

Kết quả điều trị ung thư trực tràng được xạ trị ngắn ngày trước mổ kết hợp phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ mạc treo trực tràng

The results of preoperative short-course radiation therapy combine laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer

Nguyễn Tô Hoài, Nguyễn Anh Tuấn, Triệu Triều Dương,
Nguyễn Văn Dư, Vũ Ngọc Sơn

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư trực tràng 1/3 giữa, 1/3 dưới được xạ trị ngắn ngày trước mổ kết hợp phẫu thuật nội soi cắt bỏ toàn bộ mạc treo trực tràng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu trên 70 bệnh nhân ung thư trực tràng 1/3 giữa, 1/3 dưới giai đoạn II, III được xạ trị trước mổ ngắn ngày kết hợp phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ mạc treo trực tràng, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 8/2015 đến tháng 8/2022. Ghi nhận các số liệu về đặc điểm bệnh nhân, kết quả sớm và theo dõi 5 năm sau mổ. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu 59,6 tuổi (34-80). BMI trung bình 20,5 (14,7-28,0). Tỷ lệ nam/nữ là 44/26. Tỷ lệ u 1/3 giữa là 50% và u 1/3 dưới là 50%. Đánh giá bệnh trước mổ trên MRI: Giai đoạn II là 12,9% và giai đoạn III là 87,1%. Phẫu thuật cắt trước thấp chiếm 74,3%, cắt cụt trực tràng đường bụng tăng sinh môn chiếm 25,7%. Mạc treo trực tràng được cắt bỏ hoàn toàn và gần hoàn toàn tương ứng là 63,6% và 36,4%. Diện cắt đầu xa không còn tế bào u 98,0%. Diện cắt chu vi không còn tế bào u đạt 98,5%. Sau mổ giai đoạn bệnh I, II, III tương ứng là 14,3%, 64,3% và 21,4%. Có 58 bệnh nhân theo dõi được tại thời điểm 5 năm với kết quả: Xác suất sống thêm toàn bộ là 84,5%, xác suất sống thêm không bệnh là 81,0%. Tỷ lệ tái phát 12,1%. Độc tính muộn độ 3-4 gặp 12,1%. Có 3 bệnh nhân (5,2%) xuất hiện ung thư thứ hai. **Kết luận:** Phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ mạc treo trực tràng ở bệnh nhân ung thư trực tràng 1/3 giữa, 1/3 dưới được xạ trị tiền phẫu ngắn ngày là phương pháp an toàn, hiệu quả và đảm bảo nguyên tắc ung thư học. Xác suất sống thêm toàn bộ 5 năm là 84,5%, xác suất sống thêm không bệnh là 81,0%. Tỷ lệ tái phát sau 5 năm là 12,1%. Tỷ lệ xuất hiện ung thư khác chiếm 5,2%.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi, ung thư trực tràng, xạ trị trước mổ ngắn ngày.

Summary

Objective: To evaluate the results of preoperative short-course radiation therapy combined with laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer. **Subject and method:** 70 patients stage II, III, mid and low rectal cancer were treated with short-course radiation therapy combined with laparoscopic total mesorectal excision at 108 Military Central Hospital. The patient's data were recorded: Patient's characteristics, short-term and the 5-year results. **Result:** The mean patients age was 59.6 years (34-80). The mean BMI was 20.5 (14.7-28.0). Male/female ratio was 44/26. Mid rectal cancer was 50.0% and low rectal cancer was 50.0%. Preoperative on MRI stage II, III were 12.9% and 87.1%, respectively. Low anterior resection was 74.3% and abdominoperineal resection was 25.7%. Complete and nearly

Ngày nhận bài: 12/4/2023, ngày chấp nhận đăng: 7/7/2023

Người phản hồi: Nguyễn Tô Hoài, Email: bshoai3a108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

complete mesorectum were 63.6% and 36.4%, respectively. Negative distal margin rate was 98.0%. Negative circumferential resection margin rate was 98.5%. Pathological stage I, II and III rates were 14.3%, 64.3% and 21.4%, respectively. There were 58 patients followed up at 5 years with results: Overall survival was 84.5% and disease-free survival was 81.0%. The 5-year cumulative local recurrence rate was 12.1%. Late toxicity grade 3-4 was 12.1%. Second cancers rate was 5.2%. **Conclusion:** Laparoscopic total mesorectal excision for mid and low rectal cancer with preoperative short-course radiation therapy is safety, effective. 5 years overall survival rate was 84.5% and disease-free survival was 81.0%. The 5-year cumulative local recurrence rate was 12.1%. Second cancers rate was 5.2%.

