

HIỆU QUẢ CỦA HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI TIÊU CHUẨN TRƯỚC MỔ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN II - III

Võ Đức Hiếu¹, Phan Thị Hồng Đức², Nguyễn Hoàng Quý³, Võ Ngọc Huan¹, Lê Hoàng Đình Nguyên¹, Phạm Thị Minh Thu¹, Phạm Hùng Cường³

¹Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh

²Bộ môn ung thư, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

³Bộ môn ung thư, Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Điều trị ung thư trực tràng đã có những thay đổi lớn trong khoảng 5 năm trở lại đây với việc áp dụng liệu pháp tân bổ trợ toàn diện (TNT). Tại bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh hiện vẫn chưa có nghiên cứu nào so sánh hiệu quả của hóa xạ trị đồng thời tiêu chuẩn trước mổ với liệu pháp tân bổ trợ toàn diện. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả của hóa xạ trị đồng thời tiêu chuẩn trước mổ theo tiếp cận TNT ở những bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II-III, từ đó tiến tới so sánh hiệu quả của hai phương pháp này.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu lâm sàng can thiệp không đối chứng những bệnh ung thư trực tràng giai đoạn II - III nhập vào khoa Xạ trị tổng quát bệnh viện Ung bướu TP HCM trong thời gian từ tháng 06 năm 2023 cho đến hết tháng 06 năm 2024. Bệnh nhân có giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến, giai đoạn II - III theo AJCC 8th.

Kết quả: Từ 1/6/2023 - 30/4/2024, chúng tôi thu nhận được 53 trường hợp thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu. Trung vị tuổi là 58, trong đó nam giới chiếm đa số 62.3% và 98.1% bệnh nhân có ECOG = 0. Có 81.1% bệnh nhân có bướu ở trực tràng giữa - dưới và 92.5% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn III theo AJCC 8th. MRI trước điều trị cho thấy 37.7% trường hợp có MRF (+) và 24.5% có EMVI (+). Chỉ có 4 trường hợp (7.5%) đánh giá bệnh tiến triển sau hóa xạ trị đồng thời, tỉ lệ bệnh ổn định và đáp ứng một phần lần lượt là 22.6% và 69.8%. Hóa xạ trị đồng thời tiêu chuẩn trước mổ giúp giảm giai đoạn bệnh, cT, cN lần lượt là 81.1%, 47.2% và 53.6%. Tất cả các biến cố bất lợi được ghi nhận ở độ I, bao gồm đau bụng/đau hậu môn (20.7%), tiêu lỏng (15.1%), mệt mỏi (7.54%), tăng men gan (3.6%), tiêu ra máu (1.8%).

Kết luận: Hóa xạ trị đồng thời tiêu chuẩn vẫn đóng vai trò chủ đạo trong điều trị tiền phẫu ung thư trực tràng với tỉ lệ kiểm soát bệnh tốt cũng như tác dụng phụ dụng nạp được.

Từ khóa: Ung thư trực tràng tiến xa tại chỗ tại vùng, liệu pháp tân bổ trợ toàn diện, hóa xạ trị đồng thời tiêu chuẩn trước mổ, dữ liệu đời thực.

ABSTRACT

ROLE OF PREOPERATIVE CHEMORADIATION AS A PART OF TOTAL NEOADJUVANT THERAPY FOR STAGE II - III

Vo Duc Hieu¹, Phan Thi Hong Duc², Nguyen Hoang Quy³, Vo Ngoc Huan¹, Le Hoang Dinh Nguyen¹, Pham Thi Minh Thu¹, Pham Hung Cuong³

Background: With the advent of total neoadjuvant therapy (TNT), the treatment landscape for locally advanced rectal cancer (LARC) has changed dramatically. We conduct this research to examine the real-world efficacy and safety profile of preoperative chemoradiation as a part of TNT for LARC at Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Methods: Interventional study on stage II - III rectal cancer patients admitted to Radiation Department of General cancer in Ho Chi Minh City oncology hospital from 1/6/2023 to 1/6/2024

Ngày nhận bài: 26/6/2024. Ngày chỉnh sửa: 21/7/2024. Chấp thuận đăng: 05/8/2024

Tác giả liên hệ: Võ Đức Hiếu. Email: hieuvobvub@gmail.com. ĐT: 0913769593

Hiệu quả của hóa xạ trị đồng thời tiêu chuẩn trước mổ...

