1. **ĐẠI CƯƠNG:**

Ung thư (UT) đại-trực tràng là từ thường dùng để chỉ carcinôm tuyến đại-trực tràng, vì 98% các bướu ác tính của đại-trực tràng là carcinôm tuyến. UT đại-trực tràng hiện là loại UT đường tiêu hóa thường gặp nhất trên thế giới cũng như tại Việt Nam.

Chẩn đoán sớm và mổ triệt để là các yếu tố chính giúp điều trị khỏi UT đại tràng. Hóa trị hỗ trợ sau mổ giúp làm tăng tỉ lệ điều trị khỏi các bệnh nhân UT đại tràng giai đoạn III và một số các bệnh nhân giai đoạn II nguy cơ cao. Các bệnh nhân UT đại tràng tiến triển tại vùng hoặc di căn xa điều trị bằng các hóa chất mới và các thuốc nhắm trúng đích có thể có trung vị sống còn được gần 24 tháng. UT đại tràng có thể phòng ngừa (bậc hai) và có thể phát hiện sớm được, mô hình tầm soát UT đại-trực tràng của Hoa Kỳ và các nước Âu châu là thí dụ minh chứng.

1. **CHẨN ĐOÁN:**
	1. *Lâm sàng:*

Phần lớn các bệnh nhân giai đoạn muộn đều có triệu chứng lâm sàng (63-92%), nhưng khởi đầu các triệu chứng cơ năng thường không rầm rộ nên thường chẩn đoán trễ.
Triệu chứng cơ năng trên từng bệnh nhân tùy thuộc vào vị trí và kích thước của bướu. Bướu đại tràng phải thường không có triệu chứng, nhưng khi có triệu chứng thì bệnh thường nặng; các triệu chứng có thể xuất hiện là đau bụng, xuất huyết tiêu hóa, thiếu máu (gầy yếu, mệt mỏi, sụt cân), và hiếm hơn là có thể gây tắc ruột. Bướu đại tràng trái thường gây thay đổi thói quen đại tràng, xuất huyết, đau, giảm kích thước phân và tắc ruột. Các triệu chứng di căn xa (gan, phổi, ...).

Triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, sụt cân, thiếu máu thiếu sắt.
Có thể sờ được khối u (lổn nhổn, cứng, di động, không đau), đau khu trú.
Biểu hiện di căn: hạch trên đòn, báng bụng, gan to, vàng da.

* 1. *Các phương tiện chẩn đoán:*
1. ***Các phương tiện đánh giá khối bướu:***Nội soi đại tràng bằng ống mềm: cho biết được vị trí của sang thương, sinh thiết để có kết quả giải phẫu bệnh và phát hiện được các tổn thương UT đi kèm (3% các trường hợp) hoặc các pôlyp.

CT scan bụng giúp chẩn đoán vị trí và giai đoạn bướu (giúp xác định T4 với độ nhạy là 86% ).

1. ***Các phương tiện đánh giá di căn*:**CT scan và siêu âm bụng không giúp đánh giá tình trạng di căn hạch trước mổ.
Do UT đại tràng thường hay di căn xa đến gan và đôi khi đến phổi, nên Hội Điện quang Hoa Kỳ khuyến cáo thực hiện CT bụng-chậu và x quang phổi để đánh giá tình trạng di căn xa. CT bụng giúp chẩn đoán 99% di căn gan nhưng chỉ chẩn đoan di căn phúc mạc được 33% trường hợp. Khi không thể xác định bản chất của sang thương gan, chụp MRI hoặc PET cần được thực hiện.
2. ***Các chất đánh dấu bướu:***Theo ASCO, cần định lượng CEA trước mổ. CEA trước mổ cao có ý nghĩa tiên lượng xấu hơn (cùng giai đoạn), CEA trước mổ cao mà không trở về bình thường sau mổ cho thấy bệnh còn tồn tại đâu đó và cần đánh giá thêm. Ngoài ra, CEA rất hữu ích trong phát hiện tái phát với độ nhạy khoảng 70 – 80%.
	1. *Chẩn đoán xác định:*

Dựa vào hình ảnh nội soi đại tràng và kết quả mô học ác tính.