Keywords: Laparoscopic surgery, rectal cancer, short-course radiation therapy.

1. Đặt vấn đề

Kết hợp xạ trị và phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng (UTTT) đã được giới thiệu lần đầu tiên trên thế giới năm 1959 [1] với những ưu điểm như giảm tỷ lệ tái phát, cải thiện thời gian sống. Kết quả này cũng đã được chỉ ra ở nhiều nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên sau đó cũng như ở các bài báo phân tích tổng hợp. Trên thế giới đã có nhiều báo cáo về kết hợp xạ trị ngăn ngày trước mổ trong điều trị UTTT cho thấy những ưu điểm của phác đồ này như tỷ lệ độc tính sớm thấp hơn so với kết hợp hóa xạ trị. Hơn nữa, xạ trị ngăn ngày trước mổ có chi phí điều trị thấp và thuận lợi hơn cho cả cơ sở điều trị cũng như người bệnh, đặc biệt ở các cơ sở điều trị đông bệnh nhân và trong thời gian đại dịch COVID-19 vừa qua. Tuy nhiên, việc áp dụng xạ trị ngăn ngày làm tăng lo ngại về nguy cơ biểu hiện độc tính muộn trên bệnh nhân và nguy cơ xuất hiện ung thư thứ 2 [2].

Tại Việt Nam, cơ sở điều trị chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu, áp dụng xạ trị ngăn ngày trước mổ kết hợp phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ mạc treo trong điều trị ung thư trực tràng và đã có công bố những kết quả bước đầu. Để đánh giá kết quả điều trị lâu dài của phác đồ này chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị ung thư trực tràng 1/3 giữa, 1/3 dưới được xạ trị ngăn ngày trước mổ kết hợp phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ mạc treo trực tràng.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

70 bệnh nhân ung thư trực tràng 1/3 giữa, 1/3 dưới, giai đoạn II, III, được xạ trị ngăn ngày trước mổ, sau đó phẫu thuật nội soi cắt bỏ toàn bộ mạc treo trực tràng tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 8/2015 đến tháng 8/2022.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp không đối chứng.

Ghi nhận các số liệu về đặc điểm bệnh nhân, kết quả phẫu thuật và kết quả giải phẫu bệnh.

Đánh giá kết quả lâu dài tại thời điểm 5 năm: Xác suất sống thêm toàn bộ (OS), xác suất sống thêm không bệnh (DFS) được ước lượng theo phương pháp Kaplan-Meier. DFS được tính trong khoảng thời gian từ khi chẩn đoán UTTT đến một trong các thời điểm đầu tiên xuất hiện tái phát, ung thư thứ 2 hoặc chết do UTTT. Ghi nhận tái phát khi được chẩn đoán dựa trên kết quả giải phẫu bệnh phẩm sau mổ, chọc hút tế bào, hoặc dựa vào chẩn đoán hình ảnh với tổn thương tăng kích thước theo thời gian [3]. Đánh giá độc tính muộn theo tiêu chuẩn của Viện ung thư quốc gia Mỹ (CTCAE) và tỷ lệ xuất hiện ung thư thứ 2.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

(n = 70)	
Tuổi trung bình (năm)	59,6 (34-80)
BMI	20,5 (14,7-28,0)
Nam/nữ, n	44/26
Vị trí u, n (%)	
6-10cm	35 (50)
< 6cm	35 (50)
Giai đoạn bệnh trên MRI, n (%)	
II	9 (12,9)
III	61 (87,1)

Nhận xét: Vị trí u ở 1/3 giữa và 1/3 dưới đều là 50%. Giai đoạn III gặp chủ yếu chiếm 87,1%.

