

Ý NGHĨA TIỀN LƯỢNG CỦA DIỆN CẮT VÒNG QUANH SAU PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRỰC TRÀNG

Đặng Hồng Quân*, Nguyễn Văn Luân, Nguyễn Văn Tuấn, Mai Văn Đợi, Lê Thanh Vũ, Võ Thị Hậu, Phạm Văn Năng

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: dhquan@ctump.edu.vn

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tình trạng diện cắt vòng quanh (DCVQ) là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất trong ung thư trực tràng (UTTT). Cho đến nay mới chỉ có một nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ về DCVQ trong ung thư trực tràng ở Việt Nam được báo cáo bởi cùng các tác giả. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định mối liên quan giữa tình trạng DCVQ sau phẫu thuật nội soi điều trị UTTT với tái phát, di căn và thời gian sống thêm sau phẫu thuật. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tất cả bệnh nhân UTTT được điều trị phẫu thuật triệt căn theo nguyên tắc cắt toàn bộ mạc treo trực tràng tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Số liệu được thu thập theo phương pháp tiền cứu. **Kết quả:** Có 68 bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật nội soi. Thời gian theo dõi sau mổ trung bình là $20,9 \pm 9,2$ tháng. Tỷ lệ DCVQ (+) là 30,9%. Tỷ lệ tái phát tại chỗ là 8,8%. Tỷ lệ di căn xa là 14,7%. Tỷ lệ tái phát ở nhóm có DCVQ (+) là 23,8%, ở nhóm có DCVQ (-) là 2,1% ($p=0,003$). Tỷ lệ di căn xa ở nhóm có DCVQ (+) là 38,1%, ở nhóm có DCVQ (-) là 4,2% ($p<0,001$). Phân tích Kaplan–Meier cho thấy thời gian sống thêm không bệnh cải thiện có ý nghĩa ($37,3 \pm 1,1$ tháng, 95%CI: (35,1–39,5) so với $27,3 \pm 2,8$ tháng, 95%CI: (21,9–32,8) ở nhóm có DCVQ (-) so với nhóm DCVQ (+) (log-rank, $p<0,001$). **Kết luận:** Tình trạng DCVQ là một yếu tố tiên lượng quan trọng đối với tái phát, di căn cũng như thời gian sống thêm không bệnh sau phẫu thuật.

Từ khóa: ung thư trực tràng, phẫu thuật nội soi, diện cắt vòng quanh, yếu tố tiên lượng

ABSTRACT

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE CIRCUMFERENTIAL RESECTION MARGIN FOLLOWING LAPAROSCOPIC SURGERY FOR TREATMENT OF RECTAL CANCER

Dang Hong Quan, Nguyen Van Luan, Nguyen Van Tuan, Mai Van Doi, Le Thanh Vu, Vo Thi Hau, Pham Van Nang

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Circumferential resection margin (CRM) status is one of the strongest predictors in rectal cancer. Till now, only one pilot study about CRM in rectal cancer in Vietnam was reported by the same authors. **Objectives:** Identifying the relationship between CRM status following laparoscopic surgery for treatment of rectal cancer and local recurrence, distant metastasis as well as survival of patients with rectal cancer. **Materials and methods:** In this prospective study, patients with rectal cancer who underwent laparoscopic surgery according to the principles of total mesorectal excision (TME) were extracted at Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital. **Results:** All data and CRM of 68 patients were collected. Average postoperative follow-up was 20.9 ± 9.2 months. CRM involvement in 30.9%. Local recurrence occurred in 8.8%. Distant metastasis occurred in 14.7% of patients with rectal carcinoma. Local recurrence rate of patients with positive circumferential resection margin was 23.8%, whereas it was 2.1% in those with negative circumferential resection margin ($p=0.003$). Distant recurrence was observed in 38.1% of patients with positive circumferential resection margin; conversely, it was 4.2% in those with negative circumferential resection margin ($p<0.001$). Kaplan - Meier survival analysis showed significant improvements in median survival (37.3 ± 1.1 mo, 95%CI: (35.1–39.5) mo vs 27.3 ± 2.8 mo, 95%CI: (21.9–32.8) mo) for circumferential resection margin-negative patients over circumferential

resection margin-positive patients (log-rank, $p < 0.001$). **Conclusions:** The circumferential resection margin status is an important predictor of local and distant recurrence as well as survival of patients with rectal cancer.

