

Đánh giá kết quả hóa-xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ

Evaluating the efficacy of preoperative chemoradiotherapy and surgical outcomes in locally advanced rectal cancer

Nguyễn Minh Hành*, Huỳnh Thanh Tuệ**,
Phạm Nguyên Tường*, Hoàng Nguyễn Hoài An*

*Bệnh viện Trung ương Huế,
**Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu và kết quả phẫu thuật sau hóa xạ trị ở bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu, bao gồm 38 bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ được phẫu thuật có hóa xạ trị trước mổ với liều xạ trị 45Gy/25 phân liều kết hợp hóa chất capecitabine 825mg/m² da × 2 lần/ngày vào các ngày xạ trị tại Bệnh viện Trung ương Huế từ 02/2020 đến 10/2022. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 56,5 ± 12,5, với tỷ lệ nam/nữ là 2,16/1. Triệu chứng lâm sàng hay gặp là mót rặn (63,2%). Ung thư trực tràng thấp và trung gian chiếm đa số 84,2%. Ung thư biểu mô tuyến là chủ yếu với 86,8%. Trước xạ trị u chủ yếu ở giai đoạn II, III lần lượt là 23,7% và 76,3%, sau xạ trị có sự giảm giai đoạn đáng kể xuống giai đoạn I, II với tỷ lệ lần lượt là 50% và 21,1%. Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn T là 48,6% và giảm giai đoạn hạch N là 48,6%. Tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng một phần và đáp ứng hoàn toàn trên hình ảnh lần lượt là 50% và 7,9%. Về kết quả phẫu thuật: Mổ nội soi chiếm đa số với 86,8%, thời gian phẫu thuật trung bình 153 ± 15 phút, thời gian nằm viện trung bình 9,82 ± 3,69 (5-23) ngày. Số lượng hạch vét được trung bình là 5,86 ± 4,7 (1-15) hạch, 13,1% không phát hiện u về mặt vi thể. Phẫu thuật Pull-through chiếm đa số và tỷ lệ bảo tồn cơ thắt ở nhóm bệnh nhân trực tràng thấp là 61,1%. Biến chứng trong mổ ở mức thấp (2,6%). **Kết luận:** Hóa xạ trị tiền phẫu là phương pháp điều trị có hiệu quả và mang lại kết quả phẫu thuật an toàn cho bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ.

Từ khóa: Ung thư trực tràng, hóa xạ trị tiền phẫu.

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness of preoperative chemoradiotherapy regimen and surgical outcomes after chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. **Subject and method:** Conducted on 38 patients with locally advanced stage rectal cancer who underwent surgery with preoperative chemoradiation therapy with radiation dose of 45Gy/25 fractions combined with capecitabine 825mg/m² on radiotherapy days at Hue Central Hospital from 02/2020 to 10/2022. **Result:** The mean age was 56.5 ± 12.5 years old, with a male/female ratio of 2.16/1. The most common clinical symptom was defecation disorders (63.2%). The majority of tumors were in lower and middle rectum 84.2%. Adenocarcinoma was the predominant with 86.8%. Before radiation therapy, tumors were mainly in stage II, III, respectively, 23.7% and 76.3%, after treatment, there was a significant reduction in stage I,

Ngày nhận bài: 10/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 24/3/2023

Người phản hồi: Phạm Nguyên Tường, Email: phamnguyentuongubhue@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Huế

II with the rate of 50% and 21.1%, respectively. The rate of T stage lowering was 48.6% and N node stage reduction was 48.6%. The percentage of patients with partial response and complete response on imaging were 50% and 7.9%, respectively. Laparoscopy accounted for the majority with 86.8%, average surgery time 153 ± 15 minutes, average hospital stay was 9.82 ± 3.69 (5-23) days, the average number of lymph nodes removed was 5.86 ± 4 (1-15) lymph nodes. There was 13.1% cases not detect tumor microscopically. Pull-through surgery accounted for the majority and the rate of sphincter preservation in the lower rectal group was at 61.1%. Intraoperative complications were low (2.6%). *Conclusion:* Preoperative chemoradiotherapy is an effective treatment and safe for surgery with patient suffer locally advanced rectal cancer.

Keywords: Rectal cancer, preoperative chemoradiotherapy.