3.2. Kết quả phẫu thuật

Bảng 2. Kết quả phẫu thuật

Phương pháp mổ, n (%)	
Cắt trước thấp	52 (74,3)
Cắt cột trực tràng	18 (25,7)
Dẫn lưu hồi tràng bảo vệ, n (%)	28/52 (53,8)
U 1/3 giữa	16/35 (45,7)
U 1/3 dưới	12/17 (70,6)
Tai biến, n (%)	4 (5,7)
Biến chứng, n (%)	22 (33,3)

Nhận xét: Biến chứng chung gặp 33,3%.

Bảng 3. Kết quả giải phẫu bệnh

Cắt mạc treo trực tràng, n (%)	
Hoàn toàn	42 (63,6)
Gần hoàn toàn	24 (36,4)
Diện cắt chu vi có tế bào u, n (%)	1 (1,5)
Diện cắt đầu xa trung bình (mm)	24,5 ± 13,6
Diện cắt đầu xa không có tế bào u, n (%)	48 (98)
Giai đoạn bệnh, n (%)	
I	10 (14,3)
II	45 (64,3)
III	15 (21,4)

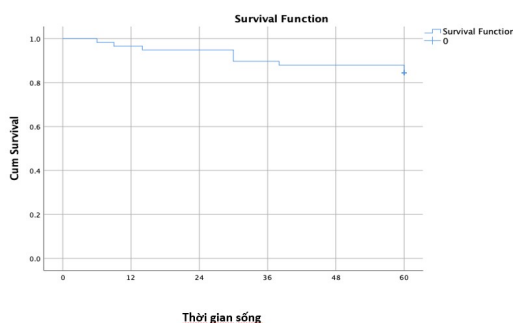
Nhận xét: Cắt mạc treo trực tràng hoàn toàn đạt 63,6%. Hầu hết bệnh nhân có kết quả diện cắt đầu xa và diện cắt chu vi không còn tế bào u. Giai đoạn bệnh sau mổ chủ yếu gặp ở giai đoạn II chiếm 64,3%.

3.3. Kết quả theo dõi sau 5 năm

Theo dõi đến năm thứ 5 nghiên cứu thất lạc 12 bệnh nhân, còn 58 bệnh nhân.

3.3.1. Thời gian sống

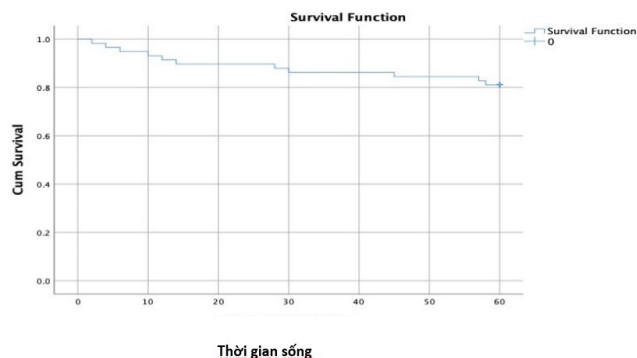
Thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 1. Xác suất sống thêm toàn bộ theo Kaplan-Meier

Nhận xét: Xác suất sống thêm toàn bộ theo Kaplan-Meier 5 năm là 84,5%.

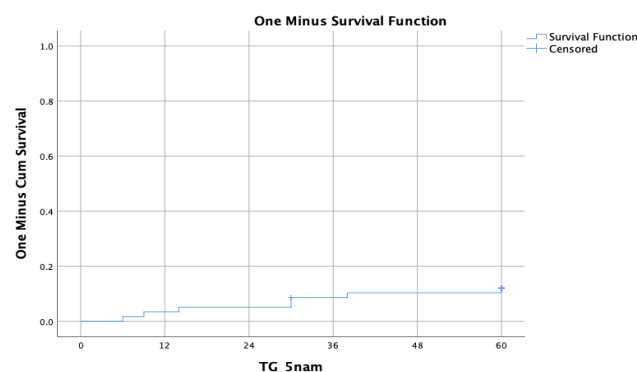
Thời gian sống thêm không bệnh



Biểu đồ 2. Xác suất sống thêm không bệnh theo Kaplan-Meier

Nhận xét: Xác suất sống thêm không bệnh theo Kaplan-Meier 5 năm là 81,0%.