1. **ĐIỀU TRỊ:**
	1. *Nguyên tắc điều trị:*

Phẫu thuật giữ vai trò quan trọng giúp điều trị khỏi UT đại tràng. Phẫu trị nên bao gồm cắt đoạn ruột và các hạch mạc treo đi kèm. Hóa trị sau mổ nên được xem xét tùy theo giai đoạn bệnh. Vì vậy việc đánh giá cẩn thận giai đoạn bệnh bởi nhóm các bác sĩ đa chuyên khoa là rất cần thiết trong việc xác định chiến lược điều trị.
Khi bướu ở giai đoạn tiến xa không thể cắt được hoặc đã di căn xa, điều trị toàn thân nên được dùng trước tiên, lúc này phẫu thuật chỉ giới hạn trong việc điều trị triệu chứng các khối u gây tắc nghẽn hoặc chảy máu. Phẫu thuật không triệt để không giúp bệnh nhân sống còn lâu hơn mà có thể còn làm giảm chất lượng sống của bệnh nhân và giảm cả sự chấp nhận điều trị toàn thân.

* 1. *Hướng điều trị theo giai đoạn:*

|  |  |
| --- | --- |
| **Các bệnh nhân** **còn có thể phẫu thuật** |  |
| **Giai đoạn I-III** | Cắt bỏ bướu nguyên phát và hạch mạc treo. Hoá trị sau mổ các bệnh nhân giai đoạn III và giai đoạn II nguy cơ cao. |
| **Giai đoạn IV** | + Cắt bỏ bướu nguyên phát và hạch mạc treo, có thể cắt cả di căn xa nếu có thể.+ Hóa trị tiền phẫu.+ Hóa trị, có thể kèm thuốc nhắm trúng đích (bevacizumab hoặc cetuximab) hoặc thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch. |
| **Các bệnh nhân** **không thể phẫu thuật****(giai đoạn I-IV)** | + Hóa trị, có thể kèm thuốc nhắm trúng đích (bevacizumab hoặc cetuximab) hoặc thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch. + Đặt stent (nếu cần). |

* 1. *Phẫu trị:*

Là mô thức điều trị chính yếu với mục tiêu là cắt toàn bộ bướu và hạch mạc treo thành một khối. Có chỉ định cho tất cả các giai đoạn (kể cả di căn nốt đơn độc ở gan hoặc phổi).

Phẫu thuật nội soi cắt đại tràng hiện là một lựa chọn có thể thay thế mổ mở.