Results: From 1/6/2023 to 30/4/2024, 53 patients met the studied criteria. Median age was 58, most patients were male 62.3% and had ECOG = 0 (98.1%). Middle and low rectal cancer are the most prominent (81.1%) and 92.5% patients are at stage III according to AJCC 8th. Pelvic MRI shows that the rate of MRF (+) and EMVI (+) are 37.7% and 24.5% respectively. Only 4 patients (7.5%) progressed after preoperative chemoradiation, the rate of stable disease and partial response are 22.6% and 69.8%. Furthermore, downstaging in clinical AJCC diagnosis, clinical T, clinical N are 81.1%, 47.2% and 53.6%, respectively. All adverse events were grade 1, including abdominal/rectal pain (20.7%), diarrhoea (15.1%), fatigue (7.54%), transaminitis (3.6%), rectal bleeding (1.8%).

Conclusions: Preoperative chemoradiation is still a cornerstone of treating locally advanced rectal cancer with good disease control rate and tolerability.

Keywords: Locally advanced rectal cancer, preoperative chemoradiation, long course chemoradiation, real-world data.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là một loại ung thư rất phổ biến, đứng hàng thứ 3 trên thế giới với tỉ lệ tử vong đứng thứ 4 [1]. Mặc dù thường được gọi chung thành một nhóm, ung thư đại tràng và ung thư đại tràng có sự khác biệt rõ ràng về sinh bệnh học, giải phẫu học, các liệu pháp điều trị cũng như là các biến chứng hậu phẫu. Đối với ung thư đại trực tràng, điều trị tân hỗ trợ thường chỉ được đặt ra trong những trường hợp bướu lớn, nhiều hạch (cT4bN0-2) và điều trị hỗ trợ cho những bệnh nhân sau phẫu thuật được chẩn đoán giai đoạn II kèm những yếu tố nguy cơ cao hoặc giai đoạn III.

Năm 2004, Sauer và cs công bố kết quả của nghiên cứu CAO/ARO/AIO-94 cho thấy lợi ích của hóa xạ trị đồng thời tiêu chuẩn trước mổ (LCRT) so với xạ trị hậu phẫu, với nguy cơ tái phát tại chỗ 5 năm ở hai nhóm lần lượt là 6% và 13% cũng như là không có sự khác biệt về nguy cơ tái phát di căn xa [2]. Ngoài ra, vai trò của hóa trị hỗ trợ ở những bệnh nhân đã xạ trị trước mổ cũng không rõ ràng khi hầu hết các nghiên cứu không cho thấy cải thiện sống còn toàn bộ (OS) cũng như là giảm tỉ lệ tái phát di căn xa. Hơn nữa, các nghiên cứu cũng cho thấy tỉ lệ bệnh nhân có thể hoàn thành trọn vẹn phác đồ hóa trị hỗ trợ cũng không cao [3]. Chính vì thế, những năm gần đây rất nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả của việc kết hợp hóa trị với xạ trị trước mổ, hay còn gọi là liệu pháp tân bổ trợ toàn diện trong điều trị ung thư trực tràng (TNT).