3.3.2. Tái phát



Biểu đồ 3. Tỷ lệ tái phát tích lũy theo theo Kaplan-Meier

Nhận xét: Tỷ lệ tái phát tại chỗ sau 5 năm là 12,1%.

3.3.3. Độc tính muộn

Độc tính muộn độ 3-4 gặp 7 bệnh nhân chiếm 12,1% bao gồm tắc ruột, hẹp miệng nối, chảy máu trực tràng phải nhập viện.

3.3.4. Xuất hiện ung thư khác

Kết quả theo dõi 5 năm trên 58 bệnh nhân, có 03 bệnh nhân xuất hiện ung thư khác chiếm 5,2%. Trong đó 1 bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát tháng thứ 45, 1 bệnh nhân ung thư hạ họng phát

hiện tháng thứ 57 và 1 bệnh nhân ung thư màng phổi phát hiện tháng thứ 58.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $59,6 \pm 10,48$ tuổi. Kết quả này cũng tương tự với các tác giả khác [3], [4]. Tìm hiểu về giới, thống kê của các tác giả trong và ngoài nước cho thấy nam gặp nhiều hơn (khoảng 60-70%). Kết quả thu được thấy bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 62,9%, kết quả này tương đương với nghiên cứu của các tác giả trên.

Có nhiều phương tiện để đánh giá giai đoạn bệnh trước mổ bao gồm siêu âm nội soi, chụp cắt lớp vi tính đa dãy và chụp MRI. Việc xác định hạch di căn trên chẩn đoán hình ảnh rất khó khăn. Kết quả nghiên cứu đánh giá giai đoạn bệnh trước mổ trên MRI gặp giai đoạn II và giai đoạn III tương ứng 12,9% và 87,1%.

4.2. Kết quả phẫu thuật

Tỷ lệ phẫu thuật cắt trước thấp và phẫu thuật cắt cắt trực tràng đường bụng tăng sinh môn tương ứng là 74,3% và 25,7%. Tìm hiểu tỷ lệ này trong nghiên cứu của Kang và cộng sự [5] thấy tỷ lệ phẫu thuật cắt cắt trực tràng đường bụng tăng sinh môn là 11,2%, cắt trước thấp là 88,8%. Nghiên cứu cho thấy xạ trị trước mổ ngăn ngừa không ảnh hưởng đến lựa chọn phương pháp phẫu thuật cắt trước thấp hay cắt cắt trực tràng đường bụng tăng sinh môn.

Minami H và cộng sự (2017), cho rằng làm dẫn lưu hồi tràng giúp giảm tỷ lệ xuất hiện rò và giảm mức độ ảnh hưởng trầm trọng của rò miệng nối nếu có [5]. Những nguy cơ về vấn đề miệng nối được một số tài liệu miêu tả như: miệng nối ở thấp (khoảng cách miệng nối đến mép hậu môn ngắn), bệnh nhân nam giới, bệnh tiến triển hoặc di căn, hút thuốc lá, tỷ lệ albumin thấp, đái tháo đường, tuổi cao, bệnh nhân phải truyền máu trong mổ và kỹ thuật mổ [5, 6]. Việc điều trị hỗ trợ trước mổ cho đến nay chưa được chứng minh làm tăng nguy cơ về rò miệng nối. Trong thực hành điều trị, phẫu thuật viên rất khó tiên lượng nhóm bệnh nhân nào là có yếu tố nguy cơ cao cần làm dẫn lưu hồi tràng. Tỷ lệ làm dẫn