|  |  |
| --- | --- |
| **Các tổn thương pôlyp ác tính**  | Tổn thương pôlyp được xem là ác tính khi tế bào ung thư xâm lấn tới lớp dưới niêm mạc(pT1). Trước khi quyết định cắt đoạn đại tràng đối với trường hợp đã cắt pôlyp loại u tuyến qua nội soi, cần đánh giá lại giải phẫu bệnh và trao đổi với kế hoạch điều trị với bệnh nhân.+ Trong trường hợp giải phẫu bệnh sau cắt pôlyp là UT xâm lấn, nếu khối pôlyp đã được cắt bỏ hoàn toàn và có những yếu tố tiên lượng tốt (grad 1, 2; không xâm lấn mạch lymphô hoặc mạch máu, diện cắt âm tính) thì không cần phẫu thuật thêm mà chỉ theo dõi. + Tuy nhiên có thể lựa chọn cắt đoạn đại tràng trong trường hợp pôlyp không cuống do ghi nhận tỉ lệ tái phát, tử vong và di căn theo đường máu nhiều hơn so với pôlyp có cuống (nhiều khả năng liên quan đến không đảm bảo diện cắt khi cắt pôlyp qua nội soi)+ Nếu không cắt được pôlyp thành khối thì không thể đánh giá được diện cắt, vì vậy nếu mô bệnh học không thuận lợi (grad 3,4; xâm lấn mạch lymphô hoặc mạch máu, diện cắt dương tính) cần mổ cắt đoạn đại tràng kèm nạo hạch.Tất cả bệnh nhân có tổn thương pôlyp ác tính đã được cắt bỏ nên được nội soi lại toàn bộ khung đại tràng để loại trừ có tổn thương pôlyp đồng thời, và sau đó nên được nội soi theo dõi phù hợp. |
| Bệnh tiến triển nhưng chưa di căn xa | Phương pháp phẫu thuật được lựa chọn trong trường hợp cắt được là cắt đoạn đại tràng kèm nạo hạch mạc treo. Các hạch khác như hạch tại gốc bó mạch mạc treo tràng trên, hoặc hạch ổ bụng khác nghi ngờ cần được cắt bỏ nếu có thể. Nếu UT xâm lấn các cơ quan lân cận (ruột non, dạ dày, gan, lách,…), thì phẫu thuật cần cắt bỏ đại tràng, hạch mạc treo và cơ quan xâm lấn thành một khối.Các phẫu thuật thường thực hiện là: cắt đại tràng phải, cắt đại tràng ngang, cắt đại tràng trái hoặc cắt đại tràng sigma. |
| Di căn xa | + Việc cắt khối u đại tràng và di căn gan có thể thực hiện trong cùng cuộc mổ hoặc trong hai cuộc mổ riêng biệt. Thông thường nếu tiến hành hai cuộc mổ riêng biệt thì phẫu thuật cắt khối u đại tràng sẽ được thực hiện trước và sau đó sẽ phẫu thuật cắt di căn gan. Tuy nhiên hiện nay việc cắt bỏ u gan trước u đại tràng sau đó hoá trị hỗ trợ đã được chấp nhận. Ngoài ra, hoá trị tân hỗ trợ sau đó cắt di căn gan rồi tới cắt u đại tràng có thể có lợi ở vài bệnh nhân mặc dù chưa được chứng minh qua nhiều nghiên cứu.+ Nếu chỉ di căn phổi, chỉ định điều trị tương tự như UT đại tràng di căn gan.+ Ở những bệnh nhân di căn phúc mạc, phẫu thuật giảm nhẹ như cắt đoạn đại tràng, nối tắt hoặc làm HMNT được xem xét khi có tình trạng tắc ruột hoặc có nguy cơ tắc ruột trong tương lai, sau đó sẽ điều trị toàn thân.+ Đối với những bệnh nhân UT đại tràng có khối di căn không cắt được và không có triệu chứng tắc ruột do u thì hiếm khi được chỉ định phẫu thuật làm sạch, khi đó điều trị toàn thân là lựa chọn đầu tiên. |

* 1. *Xạ trị:*

Xạ trị không có vai trò trong UT đại tràng, hiếm khi nhằm điều trị triệu chứng một số trường hợp di căn xa.

