

## ĐIỀU TRỊ ĐA MÔ THỨC UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN PHỔI NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP

Phạm Hữu Huân<sup>1\*</sup>, Nguyễn Thị Thoại An<sup>1</sup>,  
Đoàn Văn Lâm<sup>1</sup>, Đặng Huy Quốc Thắng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT:

Phổi là cơ quan di căn phổ biến thứ hai của ung thư đại trực tràng (CRC) sau gan. Ung thư trực tràng có liên quan đến tỷ lệ di căn phổi cao hơn so với ung thư đại tràng. Tại châu Á, tỷ lệ mắc ung thư trực tràng khoảng 50%, cao hơn so với các nước phương Tây (gần 30%). Tuy nhiên, chưa có sự thống nhất về hướng dẫn điều trị đối với tình huống này. Nhân một trường hợp ung thư trực tràng giữa di căn phổi đơn độc được phối hợp điều trị đa mô thức (MDT), chúng tôi muốn nhìn nhận lại vai trò và hiệu quả lâm sàng liệu pháp đa mô thức đối với di căn phổi từ CRC. Qua đây giúp thực hành lâm sàng và khuyến khích các bác sĩ tiến hành nhiều thử nghiệm lâm sàng hơn trong điều trị di căn phổi từ CRC.

**Từ khóa:** Ung thư đại trực tràng, di căn phổi, liệu pháp đa mô thức.

## MULTIDISCIPLINARY TREATMENT OF COLORECTAL CANCER WITH LUNG METASTASES: A CASE REPORT

### ABSTRACT:

The lungs are the second most common site of metastasis for colorectal cancer (CRC) after the liver. Rectal cancer is associated with a higher incidence of lung metastases compared to colon cancer. In Asia, the proportion of rectal cancer cases is around 50%, higher than that in Western countries (nearly 30%). However, there is no available consensus or guideline focusing on CRC with lung metastases. On a case of multidisciplinary therapy (MDT) for CRC with lung metastases, we would like to look at the role and effect of MDT for lung metastases in CRC. This consensus might improve clinical practice of CRC with lung metastases and will encourage oncologists to conduct more clinical trials to obtain high-level evidences about managing lung metastases.

**Keywords:** Colorectal cancer, lung metastases, multidisciplinary therapy.

---

<sup>1</sup>Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

\*Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hữu Huân

Email: phamhuuandr@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện khoa học: 11/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

## 1. TỔNG QUAN VÀ DỊCH TỄ HỌC DI CĂN PHỔI TỪ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Xuất độ mắc ung thư đại trực tràng (CRC) tiếp tục tăng hằng năm. Theo Globocan 2020, tỷ lệ mắc và tử vong của CRC đứng thứ ba trong số tất cả các bệnh ung thư. Gần đây, việc mở rộng chỉ định chụp CT ngực làm gia tăng số lượng bệnh nhân CRC được chẩn đoán di căn phổi. Một hồi cứu cho thấy tỷ lệ di căn phổi chiếm 32,9% trong tổng số các trường hợp CRC có di căn (mCRC) và 24,5% bệnh nhân mCRC phát hiện vị trí di căn đầu tiên là ở phổi. Hiện nay, phổi là vị trí di căn thường gặp thứ hai của CRC sau gan do bệnh nhân ung thư trực tràng dễ bị di căn phổi [1].

So với các di căn xa khác, di căn phổi có tốc độ phát triển chậm hơn và có tiên lượng tốt hơn [2]. Tuy nhiên, vẫn chưa có hướng dẫn tin cậy nào đối với loại bệnh lý này. Nhiều chuyên gia từ các Hiệp hội ung thư, phẫu thuật lồng ngực, phẫu thuật đại trực tràng đang thảo luận tích cực nhằm đưa ra những khuyến cáo xác đáng nhất.

Di căn phổi được phân loại thành di căn đồng thời và không đồng thời dựa trên thời điểm phát hiện bướu nguyên phát và tổn thương di căn phổi. Theo đó di căn phổi đồng thời được định nghĩa là những tổn thương di căn ở phổi phát hiện trong thời gian chẩn đoán bướu nguyên phát của CRC; ngược lại những tổn thương được tìm thấy sau thời gian phát hiện bướu nguyên phát là di căn không đồng thời.

Di căn phổi cũng được phân loại là di căn đầu tiên và di căn không phải đầu tiên dựa theo trình tự cơ quan di căn nào được phát hiện trước. Di căn phổi đầu tiên được xác định khi phổi là nơi di căn xa đầu tiên, bất kể có kèm theo những di căn xa khác hay không. Khái niệm này cũng bao gồm tất cả các di căn phổi đồng thời và di căn phổi không đồng thời (di căn phổi xuất hiện trong quá trình điều trị tân bổ trợ trước hoặc sau phẫu thuật cắt bướu nguyên phát) và chiếm 74,4% tổng

số trường hợp di căn phổi [3]. Đây cũng là nội dung chính trong bài viết này. Ngược lại, những di căn phổi không phải đầu tiên được phát hiện trong quá trình điều trị các di căn xa khác đều là di căn không đồng thời.

Di căn phổi cũng được phân loại thành di căn phổi đơn độc và di căn phổi không đơn độc tùy thuộc vào việc có kèm theo di căn ngoài phổi hay không.

