

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong số các bệnh ung thư (UT) phổ biến ở nhiều nước trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo Cơ quan Nghiên cứu UT Quốc tế IARC (Globocan 2012), đây là bệnh UT thường gặp thứ 6 trên thế giới, tính theo giới bệnh đứng hàng thứ 4 ở nam và thứ 6 ở nữ. UTDD có tính chất vùng, phân bố không đồng đều theo khu vực địa lý và thời gian. Bệnh gồm hai loại theo sự phát sinh của tế bào: UT biểu mô (UTBM) và không phải UT biểu mô. UTBM là loại ác tính phổ biến nhất, chiếm 90% trong số các loại UTDD và được nghiên cứu nhiều nhất [1],[2],[3],[4],[5].

Phẫu thuật là phương pháp chủ yếu điều trị UTBM dạ dày. Ở giai đoạn sớm, UT còn giới hạn tại chỗ và vùng, phẫu thuật được lựa chọn là phương pháp điều trị triệt căn. Những trường hợp bệnh ở giai đoạn muộn, phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị cơ bản. Các biện pháp hoá trị và xạ trị đóng vai trò hỗ trợ hoặc điều trị triệu chứng. Chỉ định tùy thuộc vào mức độ xâm lấn u, di căn hạch, giai đoạn bệnh, xếp độ mô bệnh học ... [1],[5],[6],[7],[8],[9].

Đã có nhiều thành tựu, tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng tiên lượng bệnh chưa cải thiện nhiều, kết quả sống thêm thấp. Đa số bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn muộn, tổn thương đã xâm lấn, lan rộng, nguy cơ tái phát, di căn cao mặc dù được phẫu thuật triệt căn. Chính vì vậy, việc nghiên cứu tìm ra phác đồ hóa chất điều trị hỗ trợ có hiệu quả, kéo dài thời gian sống thêm sau phẫu thuật triệt căn đối với những bệnh nhân này được tiến hành từ lâu [1],[5],[6],[7],[10].

Hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật triệt căn cho UTDD xâm lấn đã có lịch sử lâu dài từ các phác đồ điều trị đơn chất 5-FU cho tới các phác đồ đa hóa trị với các tác nhân mới gần đây. Đã có những bằng chứng rõ rệt cho thấy hóa trị

bổ trợ mang lại lợi ích sống thêm cho UTDD. Có nhiều thử nghiệm khác nhau đã được thực hiện và cho hiệu quả rõ rệt như MAGIC (2006) ở Tây Âu, ACTS-GC (2011) tại Nhật Bản và CLASSIC (2012) của Hàn Quốc. Tại Việt Nam cũng như trên thế giới chưa có sự lựa chọn chuẩn mực nào cho kết quả vượt trội. Phác đồ EOX là công thức phối hợp các thuốc mới như Oxaliplatin, Capecitabin được thử nghiệm REAL-II (2008) chứng minh có hiệu quả cao nhất khi điều trị UTDD giai đoạn muộn và thường áp dụng hóa trị sau phẫu thuật triệt căn cho bệnh nhân UTDD xâm lấn [11],[12],[15],[14],[15],[16].

Trong điều kiện Việt Nam các bệnh nhân chủ yếu được phát hiện ở giai đoạn muộn. Phần nhiều có u đã xâm lấn thanh mạc, kết quả điều trị vẫn còn những hạn chế nhất định. Các nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra các yếu tố tiên lượng rất xấu do sự xâm nhập của tế bào ung thư vào tổ chức kế cận cũng như khả năng gieo rắc vào ổ bụng [17],[18],[19],[20],[21]. Việc nghiên cứu điều trị bổ trợ rất được quan tâm. EOX là một trong số các phác đồ được lựa chọn điều trị thường quy cho bệnh nhân tại Việt Nam nói chung cũng như Bệnh viện K nói riêng và đã có một số ghi nhận kết quả điều trị của phác đồ. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của phác đồ đối với nhóm bệnh nhân thường gặp này (T4). Vì vậy, đề tài thực hiện nhằm mục tiêu:

- 1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư dạ dày giai đoạn IIB-III (T4, N0-3, M0).**
- 2. Đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày giai đoạn IIB-III (T4, N0-3, M0) bằng hóa chất bổ trợ EOX sau phẫu thuật tại Bệnh viện K.**

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Giải phẫu, mô học dạ dày

1.1.1. Giải phẫu

Dạ dày là đoạn phình to nhất của ống tiêu hoá nối giữa thực quản và tá tràng, có hình chữ J chia thành 4 vùng giải phẫu và 2 bờ cong. Vị trí nằm trong ổ bụng ở tầng trên của mạc treo đại tràng ngang và phía dưới của cơ hoành. Mặt trước tiếp giáp với thành bụng, mặt sau với thân và đuôi tụy, lá thành của hậu cung mạc nối. Phần trên tiếp giáp với cơ hoành.

- Phần đứng gồm phình vị lớn, thân vị và phình vị bé. Trên cùng là tâm vị nối với thực quản. Thân vị là đoạn lớn nhất nối giữa phình vị và hang vị.
- Phần nằm ngang gồm hang vị và môn vị: hang vị là đoạn nối giữa thân vị và môn vị. Môn vị là nơi thức ăn từ dạ dày đi vào tá tràng.
- Thành trước: liên quan với thành ngực ở trên và thành bụng ở dưới.
- Thành sau: phần đáy tâm vị nằm trên trụ trái cơ hoành, có dây chằng vị hoành gắn vào nên ít di động. Phần thân vị là thành trước hậu cung mạc nối, liên quan với đuôi tụy, các mạch máu của rốn lách, thận và tuyến thượng thận trái. Phần ống môn vị nằm tựa trên mạc treo đại tràng ngang, qua đó liên quan tới góc tá hồng tràng, quai đầu hồng tràng.
- Bờ cong nhỏ: có mạc nối nhỏ bám vào, bên trong có chứa vòng mạch bờ cong nhỏ và chuỗi mạch bạch huyết, qua hậu cung mạc nối bờ cong nhỏ có liên quan với động mạch chủ bụng, động mạch thân tạng và đám rối tạng.
- Bờ cong lớn: chia làm 3 đoạn. Đoạn đáy vị áp sát vòm hoành trái và liên quan với lách. Đoạn có dây chằng hay mạc nối vị lách chứa các động mạch vị ngắn. Đoạn có chứa mạc nối lớn chứa vòng mạch bờ cong lớn [22],[23].

1.1.2. Cấu tạo mô học

Cấu tạo mô học thành dạ dày gồm có các lớp từ ngoài vào trong [9],[24].

- Lớp thanh mạc: thuộc lá tạng của phúc mạc, bao phủ hai mặt trước và sau của dạ dày, liên tiếp với các mạc nối xung quanh.
- Lớp dưới thanh mạc: gồm nhiều tổ chức mao mạch bạch huyết.
- Lớp cơ gồm có ba thớ cơ từ ngoài vào trong: cơ dọc liên tục với các thớ cơ dọc của thực quản và tá tràng. Thớ cơ vòng ở giữa bao kín toàn bộ dạ dày, ở môn vị dày lên tạo thành cơ môn vị. Thớ cơ chéo là lớp không hoàn toàn chạy vòng quanh đáy vị và đi xuống dưới về phía bờ cong lớn.
- Lớp dưới niêm: là tổ chức lỏng lẻo không dính vào cơ và niêm mạc.
- Lớp niêm mạc: lót ở mặt trong của dạ dày.

1.1.3. Hệ thống bạch huyết

Bạch huyết của dạ dày bắt nguồn từ mạng lưới mao mạch bạch huyết dưới thanh mạc, trong lớp cơ và dưới niêm mạc. Chúng đổ vào ba chuỗi hạch nằm dọc theo các động mạch lớn của dạ dày [22],[23].

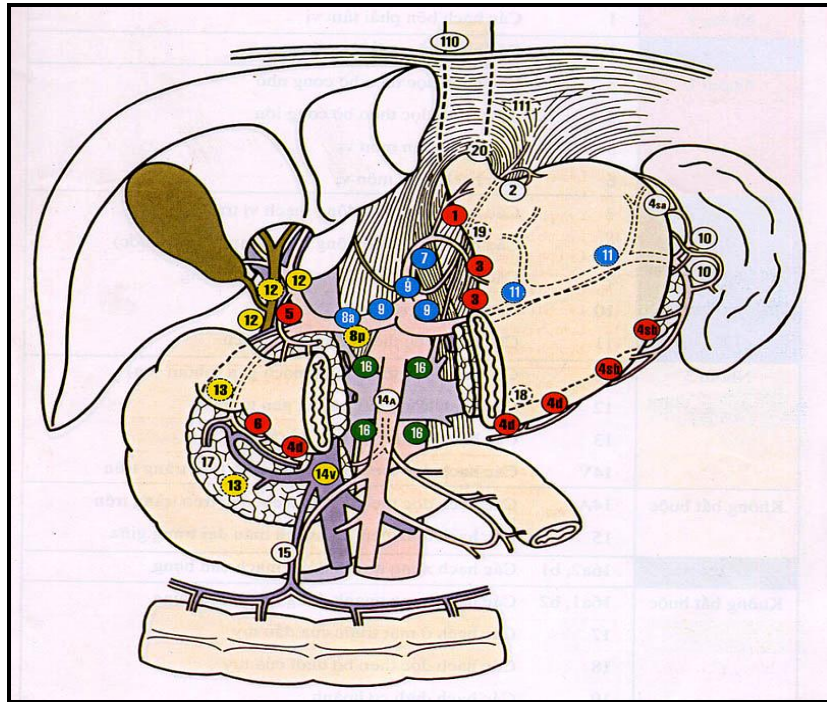
- Chuỗi vành vị (chuỗi vị trái) gồm 3 nhóm: nhóm liên động mạch vành vị, nhóm sát tâm vị và thành dạ dày, nhóm bờ cong nhỏ dạ dày. Ba nhóm này thu nhận bạch huyết của bờ cong nhỏ và 2/3 trên của phần ngang của dạ dày. Giữa nhóm hạch bờ cong nhỏ có sự nối với nhóm hạch thân tạng qua mạc nối nhỏ.