1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô trực tràng là một trong những ung thư đường tiêu hóa hay gặp trên thế giới cũng như tại Việt Nam và có xu hướng ngày càng gia tăng [1]. Phần lớn bệnh nhân ung thư trực tràng (UTTT) đến khám bệnh ở giai đoạn tiến triển tại chỗ - tại vùng, khi tổn thương đã xâm lấn rộng ra khỏi thành trực tràng (T3, T4), gây khó khăn cho phẫu thuật triệt căn và bảo tồn cơ thắt hậu môn. Trong những trường hợp này, việc bổ sung hóa xạ trị với phẫu thuật đã được chứng minh làm cải thiện đáng kể khả năng kiểm soát tại chỗ và sống còn toàn bộ so với phẫu thuật đơn thuần. Nhiều nghiên cứu cho thấy xạ trị tiền phẫu kết hợp với 5-fluorouracil (5-FU) hiệu quả hơn hóa xạ hậu phẫu trong việc làm tăng tỷ lệ bảo tồn cơ thắt, giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, cải thiện sống còn không bệnh và giảm độc tính [2]. Do đó, hóa xạ trị tiền phẫu với 5-FU đã trở thành phương pháp điều trị tiêu chuẩn trong các khuyến cáo của châu Âu và Hoa Kỳ.

Capecitabine, một tiền chất dạng uống của 5-FU, đã được chứng minh không có sự khác biệt về hiệu quả và độc tính so với 5-FU trong hóa xạ tiền phẫu UTTT nhưng tránh được các bất lợi khi sử dụng 5-FU đường tĩnh mạch dài ngày.

Hiện nay, nhiều nghiên cứu cho thấy hóa xạ trị tiền phẫu kết hợp với capecitabine cho kết quả khả quan. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng giữa các nghiên cứu có sự khác biệt đáng kể, từ 58% đến 90,8% [3- 5]. Tại Bệnh viện Trung ương Huế, phác đồ phối hợp điều trị đa mô thức này đã được áp dụng trong những năm gần đây. Mục tiêu của đề tài này là *Đánh giá hiệu quả của phác đồ hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu và kết quả phẫu thuật trên bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 38 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế từ 02/2020 đến 10/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Được chẩn đoán ung thư biểu mô trực tràng giai đoạn T3, T4, có hoặc không có di căn hạch, chưa di căn xa dựa vào kết quả cắt lớp vi tính (CLVT) với chỉ số toàn trạng theo thang điểm ECOG từ 0-2, không có chống chỉ định của hóa xạ trị (HXT) và phẫu thuật, và đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Được chẩn đoán ung thư trực tràng tái phát hoặc mắc ung thư thứ hai, không theo đủ liệu trình điều trị; bệnh nhân có tiền căn phẫu thuật lớn vùng chậu hoặc xạ trị vào vùng chậu, có các bệnh lý nội khoa nặng: Bệnh mạch vành và các rối loạn tim mạch nặng, xơ gan, suy giảm chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30ml/phút), nhiễm trùng nặng chưa kiểm soát được và phụ nữ có thai.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Tất cả bệnh nhân được khám lâm sàng và thực hiện các xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị, phân giai đoạn bệnh theo TNM (Theo Ủy ban liên hiệp về Ung thư Hoa Kỳ - AJCC 2017) và được điều trị với phác đồ hóa xạ đồng thời tiền phẫu. Xạ trị gia tốc tuyến tính với kỹ thuật xạ trị theo không gian ba chiều, tổng liều 45 Gy (1,8Gy/phần liều $\times$ 25 phần liều) và capecitabine 825mg/m² da uống hai lần mỗi ngày trong các ngày xạ trị. Sau 4 tuần kết thúc điều trị, tất cả bệnh nhân được đánh giá đáp ứng dựa vào

khám lâm sàng và kết quả chụp cắt lớp vi tính, sử dụng tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật triệt căn, đánh giá kết quả phẫu thuật.