Hai thử nghiệm lâm sàng pha III đặt nền móng cho TNT có thể kể đến là RAPIDO và UNICANCER-PRODIGE 23. Theo dõi sau ba năm ở nghiên cứu RAPIDO cho thấy tỉ lệ thất bại liên quan điều trị thấp hơn ở nhánh điều trị TNT so với điều trị tiêu

chuẩn (23.7% so với 30.4%; HR = 0.75; 95% CI, 0.6-0.95; p = 0.019). Kết cục phụ OS không khác biệt, biến chứng nghiêm trọng xảy ra 38% ở nhánh TNT so với 34% ở nhánh điều trị chuẩn [4]. Trong UNICANCER-PRODIGE 23, kết quả sống còn không bệnh 3 năm là 76% ở nhóm TNT so với 69% ở nhóm điều trị chuẩn (HR = 0.69; 95%CI, 0.49-0.97; p = 0.034). Biến cố bất lợi nghiêm trọng xảy ra 11% ở nhóm TNT so với 23% ở nhóm điều trị chuẩn (p = 0.0049) [5]. Ngoài ra, hiệu quả của điều trị TNT còn được khẳng định ở một số phân tích tổng hợp, với tỉ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn (pCR) cao hơn điều trị tiêu chuẩn cũng như là giảm nguy cơ tái phát di căn xa và cải thiện thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS) và OS [6].

Tại Việt Nam, hướng tiếp cận này hiện vẫn chưa được đưa vào phác đồ điều trị ung thư trực tràng của Bộ Y tế, cũng như có rất ít nghiên cứu chứng minh lợi ích của liệu pháp tân bổ trợ toàn diện với hóa xạ trị đồng thời tiêu chuẩn trước mổ trên bệnh nhân ung thư trực tràng Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi đặt ra câu hỏi nghiên cứu: “Hiệu quả của phương pháp hóa xạ trị đồng thời kết hợp hóa trị trước mổ ở bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II - III tại bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí Minh là như thế nào?”. Để trả lời câu hỏi này, chúng tôi thực hiện đề tài “Đánh giá hiệu quả của của phương pháp hóa xạ trị đồng thời kết hợp hóa trị trước mổ ở bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II - III”. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm bước đầu đánh giá hiệu quả của hóa xạ trị đồng thời tiêu chuẩn trước mổ trong tiếp cận TNT ở bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II - III, từ đó tiến tới so sánh hiệu quả của hai phương pháp này tại bệnh nhân ung thư trực tràng ở Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Tất cả các bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán ung thư trực tràng giai đoạn II - III có giải phẫu bệnh carcinôm tuyến được nhập vào khoa Xạ trị tổng quát bệnh viện Ung bướu TP HCM trong thời gian từ tháng 06 năm 2023 cho đến hết tháng 06 năm 2024 được nhận vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn nhận bệnh: Tất cả các bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán trước mổ là ung thư trực tràng giai đoạn II và III; Có kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến; Bệnh nhân có chỉ định liệu pháp tân bổ trợ toàn diện; ECOG = 0-1; Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân ung thư trực tràng có biến chứng cấp cứu (tắc ruột, thủng ruột); Bệnh nhân có hơn 1 tổn thương ung thư tại trực tràng; Bệnh nhân có kèm ung thư khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu lâm sàng can thiệp không đôi chứng.

Phác đồ tân bổ trợ toàn diện:

- Hóa xạ trị đồng thời tiêu chuẩn trước mổ 50Gy/25L với capecitabine tăng nhạy xạ, sau đó:

- Hóa trị với phác đồ Capecitabine - Oxaliplatin 6 chu kỳ hoặc 5-Fu/Leucovorin - Oxaliplatin 9 chu kỳ.

Đánh giá hiệu quả của hóa xạ trị đồng thời tiêu chuẩn trước mổ bằng cộng hưởng từ vùng chậu, siêu âm cổ, bụng trước khi tiến hành hóa trị.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử bằng phần mềm SPSS 25.0 nhằm mô tả đặc điểm dân số nghiên cứu và hiệu quả điều trị (trung vị, tỉ lệ %).

2.4. Vấn đề y đức

Nghiên cứu này không vi phạm các quy tắc đạo đức vì:

Phương pháp điều trị này đang được ứng dụng ở nhiều nước trên thế giới trong điều trị bệnh ung thư trực tràng tiến xa tại chỗ tại vùng, cho kết quả tốt.