Keywords: rectal cancer, laparoscopic surgery, circumferential resection margin, prognostic factor

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là bệnh phổ biến, tỷ lệ mắc bệnh và tử vong tương đối cao. Tại Việt Nam, theo thống kê của tổ chức Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (GLOBOCAN) năm 2018, tần suất ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ 4 ở nam và đứng hàng thứ 2 ở nữ [2]. Trước đây, việc áp dụng phương pháp cắt đoạn trực tràng đơn thuần khá phổ biến. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát tại chỗ sau 5 năm khá cao khoảng 15 - 45%, tỷ lệ sống còn sau 5 năm chỉ khoảng 27-42% [4]. Phẫu thuật để đạt được diện cắt không còn tế bào ác tính là điều rất quan trọng về mặt ung bướu học trong điều trị ung thư trực tràng.

Diện cắt vòng quanh (DVCQ) được mô tả lần đầu bởi Philip Quirke và cộng sự năm 1986 [8]. Tình trạng DCVQ được định nghĩa là khoảng cách ngắn nhất đo từ diện cắt tới khối u do sự xâm lấn trực tiếp hoặc sự xâm lấn mạch máu, xâm lấn thần kinh hoặc từ hạch di căn. Tỷ lệ DCVQ dương tính có sự khác biệt lớn trong báo cáo của các tác giả do bị ảnh hưởng bởi chất lượng phẫu thuật hoặc do đặc điểm của khối u. Vai trò của DCVQ trong tiên lượng tái phát, di căn và thời gian sống thêm đã được khẳng định trong nhiều nghiên cứu [5], [10].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định tình trạng DCVQ sau phẫu thuật UTĐT, tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng DCVQ và xác định vai trò tiên lượng của DCVQ đối với vấn đề tái phát tại chỗ, di căn xa, thời gian sống thêm sau phẫu thuật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu: là nghiên cứu mô tả cắt ngang một loạt ca bệnh, lấy số liệu tiền cứu.

Đối tượng nghiên cứu: tất cả bệnh nhân ung thư trực tràng được điều trị phẫu thuật triệt căn theo nguyên tắc CTBMTTT tại Khoa Ngoại Tổng hợp, Bệnh viện Trường ĐHYD Cần Thơ từ tháng 07/2017 đến tháng 12/2020.

❖ Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Chẩn đoán trước và sau mổ là ung thư biểu mô tuyến trực tràng
- Phương pháp phẫu thuật là: cắt trước nội soi, cắt trước thấp nội soi, cắt trước cực thấp nội soi và cắt trực tràng ngã bụng-tàng sinh môn (PT Miles) nội soi.
- Bệnh phẩm mổ còn giữ nguyên khối sau phẫu thuật.
- Bệnh nhân tuân thủ lịch tái khám.
- Bệnh nhân đồng ý mổ nội soi.

❖ Phương pháp phẫu thuật:

Trong tất cả các trường hợp, kỹ thuật phẫu tích tiếp cận từ bên trong được áp dụng, bó mạch mạc treo tràng dưới được thắt tận gốc và kèm theo nạo vét hạch, tùy thuộc vào vị trí và mức độ xâm lấn của khối u, tình trạng cơ thắt và tình trạng của bệnh nhân để lựa chọn các phương pháp như cắt trước, cắt trước thấp, cắt trước cực thấp hoặc phẫu thuật Miles. Mặt cắt dưới trực tràng cách khối u ít nhất 2cm.

❖ Xử lý bệnh phẩm

Bệnh phẩm ung thư trực tràng được đánh giá bởi các nhà giải phẫu bệnh có kinh nghiệm theo kỹ thuật được mô tả bởi Philip Quirke và cộng sự. Trong nghiên cứu này,

diện cắt vòng quanh dương tính khi khoảng cách ngắn nhất giữa u và diện cắt $\leq 1\text{mm}$. Ngay khi kết thúc cuộc mổ, bệnh phẩm được giữ nguyên vẹn mang đến Khoa Giải phẫu bệnh. Cố định bệnh phẩm với Neutral buffer formalin 10% ít nhất 48h.