lưu hồi tràng bảo vệ trong nghiên cứu của Kang [5] với nhóm phẫu thuật nội soi là 91,4% và mổ mở là 88,4%, sự khác biệt giữa nội soi và mổ mở không có ý nghĩa thống kê với $p=0,386$. Tác giả Fleshman và cộng sự [6], làm dẫn lưu hồi tràng bảo vệ ở hầu hết các trường hợp. Tác giả Stevenson [7] có tỷ lệ làm dẫn lưu hồi tràng bảo vệ là 68%. Trong nghiên cứu có tỷ lệ làm dẫn lưu hồi tràng bảo vệ là 53,8%. Kết quả này tương tự với tác giả Stevenson [7] nhưng thấp hơn tác giả Kang [5] và Fleshman [6].

Phẫu thuật nội soi cắt mạc treo trực tràng được xem là kỹ thuật cao, đòi hỏi phẫu thuật viên có kinh nghiệm. Các tác giả cho rằng với phẫu thuật viên càng nhiều kinh nghiệm thì tỷ lệ tai biến càng giảm xuống. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tai biến 5,7%. Nghiên cứu của Pas và cộng sự [8], gặp tai biến 12% ở nhóm mổ nội soi. Kết quả nghiên cứu gặp biến chứng 33,3%. Trong đó biến chứng nhẹ 21,2%, hay gặp là viêm đường niệu và đều được điều trị nội thành công. Biến chứng nặng gặp 12,1% như chảy máu, rò miệng nối và tắc ruột sớm. Nghiên cứu của Kang [5], gặp biến chứng 21,2%. Nghiên cứu của Pas và cộng sự [8], gặp biến chứng 40%. Kết quả nghiên cứu của Fleshman và cộng sự [6] gặp biến chứng ở nhóm mổ nội soi 57,1%, trong đó biến chứng nghiêm trọng (Clavien-Dindo mức 3-5) chiếm 22,5%. Nghiên cứu của tác giả Minami H và cộng sự (2017) [4], gặp biến chứng độ 3-4 là 10,7%.

4.3. Kết quả giải phẫu bệnh

Kết quả nghiên cứu ở nhóm phẫu thuật cắt trước thấp diện cắt đầu xa trung bình là $24,5 \pm 13,6$ mm, không có tế bào u đạt 98,0%. Tìm hiểu về tỷ lệ này ở các nghiên cứu thấy: Nghiên cứu của Fleshman [6], có diện cắt đầu xa trung bình là $3,2 \pm 2,6$ cm và kết quả giải phẫu bệnh diện cắt đầu xa không có tế bào u đạt 98,3%. Nghiên cứu của Stevenson và cộng sự [7] có diện cắt đầu xa trung bình là 26mm (15-45mm) và diện cắt không có tế bào u 99%.

Nghiên cứu về diện cắt cho thấy trong thống kê của Kang [5], diện cắt chu vi có tế bào u 2,9% và diện cắt chu vi không có tế bào u chiếm 97,1%. Nghiên cứu của Pas [8], tỷ lệ diện cắt chu vi có tế bào u là

10% và tỷ lệ này không khác biệt ở nhóm phẫu thuật nội soi và mổ mở. Kết quả nghiên cứu của Bonjer và cộng sự [9], tỷ lệ diện cắt có tế bào u ở nhóm mổ nội soi là 10%. Trong đó với vị trí u 1/3 trên, 1/3 giữa và 1/3 dưới tương ứng là 9%, 10% và 9%. Tác giả Fleshman và cộng sự [6], có kết quả ở nhóm mổ nội soi, tỷ lệ diện cắt chu vi không có tế bào u là 87,9%. Nghiên cứu của Stevenson và CS [7], diện cắt chu vi không có tế bào u ($\geq 1\text{mm}$) đạt 93% ở nhóm mổ nội soi. Kết quả nghiên cứu cho thấy diện cắt chu vi không có tế bào u đạt 98,5%. Lý giải có kết quả này có thể trong nghiên cứu chủ yếu gặp bệnh nhân với u ở giai đoạn ypT1, ypT2 và ypT3 chiếm 98,5% và sự thận trọng khi phẫu tích cân mạc treo trực tràng của nhóm phẫu thuật viên.

