình trạng đa polyp đại trực tràng liên quan đến điều trị trước đó).

- Có tiền sử gia đình có người mắc ung thư đại trực tràng.

Nhóm có nguy cơ cao

Bao gồm những người mắc các hội chứng di truyền gây ung thư:

- Hội chứng Lynch.

- Đa polyp tuyến gia đình (FAP).
- Đa polyp liên quan đến đột biến gen MUTYH.
- Các hội chứng đa polyp di truyền khác.

Bước 2: Tiến hành làm xét nghiệm tìm máu tiềm ẩn trong phân (Fecal Occult Blood Test- FOBT hoặc Fecal Immunochemical Test- FIT) nếu có điều kiện cho nhóm đối tượng nguy cơ trung bình tại tuyến cơ sở hoặc tại cộng đồng.

Bước 3: Tiến hành nội soi đại trực tràng cho những trường hợp xét nghiệm FOBT/FIT (+) và/ hoặc cho những người thuộc nhóm tăng nguy cơ và nguy cơ cao.

Bước 4: Xác định và điều trị các tổn thương tiền ung thư được phát hiện qua nội soi và sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học. Trường hợp phát hiện ung thư, bệnh nhân cần được điều trị tại cơ sở y tế có đủ điều kiện.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

3.1.1. Triệu chứng cơ năng

- Rối loạn lưu thông ruột: Sớm nhất là những thay đổi thói quen đại tiện, thường hay gặp nhiều hơn ở khối u bên trái so với bên phải. Hội chứng đi ngoài phân lỏng hay gặp ở ung thư đại tràng phải, hội chứng táo bón tắc ruột hay gặp ở đại tràng trái.

- Đi ngoài ra nhày máu là triệu chứng hay gặp nhất, đây là triệu chứng quan trọng báo hiệu ung thư. Bệnh nhân có thể đi ngoài ra máu đỏ tươi hoặc lờ lờ máu cá, từng đợt hay kéo dài. Dấu hiệu đi ngoài ra máu có thể dễ nhầm với bệnh lý hoặc viêm đại trực tràng, trĩ.

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

- Đau bụng: u đại tràng phải đau kiểu Koernig, u đại tràng trái đau kiểu tắc ruột, u đại tràng sigma đau hạ vị kèm đi ngoài nhiều lần.

- Một số triệu chứng do di căn xa: tự sờ thấy hạch thượng đòn, chướng bụng.

3.1.2. Triệu chứng thực thể

- Khám bụng: có thể sờ thấy u qua thành bụng, di căn gan, dịch ổ bụng...

- Thăm trực tràng: có thể phát hiện khối u ở trực tràng thấp và trực tràng giữa. Thăm trực tràng cho phép phát hiện được vị trí, kích thước, mức độ di động của khối u.

3.1.3. Triệu chứng toàn thân

- Khám hạch ngoại vi: thượng đòn, bẹn...
- Thiếu máu: Thiếu máu do chảy máu kéo dài, thường hay gặp hơn với khối u bên phải.
- Gầy sút cân, suy nhược: bệnh tiến triển lâu làm suy mòn.

3.2. Cận lâm sàng

3.2.1. Nội soi:

- **Nội soi đại trực tràng ống mềm:** là phương pháp chẩn đoán an toàn và chính xác trong chẩn đoán ung thư đại trực tràng, cho phép xác định vị trí, số lượng, kích thước và hình thái tổn thương; sinh thiết để chẩn đoán mô bệnh học.

- **Nội soi trực tràng ống cứng:** cho phép xác định vị trí, kích thước, hình thái tổn thương, sinh thiết tổn thương để chẩn đoán giải phẫu bệnh các tổn thương tại trực tràng.

- **Siêu âm nội soi trực tràng (ERUS):** là phương pháp kết hợp nội soi và siêu âm cho phép đánh giá chi tiết các lớp của thành trực tràng, có giá trị trong đánh giá mức độ xâm lấn tại chỗ của khối u trực tràng trước điều trị. ERUS hữu ích trong phân biệt các khối u giai đoạn sớm T1, T2, hạn chế khi đánh giá các khối u có kích thước lớn và xâm lấn của khối u đến cơ quan khác.

- **Nội soi bàng quang:** trong các trường hợp nghi ngờ u xâm lấn bàng quang.

- **Nội soi dạ dày:** trong ung thư đại tràng trái, đại tràng góc lách nghi ngờ xâm lấn dạ dày.

3.2.2. Chẩn đoán hình ảnh

3.2.2.1. Chụp cắt lớp vi tính (CT Scanner)

Đánh giá ban đầu và phân giai đoạn

Chụp cắt lớp vi tính ngực, bụng, tiểu khung có tiêm thuốc cản quang iod đường tĩnh mạch trừ khi có chống chỉ định (dị ứng thuốc cản quang hoặc ở bệnh nhân suy thận mạn có GFR <30ml/phút không chạy thận) là phương tiện chính trong đánh giá ban đầu và phân giai đoạn:

- Đánh giá mức độ xâm lấn tại chỗ của khối u và xâm lấn cấu trúc lân cận.
- Đánh giá di căn xa: phổi, gan, phúc mạc và các cơ quan khác.

Đánh giá đáp ứng, theo dõi trong quá trình điều trị và sau điều trị

Chụp cắt lớp vi tính ngực, bụng, tiểu khung có tiêm thuốc cản quang được chỉ định:

- Đánh giá lại giai đoạn sau điều trị tân bổ trợ hoặc phẫu thuật.
- Đánh giá đáp ứng điều trị, xác định khả năng chuyển đổi điều trị triệt căn ở những bệnh nhân di căn xa.
- Theo dõi sau điều trị nhằm phát hiện sớm tái phát hoặc di căn xa sau điều trị triệt căn.

3.2.2.2. Chụp cộng hưởng từ (MRI)

Chụp cộng hưởng từ tiểu khung:

Chụp cộng hưởng từ tiểu khung có hoặc không có tiêm thuốc đối quang từ là phương tiện:

- Đánh giá giai đoạn T (mức độ xâm lấn khối u nguyên phát) và N (tình trạng di căn hạch vùng) trong ung thư trực tràng. Ưu điểm của MRI là khả năng tương phản mô mềm vượt trội so với chụp cắt lớp vi tính và siêu âm, cho phép phân biệt mô u ác tính với các lớp cơ của thành trực tràng, đánh giá chính xác mức độ xâm lấn mạc treo trực tràng và hạch vùng liên quan.

- Đánh giá lại giai đoạn và khả năng chuyển đổi phẫu thuật triệt căn sau điều trị tân bổ trợ.

Chụp cộng hưởng từ gan:

Chụp cộng hưởng từ gan được chỉ định:

- Đánh giá các tổn thương gan chưa xác định hoặc nghi ngờ trên cắt lớp vi tính.
- Cân nhắc trong đánh giá di căn gan ở những bệnh nhân ung thư đại trực tràng, đặc biệt khi bệnh nhân có khả năng phẫu thuật hoặc đang xem xét các phương pháp điều trị tại chỗ tổn thương di căn gan.

3.2.2.3. Siêu âm

Siêu âm ổ bụng có thể phát hiện các tổn thương di căn gan, dịch ổ bụng, hạch ổ bụng, và các bất thường gan–mật kèm theo.

Siêu âm hạch vùng cổ có thể giúp phát hiện và đánh giá di căn hạch thượng đòn.

3.2.2.4. Nội soi đại tràng ảo (CT colonography)

Nội soi đại tràng ảo, hay CT colonography, là một phương pháp chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn sử dụng CLVT để khảo sát lòng đại tràng và trực tràng. Sau khi đại tràng được làm sạch và bơm khí để làm căng lòng ruột, bệnh nhân được chụp CLVT, sau đó được tái tạo mô phỏng lòng đại tràng tương tự như nội soi. Ở những cơ sở có điều kiện, phương pháp này có giá trị trong tầm soát và phát hiện polyp hoặc ung thư đại trực tràng, đặc biệt trong các trường hợp không thực hiện được nội soi đại tràng hoặc nội soi nhưng không đi hết được đại tràng. Tuy nhiên, hạn chế của kỹ thuật là không thể sinh thiết hoặc can thiệp điều trị tổn thương, độ nhạy không cao với những tổn thương nhỏ, và có phơi nhiễm với tia X.

3.2.2.5. Chụp X-quang

Chụp bụng không chuẩn bị được chỉ định trong cấp cứu để chẩn đoán tắc ruột hoặc thủng ruột do u.

Chụp khung đại tràng cản quang là một trong những phương pháp để chẩn đoán ung thư đại tràng thực hiện trong một số trường hợp ung thư trực tràng cao hoặc phương pháp chẩn đoán nội soi thất bại. Phương pháp chụp đối quang kép sẽ cho hình ảnh tốt hơn, cho phép phát hiện được những ung thư sớm và những polyp nhỏ. Một số trường hợp ung thư đại trực tràng thể thâm nhiễm (thể chai) rất khó được chẩn đoán bằng nội soi, do lòng ruột chít hẹp nên khó đặt được máy nội soi. Trong những trường hợp này chụp X-quang là phương pháp quan trọng.

3.2.3. Y học hạt nhân

3.2.3.1. Chụp PET, PET/CT với F18-FDG

Chụp PET hoặc PET-CT được cân nhắc trong một số trường hợp:

- Đánh giá các tổn thương không rõ ràng trên CT có tiêm thuốc cản quang hoặc MRI có tiêm thuốc đối quang từ.
- Chỉ định ở bệnh nhân có chống chỉ định với thuốc cản quang đường tĩnh mạch.
- Bệnh nhân di căn xa có khả năng điều trị triệt căn bằng phẫu thuật.
- Bệnh nhân di căn gan được xem xét phương pháp điều trị tại chỗ tại vùng (ví dụ: sóng siêu âm cao tần, xạ trị chọn lọc gan....).

3.2.3.2. Chụp xạ hình xương

Chụp SPECT xương với Tc99m-MDP giúp phát hiện tổn thương di căn xương, được chỉ định trong các trường hợp:

- Lâm sàng có triệu chứng gợi ý di căn xương.
- Có bất thường gợi ý tổn thương xương trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác.

3.2.4. Xét nghiệm sinh hóa - huyết học

• Xét nghiệm CEA, các chỉ điểm CA 19-9 phối hợp với các phương pháp khác để tiên lượng, theo dõi và chẩn đoán ung thư tái phát, di căn sau điều trị.

• Xét nghiệm các marker khác (AFP, Cyfra 211, NSE....) tùy thuộc vào vị trí xuất hiện tổn thương nghi ngờ di căn xa cần phân biệt với các tổn thương nguyên phát khác.

- Xét nghiệm huyết học và hóa sinh máu: đánh giá toàn trạng người bệnh.

3.2.5. Giải phẫu bệnh và sinh học phân tử

a) Đại thể: Ung thư đại trực tràng có thể có dạng sùi, thâm nhiễm và loét. Về mặt đại thể tùy thuộc vào ba tính chất: U sùi, u sùi loét, vòng nhẫn.

b) Vi thể:

- Về mặt mô học 80% trường hợp là ung thư biểu mô tuyến, 10-20% là u dạng nhầy. Phân typ mô bệnh học theo tiêu chuẩn bảng phân loại của WHO năm 2019 (hoặc bảng phân loại cập nhật hơn tại thời điểm chẩn đoán).

- Những ung thư không phải biểu mô (u lympho không Hodgkin, các khối u thần kinh nội tiết, ung thư mô liên kết) chiếm khoảng 5% các ung thư mô đại tràng.

- Sự xâm lấn của khối u thông thường là theo bề dày của thành đại trực tràng rồi di căn đến các chuỗi hạch bạch huyết và sau cùng là các cơ quan lân cận, chủ yếu là gan.

- Phân độ mô học trong ung thư đại - trực tràng chủ yếu dựa vào phân độ theo Tổ chức Y tế thế giới và được chia làm 2 nhóm độ biệt hoá:

- + Độ thấp (biệt hóa cao/trung bình).
- + Độ cao (biệt hóa kém/không biệt hóa).

c) Ung thư đại trực tràng được phẫu thuật triệt căn, đánh giá giải phẫu bệnh (pTNM) bao gồm:

- + Typ mô bệnh học.
- + Độ mô học/ độ biệt hoá.
- + Giai đoạn pT.
- + Số lượng hạch được đánh giá và số hạch dương tính.
- + Diện cắt trên, diện cắt dưới và diện cắt xung quanh u (diện cắt chu vi).
- + Sự xâm lấn mạch bạch huyết, quanh thần kinh.
- + Nhân ung thư di căn mạc treo ngoài hạch (Deposit).

+ Sự nảy chồi u (tumor budding: BD): Sự hiện diện của tế bào ung thư đơn độc hoặc cụm nhỏ ≤ 4 tế bào u tại rìa khối u, được đánh giá theo hướng dẫn của International Tumor Budding Consensus Conference – 2016 (ITBCC), gồm BD1: 0-4 chồi, BD2: 5-9 chồi và BD3 ≥ 10 chồi. Trong đó BD3 là yếu tố nguy cơ cao cho ung thư đại tràng giai đoạn II và được khuyến cáo xem xét điều trị bổ trợ.

- Số lượng hạch được đánh giá tối thiểu 12 hạch để đảm bảo xếp loại giai đoạn chính xác.

- Sinh thiết hạch cửa nhằm phát hiện sự di căn hạch nhờ kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch được cân nhắc.

- Sự thoái triển của khối u (tumor regression grade: TRG) với những bệnh nhân được điều trị tiên phẫu, được đánh giá theo hướng dẫn quốc tế Mandard hoặc Dworak hoặc AJCC/CAP. Đánh giá về mức độ xơ hóa và tỷ lệ tế bào u còn sống, là yếu tố tiên đoán tái phát tại chỗ, di căn xa và sống thêm.

d) Polyp ung thư hóa

* Polyp ung thư hóa có cuống: là polyp có tế bào ung thư xâm lấn qua lớp cơ niêm và vào lớp dưới niêm pT1.

Trên mô bệnh học cần phân loại Haggitt là hệ thống quốc tế phân loại mức độ xâm lấn của ung thư biểu mô tuyến phát sinh từ polyp đại tràng có cuống (pedunculated adenoma), dựa trên độ sâu xâm lấn của ung thư trong cấu trúc polyp. Chỉ áp dụng cho polyp có cuống:

- Haggitt độ 0: Không có nguy cơ di căn hạch. Ung thư chỉ khu trú ở đầu polyp gồm carcinoma tại chỗ/loạn sản độ cao hoặc.

- Haggitt độ 1: Nguy cơ di căn hạch gần như 0%. Ung thư trong niêm mạc chưa xâm nhập qua lớp cơ niêm, giới hạn ở đầu polyp.

- Haggitt độ 2: Nguy cơ di căn hạch rất thấp. Ung thư xâm lấn lớp hạ niêm mạc, nhưng giới hạn ở vùng cổ polyp, chưa lan sâu vào cuống polyp.

- Haggitt độ 3: Nguy cơ di căn hạch thấp (<1–3%). Ung thư xâm lấn vào cuống polyp.

- Haggitt Level 4: Nguy cơ di căn hạch cao (\approx 10–25%). Không còn chỉ định điều trị đơn thuần bằng cắt polyp. Ung thư xâm lấn xuống lớp hạ niêm mạc của thành đại tràng và vượt qua chân cuống polyp.

* Polyp ung thư hóa không có cuống: Mẫu mô được cắt qua nội soi cần đánh giá mức độ xâm nhập vào lớp hạ niêm mạc theo tiêu chuẩn của Kikuchi được chia thành 3 mức: SM1: xâm nhập 1/3 trên của lớp hạ niêm mạc, SM2: xâm nhập 1/3 giữa của lớp hạ niêm mạc và SM3: xâm nhập 1/3 dưới của lớp hạ niêm mạc. Lý tưởng, cần đo mức độ xâm nhập ở tiêu bản kỹ thuật số đánh giá chính xác SM với điểm cắt là 1mm.

e) Xét nghiệm hóa mô miễn dịch, đột biến gen:

- Bệnh nhân ung thư đại trực tràng cần xét nghiệm đánh giá tình trạng mất ổn định vi vệ tinh (MSI/MMR) bằng xét nghiệm hóa mô miễn dịch hoặc Realtime PCR, NGS.

- Xét nghiệm gen PIK3CA cho ung thư đại tràng giai đoạn II, III cho điều trị aspirin.

- Xét nghiệm đột biến gen *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, đột biến *POLE/POLD1*, TMB (tumor mutational burden), gen *NTRK*, dung hợp gen *RET*, đột biến cMet exon 14 skipping; HER2 bằng hóa mô miễn dịch (IHC), lai tại chỗ (FISH/Dual-ISH) hoặc NGS nhằm mục đích tiên lượng và sử dụng điều trị đích, miễn dịch đối với các trường hợp giai đoạn tái phát, di căn. HER2 dương tính khi:

+ IHC 3+ (nhuộm màng mạnh ở >50% tế bào u)

+ IHC 2+ kèm khuếch đại gen HER2 trên FISH/ISH

+ Khuếch đại HER2 phát hiện bằng NGS

- Các xét nghiệm khác để sử dụng cho điều trị miễn dịch

- Xét nghiệm ctDNA (circulating tumor DNA) để đánh giá bệnh tồn dư tối thiểu (Minimal residual disease): Đánh giá tồn dư tối thiểu của khối u sau điều trị triệt căn có giá trị tiên lượng tái phát. Mẫu máu ngoại vi để xét nghiệm ctDNA được lấy tại thời điểm 4-8 tuần sau phẫu thuật triệt căn.

3.3. Chẩn đoán xác định

- Lâm sàng.
- Tổn thương phát hiện qua nội soi.
- Hình ảnh học (siêu âm, CT, MRI, SPECT, PET/CT để đánh giá giai đoạn).
- Mô bệnh học: là phương pháp quyết định nhất để khẳng định bệnh ung thư.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

- Bệnh Crohn
- Viêm loét đại trực tràng
- Lao manh tràng
- Sarcoma Kaposi
- U lympho biểu hiện ở đại trực tràng
- U thần kinh nội tiết (Neuroendocrine tumors)
- U mô đệm đường tiêu hóa (GIST)
- Các khối u xâm lấn hoặc di căn từ ung thư cơ quan khác
- Ung thư ống hậu môn
- Các bệnh khác

3.5. Chẩn đoán giai đoạn

Đánh giá giai đoạn theo hệ thống TNM (Union for International Cancer Control UICC/AJCC, phiên bản 8 năm 2017 hoặc phiên bản cập nhật hơn tại thời điểm chẩn đoán)

3.5.1 Khối u nguyên phát (T)

Phân loại T	Tiêu chí
Tx	Không thể đánh giá được u nguyên phát
T0	Không có bằng chứng u nguyên phát
Tis	Ung thư biểu mô tại chỗ; ung thư trong niêm mạc (xâm nhập lớp đệm niêm mạc, chưa vượt qua lớp cơ niêm)

Phân loại T	Tiêu chí
T1	U xâm nhập dưới niêm mạc
T2	U xâm nhập lớp cơ
T3	U xâm nhập qua lớp cơ vào lớp dưới thanh mạc hoặc đến vùng mô quanh đại-trực tràng không được phủ phúc mạc
T4	U xâm lấn phúc mạc tạng hoặc xâm lấn/dính cơ quan lân cận
T4a	U xâm nhập xuyên phúc mạc tạng (kể cả thủng ruột do u hoặc xâm nhập liên tục qua vùng viêm đến bề mặt phúc mạc)
T4b	U xâm lấn trực tiếp hoặc dính các cơ quan/cấu trúc lân cận

3.5.2 Hạch vùng (N)

Phân loại N	Tiêu chí
NX	Không đánh giá được hạch vùng
N0	Không di căn hạch vùng
N1	1–3 hạch vùng dương tính (ổ u $\geq 0,2$ mm) hoặc có ổ lắng đọng u (tumor deposits) nhưng tất cả hạch xác định đều âm tính
N1a	1 hạch vùng dương tính
N1b	2–3 hạch vùng dương tính
N1c	Không hạch dương tính, nhưng có deposits u ở: dưới thanh mạc, mạc treo, mô quanh đại tràng/ trực tràng không có phúc mạc che phủ
N2	≥ 4 hạch vùng dương tính
N2a	5–6 hạch vùng dương tính
N2b	≥ 7 hạch vùng dương tính

3.5.3. Di căn xa (M)

Phân loại M	Tiêu chí
M0	Không có di căn xa trên hình ảnh hoặc thăm dò khác (không do GPB xác định)
M1	Có di căn xa đến ≥ 1 cơ quan/vị trí hoặc di căn phúc mạc
M1a	Di căn 1 cơ quan/vị trí, không có di căn phúc mạc
M1b	Di căn ≥ 2 cơ quan/vị trí, không có di căn phúc mạc
M1c	Di căn phúc mạc, có hoặc không kèm di căn cơ quan khác