Trong số những bệnh nhân di căn phổi đầu tiên, 37,7÷44,5% là di căn phổi đơn độc, trong đó chỉ 21,1÷32,5% có thể phẫu thuật triệt để tổn thương di căn phổi [3]. Với những bệnh nhân di căn phổi đơn độc không thể phẫu thuật triệt để, cũng không thấy lựa chọn nào rõ ràng đem lại kết cục khả quan từ các phác đồ điều trị toàn thân. Mặc dù các phương pháp phá hủy bướu tại chỗ cũng có thể áp dụng được. Bên cạnh đó là vấn đề lựa chọn điều trị đối với bướu nguyên phát đại trực tràng cũng còn chưa rõ. Trong số những bệnh nhân di căn phổi không đơn độc, 38,6÷55,5% có kèm di căn gan [3], hầu hết các trường hợp này không thể phẫu thuật triệt để hết tất cả các tổn thương di căn. Trong tình huống này các phương pháp điều trị tại chỗ đối với bướu nguyên phát hay di căn gan có mang lại lợi ích sống còn hay không vẫn còn bỏ ngỏ.

## 2. CHẨN ĐOÁN TỔN THƯƠNG DI CĂN PHỔI TỪ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

### 2.1. Hình ảnh học

Trừ những trường hợp ung thư biểu mô di căn đường bạch huyết hay xâm lấn màng phổi, bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn phổi thường không có triệu chứng lâm sàng ở phổi. Do đó, nên chụp CT ngực có độ phân giải cao. Các phương pháp khác như Xquang hay MRI không được khuyến cáo. Đặc biệt CTScan ngực có cản quang được sử dụng hiệu quả để chẩn đoán di căn hạch trung thất, rốn phổi.

## 2.2. Yếu tố nguy cơ ung thư phổi chẩn đoán di căn phổi bao gồm

Tuổi trên 70, tổn thương đa nốt 2 phổi, các nốt không đều, dày dính, tràn dịch màng phổi, ung thư trực tràng (đặc biệt ung thư trực tràng 1/3 giữa và dưới), ung thư xâm lấn (mạch máu quanh trực tràng), giai đoạn N2 - 3, xâm lấn mạch bạch huyết, nồng độ CEA cao, có đột biến KRAS và có di căn gan hay di căn khác ngoài phổi [1].

## 2.3. Ung thư di căn mạch bạch huyết

Dấu hiệu ung thư di căn bạch huyết là tổn thương không đều và dày lên của mạch máu ngoại vi hay bó bạch mạch phế quản, vách gian tiểu thùy, thay đổi hình thái tiểu thùy hay biến dạng góc tiểu thùy và phì đại hạch rốn phổi. Các dấu hiệu khác bao gồm xuất hiện nốt ở phổi, dày dính và tràn dịch màng phổi.

## 2.4. Chẩn đoán phân biệt

Di căn phổi từ CRC cần phân biệt với các tổn thương ung thư phổi nguyên phát và các bệnh lành tính bao gồm các nốt lành tính không đặc hiệu, viêm nhiễm và rối loạn miễn dịch.

## 2.5. Chẩn đoán mô bệnh học

Về mặt mô học, di căn phổi từ CRC thường biểu hiện là những tế bào ung thư biểu mô tuyến có độ biệt hóa vừa hoặc cao, với lòng tuyến tương đối lớn và các tế bào biểu mô tuyến cao. Trong khi ung thư biểu mô tuyến nguyên phát ở phổi hầu hết biểu hiện kiểu tăng trưởng dạng nang với lòng tuyến tương đối nhỏ. Các tế bào biểu mô thường xuất hiện dưới dạng tế bào giống móng guốc. Ung thư biểu mô tuyến tại chỗ cho thấy sự phát triển tế bào ung thư bên trong phế nang. Đối với ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng di căn và các loại ung thư biểu mô tuyến đặc biệt như ung thư biểu mô tuyến nhầy, ung thư biểu mô tế bào vòm nhẵn và ung thư biểu mô tuyến nguyên phát kém biệt hóa ở phổi, rất khó để phân biệt chúng

bằng hình thái học, khi đó nên sử dụng hóa mô miễn dịch và dựa trên diễn tiến lâm sàng để chẩn đoán. Di căn phổi từ CRC thường dương tính với CK20, CDX-2 và SATB2, trong khi ung thư biểu mô tuyến nguyên phát ở phổi thường dương tính với CK7, TTF-1 và napsin A. Các bướu tân sinh khác cũng nên được phân biệt như: U thần kinh nội tiết, u phế bào, ung thư biểu mô túi tuyến, u biểu mô cơ.

Bên cạnh đó, nên xét nghiệm thường quy các đột biến gen KRAS, NRAS, và BRAF, cũng như tình trạng bất ổn định vi vệ tinh (MSI) hoặc chức năng của protein sửa chữa bắt cặp sai (MMR). Do đột biến KRAS có liên quan đến di căn phổi nên tần suất có đột biến KRAS ở bệnh nhân di căn phổi thường rất cao [4]. Ngoài ra, nhuộm hóa mô miễn dịch với thụ thể HER2 nên được thực hiện thường quy.

Bệnh nhân di căn phổi biểu lộ mức phân tử khác với bướu nguyên phát; do đó, phân tích di truyền với di căn phổi nên được tiến hành để có thể hỗ trợ tốt hơn cho bác sĩ điều trị. Những bệnh nhân không thể lấy được mẫu mô từ tổn thương di căn, sinh thiết lỏng được thực hiện để phân tích các gen và dấu hiệu phân tử có liên quan. Tuy nhiên, phương pháp này chưa được chứng minh bằng các nghiên cứu lâm sàng đủ lớn và việc giải thích kết quả vẫn còn tranh cãi.