Xử lý số liệu: Trên phần mềm SPSS 23.0.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 38 trường hợp thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn bệnh, với độ tuổi trung bình $56,5 \pm 12,49$ (32-81 tuổi), tỷ lệ nam/nữ là 2,16/1. BMI trung bình $21,21 \pm 2,02\text{kg/m}^2$.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm	n (38)	Tỷ lệ %	Đặc điểm	n (38)	Tỷ lệ %
Triệu chứng cơ năng			Mô bệnh học		
Táo bón	11	28,9	Ung thư biểu mô tuyến	33	86,8
Rối loạn đại tiện	14	36,8	Ung thư biểu mô tuyến nhầy	4	10,5
Đau bụng vùng hạ vị	14	36,8	Ung thư tế bào nhẵn	1	2,6
Mót rặn	24	63,2	Huyết sắc tố		
Đại tiện khó	17	44,7	$\geq 12\text{g/dl}$	22	57,9
Sụt cân	10	26,3	$10 - < 12\text{g/dl}$	13	34,2
Bán tắc ruột	9	23,7	$8 - < 10\text{g/dl}$	3	7,9
Tắc ruột	2	5,3	Các phương tiện chẩn đoán		
Vị trí khối u so với rìa hậu môn			CT toàn thân	38	100
$\leq 5\text{cm}$	16	42,1	Nội soi đại- trực tràng	38	100
$> 5-10\text{cm}$	16	42,1	Siêu âm nội soi	26	68,4
$> 10\text{cm}$	6	15,8	Cộng hưởng từ	38	100

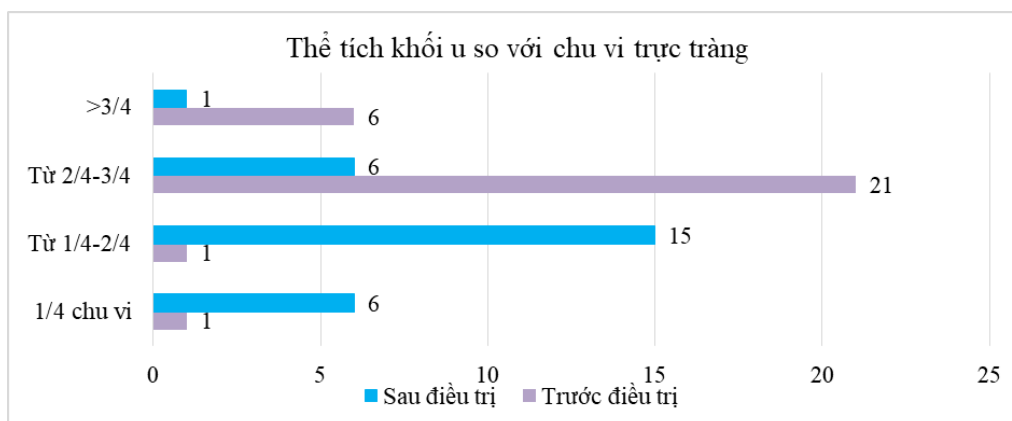
3.2. Đánh giá đáp ứng sau hóa-xạ trị

Bảng 2. Tính chất khối u qua thăm khám trực tràng trước và sau điều trị

Giai đoạn u	Trước xạ trị		Sau xạ trị	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
U di động	2	6,9	12	42,9
U di động kém	19	65,5	15	53,6
U cố định	8	27,6	1	3,6
Tổng	29	100	29	100

Nhận xét: Trước xạ trị, khối u chủ yếu kém di động (65,5%). Sau điều trị u di động tăng lên 42,9%.

*Đánh giá thể tích khối u so với chu vi trực tràng trước và sau xạ trị

**Biểu đồ 1.** Thể tích khối u so với chu vi trực tràng

Nhận xét: Thể tích khối u trước điều trị chủ yếu lớn hơn 1/2 chu vi trực tràng, sau điều trị thể tích u nhỏ hơn 1/2 chu vi chiếm đa số.

Giai đoạn khối u và hạch trước và sau xạ trị

Bảng 3. Giai đoạn khối u trước và sau xạ trị

Trước xạ trị \ Sau xạ trị	ycT0	ycT1	ycT2	ycT3	ycT4	Tổng
cT2	0	0	0	0	0	0
cT3	1	2	6	11	4	24
cT4	0	2	2	6	4	14
Tổng	1	4	8	17	8	38

Nhận xét: Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn T là 50%

Bảng 4. Đánh giá giai đoạn hạch trước và sau xạ trị

Trước xạ trị \ Sau xạ trị	ycN0	ycN1a	ycN1b	ycN2a	ycN2b	Tổng
cN0	7	2	0	0	0	9
cN1a	11	2	1	0	1	15
cN1b	2	1	0	0	0	3
cN2a	7	2	0	0	1	10
cN2b	1	0	0	0	0	1
Tổng	28	7	1	0	2	38

Nhận xét: Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn hạch 63,1%.