Bảng 1. Xếp giai đoạn theo TNM

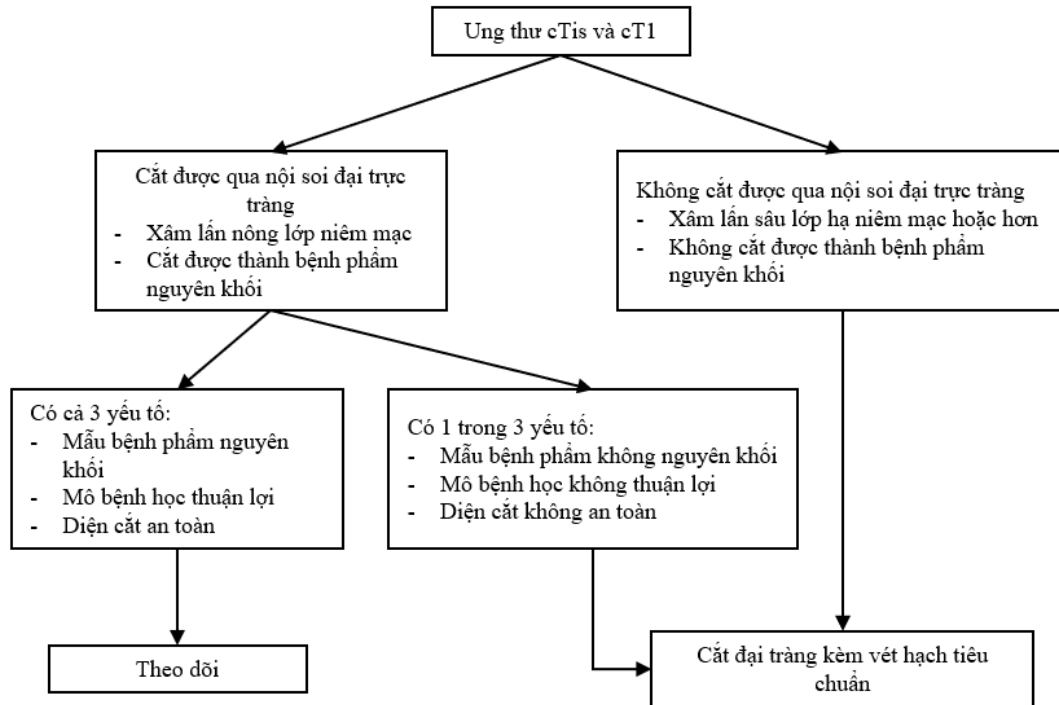
T	N	M	Giai đoạn	Dukes
Tis	N0	M0	0	-
T1–T2	N0	M0	I	A
T3	N0	M0	IIA	B
T4a	N0	M0	IIB	B
T4b	N0	M0	IIC	B
T1–T2	N1 / N1c	M0	IIIA	C
T1	N2a	M0	IIIA	C
T3–T4a	N1 / N1c	M0	IIIB	C
T2–T3	N2a	M0	IIIB	C
T1–T2	N2b	M0	IIIB	C
T4a	N2a	M0	IIIC	C
T3–T4a	N2b	M0	IIIC	C
T4b	N1–N2	M0	IIIC	C
T bất kì	N bất kì	M1a	IVA	-
T bất kì	N bất kì	M1b	IVB	-
T bất kì	N bất kì	M1c	IVC	-

4. ĐIỀU TRỊ

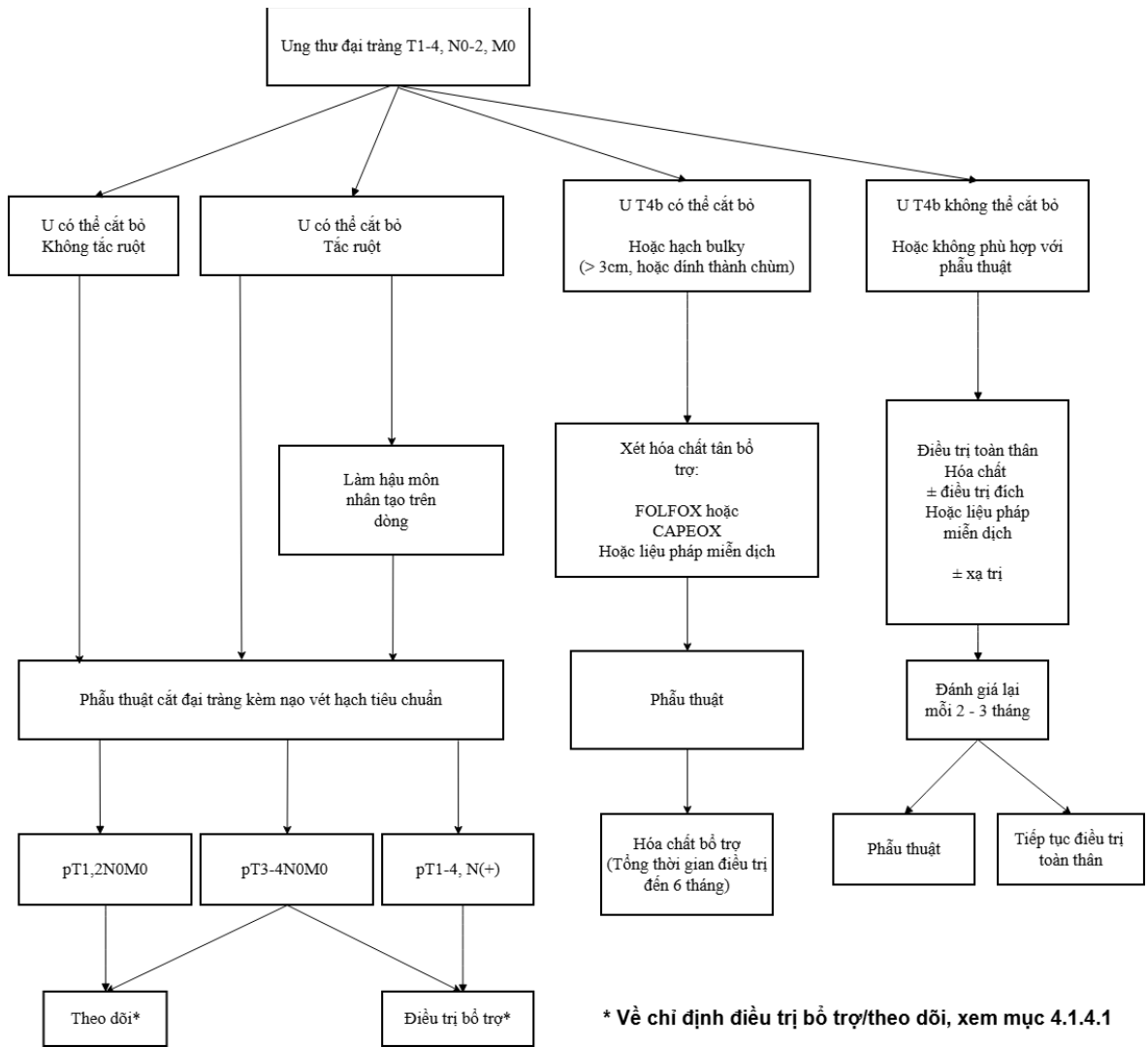
4.1. Điều trị ung thư đại tràng

4.1.1. Sơ đồ điều trị

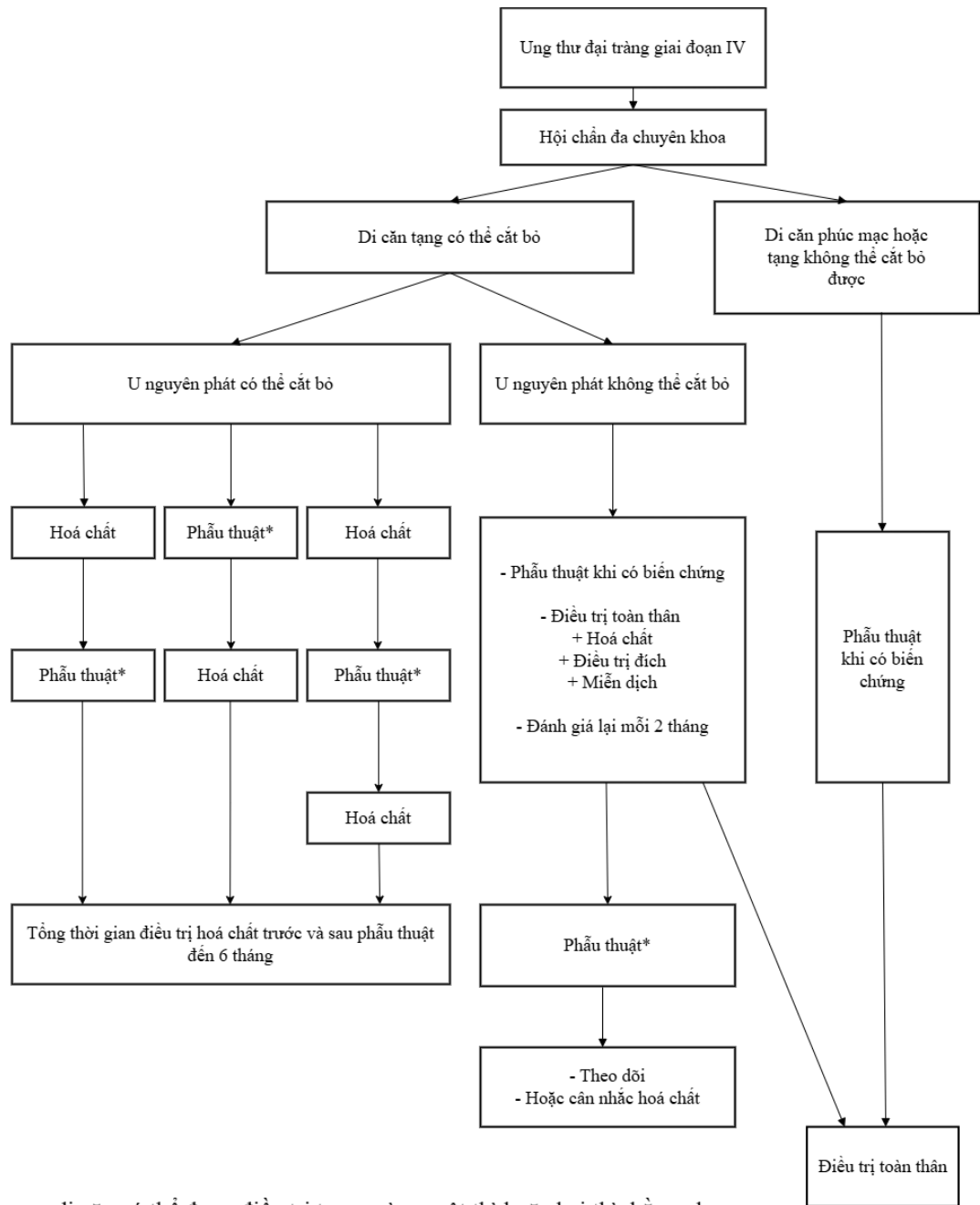
Sơ đồ 1: Điều trị polyp ung thư hóa hoặc ung thư đại tràng sớm cTis, cT1



Sơ đồ 2: Điều trị ung thư đại tràng giai đoạn II-III

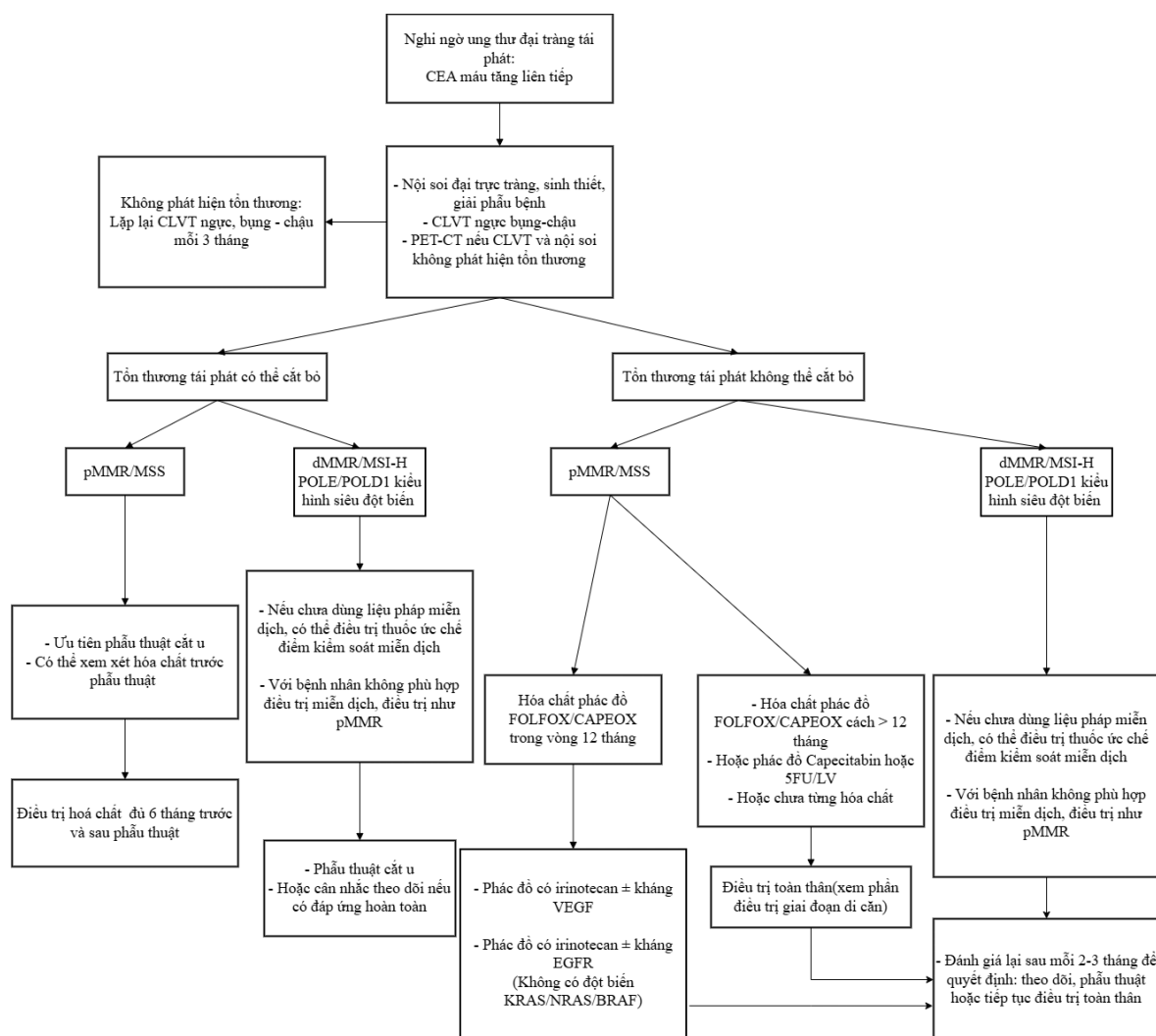


Sơ đồ 3: Điều trị ung thư đại tràng giai đoạn IV



* Tôn thương di căn có thể được điều trị trong cùng một thì hoặc hai thì, bằng phương pháp phẫu thuật hoặc các can thiệp tại chỗ: RFA, MWA, xạ trị, ...

Sơ đồ 4: Điều trị ung thư đại tràng tái phát



4.1.2. Can thiệp nội soi

4.1.2.1. Nguyên tắc chung

Can thiệp qua nội soi ống mềm là phương pháp điều trị triệt căn đối với ung thư đại trực tràng giai đoạn rất sớm (Tis và một số trường hợp T1 nguy cơ thấp), nhằm:

- Cắt bỏ toàn bộ tổn thương theo nguyên tắc nguyên khối (en bloc).
- Đảm bảo đánh giá chính xác mô bệnh học (độ sâu xâm lấn, diện cắt, yếu tố nguy cơ).
- Bảo tồn cơ quan.
- Tránh phẫu thuật và nạo vét hạch không cần thiết.
- Việc chỉ định điều trị nội soi phải dựa trên đánh giá nguy cơ di căn hạch trước và sau thủ thuật.

Đánh giá trước điều trị bao gồm:

- Nội soi ánh sáng trắng độ phân giải cao.
- Nội soi tăng cường hình ảnh (NBI, BLI, i-scan hoặc tương đương).
- Nội soi nhuộm màu (chromoendoscopy) khi cần.
- Phân loại hình thái theo Paris.
- Đánh giá bề mặt và cấu trúc tuyến (Kudo pit pattern, NICE, JNET hoặc tương đương).
- Đánh giá dấu hiệu xâm lấn sâu dưới niêm mạc.
- Với ung thư trực tràng: cân nhắc MRI vùng chậu hoặc siêu âm nội soi trực tràng.

4.1.2.2. Các kỹ thuật can thiệp nội soi

❖ Cắt niêm mạc qua nội soi (EMR – Endoscopic Mucosal Resection)

➤ Chỉ định

- Ung thư biểu mô tại chỗ (Tis).
- Tổn thương nghi ngờ xâm lấn nông dưới niêm mạc (sm1).
- Kích thước ≤ 20 mm (ưu tiên cắt nguyên khối).
- Không có dấu hiệu gợi ý xâm lấn sâu.

➤ Hạn chế

- Tỷ lệ cắt từng mảnh (piecemeal) cao ở tổn thương > 20 mm.
- Khó đánh giá chính xác diện cắt khi không cắt nguyên khối.
- Nguy cơ tái phát cao hơn so với ESD.
- EMR từng mảnh không được khuyến cáo khi nghi ngờ ung thư xâm lấn do không đảm bảo đánh giá mô bệnh học chính xác.

❖ Cắt tách dưới niêm mạc qua nội soi (ESD – Endoscopic Submucosal Dissection)

ESD là kỹ thuật ưu tiên khi cần cắt nguyên khối tổn thương nghi ngờ ung thư xâm lấn nông.

➤ Chỉ định

- Tổn thương > 20 mm.
- Nghi ngờ ung thư xâm lấn nông dưới niêm mạc.
- Tổn thương dạng u tuyến lan tỏa (LST).
- Tổn thương có sẹo, tái phát sau EMR.
- Cần đánh giá chính xác diện cắt và độ sâu xâm lấn

➤ *Điều trị nội soi được coi là triệt căn khi thỏa mãn tất cả các tiêu chí sau:*

- Cắt nguyên khối.
- Diện cắt bên và đáy âm tính (R0).
- Xâm lấn nông dưới niêm mạc (thường < 1000 μm từ lớp cơ niêm).
- Không xâm lấn mạch bạch huyết.
- Biệt hóa tốt hoặc trung bình (G1–G2).
- Không có nẩy chồi u độ cao.

Nếu không đạt một trong các tiêu chí trên → cần đánh giá chỉ định phẫu thuật bổ sung.

➤ *Ưu điểm*

- Tỷ lệ cắt nguyên khối cao (>90%).
- Giảm tái phát tại chỗ.
- Bảo tồn cơ quan.
- Tránh phẫu thuật không cần thiết trong nhóm nguy cơ thấp.

➤ *Biến chứng*

- Chảy máu
- Thủng
- Hẹp (đặc biệt ở trực tràng thấp)
- Đa số biến chứng có thể xử trí qua nội soi tại trung tâm có kinh nghiệm.

❖ ***Cắt toàn bộ thành đại tràng qua nội soi (EFTR – Endoscopic Full-Thickness Resection)***

➤ Có thể cân nhắc trong các trường hợp chọn lọc:

- Tổn thương xơ hóa, không nâng sau tiêm.
- Tái phát sau EMR.
- Tổn thương nhỏ nghi ngờ xâm lấn sâu nhưng khu trú.
- Tổn thương ở vị trí khó (sẹo sau can thiệp trước đó).
- Kỹ thuật này hiện áp dụng tại các trung tâm chuyên sâu và cần cân nhắc kỹ

nguy cơ biến chứng.

4.1.2.3. *Tiêu chuẩn lựa chọn điều trị nội soi đơn thuần*

❖ Điều trị nội soi đơn thuần được coi là đủ khi thỏa mãn tất cả các tiêu chí:

- Cắt nguyên khối.
- Diện cắt âm tính (R0).

- Không xâm lấn mạch bạch huyết.
- Biệt hóa tốt hoặc trung bình (G1–G2).
- Không nảy chồi u độ cao.
- Xâm lấn nông dưới niêm mạc (SM1).
- ❖ Yếu tố nguy cơ cao cần phẫu thuật bổ sung
- Xâm lấn sâu dưới niêm mạc ($\geq 1000 \mu\text{m}$).
- Biệt hóa kém.
- Có xâm lấn mạch bạch huyết.
- Nảy chồi u độ cao.
- Diện cắt dương tính hoặc không đánh giá được.
- Cắt từng mảnh trong trường hợp ung thư xâm lấn.

Khi có ≥ 1 yếu tố nguy cơ cao \rightarrow chỉ định phẫu thuật cắt đại tràng kèm nạo vét hạch tiêu chuẩn.

4.1.3. Phẫu thuật điều trị ung thư đại tràng

4.1.3.1. Nguyên tắc phẫu thuật triệt căn:

- Đảm bảo lấy hết tổ chức ung thư (R0):
 - + Bao gồm lấy rộng u nguyên phát và vét hạch vùng.
 - + Lập lại lưu thông tiêu hóa.
- Chỉ định nạo vét hạch theo từng chặn được đánh giá dựa vào mức độ di căn hạch và mức độ xâm lấn của u:
 - + Ung thư giới hạn trong lớp niêm mạc pTis thì không cần nạo vét hạch vì ung thư pTis không di căn hạch, tuy nhiên nếu có chỉ định cắt đoạn đại tràng có thể tiến hành nạo vét hạch D1 (nạo vét hoàn toàn các hạch quanh đại tràng)
 - + Nạo vét D2: nạo vét hạch hoàn toàn các hạch quanh đại tràng và các hạch trung gian là cần thiết cho ung thư cT1, tỉ lệ di căn hạch lympho của ung thư pT1 là 10% và tỉ lệ di căn nhóm hạch trung gian là 2%.
 - + Ung thư cT2 cần tiến hành nạo vét hạch D2, tuy nhiên có thể thực hiện nạo vét hạch D3 (nạo vét hoàn toàn tất cả các hạch bạch huyết vùng), tỷ lệ di căn nhóm hạch chính ở gốc mạch máu của pT2 là khoảng 1%.
 - + Ung thư cT3 trở lên hoặc cN (+) cân nhắc nạo vét hạch D3.