## 3. HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ ĐA MÔ THỨC DI CĂN PHỔI Ở CRC

Nhìn chung, đối với những bệnh nhân di căn phổi có thể chữa khỏi, mục tiêu điều trị là đạt được trạng thái không bệnh (NED) và giảm nguy cơ tái phát, còn đối với những trường hợp không thể chữa khỏi ngay cả sau khi hóa trị, mục tiêu là kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng cuộc sống. Nguyên tắc chung điều trị di căn phổi là điều trị toàn diện được tiến hành sau hội chẩn liên chuyên khoa. Số lượng, vị trí, kích thước, kiểu gen của di căn phổi, vị trí bướu nguyên phát

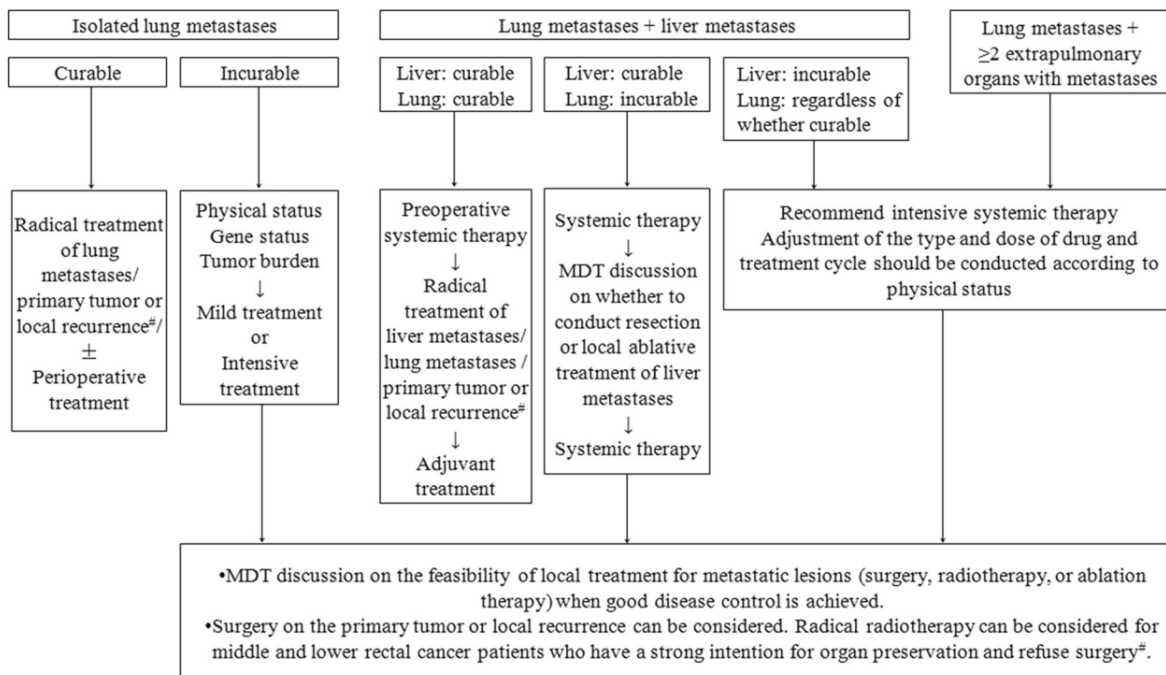
và di căn ngoài phổi ảnh hưởng đến tiên lượng và kế hoạch điều trị.

Các phương pháp điều trị bao gồm liệu pháp toàn thân, điều trị triệt để tại chỗ (Ví dụ: Phẫu thuật đặt R0, xạ trị định vị lập thể, hủy bướu), và điều trị triệu chứng. Hội chẩn liên chuyên khoa nên kết hợp các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân với nguồn lực y tế để xác định mục tiêu điều trị, từ đó lập kế hoạch điều trị phù hợp.

Đầu tiên, nên xác định xem liệu các tổn thương di căn và bướu nguyên phát có khả năng điều trị triệt để hay không. Thông thường, liệu pháp toàn thân được sử dụng đầu tiên nhằm xác định đáp ứng điều trị và biểu hiện sinh học của bướu trước khi điều trị triệt để ở những bệnh nhân có thể đạt được NED về mặt kỹ thuật. Đối với những bệnh nhân không thể đạt được NED, việc điều trị bằng phương pháp hủy bướu tại chỗ nên được thảo luận qua hội chẩn liên chuyên khoa khi đạt được kiểm soát bệnh toàn thân tối ưu (Sơ đồ 1). Trong

quá trình điều trị, cần theo dõi diễn biến sinh học của bướu, đáp ứng điều trị và di căn ngoài phổi để điều chỉnh kịp thời.

Mặc dù di căn phổi phát triển chậm và thường không phải là yếu tố chính ảnh hưởng đến sống còn và tiên lượng bệnh, các nhà lâm sàng cần cảnh giác với khả năng mắc ung thư biểu mô mạch bạch huyết. Loại di căn trong phổi này có tiên lượng rất kém, và điều trị tại chỗ thường không được khuyến cáo trong trường hợp này. Liệu pháp toàn thân là điều trị chính và các loại thuốc được sử dụng phải được lựa chọn dựa trên bệnh sử, tình trạng thể chất của bệnh nhân, tình trạng di truyền để chọn phác đồ hiệu quả nhất. Ngoài ra, nếu trường hợp khẩn cấp như chảy máu, thủng và tắc nghẽn hoặc tổn thương tái phát tại chỗ xảy ra trong quá trình chẩn đoán và điều trị thì phải ưu tiên giải quyết các biến chứng này (Ví dụ: Phẫu thuật cắt bướu, đặt stent, hoặc làm hậu môn nhân tạo).