Nghiên cứu không làm tăng thời gian và chi phí điều trị cho bệnh nhân.

Thông tin bệnh nhân được bảo mật hoàn toàn.

III. KẾT QUẢ

Từ các trường hợp ung thư trực tràng giai đoạn II - III khoa Xạ trị tổng quát bệnh viện Ung bướu TP HCM trong thời gian từ tháng từ 06/2023 đến 04/2024, chúng tôi thu thập được 53 trường hợp

thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ để đưa vào kết quả nghiên cứu. Đặc điểm dân số nghiên cứu được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1: Đặc điểm dân số nghiên cứu

Trung vị tuổi	Dân số chung	58 (33 - 74)
Giới	Nam	33 (62,3%)
	Nữ	20 (37,7%)
ECOG	0	52 (98,1%)
	1	1 (1,9%)
Phân loại theo T	T2	3 (5,7%)
	T3	21 (31,6%)
	T4a	22 (41,5%)
	T4b	7 (13,2%)
Phân loại theo N	N0	4 (7,5%)
	N1	17 (32,1%)
	N2a	23 (43,4%)
	N2b	9 (17%)
Giai đoạn theo AJCC	IIA	2 (3,8%)
	IIB	1 (1,9%)
	IIC	1 (1,9%)
	IIIA	1 (1,9%)
	IIIB	24 (45,3%)
	IIIC	24 (45,3%)

Bảng 2: Đặc điểm bướu và các yếu tố tiên lượng

Bướu cách bờ hậu môn (mm)		65,79 (13 - 170)
Phân loại khoảng cách từ bờ hậu môn	Dưới (< 5cm)	18 (34%)
	Giữa (5 - 10cm)	25(47,1%)
	Trên (>10cm)	10 (18,9%)
MRF	Dương tính	20 (37,7%)
	Âm tính	19 (35,8%)
	Không rõ	14 (26,5%)
EMVI	Dương tính	13 (24,5%)
	Âm tính	30(56,6%)
	Không rõ	10 (18,9%)

Hiệu quả của hóa xạ trị đồng thời tiêu chuẩn trước mổ...

Bảng 3: Hiệu quả của hóa xạ trị đồng thời

Dân số chung	Đáp ứng hoàn toàn CR)		0 (0%)
	Đáp ứng một phần (PR)		37 (69,8%)
	Bệnh ổn định (SD)		12(22,6%)
	Bệnh tiến triển (PD)		4 (7,5%)
Giảm giai đoạn AJCC	II (n=4)	Có	2 (50%)
		Không	2 (50%)
	IIIB (n=24)	Có	16 (66,7%)
		Không	8 (33,3%)
	IIIC (n=24)	Có	15 (62,5%)
		Không	9 (37,5%)
Thay đổi cT	T2 (n=3)	Giảm	0 (0%)
		Tăng	1 (33,33%)
		Không đổi	2 (66,67%)
	T3 (n=21)	Giảm	8 (38,1%)
		Tăng	2 (9,5%)
		Không đổi	10 (52,4%)
	T4a (n=22)	Giảm	15 (68,2%)
		Tăng	1 (4,5%)
		Không đổi	6 (27,3%)
	T4b (n=7)	Giảm	2 (28,6%)
		Tăng	5 (71,4%)
		Không đổi	0 (0%)
Thay đổi cN	N0 (n=4)	Giảm	0 (0%)
		Tăng	0 (0%)
		Không đổi	4 (100%)
	N1 (n=17)	Giảm	11 (64,7%)
		Tăng	0 (0%)
		Không đổi	6 (35,3%)
	N2a (n=23)	Giảm	12 (52,17%)
		Tăng	0 (0%)
		Không đổi	11 (47,83%)
	N2b (n=9)	Giảm	7 (77,78%)
		Tăng	0 (0%)
		Không đổi	2 (22,22%)