Phân giai đoạn bệnh theo TNM trước và sau hóa-xạ trị dựa vào hình ảnh học

Bảng 5. Phân giai đoạn bệnh theo TNM trước và sau xạ trị

Giai đoạn TNM	Trước xạ		Sau xạ	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Giai đoạn 0	0	0	1	2,6
Giai đoạn I	0	0	8	21,1
Giai đoạn II	9	23,7	19	50
Giai đoạn III	29	76,3	10	26,3
Giai đoạn IV	0	0	0	0

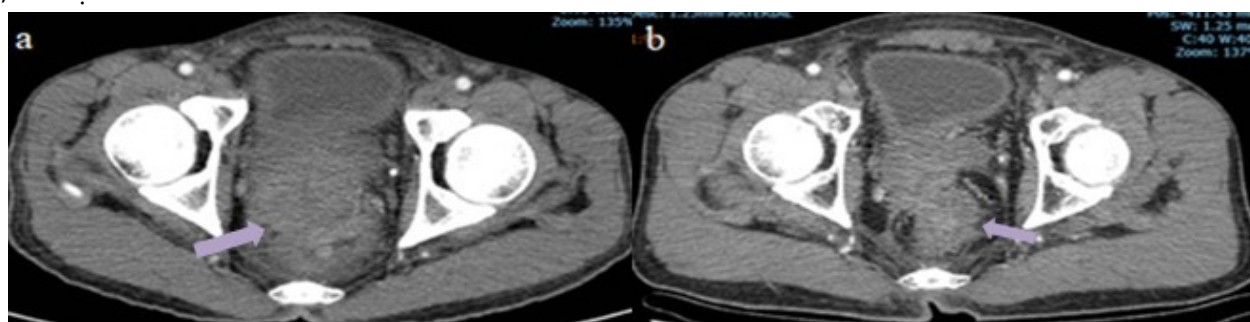
Nhận xét: Trước xạ trị, nhóm bệnh nhân chủ yếu ở giai đoạn III (76,3%), sau xạ trị giai đoạn 2 chiếm đa số 50%, có 1 trường hợp chuyển thành giai đoạn 0.

Đánh giá đáp ứng khối u sau hóa-xạ trị theo tiêu chuẩn RECIST

Bảng 6. Đánh giá đáp ứng khối u sau hóa-xạ trị theo tiêu chuẩn RECIST

Đáp ứng	n	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	3	7,9
Đáp ứng một phần	19	50
Bệnh ổn định	12	31,6
Bệnh tiến triển	4	10,5
Tổng	38	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 7,9%, trong đó 50% bệnh nhân đáp ứng một phần. Có 10,5 % bệnh tiến triển.



Hình 1. Hình ảnh CLVT chậu ở bệnh nhân nam, sinh năm 1970.

a: trước điều trị - khối u trực tràng giữa gây hẹp lòng hoàn toàn, xâm lấn đến tiền liệt tuyến và thành sau bàng quang.
b: sau điều trị - không thấy cấu trúc ngấm thuốc bất thường ở trực tràng, không thấy thâm nhiễm xung quanh.

3.3. Đánh giá kết quả phẫu thuật

Mổ nội soi chiếm đa số với 86,8%, thời gian phẫu thuật trung bình 153 ± 15 phút, thời gian nằm viện trung bình $9,82 \pm 3,69$ (5-23) ngày. Khoảng cách cắt dưới u trung bình 2,8cm. Số lượng hạch vét được trung bình là $5,86 \pm 4,7$ (1-15) hạch. 5 trường hợp không phát hiện u về mặt vi thể (13,1%)

Chỉ định phương pháp phẫu thuật

Bảng 7. Chỉ định phương pháp phẫu thuật cho các vị trí

Phương pháp mổ Vị trí u	Cắt trước-trước thấp	Pull- through	Phẫu thuật Miles	Tổng
≤ 5 cm	0	11	7	18
< 5-10cm	8	6	0	14
< 10-15cm	5	1	0	6
Tổng	13	18	7	38

Nhận xét: Bệnh chủ yếu được cắt trước thấp và Pull-through. Trong nhóm ung thư trực tràng thấp (vị trí u < 5cm) phẫu thuật Pull-through chiếm đa số (61,1%).