- Chuỗi gan (chuỗi vị mạc nối phải) thu nhận bạch huyết tất cả bờ cong lớn phần trên và toàn bộ phần ngang bờ cong nhỏ, góc bờ cong nhỏ, 1/4 dưới bờ cong nhỏ. Gồm 5 nhóm: nhóm động mạch gan chung và động mạch gan riêng, nhóm động mạch vị tá tràng, nhóm dưới môn vị và động mạch vị mạc nối phải, nhóm động mạch môn vị và nhóm tá tụy.

- Chuỗi lách thu nhận bạch huyết 2/3 trên phần vị, đầu trên bờ cong lớn. Gồm 4 nhóm: nhóm vị mạc nối phải, nhóm của dây chằng vị tỳ, nhóm rốn lách và nhóm động mạch lách.

Người ta đã chứng minh được sự di căn hạch của UTDD chủ yếu theo các chuỗi bạch huyết nói trên. Đó chính là một trong những cơ sở để phẫu thuật cắt dạ dày rộng và nạo vét hạch theo các chặng.

Các tác giả nghiên cứu về UTDD ở Nhật Bản đã sắp xếp các hạch thành 16 nhóm và 3 chặng di căn hạch để thuận lợi cho điều trị. Đặc biệt là để giúp nạo vét hạch trong phẫu thuật UTDD [25],[26].



Hình 1.1: Sơ đồ vị trí hạch theo các tác giả Nhật Bản

Nguồn: theo phân loại của Hội nghiên cứu UTDD Nhật Bản [25]

- + Nhóm 1: các hạch ở bên phải tâm vị
- + Nhóm 2: các hạch ở bên trái tâm vị
- + Nhóm 3: các hạch dọc theo bờ cong nhỏ
- + Nhóm 4: các hạch dọc theo bờ cong lớn
- + Nhóm 5: các hạch trên môn vị
- + Nhóm 6: các hạch dưới môn vị
- + Nhóm 7: các hạch dọc theo động mạch vị trái
- + Nhóm 8: hạch động mạch gan chung

- + Nhóm 9: các hạch dọc theo động mạch thân tạng
- + Nhóm 10: các hạch tại rốn lách
- + Nhóm 11: các hạch dọc theo động mạch lách
- + Nhóm 12: các hạch trong dây chằng gan tá tràng, cuống gan
- + Nhóm 13: các hạch mặt sau đầu tụy
- + Nhóm 14: các hạch ở gốc mạc treo ruột non
- + Nhóm 15: các hạch dọc theo các mạch máu đại tràng giữa
- + Nhóm 16: các hạch xung quanh động mạch chủ

- **Chặng 1:** gồm các hạch nhóm 1, 2, 3, 4, 5, 6 đại diện là các hạch bờ cong nhỏ, bờ cong lớn hay nói khác đi đó là các hạch ở quanh dạ dày.

- **Chặng 2:** gồm các nhóm hạch 7, 8, 9, 10, 11, 12. Các hạch mạch chạy về phía động mạch thân tạng, các hạch bờ trên tụy dọc động mạch lách, động mạch gan chung.

- **Chặng 3:** gồm các nhóm hạch 13, 14, 15, 16 tập trung lại ở vùng cạnh động mạch chủ và đổ vào ống ngực.

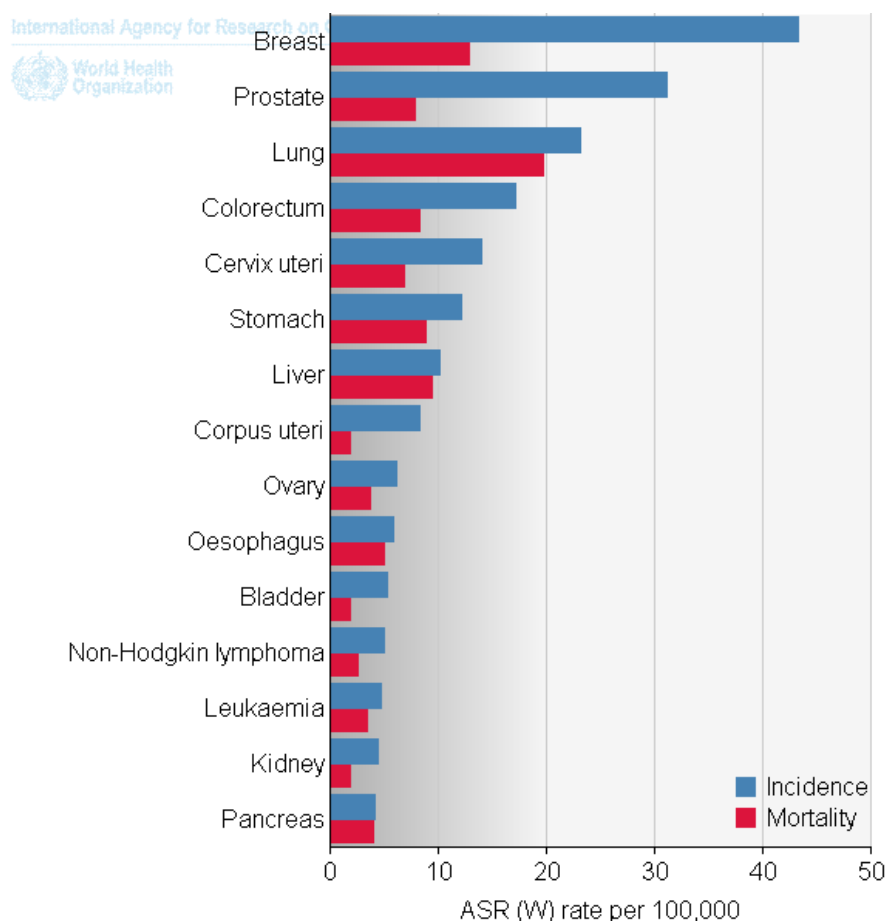
Mức độ vét hạch bạch huyết theo các chặng tương ứng trong phẫu thuật thường gọi là D: dissection (vét hạch chặng 1: D1, chặng 2: D2, chặng 3: D3).

1.2. Dịch tễ, yếu tố nguy cơ ung thư dạ dày

1.2.1. Dịch tễ ung thư dạ dày

UTDD là một trong số những bệnh UT phổ biến thường gặp. Theo thống kê của Cơ quan Nghiên cứu UT Quốc tế IARC (Globocan 2012). Trên thế giới, mỗi năm ước tính có 989.000 trường hợp mới mắc, chiếm 7,8% trên tổng số các bệnh UT và có 738.000 trường hợp tử vong do bệnh. Bệnh có tính chất vùng miền rõ rệt có liên quan tới chế độ ăn uống và bảo quản thực phẩm. Phân bố không đồng đều theo khu vực địa lý và thời gian. Các vùng có tỷ lệ mắc UTDD cao nhất bao gồm Nhật Bản, Nam Mỹ và Đông Âu với tỷ lệ 30-85/100.000 dân. Ngược lại, tỷ lệ mắc thấp các khu vực khác như Hoa Kỳ,

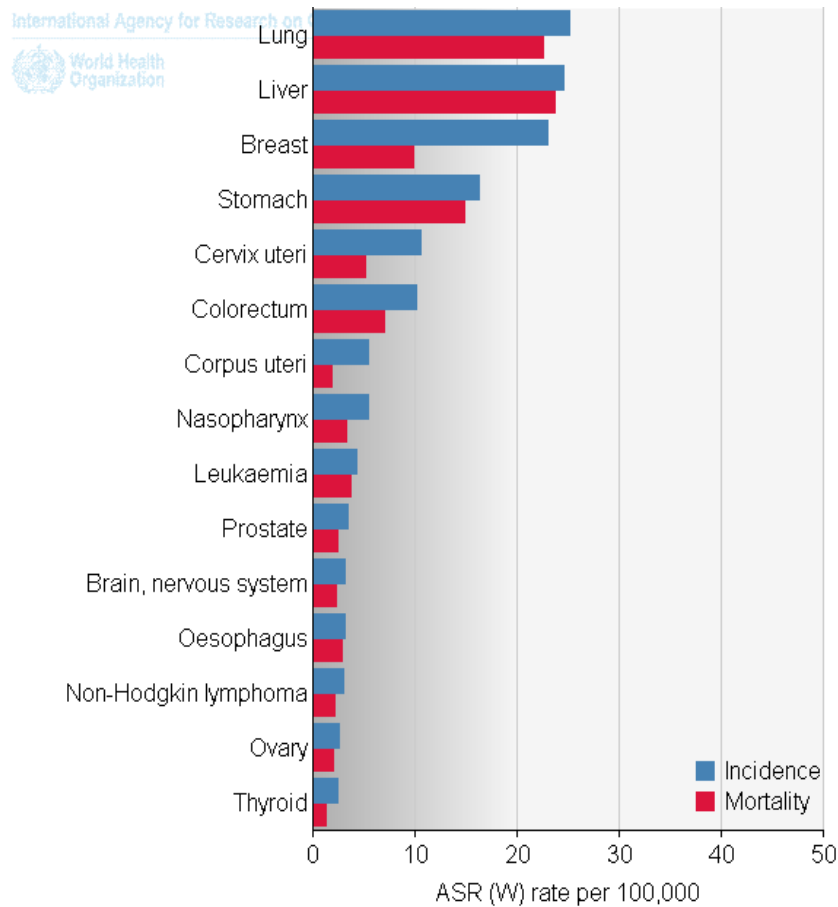
Israel và Kuwait có tỷ lệ mắc ở nữ giới chỉ ở mức 4-8/100.000. Châu Âu và Bắc Mỹ có tỷ lệ mắc trung bình, còn tỷ lệ mắc thấp nhất là ở Châu Phi. Hơn 70% bệnh UTDD xảy ra ở các nước đang phát triển. Mức độ tử vong cũng tỷ lệ tương quan ở các quốc gia có tỷ lệ mắc cao [1],[2],[3].