Bảng 4: Các biến cố bất lợi (AEs) được ghi nhận

AE độ 2, 3, 4	0 (0%)
Đau bụng/hậu môn	11 (20,7%)
Mệt mỏi	4 (7,54%)
Tiêu lỏng	8 (15,1%)
Tiêu ra máu	1 (1,8%)
Tăng men gan	2 (3,6%)

III. BÀN LUẬN

Từ tháng từ 06/2023 đến 04/2024, chúng tôi thu thập được 53 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân đều được chụp phim cộng hưởng từ (MRI) vùng chậu trước và sau điều trị. Trong phân tích này, nam giới chiếm ưu thế và trung vị tuổi của dân số nghiên cứu là 58, tương đồng tỉ lệ trong nghiên RAPIDO và nghiên cứu PRODIGE 23. Ngoài ra 98% bệnh nhân được đánh giá ECOG = 0, cao hơn hẳn so với hai nghiên cứu còn lại. Phương pháp TNT thường được chỉ định cho các bệnh nhân ung thư trực tràng tiến xa tại chỗ tại vùng nhằm làm giảm giai đoạn bướu trước khi phẫu thuật, và kết quả từ phân tích này cũng nhất quán với quan điểm trên khi tỉ lệ bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn II theo AJCC chỉ là 4 bệnh nhân (7,6%) và cả 4 bệnh nhân này đều được đánh giá T3 trở lên và N0. Khi chúng ta phân tầng bệnh nhân theo cT và cN, tỉ lệ bệnh nhân được đánh giá cT4 và cN2 ở phân tích này là 54.7% và 60.4%. Trong khi đó tỉ lệ này ở hai nghiên cứu RAPIDO và PRODIGE 23 lần lượt là 31.8%, 68% và 18%, 26%. Ngược lại, tỉ lệ bệnh nhân có MRF và EMVI (+) trong nghiên cứu của chúng tôi 37.7%, 24.5% so với 60%, 32% trong RAPIDO và 26% (MRF) trong PRODIGE 23. Điều này khá hợp lý khi RAPIDO nhận bệnh có ít nhất một trong các yếu tố: cT4, cN2, EMVI(+), MRF(+), hạch chậu bên (+) và PRODIGE 23 chỉ tuyển bệnh nhân cT3 kèm yếu tố nguy cơ tái phát cao hoặc cT4 [7]. Đặc điểm bệnh nhân theo vị trí bướu tới bờ hậu môn tương tự với PRODIGE 23.

Hiệu quả của hóa trị đồng thời thường không xuất hiện ngay lập tức ngay sau khi kết thúc điều trị mà sẽ tăng dần cho đến khoảng 6 - 12 tuần sau điều trị. Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu của