4.1.3.2. Các phương pháp tiếp cận:

+ **Phẫu thuật mở mở.**

+ **Phẫu thuật xâm lấn tối thiểu:** phẫu thuật nội soi truyền thống, phẫu thuật robot hỗ trợ) các phương pháp này thường ít áp dụng trong trường hợp ung thư tiên triển tại chỗ như xâm lấn cấu trúc lân cận, biến chứng cấp tính tắc ruột hoặc thủng nhưng có thể xem xét nếu phẫu thuật viên có kinh nghiệm phù hợp.

+ **Ứng dụng ICG (Indocyanine Green):** kết hợp ánh sáng cận hồng ngoại để đánh giá tưới máu mô trong phẫu thuật, lập bản đồ bạch huyết ứng dụng trong quá trình vét hạch, tránh bỏ sót các hạch di căn (có thể thực hiện tại cơ sở y tế có điều kiện).

4.1.3.3 Phẫu thuật điều trị ung thư đại tràng theo giai đoạn:

a) Giai đoạn sớm – giai đoạn 0: TisN0M0, giai đoạn I (T1N0M0) không xâm lấn mạch máu, điều trị như phần can thiệp tối thiểu qua nội soi.

b) Giai đoạn I (T1-2N0M0) (Dukes A hoặc Dukes cải biên A & 1B): Phẫu thuật cắt đại tràng, vét hạch tiêu chuẩn tùy theo vị trí u nguyên phát (Kỹ thuật như UT đại tràng giai đoạn II, III).

c) Giai đoạn IIA, B (T3N0M0; T4a-bN0M0), III (bất kỳ T, N1-2M0): Phẫu thuật cắt đại tràng theo vị trí u nguyên phát (u đại tràng phải, đại tràng ngang, đại tràng trái, đại tràng sigma): theo nguyên tắc cắt toàn bộ mạc treo đại tràng và thắt mạch sát gốc.

d) Giai đoạn IV (T bất kỳ, N bất kỳ, M1).

Trong trường hợp ung thư đại tràng có di căn gan hoặc phổi có khả năng cắt bỏ cả tổn thương nguyên phát và khối di căn, phẫu thuật triệt căn được xem là lựa chọn điều trị ưu tiên nhằm cải thiện tiên lượng lâu dài. Phẫu thuật có thể được thực hiện đồng thời cắt u nguyên phát và tổn thương di căn trong một thì hoặc hai thì, tùy theo tình trạng bệnh và đánh giá đa chuyên khoa.

Một số trường hợp chọn lọc, có thể chỉ định hóa trị tiền phẫu trong khoảng 2–3 tháng nhằm tối ưu hóa khả năng phẫu thuật.

- **Ung thư đại tràng di căn gan**

+ Cắt gan là một lựa chọn đối khối di căn có khả năng cắt được.

+ Quyết định phẫu thuật cắt nhân di căn cần căn cứ vào vị trí giải phẫu, kích thước nhân di căn cũng như chức năng gan.

+ Chỉ cắt nhân di căn gan khi khối u nguyên phát có thể phẫu thuật triệt căn và không có di căn cơ quan khác. Có thể thực hiện cắt đại tràng, vét hạch và cắt nhân di căn gan cùng thì hoặc thì hai tùy thuộc vào mức độ phức tạp, bệnh kèm theo cũng như khả năng của phẫu thuật viên.

+ Trong trường hợp di căn gan mà phần thể tích gan lành còn lại không đảm bảo, có thể cân nhắc nút nhánh tĩnh mạch cửa, gây phì đại phần gan lành để chuẩn bị cho việc cắt tổn thương di căn gan thì 2.

+ Trong một số trường hợp nhân di căn ở vị trí giải phẫu khó, có thể cân nhắc các biện pháp thay thế điều trị áp sát: đốt sóng cao tần (RFA), đốt u gan bằng sóng viba (MWA), áp lạnh. Đối với tổn thương di căn nhỏ < 3cm thì RFA hiệu quả tương đương với có thể phẫu cắt bỏ.

- Ung thư đại tràng di căn phổi

+ Quyết định phẫu thuật cắt tổn thương di căn cần căn cứ vào vị trí giải phẫu, kích thước tổn thương di căn cũng như chức năng thông khí phổi.

+ Chỉ cắt tổn thương di căn phổi khi khối u nguyên phát có thể phẫu thuật triệt căn và không có di căn cơ quan khác. Có thể thực hiện cắt đại tràng, vét hạch và cắt nhân di căn phổi cùng thì hoặc thì hai tùy thuộc vào mức độ phức tạp, bệnh kèm theo cũng như khả năng của phẫu thuật viên.

+ Trong một số trường hợp nhân di căn ở vị trí giải phẫu khó, có thể cân nhắc các biện pháp thay thế điều trị áp sát: áp lạnh, đốt sóng cao tần, đốt u bằng sóng viba với chỉ định tùy thuộc vào số lượng u, kích thước, vị trí u.

- Ung thư đại tràng di căn phổi/gan có tiềm năng phẫu thuật

+ Đánh giá khả năng cắt bỏ đối với những người bệnh ung thư đại tràng di căn gan hoặc phổi mà ban đầu không có khả năng cắt khối di căn sau 2 tháng hóa trị. Nếu có khả năng phẫu thuật thì tiến hành như trên.

+ Đối với những trường hợp có khả năng cao phẫu thuật được sau hóa trị, khuyến cáo nên lựa chọn các phác đồ có tỷ lệ đáp ứng cao.

- Ung thư đại tràng di căn gan, phổi, di căn phúc mạc hoặc cơ quan khác:

+ Không phẫu thuật cắt bỏ được u: điều trị hóa chất triệu chứng

+ Khi u gây biến chứng tắc ruột: làm hậu môn nhân tạo, nối tắt hoặc stent.

e) Phẫu thuật ung thư đại tràng có biến chứng

- Tắc ruột do ung thư đại tràng

+ Cắt đại tràng triệt căn nối ngay một thì như mổ có chuẩn bị nếu tắc ruột do u đại tràng phải (còn chỉ định phẫu thuật triệt căn) đến sớm.

+ Cắt đại tràng triệt căn như phẫu thuật có chuẩn bị nhưng theo kỹ thuật Hartmann nếu tắc ruột do ung thư đại tràng trái (kể cả u vị trí đại tràng xuống và đại tràng sigma), hoặc đưa 2 đầu ra ngoài (tái lập lại lưu thông thì 2), hoặc nối luôn có kèm hậu môn nhân tạo hồi tràng bảo vệ hay không. Nhiều tác giả chủ trương mổ 2 thì: Thì 1 mổ tắc ruột bằng hậu môn nhân tạo kép (kiểu Mickulicz) và thăm dò ổ bụng chuẩn bị cho phẫu thuật thì 2. Thì 2, sau mổ tắc ruột 2 tuần tiến hành mổ ung thư đại tràng trái như phẫu thuật có chuẩn bị.

- Biến chứng thủng

Tùy thuộc vào mức độ thủng, tình trạng nhiễm trùng và tình trạng toàn thân, giai đoạn ung thư:

+ Nếu thủng khu trú (viêm phúc mạc khu trú, áp xe quanh u): thủng nhỏ, dịch bẩn khu trú quanh u, người bệnh còn tương đối ổn định, có thể mổ như ung thư gây tắc ruột (tùy vị trí u).

+ Nếu viêm phúc mạc sớm và toàn thân cho phép có thể cắt đại tràng, vét hạch nối luôn có hoặc không kèm hậu môn nhân tạo hồi tràng.

+ Nếu thủng gây viêm phúc mạc toàn thể: nhiễm trùng nặng, dịch phân, mủ lan khắp ổ bụng, nguy cơ sốc nhiễm trùng cao: có thể cắt đoạn đại tràng chứa u kèm đưa hai đầu đại tràng ra da hoặc kiểu hartmann, lập lại lưu thông tiêu hóa thì 2 sau khi ổn định.

+ Trong trường hợp bệnh nhân rất nặng, sốc nhiễm trùng, không chịu được mổ lớn: huyết áp không ổn định, suy đa cơ quan, nguy cơ tử vong cao nếu mổ triệt căn thì phẫu thuật tối thiểu để cứu bệnh nhân: rửa sạch, đặt dẫn lưu và làm hậu môn nhân tạo quai ruột phía trên, sau khi ổn định mổ lại thì 2 xử lý theo nguyên tắc ung thư như trên.

+ Trường hợp thủng vị trí manh tràng do tắc đại tràng trái: cắt đại tràng phải mở rộng hoặc có thể cắt toàn bộ đại tràng thường làm hậu môn nhân tạo ra da.

- Ung thư vỡ gây chảy máu: hiếm gặp.

+ Nếu toàn trạng cho phép phẫu thuật ung thư đại tràng (như trên) cắt đại tràng cầm máu và vét hạch.

+ Nếu toàn trạng không cho phép có thể mổ cắt đoạn đại tràng chứa u không điển hình để cầm máu, hoặc có thể làm tắc mạch bằng can thiệp mạch hoặc làm hậu môn nhân tạo và vấn đề cắt u, nạo vét hạch phục hồi lưu thông tiêu hóa có thể làm thì 2.

f) Phẫu thuật điều trị ung thư đại tràng di căn tái phát

- Nếu tổn thương tái phát cắt được thì ưu tiên phẫu thuật trước.

+ Có thể xem xét hóa chất trước phẫu thuật 2 tháng, sau phẫu thuật tiếp tục hóa chất hỗ trợ.

+ Trường hợp bệnh nhân có dMMR/MSI-H/ đột biến POLE/POLD1 với kiểu hình siêu đột biến, có thể lựa chọn điều trị miễn dịch với các thuốc ức chế điểm kiểm soát sau đó phẫu thuật.

- Nếu tổn thương tái phát không cắt bỏ được thì điều trị toàn thân: hóa chất, đích, miễn dịch.

4.1.4. Xạ trị ung thư đại tràng

Xạ trị trong ung thư đại tràng hay gặp trong điều trị giảm nhẹ (giảm đau, cầm máu, chống chèn ép...); trong trường hợp không có khả năng phẫu thuật ngay hoặc khối u tái phát tại chỗ không còn khả năng phẫu thuật nhằm kiểm soát triệu chứng và cải thiện chất lượng sống cho người bệnh. Cần cân nhắc chỉ định xạ trị cho từng trường hợp bệnh nhân cụ thể.

❖ Các kỹ thuật xạ trị (Tham khảo phân xạ trị trực tràng)

❖ Xạ trị tiền phẫu (xạ trị trước mổ):

- Chỉ định: Ung thư đại tràng giai đoạn T4 chưa di căn xa không có khả năng phẫu thuật ngay, kết hợp với hóa chất Capecitabine hoặc 5FU truyền

- Liều xạ: 50,4-54Gy trong 28-30 buổi

- Tác dụng phụ thường gặp: Viêm ruột

❖ Xạ trị hậu phẫu (xạ trị sau mổ): Chỉ định cân nhắc trong ung thư đại tràng T4 xâm lấn vào các cấu trúc cố định xung quanh.

❖ Xạ trị triệu chứng

- Xạ trị nhằm cải thiện triệu chứng cho các bệnh nhân không còn khả năng điều trị triệt căn gây ra do tổn thương u nguyên phát hoặc tổn thương di căn. Chỉ định cho trường hợp khối u nguyên phát hoặc tổn thương di căn gây chèn ép, gây đau, chảy máu

❖ Xạ trị tổn thương di căn của ung thư đại tràng

Chỉ định cho các trường hợp di căn số lượng giới hạn

a. Ung thư đại tràng di căn gan:

- Xạ trị trong chọn lọc bằng hạt vi cầu phóng xạ: Bơm hạt vi cầu Resin Y-90 chọn lọc vào nhánh động mạch nuôi u: Chỉ định chọn lọc trên một số bệnh nhân di căn gan chiếm ưu thế, kháng hóa chất.

- Xạ trị định vị thân (SBRT): Chỉ định chọn lọc với một số bệnh nhân không có khả năng phẫu thuật hoặc sử dụng các can thiệp dưới hướng dẫn hình ảnh (Như RFA...). Liều xạ 48-60Gy/3 đến 5 buổi xạ.

b. Ung thư đại tràng di căn phổi

Chỉ định cho tổn thương di căn đơn ổ, không thể phẫu thuật được hoặc không sử dụng các can thiệp dưới hướng dẫn hình ảnh (Như RFA...). Liều xạ 45-54Gy với xạ trị thông thường hoặc SBRT 14-18Gy/lần, 2-3 lần/tuần

c. Ung thư đại tràng di căn xương:

- Dược chất phóng xạ:

+ Dùng thuốc phóng xạ Phospho 32 (P-32) liều 1-1,5mCi/10kg cân nặng/truyền tĩnh mạch. Có thể lặp lại sau 3-6 tháng. Chống chỉ định khi suy chức năng thận, giảm sinh tủy tạo máu

+ Dùng dược chất Samarium-153 (¹⁵³Sm-EDTMP) kiểm soát đau do di căn xương. Liều lượng dựa trên liều chuẩn 37MBq/kg (1mCi/kg). Việc điều chỉnh liều lượng được thực hiện dựa trên diện tích bề mặt cơ thể, mức độ tổn thương tủy xương, lịch sử điều trị xạ trị trước đó, nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị tối ưu và giảm thiểu tác dụng phụ. Có thể lặp lại điều trị mỗi 3-6 tháng tùy đáp ứng, tối đa 4 liều/năm.

- Xạ trị: chỉ định trường hợp di căn xương số lượng giới hạn: Xạ trị chiếu ngoài liều thông thường (Liều xạ: 30Gy/ 10 buổi; 20Gy/5 buổi; 8Gy/1 buổi, 24Gy/6 buổi...) hoặc xạ trị định vị thân SBRT (8Gy/ 1 phân liều; 24Gy/2 phân liều; 12-16Gy/1 phân liều...) cho tổn thương xương (cột sống hoặc các tổn thương xương vị trí khác)

d. Ung thư đại tràng di căn não:

- Xạ phẫu SRS (Stereotactic Radiosurgery): Được ưu tiên sử dụng cho trường hợp di căn não có số lượng tổn thương giới hạn.

- Chỉ định: + Thể trạng PS 0-2 có tổn thương di căn não 1-4 ổ
 - + Cân nhắc với trường hợp số lượng tổn thương di căn não từ 5- ≤ 10 ổ và tổng thể tích các ổ ≤ 15cm³
- Liệu xạ:
 - + Tổn thương não đường kính <2cm: Ưu tiên xạ phẫu phân liều duy nhất 20-24Gy/phân liều
 - + Đường kính 2-<3cm: Xạ đơn liều 18Gy hoặc đa phân liều 27Gy/3 phân liều hoặc 30Gy/5 phân liều
 - + 3-4cm: Xạ đa phân liều 27Gy/3 buổi hoặc 30Gy/5 phân liều được khuyến cáo. Nếu xạ trị đơn phân liều, có thể xạ tới 15Gy/ phân liều.
 - + >4cm: Khuyến cáo phẫu thuật. Nếu không thể phẫu thuật, xạ đa phân liều được ưu tiên hơn xạ phẫu liều duy nhất
 - Xạ trị toàn não bằng xạ trị chiếu ngoài: Chỉ định trong trường hợp di căn não di căn nhiều ổ hoặc không sử dụng được xạ phẫu, liều xạ thông thường 30Gy/ 10 buổi. Có thể sử dụng liều xạ 20Gy/5 buổi cho các trường hợp di căn não triệu chứng có tiên lượng xấu.

Một số liệu xạ khác có thể được điều chỉnh và cá thể hóa tùy theo đặc điểm bệnh nhân nhằm tối ưu hóa hiệu quả điều trị.

- Xạ trị proton có thể chỉ định trong một số trường hợp chọn lọc nhằm tập trung liều xạ vào u, giảm liều lên cơ quan lành xung quanh.

4.1.5. Điều trị toàn thân ung thư đại tràng

4.1.5.1. Điều trị hỗ trợ

Mục tiêu điều trị

Mục tiêu điều trị hỗ trợ của UTĐT sau phẫu thuật triệt căn là tiêu diệt các tổn thương vi di căn, giảm tỷ lệ tái phát và tăng thời gian sống thêm.

Xét nghiệm phân tử cần thực hiện trước điều trị

- MSI/MMR: Xác định tình trạng ổn định vi vệ tinh (MSI) hoặc tình trạng thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai (MMR).
- Đột biến PIK3CA thể sinh dưỡng: Xác định bằng phương pháp realtime PCR hoặc giải trình tự gen thế hệ mới (NGS).

Thời điểm bắt đầu hóa chất bổ trợ

- Các nghiên cứu hóa chất bổ trợ thường bắt đầu từ 6-8 tuần sau phẫu thuật.

Hiện nay, thời gian này được áp dụng thường quy trên thực hành lâm sàng.

- Sau 12 tuần, hóa chất bổ trợ cần được cân nhắc dựa trên cá thể hóa, lợi ích và nguy cơ do độc tính phác đồ mang lại.

a. Giai đoạn II (pT3-4N0M0)

- Lợi ích điều trị bổ trợ sau phẫu thuật triệt căn UTĐT giai đoạn II chưa rõ ràng. Quyết định hóa chất bổ trợ phụ thuộc vào tình trạng MSI/MMR và các yếu tố nguy cơ cao tái phát bệnh.

- Định nghĩa nguy cơ cao đối với UTĐT giai đoạn II từ các nhóm chuyên gia là khác nhau. Theo hướng dẫn Hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) 2022, các yếu tố nguy cơ (YTNC) cao bao gồm khối u T4 và các yếu tố nguy cơ khác là:

- Số lượng hạch kiểm tra giải phẫu bệnh dưới 12 hạch.
- Tình trạng xâm nhập mạch máu, mạch bạch huyết, thần kinh.
- Thể mô bệnh học – độ mô học: kém biệt hóa hoặc không biệt hóa (trừ dMMR/MSI-H)
- Các biến chứng do khối u gây ra: thủng ruột hoặc tắc ruột.
- Nảy chồi u mức độ cao (BD3, ≥ 10 chồi).

Giai đoạn II – pMMR/MSS

- Giai đoạn pT3N0M0 và không có các yếu tố nguy cơ cao: Theo dõi định kỳ hoặc có thể cân nhắc điều trị Capecitabine hoặc 5FU/ Leucovorin trong 6 tháng.

- Giai đoạn pT3N0M0 có các yếu tố nguy cơ cao hoặc pT4N0M0:

+ Hầu hết bệnh nhân được chỉ định điều trị Capecitabine hoặc 5FU/Leucovorin hoặc Capecitabine trong 6 tháng.

+ Cân nhắc phác đồ có Oxaliplatin như CAPEOX hoặc FOLFOX trong trường hợp: Khối u pT4 hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ cao. Thời gian điều trị bổ trợ từ 3 đến 6 tháng.

Giai đoạn II – dMMR/MSI-H

- Điều trị bổ trợ đơn thuần 5FU không mang lại lợi ích trong UTĐT giai đoạn II có dMMR/MSI-H.

- Giai đoạn pT3N0M0 và không có YTNC cao: Theo dõi định kỳ.

- Giai đoạn pT3N0M0 có nhiều YTNC cao hoặc pT4N0M0: Cân nhắc hóa chất hỗ trợ phác đồ có Oxaliplatin (CAPEOX hoặc FOLFOX) 3 tháng hoặc 6 tháng.

- Giai đoạn pT4bN0M0 (IIC): Cân nhắc điều trị như giai đoạn III nguy cơ thấp (phác đồ Atezolizumab kết hợp với phác đồ CAPEOX hoặc FOLFOX có thể được khuyến cáo)

b. Giai đoạn III (pT3-4N1-2M0)

Lợi ích điều trị hỗ trợ UTĐT giai đoạn III đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu.

• Giai đoạn pT3N1M0 (nguy cơ tái phát thấp)

- pMMR/MSS: Hóa chất hỗ trợ phác đồ có Oxaliplatin (CAPEOX hoặc FOLFOX) 3 tháng hoặc 6 tháng.

- dMMR/MSI-H: Hóa chất hỗ trợ phác đồ CAPEOX/ FOLFOX 3 tháng hoặc 6 tháng có hoặc không kết hợp Atezolizumab

• Giai đoạn pT4N1-2M0; pTxN2M0 (nguy cơ tái phát cao)

- pMMR/MSS: Hóa chất hỗ trợ phác đồ CAPEOX /XELOX 6 tháng

- dMMR/MSI-H: Hóa chất hỗ trợ phác đồ CAPEOX/FOLFOX 6 tháng có hoặc không kết hợp Atezolizumab.