*Các biến chứng phẫu thuật***Bảng 8. Biến chứng trong mổ**

Tai biến trong mổ	n	Tỷ lệ %
Không tai biến	37	97,4
Chảy máu	0	0
Tổn thương bàng quang	1	2,6
Tổng	38	100

Nhận xét: Có 1 (2,6%) bệnh nhân bị tổn thương bàng quang trong mổ, không có bệnh nhân ghi nhận chảy máu nghiêm trọng và phải truyền máu trong mổ.

Bảng 9. Các biến chứng hậu phẫu

Biến chứng	n	Tỷ lệ %
Dò miệng nổi	0	0
Nhiễm trùng vết mổ	2	5,2
Bí tiểu	3	7,9
Áp xe trước xương cùng	1	2,6

Nhận xét: Có 3 bệnh nhân bị bí tiểu, 1 bệnh nhân nhiễm trùng vết mổ, 1 trường hợp áp xe trước xương cùng phải mổ lại lần 2.

*Giai đoạn TNM sau phẫu thuật***Bảng 10. Xếp giai đoạn ung thư theo TNM sau phẫu thuật theo giải phẫu bệnh**

Giai đoạn	n	Tỷ lệ %
Chưa xác định được	7	18,4
Giai đoạn 0	3	7,9
Giai đoạn I	11	28,9
Giai đoạn II	13	34,2
Giai đoạn III	4	10,5
Giai đoạn IV	0	0
Tổng	38	100

Nhận xét: Sau mổ bệnh chủ yếu ở giai đoạn I và II, chiếm khoảng 30%, có 3 trường hợp không phát hiện u về mặt vi thể (giai đoạn 0). 7 trường hợp chưa xác định được giai đoạn.

4. Bàn luận**4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 56,5 $\pm$ 12,5 (từ 32 đến 81 tuổi), với tỷ lệ nam/nữ là 2,16/1.

Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là chảy máu (63,2%). Ung thư trực tràng thấp và trung gian hay gặp chiếm tỷ lệ tương ứng là 42,1%. Ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số với tỷ lệ 86,8%. Nồng độ CEA > 5ng/ml trước điều trị chiếm 50%. Khối u ở giai đoạn T3 có tỷ lệ là 63,2% và T4 là 36,8%. Tỷ lệ hạch dương tính là 76,3%; giai đoạn II chiếm tỷ lệ 23,7% và giai đoạn III chiếm 76,3%. Kết quả này cũng phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước [3, 6].

4.2. Kết quả hóa xạ trị đồng thời

Qua khám trực tràng, trước điều trị có 65,5% bệnh nhân ở giai đoạn T2-3 và 27,6% ở giai đoạn 4 (theo phân loại Y. Mason). Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn T4 sau điều trị giảm xuống còn 3,6%. Điều này có thể góp phần hỗ trợ cho phẫu thuật được tiến hành thuận lợi và đạt được kết quả mổ cao hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hạ thấp giai đoạn u (T) là 50% và giảm giai đoạn hạch (N) là 63,1%. So sánh với các nghiên cứu nước ngoài cho thấy tỷ lệ hạ thấp giai đoạn u là tương đương, hạ thấp giai đoạn hạch tương đối thấp hơn [3, 7]. Tỷ lệ đáp ứng một phần và đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu này lần lượt là 50% và 7,9%. Mặc dù tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của chúng tôi thấp với một số nghiên cứu trước đây là 4-17% nhưng tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tương đương với 58-90,8%. Sự khác biệt có thể do khác biệt về liều xạ chỉ định ở các nghiên cứu trong và ngoài nước (từ 46-55,8Gy), phương tiện đánh giá (MRI), và thời điểm đánh giá (2-3 tuần) [3, 8]. Trong nghiên cứu của Dunst J. và cs. (50,4Gy + Capecitabine 1650mg/m² da/ngày), tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp hơn nghiên cứu chúng tôi là 6,8% [4]. Tuy nhiên, đánh giá đáp ứng lâm sàng bằng siêu âm nội soi, CLVT, cộng hưởng từ còn gặp khó khăn vì những thay đổi tại vị trí xạ trị làm khó phân biệt được tổn thương viêm và xơ sau xạ với tổn thương u tồn dư. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu kể trên đều chỉ ra rằng HXT tiền phẫu với capecitabine có hiệu quả hạ thấp giai đoạn u và giai đoạn hạch có ý nghĩa ở bệnh nhân UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ. Điều này cũng đã được ghi nhận trong y văn trước đây.