Tiến hành cắt lát mỏng 5mm, nguyên khối trên và dưới khối u ít nhất 2 cm. Ghi nhận ít nhất 3 lát cắt có sự xâm nhiễm của khối u hoặc hạch di căn gần nhất tới DCVQ, đo đặc trên đại thể. Sau đó tiến hành lấy mẫu mô kích thước khoảng 10 x 15 mm, xử lý mô thường qui, đúc khuôn sáp. Mẫu mô sau khi được đúc khuôn sáp sẽ được cắt ra thành từng lát mỏng dán lên lam, nhuộm H.E, đo trên kính hiển vi, ghi nhận khoảng cách ngắn nhất từ u đến DCVQ bằng số nguyên dương, đơn vị tính: millimet.

❖ Theo dõi bệnh sau phẫu thuật

Theo dõi bệnh tính từ ngày phẫu thuật. Chúng tôi ghi nhận các thống số sau: tỷ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng, di căn xa, thời gian sống thêm không bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ. Bệnh nhân được tái khám tại phòng khám ngoại hoặc phòng khám ung bướu, Bệnh viện Trường ĐHYD Cần Thơ theo lịch hẹn. Tất cả các số liệu đều được ghi nhận theo mẫu bệnh án đã lập sẵn.

❖ Phân tích thống kê

Thời gian sống thêm toàn bộ được tính từ thời điểm phẫu thuật cho đến khi BN tử vong do bất kỳ nguyên nhân gì. Thời gian sống không bệnh được tính từ lúc phẫu thuật cho đến khi BN xuất hiện tái phát và/hoặc di căn hoặc tử vong do ung thư trực tràng. Khảo sát thời gian sống còn bằng phương pháp Kaplan – Meier. Dùng phép kiểm Log-rank để phân tích thời gian sống còn giữa 2 nhóm DCVQ (+) và DCVQ (-).

Tỷ lệ tái phát, di căn xa và mối liên quan giữa hai yếu tố này với tình trạng DCVQ. $p < 0.05$ được xem là có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 07/2017 đến tháng 12/2020 có 68 trường hợp ung thư trực tràng được phẫu thuật triệt căn và có tái khám tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

❖ Đặc điểm tuổi và giới của bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi trung bình của bệnh nhân là $61,37 \pm 11,08$. Nhỏ nhất là 25 tuổi, cao nhất là 84 tuổi. Nhóm tuổi từ 51-70 chiếm tỷ lệ nhiều nhất: 47 BN (69,1%).

Bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 52,9% và nữ chiếm tỷ lệ 47,1%.

❖ Tình trạng diện cắt vòng quanh

Bảng 1. Mức độ xâm lấn ra diện cắt vòng quanh của ung thư

Mức độ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
DCVQ (+) ($\leq 1\text{mm}$)	21	30,9
DCVQ (-) ($> 1\text{mm}$)	47	69,1
Tổng cộng	68	100

Nhận xét: tỷ lệ DCVQ (+) là 30,9%

❖ Liên quan giữa DCVQ và đặc điểm lâm sàng, bệnh học BN ung thư trực tràng

Bảng 2. So sánh mối tương quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, bệnh học với tình trạng diện cắt vòng quanh

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 68)	DCVQ		p
		DCVQ (+) (n = 21)	DCVQ (-) (n = 47)	
Tuổi ≥ 50	59	16	43	0,085

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 68)	DCVQ		p
		DCVQ (+) (n = 21)	DCVQ (-) (n = 47)	
< 50	09	05	04	
Giới				
Nam	36	10	26	0,557
Nữ	32	11	21	
Vị trí khối u				
1/3 trên	13	03	10	0,438
1/3 giữa	24	06	28	
1/3 dưới	31	12	19	
Kích thước u				
≤ 5cm	55	17	38	0,992
> 5cm	13	04	09	
Phương pháp phẫu thuật				
Bảo tồn cơ thắt	58	17	41	0,499
Phẫu thuật Miles	10	04	06	
Độ biệt hóa				
Rõ	03	0	03	0,009
Vừa	59	16	43	
Kém	06	05	01	
Xâm lấn T				
T1	01	0	01	< 0.001
T2	08	0	08	
T3	46	11	35	
T4a	13	10	03	
Di căn hạch				
N0	41	07	34	0,01
N1	12	06	06	
N2	15	08	07	
Chất lượng bệnh phẩm				
Tốt	35	05	30	< 0,001
Trung bình	28	11	17	
Kém	05	05	0	

Nhận xét: qua bảng trên DCVQ (+) có liên quan đến các yếu tố: độ biệt hóa, mức độ xâm lấn T, di căn hạch và chất lượng bệnh phẩm phẫu thuật ($p < 0,05$).