Một số lưu ý:

- Độc tính thần kinh ngoại vi: Hóa trị có Oxaliplatin trong 6 tháng tăng độc tính thần kinh ngoại vi, nếu độc tính từ độ 2 trở lên có thể ngừng điều trị Oxaliplatin và sử dụng FU/Leucovorin hoặc Capecitabine đơn độc hoàn thành 6 tháng điều trị. Một phương pháp khác để giảm thiểu bệnh lý thần kinh ngoại vi do Oxaliplatin gây ra là điều trị Oxaliplatin + FU/Leucovorin hoặc Capecitabine trong 3 tháng, sau đó tiếp tục FU/Leucovorin hoặc Capecitabine trong 3 tháng.

- Bệnh nhân có khối u pMMR/MSS, có bệnh lý thần kinh từ trước và/hoặc không dung nạp được với Oxaliplatin: Điều trị 5FU/leucovorin hoặc Capecitabine đơn trị trong 6 tháng.

- UTĐT giai đoạn II – III có đột biến PIK3CA sau phẫu thuật triệt căn: Khuyến cáo điều trị Aspirin liều thấp 160mg/ngày trong vòng 3 năm, giúp giảm tỷ lệ tái phát và cải thiện thời gian sống thêm không bệnh (DFS).

4.1.5.2. Điều trị tân bổ trợ.

Đối với trường hợp ung thư đại tràng giai đoạn cT4b hoặc hạch lớn, cân nhắc điều trị tân bổ trợ, đánh giá lại khả năng phẫu thuật sau mỗi 2 tháng.

Phác đồ hoá chất có thể lựa chọn: FOLFOX hoặc CAPEOX; hoặc thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch nếu có MSI-H/ dMMR.

4.1.5.3 Điều trị toàn thân giai đoạn tái phát, di căn:

- Định hướng lựa chọn phác đồ hóa trị giai đoạn di căn phụ thuộc mục tiêu điều trị, thể trạng bệnh nhân, xét nghiệm sinh học phân tử và điều kiện kinh tế.

- Mục tiêu và chiến lược điều trị phụ thuộc vào khả năng phẫu thuật triệt căn khối u nguyên phát và các tổn thương di căn

Có khả năng phẫu thuật: Đối với các tổn thương di căn có khả năng phẫu thuật

- Hóa chất trước và sau phẫu thuật, tổng thời gian tối đa 6 tháng, ưu tiên các phác đồ có Oxaliplatin (CAPEOX/FOLFOX)

- Trường hợp bệnh nhân có dMMR/MSI-H/đột biến POLE/POLD1 với kiểu hình siêu đột biến, có thể lựa chọn điều trị miễn dịch với các thuốc ức chế điểm kiểm soát sau đó phẫu thuật

- Thời gian điều trị trước phẫu thuật phụ thuộc các đặc điểm của tổn thương di căn.

+ Các bệnh nhân có các đặc điểm tiên lượng tốt (vd: di căn gan khác thì, số lượng tổn thương ít, bệnh lý khu trú tại một thùy, không có các tổn thương ngoài gan), có thể ưu tiên phẫu thuật trước sau đó điều trị bổ trợ.

+ Ngược lại, với các bệnh nhân có các đặc điểm dự báo tái phát cao, cân nhắc điều trị hóa chất trước và sau phẫu thuật.

Có tiềm năng phẫu thuật:

- Mục tiêu điều trị là thu nhỏ khối u, chuyển đổi về có khả năng phẫu thuật triệt căn

- Các phác đồ hóa chất có thể sử dụng: FOLFOX, FOLFIRI, CAPEOX, CAPIRI, FOLFOXIRI, FOLFIRINOX.

- Cân nhắc kết hợp điều trị sinh học: Các bằng chứng cho thấy lợi ích của kết hợp điều trị sinh học giúp cải thiện khả năng đáp ứng, cần cân đối với chi phí và tác dụng phụ, đặc biệt là các tác dụng phụ của Bevacizumab liên quan đến phẫu thuật. Các điều trị có thể được kết hợp bao gồm:

+ FOLFOX, FOLFIRI, CAPEOX, CAPIRI, FOLFOXIRI, FOLFIRINOX + Bevacizumab

+ Hóa chất bộ đôi + Cetuximab/Panitumumab (U bên trái và không đột biến RAS và BRAF)

Không có khả năng phẫu thuật:

Mục tiêu điều trị là kéo dài thời gian sống thêm và cải thiện chất lượng cuộc sống:

a) Bệnh nhân có pMMR:

● **Điều trị bước 1:** khuyến cáo nên kết hợp hóa chất và điều trị đích (tác nhân sinh học) tương ứng, trong đó, các điều trị đích kết hợp bao gồm:

- Thuốc ức chế sinh mạch VEGF (bevacizumab).

+ Có thể sử dụng kết hợp với FOLFOX, CAPEOX, CAPIRI, FOLFIRI.

+ Kết hợp với phác đồ hoá chất bộ ba FOLFOXIRI hoặc FOLFIRINOX được sử dụng trong một số trường hợp cần đạt được mục tiêu co nhỏ khối u. Phác đồ này cũng được chứng minh có lợi ích trên nhóm bệnh nhân đột biến BRAF V600E.

- Liệu pháp kháng EGFR nên được sử dụng:

+ Kết hợp với FOLFIRI/FOLFOX trên bệnh nhân không có đột biến RAS, BRAF và có khối u bên trái.

+ Cân nhắc liệu pháp kháng EGFR kết hợp với phác đồ sử dụng Capecitabine: liên quan độc tính trên da và tiêu chảy có thể cộng gộp.

+ Trên bệnh nhân có u bên trái và không có đột biến RAS và BRAF, điều trị bước 1 với kháng EGFR được chứng minh là cải thiện thời gian sống thêm tốt hơn so với kháng VEGF.

- Với các bệnh nhân không phù hợp với điều trị tích cực có thể lựa chọn: 5FU/Capecitabine ± Bevacizumab; Cetuximab/Panitumumab (với khối u ở bên trái và không có đột biến RAS/BRAF); Trastuzumab + Pertuzumab/Lapatinib/Tucatinib (có khuếch đại HER2 và không có đột biến RAS và BRAF)

- Bệnh nhân có đột biến BRAF V600E, ưu tiên sử dụng phác đồ Encorafenib + kháng EGFR + FOLFOX. Trường hợp không thể tiếp cận thuốc, nên sử dụng phác đồ FOLFOXIRI hoặc FOLFIRINOX ± Bevacizumab.

+) Điều trị duy trì:

- Bệnh nhân điều trị FOLFOX/CAPEOX bước 1 (có thể kết hợp bevacizumab), được cân nhắc sử dụng điều trị duy trì sau khi kiểm soát bệnh với điều trị tấn công.

- Các bệnh nhân sử dụng FOLFIRI/CAPIRI bước 1, có thể cân nhắc tiếp tục sử dụng FOLFIRI/CAPIRI nếu dung nạp tốt và bệnh tiếp tục đáp ứng hoặc chuyển đổi sang điều trị duy trì.

- Với bệnh tiến triển sau khi thất bại với điều trị duy trì, có thể cân nhắc quay lại tiếp tục với phác đồ bước 1 nếu có đáp ứng.

- Phác đồ có Bevacizumab: Khuyến cáo điều trị duy trì Fluoropyrimidine kết hợp với Bevacizumab. Bevacizumab không được khuyến cáo dùng đơn trị trong điều trị duy trì.

- Phác đồ có kháng EGFR: Khuyến cáo điều trị duy trì 5-FU kết hợp với thuốc kháng EGFR.

- Bệnh nhân sử dụng bước 1 với FOLFOXIRI hoặc FOLFIRINOX (có thể cùng với Bevacizumab) cân nhắc sử dụng điều trị duy trì bằng phác đồ Fluoropyrimidine + Bevacizumab hoặc Bevacizumab + FOLFIRI.

+) Điều trị bước 2:

- Bệnh nhân đã sử dụng phác đồ có Oxaliplatin ở bước 1, bước 2 nên sử dụng phác đồ có Irinotecan và ngược lại.

- Bệnh nhân trước đó chưa sử dụng Bevacizumab, có thể cân nhắc sử dụng bước 2 với thuốc kháng sinh mạch (Bevacizumab hoặc Aflibercept).

- Aflibercept chỉ được sử dụng kết hợp với FOLFIRI trong bước 2 trên bệnh nhân thất bại với điều trị bước 1 bằng phác đồ oxaliplatin

- Bệnh nhân tiến triển nhanh với bước 1 bằng liệu pháp có kết hợp Bevacizumab, cân nhắc sử dụng bước 2 tiếp tục với phác đồ kết hợp Bevacizumab hoặc Aflibercept/Ramucirumab (chỉ kết hợp FOLFIRI).

- Bệnh nhân không có đột biến RAS và BRAF, trước đó chưa sử dụng kháng EGFR (Cetuximab), sử dụng bước 2 bằng phác đồ hóa trị kết hợp với kháng EGFR được ưu tiên lựa chọn.

- Bệnh nhân trước đó đã sử dụng phác đồ FOLFOXIRI ± bevacizumab ở bước 1, có thể sử dụng Cetuximab/Panitumumab ± Irinotecan nếu không có đột biến RAS/BRAF, Regorafenib hoặc Trifluridine/tipiracil trong bước 2.

- Encorafenib + (Cetuximab hoặc Panitumumab) với bệnh nhân có đột biến BRAF V600E

- Trastuzumab + (Pertuzumab/Lapatinib /Tucatinib) hoặc fam-Trastuzumab deruxtecan-nxki (có khuếch đại HER2, không có đột biến RAS và BRAF)

- Sotorasib/Adagrasib + Cetuximab/Panitumumab với bệnh nhân có đột biến KRAS G12C.

- Entrectinib/Larotrectinib/Repotrectinib với bệnh nhân có dung hợp gen NTRK.

- Selpercatinib với bệnh nhân có dung hợp gen RET.

+) Điều trị bước 3 và các bước điều trị sau đó:

- Trên bệnh nhân không có đột biến RAS, nếu trước đó chưa sử dụng kháng EGFR (Cetuximab hoặc Panitumumab), bước 3 có thể được điều trị với kháng EGFR.

+ Kháng EGFR có thể sử dụng đơn trị liệu.

+ Kết hợp kháng EGFR với Irinotecan có hiệu quả hơn sử dụng kháng EGFR đơn trị liệu (trên bệnh nhân đã thất bại với Irinotecan trước đó)

+ Chưa có bằng chứng rõ ràng về lợi ích của việc điều trị lại kháng EGFR cũng như dùng thay phiên các loại thuốc kháng EGFR sau khi đã thất bại với một loại thuốc kháng EGFR trước đó.

- Regorafenib hoặc Trifluridine/tipiracil ± Bevacizumab hoặc Fruquintinib có thể được lựa chọn ở bước 3 trên bệnh nhân đã được điều trị trước đó hoặc không phù hợp với phác đồ Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab và Cetuximab (trên bệnh nhân không có đột biến RAS).

- Các điều trị dựa trên đột biến nhắm đích: BRAF V600E, HER2, KRAS G12C, RET, NTRK.

b) Bệnh nhân có dMMR/MSI-H/đột biến POLE/POLD-1 với kiểu hình siêu đột biến:

- Khuyến cáo bắt đầu điều trị miễn dịch với các thuốc ức chế điểm kiểm soát: Pembrolizumab, Nivolumab và Ipilimumab, Dostarlimab, ... đối với các bệnh nhân chưa từng điều trị miễn dịch trước đó, bất kể bước điều trị.

- Với những bệnh nhân không phù hợp với điều trị miễn dịch hoặc không thể tiếp cận với thuốc, khuyến cáo điều trị như những bệnh nhân có pMMR.

- Khi điều trị với các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, như Pembrolizumab, Nivolumab và Ipilimumab... có thể xuất hiện các tác dụng phụ liên quan đến miễn dịch (immune-related adverse events – irAEs) do sự hoạt hóa quá mức của hệ miễn dịch chống lại các mô lành. Các tác dụng phụ có thể xảy ra ở nhiều cơ quan, thường gặp nhất là da và niêm mạc (phát ban, ngứa), đường tiêu hóa (tiêu chảy, viêm đại tràng), gan (tăng men gan, viêm gan miễn dịch) và hệ nội tiết (suy giáp, cường giáp, viêm tuyến yên, suy thượng thận). Một số tác dụng phụ ít gặp nhưng có thể nghiêm trọng bao gồm viêm phổi kẽ, viêm cơ tim, viêm thận hoặc rối loạn thần kinh. Phần lớn các tác dụng phụ ở mức độ nhẹ đến trung bình và có thể kiểm soát được nếu được phát hiện sớm. Khi xuất hiện độc tính từ độ 2 trở lên, cần tạm ngừng điều trị và đánh giá chuyên khoa. Với các trường hợp mức độ trung bình đến nặng có thể cần điều trị corticosteroid toàn thân và các thuốc ức chế miễn dịch khác theo phác đồ xử trí chuẩn. Việc theo dõi chặt chẽ, phát hiện sớm và xử trí kịp thời các irAEs là yếu tố quan trọng nhằm đảm bảo an toàn và tối ưu hiệu quả của liệu pháp miễn dịch trong điều trị.

4.1.2.3. Một số phác đồ điều trị ung thư đại trực tràng:

a. Một số phác đồ hoá chất

- Phác đồ FOLFOX4:

+ Oxaliplatin: 85 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ Leucovorin: 200 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1, 2

+ 5 FU: 400 mg/m², tiêm tĩnh mạch, ngày 1, 2

+ 5 FU: 600 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 22 giờ, ngày 1, 2

Nhắc lại sau mỗi 2 tuần.

- Phác đồ mFOLFOX6:

+ Oxaliplatin: 85 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ Leucovorin: 400 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ 5 FU: 400mg/m², tiêm tĩnh mạch nhanh ngày 1, sau đó 5 FU: 2,4g/m² truyền tĩnh mạch liên tục trong 46 – 48 giờ liên tục.

Nhắc lại sau mỗi 2 tuần.

- Phác đồ mFOLFOX 7

+ Oxaliplatin: 85 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ Leucovorin: 400mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ 5 FU: 2,4g/m², truyền tĩnh mạch trong 46 - 48 giờ liên tục.

Nhắc lại sau mỗi 2 tuần

- Phác đồ FOLFIRI:

+ Irinotecan: 180 mg/ m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ Leucovorin: 400 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ 5 FU: 400 mg/m², tiêm tĩnh mạch nhanh, ngày 1

+ 5 FU: 2,4g/m², truyền tĩnh mạch trong 46 - 48 giờ liên tục.

Nhắc lại sau mỗi 2 tuần.

- Phác đồ FOLFIRINOX

+ Oxaliplatin: 85 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ Leucovorin 400 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1

+ Irinotecan: 165-180 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 30 – 90 phút, ngày 1

+ 5 FU: 400mg/m², tiêm tĩnh mạch nhanh ngày 1

+ 5 FU: 2400mg/m², truyền tĩnh mạch trong 46 giờ liên tục.

Nhắc lại 2 tuần một lần

- Phác đồ mFOLFIRINOX

+ Oxaliplatin: 85 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ Leucovorin 400 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1

+ Irinotecan: 150 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 30 – 90 phút, ngày 1

+ 5 FU: 2400mg/m², truyền tĩnh mạch trong 46 giờ liên tục.

- Phác đồ mFOLFOXIRI

+ Oxaliplatin: 85 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ Leucovorin 200 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1

+ Irinotecan: 165 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 30 – 90 phút, ngày 1

+ 5 FU: 3200mg/m², truyền tĩnh mạch trong 46 giờ liên tục.

- Phác đồ CAPEOX

+ Oxaliplatin: 130 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1

+ Capecitabine: 1000mg/m² uống, 2 lần/ngày x 14 ngày.

Nhắc lại sau mỗi 3 tuần.

- Phác đồ CAPIRI

+ Irinotecan: 240-250 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 90 phút, ngày 1

+ Capecitabine: 1000mg/m² uống, 2 lần/ngày x 14 ngày.

Nhắc lại sau mỗi 3 tuần.

Hoặc

+ Irinotecan: 175 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 30 phút, ngày 1

+ Capecitabine: 1000mg/m² uống, 2 lần/ngày x 7 ngày.

Nhắc lại sau mỗi 2 tuần.

- Phác đồ Capecitabine: Capecitabine: 1250mg/m² uống, 2 lần/ngày x 14 ngày. Nhắc lại sau mỗi 3 tuần.

- Phác đồ TS 1 đơn thuần: TS 1 60-80 mg/m², uống ngày 1-14, chu kỳ 3 tuần (21 ngày) hoặc TS 1: 60-80 mg/m², uống ngày 1-28, chu kỳ 6 tuần (42 ngày).

- Phác đồ UFT:

UFT (Tegafur+Uracil): 300 mg /m²/ ngày, uống chia làm 2-3 lần, ngày 1-28

Folinic acid: 50-75 mg, uống chia làm 2-3 lần, ngày 1-28.

Nhắc lại sau mỗi 5 tuần.

- Phác đồ FuFa của Mayo Clinic:

Leucovorin: 20 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5

5 FU: 425 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1-5.

- Phác đồ Roswell Park

Leucovorin: 500 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1, 8, 15, 22, 29, 36

5 FU: 500 mg/m²/ngày tiêm tĩnh mạch nhanh trong 1 giờ sau khi bắt đầu leucovorin, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 8, 15, 22, 29, 36

Nhắc lại sau mỗi 8 tuần.

- Phác đồ sLV5FU2:

+ Leucovorin: 400 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1

+ 5 FU: 400mg/m², tiêm tĩnh mạch nhanh ngày 1

+ 5 FU: 2400mg/m², truyền tĩnh mạch trong 46 giờ

Nhắc lại sau mỗi 2 tuần.

Hoặc:

+Leucovorin: 20 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1

+5 FU: 500 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch, ngày 1

Nhắc lại hàng tuần.

Hoặc truyền tĩnh mạch 5-FU 2600mg/m² trong 24 giờ kết hợp với leucovorin 500mg/m²

Nhắc lại hàng tuần.

- Phác đồ ILF:

Irinotecan: 125 mg/ m², truyền tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin: 20 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1

5 FU: 500 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1

Dùng hàng tuần x 4 tuần, nghỉ 2 tuần sau đó nhắc lại.

- Phác đồ IROX:

Oxaliplatin: 85 mg/m² truyền tĩnh mạch

Tiếp theo là Irinotecan: 200 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 30-90 phút.

Nhắc lại sau mỗi 3 tuần.

- Phác đồ Irinotecan đơn thuần:

Irinotecan: 125 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 30-90 phút, ngày 1, 8. Nhắc lại sau mỗi 3 tuần.

Hoặc

Irinotecan: 180 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 30-90 phút, ngày 1. Nhắc lại sau mỗi 2 tuần.

Hoặc

Irinotecan: 300-350 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 30-90 phút, ngày 1. Nhắc lại sau mỗi 3 tuần.

- Trifluridine/tipiracil (TAS 102): 35mg/m², tối đa 80mg/lần, uống 2 lần/ngày, ngày 1-5, 8- 12, chu kỳ 28 ngày.

b. Các thuốc điều trị đích

- Bevacizumab: Liều dùng thông thường 5-15 mg/kg, truyền tĩnh mạch từng đợt, phối hợp với các phác đồ hóa trị 14-21 ngày/lần.

- Cetuximab: Liều dùng 400mg/m² ngày 1 sau đó 250 mg/m² hàng tuần, truyền tĩnh mạch hoặc 500/m², mỗi 2 tuần, phối hợp với các phác đồ hóa trị.

- Panitumumab: 6mg/kg, truyền tĩnh mạch trong 60-90 phút, mỗi hai tuần hoặc 2,5mg/kg, truyền tĩnh mạch hàng tuần, phối hợp với các phác đồ hóa trị

- Regorafenib: regorafenib 40mg x 4 viên /ngày, uống một lần/ngày, uống từ ngày 1-21, chu kỳ 28 ngày, có thể điều chỉnh liều tùy thuộc bệnh nhân.

- Ziv-aflibercept:

Irinotecan 180mg/m² truyền tĩnh mạch, ngày 1

Ziv-aflibercept 4mg/kg truyền tĩnh mạch, ngày 1

Nhắc lại sau mỗi 2 tuần

- Ramucimumab: Liều lượng 8mg/kg truyền tĩnh mạch trong 60 phút

Nhắc lại sau mỗi 2 tuần

- Trastuzumab + pertuzumab (khuếch đại HER2 và không có đột biến RAS, BRAF)

Trastuzumab liều nạp 8 mg/kg truyền tĩnh mạch vào ngày 1 của chu kỳ 1, tiếp theo là 6 mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 21 ngày.

Pertuzumab liều nạp 840 mg truyền tĩnh mạch vào ngày 1 của chu kỳ 1, tiếp theo là 420 mg mỗi 21 ngày

- Trastuzumab + lapatinib (khuếch đại HER2 và không có đột biến RAS và BRAF)

Trastuzumab liều nạp 4 mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 1 của chu kỳ 1, tiếp theo là 2 mg/kg truyền tĩnh mạch hàng tuần.

Lapatinib 1000 mg uống hàng ngày

- Trastuzumab + tucatinib (khuếch đại HER2 và không có đột biến RAS và BRAF)

Trastuzumab liều nạp 8 mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 1 của chu kỳ 1, tiếp theo là 6 mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 21 ngày.