Sơ đồ 1: Nguyên tắc điều trị di căn phổi

## **4. ĐIỀU TRỊ DI CĂN PHỔI ĐỒNG THỜI**

### **4.1. Điều trị di căn phổi đơn độc có khả năng phẫu thuật**

Khoảng 9,4÷12,2% bệnh nhân có di căn phổi có thể điều trị triệt để tại chỗ [3], gồm phẫu thuật đạt R0, xạ trị và hủy bướu. Mặc dù không có nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên, phẫu thuật vẫn được coi là phương pháp điều trị tại chỗ với lợi ích rõ ràng nhất. Hầu hết các nghiên cứu hồi cứu đều cho thấy rằng phẫu thuật tốt hơn hóa trị đơn thuần.

Sau phẫu thuật cắt bỏ các tổn thương di căn phổi, tỷ lệ sống 5 năm là 35÷70% và sau 10 năm là 20÷30%, nhưng tỷ lệ sống 5 năm đối với bệnh nhân hóa trị đơn thuần chỉ khoảng 20% [5]. Vì vậy, nên tiến hành phẫu thuật triệt để trên những bệnh nhân còn có thể cắt được bướu. Liệu pháp xạ trị và hủy bướu có thể được coi là biện pháp thay thế cho những bệnh nhân không thể phẫu thuật do vị trí bướu, chức năng phổi còn lại, bệnh lý đi kèm hoặc mong muốn của bệnh nhân.

### **4.2. Nguyên tắc phẫu thuật**

Nhìn chung lựa chọn đầu tiên với di căn phổi là cắt dưới thủy phổi như cắt phổi hình chêm và cắt phân thủy. Tuy nhiên, một số ít các trường hợp, cắt thủy phổi có thể được thực hiện nếu bướu nằm gần rốn phổi hoặc khi bướu lớn gây chảy máu trong mô. Bệnh nhân phải cắt thủy có tiên lượng tương đối xấu ngay cả khi phẫu thuật đạt R0. Bệnh nhân có các yếu tố sau có tiên lượng xấu: Di căn nhiều nốt phổi, di căn hạch rốn phổi hoặc hạch trung thất, CEA tăng cao trước phẫu thuật, tổn thương di căn lớn, thời gian không bệnh ngăn (DFI), lớn tuổi, bướu nguyên phát ở giai đoạn tiến triển, bướu nguyên phát ở trực tràng và phẫu thuật không đạt R0 (Bảng 1).

Khi không phát hiện hạch rốn phổi/trung thất nghi ngờ di căn trước phẫu thuật, việc nạo hạch thường quy là không cần thiết. Nếu nghi ngờ di căn hạch nên cân nhắc sinh thiết hoặc nạo hạch để chẩn đoán và tiên lượng bệnh.

### **4.3. Điều trị chu phẫu**

Đối với di căn phổi có thể mổ được, mục tiêu điều trị nhằm tăng tỷ lệ phẫu thuật đạt R0 và giảm nguy cơ tái phát sau mổ. Hóa trị tiền phẫu cũng có thể hỗ trợ xác định biểu hiện sinh học bướu. Tuy nhiên, hiện tại chưa có đủ dữ liệu thực nghiệm lâm sàng về hiệu quả sống còn của các phác đồ tân bổ trợ trước mổ với CRC di căn phổi.

Đối với ung thư trực tràng cũng chưa có nghiên cứu nào về điều trị chu phẫu trong di căn phổi đồng thời được thực hiện. Các khuyến cáo đều ủng hộ việc hóa trị tiền phẫu cho cả bướu nguyên phát và di căn phổi; xạ trị tiền phẫu được tiến hành cho bướu T3-4 hoặc N+ ở những bệnh nhân ung thư trực tràng 1/3 giữa và dưới. Đối với bệnh nhân ung thư trực tràng không được điều trị tân bổ trợ trước mổ, nên được hóa trị liệu kết hợp dựa trên oxaliplatin ± xạ trị trong thời gian 6 tháng sau mổ theo kết quả từ nghiên cứu IDEA (chỉ liên quan đến ung thư đại tràng) và nghiên cứu SCOT (cả ung thư đại tràng và ung thư trực tràng). Phác đồ điều trị cụ thể nên được thảo luận bởi nhóm điều trị đa mô thức (Bảng 2).

Các phương pháp điều trị tại chỗ không phẫu thuật có thể được xem xét đối với di căn phổi có thể cắt bỏ trên những bệnh nhân không đủ điều kiện hay từ chối phẫu thuật. Bao gồm liệu pháp xạ trị định vị thân (SBRT) và hủy bướu tại chỗ (RFA, MWA...). Tương tự như nguyên tắc phẫu thuật, tình trạng bướu nguyên phát phải được đánh giá kỹ trước khi thực hiện SBRT, và chỉ nên tiến hành khi đã kiểm soát tốt bướu nguyên phát cũng như tình trạng toàn thân. Nguyên tắc của liệu pháp toàn thân cũng tương tự như điều trị chu phẫu. Đối với di căn phổi đơn độc, việc hủy bướu bằng sóng cao tần nên được xem xét đầu tiên nếu bướu nằm ở ngoại vi. Khi tổn thương nằm sâu trong nhu mô phổi việc kết hợp xạ trị với hủy bướu bằng sóng cao tần là cần thiết. Nếu bướu nằm sát rốn phổi hay các mạch máu lớn thì xạ trị là phù hợp nhất. Trong trường hợp di căn đa ổ ở phổi, cần thiết kết hợp nhiều phương pháp dựa trên ý kiến của nhóm điều trị đa mô thức.