❖ Tái phát tại chỗ - di căn

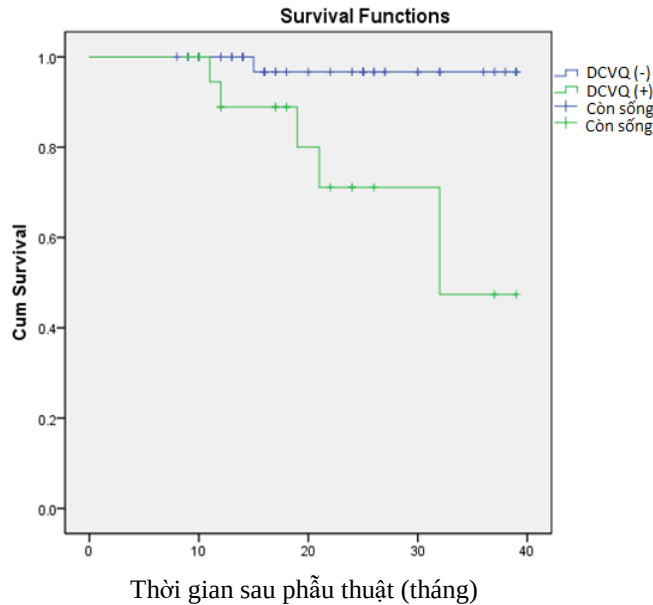
Thời gian theo dõi trung bình sau phẫu thuật là $20,9 \pm 9,2$ tháng, ngắn nhất là 8 tháng và lâu nhất là 39 tháng. Tỷ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng ở các bệnh nhân ung thư trực tràng là 8,8% (06/68 BN). Tỷ lệ di căn xa là 14,7% (10/68 BN).

Tỷ lệ tái phát ở nhóm có DCVQ (+) là 23,8% (05/21 BN) so với nhóm có DCVQ (-) 2,1% (01/47 BN) ($p = 0,003$). Tỷ lệ di căn xa ở nhóm có DCVQ (+) là 38,1% (08/21 BN) so với nhóm có DCVQ (-) là 4,2% (02/47 BN), ($p < 0,001$).

❖ Sống còn sau phẫu thuật

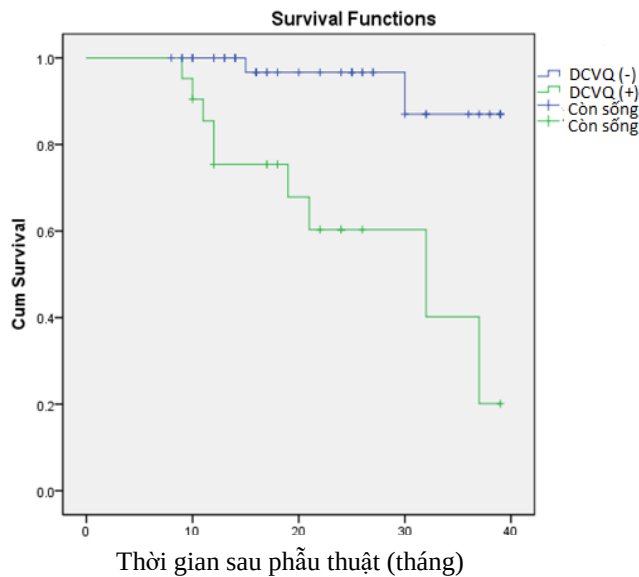
Phân tích sống còn theo Kaplan – Meier cho thấy, tỷ lệ sống thêm toàn bộ thời điểm 3 năm là 47,4% ở nhóm bệnh nhân có DCVQ (+), so với 96,7% ở nhóm DCVQ (-) (log-rank test, $p = 0,004$). Tỷ lệ sống thêm không bệnh thời điểm 3 năm là 20,1% ở nhóm

bệnh nhân có DCVQ (+), so với 87% ở nhóm DCVQ (-) (log-rank test, $p < 0,001$). Đường cong sống còn tích lũy được mô tả trong hình 3.1 và hình 3.2.



