

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ TIỀN PHẪU UNG THƯ TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Huỳnh Thanh Tuệ¹, Phạm Nguyên Tường²✉, Hoàng Nguyễn Hoài An², Nguyễn Minh Hành²

¹Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh

²Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Huế

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn T3, T4 chưa di căn xa.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu được tiến hành trên 37 bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn T3, T4, chưa di căn xa được xạ trị liều 45 Gy/25 phân liều kết hợp hóa chất Capecitabine 825 mg/m² da x 2 lần/ngày vào các ngày xạ trị tại Bệnh viện Trung ương Huế từ 02/2019 đến 07/2021. Tất cả bệnh nhân được đánh giá đáp ứng với điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 và độc tính theo CTCAE v5.0.

Kết quả: Tuổi trung bình là 56,6 ± 12,5, với tỷ lệ nam/nữ là 2,4/1. Triệu chứng lâm sàng hay gặp là đại tiện phân lẫn máu với 86,5%. Đa số u ở trực tràng thấp (56,8%), giai đoạn 4 (62,5%). Giai đoạn T3 chiếm 70,3%, hạch dương tính chiếm 59,5%. Tỷ lệ giai đoạn II, III lần lượt là 40,5% và 59,5%. Ung thư biểu mô tuyến là chủ yếu với 97,3%. Sau điều trị, 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 toàn bộ và đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng là 51,3% và 16,2% tương ứng. Có mối tương quan giữa giới tính, vị trí u và giai đoạn bệnh trước điều trị với đáp ứng sau hóa xạ trị. Không có bệnh nhân có độc tính độ 4. Độc tính độ 3 chỉ gặp ở 1 bệnh nhân (2,7%) với hạ Hemoglobin, còn lại là độc tính độ 1 - 2 chiếm tỷ lệ lớn.

Kết luận: Hóa xạ trị tiền phẫu là phương pháp điều trị có hiệu quả và an toàn với độc tính có thể chấp nhận được cho bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn T3, T4, chưa di căn xa.

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

ABSTRACT

EFFICACY OF PREOPERATIVE CHEMORADIATION THERAPY IN RECTAL CANCER AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Huynh Thanh Tue¹, Pham Nguyen Tuong²✉, Hoang Nguyen Hoai An², Nguyen Minh Hanh²

Objective: Evaluating the efficacy of preoperative chemoradiotherapy and relating factors in patients with T3, T4, non - distant metastatic rectal cancer.

Methods: Thirty - seven patients with T3, T4, no metastasis rectal cancer were treated with radiotherapy (45 Gy/25 fractions) and concomitant Capecitabine (825 mg/m² bid on each day of the radiotherapy period) at Hue Central Hospital between February 2019 and July 2021. All patients were evaluated for response to the treatment using RECIST 1.1 and toxicities according to CTCAE v5.0.

Results: The mean age was 56.6 ± 12.5 years; with male:female ratio of 2.4:1. The most common symptom was hematochezia (86.5%). The majority of tumors

Ngày nhận bài:

12/6/2022

Ngày chỉnh sửa:

20/7/2022

Chấp thuận đăng:

27/7/2022

Tác giả liên hệ:

Phạm Nguyên Tường

Email:

phamnguyentuongubhue@gmail.com

SĐT: 0913493432

Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng...

were stage 4 (62.5%) and were located in distal rectum (56.8%). There were 70.3% patients with T3 and 59.5% with positive node. The proportion of stage II and III were 40.5% and 59.5%, respectively. Adenocarcinoma accounted mostly for 97.3%. After neoadjuvant treatment, tumor downstaging rate were 48.6% and nodal downstaging rate were 48.6%. Overall clinical response and complete clinical response rates were achieved by 51.3% and 16.2% of the patients, respectively. There was a correlation of overall response rate after treatment with sex, location and stage of tumor. No patient had grade 4 toxicity. Grade 3 toxicity occurred in only one patient (2.7%) with anemia, the remaining were grade 1 and 2 toxicities which took dominate rate.

Conclusion: Preoperative chemoradiotherapy in T3, T4, no metastasis rectal cancer is an effective and safe treatment with an acceptable toxicity profile.

Key word: Rectal cancer, preoperative chemoradiotherapy.

I. 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 điều trị [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 các yếu tố liên quan trên bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn T3, T4 chưa di căn xa.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Gồm 37 bệnh nhân ung thư trực tràng thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh đến khám và điều trị tại Khoa Xạ trị, Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Huế từ 02/2019 đến 07/2021.