#### 4.4. Điều trị nốt di căn đơn độc phổi có thể mổ

Hiện tại, không có khái niệm rõ ràng về “di căn phổi có thể mổ được”. Ở hầu hết bệnh nhân có di căn phổi không thể mổ, nguyên nhân là do di căn phổi đa ổ và xâm lấn rộng. Tuy nhiên, ở một số ít bệnh nhân, nguyên nhân là do bướu ở vị trí khó,

gần mạch máu lớn hay các cấu trúc quan trọng hoặc kích thước bướu lớn. Những bệnh nhân này có thể có cơ hội được phẫu thuật đạt R0 sau khi trải qua các liệu pháp điều trị tích cực khác nhằm chuyển giai đoạn bệnh. Một nghiên cứu cỡ mẫu nhỏ cho thấy tỷ lệ chuyển giai đoạn của di căn phổi là 5,7÷7,1% [6] (Bảng 3).

*Bảng 1: Các yếu tố tiên lượng sau phẫu thuật cắt bỏ ung thư đại trực tràng di căn phổi*

| Các yếu tố tiên lượng xấu             | Đặc điểm                                                |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Di căn đa ổ                           | Tiên lượng xấu nếu > 1 tổn thương, di căn 2 phổi        |
| Di căn hạch trung thất/rốn phổi       | Tiên lượng xấu khi có di căn hạch                       |
| Nồng độ CEA trước mổ tăng cao         | Tiên lượng xấu nếu > 5 ng/ml                            |
| Bướu kích thước lớn                   | Bướu càng lớn, tiên lượng càng xấu                      |
| Thời gian sống không bệnh ngắn (DFI)  | Tiên lượng xấu nếu DFI < 24 tháng                       |
| Lớn tuổi                              | Tiên lượng xấu nếu > 70 tuổi                            |
| Bướu nguyên phát giai đoạn tiến triển | Bướu xâm lấn rộng cho tiên lượng xấu                    |
| Bướu nguyên phát ở trực tràng         | Ung thư trực tràng tiên lượng xấu hơn ung thư đại tràng |
| Diện cắt R1, R2                       | Diện cắt dương cho tiên lượng xấu                       |
| Cắt thùy                              | Cắt thùy tiên lượng kém hơn cắt hình chêm hay phân thùy |

*Bảng 2: Chiến lược điều trị bệnh nhân di căn phổi đầu tiên có thể mổ được*

| Tình trạng lâm sàng                           | Kế hoạch điều trị                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ung thư trực tràng giữa và thấp: T3-4 hoặc N+ | 1. Hóa trị tiền phẫu/xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng, phẫu thuật bướu nguyên phát/di căn phổi, hóa trị bổ trợ.<br>2. Hóa trị tiền phẫu/xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng, phẫu thuật bướu nguyên phát, hóa trị, phẫu thuật di căn phổi, hóa trị bổ trợ. |
| Ung thư trực tràng giữa và thấp: T1-2N0       | 1. Hóa trị tiền phẫu, phẫu thuật bướu nguyên phát, phẫu thuật di căn phổi, hóa trị bổ trợ.<br>2. Phẫu thuật bướu nguyên phát, hóa trị, phẫu thuật di căn phổi, hóa trị bổ trợ.                                                                                |
| Ung thư trực tràng cao và đại tràng: T1-4N0-2 | 3. Phẫu thuật bướu nguyên phát, phẫu thuật di căn phổi, hóa trị bổ trợ.                                                                                                                                                                                       |

*Bảng 3: Tiếp cận di căn phổi có khả năng phẫu thuật*

| Tình trạng lâm sàng                                   | Điều trị                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bệnh nhân di căn phổi đầu tiên có khả năng phẫu thuật | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Điều trị chuyển giai đoạn, phẫu thuật bướu nguyên phát, phẫu thuật di căn phổi, hóa trị bổ trợ.</li> <li>2. Phẫu thuật bướu nguyên phát, điều trị chuyển giai đoạn, phẫu thuật di căn phổi, hóa trị hỗ trợ.</li> </ol> |

Cần hội chẩn liên chuyên khoa để xác định khả năng phẫu thuật.

Nếu điều trị chuyển giai đoạn thành công và đạt diện cắt R0 thì sau mổ nên sử dụng tiếp phác đồ trước mổ.

*Bảng 4: Điều trị di căn phổi với chỉ di căn gan kèm theo*

| Tình huống lâm sàng |                | Điều trị                                                                                                                     |
|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Di căn phổi         | Di căn gan     |                                                                                                                              |
| Có thể khỏi         | Có thể khỏi    | Điều trị triệt để bướu nguyên phát, di căn phổi và di căn gan. Hóa trị chu phẫu trong 6 tháng trước và sau điều trị tại chỗ. |
| Có thể khỏi         | Không thể khỏi | Điều trị toàn thân.                                                                                                          |
| Không thể khỏi      | Có thể khỏi    | Điều trị triệt để có chọn lọc tại chỗ với di căn gan dựa trên hiệu quả điều trị toàn thân.                                   |
| Không thể khỏi      | Không thể khỏi | Điều trị toàn thân.                                                                                                          |

#### 4.5. Điều trị di căn phổi phổi đơn độc không thể mổ

Điều trị giảm nhẹ nên được tiến hành trên bệnh nhân di căn phổi không thể mổ. Bao gồm cả điều trị toàn thân và giảm nhẹ tại chỗ. Mục tiêu điều trị và độc tính của thuốc cần được cân nhắc cẩn thận. Có thể xem xét hóa trị kết hợp hoặc đơn trị liệu ± liệu pháp nhắm trúng đích. Theo dõi tích cực có thể được xem xét đối với trường hợp không có triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân di căn phổi đơn độc, đặc biệt là bệnh nhân có di căn nhỏ (tổn thương < 1 cm) và tiên lượng tốt. Regorafenib có thể là lựa chọn sau khi thất bại với điều trị bước một và bước hai [7]. Vì một số bệnh nhân di căn phổi có thời gian sống khá dài, khi đó tình trạng gen của các tổn thương di căn có thể biến đổi sau khi trải qua nhiều liệu trình hóa trị với nhiều tác

nhân sinh hóa, làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Do vậy, nên sinh thiết lại các tổn thương trong phổi hoặc sinh thiết lỏng khi bệnh tiến triển để xác định đầy đủ về biểu hiện gen trong bướu.