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm DCVQ (+) và DCVQ (-) theo phân tích Kaplan – Meier (Log-rank test)

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm có DCVQ (+) sẽ thấp hơn so với nhóm có DCVQ (-)



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm không bệnh giữa 2 nhóm DCVQ (+) và DCVQ (-) theo phân tích Kaplan – Meier (Log-rank test)

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm không bệnh ở nhóm có DCVQ (+) sẽ thấp hơn so với nhóm có DCVQ (-)

IV. BÀN LUẬN

Tuổi là một yếu tố nguy cơ của ung thư trực tràng. Tần suất của bệnh gia tăng sau 50 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, lứa tuổi mắc bệnh ung thư trực tràng nhiều nhất là 51-70 tuổi (69,1%). Tuổi trung bình là 61,37; bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 25, lớn tuổi nhất là 84.

Trong 68 bệnh nhân, số bệnh nhân nam nhiều hơn số bệnh nhân nữ với tỷ lệ lần lượt là 52,9% và 47,1%. Tỷ lệ nam/nữ = 1,12. Tỷ lệ này cũng tương tự một số tác giả trong và ngoài nước.

Diện cắt vòng quanh dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi là 30,9%. So với nghiên cứu của các tác giả khác tỷ lệ DCVQ (+) dao động từ 5-41% [10]. Chúng tôi tìm hiểu mối liên quan giữa các yếu tố bệnh học của ung thư trực tràng và diện cắt vòng quanh. Thông qua các phép kiểm định, bước đầu chúng tôi rút ra được một số mối liên quan như sau: U xâm lấn càng sâu trên thành trực tràng thì khả năng DCVQ (+) càng cao, có di căn hạch và độ biệt hóa kém cũng làm tăng tỷ lệ DCVQ (+). Ngoài ra một trong những yếu tố quan trọng làm tăng tỷ lệ DCVQ (+) là chất lượng bệnh phẩm phẫu thuật hay còn gọi là mặt phẳng phẫu thuật. Chúng tôi ghi nhận với mặt phẳng phẫu thuật kém thì DCVQ (+) sẽ gia tăng.

Qua theo dõi 68 bệnh nhân với thời gian theo dõi trung bình là $20,9 \pm 9,2$ tháng, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ tái phát tại chỗ tại vùng là 8,8%. Tỷ lệ di căn xa là 14,7% các trường hợp. Qua phân tích mối liên quan giữa tỷ lệ tái phát và di căn xa với tình trạng DCVQ chúng tôi nhận thấy: tỷ lệ tái phát và di căn xa ở các bệnh nhân có DCVQ (-) lần lượt là 2,1% và 4,2% so với tỷ lệ lần lượt là 23,8% và 38,1% ở các bệnh nhân có DCVQ (+), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Nghiên cứu của Wibe và cộng sự (2002), từ năm 1993 đến 1999, có tất cả 686 bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật điều trị triệt để theo nguyên tắc cắt toàn bộ mạc treo trực tràng có ghi nhận tình trạng DCVQ. Với thời gian theo dõi trung bình là 29 tháng (14-60 tháng). Tác giả ghi nhận tỷ lệ tái phát tại chỗ chung là 7% (46/686 BN): tỷ lệ 22% tái phát ở nhóm có DCVQ (+) và 5% ở nhóm có DCVQ (-). 40% bệnh nhân có di căn xa ở nhóm DCVQ (+), so với 12% ở nhóm DCVQ (-). Tác giả kết luận rằng tình trạng DCVQ có ý nghĩa tiên lượng quan trọng đến tỷ lệ tái phát tại chỗ, di căn xa và tỷ lệ sống sót. Thông tin về DCVQ rất quan trọng trong việc lựa chọn bệnh nhân để điều trị bổ trợ sau phẫu thuật [10]. Nghiên cứu của Nagtegaal và cộng sự (2002), từ năm 1996 đến năm 1999 với thời gian theo dõi trung bình là 35 tháng trên 656 bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật theo nguyên CTBMTTT. Tỷ lệ tái phát được chẩn đoán ở 59 BN (9,0%). Khoảng cách từ u tới DCVQ $\leq 2\text{mm}$ có tỷ lệ tái phát 16% so với 5,8% ở các bệnh nhân có khoảng cách u tới DCVQ lớn hơn ($p < 0,001$). Xác định chính xác DCVQ trong ung thư trực tràng rất quan trọng để xác định nguy cơ tái phát tại chỗ, mà sau đó có thể được ngăn chặn bằng liệu pháp bổ sung [7].