Hình 1.2: Tỷ lệ mắc (màu xanh) và tỷ lệ tử vong (màu đỏ) của các bệnh UT thường gặp trên thế giới tính chung cho hai giới

Nguồn: theo Cơ quan Nghiên cứu UT Quốc tế IARC (Globocan 2012) [2]

Tỷ lệ mắc trên toàn thế giới đã giảm nhanh chóng trong vài thập kỷ gần đây. Số bệnh nhân UTDD ở châu Âu, châu Mỹ, châu Đại Dương giảm nhanh do nhiều nguyên nhân, tỷ lệ giảm 10-30% cho mỗi giai đoạn 5 năm. Một phần có thể là do xác định được các yếu tố nguy cơ gây bệnh cụ thể như H. pylori và chế độ ăn uống cũng như các yếu tố môi trường khác [1],[2],[3],[27].



Hình 1.3: Tỷ lệ mắc (màu xanh) và tỷ lệ tử vong (màu đỏ) của các bệnh UT thường gặp tại Việt Nam tính chung cả hai giới

Nguồn: theo Cơ quan Nghiên cứu UT Quốc tế IARC (Globocan 2012) [2]

Tại Việt Nam, theo số liệu của Cơ quan Nghiên cứu UT Quốc tế IARC (Globocan 2012), mỗi năm có khoảng 14.200 bệnh nhân mắc mới và có khoảng 12.900 bệnh nhân chết do căn bệnh UTDD. Tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở cả hai giới là 16,3/100.000 dân. Tỷ lệ mắc và chết do UTDD đứng vị trí thứ 3 ở nam, sau UT phế quản, gan; mắc đứng vị trí thứ 5 ở nữ sau UT vú, phế quản, gan, cổ tử cung và tử vong đứng thứ 4 sau UT phế quản, gan và vú. Tỷ lệ mắc cũng có sự khác biệt giữa các vùng miền trong nước [2],[28].

1.2.2. Các yếu tố nguy cơ

Qua nghiên cứu cho thấy các yếu tố về môi trường, gen và một số bệnh lý có tính chất gia đình đóng vai trò trong bệnh sinh của UTDD. Nguyên nhân

của UTDD có thể là tổ hợp nhiều yếu tố gây nên. Các yếu tố liên quan tăng nguy cơ UTBM dạ dày được trình bày trong Bảng 1.1 [1],[3].

Bảng 1.1: Các yếu tố tăng nguy cơ phát triển ung thư dạ dày

| Thói quen ăn uống, sinh hoạt (yếu tố môi trường) | Yếu tố di truyền |
|--|---|
| Dinh dưỡng Tiêu thụ muối cao Tiêu thụ nitrate cao Chế độ ăn uống ít vitamin A và C Bảo quản thức ăn kém (hun khói, ướp muối, không được bảo quản lạnh) Vệ sinh nước kém (nước giếng) | Nhóm A máu |
| | Thiếu máu ác tính |
| | Tiền sử gia đình |
| | Bệnh ung thư đại tràng di truyền không đa polyp |
| | Hội chứng Li-Fraumeni |
| | Các yếu tố bệnh lý (Tổn thương tiền ung thư) |
| Nghề nghiệp Công nhân cao su Công nhân than | Polyp tuyến dạ dày |
| | Viêm dạ dày teo mãn tính |
| | Loạn sản |
| Hút thuốc lá | Chuyển sản ruột |
| Nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> | Bệnh Menetrier |
| Nhiễm <i>Epstein-Barr virus</i> | |
| Tiếp xúc với bức xạ | |
| Tiền sử phẫu thuật dạ dày | |

➤ **Yếu tố môi trường**

Nguyên nhân sinh bệnh UTDD do môi trường chủ yếu là thực phẩm và chế độ ăn uống đóng vai trò chính. Những thức ăn này do phong tục, tập quán, thói quen ăn uống của các dân tộc, địa phương [1],[3],[7],[8],[9],[29],[30]:

- Chế độ ăn nhiều muối, thức ăn ướp muối, dưa khú, cà muối...

- Các hợp chất nitroso: các Nitrat có trong thành phần chất phụ gia, bảo quản thực phẩm phản ứng với các hợp chất nitrosatable như amin, amit và các axit amin tạo thành các hợp chất N-nitroso.

- Chế độ ăn uống có nhiều chất trong thực phẩm chiên, thịt chế biến, cá và rượu (ít rau quả, trái cây, sữa và vitamin A) liên quan với tăng nguy cơ.

- Thức ăn khô, hun khói.

- Thức ăn chứa nhiều nitrosamines và nitrosamide...

Những yếu tố trên làm tăng nguy cơ mắc bệnh.

Chế độ ăn uống nhiều rau xanh, hoa quả tươi chứa nhiều vitamin C có tác dụng chống lại nguy cơ mắc UTDD. Khả năng này là do các chất chống oxy hóa có trong các loại rau quả như Beta Carotene và các Carotenoid khác có thể ức chế các gốc tự do có khả năng sinh ung thư [1],[3].

- Helicobacter pylori: vai trò của H.pylori trong UTDD đã được chứng minh. Các nghiên cứu cho rằng nhiễm H.pylori gây viêm niêm mạc dạ dày dẫn tới teo niêm mạc và dị sản ruột, loạn sản và cuối cùng là UT. Nhiễm H.pylori làm tăng nguy cơ UTDD lên gấp 6 lần [1],[3].

- Việc sử dụng rượu liên quan tăng nguy cơ mắc UTDD vùng tâm vị. Nghiên cứu thấy hút thuốc lá cũng có liên quan đến khối u tại vùng này. Nguy cơ UTDD ở những người hút thuốc lá tăng 2,4 lần (1,7-3,4). Ngược lại, việc sử dụng aspirin và các thuốc kháng viêm không steroid có liên quan với giảm nguy cơ ung thư thực quản và ung thư tâm vị dạ dày [1],[3].

- Phơi nhiễm nghề nghiệp: các ngành nghề tiếp xúc với than và khai thác mỏ thiếc, chế biến kim loại, đặc biệt là sắt thép và các ngành công nghiệp sản xuất cao su dẫn đến tăng nguy cơ UTDD [1],[3].

➤ **Yếu tố gia đình, di truyền và nhóm máu**

Hầu hết các trường hợp mắc UTDD xuất hiện rải rác mà không có yếu tố di truyền rõ ràng. Ước tính 8%-10% các trường hợp UTDD có liên quan đến yếu tố gia đình. Khoảng 12%-25% trường hợp ghi nhận sự chi phối của yếu tố

di truyền liên quan họ hàng. Nguy cơ UTDD tăng ở những người có thân nhân gia đình mắc bệnh UTDD [1],[3],[31].

Các bệnh lý như UT đại tràng di truyền không phải đa polyp (hội chứng Li - Fraumeni), bệnh đa polyp tuyến gia đình, Peutz-Jeghers cũng làm gia tăng nguy cơ UTDD [1],[3],[29],[33].

Nhóm máu A cũng liên quan tăng nguy cơ UTDD. Các biến đổi ở các alen gen mucin (*Muc1*) cũng liên quan với nguy cơ mắc [1],[3],[29],[34].

➤ **Các yếu tố bệnh lý**

Các bệnh lý tại dạ dày cũng là nguyên nhân gây UTDD [1],[3],[29]:

- Viêm loét dạ dày do *Helicobacter - Pylori*.
- Viêm teo dạ dày, dạ dày vô toan.
- Thiếu máu ác tính Biermer liên quan với tăng nguy cơ UTDD tít ruột.
- Di sản ruột.
- Polyp tuyến dạ dày. Nguy cơ trở thành UTDD 30%.
- Tiền sử phẫu thuật dạ dày: nguy cơ UTDD cao gấp 2-8 lần so với nhóm chứng, nguy cơ là 2,8 lần trong 20 năm đầu và 5,5 lần trong những năm tiếp theo.
- Bệnh béo phì cũng là một yếu tố nguy cơ. Bệnh trào ngược DD có thể là một yếu tố nguy cơ, mặc dù cũng có liên quan với béo phì.

➤ **Các biến đổi sinh học phân tử trong UTDD**

Nhờ sự tiến bộ về sinh học phân tử phát hiện một số biến đổi trong bệnh UTDD như tăng hoạt tính của các gen UT, đột biến gen ức chế phát triển khối u. Các thay đổi di truyền thường gặp như biến đổi gen *c-Myc*, *c-erb*, *Mdm2*, *bcl2*, *p53*... Trong đó *p53* là biến đổi sinh học phân tử thường gặp nhất trong bệnh lý UT [1],[3],[29],[34].

➤ **Yếu tố khác**

Nhiễm xạ cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ mắc UTDD. Bằng chứng nhiễm Epstein - Barr vi rút cũng tìm thấy trong một số trường hợp UTDD, tuy nhiên vai trò trong bệnh sinh vẫn chưa được chứng minh rõ ràng [1],[3],[29].