Tucatinib 300 mg uống hai lần mỗi ngày.

- Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (khuếch đại HER2, IHC3+)

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 5,4 mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 1

Nhắc lại mỗi 21 ngày.

- Encorafenib + cetuximab (Có đột biến BRAF V600E)

Encorafenib 300 mg uống hàng ngày

Cetuximab 400 mg/m² truyền tĩnh mạch, tiếp theo là 250 mg/m² truyền tĩnh mạch hàng tuần

hoặc Cetuximab 500 mg/m² truyền tĩnh mạch 2 tuần một lần.

- Encorafenib + panitumumab (Có đột biến BRAF V600E)

Encorafenib 300 mg uống hàng ngày

Panitumumab 6 mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 14 ngày

- Encorafenib + FOLFOX + cetuximab (Có đột biến BRAF V600E)

Encorafenib 300 mg uống hàng ngày

Cetuximab 500 mg/m² truyền TM ngày 1

Oxaliplatin 85 mg/m² truyền TM ngày 1

Leucovorin 400 mg/m² truyền TM ngày 1

5-FU 400 mg/m² tiêm tĩnh mạch nhanh ngày 1, sau đó 1200 mg/m²/ngày x 2 ngày (tổng cộng 2400 mg/m² trong 46–48 giờ) truyền tĩnh mạch liên tục.

Nhắc lại mỗi 2 tuần

- Encorafenib + FOLFOX + Panitumumab (Có đột biến BRAF V600E)

Encorafenib 300 mg uống hàng ngày

Panitumumab 6 mg/kg truyền TM ngày 1

Oxaliplatin 85 mg/m² truyền TM ngày 1

Leucovorin 400 mg/m² truyền TM ngày 1

5-FU 400 mg/m² tiêm tĩnh mạch nhanh vào ngày 1, sau đó 1200 mg/m²/ngày x 2 ngày (tổng cộng 2400 mg/m² trong 46–48 giờ) truyền tĩnh mạch liên tục.

Nhắc lại mỗi 2 tuần

- Larotrectinib 100 mg uống hai lần mỗi ngày (có dung hợp gen NTRK)

- Entrectinib 600 mg uống một lần mỗi ngày (có dung hợp gen NTRK)

- Repotrectinib (có dung hợp gen NTRK)

160mg uống hàng ngày trong 14 ngày đầu, sau đó tăng lên 160mg uống hai lần mỗi ngày

- Selpercatinib (có dung hợp gen RET)

Bệnh nhân ≥ 50 kg: 160 mg uống hai lần mỗi ngày

Bệnh nhân < 50 kg: 120 mg uống hai lần mỗi ngày

- Adagrasib + cetuximab (có đột biến KRAS G12C)

Adagrasib 600mg uống hai lần mỗi ngày

Cetuximab 500mg/m² truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần

- Adagrasib + panitumumab (có đột biến KRAS G12C)

Adagrasib 600 mg uống hai lần mỗi ngày

Panitumumab 6mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần

- Sotorasib+cetuximab (có đột biến KRAS G12C)

Sotorasib 960mg uống hàng ngày

Cetuximab 500mg/m² truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần

- Sotorasib + panitumumab (có đột biến KRAS G12C)

Sotorasib 960mg uống hàng ngày

Panitumumab 6mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần

- Fruquintinib

5mg uống hàng ngày vào các ngày 1-21

Chu kỳ 28 ngày

c. Các thuốc miễn dịch

- Pembrolizumab 200 mg truyền tĩnh mạch mỗi 3 tuần hoặc Pembrolizumab 400 mg truyền tĩnh mạch mỗi 6 tuần

- Nivolumab 3 mg/kg mỗi 2 tuần hoặc Nivolumab 240 mg truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần hoặc Nivolumab 480 mg truyền tĩnh mạch mỗi 4 tuần

- Nivolumab 3 mg/kg (truyền tĩnh mạch trong 30 phút) và ipilimumab 1 mg/kg (truyền tĩnh mạch trong 30 phút) 3 tuần một lần với bốn liều, tiếp theo bằng Nivolumab 3 mg/kg hoặc nivolumab 240 mg truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần hoặc

Nivolumab 480 mg truyền tĩnh mạch mỗi 4 tuần

-Dostarlimab-gxly 500 mg tiêm tĩnh mạch 3 tuần một lần cho 4 liều tiếp theo là 1000

mg truyền tĩnh mạch mỗi 6 tuần

-Atezolizumab + mFOLFOX6:

+Atezolizumab 840 mg truyền tĩnh mạch, ngày 1
+ Oxaliplatin: 85 mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
+ Leucovorin: 350mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
+ 5 FU: 400mg/m², tiêm tĩnh mạch ngày 1, sau đó 5 FU: 2,4g/m² truyền tĩnh mạch trong 46 giờ liên tục.

Nhắc lại sau mỗi 2 tuần.

4.1.6. Điều trị tổn thương di căn dưới hướng dẫn chẩn đoán hình ảnh

4.1.6.1. Di căn gan

❖ Trong trường hợp di căn gan mà thể tích gan lành còn lại sau phẫu thuật không đảm bảo, có thể cân nhắc nút nhánh tĩnh mạch cửa (Portal Vein Embolization – PVE) nhằm gây phì đại phần gan lành còn lại, tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật cắt bỏ tổn thương di căn gan ở giai đoạn tiếp theo.

❖ Trong một số trường hợp tổn thương di căn nằm ở vị trí giải phẫu khó tiếp cận hoặc bệnh nhân không phù hợp với phẫu thuật, có thể cân nhắc các phương pháp điều trị tại chỗ dưới hướng dẫn chẩn đoán hình ảnh, bao gồm:

- Đốt sóng cao tần (Radiofrequency Ablation – RFA)
- Đốt u bằng sóng vi ba (Microwave Ablation – MWA)
- Áp lạnh (Cryoablation)

Đối với các tổn thương di căn kích thước nhỏ (< 3 cm), RFA có hiệu quả kiểm soát tại chỗ tương đương với phẫu thuật cắt bỏ trong các trường hợp được lựa chọn phù hợp.

Việc lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào số lượng khối u, kích thước và vị trí tổn thương.

a. Số lượng khối u

1–5 tổn thương: có thể áp dụng các phương pháp phá hủy u tại chỗ như RFA, MWA hoặc áp lạnh.

b. Kích thước khối u

Tối ưu: ≤ 3 cm → đạt hiệu quả kiểm soát tại chỗ cao nhất.

Chọn lọc: 3–5 cm → có thể cân nhắc áp dụng, tuy nhiên hiệu quả giảm và nguy cơ tái phát cao hơn; cần hội chẩn đa chuyên khoa để lựa chọn chiến lược điều trị phù hợp.

c. Vị trí khối u

- Đối với các khối u gần mạch máu lớn (tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch gan, động mạch gan), hiệu quả của RFA có thể giảm do hiệu ứng tản nhiệt (heat-sink effect). Dòng máu chảy trong mạch máu lớn làm mát nhiệt trong quá trình đốt, khiến vùng mô u ở sát thành mạch không đạt được nhiệt độ đủ để tiêu diệt hoàn toàn tế bào ung thư, từ đó làm tăng nguy cơ tái phát tại chỗ.

- Trong những trường hợp này, MWA hoặc áp lạnh có thể là lựa chọn phù hợp hơn vì ít bị ảnh hưởng bởi hiệu ứng tản nhiệt, cho phép điều trị các tổn thương gần mạch máu hiệu quả hơn so với RFA.

Bờ phá hủy u (ablation margin)

≥ 10 mm: được xem là lý tưởng đối với tất cả các phương pháp phá hủy u.

≥ 5 mm: là mức tối thiểu chấp nhận được trong trường hợp điều kiện kỹ thuật hạn chế.

❖ Các phương pháp điều trị qua đường động mạch

Bên cạnh các kỹ thuật phá hủy u qua da, các phương pháp điều trị qua đường động mạch cũng có thể được áp dụng ở những bệnh nhân di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật hoặc không phù hợp với các phương pháp phá hủy u tại chỗ.

• **Nút hóa chất động mạch gan (Transarterial Chemoembolization – TACE or DEB-TACE)** là phương pháp đưa hóa chất chống ung thư trực tiếp vào động mạch nuôi khối u, kết hợp với vật liệu gây tắc mạch nhằm làm giảm tưới máu khối u và tăng nồng độ thuốc tại chỗ. Phương pháp này có thể giúp kiểm soát tiến triển bệnh tại gan ở một số bệnh nhân có nhiều tổn thương hoặc khối u kích thước lớn, không phù hợp với các kỹ thuật phá hủy u.

• **Truyền hóa chất động mạch gan (Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy – HAIC)** là kỹ thuật truyền hóa chất trực tiếp vào hệ động mạch gan thông qua catheter hoặc hệ thống bơm truyền cấy dưới da. Phương pháp này cho phép đạt nồng độ thuốc cao tại khối u trong khi giảm độc tính toàn thân so với hóa trị toàn thân.

Các phương pháp điều trị qua đường động mạch thường được xem xét trong các trường hợp:

- Di căn gan nhiều ổ, không còn khả năng phẫu thuật hoặc phá hủy u tại chỗ.
- Bệnh ưu thế tại gan (liver-dominant disease).
- Kết hợp với điều trị toàn thân trong chiến lược điều trị đa mô thức.

Quyết định lựa chọn TACE, HAIC hoặc các phương pháp điều trị khác cần được cân nhắc trong hội chẩn đa chuyên khoa, bao gồm ung bướu, chẩn đoán hình ảnh can thiệp và ngoại khoa gan mật.

4.1.6.2. Di căn phổi

Các phương pháp phá hủy u tại chỗ dưới hướng dẫn chẩn đoán hình ảnh cũng có thể được áp dụng trong điều trị di căn phổi, đặc biệt ở những bệnh nhân không phù hợp với phẫu thuật hoặc cần bảo tồn tối đa nhu mô phổi.

Các thủ thuật này thường được thực hiện dưới hướng dẫn của CLVT, cho phép định vị chính xác tổn thương và kiểm soát vùng phá hủy u. RFA, MWA và áp lạnh đều có thể được sử dụng trong điều trị di căn phổi, với hiệu quả kiểm soát tại chỗ tốt đối với các tổn thương kích thước nhỏ, đặc biệt ≤ 3 cm.

Các tổn thương nằm ở vùng ngoại vi phổi thường dễ tiếp cận hơn và phù hợp với các kỹ thuật phá hủy u qua da. Ngược lại, các khối u gần rốn phổi, đường thở lớn hoặc mạch máu lớn cần được đánh giá thận trọng do nguy cơ biến chứng cao hơn.

4.1.7 Dinh dưỡng trong điều trị ung thư đại tràng

4.1.7.1. Chế độ dinh dưỡng trước, trong và sau phẫu thuật

* Nguyên tắc dinh dưỡng về nhu cầu năng lượng, protein, vi chất, Omega 3 theo “Hướng dẫn dinh dưỡng trong điều trị bệnh nhân ngoại khoa”.

Dinh dưỡng trước phẫu thuật

* Can thiệp dinh dưỡng cho tất cả người bệnh khi có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau:

- BMI $< 18,5$ (kg/m^2);
- Giảm cân $\geq 10\%$ cân nặng trong vòng 6 tháng trở lại đây (tương đương $\geq 5\%$ cân nặng trong vòng 1 tháng);
- Đánh giá bộ công cụ NRS ≥ 5 điểm;
- SGA mức C (suy dinh dưỡng nặng);
- Albumin < 30 g/L (không do suy gan, suy thận)

Nên trì hoãn phẫu thuật ít nhất 10-14 ngày để can thiệp dinh dưỡng.

Dinh dưỡng ngày trước phẫu thuật

Theo hướng dẫn của Quyết định số 181/QĐ-BYT về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn nhịn ăn uống và cung cấp carbohydrate trước phẫu thuật chương trình”

Dinh dưỡng sau phẫu thuật

Nuôi dưỡng đường ruột có thể bắt đầu một cách an toàn vào những giờ đầu sau phẫu thuật. Đánh giá toàn trạng, nhu động ruột để có thể cân nhắc khởi động tiêu hóa trong 24-48h qua miệng hoặc qua ống thông bằng các dung dịch phù hợp.

Kế hoạch can thiệp (theo Hướng dẫn dinh dưỡng trong điều trị bệnh nhân ngoại khoa)

Ngày hậu phẫu	Chế độ chăm sóc dinh dưỡng qua tiêu hóa	Dinh dưỡng tĩnh mạch
Ngày 1	Bệnh nhân được rút ống thông mũi. Bắt đầu khởi động tiêu hóa sớm bằng nhấp môi nước lọc hoặc nước đường bằng muỗng cà phê	Nên dùng túi tĩnh mạch 3 ngăn ± acid amin hoặc túi 2 ngăn ± lipid và vi chất (DDTM) liều cơ bản
Ngày 2	Uống 50ml nước đường x 4 lần/ngày; và/hoặc uống sản phẩm dinh dưỡng (Oral Nutritional Supplements –ONS) có năng lượng chuẩn, đậm toàn phần (1kcal/1ml; protein tối thiểu 4g/100 kcal) phù hợp	Như trên
Ngày 3	Uống 100ml nước cháo loãng x 4-6 bữa ăn/ngày và/hoặc sản phẩm dinh dưỡng như trên, theo khả năng dung nạp thức ăn của bệnh nhân	Túi 3 hoặc 2 ngăn + lipid ± acid amin hoặc phối hợp chai/túi dịch truyền đơn lẻ và vi chất (DDTM) liều cơ bản
Ngày 4	Ăn cháo đường xay: 150ml x 4-6 lần/ngày và/hoặc sản phẩm dinh dưỡng như trên phù hợp, theo khả năng dung nạp thức ăn của bệnh nhân	Phối hợp DDTM theo nhu cầu khuyến cáo (mục nguyên tắc dinh dưỡng)
Ngày 5	Ăn cháo xay: 200ml x 4-6 bữa ăn/ngày ± sản phẩm dinh dưỡng như trên phù hợp, theo khả năng dung nạp thức ăn của bệnh nhân	Giảm DDTM có thể dùng acid amin ± lipid

Ngày 6	Ăn cháo thịt: 250ml x 4-6 lần/ngày ± sản phẩm dinh dưỡng như trên. Có thể tập ăn 1 ít thức ăn đặc trong ngày nếu bệnh nhân dung nạp được thức ăn	Giảm truyền dịch đường tĩnh mạch đến tối thiểu (như chỉ truyền acid amin)
Ngày 7	Ăn cháo thịt: 250ml x 6 lần/ngày. Có thể tăng lượng thức ăn đặc nếu bệnh nhân dung nạp được ± sản phẩm dinh dưỡng như trên.	ngừng DDTM

❖ Đối với người bệnh ung thư đại trực tràng có bệnh phối hợp kèm theo như: đái tháo đường, tăng huyết áp, gout, viêm gan, xơ gan, suy thận... thì sẽ điều chỉnh kế hoạch can thiệp dinh dưỡng sau phẫu thuật cá thể hóa, tùy thuộc vào tình huống lâm sàng. Ví dụ: người bệnh có đái tháo đường thì ưu tiên sử dụng các thực phẩm có chỉ số đường huyết thấp (Glycemic index- GI thấp), các chế phẩm ONS chuyên biệt cho người bệnh đái tháo đường, điều chỉnh tỷ lệ năng lượng của glucid, lipid theo khuyến cáo và bữa ăn dinh dưỡng phù hợp... kết hợp với điều chỉnh thuốc và dịch truyền để kiểm soát đường huyết người bệnh.

❖ Chú ý: Hạn chế một số thực phẩm có thể gây tắc ruột như rau già, xơ, sợi nhiều (măng, xơ mít), lá sung, quả sung, hồng xiêm, thịt gân, sụn, ...

Một số vấn đề gặp phải sau phẫu thuật

❖ Trong trường hợp người bệnh có hậu môn nhân tạo: cần bổ sung đủ dịch và điện giải, đồng thời hạn chế một số thực phẩm tăng sinh hơi như: rau sống, rau họ cải, đậu nành, nước uống có gas....

❖ Low Anterior Resection Syndrome (LARS): Rối loạn đại tiện xảy ra sau phẫu thuật biểu hiện có thể là tiêu chảy hoặc mót rặn, đi ngoài nhiều lần, cảm giác đi không hết phân. Đối với biểu hiện tiêu chảy thì điều chỉnh chế độ ăn hạn chế chất xơ không tan, bổ sung đủ dịch, có thể dùng lợi khuẩn hoặc thuốc điều trị tiêu chảy; đối với trường hợp còn lại thì chia nhỏ bữa ăn, tăng cường chất xơ hòa tan và có thể kết hợp thuốc điều trị nhu động ruột để kiểm soát triệu chứng. Hạn chế thực phẩm dễ gây kích thích đi vệ sinh như: cafe, bia, ...

❖ Đánh giá và theo dõi tình trạng dinh dưỡng sau phẫu thuật định kỳ để điều chỉnh kế hoạch can thiệp dinh dưỡng cho phù hợp, cá thể hóa điều trị người bệnh các vấn đề liên quan đến dinh dưỡng như suy dinh dưỡng, thiếu cơ, sụt cân, thiếu hụt vi chất (canxi, vitamin D, vitamin B12, sắt...).

4.1.7.2. Chế độ dinh dưỡng trong quá trình hóa - xạ trị

Nguyên tắc dinh dưỡng

- Mục tiêu: duy trì thể trạng BMI trong khoảng 18,5-25 (kg/m²).
- Năng lượng khuyến nghị: 25-30 kcal/kg/ngày
- Protein: >1 g/kg/ngày. Có thể đạt mức 1,5 g/kg/ngày hoặc cao hơn tùy theo tình trạng dinh dưỡng hoặc suy mòn cơ của người bệnh
- Đầy đủ vi chất dinh dưỡng (vitamin, yếu tố vi lượng), đủ dịch.
- Tăng cường thêm acid béo omega 3

Một số vấn đề dinh dưỡng gặp phải

Vấn đề	Nôn, buồn nôn	Tiêu chảy
Nên	<p>Chia nhỏ bữa ăn trong ngày, ăn thường xuyên, ăn chậm, nhai kỹ.</p> <p>Uống nước/đồ uống giữa các bữa ăn, có thể sử dụng gừng hoặc trà gừng.</p> <p>Nếu tình trạng dạ dày không tốt, thử chế độ ăn lỏng như nước dùng hoặc nước hoa quả hoặc thực phẩm dễ tiêu hóa như nướng khô hoặc dạng gelatin.</p>	<p>Uống 8-12 cốc dịch/ngày (dịch: trà pha loãng hoặc nước hoa quả).</p> <p>Chia nhiều bữa nhỏ: 5-6 bữa/ ngày.</p> <p>Ăn thực phẩm giàu natri và kali như: chuối, cam, đào, nước ép mơ, khoai tây luộc, nghiền, cà rốt</p> <p>Có thể bổ sung men tiêu hóa, lợi khuẩn</p> <p>Tìm và điều trị các nguyên nhân tiềm ẩn như: do thuốc hóa chất hay do nhiễm khuẩn từ thức ăn...</p>
Tránh	<p>Tránh thực phẩm cay, chiên, ngọt và chứa hàm lượng chất béo cao</p>	<p>Thực phẩm cay: như sốt cay, món có ớt, cà ri.</p> <p>Đồ uống hoặc thực phẩm chứa cafein như cà phê, trà đen, soda, sô cô la, đồ uống cồn.</p> <p>Thực phẩm hoặc đồ uống sinh khí gas như cải bắp, súp lơ xanh, sữa đậu nành và các sản phẩm từ đậu nành.</p> <p>Thực phẩm giàu chất xơ như rau sống, ngũ cốc toàn phần.</p> <p>Đồ chiên rán, thực phẩm nhiều dầu mỡ, đồ ăn nhanh.</p>

❖ Ngoài ra, trong quá trình điều trị hóa chất, xạ trị, người bệnh có thể gặp phải một số triệu chứng khác như: thiếu máu, chán ăn, táo bón.... Can thiệp dinh dưỡng sẽ được xây dựng và điều chỉnh phù hợp để giúp người bệnh đạt được mục tiêu khuyến cáo theo nhu cầu khuyến nghị.