* 1. *Điều trị toàn thân:*

|  |  |
| --- | --- |
| Điều trị hỗ trợ | - Mục tiêu điều trị: Giảm tỷ lệ di căn và tăng thời gian sống còn sau mổ.- Hóa trị hỗ trợ UT đại tràng giai đoạn II. Lợi ích chưa thật sự rõ ràng. Phác đồ hóa trị có 5FU giúp cải thiện sống còn 5 năm ≤5%. Nên hóa trị hỗ trợ cho những trường hợp nguy cơ cao: bướu T4, vỡ bướu, xâm lấn mạch máu hoặc mạch lymphô, bướu biệt hóa kém, không đánh giá đủ số hạch vùng (12 hạch), … Phác đồ hóa trị tối ưu: còn bàn cãi + Nguy cơ thấp: không hóa trị. + Nguy cơ cao: FOLFOX4 hoặc XELOX hoặc Capecitabine hoặc 5FU-LV.- Hóa trị hỗ trợ cho UT đại tràng giai đoạn III.- Thời điểm hóa trị hỗ trợ: thường bắt đầu khi bình phục sau phẫu thuật, không có sự nhất trí về thời gian tối ưu để bắt đầu hóa trị, các nghiên cứu thường bắt đầu sau 6-8 tuần (tối đa 12 tuần). Các phác đồ hóa trị hỗ trợ UT đại tràng: FOLFOX, oxaliplatin + capecitabine và capecitabine là các chọn lựa điều trị chuẩn.- Lợi ích của các phác đồ hai thuốc có oxaliplatin không thấy rõ ở các bệnh nhân >70 tuổi hoặc bệnh nhân giai đoạn II, do vậy nên dùng đơn trị với fluoropyrimidines các bệnh nhân này. Các bệnh nhân UT đại tràng giai đoạn III lớn tuổi (>70) nếu có đủ sức khỏe vẫn nên điều trị hỗ trợ. |
| Điều trị di căn xa | + Điều trị toàn thân giúp: kiểm soát bệnh, giảm triệu chứng và kéo dài thời gian sống còn. Hóa trị và gần đây kết hợp với các thuốc nhắm trúng đích đã làm tăng trung vị sống còn của các bệnh nhân UT đại tràng di căn lên gần 24 tháng. Vài vị trí di căn dường như ít đáp ứng với điều trị toàn thân, như di căn xương hoặc buồng trứng.+ Phác đồ với fluoropyrimidines làm nền là trụ cột chính cho hóa trị toàn thân trong điều trị UT đại tràng di căn với sự khởi đầu của 5-FU từ những năm 1960 và tiếp theo là capecitabine vào cuối những năm 1990. Trong thập niên vừa qua, sự xuất hiện của irinotecan và oxaliplatin đã giúp cải thiện một cách có ý nghĩa hiệu quả điều trị bước một và bước hai đối với UT đại tràng di căn. Các thuốc nhắm trúng đích thường kết hợp với các phác đồ hóa trị có fluoropyrimidines, irinotecan và oxaliplatin là bevacizumab hoặc cetuximab, tùy thuộc vào tình trạng đột biến KRAS của bướu.+ Các phối hợp thuốc oxaliplatin hoặc irinotecan với FU/LV cho kết quả sống còn tốt hơn các điều trị đơn chất. Không có dữ liệu nào cho thấy FOLFOX, FOLFIRI hoặc FOLFOXIRI là tốt hơn hẳn trong điều trị bước một. Tuy nhiên, 5-FU nếu truyền liên tục thì tốt hơn bơm trực tiếp, phác đồ IFL thường không được khuyên dùng. FOLFOX thường gây giảm bạch cầu và bệnh lý thần kinh ngoại biên, trong khi FOLFIRI thường gây rụng tóc và các độc tính trên đường tiêu hoá. Capecitabine có thể thay thế 5-FU trong các phối hợp thuốc với oxaliplatin. Capecitabin và irinotecan cùng có độc tính trên đường tiêu hoá nên thường không dùng phối hợp với nhau.+ FOLFOX hoặc FOLFIRI thường được dùng phối hợp với bevacizumab trong điều trị bước một tại Hoa Kỳ. Ở các bệnh nhân không có đột biến RAS điều trị với kháng VEGF (như bevacizumab) và hoá trị cho kết quả không khác biệt đáng kể với kháng EGFR (nhưcetuximab) và hoá trị.+ Nếu dùng các phác đồ có oxaliplatin (như FOLFOX) thì oxaliplatin nên ngưng ngay (hoặc thậm chí trước) khi có có độc tính thần kinh. Nên xem xét chuyển qua hoá trị duy trì (maitenance chemotherapy) với 5-FU/LV (hoặc capecitabine) và bevacizumab cho đến khi bệnh tiến triển. Tuỳ theo tình trạng đột biến RAS/RAF mà chuyển qua dùng kháng EGFR hoặc tiếp tục bevacizumab với phối hợp hoá trị khác.+ Đối với các bệnh nhân cần bướu giảm kích thước nhanh như trong các trường hợp di căn gan có thể cắt gan, có thể dùng phác đồ FOLFOXIRI kết hợp với bevacizumab hoặc không; hoặc phác đồ hai thuốc với kháng EGFR (nếu không có đột biến RAS).+ Các bệnh nhân lớn tuổi (>70) và có tổng trạng ECOG 2 vẫn có thể chịu được các phác đồ thuốc điều trị toàn thân như các bệnh nhân trẻ. |