1.2.3. Tiến triển tự nhiên của ung thư dạ dày

Từ tổn thương ban đầu tại khối u ở dạ dày, các tế bào UT phát triển, lan tràn theo hai hướng [1],[8],[9],[35]:

- U phát triển tại chỗ, xâm lấn các lớp của thành dạ dày, tới thanh mạc sau đó lan ra các tổ chức xung quanh liền kề với dạ dày. Giai đoạn muộn xâm lấn vào mạc nối, cuống gan, mạc treo đại tràng – đại tràng ngang, cuống lách, tụy hoặc cơ hoành.

- Tế bào UT gieo rắc đi xa theo đường bạch huyết, đường máu và khoang tự nhiên gây các tổn thương di căn:

- + Tế bào UT lan tràn theo đường bạch huyết gây di căn hệ thống hạch bạch huyết xung quanh dạ dày. Đôi khi có hiện tượng di căn nhảy cóc biểu hiện di căn hạch chặng 2, 3 ngay mà chưa có sự di căn ở chặng 1.
- + Gieo rắc đi xa theo đường máu đến các cơ quan trong cơ thể như gan, phổi, màng bụng ... gây các tổn thương thứ phát.
- + Tế bào UT tự rơi vào trong ổ bụng hoặc theo vết mổ đi vào gây di căn lan tràn phúc mạc. Rơi xuống buồng trứng, di căn tạo thành u Krukenberg. Rơi xuống túi cùng Douglas, di căn tại túi cùng.

Theo nhiều nghiên cứu thì UTDD xâm lấn thanh mạc có tỷ lệ lớn xuất hiện tế bào UT gieo rắc vào ổ bụng [17],[19],[20],[21].

1.3. Giải phẫu bệnh và phân loại

1.3.1. Vị trí ung thư

Vị trí hay gặp nhất là ở vùng hang môn vị (chiếm 60-70%), sau đó là ở vùng bờ cong nhỏ (18-30%), các vùng khác ít gặp hơn như bờ cong lớn khoảng 3%, đáy vị 12%, tâm vị 9,5%, UT toàn bộ dạ dày chiếm 8-10%.

Theo nghiên cứu gần đây ở Nhật Bản và Châu Âu cho thấy UT vùng tâm vị có chiều hướng tăng lên. Tỷ lệ UT tâm vị từ 25-55%, UT thân vị và hang môn vị từ 45-75% [1],[3],[36],[37].

1.3.2. Hình ảnh đại thể

Hình ảnh đại thể UTDD được mô tả từ rất sớm. Phân loại của Borrmann (1926) hiện vẫn đang được sử dụng rộng rãi, chia thành 4 típ [1],[29]:

- Típ I: thể sùi, u sùi vào lòng dạ dày, loét, dễ chảy máu.
- Típ II: thể loét không xâm lấn, loét sâu vào thành dạ dày, bờ gồ cao.
- Típ III: thể loét xâm lấn, không rõ giới hạn, đáy ổ loét thâm nhiễm cứng.
- Típ IV: thể thâm nhiễm, tổn thương dạ dày thường lan rộng, giới hạn không rõ, có khi toàn bộ dạ dày bị thâm nhiễm cứng.

Phân loại của hiệp hội nội soi tiêu hóa Nhật Bản chia đại thể thành 6 típ: típ 0 (0I, 0IIa, 0IIb, 0IIc, 0III). Típ 1, 2, 3, 4 giống như Borrmann, thêm típ 5 không được xếp loại. Phân loại các típ có thể chia thành hai giai đoạn rõ ràng:

- Típ 0: các tổn thương ở giai đoạn sớm, khối u có kích thước ≤ 3 cm, xâm lấn giới hạn ở niêm mạc hoặc dưới niêm, chưa xâm lấn vào lớp cơ. Nhô lên, hoặc phẳng, hoặc lõm xuống nhẹ và được chia thành các dưới nhóm:
 - o Típ 0I: típ lồi u có dạng polyp. Dạng cục hay nhú nhưng mao phát triển nổi lên trên niêm mạc.
 - o Típ 0II: típ phẳng
 - + 0IIa - phẳng gồ: tổ chức u phát triển ở niêm mạc tạo thành một mảng nhỏ hơi gồ lên, ranh giới rõ, cao hơn so với niêm mạc xung quanh.
 - + 0IIb - phẳng dẹt: tổ chức u phát triển ở niêm mạc tạo thành mảng nhỏ, hơi chắt và tương đối phẳng so với niêm mạc xung quanh.
 - + 0IIc - phẳng lõm: lõm nông so với niêm mạc xung quanh có thể thấy những vết xước bề mặt, có dịch phù mỏng bao phủ.
 - + Típ 0III - típ loét: loét có độ sâu khác nhau.
- Típ I - típ V: là các tổn thương ở giai đoạn muộn. Khối u thường có kích thước lớn, phát triển xâm nhập vào lớp cơ thành dạ dày, có thể tới thanh mạc và xâm lấn vào các tạng lân cận, di căn hạch [26].

1.3.3. Mô bệnh học

Có nhiều hệ thống phân loại vi thể UTDD đang cùng tồn tại nhưng phân loại của Lauren (1965) và phân loại của WHO (2010) được áp dụng rộng rãi hơn cả [1],[29],[38],[39],[40].

➤ **Phân loại của Lauren:**

UTDD được phân thành 3 típ.

- Típ ruột: gồm các tuyến loại ruột tân sản, giống UTBM tuyến của đại tràng, u phát triển dính liền nhau theo kiểu lan rộng. Tế bào u thường chứa không bào nhày ở cực ngọn, có thể có cả chất nhày trong lòng tuyến.

- Típ lan tỏa: thường không tạo tuyến mà phân tán trong các lớp thành dạ dày tạo các đám tế bào hay đứng riêng lẻ từng tế bào. Mô đệm xơ hóa làm thành dạ dày bị dày lên rõ.

- Típ pha: gồm hỗn hợp hai típ trên.

➤ **Phân loại của WHO (2000)**

Đây là phân loại có sửa đổi của WHO đưa ra năm 2000 bao gồm cả phân loại của Lauren có bổ xung thêm típ mô học UTBM tế bào nhỏ [39].

➤ **Phân loại của WHO (2010)**

Đây là phân loại mới nhất, chi tiết nhất trong các hệ thống phân loại bao gồm UTBM tuyến của dạ dày và các khối u khác ít gặp của dạ dày. UTBM tuyến được chia thành nhiều phân nhóm bao gồm tuyến nhú, tuyến ống, tuyến nhày và típ hỗn hợp giống như trong phân loại của Lauren [40].

1.3.4. Sinh học phân tử trong ung thư dạ dày

Nhờ các tiến bộ trong sinh học phân tử đã xác định những biến đổi gen cũng như các yếu tố phát triển của tế bào UTBM dạ dày.

Yếu tố tăng trưởng biểu bì - EGF (epidermal growth factor) đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh, điều trị và tiên lượng bệnh. Đó là một nhóm gồm nhiều yếu tố và có 4 loại thụ thể: HER1 (ErbB-1), HER2 (ErbB-2 hay HER-2/neu), HER3 (ErbB-3) và HER4 (ErbB-4) [41],[42],[43].

1.4. Chẩn đoán

1.4.1. Triệu chứng lâm sàng

➤ Cơ năng

Triệu chứng lâm sàng của UTDD nghèo nàn, không đặc hiệu do đó dễ nhầm lẫn với các thay đổi cơ năng lành tính. Khi các triệu chứng rõ ràng thì thường bệnh đã ở giai đoạn muộn [1],[7],[8],[9],[35].

Đau bụng thượng vị là triệu chứng hay gặp nhất, đau không điển hình và không có chu kỳ. Các dấu hiệu như đầy bụng, khó tiêu, chán ăn, rối loạn tiêu hóa cũng xuất hiện khá sớm. Các triệu chứng này không hết khi điều trị bằng các biện pháp thông thường. Ngoài ra, kèm theo đầy bụng có biểu hiện ợ hơi, ợ chua dễ gây nhầm lẫn với viêm loét niêm mạc dạ dày.

Khó nuốt, nôn xuất hiện sớm trong những trường hợp khối u ở tâm vị.

Bệnh tiến triển, các triệu chứng rõ ràng hơn, đau bụng có thể liên tục, đau nhiều hơn, dùng các thuốc giảm đau không đỡ.

Những trường hợp bệnh ở giai đoạn muộn, sẽ có các triệu chứng do các biến chứng hẹp môn vị, thủng dạ dày, xuất huyết tiêu hóa ...

Các triệu chứng của UTDD được các tác giả chia làm 2 nhóm:

- Nhóm các triệu chứng sớm và không đặc hiệu: chán ăn, ăn không tiêu, gầy sút, da xanh, mệt mỏi.

- Nhóm các triệu chứng rõ rệt: đau bụng, khối u bụng, thể trạng suy kiệt, di căn hạch thượng đòn trái, khối u buồng trứng, di căn gan, phổi hoặc các biến chứng như thủng dạ dày, xuất huyết tiêu hóa [7],[9].

➤ Thực thể

Giai đoạn sớm thường không phát hiện ra khối u nguyên phát. Khi bệnh tiến triển thường có thể phát hiện khối u tại vị trí dạ dày, có thể kèm khối hạch vùng thượng vị. Khối u thường cố định, ấn đau.

Giai đoạn muộn có thể phát hiện hạch di căn xa (thượng đòn trái), dịch cổ chướng ... hoặc các tổn thương tại các vị trí di căn: di căn gan, di căn buồng trứng, di căn phổi. Có khi bệnh nhân đến khám bệnh vì các biểu hiện tại vị trí di căn mà không phát hiện được UTDD. Khối u vùng hang, môn vị gây hẹp môn vị bệnh nhân có thể suy kiệt, khám thấy biểu hiện bụng lõm lòng thuyên [1],[7],[8],[9],[35].