4.4. Kết quả theo dõi sau 5 năm

Thời gian sống thêm

Xạ trị trước mổ ngăn ngày giúp tăng tỷ lệ sống không bệnh và ở một số nghiên cứu đã cho thấy cải thiện thời gian sống chung. Nghiên cứu tiến hành trên 70 bệnh nhân. Theo dõi đến năm thứ 5 nghiên cứu thất lạc 12 bệnh nhân, còn 58 bệnh nhân. Xác suất sống thêm toàn bộ 5 năm theo Kaplan Meier là 84,5% (Biểu đồ 1) và xác suất thêm không bệnh 5 năm theo Kaplan-Meier là 81,0% (Biểu đồ 2). Tìm hiểu tài liệu y văn kết quả lâu dài nghiên cứu của Bonjer và cộng sự (2015) [9], tại thời điểm 3 năm có tỷ lệ sống chung là 86,7% và tỷ lệ thời gian sống không bệnh là 74,8%. Nghiên cứu của Tiefenthal và cộng sự có tỷ lệ sống chung 71% và tỷ lệ sống 5 năm không bệnh là 71%. Nghiên cứu của Jeong [3], qua theo dõi 3 năm ở nhóm phẫu thuật nội soi có thời gian sống chung là 91,7% và thời gian sống không bệnh là 79,2%. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả của các tác giả khác trên thế giới.

Tái phát tại chỗ

Tái phát tại chỗ biểu hiện lâm sàng với triệu chứng đau, chảy máu hay táo bón. Cho đến nay điều trị ung thư trực tràng tái phát vẫn rất khó khăn và lựa chọn điều trị bị giới hạn ở những bệnh nhân đã được điều trị xạ trị trước đó. Ung thư trực tràng tái

phát nếu không được phẫu thuật có tỷ lệ sống 5 năm ít hơn 4% và thời gian sống trung bình khoảng 8 tháng. Những nguy cơ chính gây tái phát tại chỗ trong ung thư trực tràng là xâm lấn diện cắt chu vi và vị trí u tính từ mép hậu môn. Ở những bệnh nhân được phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo tình trạng hạch không giúp dự đoán tái phát tại chỗ nhưng vẫn là yếu tố nguy cơ cho di căn xa như độ sâu xâm lấn khối u. Kết quả nghiên cứu gặp tỷ lệ tái phát là 12,1% trong thời gian theo dõi 5 năm. Với thời gian xuất hiện tái phát trung bình là $10,9 \pm 8,7$ tháng (2-28 tháng). Các nghiên cứu cho thấy rằng nguy cơ tái phát tại chỗ tăng lên với giai đoạn bệnh tiến triển và đặc điểm giải phẫu bệnh không tốt như độ biệt hóa kém, có biểu hiện xâm lấn mạch máu, thần kinh, u ở thấp, bệnh nhân có biểu hiện tắc ruột, u xâm lấn tổ chức xung quanh. Diện cắt chu vi được coi là yếu tố tiên lượng độc lập với tái phát tại chỗ và thời gian sống.

Đánh giá độc tính muộn sau xạ và biểu hiện thêm ung thư khác

Biểu hiện độc tính trên ruột non đã giảm khi thay thế xạ trị sau mổ bằng xạ trị trước mổ. Điều này lý giải do xạ trị trước mổ trong khi mạc treo trực tràng và trực tràng chưa cắt bỏ nên lượng ruột non bị chiếu xạ ít hơn. Kết quả nghiên cứu có tỷ lệ độc tính muộn độ 3-4 là 12,1% với các triệu chứng như tắc ruột, hẹp miệng nối, chảy máu trực tràng phải nhập viện.