* 1. *Một số phác đồ hoá trị thường dùng:*

+ 5 FU – FA (mỗi 4 tuần)
+ FOLFOX4 (mỗi 2 tuần)
+ mFOLFOX6 (mỗi 2 tuần)
+ CapeOX (mỗi 3 tuần)
+ FOLFIRI (mỗi 2 tuần)
+ FOLFOXIRI (mỗi 2 tuần)
+ Bevacizumab 5-10 mg/kg TM mỗi 2 tuần kèm hóa trị
+ Cetuximab 400 mg/m2 TM ngày 1, sau đó 250 mg/m2 TM hàng tuần.

1. **TIÊN LƯỢNG, BIẾN CHỨNG:**
	1. *Các yếu tố tiên lượng:*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** **tiên lượng** | **Yếu tố bướu**  | **Yếu tố** **bệnh nhân**  | **Yếu tố** **môi trường** |
| Thiết yếu  | Phân loại TPhân loại NPhân loại M | Tuổi  | Chương trình tầmsoát |
| Phụ trợ thêm  | Xâm lấn mạch máu, mạch lymphôXâm lấn quanh thần kinhGrad mô họcThủng ruộtKRAS, MSI, BRAF | Chủng tộc  | Tình trạng kinh tếxã hội |
| Mới và hứa hẹntrong tương lai | Sinh học phân tử bướu |  |  |

* 1. *Sống còn theo giai đoạn bệnh:*

|  |  |
| --- | --- |
| **Giai đoạn bệnh** | **Tỉ lệ sống còn 5 năm** |
| 0 | 100% |
| I  | 92% |
| II A | 87% |
| II B-C | 61% |
| III A | 88% |
| III B | 72% |
| III C | 54% |
| IV | 11% |

1. **CHỈ ĐỊNH NHẬP VIỆN:**

+ *Hình ảnh nội soi đại tràng và kết quả mô học ác tính.*

Hoặc

+ *Hình ảnh nội soi đại tràng và CT bụng nghĩ đến UT đại tràng.*

1. **THEO DÕI:**
	1. *Mục đích theo dõi:*

Phát hiện sớm các tái phát tại chỗ hoặc di căn gan hoặc phổi.

* 1. *Lịch và nội dung theo dõi:*

Lịch theo dõi mỗi 6 tháng trong 3 năm đầu, và mỗi năm cho đến 5 năm.
Nội dung theo dõi bao gồm khám lâm sàng, đánh giá các độc tính (như độc tính thần kinh sau điều trị oxaliplatin), chụp CT ngực và bụng, thử CEA huyết thanh.
Soi đại tràng trong vòng 6 tháng sau mổ nếu trước khi mổ không thể khảo sát được toàn bộ khung đại tràng, do bướu gây tắc nghẽn; tuỳ theo kết quả soi mà chỉ định thời gian cần phải soi khung đại tràng tiếp theo.

Nếu bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng hoặc dấu hiệu gợi ý di căn, không cần làm thêm: công thức máu, chức năng gan hoặc PET/CT.

1. **TÀI LIỆU THAM KHẢO:**
2. Argilés G *et al*; ESMO Guidelines Committee (2020). Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 31(10):1291-1305.
3. Quyết định 2549/QĐ-BYT về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư đại-trực tràng” của Bộ Y tế (2018).
4. Ung thư đại tràng (Chưa xuất bản). Bài giảng Ung Bướu học lâm sàng – Cơ quan tiêu hoá, gan. Bộ môn Ung thư, Đại học Y Dược TPHCM.
5. Van Cutsem E *et al* (2016). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol; 27(8):1386-422