➤ **Toàn thân**

Giai đoạn sớm thường không có biểu hiện rõ ràng:

- Thiếu máu: thường là thiếu máu nhược sắc.
- Biểu hiện suy nhược, mệt mỏi, gầy sút cân không rõ nguyên nhân.

Giai đoạn muộn:

- Biểu hiện thiếu máu rõ: da xanh, niêm mạc nhợt.
- Gầy sút cân liên tục.

1.4.2. Cận lâm sàng

➤ **Chụp X - quang dạ dày có thuốc cản quang**

Là phương pháp kinh điển chẩn đoán UTDD. Tổn thương UTDD sẽ tồn tại thường xuyên trên các phim chụp hàng loạt. Ngày nay với sự tiến bộ của nội soi đã dần thay thế chụp phim dạ dày [7],[8],[9],[35].

➤ **Nội soi dạ dày ống mềm và sinh thiết**

Nội soi ống mềm kết hợp sinh thiết là phương pháp đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán UTDD. Nội soi cho biết vị trí và tính chất của khối u. Độ chính xác của nội soi >95% với những trường hợp UT tiến triển. Khi bấm sinh thiết qua nội soi 6-8 mảnh cho kết quả chính xác >98%.

Nhờ các tiến bộ trong nội soi như nội soi phóng đại, nội soi kết hợp với phương pháp nhuộm màu indigocalmin để chỉ điểm vùng bấm sinh thiết... cho độ chính xác cao, phát hiện các tổn thương còn rất nhỏ, giúp cho chẩn đoán sớm UTDD [1],[7],[8],[35].

➤ **Chụp cắt lớp vi tính**

Giúp phát hiện khối u nhỏ cũng như xác định khá chính xác mức độ xâm lấn của khối u, sự di căn hạch quanh dạ dày, lan tràn ổ bụng, xâm lấn và di căn tạng. Xác định sự xâm lấn của khối u ở giai đoạn tiến triển thường rõ ràng và tỷ lệ chính xác cao hơn. Đối với sự di căn hạch thường có độ chính xác đạt 73%-84% trong khi đánh giá di căn tạng cao hơn [1],[7],[9],[35],[44].

➤ **Siêu âm**

Nhằm phát hiện tình trạng di căn hạch, gan, dịch ổ bụng, khối u dạ dày. Tuy nhiên, độ chính xác của siêu âm phụ thuộc rất nhiều yếu tố.

Hiện nay kỹ thuật siêu âm nội soi kết hợp giữa nội soi tiêu hóa với siêu âm cho phép quan sát hình ảnh các lớp của ống tiêu hóa. Giúp xác định chính xác mức độ xâm lấn của u nguyên phát qua các lớp của thành dạ dày và tổ chức xung quanh hơn so với các kỹ thuật khác, nhất là với khối u ở giai đoạn sớm. Đối với đánh giá sự di căn hạch lân cận thì có phần hạn chế nhất là những trường hợp di căn xa thành dạ dày [7],[8],[9].

➤ **Ghi hình cắt lớp bằng PET-CT**

PET/CT (Positron Emission Tomography - CT) là sự kết hợp chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) sử dụng 18-fluorodeoxyglucose (FDG) với CT. Kỹ thuật này giúp xác định chính xác vị trí giải phẫu và các tổn thương chức năng. PET-CT giúp đánh giá tình trạng u, hạch và sự di căn xa. Tuy nhiên, nhiều trường hợp PET-CT không đánh giá chính xác cả những khối u lớn có đường kính vài cm nếu các tế bào khối u hoạt động trao đổi chất thấp. Hơn nữa, tıp lan tỏa UTDD (UTBM tế bào nhĩn) thường không tăng hấp thu FDG. Lợi ích chính của PET là phát hiện di căn xa nhạy hơn CT [35].

➤ **Các chất chỉ điểm khối u**

Kháng nguyên UT bào thai CEA tăng trong khoảng 33% UTDD. Độ nhạy của CEA trong UTDD là thấp, khi đã tăng thường có liên quan đến giai

đoạn bệnh. Kết hợp với các chất chỉ điểm khác thì giá trị chẩn đoán tăng lên. Nồng độ CA 19-9 tăng ở 21-42% các trường hợp. Tuy nhiên, các chất chỉ điểm ung thư chủ yếu có giá trị theo dõi sau điều trị [1],[9],[35].

➤ **Mô bệnh học**

Mô bệnh học trước mổ có giá trị chẩn đoán xác định. MBH sau mổ giúp đánh giá chính xác thể mô bệnh học và độ biệt hóa, mức độ xâm lấn của u cũng như sự di căn hạch giúp cho chẩn đoán giai đoạn bệnh. Từ đó đưa ra hướng điều trị hỗ trợ và tiên lượng bệnh. Hiện nay, xác định sự bộc lộ yếu tố phát triển biểu mô HER-2 trong mô bệnh học giúp định hướng điều trị kháng thể đơn dòng [5],[7],[35],[41],[42],[43].

1.4.3. Chẩn đoán giai đoạn

Xếp giai đoạn theo T.N.M của AJCC 2010 [5],[35]

- **T (Primary Tumor):** u nguyên phát

Tx: không đánh giá được u nguyên phát

To: không có bằng chứng của u nguyên phát

Tis: UT biểu mô tại chỗ, u nội biểu mô không có xâm nhập mô đệm

T1: u khu trú ở lớp niêm mạc hoặc dưới niêm

T1a: u khu trú ở lớp niêm mạc hoặc cơ niêm

T1b: u xâm lấn lớp dưới niêm

T2: u xâm lấn lớp cơ

T3: u xâm nhập mô liên kết dưới thanh mạc, chưa xâm lấn thanh mạc hoặc cấu trúc lân cận

T4: u xâm lấn thanh mạc hoặc cấu trúc lân cận

T4a: u xâm lấn lớp thanh mạc

T4b: u xâm lấn cấu trúc lân cận

- **N (Regional Lymph Nodes):** hạch lympho vùng

Nx: không đánh giá được hạch vùng

N0: không có di căn hạch vùng

N1: di căn 1-2 hạch vùng

N2: di căn 3-6 hạch vùng

N3: di căn ≥ 7 hạch vùng

N3a: di căn 7-15 hạch vùng

N3b: di căn ≥ 16 hạch vùng

- **M (Distant Metastasis):** di căn xa

M0: không có di căn xa

M1: có di căn xa

Xếp giai đoạn:

Giai đoạn 0: Tis, N0, M0

Giai đoạn IA: T1, N0, M0

Giai đoạn IB: T2, N0, M0; T1, N1, M0

Giai đoạn IIA: T3, N0, M0; T2, N1, M0; T1, N2, M0

Giai đoạn IIB: T4a, N0, M0; T3, N1, M0; T2, N2, M0; T1, N3, M0

Giai đoạn IIIA: T4a, N1, M0; T3, N2, M0; T2, N3, M0

Giai đoạn IIIB: T4b, N0-1, M0; T4a, N2, M0; T3, N3, M0

Giai đoạn IIIC: T4b, N2-3, M0; T4a, N3, M0

Giai đoạn IV: T bất kỳ, N bất kỳ, M1

1.5. Điều trị

1.5.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật là phương pháp chủ yếu điều trị UTDD bao gồm phẫu thuật triệt căn cho những trường hợp còn khu trú, giới hạn tại chỗ và vùng. Phẫu thuật tạm thời, điều trị triệu chứng cho những trường hợp giai đoạn muộn.

Phẫu thuật cắt tổ chức tái phát, cắt khối di căn đơn độc cho những trường hợp tái phát tại chỗ. Phẫu thuật với mục đích dự phòng áp dụng cho những thương tổn tiền UT như viêm loét, políp dạ dày [1],[5],[7],[8],[9],[45],[46],[47].

Tại Nhật Bản, nhờ sàng lọc phát hiện sớm nên đến cuối thập kỷ 90 của thế kỷ 20, tỷ lệ phát hiện UTDD sớm đạt >50%. Việc áp dụng cắt dạ dày triệt để kèm nạo vét hạch rộng rãi đã làm tăng đáng kể tỷ lệ sống thêm sau mổ. Ngoài Nhật Bản thì các nước Tây Âu cũng như Mỹ vẫn còn tỷ lệ lớn chẩn đoán bệnh ở giai đoạn muộn. Ở Việt Nam, phần lớn bệnh nhân UTDD cũng khám phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn nên khả năng điều trị triệt căn không cao, tỷ lệ sống thêm còn thấp. Phẫu thuật hiện đã áp dụng kỹ thuật cắt dạ dày kèm vét hạch theo trường phái Nhật Bản. Kết quả cho thấy sống thêm sau mổ được cải thiện rõ rệt [1],[9],[45],[46],[47],[48],[49],[50],[51],[52],[53].

➤ **Phẫu thuật triệt căn ung thư dạ dày**

Nguyên tắc chính trong phẫu thuật triệt căn UTDD là lấy bỏ triệt để khối ung thư, kể cả các khối di căn. Dựa vào kết quả xét nghiệm mô bệnh học diện cắt dạ dày, phẫu thuật được coi là triệt để khi đạt được các tiêu chuẩn sau:

- Cắt bỏ một phần hay toàn bộ dạ dày có tổn thương UT, không còn sự hiện diện của tế bào UT tại các đường cắt về đại thể cũng như về vi thể.
- Lấy bỏ toàn bộ hệ thống bạch huyết bị di căn.
- Lấy bỏ hết mô bị xâm lấn và di căn.