4.3. Kết quả phẫu thuật sau hóa xạ trị

Thời gian phẫu thuật là một yếu tố đánh giá mức độ khó, phức tạp của một kỹ thuật, cũng như kinh nghiệm của phẫu thuật viên. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian phẫu thuật trung bình là 153,87 ± 24,01 phút. So sánh với các nghiên cứu ngoài nước ta thấy có sự tương đồng về thời gian phẫu thuật trung bình. Nghiên cứu của Laiyuan Li và cộng sự nghiên cứu PTNS trên 171 bệnh nhân ung thư trực tràng cho kết quả thời gian phẫu thuật

trung bình là 171 phút [9]. Các tác giả cho rằng PTNS giúp cho phẫu thuật viên thao tác tốt hơn và an toàn hơn, đặc biệt là các phẫu thuật phức tạp như phẫu thuật bóc hạch bạch huyết và khâu nối ruột. Vì vậy, nếu thiết bị được cải tiến thì chắc chắn thời gian mổ sẽ giảm xuống.

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 trường hợp tổn thương bàng quang, tỷ lệ tai biến trong mổ là 2,6%. So sánh với các nghiên cứu khác, Mai Đình Điều nghiên cứu 146 bệnh nhân ung thư trực tràng nói chung tỷ lệ tai biến trong mổ nói chung là 2,8 % [10]. Ở nhóm bệnh nhân trực tràng thấp, tỷ lệ bảo tồn được cơ thắt là 61,1%, chứng tỏ việc làm giảm giai đoạn đáng kể của khối u sau hóa xạ trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng hạch vét được trung bình là 5,86 ± 4,7 (1-15) hạch, số lượng hạch thấp do đa phần bệnh được xạ trị trước mổ làm giảm giai đoạn hạch trên lâm sàng. Có 3 trường hợp (7,9%) không phát hiện u về mặt vi thể điều này chứng tỏ xạ hóa có thể tiêu diệt hoàn toàn khối u về mô bệnh học.

5. Kết luận

Phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng cho thấy tỷ lệ hạ thấp giai đoạn u và hạch lần lượt cùng là 50% và 63,1%. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng một phần và đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 50% và 7,9% tương ứng. Tất cả bệnh nhân sau hóa xạ trị đều được phẫu thuật theo nguyên tắc triệt căn với cắt trước thấp và Pull-through chiếm đa số, tỷ lệ bảo tồn cơ thắt đối với ung thư trực tràng thấp là 61,1% các biến chứng trong mổ chỉ có 2,6%. Có thể khẳng định đây là một phương pháp điều trị có hiệu quả và mang lại kết quả phẫu thuật an toàn cho bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ.

Tài liệu tham khảo

1. Global Cancer Observation (2020) *Cancer today, international agency for research on cancer*. Available at <https://gco.iarc.fr/today>. [Accessed 25 November 2021]. 2020.
2. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al (2004) *Preoperative*

- versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.* N Engl J Med 351: 1731-1740.
3. De Paoli A, Chiara S, Luppi G, Friso ML, Beretta GD, Del Prete S et al (2006) *Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: A multicentric phase II study.* Ann Oncol 17: 246-251.
 4. Dunst J, Debus J, Rudat V, Wulf J, Budach W, Hoelscher T et al (2008) *Neoadjuvant capecitabine combined with standard radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: Mature results of a phase II trial.* Strahlenther Onkol 184: 450-456.
 5. Phạm Cẩm Phương, Mai Trọng Khoa (2013) *Đánh giá mức độ thoái triển u sau hóa xạ trị trước mổ bệnh ung thư trực tràng thấp giai đoạn tiến triển tại chỗ.* Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 2, tr. 84-88.
 6. Huỳnh Thanh Hải, Phạm Nguyên Tường (2019) *Đánh giá hiệu quả xạ trị tiền phẫu liệu trình ngắn trong điều trị ung thư trực tràng.* Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 1, tr. 396-400.
 7. Kim JC, Kim TW, Kim JH, Yu CS, Kim HC, Chang HM, et al (2005) *Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 63: 346-353.
 8. Trương Thu Hiền, Nguyễn Văn Ba, Phạm Văn Thái, Dương Thùy Linh, Trần Văn Tôn (2021) *Đánh giá hiệu quả hóa xạ trị đồng thời trước phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng giai đoạn II, III.* Tạp chí Y học Việt Nam 501, tr. 4-7.
 9. Mai Đình Điểu (2014) *Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư trực tràng.* Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.