#### 4.6. Điều trị di căn phổi kèm tổn thương di căn khác ngoài phổi

Di căn phổi có tiên lượng tốt nhất trong các loại di căn [2]. Do đó, khi di căn phổi đi kèm với di căn xa ở bất kỳ vị trí nào khác, những di căn xa khác thường là nguyên nhân chính ảnh hưởng việc điều trị, trừ khi gánh nặng di căn phổi lớn và có triệu chứng lâm sàng. Thường gặp là di căn gan được trình bày ở bảng dưới (Bảng 4).

Điều trị di căn ở các vị trí khác nên tham khảo các phương pháp điều trị được phác thảo cho di căn gan. Ngay cả tổn thương di căn có hoặc không thể mổ được, nếu có thể chuyển thành giai đoạn

mô được bằng các liệu pháp khác thì nên xếp vào nhóm điều trị tương xứng.

Nếu có  $\geq 2$  vị trí di căn khác ngoài di căn phổi thì tình trạng này không còn được coi là di căn phổi nữa. Khi đó liệu pháp giảm nhẹ toàn thân là phương pháp điều trị chính. Cần hội chẩn liên chuyên khoa xem có nên sử dụng phương pháp điều trị tại chỗ dựa trên hiệu quả của thuốc và hoạt tính sinh học của bướu hay không (Bảng 5). Đánh giá khả năng phẫu thuật loại bỏ các tổn thương di căn đa cơ quan (bao gồm cả di căn phổi), lựa chọn thời điểm phẫu thuật và phác đồ toàn diện cần có đồng thuận của nhóm điều trị MDT.

Đối với bướu nguyên phát đại trực tràng và di căn đa cơ quan, phương pháp tiếp cận được liệt kê trong Bảng 6.

Hiện nay, người ta tin rằng hóa trị liệu kết hợp với thuốc đích không thể chuyển từ giai đoạn không thể phẫu thuật thành giai đoạn có thể phẫu thuật đối với di căn đa cơ quan (bao gồm cả di căn phổi). Tuy nhiên, một vài bệnh nhân đặc biệt nhạy cảm với hóa trị hoặc hóa trị liệu kết hợp thuốc đích có thể trải qua quá trình chuyển đổi thành công.

#### 4.7. Điều trị các trường hợp đặc biệt ung thư trực tràng di căn phổi đồng thời

Đối với ung thư trực tràng giữa hoặc thấp xâm lấn tại chỗ (T3-4 hoặc N+) đã được điều trị với liệu pháp tân bổ trợ, đặc biệt là tân bổ trợ toàn phần (TNT), có thể đạt được kiểm soát lâu dài tốt

đối với bướu nguyên phát, với đáp ứng hoàn toàn (pCR) là 25÷30%. Mặc dù thiếu dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng mẫu lớn về hiệu quả phác đồ xạ trị tân bổ trợ cho ung thư trực tràng giữa và dưới, phẫu thuật ung thư trực tràng giữa và dưới có thể ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống (biến chứng sau mổ hay chăm sóc HMNT). Vì vậy, ung thư trực tràng giữa và dưới có thể phẫu thuật và đồng thời di căn phổi thì mục tiêu điều trị là NED. Vì vậy, trước phẫu thuật, liệu pháp toàn thân và xạ trị tân bổ trợ cho khối bướu nguyên phát được tiến hành trước khi phẫu thuật bướu nguyên phát và tổn thương di căn. Việc này cần thông qua hội chẩn liên chuyên khoa. Nếu bệnh nhân mong muốn bảo tồn chức năng hậu môn hay từ chối phẫu thuật, phẫu thuật triệt để các tổn thương di căn có thể được tiến hành sau khi điều trị bằng TNT và phải theo dõi chặt chẽ diễn tiến bướu nguyên phát.

#### 5. ĐIỀU TRỊ DI CĂN PHỔI ĐẦU TIÊN KHÔNG ĐỒNG THỜI

Di căn phổi đầu tiên không đồng thời chủ yếu bao gồm di căn xuất hiện trong quá trình điều trị tân bổ trợ hay sau khi cắt bướu nguyên phát. Trong tình huống tái phát tại chỗ xảy ra sau cắt bướu nguyên phát, mà có thể cắt được thì tái phát nên được coi là bệnh nguyên phát. Và việc điều trị cần dựa trên diễn tiến của tổn thương di căn phổi đồng thời. Nếu tái phát tại chỗ không thể cắt được thì nên được coi là một tổn thương di căn không thể mổ được và điều trị được tiến hành theo hướng dẫn trong sơ đồ 1.