Năm 1987, UICC đưa ra định nghĩa R (Postgastectomy Residual Tumor) để đánh giá tính chất triệt để của phẫu thuật:

- R0: không còn hiện diện của tế bào UT trên vi thể.
- R1: còn tế bào ung thư trên vi thể.
- R2: còn hiện diện của u trên đại thể.

Theo nhiều nghiên cứu thì có tới 50% số trường hợp UTDD tiến triển tại chỗ không đảm bảo phẫu thuật R0 [1],[8],[9].

Phẫu thuật cắt bán phần dạ dày: áp dụng cho UTDD dạ dày ở 1/3 dưới hoặc ở 1/3 giữa nhưng u còn khu trú. Tùy theo mức độ xâm lấn mà cắt rộng rãi các tổ chức bị khối u xâm nhập tới [1],[45],[46],[54].

Phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ dạ dày: thường áp dụng với UT vị trí 1/3 trên và 1/3 giữa nhưng đã xâm lấn (T3, T4), những trường hợp thâm nhiễm, lan rộng dạ dày [1],[7],[8],[45],[46],[55].

Phẫu thuật UT dạ dày giai đoạn sớm: nguy cơ di căn hạch thấp, PT cắt dạ dày tối thiểu là một lựa chọn hợp lý. Các tiêu chuẩn chủ yếu dựa vào đánh giá qua nội soi và MBH như u kích thước nhỏ (<3cm), khu trú ở niêm mạc hoặc bất kỳ kích thước nhưng không phải dạng loét khu trú ở niêm mạc. Có thể PT cắt u dưới niêm mạc hoặc cắt dạ dày tối thiểu. Thường những trường hợp này thực hiện qua phẫu thuật nội soi. Phẫu thuật với độ dày của tổ chức đủ để đánh giá tình trạng xâm lấn của u [1],[45],[47],[56].

➤ **Phẫu thuật nội soi trong UTDD**

Phẫu thuật nội soi lần đầu được Kitano áp dụng trong điều trị UTDD năm 1991. Lúc đầu, được ứng dụng chủ yếu cho UTDD giai đoạn sớm, khối u còn ở lớp niêm mạc hoặc dưới niêm. Về sau này, phẫu thuật nội soi ngày càng được ứng dụng rộng rãi, thay thế cho kỹ thuật mổ mở, đảm bảo chất lượng sống của người bệnh cao hơn [1],[5],[47],[56],[57].

➤ **Phẫu thuật trong UTDD tiến xa**

Đối với UTDD giai đoạn tiến xa, phẫu thuật vẫn đóng vai trò quan trọng. Tùy theo tình trạng bệnh nhân, mức độ tổn thương mà thực hiện các biện pháp như mở thông dạ dày, hồng tràng nuôi dưỡng, sinh thiết hạch hoặc tổ chức ung thư, nối tắt dạ dày - ruột hoặc cắt dạ dày tối thiểu làm giảm bớt khối lượng tổ chức ung thư hoặc mục đích cầm máu... duy trì chất lượng sống cho bệnh nhân [1],[9],[47],[58],[59].

➤ **Nạo vét hạch trong ung thư dạ dày**

Dạ dày là tạng có nhiều mạch máu nuôi dưỡng và hệ bạch huyết phong phú, khả năng di căn hạch cao. Mức độ di căn hạch tỷ lệ với mức độ xâm lấn và kích thước của khối u. Theo Gotoda (2000) thì tần suất và vị trí di căn hạch có liên quan độ xâm lấn khối u [60].

Số lượng hạch bạch huyết dương tính là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa. Theo hệ thống xếp giai đoạn AJCC (phiên bản 7) cần phẫu tích được ít nhất 16 hạch bạch huyết để xếp giai đoạn hạch [61],[62].

Lợi ích của nạo vét hạch rộng rãi đã được các thử nghiệm lâm sàng chứng minh cải thiện sống thêm lâu dài. Nạo vét hạch chặng 2 (D2) được coi là tiêu chuẩn điều trị phẫu thuật triệt căn UTDD tại Đông Á. Hiệp hội nghiên cứu UTDD Nhật Bản áp dụng vét hạch D2 là tiêu chuẩn cho phẫu thuật điều trị triệt căn từ những năm 1960. Ở các nước Phương Tây, nạo vét hạch D2 được cho là không rõ ràng về lợi ích sống còn. Là kỹ thuật được cân nhắc lựa chọn nhưng không bắt buộc [1],[5],[45],[47],[63],[64],[65],[66].

Từ kết quả thử nghiệm của Hội đồng Y khoa Anh (1999) và của nhóm UTDD Hà Lan (1995) cũng như các nghiên cứu gần đây cho thấy việc phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn kèm vét hạch D2 tỷ lệ tai biến thấp, kéo dài thời gian sống thêm. Trên cơ sở đó, nạo vét hạch D2 đã được áp dụng như là tiêu chuẩn điều trị bệnh UTDD tiến triển tại chỗ ở các trung tâm UT ở phương Tây cũng như trên thế giới [1],[5],[65],[67].

Các nghiên cứu về nạo vét hạch thấy việc bảo tồn tụy và lách là một phần của kỹ thuật nạo vét hạch D2 biến đổi cho phép vét hạch nhóm 11 và 12 mà không gây tác dụng phụ như khi cắt tụy hoặc cắt lách hay cả hai. Có sự đồng thuận là chỉ nên cắt lách trong trường hợp có bằng chứng khối u xâm lấn trực tiếp vào lách hoặc u nguyên phát ở tâm vị dạ dày, dọc theo bờ cong lớn. Phẫu thuật cắt một phần tụy cũng chỉ nên được thực hiện trong trường hợp khối u xâm lấn trực tiếp đến tuyến tụy [1],[5],[64],[66],[68].

Kết quả của một số thử nghiệm cho thấy nạo vét hạch D3 (vét hạch cạnh động mạch chủ) không có lợi ích về sống thêm. Kết luận đưa ra là việc bổ sung vét hạch cạnh động mạch chủ trong kỹ thuật vét hạch D2 không thực sự cần thiết [1],[45],[66],[68],[69].

1.5.2. Hoá trị

Bệnh UTDD ở giai đoạn tiến triển tại chỗ, chưa di căn hạch có tới 50% số bệnh nhân có nguy cơ tử vong trong vòng 5 năm. Khi có di căn hạch tiên lượng càng xấu. Vì vậy, các nghiên cứu điều trị hóa chất hỗ trợ đã được tiến hành từ những năm 60 của thế kỷ 20. Lúc đầu 5-FU là tác nhân được sử dụng chủ yếu. Sau đó, các phác đồ đa hóa trị liệu dần được đưa vào áp dụng rộng rãi, làm tăng tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm. Đã có nhiều phác đồ sử dụng phối hợp các tác nhân như: mitomycin, etoposide, cisplatin, methotrexate, epirubicin. Gần đây là các tác nhân hóa trị mới được sử dụng trong các phác đồ phối hợp như các taxane, irinotecan, oxaliplatin, UFT, S-1 được sử dụng rộng rãi và mang lại những kết quả đáng khích lệ [1],[7],[47],[70],[71],[72],[77].

1.5.2.1. Hoá trị hỗ trợ

➤ Hóa trị sau phẫu thuật

Hóa trị sau phẫu thuật giúp bệnh nhân có nguy cơ cao được xác định chính xác mức độ tổn thương và những bệnh nhân nguy cơ thấp sẽ tránh được các rủi ro độc tính của hóa trị trước do sự đánh giá giai đoạn không chính xác. Ngoài ra, do phẫu thuật là phương thức điều trị hiệu quả nhất, với phẫu thuật ban đầu sẽ cắt bỏ được u nguyên phát, giảm nguy cơ không còn cơ hội phẫu thuật cho những trường hợp hóa trị trước không hiệu quả [1],[5],[72].

Từ những năm 1960 trở đi đã có rất nhiều các nghiên cứu với nhiều phác đồ điều trị hỗ trợ UTDD được thử nghiệm. Tổng hợp các nghiên cứu trước năm 2000 cho thấy vai trò rất nhỏ của hoá trị hỗ trợ. Cho tới gần đây thì hóa trị hỗ trợ mới chứng tỏ vai trò trong UTDD [1],[5],[70],[71],[72].

Phân tích gộp 21 thử nghiệm ngẫu nhiên năm 2000 trên 3.962 bệnh nhân cho thấy lợi ích sống còn khiêm tốn nhưng có ý nghĩa thống kê ở nhóm được hóa trị bổ trợ. Phân tích gần đây từ 34 thử nghiệm hóa trị bổ trợ cho thấy nguy cơ tử vong đã giảm 15% [15],[16],[73],[74].

Phác đồ ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracin) trong đó Epirubicin thay thế Doxorubicin được thử nghiệm trên bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn từ những năm 1990 cho đáp ứng vượt trội và tỷ lệ sống thêm cải thiện rõ rệt. Dựa vào đó, các thử nghiệm điều trị bổ trợ bằng phác đồ ECF được thực hiện rộng rãi. Phác đồ EOX (biến thể của ECF) sử dụng trong thử nghiệm REAL-2 (2008) cho kết quả điều trị khả quan được NCCN khuyến dùng cho UTDD tiến triển tại chỗ từ năm 2009 [12],[13],[74],[75].

Tuy nhiên thì cho tới nay vẫn chưa có sự lựa chọn phác đồ tối ưu cho điều trị. Tùy theo tình trạng tổn thương nguyên phát và mức độ lan tràn, di căn hạch khi phẫu thuật có thể lựa chọn phác đồ bao gồm 3 thuốc như ECF hoặc các biến thể ECX, EOX (thử nghiệm MAGIC hoặc REAL-2) hoặc dùng 2 thuốc Capecitabine với Oxaliplatin (thử nghiệm CLASSIC) hay S-1 ở các bệnh nhân châu Á [1],[5],[47],[72].