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 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 < 30 ml/phút), nhiễm trùng nặng chưa kiểm soát được và phụ nữ có thai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

Các bước tiến hành: 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/phân liều x 25 phân 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

Bệnh viện Trung ương Huế

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). Độc tính cấp được đánh giá theo NCI CTCAE 5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Xử lý số liệu: Trên phần mềm SPSS 23.0

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 37 trường hợp thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn bệnh, với độ tuổi trung bình là $56,62 \pm 12,5$ (từ 24 đến 84), tỷ lệ nam/nữ là 2,4/1. Trong đó có 11 trường hợp (29,7%) đã được phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo trên u trước điều trị.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm	n (37)	%
Tuổi	$56,62 \pm 12,5$ (24 - 84)	
Giới		
Nam	26	70,3
Nữ	11	29,7
Triệu chứng cơ năng		
Đại tiện phân lẫn máu	32	86,5
Đại tiện phân nhầy mũi	14	37,8
Đau bụng vùng hạ vị	14	37,8
Mót rặn	24	64,9
Đại tiện khó	17	45,9
Sụt cân	10	27
Bán tắc ruột	9	24,3

Đặc điểm	n (37)	%
Tắc ruột	2	5,4
Vị trí khối u so với rìa hậu môn		
≤ 5 cm	21	56,8
$> 5 - 10$ cm	14	37,8
> 10 cm	2	5,4
Mô bệnh học		
Ung thư biểu mô tuyến	36	97,3
Ung thư biểu mô tuyến nhầy	1	2,7
Huyết sắc tố		
≥ 12 g/dl	19	51,4
$10 - < 12$ g/dl	15	40,5
$8 - < 10$ g/dl	3	8,1
CEA		
≤ 5 ng/ml	19	51,4
> 5 ng/ml	18	48,6
Giai đoạn bệnh theo TNM		
T3	26	70,3
T4	11	29,7
N0	15	40,5
N+	22	59,5
Giai đoạn II	15	40,5
Giai đoạn III	22	59,5

3.2. Đánh giá đáp ứng

Bảng 2: Giai đoạn khối u qua thăm khám trực tràng trước và sau điều trị

Giai đoạn u theo phân loại Y.Mason	Trước điều trị		Sau điều trị	
	n	%	n	%
Không sờ thấy u	0	0	4	12,5
Giai đoạn 1	0	0	2	6,3
Giai đoạn 2	0	0	11	34,4
Giai đoạn 3	12	37,5	14	43,8
Giai đoạn 4	20	62,5	1	3,1
Tổng	32	100	32	100
p	$< 0,001$			

Sau điều trị, giai đoạn 4 giảm từ 62,5% xuống 3,1% ($p < 0,001$).

Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng...

Bảng 3: Giai đoạn khối u trên hình ảnh CLVT tiểu khung trước và sau điều trị

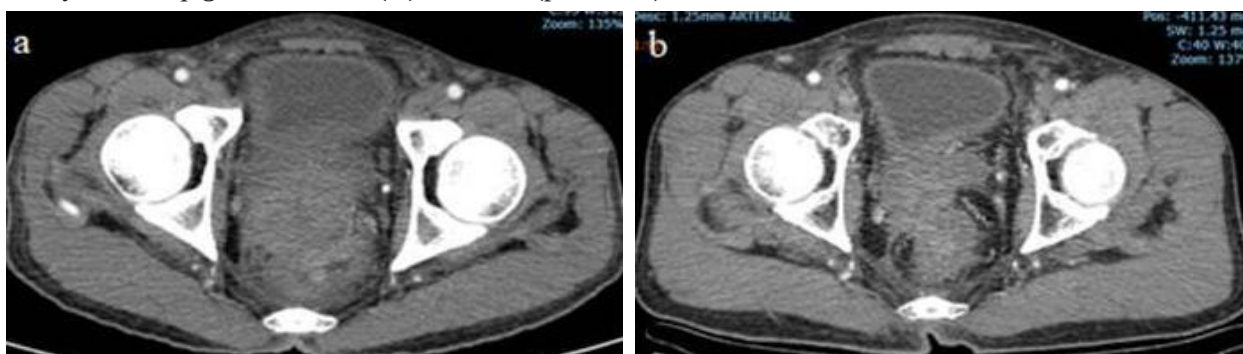
Giai đoạn u	ycT0	ycT1	ycT2	ycT3	ycT4
cT3	4	0	6	16	0
cT4	2	0	0	6	3
Tổng	6	0	6	22	3
p	< 0,001				

Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn u (T) là 48,6%(p < 0,001).