*Bảng 5: Chiến lược điều trị di căn phổi có từ 2 vị trí di căn ngoài phổi trở lên*

| Tình huống lâm sàng |                   | Chiến lược điều trị                                                                     |
|---------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Di căn phổi         | Di căn ngoài phổi |                                                                                         |
| Có thể khỏi         | Có thể khỏi       | Liệu pháp toàn thân chủ đạo, cân nhắc phẫu thuật tổn thương di căn nếu có thể cắt được. |
| Có thể khỏi         | Không thể khỏi    | Điều trị toàn thân                                                                      |
| Không thể khỏi      | Có thể khỏi       | Điều trị toàn thân                                                                      |
| Không thể khỏi      | Không thể khỏi    | Điều trị toàn thân                                                                      |

*Bảng 6: Phương pháp đánh giá ung thư đại trực tràng và di căn nhiều nơi*

| Khối bướu        | Phương pháp đánh giá                                                                       |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bướu nguyên phát | 1. Nội soi đại tràng và sinh thiết bướu (gồm xét nghiệm phân tử bướu, RAS/BRAF, MSI, HER2) |
|                  | 2. Enhanced CT of the entire abdomen                                                       |
| Di căn phổi      | 1. CT scan ngực phân giải cao                                                              |
|                  | 2. CT scan ngực cản quang nếu có hạch                                                      |
|                  | 3. Đánh giá chức năng hô hấp                                                               |
| Di căn gan       | MRI bụng có cản từ                                                                         |
| Di căn khác      | 1. MRI cản từ vùng chậu                                                                    |
|                  | 2. Xạ hình xương                                                                           |
|                  | 3. PET-CT                                                                                  |

Nguyên tắc điều trị tương tự như di căn phổi đồng thời. Đối với các trường hợp di căn phổi đơn độc có thể cắt được, nếu bệnh nhân đủ tiêu chuẩn, phẫu thuật nên được thực hiện trước tiên. Vì liệu pháp chu phẫu có thể có lợi hơn so với phẫu thuật đơn thuần nên hóa trị hỗ trợ sau mổ nên được thực hiện dựa trên phác đồ điều trị ung thư đại trực tràng xâm lấn tại chỗ với Oxaliplatin là nền tảng. Nếu phác đồ hóa trị tân bổ trợ ban đầu có irinotecan tỏ ra đáp ứng tốt thì có thể sử dụng lại phác đồ này sau mổ. Thời gian hóa trị chu phẫu thường không quá 6 tháng [8].

#### **Theo dõi:**

Cần theo dõi định kỳ đối với tổn thương di căn phổi sau khi các phương pháp điều trị hủy bướu tại chỗ đạt đáp ứng hoàn toàn. Nên chụp CTScan ngực cản quang mỗi 6 tháng trong 3 năm đầu và sau mỗi năm 1 lần trong 5 năm [9].

## **6. CA LÂM SÀNG**

Bệnh nhân: Nguyễn. V. Q, sinh năm 1964, địa chỉ Quảng Bình, nghề nghiệp: Nông dân, nhập viện tháng 7/2023.

Bệnh sử:

- Cách nhập viện 03 tháng, bệnh nhân thỉnh

thoảng tiêu phân lẫn máu, mức độ ngày càng tăng dần. Bệnh nhân đi khám: Ung thư trực tràng di căn phổi. BN được chuyển BV Ung bướu.

Tiền căn:

- Phẫu thuật bướu giáp lành tính 2012.

Khám lâm sàng:

- Tổng trạng trung bình, CN: 64 kg, CC: 167 cm, BMI: 22.9.

- TR: Cách bờ hậu môn # 6 cm, sờ chạm cứng dưới bướu, chắc, di động kém.

Các cơ quan khác trong giới hạn bình thường

Cận lâm sàng:

- CEA 19.9: 4,32 (bình thường).

- SCC: 1; cyfra 21.1: 1,51; NSE: 19,4; Pro-GRP: 39,22.

- Nội soi đại trực tràng: Bướu chồi sùi cách bờ hậu môn # 6 cm, gây bán hẹp lòng trực tràng.

- GPB: Carcinom tuyến biệt hóa vừa.

- MRI: K trực tràng giữa T4N2Mx.

- Xquang: Nốt mờ 1/2 trên phổi phải.

- CT-Scan ngực: Theo dõi di căn thùy trên phổi phải # 2 cm.

Hình CT Scan



- PET CT: Ung thư trực tràng giữa+ tổn thương phổi nghi di căn.

Chẩn đoán: K trực tràng 1/3 giữa di căn phổi.

Hội chẩn liên chuyên khoa (Tumor board) hướng xử trí:

- Hóa xạ tiền phẫu ung thư trực tràng.
- Phẫu thuật cắt nốt di căn phổi trong thời gian chờ phẫu thuật bướu trực tràng (sau xạ 6 tuần).
- Phẫu thuật ung thư trực tràng.
- Hóa trị hỗ trợ phác đồ dựa trên Oxaliplatin.

Cụ thể:

+ Hóa xạ tiền phẫu liều 45Gy + capecitabine 850 mg/m<sup>2</sup> da/uống 2 lần/ngày, mỗi tuần uống 5 ngày×5 tuần.

+ Phẫu thuật cắt thùy trên phổi phải kèm nạo hạch trung thất, cắt lạnh: Carcinom tuyến không phân định nguyên phát hay thứ phát (08/11/2023).

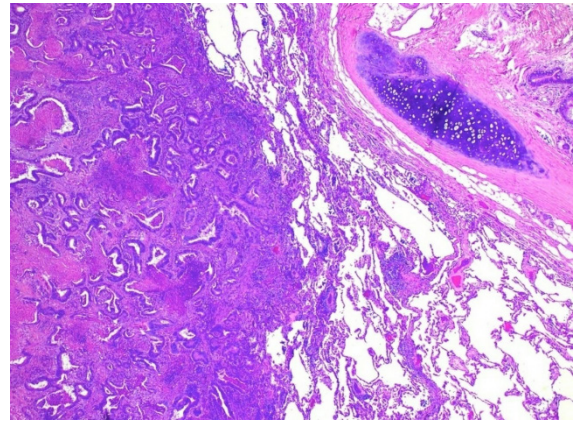
HMMD: CK7, TTF1, NAPSIN-A(-).