chúng tôi được chụp MRI vùng chậu sau khi kết thúc điều trị khoảng 3 tuần và cho thấy tỉ lệ đáp ứng khá tốt dù không ghi nhận bất cứ trường hợp đạt đáp ứng hoàn toàn, tỉ lệ đạt PR là gần 70% và bệnh tiến triển là 7.5%. Trong các nghiên cứu so sánh hóa xạ trị đồng thời trước mổ với xạ trị sau mổ, tỉ lệ tái phát tại chỗ được ghi nhận từ 7 - 10% [2]. Nghiên cứu của chúng tôi có đánh giá thêm sự giảm giai đoạn theo AJCC dù đánh giá theo phương pháp này có một số nhược điểm như có thể bỏ sót những trường hợp bệnh nhân đạt đáp ứng trên cT nhưng không đủ làm thay đổi giai đoạn bệnh. Tuy nhiên với tỉ lệ giảm giai đoạn theo AJCC trên 60% ở nhóm giai đoạn III, đây cũng là một kết quả khá khả quan. Khi quan sát theo yếu tố cT, có thể thấy nhóm bệnh nhân được đánh giá cT4a trước điều trị dễ đạt đáp ứng nhất (68.2%), ngược lại nhóm cT4b có tới 71.4% chỉ đạt đáp ứng ổn định. Ngoài ra chúng tôi cũng ghi nhận ở nhóm cT2, không có trường hợp nào giảm yếu tố T sau điều trị, thậm chí có một trường hợp đánh giá ycT3 sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời. Tương tự, khi phân tích theo cN, nhóm bệnh nhân > cN1 có tỉ lệ giảm giai đoạn N đều trên 50%, ngoài ra cũng không ghi nhận trường hợp nào tăng giai đoạn cN. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng xạ trị LCRT thay cho xạ trị ngắn ngày (SCRT) và xạ trị được thực hiện trước hóa trị. Cho đến nay, chuỗi điều trị tối ưu trong điều trị tân hỗ trợ ung thư trực tràng vẫn là một câu hỏi và các nghiên cứu mới vẫn đang đi tìm câu trả lời cho điều này. Ngoài ra, mặc dù SCRT được chứng minh hiệu quả không kém hơn LCRT, LCRT vẫn được ưu tiên hơn trong những trường hợp bước trực tràng dưới lớn. Hơn nữa, phân tích 5 năm của nghiên cứu RAPIDO cho thấy tỉ lệ tái phát tại chỗ ở nhóm nghiên cứu cao hơn, có thể do việc kéo dài phác đồ hóa trị đến 9 chu kỳ FOLFOX4, tạo cơ hội cho dòng tế bào kháng hóa trị xuất hiện trở lại [8].

Phân tích này cho thấy hóa xạ trị đồng thời khá dễ dung nạp khi không có trường hợp nào ghi nhận AEs từ độ 2 trở lên. Ngoài ra chúng tôi cũng không ghi nhận trường hợp nào xuất hiện hội chứng bàn tay bàn chân (HFS), có thể do liều Capecitabine thấp hơn khi kết hợp với xạ trị.

Phân tích này có một số nhược điểm như thời gian chụp MRI sau xạ trị chưa được thống nhất và việc được thực hiện chỉ sau khoảng 3 tuần có thể sẽ bỏ sót các trường hợp có thể đạt được đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng. Hơn nữa chúng tôi có thể bỏ sót các trường hợp bệnh tiến triển ngay trong, sau khi xạ và được chuyển phẫu thuật. Tuy nhiên, chúng ta có thể mong đợi MRI và nội soi đại trực tràng sau khi kết thúc hóa trị cũng như là kết quả sau phẫu thuật của các bệnh nhân nhằm có cái nhìn chính xác hơn về hiệu quả của TNT ở dân số Việt Nam.

IV. KẾT LUẬN

Phân tích của chúng tôi cho thấy hóa xạ trị đồng thời trước mổ bằng phác đồ LCRT cho hiệu quả khả quan như những phân tích trước đó với mức độ dung nạp tốt. Cần chờ thêm kết quả từ các phân tích tiếp theo nhằm đánh giá hiệu quả của TNT so với LCRT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263.
2. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rödel C, Martus P, Hohenberger W, et al. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis.* 2003;5(5):406-15.
3. Schmoll HJ, Stein A, Van Cutsem E, Price T, Hofheinz RD, Nordlinger B, et al. Pre- and Postoperative Capecitabine Without or With Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: PETACC 6 Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD. *J Clin Oncol.* 2021;39(1):17-29.
4. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):29-42.
5. Conroy T, Etienne P-L, Rio E, Evesque L, Mesgouez-Nebout N, Vendrely V, et al. Total neoadjuvant therapy

Hiệu quả của hóa xạ trị đồng thời tiêu chuẩn trước mổ...

- with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(17_suppl):LBA3504-LBA3504.
6. Liu S, Jiang T, Xiao L, Yang S, Liu Q, Gao Y, et al. Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021;26(9):e1555-e1566.
7. Dapra V, Airoidi M, Bartolini M, Fazio R, Mondello G, Tronconi MC, et al. Total Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer Patients: Where Do We Stand? 2023;24(15):12159.
8. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, Bahadoer RR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Roodvoets AGH, 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.