❖ Chú ý

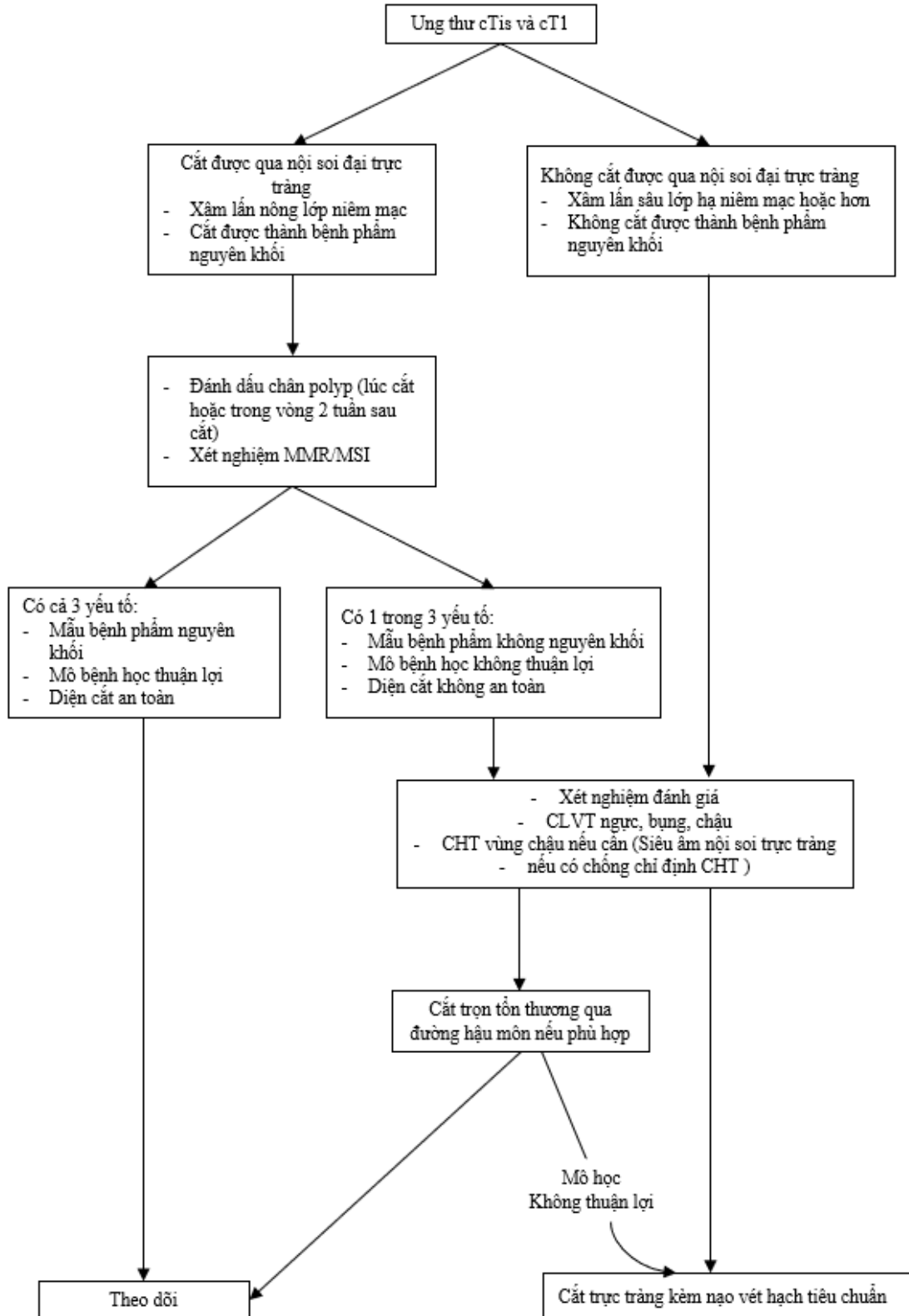
Khi bệnh nhân không thể thu nạp đủ dinh dưỡng qua miệng dù đã được tư vấn dinh dưỡng chuyên sâu và sử dụng ONS thì ưu tiên dinh dưỡng qua ống thông hơn so với dinh dưỡng tĩnh mạch. Chỉ định dinh dưỡng qua ống thông cho những bệnh nhân dự đoán sẽ không thể ăn >50% nhu cầu năng lượng trong 5-7 ngày tới, đặc biệt ở bệnh nhân đã bị suy dinh dưỡng (bao gồm suy mòn) và/hoặc có nguy cơ suy dinh dưỡng. Lựa chọn công thức dinh dưỡng tiêu hóa phù hợp với từng phương pháp ống thông.

Nên sử dụng dinh dưỡng tĩnh mạch trong trường hợp có chống chỉ định cho dinh dưỡng tiêu hóa hoặc khi dinh dưỡng tiêu hóa không thể đạt được >50-60% nhu cầu năng lượng, đạm theo khuyến nghị (mặc dù đã tối ưu hóa dung nạp tiêu hóa) (theo *Hướng dẫn dinh dưỡng trong điều trị bệnh nhân ung thư* của Hội ung thư Việt Nam và Hội nuôi dưỡng tĩnh mạch và đường tiêu hóa Việt Nam (VietSPEN)).

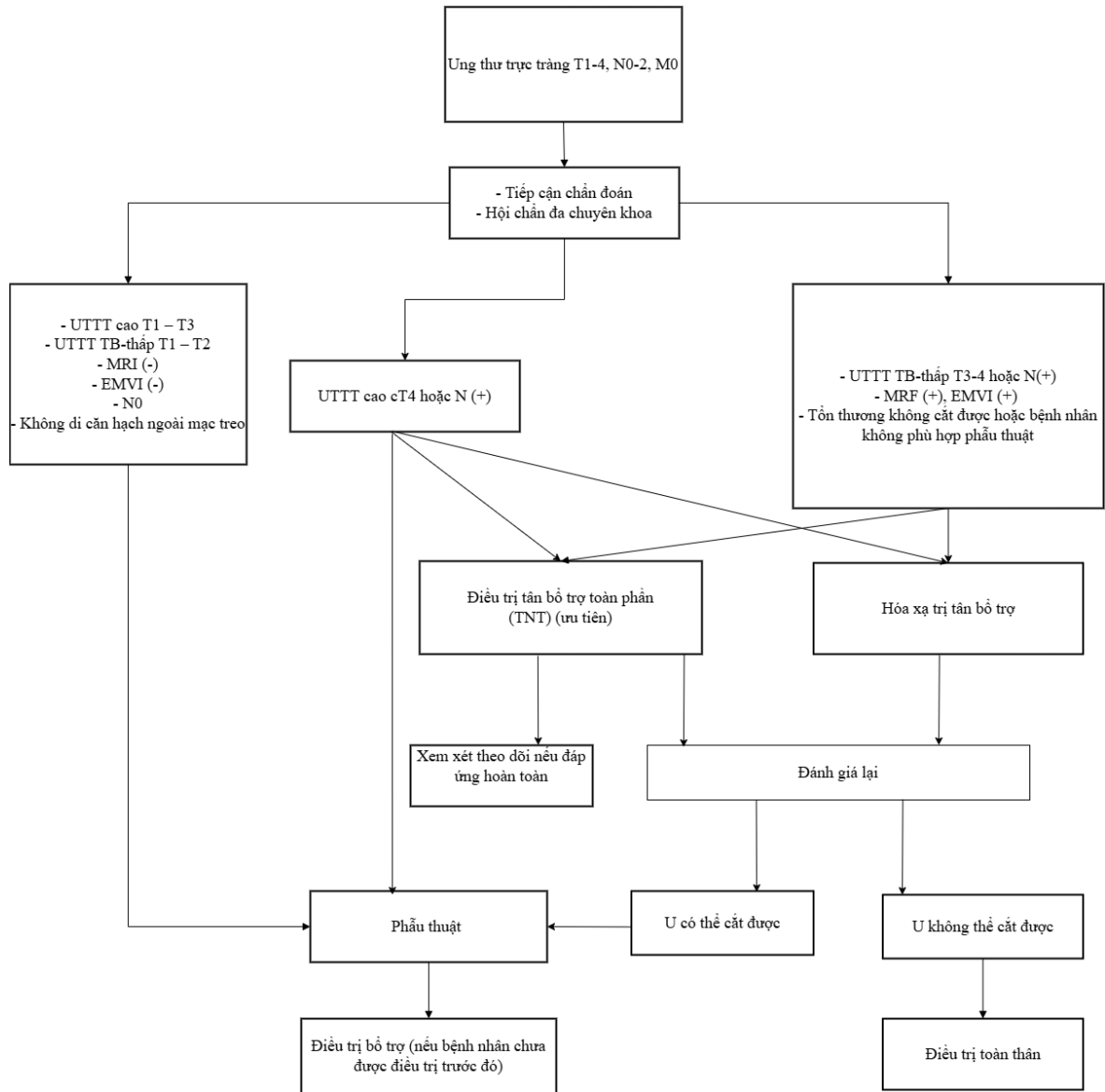
4.2. Điều trị ung thư trực tràng

4.2.1. Sơ đồ điều trị

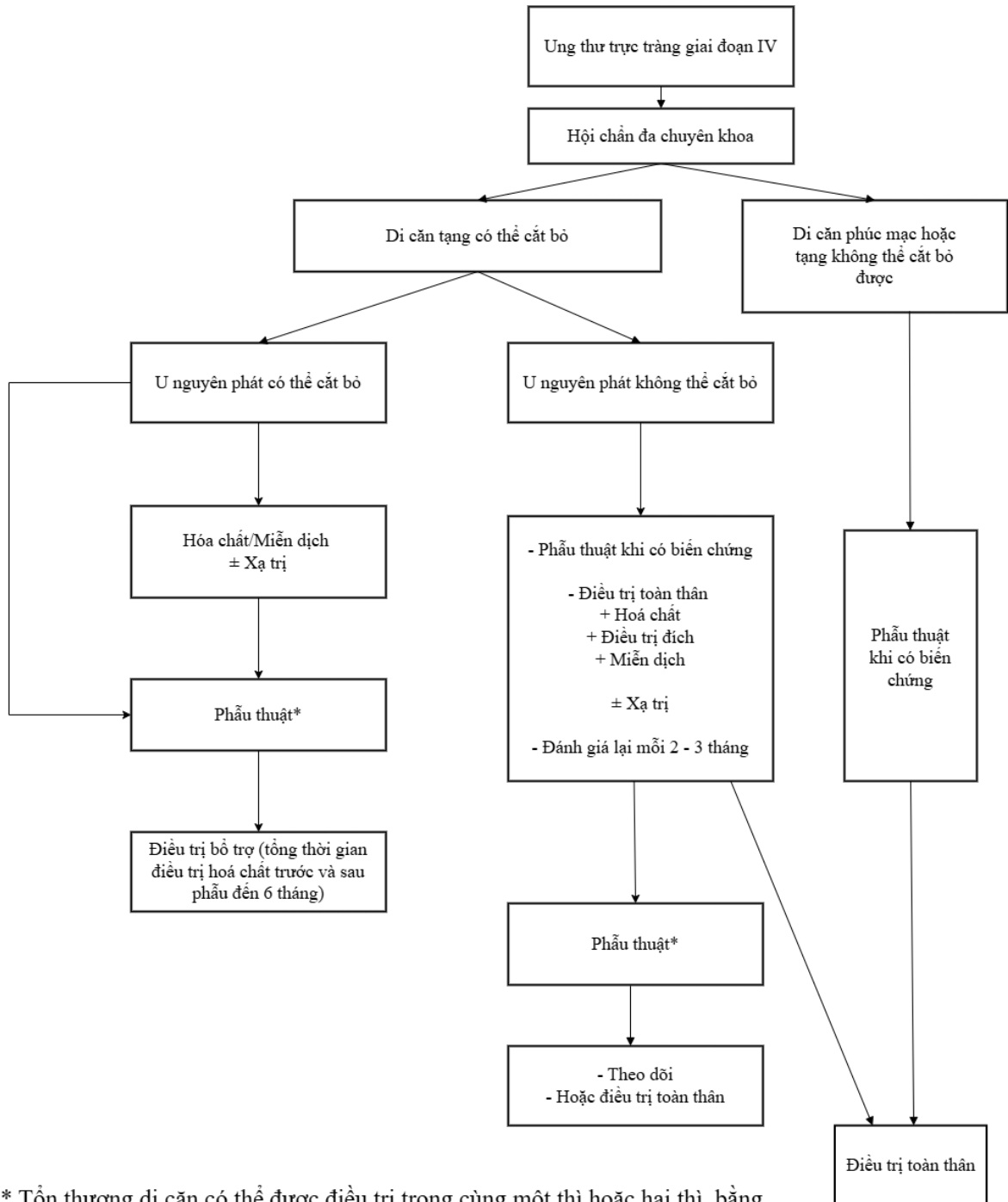
Sơ đồ 5: Điều trị ung thư trực tràng sớm cTis, cT1



Sơ đồ 6: Ung thư trực tràng T1-4, N0-2, M0

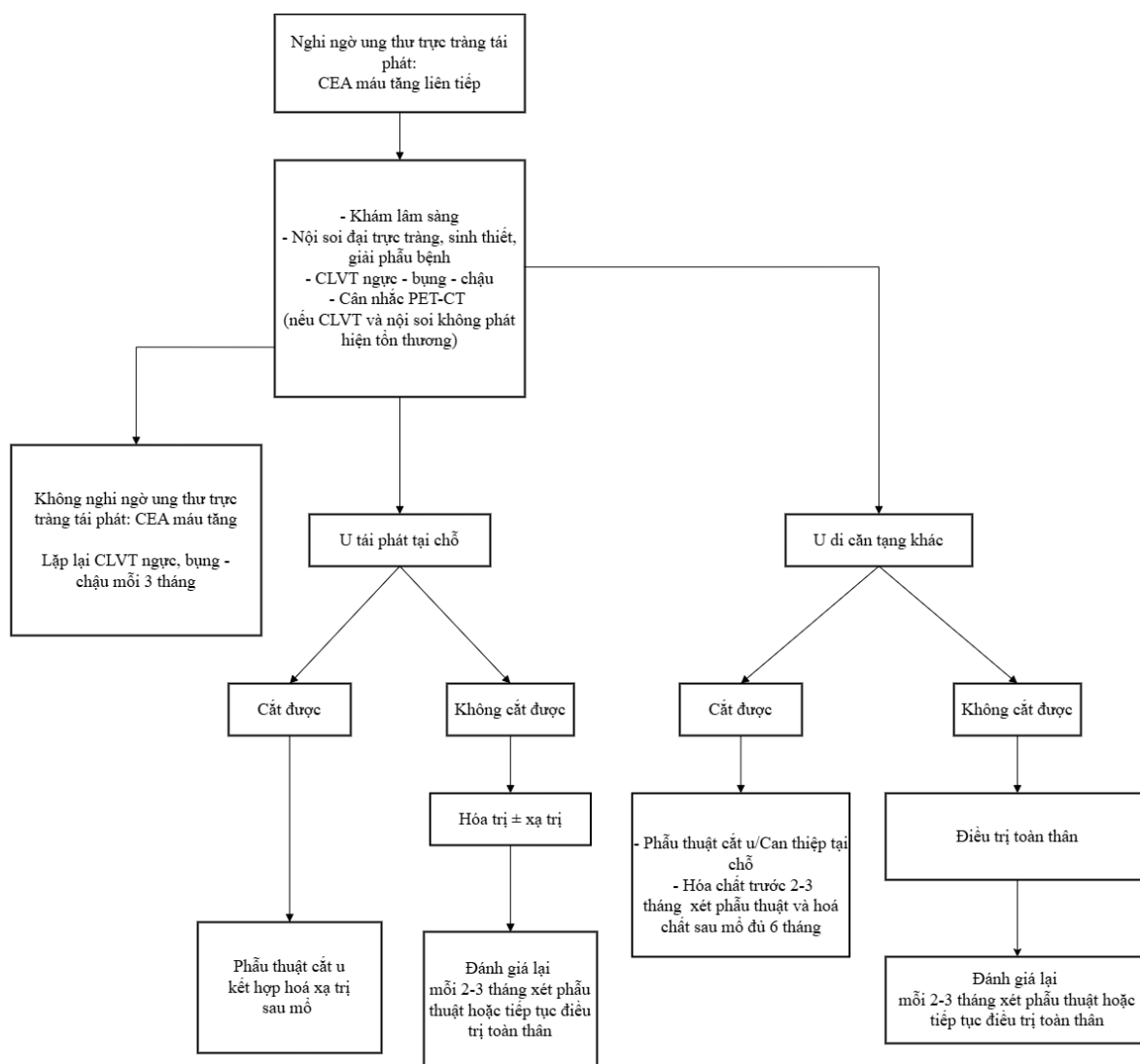


Sơ đồ 7: Ung thư trực tràng giai đoạn IV



* Tồn thương di căn có thể được điều trị trong cùng một thì hoặc hai thì, bằng phương pháp phẫu thuật hoặc các can thiệp tại chỗ: RFA, MWA, xạ trị, ...

Sơ đồ 8: Ung thư trực tràng tái phát



4.2.2. Điều trị tại chỗ

4.2.2.1. Can thiệp nội soi

❖ Ung thư trực tràng giai đoạn sớm có thể được can thiệp bằng các kỹ thuật ESD, EMR, EFTR điều trị triệt căn

- ESD có thể là lựa chọn thay thế cắt đoạn trong T1 nguy cơ thấp, các trường hợp phẫu thuật nguy cơ cao hay điều trị giảm nhẹ triệu chứng

- Giúp bảo tồn cơ thắt hậu môn

- Giảm biến chứng chức năng (rối loạn đại tiện, rối loạn sinh dục – tiết niệu)

❖ Cần hội chẩn đa chuyên khoa khi:

- Có nghi ngờ hạch trên MRI hoặc ERUS

- Có yếu tố nguy cơ cao mô bệnh học mảnh bệnh phẩm can thiệp.

Chi tiết xem phần *Can thiệp nội soi* trong điều trị ung thư đại tràng.

4.2.2.2. Phương pháp cắt u tại chỗ qua đường hậu môn

Các phương pháp cắt u qua đường hậu môn: TAE (Transanal Excision), TEM (Transanal endoscopic microsurgery), TEO (Transanal Endoscopic Operation), TAMIS (Transanal minimal invasive surgery).

- Chỉ định:

+ Kích thước nhỏ hơn 30% chu vi ruột, đường kính < 3cm, diện cắt > 3 mm, cách rìa hậu môn < 8 cm, di động.

+ Giai đoạn cT1 hoặc pT1, giải phẫu bệnh sau nội soi cắt polyp là ung thư hoặc không xác định, không có bằng chứng hạch nghi di căn trên hình ảnh trước khi điều trị, có khả năng lấy hoàn toàn thành trực tràng.

+ Không xâm lấn mạch máu, mạch lympho, thần kinh.

+ Độ mô học G1-G2 (biệt hóa rõ và vừa).

+ *Sau ESD*: Diện cắt không đảm bảo, không có thông tin, xâm lấn SM2 trở lên, xâm lấn quá 1/3 giữa lớp dưới niêm (Tiêu chuẩn Kikuchi)

- Sau cắt u tại chỗ qua ngã hậu môn nếu có 1 trong các yếu tố sau thì cắt trực tràng, vét hạch tiêu chuẩn

+ Kích thước khối u > 3 cm

+ Xâm lấn quá mức SM3 (sâu quá 1/3 lớp dưới hạ niêm mạc), > p T1.

+ Biệt hóa kém.

+ xâm lấn mạch bạch huyết lympho.

+ Diện cắt có tế bào ung thư.

+ Nảy chồi u độ 2-3

4.2.3. Phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng.

4.2.3.1. Nguyên tắc phẫu thuật

Cắt trực tràng kèm nạo vét hạch tiêu chuẩn, kỹ thuật cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME) là kỹ thuật chuẩn.

+ Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME) chỉ định khi u ở trực tràng trung bình và trực tràng thấp, diện cắt dưới u 2cm, còn với trường hợp hóa xạ trị tiền phẫu có thể cho phép diện cắt dưới u 1 cm.

+ Cắt một phần mạc treo trực tràng là đủ khi phẫu thuật điều trị khi u ở trực tràng cao với diện cắt mạc treo dưới u 5 cm.

+ TME phải đảm bảo thanh mạc trực tràng phần trong phúc mạc không bị rách, vỏ bọc mạc treo trực tràng thành bên và mặt sau phải nguyên vẹn. Số hạch cạnh trực tràng và trong mạc treo đếm được tối thiểu 12 hạch.

4.2.3.2. Các kỹ thuật phẫu thuật điều trị với ung thư trực tràng

+ Phẫu thuật bảo tồn cơ thắt: cắt trước thấp (LAR), cắt siêu thấp (ULAR), cắt gian cơ thắt (ISR), taTME.

+ Phẫu thuật không bảo tồn: cắt cụt trực tràng đường bụng- tầng sinh môn.

+ Phẫu thuật khác Hartmann hoặc hậu môn nhân tạo trên dòng.

Phương pháp tiếp cận:

+ Phẫu thuật mổ mở.

+ Phẫu thuật nội soi truyền thống.

+ Phẫu thuật nội soi robot.

+ Ứng dụng ICG (Indocyanine Green) kết hợp ánh sáng cận hồng ngoại để đánh giá tưới máu mô trong phẫu thuật, lập bản đồ bạch huyết ứng dụng trong quá trình vét hạch, tránh bỏ sót các hạch di căn (có thể thực hiện tại cơ sở y tế có điều kiện).

Thời điểm phẫu thuật

- Với xạ trị ngăn ngày, hóa chất củng cố, phẫu thuật nên được tiến hành sau 4 tuần

- Với hóa xạ tiền phẫu, hóa chất củng cố, phẫu thuật nên được tiến hành sau 6 tuần.

- Với người bệnh trên 80 tuổi hoặc PS 3-4, phẫu thuật trì hoãn sau xạ ngăn ngày 8 tuần.

Hóa xạ tiền phẫu với thời gian dài có thể giúp giảm kích thước u, nhưng đôi với u kích thước lớn, sau điều trị tiền phẫu, u đáp ứng tốt, có nên phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hay không vẫn là câu hỏi chưa được trả lời thỏa đáng. Phương pháp phẫu thuật này chỉ được tiến hành ở một số trung tâm phẫu thuật có kinh nghiệm.