Bảng 4: Giai đoạn hạch trên hình ảnh CLVT tiểu khung trước và sau điều trị

Giai đoạn hạch	ycN0	ycN1a	ycN1b	ycN2a	ycN2b
cN0	14	1	0	0	0
cN1a	1	1	0	0	0
cN1b	5	1	2	1	0
cN2a	6	1	2	0	0
cN2b	1	0	1	0	0
Tổng	27	4	5	1	0
p	< 0,001				

Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn hạch (N) là 48,6% (p < 0,001).



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.

Bảng 5: Đáp ứng chung sau điều trị

Đáp ứng	n	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	6	16,2
Đáp ứng một phần	13	35,1
Bệnh ổn định	13	35,1
Bệnh tiến triển	5	13,5
Tổng	37	100

Bệnh viện Trung ương Huế

Bảng 6: Mối liên quan giữa đáp ứng sau điều trị với một số yếu tố

Một số yếu tố liên quan		Đáp ứng	Không đáp ứng	Tổng số	p (X2)
Nhóm tuổi	< 50	3	6	9	0,214
	≥ 50	16	12	28	
Giới	Nam	10	16	26	0,016
	Nữ	9	2	11	
Vị trí u	≤ 5 cm	15	8	23	0,031
	> 5 cm	4	10	14	
Nồng độ Hemoglobin	Bình thường	9	10	19	0,618
	Thiếu máu	10	8	18	
Nồng độ CEA trước điều trị	≤ 5 ng/ml	12	7	19	0,14
	> 5 ng/ml	7	11	18	
Tổng		19	18	37	
GD bệnh trước điều trị (Y. Mason)	3	10	2	12	0,033
	4	9	11	20	
Tổng		19	13	32	

3.3. Độc tính do hóa xạ trị

Bảng 7: Độc tính trong quá trình điều trị

Độc tính	n (%)		
	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Huyết học			
Hemoglobin	18 (48,6)	7 (18,9)	1 (2,7)
Bạch cầu	10 (27)	3 (8,1)	0
Bạch cầu trung tính	5 (13,5)	2 (5,4)	0
Tiểu cầu	1 (2,7)	1 (2,7)	0
Ngoài huyết học			
AST/ALT	4 (10,8)	1 (2,7)	0
Buồn nôn	7 (18,9)	0	0
Tiêu chảy	3 (8,1)	0	0
Hội chứng bàn tay bàn chân	1 (2,7)	0	0
Viêm niêm mạc ống hậu môn - trực tràng	10 (27)	1 (2,7)	0
Đau vùng hậu môn - trực tràng	16 (43,2)	1 (2,7)	0
Viêm da	5 (13,5)	2 (5,4)	0

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $56,6 \pm 12,5$ (từ 24 đến 84 tuổi), với tỷ lệ nam/nữ là 2,4/1. Triệu chứng lâm sàng hay gặp là đại tiện phân lẫn máu (86,5%). Đây là triệu chứng báo hiệu quan trọng giúp sàng lọc phát hiện sớm UTTT và giúp thầy thuốc định hướng trong chẩn đoán bệnh. Tỷ lệ bệnh nhân vào viện khi có bán tắc ruột và tắc ruột là 24,3% và 5,4% tương ứng, các bệnh nhân này được phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo trên u trước khi điều trị. Có 48,6% bệnh nhân khi đến bệnh viện đang trong tình trạng thiếu máu, trong đó 8,1% bệnh nhân có nồng độ Hemoglobin < 10 g/dl và đã được truyền máu trước điều trị. Về vị trí khối u, ung thư trực tràng thấp hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 56,8%. Tỷ lệ u nằm ở trực tràng cao thấp nhất với 5,4%. Ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số với tỷ lệ 97,3%, chỉ có 1 bệnh nhân (2,7%) là ung thư biểu mô tuyến nhầy. Nồng độ CEA ≤ 5 ng/ml trước điều trị chiếm đa số với tỷ lệ 51,4%. Về giai đoạn, khối u ở giai đoạn T3 có tỷ lệ là 70,3% và T4 là 29,7%. Tỷ lệ hạch dương tính là 59,5%; giai đoạn II chiếm tỷ lệ 40,5% và giai đoạn III chiếm 59,5%. Kết quả này cũng phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước [3, 6].