➤ **Hóa trị trước mổ**

Do phần lớn các trường hợp UTDD được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển, khối u đã xâm lấn qua thành dạ dày và di căn hạch vùng, khả năng tái phát sau phẫu thuật triệt căn cao do không đảm bảo diện cắt hết tế bào UT. Chỉ có khoảng 30% những trường hợp này có thể điều trị triệt căn bằng phẫu thuật đơn thuần. Do đó, đã có nhiều nghiên cứu hóa trị trước mổ cho UTDD nhằm làm giảm kích thước và sự xâm lấn của u, giảm di căn hạch, giúp tăng khả năng phẫu thuật triệt căn và đảm bảo diện cắt hết tế bào ung thư [1],[72].

Theo nhiều nghiên cứu thì u xâm lấn càng sâu, tỷ lệ di căn hạch càng cao. Với những trường hợp u T3, T4 (bệnh tiến triển tại chỗ) thì nguy cơ di căn

hạch càng lớn. Khả năng phẫu thuật R0 thấp, nguy cơ thất bại xa ngay cả khi đã phẫu thuật R0 là cao. Hóa trị trước có thể cải thiện khả năng phẫu thuật R0. Do việc đánh giá hệ thống hạch bạch huyết trước phẫu thuật khó khăn nên cả những trường hợp tổn thương T2 có nghi ngờ di căn ở hệ bạch huyết cũng nằm trong nhóm chỉ định hóa trị trước mổ [1],[72].

Từ những nghiên cứu ban đầu cho thấy các phác đồ hóa chất điều trị cho UTDD tiến triển không có khả năng phẫu thuật hoặc di căn có hiệu quả cải thiện bệnh rõ rệt. Một số trường hợp bệnh đáp ứng tốt, giảm giai đoạn thành có thể phẫu thuật được. Các nghiên cứu sau này phát triển phác đồ điều trị trước cho những trường hợp UTDD tiến triển nhưng còn khả năng phẫu thuật. Hiệu quả làm giảm kích thước u và giảm giai đoạn bệnh, phẫu thuật dễ dàng hơn, cải thiện thời gian sống thêm [11],[12],[76].

Các nghiên cứu khác tương tự cũng cho kết quả khả quan đối với các nhóm được hóa trị trước về tăng tỷ lệ phẫu thuật triệt căn cũng như thời gian sống thêm. Từ đó các hướng dẫn thực hành điều trị của NCCN và ESMO đã đưa ra khuyến cáo về điều trị hóa chất trước mổ cho các bệnh nhân UTDD tiến triển tại chỗ [5],[72].

1.5.2.2. Hoá trị trong ung thư dạ dày giai đoạn muộn

Những trường hợp UTDD tiến triển, tổn thương lan tràn hoặc di căn không có khả năng điều trị phẫu thuật triệt căn nhưng hóa chất có khả năng cải thiện triệu chứng và giảm nhẹ bệnh. Điều trị đơn chất với các tác nhân có tác dụng trong UTDD như: 5-FU, mitomycin, etoposide, cisplatin cho tỷ lệ đáp ứng trong khoảng 10-20%. Một số tác nhân mới có tỷ lệ đáp ứng cao hơn và thường được sử dụng phối hợp đa hóa trị liệu như phác đồ có taxane, irinotecan, epirubicine, oxaliplatin, etoposide dạng uống, UFT, S-1. Hóa trị triệu chứng làm giảm tiến triển của khối u, giảm di căn hạch và di căn xa, cải thiện triệu chứng, kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân [1],[5],[47],[77].

Từ đầu những năm 80 của thế kỷ 20 đã có rất nhiều nghiên cứu so sánh nhằm tìm ra phác đồ tối ưu như FAM với FAMTX, FAMTX với ECF, FAMTX với ELF, ECF với MCF. Trong số các phác đồ thì ECF cho thấy cải thiện thời gian sống thêm và chất lượng sống hơn so với phác đồ FAMTX và MCF. Các nghiên cứu gần đây cho thấy đối với nhóm UTDD tiến triển hoặc di căn điều trị bằng các phác đồ có taxan như phác đồ DCF là lựa chọn cho tỷ lệ đáp ứng cao nhưng cũng không thực sự hiệu quả hơn hẳn so với phác đồ ECX (là biến thể của ECF) [1],[5],[70],[77],[78],[79],[80].

Có nhiều các nghiên cứu đa hóa trị có hiệu quả với các tác nhân mới. Thử nghiệm REAL-2 (2008) và kết quả cập nhật năm 2010 đã chứng minh hiệu quả lâu dài của phác đồ EOX so với các biến thể còn lại. Từ những dữ liệu này và trong thực tế điều trị đã cho thấy EOX được ưa dùng bước đầu hơn ECF [13],[14].

Nhiều nghiên cứu sử dụng các phối hợp khác nhau đã được thực hiện như capecitabine với docetaxel, FOLFOX, EOF, XELOX [CAPOX], S1 với oxaliplatin. Tỷ lệ đáp ứng trong khoảng từ 40%-67%, thời gian sống trung bình từ 8-15 tháng. Các phác đồ phối hợp cisplatin và irinotecan hoặc irinotecan, FU và leucovorin; cisplatin, irinotecan và docetaxel; S1 với irinotecan... cũng đã được tiến hành cho đáp ứng nhất định [77],[81].

1.5.3. Xạ trị

Xạ trị lúc đầu ít có vai trò trong điều trị UT đường tiêu hóa cũng như UTDD. Tuy nhiên, nhờ những tiến bộ về xạ trị trong điều trị UT nên xạ trị được sử dụng nhiều hơn trong điều trị UTDD. Lúc đầu thường là xạ đơn thuần, sau chủ yếu được phối hợp với hóa chất giúp tăng tỷ lệ đáp ứng.

Từ những nghiên cứu phối hợp 5-FU và xạ trị cho những trường hợp UTDD tiến triển tại chỗ không phẫu thuật được cho thấy cải thiện thời gian

sống thêm. Những nghiên cứu xạ trị về sau này thường phối hợp với 5-FU cho đáp ứng tốt hơn so với xạ trị đơn thuần [5],[82],[83],[84],[85].

Hóa - xạ trị trước mổ cho những trường hợp UTDD có khả năng phẫu thuật triệt căn làm tăng tỷ lệ phẫu thuật triệt để, cải thiện thời gian sống thêm [86],[87],[88],[89],[90].

Xạ trị bổ trợ kết hợp hóa chất đồng thời giảm đáng kể tỷ lệ tái phát tại chỗ và tại vùng, tăng đáng kể thời gian sống thêm [1],[5],[91],[92],[93].

Xạ trị trong mổ được thực hiện trong khi phẫu thuật, mục đích đưa một liều xạ lớn vào diện mổ có nguy cơ tái phát cao. Ưu điểm của phương pháp này là nâng liều xạ tối đa tới vị trí có nguy cơ tái phát, hạn chế các tác dụng không mong muốn của tia xạ tới các mô lành [94],[95],[96],[97].

Những trường hợp bệnh tiến triển tại chỗ hoặc tái phát không phẫu thuật được, xạ trị đồng thời với hóa trị làm giảm triệu chứng, giảm sự tiến triển của bệnh. Với những ổ di căn xương, xạ trị giảm đau cũng có tác dụng tốt. [1],[5],[58],[59],[82],[83].

Kỹ thuật xạ trị tốt nhất được thực hiện bởi chụp cắt lớp mô phỏng và lập kế hoạch xạ trị không gian ba chiều, sử dụng máy gia tốc điều biến liều. Che chắn các tạng làm giảm thiểu tác dụng phụ: gan, thận, tủy sống, tim, phổi.

Trường chiếu: tùy thuộc vào

- Vị trí u nguyên phát.
- Mức độ lan tràn, di căn hạch.

Liều xạ: 45-50,4 Gy. Phân liều: 1,8 Gy/ngày.

1.5.4. Điều trị đích

Trong những năm gần đây, nhờ tiến bộ của công nghệ sinh học, liệu pháp “nhắm trúng đích” trong điều trị bệnh UT ngày càng được sử dụng rộng rãi. Đó là sử dụng các sản phẩm sinh học tác động có tính chọn lọc lên các tế

bào, dòng tế bào UT nhất định hoặc làm thay đổi tương tác qua lại của cơ thể vật chủ đối với tế bào UT, gây nên tác dụng chống u [1],[5],[77],[98].

Thuốc điều trị đích có thể sử dụng đơn thuần hoặc phối hợp với hoá chất, xạ trị. Hiện có nhiều nghiên cứu điều trị đích trong UTDD tiến triển.

➤ ***Trastuzumab***

Trastuzumab (Herceptin) là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp ADN gắn chọn lọc có nguồn gốc từ người, tác động chọn lọc lên ngoại bào thụ thể 2 của yếu tố phát triển biểu mô người (HER2). Ức chế sự tăng sinh các tế bào khối u người có biểu hiện quá mức HER2.

Thử nghiệm pha III ToGA (2009) sử dụng Trastuzumab kết hợp hóa chất điều trị UTDD hoặc UT vị trí tiếp nối dạ dày - thực quản tiến triển có bộc lộ thụ thể HER2 (+). Kết quả cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ là 13,5 tháng so với nhóm điều trị hóa chất đơn thuần là 11,1 tháng [42].

➤ ***Liệu pháp chống VEGF***

Yếu tố phát triển nội mạc mạch máu (VEGF) có thụ thể (VEGFR) nằm trên bề mặt tế bào khi bị kích hoạt sẽ làm tăng hoạt hóa quá trình sinh mạch, tăng cường sự phát triển của khối u. Ramucirumab là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp của lớp IgG1 gắn với các VEGFR-2, ngăn chặn kích hoạt thụ thể. Thuốc được chỉ định sử dụng đơn trị liệu hoặc kết hợp với paclitaxel trong UTDD tiến xa [5],[77].