4.2.3.3. Phẫu thuật theo các giai đoạn trên lâm sàng

Phẫu thuật có vai trò quan trọng trong điều trị ung thư ở cả giai đoạn sớm và giai đoạn muộn. Ở giai đoạn rất sớm, sớm phẫu thuật có vai trò đơn trị liệu

(cT1N0M0, pT1,2N0M0) ở những giai đoạn muộn hơn phẫu thuật là phương pháp điều trị chính trong sự phối hợp đa mô thức.

4.2.3.3.1. Điều trị polyp ung thư hóa, giai đoạn sớm

Polyp ung thư hóa được định nghĩa là polyp có tế bào ung thư xâm lấn qua lớp cơ niêm và vào lớp dưới niêm pT1: có thể tiến hành can thiệp qua nội soi: EMR, ESD, EFTR hoặc cắt u trực tràng qua ngã hậu môn (TAE, TEM, TEO...)

4.2.3.3.2 Phẫu thuật ung thư trực tràng sớm

Cắt đoạn trực tràng, vét hạch (TME với ung thư trực tràng thấp và trung bình) chỉ định cho: giai đoạn cT1N0M0 (với SM2 hoặc G3,4; có xâm lấn mạch máu, bạch huyết, thần kinh); giai đoạn cT2N0M0.

4.2.3.3.3 Phẫu thuật ung thư trực tràng M0

- Giai đoạn cT1-3N0M0 trực tràng cao, cT1-2N0M0 u trực tràng trung bình và thấp, nguy cơ di căn hạch thấp (MRF (-), EMVI (-)) có thể phẫu thuật cắt trực tràng và vét hạch ngay.

- Giai đoạn cT4 trực tràng cao hoặc N (+):

+ Có thể cân nhắc phẫu thuật trước + Hóa chất bổ trợ.

+ Hoặc phẫu thuật sau điều trị tân bổ trợ toàn bộ (TNT).

+ Hoặc phẫu thuật sau hóa xạ trị tiền phẫu + hóa chất toàn thân.

- Giai đoạn cT3-4 N (bất kỳ) trực tràng trung bình và trực tràng thấp hoặc giai đoạn cT1-2N (+); MRF (+), EMVI (+), u tại chỗ không cắt được hoặc không đủ điều kiện phẫu thuật:

+ Có thể phẫu thuật sau hóa xạ trị đồng thời hoặc xạ trị ngắn ngày (5x5Gy).

+ Hoặc phẫu thuật sau điều trị tân bổ trợ toàn bộ (TNT).

4.2.3.3.4 Phẫu thuật ung thư trực tràng M1

Hội chẩn đa chuyên khoa: xác định tình trạng di căn và khả năng phẫu thuật. Trong trường hợp ung thư trực tràng có di căn gan hoặc phổi, khi cả khối u nguyên phát và các tổn thương di căn đều có khả năng cắt bỏ hoàn toàn, phẫu thuật triệt căn được xem là lựa chọn điều trị ưu tiên nhằm cải thiện tiên lượng lâu dài.

U nguyên phát và u di căn (di căn gan và hoặc phổi có thể đồng thời cắt bỏ được).

+ Quyết định phẫu thuật cắt nhân di căn (hoặc di căn phổi) cần căn cứ vào vị trí giải phẫu, kích thước nhân di căn cũng như chức năng gan (chức năng thông khí phổi).

+ Chỉ cắt nhân di căn gan (hoặc nhân di căn phổi) khi khối u nguyên phát có thể phẫu thuật triệt căn và không có di căn cơ quan khác.

+ Trong trường hợp di căn gan mà phần thể tích gan lành còn lại không đảm bảo, có thể cân nhắc nút nhánh tĩnh mạch cửa gây phì đại phần gan lành để chuẩn bị cho việc cắt tổn thương di căn gan thì 2.

+ Ưu tiên phẫu thuật cắt bỏ u nguyên phát và u di căn trước.

+ Có thể điều trị hóa trị trước

+ Sau hóa trị đánh giá lại nếu đáp ứng tốt với hóa chất có thể cân nhắc trì hoãn hoặc không tiến hành xạ trị vùng chậu. Trong các trường hợp khác, xạ trị vẫn được xem xét như một phần của điều trị tân bổ trợ bao gồm: xạ trị ngăn ngừa hoặc xạ trị vùng chậu kết hợp hóa chất đồng thời (5-FU truyền tĩnh mạch hoặc capecitabine đường uống).

+ Sau khi hoàn tất điều trị tân bổ trợ và đánh giá lại giai đoạn bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật cắt bỏ triệt để tổn thương di căn gan và khối trực tràng chứa u nguyên phát vét hạch (TME) một thì hoặc 2 thì tùy thuộc vào mức độ phức tạp, bệnh kèm theo cũng như khả năng của phẫu thuật viên.

- Một chiến lược khác có thể được áp dụng là xạ trị vùng chậu trước (xạ ngăn ngừa hoặc xạ trị kết hợp 5 -FU truyền tĩnh mạch hoặc capecitabine đường uống). Sau khi hoàn tất xạ trị, tiếp tục điều trị bằng hóa chất toàn thân với các phác đồ như trên. Thời điểm đánh giá lại sau xạ trị để tối ưu thường khoảng 8 tuần để đạt được đáp ứng u tối đa. Phẫu thuật cắt u nguyên phát kèm u di căn một thì hoặc 2 thì.

- Trong một số trường hợp nhân di căn ở vị trí giải phẫu khó, có thể cân nhắc các biện pháp điều trị áp sát thể thay thế: đốt sóng cao tần, đốt u di căn (u gan / u phổi) bằng sóng viba, áp lạnh.

4.2.3.3.5. Phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng tái phát, di căn

4.2.3.3.5.1 Tổn thương tái phát tại chỗ

- Nếu tổn thương tái phát cắt được thì ưu tiên phẫu thuật trước + kết hợp hóa xạ trị sau mổ.

- Trường hợp không cắt được thì hóa trị ± xạ trị, sau đánh giá lại xét phẫu thuật nếu đáp ứng hoặc tiếp tục điều trị toàn thân nếu không đáp ứng.

4.2.3.3.5.2. *Tổn thương di căn tạng khác*

- Nếu tổn thương di căn cắt được thì ưu tiên phẫu thuật trước, hoặc can thiệp phương pháp tại chỗ nếu tổn thương di căn ở vị trí giải phẫu khó khăn, sau đó hóa chất bổ trợ.

+ Có thể hóa chất tân bổ trợ trước 2-3 tháng, sau phẫu thuật tiếp tục hóa chất bổ trợ.

- Nếu tổn thương tái phát không cắt bỏ được thì điều trị toàn thân: hóa chất, đích, miễn dịch. Sau đánh giá lại xét phẫu thuật hoặc tiếp tục điều trị toàn thân.

4.2.3.4. *Phẫu thuật triệu chứng ung thư trực tràng.*

Trong trường hợp khối u xâm lấn rộng vùng tiêu khung, đáy chậu như bàng quang, niệu quản, âm đạo, tiền liệt tuyến hoặc di căn nhiều cơ quan khác khiến phẫu thuật triệt căn không còn khả thi, phẫu thuật được thực hiện với mục đích giảm nhẹ triệu chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống. Các chỉ định bao gồm tắc ruột, viêm quanh u, chảy máu...

Các phương pháp phẫu thuật giảm nhẹ bao gồm: làm hậu môn nhân tạo kiểu Mickulizc đại tràng sigma hoặc phẫu thuật Hartmann...

4.2.4. *Xạ trị ung thư trực tràng*

- Xạ trị là phương pháp quan trọng trong điều trị đa mô thức ung thư trực tràng (UTTT), đặc biệt trong giai đoạn bệnh tiến triển tại chỗ, tại vùng. Xạ trị nhằm mục đích ngăn chặn sự phát triển của khối u đồng thời ức chế sự xâm lấn khối u trước và sau phẫu thuật. Những năm gần đây, nhiều tiến bộ về xạ trị đã được ứng dụng trong điều trị ung thư trực tràng nhằm cải thiện kết quả điều trị bệnh ung thư đồng thời cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

4.2.4.1. *Các phương pháp và kỹ thuật xạ trị*

- *Xạ trị chiếu ngoài*

❖ Xạ trị 3D-CRT (Xạ trị ba chiều theo hình dạng khối u): Được sử dụng rộng rãi trong điều trị ung thư trực tràng. Lập kế hoạch dựa trên hình ảnh giải phẫu 3 chiều để tạo ra hình ảnh phù hợp với thể tích xạ trị. Nên sử dụng đa trường chiếu, thông thường 3-4 trường chiếu

❖ Xạ trị IMRT, VMAT (Xạ trị điều biến liều - Intensity Modulated Radiation Therapy và xạ trị điều biến liều theo thể tích hình cung - Volumetric Modulated Arc Therapy): Được sử dụng ngày càng rộng rãi, cho phép phân phối liều xạ chính xác hơn, bảo vệ các cơ quan lành xung quanh trực tràng.

❖ Xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh IGRT (Image-Guided Radiotherapy): Bao gồm các kỹ thuật kV-CBCT, 4D-CT, EPID, MRI tích hợp..., cho phép kiểm tra và hiệu chỉnh sai lệch vị trí u trước mỗi buổi xạ. Việc hiệu chỉnh sai số theo ngày giúp đảm bảo độ chính xác cao trong phân bố liều, đặc biệt quan trọng khi mục tiêu là tăng liều vào u hoặc bảo tồn cơ quan như trong chiến lược theo dõi không phẫu thuật (Watch-and-Wait). Kỹ thuật này nên được sử dụng thường xuyên kết hợp với xạ trị IMRT, VMAT.

❖ Xạ trị tăng liều tích hợp đồng thời SIB (Simultaneous integrated boost – SIB): đặc biệt phù hợp trong các chiến lược điều trị tân bổ trợ toàn bộ (Total Neoadjuvant Therapy: TNT) hoặc chiến lược không phẫu thuật Watch-and-Wait, khi mục tiêu là đạt đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng (cCR). Thay vì dùng liều đồng đều cho toàn bộ vùng chiếu, SIB cho phép áp dụng liều cao hơn (ví dụ 55–60 Gy) vào vùng u, trong khi vẫn duy trì liều chuẩn (45–50,4 Gy) ở vùng hạch.

❖ Xạ trị lập thể định vị thân SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy: SBRT) hoặc xạ trị phân liều cao Hypofraction (Hypofractionated Radiotherapy): Sử dụng cho trường hợp UTTT di căn xa số lượng giới hạn (oligometastatic) (VD: Gan, phổi, xương): Các nghiên cứu cho thấy những kết quả hứa hẹn về thời gian sống thêm toàn bộ, tỉ lệ tái phát và độc tính điều trị.

- Các kỹ thuật xạ trị hiện đại:

+ Xạ trị Proton, xạ trị hạt nặng C12, Liệu pháp xạ trị bắt giữ Boron Neutron BNCT...: Có thể được cân nhắc chỉ định trong một số tình huống chọn lọc, đặc biệt ở những bệnh nhân cần giảm liều chiếu xạ lên các cơ quan lành xung quanh, bệnh nhân trẻ tuổi hoặc có bệnh lý nền làm tăng nguy cơ độc tính. Việc chỉ định các phương pháp xạ trị này cần được cá thể hóa, cân nhắc giữa lợi ích tiềm năng, chi phí và khả năng tiếp cận, đồng thời cần được thảo luận trong hội chẩn đa chuyên khoa.

+ Một số công nghệ mới: Liệu pháp chẩn đoán và điều trị kết hợp (Theranostic therapy), xạ trị thích ứng theo hình ảnh cộng hưởng từ (MRI-guided adaptive radiotherapy), xạ trị kết hợp liệu pháp quang động học (Photodynamic

therapy), xạ trị FLASH... có thể được sử dụng nhằm tăng hiệu quả tiêu diệt chính xác khối u, giảm thiểu tác hại lên cơ quan lành.

+ Ứng dụng AI trong xạ trị: Được sử dụng nhằm tiết kiệm thời gian lập kế hoạch xạ trị đồng thời giảm thiểu sai sót trong quy trình lập kế hoạch xạ trị.

- *Xạ trị áp sát* (brachytherapy): Sử dụng trong chiến lược tăng liều (dose escalation) sau xạ trị phân liều thông thường. Kỹ thuật sử dụng mức năng lượng rất thấp (50–70 kVp), với ống x-quang đưa sát bề mặt u cho phép nâng liều cực cao tại bề mặt (90–110 Gy) giúp nâng liều nông vào bề mặt u còn sót.

+ Chỉ định: U cT1N+, cT2-cT3 N0-N1, <5cm, mong muốn điều trị theo chiến lược bảo tồn hậu môn.

+ Liều xạ: Xạ ngoài 45Gy □ Xạ áp sát tới bề mặt u 90Gy/3 phân liều

- *Một số kỹ thuật xạ trị khác*: Các kỹ thuật kiểm soát nhịp thở như DIBH, EBH, RG, SGRT, ABC... có thể được sử dụng trong xạ trị các tổn thương di căn gan, phổi

4.2.4.2. Xạ trị ung thư trực tràng giai đoạn chưa di căn

4.2.4.2.1. Xạ trị trước mổ

- Xạ trị giúp làm giảm kích thước khối u, góp phần giúp cho phẫu thuật thuận lợi hơn. Việc thu nhỏ u cũng sẽ làm tăng thêm khả năng phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn cho ung thư trực tràng thấp. Xạ trị trước mổ có ưu điểm hơn xạ trị sau mổ là tế bào ung thư được cung cấp oxy nhiều hơn do chưa bị phẫu thuật làm tổn thương các mạch máu nên đáp ứng với xạ trị tốt hơn. Mặt khác xạ trị trước mổ làm giảm tỷ lệ viêm ruột do ruột non chưa bị dính vào diện mổ ở chậu hông

➤ *Điều trị tân bổ trợ toàn bộ (TNT-Total Neoadjuvant Therapy)*

- Là chiến lược điều trị bao gồm hoá xạ trị đồng thời và hóa trị được thực hiện trước phẫu thuật, thay vì hóa chất sau phẫu thuật trong phác đồ truyền thống.

- Xạ trị bao gồm: xạ trị ngắn ngày (short-course radiotherapy: SCRT) và xạ trị dài ngày (long-course radiotherapy: LCRT)

- Chỉ định:

+ Giai đoạn u T3, T4, N bất kỳ, đặc biệt đối với các khối u nguy cơ cao (u cT4, cN2, MRF (+), EMVI (+), di căn hạch chậu bên)

Lưu ý: + Một số khối u trực tràng cao T3, T4 có thể cân nhắc tiến hành phẫu thuật ngay tùy thuộc vào đặc điểm các yếu tố nguy cơ và ý kiến của hội đồng đa chuyên khoa.

+ Khối u trực tràng T1 nguy cơ cao, u T2N0, có thể lựa chọn điều trị Xạ trị ngắn ngày/hóa xạ trị dài ngày ± hóa chất trước mổ → Phẫu thuật

Yếu tố nguy cơ cao bao gồm: Nguy cơ diện cắt dương tính, u xâm nhập mạch bạch huyết, mô bệnh học biệt hóa kém, u T1sm3.

- Các thứ tự thực hiện:

+ Hóa chất cảm ứng → Hóa xạ đồng thời dài ngày → Phẫu thuật

+ Hóa xạ đồng thời dài ngày → Hóa chất củng cố → Phẫu thuật

+ Xạ trị ngắn ngày → Hóa chất củng cố → Phẫu thuật

- Hiện chưa có đồng thuận xác định thứ tự thực hiện hoặc phác đồ hóa chất tối ưu nhất trong chiến lược TNT. Trình tự thực hiện tùy thuộc đặc điểm bệnh nhân, giai đoạn bệnh và cần được quyết định trong hội chẩn đa chuyên khoa.

- Xạ trị ngắn ngày và dài ngày trong phác đồ TNT đều cho thấy hiệu quả trong các thử nghiệm pha 3. Tuy nhiên, với trường hợp có các yếu tố nguy cơ tái phát cao (u trực tràng thấp T3, mrCRM <2mm, u T4, EMVI (+), di căn hạch chậu bên), hóa xạ trị dài ngày được ưu tiên hơn xạ trị ngắn ngày

- Trường hợp có nguy cơ di căn xa cao, cân nhắc lựa chọn phác đồ hóa chất cảm ứng □ Xạ trị dài ngày hoặc ngắn ngày □ Phẫu thuật.

Liều xạ:

+ Xạ trị dài ngày: 50-50,4Gy trong 25-28 phân liều; trường hợp điều trị bảo tồn, có thể tăng liều lên 50-59,4Gy/25-33 phân liều

+ Xạ trị ngắn ngày: 25Gy/5 phân liều

❖ Thể tích xạ trị: + Xác định các thể tích đích:

GTV: gồm khối u nguyên phát (GTV-P) và các hạch nghi ngờ (GTV-N) (xác định dựa trên khám trước điều trị, bao gồm cả phim MRI)

Các kỹ thuật hình ảnh chức năng như PET-CT và PET-MRI đang ngày càng được sử dụng để nâng cao độ chính xác trong xác định thể tích khối u trong xạ trị ung thư trực tràng, đặc biệt trong những ca khó xác định ranh giới tổn thương trên MRI hoặc CT thông thường

CTV: Bao gồm: Trục tràng, hạch mạc treo trực tràng, hạch trước xương cùng, hạch chậu trong, hạch bẹn.

Với khối u T4 xâm lấn các cấu trúc phía trước như tuyến tiền liệt, túi tinh, cổ tử cung, âm đạo, bàng quang, cân nhắc bao gồm hạch chậu ngoài.

Với khối u trực tràng xâm lấn ống hậu môn, cân nhắc bao gồm hạch chậu ngoài và hạch bẹn.

PTV: từ CTV mở ra 0,5-1cm, tùy độ chính xác thiết lập vị trí bệnh nhân và việc sử dụng IGRT

➤ *Hóa xạ trị trước mổ phác đồ truyền thống*

- Chỉ định: Ung thư trực tràng giai đoạn II, III

- Trình tự thực hiện:

+Hóa xạ đồng thời dài ngày □ Phẫu thuật ± Hóa chất

Liều xạ 50-50,4Gy trong 25-28 phân liều kết hợp Capecitabine/5FU truyền

+ Xạ trị ngắn ngày □ Phẫu thuật ± Hóa chất: Liều xạ 25Gy/5 phân liều

➤ *Một số trường hợp khác:*

- Với bệnh nhân có dMMR/MSI-H, có thể không xạ trị khi có đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng với liệu pháp miễn dịch

- Với bệnh nhân có khối u không phải T4 có khả năng phẫu thuật bảo tồn cơ thắt, có thể không xạ trị với các bệnh nhân đáp ứng tốt với hóa trị (Giảm >20% kích thước u trên nội soi và chẩn đoán hình ảnh)

4.2.4.2.2. Xạ trị sau mổ (Khuyến cáo áp dụng mức độ thấp)

- Chỉ định: Khối u giai đoạn pT3 hoặc pT4 hoặc có di căn hạch vùng chưa được xạ trị trước đó.

- Liều xạ: 45-50Gy, liều xạ 1,8-2Gy/Phân liều

- Thề tích xạ trị: Toàn bộ đoạn trực tràng còn lại, giàng mạc treo trực tràng, hạch trước xương cùng, hạch bẹn, hạch chậu trong 2 bên đối với khối u T3, hạch chậu ngoài 2 bên đối cho khối u T4 và bao gồm cả các cơ quan phía trước u có sự xâm lấn. Với các khối u lan rộng xuống đến đường lược, thể tích này nên bao gồm cả hạch bẹn 2 bên. Với bệnh nhân sau phẫu thuật cắt cắt đường bụng -tăng sinh môn, cần lấy hết sẹo mổ tăng sinh môn.

- Một số tác dụng phụ của xạ trị trực tràng:

- + Tác dụng phụ cấp tính: Viêm ruột, viêm da, viêm bàng quang cấp
- + Tác dụng phụ mạn tính: Rối loạn về tiêu hóa (Tiêu chảy dai dẳng, đại tiện không tự chủ, viêm trực tràng mạn tính), viêm bàng quang mạn tính, rối loạn chức năng sinh dục, mệt mỏi do xạ, gãy xương thứ phát, ung thư thứ 2...

4.2.4.2.3. Xạ trị trong mổ (IORT: Intraoperative Radiotherapy)

- Là phương pháp xạ trị giúp đưa chính xác một phân liều xạ cao, duy nhất vào khối u hoặc giường u ngay trong phẫu thuật, giúp diệt nốt tế bào ung thư còn sót lại ở những bệnh nhân có diện cắt tjem cận/dương tính, đặc biệt là u giai đoạn T4 hoặc u tái phát.

- Kết quả của một số nghiên cứu cho thấy xạ trị trong mổ giúp cải thiện hiệu quả kiểm soát tại chỗ và sống thêm toàn bộ ở các bệnh nhân diện cắt dương tính,

- Sử dụng tia Electrons, Tia X kV thấp, xạ trị áp sát HDR

4.2.4.2.4. Xạ trị trong chiến lược điều trị không phẫu thuật (NOM: Nonoperative management)

- Hay được gọi là chiến lược “Watch and wait”: Bệnh nhân sau điều trị hóa chất và tia xạ (TNT) đạt đáp ứng hoàn toàn (cCR) hoặc gần hoàn toàn trên lâm sàng không tiến hành phẫu thuật nhằm bảo tồn hậu môn, giúp nâng cao chất lượng sống. Bệnh nhân cần được theo dõi tích cực nhằm phát hiện, xử trí kịp thời tổn thương tái phát.