CK20, CDX2, CEA (+).

Phù hợp carcinom tuyến (có thành phần tiết nhầy) của trực tràng, G2, di căn phổi.

Phẫu thuật nội soi cắt trước thấp + HMNT hồi tràng (15/12/2023).

GPB: P(T): Carcinom tuyến, G2, xâm nhiễm thanh mạc.



P(N): (+) 1/8 hạch.

Phẫu thuật đóng HMNT hồi tràng (11/01/2024).

Chẩn đoán sau mổ: K trực tràng giữa T4N1M1 (phổi) đã hóa xạ, phẫu.

Hóa trị hỗ trợ phác đồ Cape Ox.

## 7. BÀN LUẬN

Bệnh nhân ung thư trực tràng với chỉ tổn thương di căn phổi đơn độc, đã được chẩn đoán dựa trên PET CT, có thể điều trị phẫu thuật triệt để với tổn thương nguyên phát và thứ phát qua hội chẩn liên chuyên khoa. Theo Sơ đồ 1, lựa chọn điều trị hóa xạ tiền phẫu ung thư trực tràng. Sau đó được phẫu thuật cắt tổn thương di căn phổi trong thời gian chờ phẫu thuật đối với bướu nguyên phát.

Do tổn thương phổi nằm gần rốn phổi, không thể cắt bướu hình chêm, lựa chọn cắt thùy phổi. Trong phẫu thuật có sinh thiết bằng kim và gửi cắt lạnh, kết quả ác tính nhưng không xác định nguyên phát hay thứ phát, nên được cắt thùy kèm nạo hạch trung thất. Theo hội phẫu thuật lồng ngực châu Âu, nạo hạch trung thất thường quy tuy không mang lại lợi ích sống còn, nhưng giúp xếp giai đoạn sau mổ, do đó trên bệnh nhân này

vẫn được thực hiện. Sau mổ, kết quả HMMD đã xác định là tổn thương di căn phổi.

Sau cắt tổn thương di căn phổi, việc phẫu thuật với tổn thương nguyên phát trực tràng được thực hiện theo đúng kế hoạch để loại bỏ bướu nguyên phát (Sơ đồ 1).

Mặc dù dữ liệu chung không thấy có lợi ích sống còn hơn ở những BN hóa trị hỗ trợ sau mổ đối với tổn thương di căn phổi từ ung thư trực tràng. Tuy nhiên, về lý thuyết việc điều trị chu phẫu kết hợp phẫu thuật có cải thiện sống còn cũng như giảm tỷ lệ tử vong, nhất là ở những bệnh nhân có tổn thương di căn gan, phổi có thể mổ được. BN này được điều trị hóa xạ tiền phẫu với capecitabine, đánh giá đáp ứng nên tiếp tục được hóa trị hỗ trợ với phác đồ kết hợp Capecitabin và Oxaliplatin là nền tảng (Sơ đồ 1).

## 8. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Mặc dù còn thiếu các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đối chứng; với di căn phổi đồng thời từ ung thư đại trực tràng, phẫu thuật được xem là phương pháp điều trị hiệu quả, bên cạnh những phương pháp điều trị hỗ trợ khác khi đã kiểm soát tốt bướu nguyên phát. Việc lập kế hoạch điều trị cụ thể cần thống nhất bởi nhóm điều trị đa mô thức qua hội chẩn liên chuyên khoa nhằm cá thể hóa từng trường hợp, mang lại lợi ích tối ưu cho bệnh nhân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010; 59: 1383-8.
- [2]. Prasanna T, Craft PS, Chua YJ, Karapetis CS, Gibbs P, Wong R, Tie J, Roder D, Price TJ, Padbury R, et al. The outcome of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) based on site of metastases (mets) and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern. *J Clin Oncol*. 2017; 35: abstr 3560.
- [3]. Wang Z, Wang X, Yuan J, Zhang X, Zhou J, Lu M, Liu D, Li J, Shen L. Survival benefit of palliative local treatments and efficacy of different pharmacotherapies in colorectal cancer with lung metastasis: results from a large retrospective study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018; 17: e233-55.
- [4]. Moorcraft SY, Ladas G, Bowcock A, Chau I. Management of resectable colorectal lung metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2016; 33: 285-96.
- [5]. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1065-75.
- [6]. Nozawa H, Ishihara S, Kawai K, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Yasuda K, Sasaki K, et al. Characterization of conversion chemotherapy for secondary surgical resection in colorectal cancer patients with lung metastases. *Oncology*. 2017; 92: 135-41.

- [7]. Martinelli E, Sforza V, Cardone C, Capasso A, Nappi A, Martini G, Napolitano S, Rachiglio AM, Normanno N, Cappabianca S, et al. Clinical outcome and molecular characterisation of chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with long-term efficacy of regorafenib treatment. ESMO Open. 2017; 2: e000177.
- [8]. Hawkes EA, Ladas G, Cunningham D, Nicholson AG, Wassilew K, Barbachano Y, Ratnayake G, Rao S, Chau I. Peri-operative chemotherapy in the management of resectable colorectal cancer pulmonary metastases. BMC Cancer. 2012; 12: 326.
- [9]. Hospital Authority of National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China, Chinese Society of Oncology. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer. Chin J Surg. 2018; 56:241-58 (In Chinese).