Thời gian sống thêm dài hay ngắn phụ thuộc vào giai đoạn bệnh ở thời điểm phẫu thuật, đặc điểm mô học của khối u, mức độ triệt căn của phẫu thuật và các biện pháp điều trị bổ trợ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tìm hiểu vai trò của DCVQ đối với vấn đề tiên lượng về thời gian sống thêm của bệnh nhân. Kết quả phân tích Kaplan - Meier của nghiên cứu cho thấy: đối với nhóm có DCVQ (+) thì thời gian sống thêm toàn bộ trung bình sau mổ $30,9 \pm 2,8$ tháng (25,4 - 36,6) với khoảng tin cậy 95% và tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau mổ dự đoán sau 36 tháng là 47,4%; đối với nhóm có DCVQ (-) thì thời gian sống thêm toàn bộ trung bình sau mổ $38,2 \pm 0,8$ tháng (36,6-39,7) với khoảng tin cậy 95% và tỷ lệ

sống thêm toàn bộ dự đoán sau 36 tháng là 96,7%. Khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,004$ (log-rank test). Kết quả này của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới [1], [3], [6], [9]. Các tác giả đều kết luận rằng các BN có DCVQ (+) sẽ có thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn so với nhóm BN có DCVQ (-).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống không bệnh dự đoán trung bình $33,9 \pm 1,3$ tháng (31,2-36,5), với khoảng tin cậy 95%. Sống không bệnh dự đoán tại thời điểm 12 tháng là 92%, 24 tháng là 89,9% và 36 tháng 60,6%. Khi phân tích vai trò tiên lượng của DCVQ đối với thời gian sống thêm không bệnh, chúng tôi ghi nhận được kết quả: Nhóm có DCVQ (+), thời gian sống thêm không bệnh trung bình sau mổ $27,3 \pm 2,8$ tháng (21,9 - 32,8) với khoảng tin cậy 95%, tỷ lệ sống thêm không bệnh sau mổ 24 tháng 60,3%, sau 36 tháng 20,1%; Nhóm có DCVQ (-), thời gian sống thêm không bệnh trung bình sau mổ $37,3 \pm 1,1$ tháng (35,1-39,5) với khoảng tin cậy 95%, tỷ lệ sống thêm không bệnh sau mổ 24 tháng 96,7%, sau 36 tháng 87%. Khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Log-rank test). Từ kết quả này chúng tôi thấy rằng đối với các bệnh nhân ung thư trực tràng sau phẫu thuật có DCVQ (+) thì thời gian sống thêm không bệnh thấp hơn so với nhóm có DCVQ (-).

V. KẾT LUẬN

Tình trạng diện cắt vòng quanh là một yếu tố tiên lượng quan trọng đối với tái phát, di căn cũng như là thời gian sống thêm không bệnh sau phẫu thuật. Thông tin về diện cắt vòng quanh là điều quan trọng trong việc lựa chọn bệnh nhân điều trị hỗ trợ sau mổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Birbeck K.F., et al. (2002), "Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery", *Ann Surg*, 235(4), pp.449-57.
2. Bray F., et al. (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394-424.
3. de Haas-Kock D.F., et al. (1996), "Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer", *Br J Surg*, 83(6), 781-5.
4. Heald R.J., Ryall R.D. (1986), "Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer", *Lancet*, 1(8496), 1479-82.
5. Jayne D.G., et al. (2010), "Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer", *Br J Surg*, 97(11), 1638-45.
6. Nagtegaal I.D., et al. (2002), "Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit", *Am J Surg Pathol*, 26(3), pp.350-7.
7. Nagtegaal I.D., et al. (2002), "Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control", *J Clin Oncol*, 20(7), 1729-34.
8. Quirke P., et al. (1986), "Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision", *Lancet*, 2(8514), 996-9.
9. Wang C., et al. (2009), "Occurrence and prognostic value of circumferential resection margin involvement for patients with rectal cancer", *Int J Colorectal Dis*, 24(4), 385-90.
10. Wibe A., et al. (2002), "Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer", *Br J Surg*, 89(3), 327-34.

(Ngày nhận bài: 20/04/2021 - Ngày duyệt đăng: 28/05/2021)