- Chỉ định: Các bệnh nhân sau điều trị hóa chất và tia xạ đạt đáp ứng hoàn toàn (cCR) hoặc gần hoàn toàn trên lâm sàng không đủ điều kiện phẫu thuật (Do thể trạng, bệnh lý phối hợp...) hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật.

- Đánh giá đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng cần đáp ứng đầy đủ:

- + Thăm trực tràng: Chỉ thấy sẹo xơ, nhẵn, không sờ thấy u
- + Nội soi trực tràng: Hình ảnh sẹo phẳng có hoặc không giãn mao mạch; Không có loét, nốt, bất thường niêm mạc, tổn thương chít hẹp.
- + MRI: Hình ảnh sẹo xơ nhẵn tín hiệu thấp trên xung T2, không hạn chế khuếch tán trên xung Diffusion, không thấy hạch nghi ngờ.

- Thời gian đánh giá:

- + Điều trị hóa chất cảm ứng: Đánh giá sau 8 tuần kết thúc xạ trị
- + Điều trị hóa chất củng cố: Đánh giá trong vòng 1 tháng sau kết thúc hóa trị.

Bệnh nhân cần được giải thích đầy đủ về lợi ích và nguy cơ của chiến lược này, đồng thời nên được thực hiện tại các cơ sở chuyên khoa có đầy đủ phương tiện đánh giá và theo dõi.

- Với bệnh nhân điều trị bảo tồn, có thể phẫu thuật cắt u tại chỗ qua đường hậu môn với khối u cT2-3N0 cách RHM <8-10cm, u <4cm, đáp ứng tốt với hóa xạ trị.

- Liều xạ: 50-59,4 Gy/25-33 phân liều; với bệnh nhân cân nhắc cắt u qua đường hậu môn sau xạ trị: 50-50,4Gy/25-28 phân liều

- Với chiến lược điều trị bảo tồn, phác đồ hóa chất cùng cố được khuyến cáo lựa chọn

- Bệnh nhân cần được theo dõi tích cực sau điều trị

+ Phương tiện theo dõi: Thăm trực tràng, nội soi trực tràng, MRI chậu với protocol trực tràng, CLVT ngực/bụng/chậu. Sinh thiết không được khuyến cáo cho bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn.

+ Thời gian theo dõi: Tối thiểu 5 năm

● Thăm trực tràng, nội soi trực tràng mỗi 3-4 tháng trong 2 năm đầu □ mỗi 6-12 tháng

● MRI chậu với protocol trực tràng: 3-6 tháng trong 2 năm đầu □ Mỗi 6-12 tháng

● CLVT ngực/bụng/chậu: mỗi 6-12 tháng trong 2 năm đầu □ Mỗi 12 tháng

4.2.4.3. Xạ trị ung thư trực tràng giai đoạn di căn

4.2.4.3.1. Xạ trị trực tràng

➤ pMMR:

- UTTT di căn gan hoặc phổi có khả năng phẫu thuật:

+ Hóa trị (Ưu tiên) →Hóa xạ trị dài ngày/Xạ trị ngắn ngày→Phẫu thuật (Có thể cân nhắc phẫu thuật ngay trường hợp đáp ứng tốt với hóa chất)

+ Hóa xạ trị dài ngày/Xạ trị ngắn ngày →Hóa trị→Phẫu thuật

- UTTT di căn gan hoặc phổi không có khả năng phẫu thuật ngay: Điều trị toàn thân, đánh giá đáp ứng lại, nếu:

+ Có thể phẫu thuật: →Cân nhắc xạ trị ngắn ngày (Ưu tiên)/Hóa xạ dài ngày →Phẫu thuật

+ Không thể phẫu thuật, tiến triển tại u: Xạ trị triệu chứng/ Hóa xạ trị dài ngày → Điều trị toàn thân.

+ Không thể phẫu thuật, không tiến triển tại u nguyên phát: Điều trị toàn thân, cân nhắc xạ trị cho từng trường hợp.

➤ dMMR/MSI-H:

- UTTT di căn gan/ phổi có khả năng phẫu thuật: Liệu pháp miễn dịch

Nếu không đạt đáp ứng hoàn toàn, cân nhắc xạ trị ngắn ngày/Hóa xạ trị dài ngày → phẫu thuật ± liệu pháp tại chỗ.

4.2.4.3.2. Xạ trị tổn thương di căn của ung thư trực tràng

(Tham khảo phân xạ trị tổn thương di căn của ung thư đại tràng)

4.2.4.4. Xạ trị ung thư trực tràng giai đoạn tái phát

Chỉ định cho trường hợp tái phát tại miệng nói hoặc tái phát tổn thương đơn độc vùng chậu.

- Không có khả năng cắt bỏ: Có thể lựa chọn hóa xạ đồng thời trải liều dài ngày hoặc xạ trị ngắn ngày

- Có khả năng cắt bỏ:

● dMMR/MSI-H hoặc POLE/POLD1 (+) với TMB > 50 đột biến/1 megabase:

+ Phẫu thuật □ Hóa xạ đồng thời Capecitabine/5-FU, hoặc

+ Hóa xạ đồng thời long-course hoặc xạ trị short-course □ Phẫu thuật

+ Điều trị toàn thân: Liệu pháp miễn dịch → Phẫu thuật ± Xạ trị

● pMMR/MSS:

+ Phẫu thuật □ Hóa xạ đồng thời Capecitabine/5-FU, hoặc

+ Điều trị tân bổ trợ phối hợp đa chuyên khoa, ưu tiên:

Hóa chất cảm ứng → Hóa xạ trị dài ngày/Xạ trị ngắn ngày □ Phẫu thuật ± Xạ trị trong mô IORT

4.2.4.5. Xạ trị triệu chứng

- Xạ trị nhằm cải thiện triệu chứng cho các bệnh nhân không còn khả năng điều trị triệt căn gây ra do tổn thương u nguyên phát hoặc tổn thương di căn.

Chỉ định trong trường hợp khối u nguyên phát hoặc tổn thương di căn gây chèn ép, gây đau, chảy máu.

Một số phác đồ thường dùng: 30Gy/10 buổi, 40Gy/20 buổi, 20Gy/5 buổi...

Kế hoạch và liều xạ được lựa chọn tùy theo đặc điểm lâm sàng và tình trạng bệnh của bệnh nhân.

4.2.5. Điều trị toàn thân ung thư trực tràng

4.2.5.1. Điều trị tân bổ trợ

Chiến lược điều trị tân bổ trợ trong ung thư trực tràng đã được chứng minh giúp giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, tăng khả năng bảo tồn cơ thắt, cải thiện mức độ đáp ứng mô bệnh học và kéo dài thời gian sống thêm. Vì vậy, điều trị tân bổ trợ hiện được xem là lựa chọn điều trị ưu tiên cho bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II–III. Các phương thức điều trị tân bổ trợ bao gồm hóa xạ trị đồng thời (chemoradiation therapy – CRT); điều trị tân bổ trợ toàn bộ (total neoadjuvant therapy – TNT).

a) Chỉ định điều trị:

Chỉ định điều trị tân bổ trợ đối với ung thư trực tràng: khi có một trong các yếu tố sau

- Khối u trực tràng đánh giá cT3 hoặc T4.
- Hạch dương tính.
- Nguy cơ xâm lấn mạc treo trực tràng trên chẩn đoán hình ảnh.
- Xâm lấn mạch máu ngoài thành trực tràng.

Một số trường hợp khác cân nhắc: u trực tràng trung bình thấp giai đoạn cT1, T2 với mục đích điều trị bảo tồn hoặc điều trị không phẫu thuật.

b) Trình tự điều trị:

- Đối với điều trị tân bổ trợ toàn bộ:

+ Hóa chất trước, sau đó hóa xạ trị được ưu tiên ở những bệnh nhân có nguy cơ di căn xa cao nhằm kiểm soát sớm vi di căn.

+ Hóa xạ trị trước sau đó hóa chất thường được ưu tiên ở những bệnh nhân ung thư trực tràng thấp với mục tiêu bảo tồn trực tràng hoặc khi có nguy cơ xâm lấn mạc treo trực tràng.

Phác đồ FOLFIRINOX: thường điều trị trước xạ trị

Phác đồ FOLFOX/CAPEOX: có thể điều trị trước hoặc sau xạ trị

Trong khi điều trị: Cần theo dõi sát tiến triển tại chỗ và xuất hiện di căn xa. Với các trường hợp bắt đầu bằng hóa trị, cần đánh giá sau mỗi 2 tháng, nếu bệnh đáp ứng kém cần chuyển sang giai đoạn hóa xạ trị luôn.

- Đối với hoá xạ trị tiền phẫu: Trình tự là hóa xạ đồng thời sau đó phẫu thuật và hóa chất bổ trợ.

- Theo khuyến cáo của ESMO, trong một số trường hợp ung thư trực tràng nguy cơ tại chỗ thấp có thể cân nhắc hóa trị tân bổ trợ đơn thuần mà không cần xạ trị. Chiến lược này được khuyến cáo cho các bệnh nhân có khối u trực tràng giai đoạn cT3 dự kiến phẫu thuật bảo tồn cơ thắt với nguy cơ tái phát tại chỗ thấp như không xâm lấn mạc treo, không xâm lấn mạch máu và không có hạch chậu bên. Trong các trường hợp này, bệnh nhân được điều trị hoá chất toàn thân trước nếu u đáp ứng sẽ tiến hành phẫu thuật triệt căn mà không cần phải xạ trị. Chiến lược lựa chọn điều trị cần được quyết định trong hội chẩn đa chuyên khoa nhằm cá thể hóa điều trị cho từng bệnh nhân.

c) Lựa chọn phác đồ.

- Lựa chọn phác đồ hóa trị tân bổ trợ:

+ Phác đồ thường được lựa chọn là FOLFOX hoặc CAPEOX

+ Với bệnh nhân có thể trạng và dung nạp tốt có thể cân nhắc phác đồ phối hợp 3 thuốc FOLFIRINOX

Thời gian hóa trị tân bổ trợ: 12–16 tuần (3–4 tháng)

+ Có thể lựa chọn điều trị tân bổ trợ bằng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch với các trường hợp ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ có dMMR/MSI-H như Pembrolizumab, Nivolumab + Ipilimumab, Dostarlimab, ...

- Phác đồ hóa chất kết hợp xạ trị trong giai đoạn hóa xạ trị đồng thời:

+ Hoá chất 5-FU thường được sử dụng để làm tăng tính nhạy cảm của tế bào ung thư với xạ trị. Các phác đồ điều trị hóa xạ trị đồng thời đang được áp dụng:

1. 5-FU 325-350mg/m² + Leucovorin 20mg/m² truyền tĩnh mạch nhanh ngày 1-5, tuần 1 và tuần 5

2. 5-FU 400mg/m² + Leucovorin 100mg/m² truyền tĩnh mạch nhanh ngày 1, 2, 11, 12, 21, 22

3. 5-FU 1000mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1-5, tuần 1 và tuần 5

4. 5-FU 225mg/m² truyền tĩnh mạch 5 ngày/tuần vào các ngày xạ trị

5. Capecitabine 800-825mg/m² uống 2 lần/ngày, 5 đến 7 ngày/tuần, kết hợp với xạ trị

6. UFT (300-350mg/m²/ngày) và Leucovorin 22,5-90mg/ngày uống, 5 đến 7 ngày/tuần, kết hợp với xạ trị.

+ Capecitabine có thể được lựa chọn thay thế 5FU bởi sự tiện lợi và hiệu quả được chứng minh tương đương.

+ Phác đồ hóa xạ trị thường được áp dụng: Xạ trị + Capecitabine 825 mg/m² da / uống 2 lần /ngày, mỗi tuần uống 5 ngày x 5 tuần

d) Đánh giá sau điều trị tân bổ trợ.

- Đối với điều trị tân bổ trợ toàn bộ.

+ Nếu theo trình tự hóa trị → hoá xạ trị: nên đánh giá sau 6-8 tuần sau hoá xạ trị.

+ Nếu theo trình tự hóa xạ trị → hóa trị: nên đánh giá trong vòng 3-4 tuần sau hóa trị.

- Trường hợp đạt được đáp ứng hoàn toàn sau điều trị tân bổ trợ toàn bộ có thể cân nhắc theo dõi chặt chẽ không phẫu thuật, đặc biệt với trường hợp dMMR/MSI-H có điều trị thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch.

- Đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng sau điều trị tân bổ trợ được xác định dựa trên đánh giá kết hợp giữa thăm trực tràng, nội soi và MRI vùng chậu, với các tiêu chí gồm: không sờ thấy khối u trên thăm trực tràng, hình ảnh sẹo phẳng hoặc giãn mao mạch trên nội soi, không còn tổn thương nghi ngờ trên MRI

4.2.5.2. Điều trị bổ trợ

a) Chỉ định điều trị: các bệnh nhân ung thư trực tràng sau phẫu thuật mà chưa được điều trị hoá xạ trị trước mổ nên được điều trị bổ trợ nếu có một trong các yếu tố sau

+ Nguy cơ tái phát tại chỗ cao pT3-T4

+ Có di căn hạch vùng

+ Diện cắt dương tính

+ Thủng khối u hoặc vỡ u trong quá trình phẫu thuật.

+ Phẫu thuật TME không tối ưu hoặc nghi ngờ còn tổn thương tại chỗ

b) Trình tự hóa trị và hoá xạ trị bổ trợ:

Tổng thời gian điều trị bổ trợ là 6 tháng. Trong thực hành có thể áp dụng trình tự hóa chất → hoá xạ trị → hóa chất hoặc hóa chất → hoá xạ trị.

c) Phác đồ hoá trị

+ Phác đồ điều trị hỗ trợ: khuyến cáo phác đồ có Oxaliplatin như phác đồ FOLFOX hoặc phác đồ CAPEOX

+ Nếu bệnh nhân không dung nạp được có thể sử dụng phác đồ 5-FU hoặc Capecitabine đơn thuần.

- Phác đồ hóa chất kết hợp xạ trị trong giai đoạn hóa xạ trị đồng thời:

+ Ưu tiên 5-FU phối hợp với xạ trị hơn là xạ trị đơn thuần.

+ Ưu tiên 5-FU truyền liên tục trong các ngày xạ trị hơn 5-FU bolus.

+ Capecitabine có thể được lựa chọn thay thế 5-FU bởi sự tiện lợi và hiệu quả được chứng minh tương đương.

4.2.5.3. Điều trị toàn thân giai đoạn di căn

a) Nguyên tắc chung:

- Điều trị giai UT TT giai đoạn tái phát di căn là điều trị đa mô thức, trong đó điều trị toàn thân đóng vai trò nền tảng

- Lựa chọn chiến lược điều trị phụ thuộc vào các yếu tố:

+ Toàn trạng của bệnh nhân

+ Bệnh kèm theo

+ Đặc điểm tái phát, di căn như di căn đồng thì hay khác thì, di căn hạn chế hay di căn nhiều vị trí; đặc điểm sinh học phân tử của khối u.

+ Mục tiêu điều trị: chuyển đổi triệt căn hay kiểm soát bệnh.

- Xét nghiệm sinh học phân tử là cần thiết để lựa chọn phác đồ điều trị:

+ RAS (KRAS/NRAS)

+ BRAF

+ MSI/MMR

+ Một số các đột biến hiếm gặp khác: HER2; NTRK; RET

b) Phác đồ điều trị cụ thể.

Tham khảo “Điều trị toàn thân giai đoạn tái phát, di căn” của điều trị ung thư đại tràng trong tài liệu này.

4.2.6 Điều trị tổn thương di căn dưới hướng dẫn chẩn đoán hình ảnh

(Tham khảo “4.1.6 Điều trị tổn thương di căn dưới hướng dẫn chẩn đoán hình ảnh”)

4.2.7 Dinh dưỡng trong điều trị ung thư trực tràng

(Tham khảo “4.1.7 Dinh dưỡng trong điều trị ung thư đại tràng”)

5. THEO DÕI VÀ TIÊN LƯỢNG

5.1. Theo dõi

- Khám lâm sàng 3-6 tháng/lần trong 2 năm đầu, 6 tháng/lần trong 3 năm tiếp theo.

- Xét nghiệm CEA 3-6 tháng/lần trong 2 năm đầu, 6 tháng/lần trong 3-5 năm.

- CT ngực/bụng/tiểu khung 3-6 tháng/lần trong 2 năm đầu, 6-12 tháng/lần đến 5 năm.

- Chụp PET/CT: khi nghi ngờ tái phát hoặc di căn với CEA tăng mà các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh không phát hiện tổn thương.

- Nội soi đại trực tràng trong năm đầu nếu chưa được thực hiện ở lần thăm khám ban đầu để chẩn đoán (ví dụ do có tắc ruột), sau đó 3- 5 năm/lần cho đến năm 75 tuổi.

- Nội soi đại trực tràng sau 1 năm:

+ Nếu u tuyến tiến triển (polyp tuyến nhung mao, polyp > 1cm hoặc loạn sản độ cao) lặp lại sau 1 năm

+ Nếu u tuyến không tiến triển, lặp lại sau 3 năm, sau đó 5 năm/lần.

- Xét nghiệm sinh học phân tử bằng sinh thiết lỏng qua ctDNA để đánh giá bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) nếu có thể.

5.2. Tiên lượng

- Tỷ lệ khỏi bệnh sau 5 năm là từ 40-60%. So với các ung thư đường tiêu hóa, ung thư đại tràng có tiên lượng tốt hơn và được coi là bệnh ưu tiên chữa khỏi.

- Tiên lượng phụ thuộc vào giai đoạn bệnh: tỷ lệ sống 5 năm - giai đoạn I >90%, giai đoạn II > 60%, giai đoạn III > 30% và giai đoạn IV < 5%.

- Một số yếu tố khác cũng ảnh hưởng đến tiên lượng như: thể giải phẫu bệnh, độ mô học...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. NCCN clinical practice in oncology: Colon and Rectal cancer. Version 4.2025.
2. NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. Version 1.2025. Version 2.2025
3. NCCN Guidelines Colorectal Cancer Screening
4. Localised rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2025;36(9):1007-1024
5. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(10):1291-1305
6. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2023;34(1):10-32
7. Radiation Therapy for Rectal Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline Focused Update. *Practical Radiation Oncology*. 2025;15(2):124-143
8. Kinugasa, Y., Uehara, K., Yamaguchi, K. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2024 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*, 2024;30:2410–2463
9. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182-188
10. Bệnh viện K. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư thường gặp*. Nhà xuất bản Y học (2020)
11. Nguyễn Văn Hiếu. *Điều trị phẫu thuật bệnh Ung thư*. Nhà xuất bản Y học (2010)
12. Nguyễn Bá Đức. *Thực hành xạ trị bệnh ung thư*. Nhà xuất bản Y học (2003)
13. Nguyễn Chấn Hùng. *Hoá trị ung thư ống tiêu hoá. Ung bướu học nội khoa*. Nhà xuất bản Y học: 262-286 (2004)
14. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận, Nguyễn Tuyết Mai. *Ung thư đại trực tràng, Điều trị nội khoa ung thư*. Nhà xuất bản Y học (2010)

15. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1177-1188.
16. Martling A, Hed Myrberg I, Nilbert M, et al. Low-Dose Aspirin for PI3K-Altered Localized Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2025;393(11):1051-1064.
17. Lei S van der, Puijk RS, Dijkstra M, et al. Thermal ablation versus surgical resection of small-size colorectal liver metastases (COLLISION): an international, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2025;26(2):187-199.
18. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1208-1215.
19. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*. 2015;385(9980):1843-1852.
20. Aparico T, Ghiringhelli F et al. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(7).
21. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer*. 2021;124(3):587-594.
22. André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2025;405(10476):383-395.
23. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-312.

24. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909-1919.
25. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2023;402(10395):41-53.
26. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, et al. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery Compared With Long-course Chemoradiotherapy and Surgery: A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial. *Ann Surg*. 2023;278(4):e766-e772.
27. Conroy T, Castan F, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial. *Ann Oncol*. 2024;35(10):873-881.
28. Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1681-1692.
29. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2546-2556.
30. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, et al. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(1):e215445.
31. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(4):322-334.
32. ESPEN Guideline on clinical nutrition in surgery -Update 2025.
33. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer (2021).
34. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in surgery (2021).

35. Dinh dưỡng trong dự phòng và điều trị ung thư. Trường đại học Y Hà Nội (2019).
36. Hướng dẫn dinh dưỡng trong điều trị bệnh nhân ngoại khoa. Nhà xuất bản Y học (2023).
37. Quyết định số 181/QĐ-BYT: về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn nhện ăn uống và cung cấp carbohydrate trước phẫu thuật chương trình”. 2024.
38. Hướng dẫn dinh dưỡng trong điều trị bệnh nhân ung thư. Nhà xuất bản Y học (2024). Hội ung thư Việt Nam và Hội nuôi dưỡng tĩnh mạch và đường tiêu hóa Việt Nam (VietSPEN).
39. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes—2026. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Diabetes Care. 2025 Dec 8;49(Suppl 1):S339–S355. doi: 10.2337/dc26-S016.