Nhóm nghiên cứu của Birgisson và cộng sự thấy rằng xạ trị làm tăng nguy cơ xuất hiện một số loại ung thư thứ hai và khoảng thời gian từ khi xạ trị đến khi xuất hiện ung thư thứ 2 giới hạn từ 4 đến 15 năm hoặc lâu hơn. Nghiên cứu gặp tỷ lệ xuất hiện ung thư thứ 2 là 7% [2]. Nghiên cứu theo dõi 5 năm trên 58 bệnh nhân, có 03 bệnh nhân xuất hiện ung thư khác chiếm 5,2%. Trong đó 1 bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát tháng thứ 45, 1 bệnh nhân ung thư hạ họng phát hiện tháng thứ 57 và 1 bệnh nhân ung thư màng phổi phát hiện tháng thứ 58. Cả 3 bệnh nhân xuất hiện ung thư thứ phát trong quá trình theo dõi đều nằm ngoài trường chiếu xạ khung chậu. Đây là vấn đề còn ít thấy ở các báo cáo trong nước và cần tiếp tục theo dõi.

5. Kết luận

Phẫu thuật nội soi cắt bỏ mạc treo trực tràng ở bệnh nhân ung thư trực tràng được xạ trị ngắn ngày trước mổ là phương pháp an toàn, hiệu quả và đảm bảo nguyên tắc ung thư học. Xác suất sống thêm toàn bộ 5 năm là 84,5%, xác suất sống thêm không bệnh 5 năm là 81,0%; tỷ lệ tái phát sau 5 năm là 12,1%. Tỷ lệ xuất hiện ung thư khác theo dõi trong 5 năm là 5,2%.

Tài liệu tham khảo

1. Stearns MW, Berg JW, and Deddish MR (1961) *Preoperative irradiation of cancer of the rectum*. Dis. Colon Rectum 4(6): 403-408. doi: 10.1007/BF02616572.
2. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, and Glimelius B (2005) *Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer*. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol 23: 6126-6131. doi: 10.1200/JCO.2005.02.543.
3. Jeong SY, Park JW, Nam BH, Kim S, Kang SB, Lim SB, Choi HS, Kim DW, Chang HJ, Kim DY, Jung KH, Kim TY, Kang GH, Chie EK, Kim SY, Sohn DK, Kim DH, Kim JS, Lee HS, Kim JH, Oh JH (2014) *Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial*. Lancet Oncol 15(7): 767-774. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70205-0.
4. Minami H, Konishi T, Fukuoka H, Miyanari S, Murahashi S, Fukudome I, Suzuki S, Ushigome H, Nagasaki T, Akiyoshi T, Fujimoto Y, Nagayama S, Fukunaga Y, Ueno M (2017) *Safety of laparoscopic surgery after preoperative short course radiotherapy for lower rectal cancer*. Gan To Kagaku Ryoho 44(12): 1506-1508.
5. Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW, Lim SB, Lee TG, Kim DY, Kim JS, Chang HJ, Lee HS, Kim SY, Jung KH, Hong YS, Kim JH, Sohn DK, Kim DH, Oh JH (2010) *Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial*. Lancet Oncol 11(7): 637-645. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70131-5.
6. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, Peters WR Jr, Maun D, Chang G, Herline A, Fichera A, Mutch M, Wexner S, Whiteford M, Marks J, Birnbaum E, Margolin D, Larson D, Marcello P, Posner M, Read T, Monson J, Wren SM, Pisters PW, Nelson H (2015) *Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: The ACOSOG Z6051 randomized clinical trial*. JAMA 314(13): 1346-1355. doi: 10.1001/jama.2015.10529.
7. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebiski VJ, Davies L, Wilson K, Hague W, Simes J; ALaCaRT Investigators (2015) *Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: The ALaCaRT randomized clinical trial*. JAMA 314(13): 1356-1363. doi: 10.1001/jama.2015.12009.
8. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, Bonjer HJ; COLOrectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group (2013) *Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): Short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol 14(3): 210-218. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0.
9. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, Lacy AM, Bemelman WA, Andersson J, Angenete E, Rosenberg J, Fuerst A, Haglind E; COLOR II Study Group (2015) *A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer*. N. Engl. J. Med 372(14): 1324-1332. doi: 10.1056/NEJMoa1414882.