4.2. Kết quả điều trị

Qua thăm trực tràng, trước điều trị có 37,5% bệnh nhân ở giai đoạn 3 và 62,5% ở giai đoạn 4 (theo phân loại Y. Mason). Tính chất di động của u theo Y. Mason bao gồm: u di động so với thành trực tràng (giai đoạn 1), u di động so với tổ chức xung quanh (giai đoạn 2), u di động hạn chế (giai đoạn 3), u cố định (giai đoạn 4). Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn 4 sau điều trị giảm xuống còn 3,1%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. 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 48,6% và giảm giai đoạn hạch (N) là 48,6% ($p < 0,001$). 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 toàn bộ và đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu này lần lượt là 51,3% và 16,2%. Mặc dù tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu trước đây là 4

- 17% nhưng tỷ lệ đáp ứng toàn bộ thấp hơn 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 - 55,8 Gy), phương tiện đánh giá (MRI), và thời điểm đánh giá (2 - 3 tuần) [3, 8]. Trong nghiên cứu của Dunst J. và cs. (50,4 Gy + Capecitabine 1650 mg/m² da/ngày), tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn dựa trên kết quả CLVT thấp hơn nghiên cứu chúng tôi là 6,8%, có thể là vì tỷ lệ u ở giai đoạn cT4 cao hơn nghiên cứu (40% so với 29,7%) [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.

Có sự tương quan về đáp ứng sau điều trị với giới tính, vị trí u ≤ 5 cm và giai đoạn bệnh trước điều trị. Nhóm bệnh nhân nữ có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm bệnh nhân nam ($p = 0,016$). Điều này có thể là do nhóm bệnh nhân nam phát hiện bệnh muộn, u ở giai đoạn IV. Tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có u T3, vị trí u ≤ 5 cm so với rìa hậu môn ($p < 0,05$). Kết quả này của chúng tôi tương tự với các tác giả khác [5].

4.3. Độc tính do điều trị

Độc tính cấp do HXT với Capecitabine chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa. Không có bệnh nhân có độc tính độ 4 hoặc tử vong do điều trị. Trên hệ huyết học, độc tính chủ yếu ở độ 1 và 2: thiếu máu (67,5%), hạ bạch cầu (35,1%), hạ bạch cầu trung tính (18,9%) và hạ tiểu cầu (5,4%). Độc tính độ 3 chỉ gặp 1/37 bệnh nhân thiếu máu. Một số độc tính hay gặp khác do hóa trị với Capecitabine trong phác đồ HXT đồng thời trong nghiên cứu này chủ yếu ở độ 1 với 18,9% buồn nôn, 8,1% tiêu chảy và 2,7% bệnh nhân có hội chứng bàn tay bàn chân. Độc tính trên gan cũng ít gặp, 10,8% bệnh nhân ở độ 1 và chỉ 2,7% có độ 2.

Ba độc tính cấp do xạ trị là viêm niêm mạc ống hậu môn - trực tràng, đau vùng hậu môn - trực tràng và viêm da chủ yếu ở độ 1 với tỷ lệ lần lượt là 27%, 43,2% và 13,5%. Các nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy viêm niêm mạc ống hậu môn - trực

Bệnh viện Trung ương Huế

tràng độ 1 - 2 xảy ra ở 13 - 55% bệnh nhân và đau vùng hậu môn - trực tràng độ 1 - 2 thay đổi từ 7,5 - 48,4% [7, 9].

V. 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 48,6%. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng toàn bộ và đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 51,3% và 16,2% tương ứng. Có mối liên quan giữa giới tính, vị trí u và giai đoạn bệnh với đáp ứng sau điều trị. Mặc dù có nhiều độc tính lên hệ tạo huyết, hệ tiêu hóa và da niêm mạc nhưng chủ yếu ở độ 1 - 2, nên bệnh nhân dễ chấp nhận được. Có thể khẳng định đây là một phương pháp điều trị có hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn T3, T4, chưa di căn xa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Global Cancer Observation. 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. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1731-40.
3. De Paoli A, Chiara S, Luppi G, Friso ML, Beretta GD, Del Prete S, et al. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study. *Ann Oncol*. 2006;17:246-51.
4. Dunst J, Debus J, Rudat V, Wulf J, Budach W, Hoelscher T, et al. Neoadjuvant capecitabine combined with standard radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: mature results of a phase II trial. *Strahlenther Onkol*. 2008;184:450-6.
5. Phạm Cẩm Phương, Mai Trọng Khoa. 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*. 2013;2:84-88.
6. Huỳnh Thanh Hải, Phạm Nguyên Tường. 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*. 2019;1:396- 400.
7. Kim JC, Kim TW, Kim JH, Yu CS, Kim HC, Chang HM, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:346-53.
8. Trương Thu Hiền, Nguyễn Văn Ba, Phạm Văn Thái, Dương Thùy Linh, Trần Văn Tôn. 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*. 2021;501:4-7.
9. Nguyễn Văn Hiếu, Lê Văn Quảng, Bùi Công Toàn. Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu trong ung thư trực tràng giai đoạn xâm lấn. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*. 2018;60:3-6.