1.6. Các hóa chất sử dụng trong nghiên cứu

➤ ***Epirubicin***

- Hoạt chất: Epirubicin hydrochloride.
- Dạng thuốc: bột pha tiêm, lọ 10mg và 50mg.
- Cơ chế tác dụng: Epirubicin hydrochloride là một kháng sinh Anthracycline thế hệ mới. Thuốc định vị trong nhân tế bào, ức chế tổng hợp acid nucleic và ức chế sự phân chia của tế bào.

- Dược động học:
 - + Thời gian bán hủy trung bình khoảng 40 giờ.
 - + Thuốc đào thải chủ yếu qua gan, không đi qua hàng rào máu não.
- Chỉ định: điều trị ung thư vú, dạ dày, gan, tụy, đại tràng, đầu cổ, buồng trứng, phổi, u lympho ác tính, bệnh bạch cầu, sarcom mô mềm.
- Chống chỉ định: Bn có tiền sử hoặc đang bị suy tim hoặc tiền sử mất cảm với Epirubicin.
- Tác dụng không mong muốn:
 - + Độc cho tim: thuốc có thể gây suy tim.
 - + Rụng tóc: có thể phục hồi ở 60-90% các trường hợp.
 - + Viêm niêm mạc miệng: có thể xảy ra sau 5-10 ngày sau khi bắt đầu điều trị.
 - + Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn và tiêu chảy.
 - + Tăng acid uric máu do sự phá hủy tế bào UT nhanh chóng.
 - + Gây đỏ nước tiểu 1-2 ngày sau khi sử dụng.
- Liều dùng: liều sử dụng đơn thuần 60-90mg/m².
- Bảo quản: dung dịch sau khi pha ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và 48 giờ trong tủ lạnh. Thuốc bảo quản nên tránh ánh sáng [99],[100].

➤ Oxaliplatin

- Hoạt chất: Oxaliplatin.
- Dạng thuốc: bột pha tiêm, lọ 50mg và 100mg.
- Cơ chế tác dụng: Oxaliplatin là một thuốc chống UT thế hệ mới. Thuốc ức chế sinh tổng hợp AND thông qua ức chế trong thời gian ngắn ARN và sinh tổng hợp Protein.
- Dược động học:
 - + Thời gian bán hủy gần với chu chuyển tự nhiên của hồng cầu và albumin huyết thanh.
 - + Thuốc đào thải chủ yếu qua thận, không đi qua hàng rào máu não.

- Chỉ định: điều trị ung thư dạ dày, tụy, đại tràng.
- Chống chỉ định: Bn suy thận hoặc có tiền sử hoặc tiền sử mất cảm với Oxaliplatin, đang cho con bú.
- Tác dụng không mong muốn:
 - + Triệu chứng thần kinh ngoại vi: tê ngón tay, chân hay xung quanh miệng, cổ họng.
 - + Rụng tóc: mức độ trung bình.
 - + Viêm niêm mạc miệng.
 - + Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn và tiêu chảy.
 - + Làm giảm tạm thời số lượng tế bào máu.
- Liều dùng: liều sử dụng 85mg/m² mỗi 2 tuần hoặc 130mg/m² mỗi 3 tuần
- Bảo quản: dung dịch sau khi pha ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và 48 giờ trong tủ lạnh [101],[102].

➤ **Xeloda**

- Hoạt chất: Capecitabine, là dẫn xuất của Fluoropyrimidine carbamate được điều chế để dùng đường uống.
- Dạng thuốc: viên nén bao phim 500mg.
- Cơ chế tác dụng: Capecitabine là một thuốc kìm tế bào trên những khối u hoạt động và chọn lọc.

Capecitabine là một dạng tiền dược, được chuyển hóa thành 5-fluorouracil bên trong khối u bởi các enzyme. Sự hình thành 5-FU tại khối u nhờ xúc tác ưu tiên của yếu tố tạo mạch liên quan tới khối u là Thymidine phosphorylase qua đó giảm tối đa diện tiếp xúc của mô lành với 5-FU. Tại đây 5-fluorouracil ức chế quá trình sinh tổng hợp ADN và ngăn chặn quá trình tăng sinh của khối u. Con đường hoạt hóa của Capecitabine đi theo ba bước chuyển hóa bởi enzyme và qua hai dạng chuyển tiếp là 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'DFCR) và d5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR), trước khi được biến đổi thành 5-fluorouracil và làm tổn thương tế bào.

- Dược động học: Sau khi uống, Capecitabine được hấp thu nhanh chóng sau đó được chuyển hoá mạnh thành chất chuyển hóa 5'-DFCR và 5'-DFUR.

Thuốc được chuyển hóa thành các chất không có hoạt tính rồi đào thải ra ngoài qua nước tiểu (95,5%) và một lượng rất ít qua phân.

- Chỉ định: điều trị ung thư vú, dạ dày, tụy, đại tràng, đầu cổ...

- Chống chỉ định: Bn có tiền sử dị ứng với Fluoropyrimidine hoặc suy thận nặng.

- Tác dụng không mong muốn:

+ Hệ tiêu hóa: viêm miệng, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

+ Tim mạch: nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, rối loạn nhịp tim, ngừng tim, suy tim.

+ Hệ tạo huyết: gây giảm các dòng tế bào máu.

+ Da và tổ chức dưới da: gây hội chứng bàn tay - chân, viêm da, da khô, ban đỏ hoặc rụng tóc do nhiễm độc da.

+ Chức năng gan: tăng Bilirubin máu hoặc men gan.

+ Rối loạn toàn thân: mệt mỏi, ngủ lịm, chán ăn, suy nhược, trầm cảm ...

- Liều dùng: liệu trình của Xeloda thường là 1.250mg/m², dùng 2 lần mỗi ngày trong 14 ngày, sau đó 7 ngày nghỉ thuốc.

- Bảo quản: ở nhiệt độ dưới 30⁰C [103],[104],[105].

1.7. Nghiên cứu trong và ngoài nước về điều trị UTDD

1.7.1. Một số nghiên cứu trên thế giới về điều trị UTDD xâm lấn

Các nghiên cứu về điều trị UTDD trên thế giới đã được tiến hành từ rất lâu và đa dạng về đối tượng bệnh nhân, mục đích và phương pháp điều trị. Nhờ các biện pháp điều trị phẫu thuật triệt căn được hoàn thiện, các nghiên cứu gần đây chủ yếu đánh giá kết quả điều trị hỗ trợ cho UTDD đã phẫu thuật triệt căn cũng như các yếu tố liên quan sống thêm.

Fukuda (2011) phân tích các yếu tố tiên lượng của 71 bệnh nhân UTDD xâm lấn thanh mạc (T4), chưa di căn xa được điều trị triệt căn thời gian 2001-2009. Có 60 bệnh nhân có u xâm lấn tới thanh mạc (T4a) và 11 xâm lấn cấu trúc lân cận (T4b) trong đó 85,9% có di căn hạch vùng. Nghiên cứu thực hiện được việc xác định tế bào UT rơi vào khoang bụng qua xét nghiệm tế bào nước rửa màng bụng khi phẫu thuật. 27/71 bệnh nhân được xác định đã có tế bào UT rơi vào trong khoang bụng. 70,5% được điều trị hỗ trợ bằng các phác đồ hóa trị khác nhau. Kết quả cho thấy mức độ di căn hạch, xâm lấn mạch ảnh hưởng rõ tới tiên lượng sống thêm và khi có tế bào UT rơi vào trong khoang bụng thì tỷ lệ sống còn 5 năm khác biệt rõ rệt với 47,6% nhóm âm tính và 15,2% nhóm có tế bào UT trong màng bụng ($p < 0,01$) [17].

Ming-zhe Li (2014) nghiên cứu hồi cứu đánh giá kết quả điều trị 94 bệnh nhân UTDD xâm lấn thanh mạc (T4) được điều trị triệt căn trong số 1249 bệnh nhân điều trị từ 1994-2008. Bao gồm 39 bệnh nhân T4a và 55 bệnh nhân T4b, có 85,1% di căn hạch. Các bệnh nhân được điều trị hỗ trợ bằng các phác đồ hóa trị khác nhau. Sống thêm toàn bộ 3 năm là 22,9% và 5 năm là 13,8%. Yếu tố ảnh hưởng sống thêm là độ biệt hóa mô học và di căn hạch [106].

Từ kết quả của các nghiên cứu trước đó đã chứng vai trò của hóa trị hỗ trợ trong UTDD. Bang và cộng sự đã thực hiện thử nghiệm CLASSIC (2012) đánh giá kết quả điều trị hỗ trợ phác đồ XELOX cho UTDD đã phẫu thuật triệt căn. Có 1.035 bệnh nhân UTDD giai đoạn II-IIIb ở Hàn Quốc, Trung Quốc và Đài Loan được chia 2 nhóm phẫu thuật đơn thuần (515 bệnh nhân) hoặc có hóa trị hỗ trợ (520 bệnh nhân). Kết quả chứng minh hiệu quả rõ rệt của điều trị hỗ trợ khi TLS toàn bộ 3 năm ở nhóm hỗ trợ là 83% còn nhóm phẫu thuật đơn thuần đạt 78%. Tỷ lệ sống thêm 3 năm không bệnh ở nhóm điều trị hỗ trợ là 74% và nhóm phẫu thuật đơn thuần chỉ là 59%. Tuy nhiên nghiên cứu chủ yếu bệnh nhân thuộc nhóm T2 và T3 và có rất ít bệnh nhân thuộc T4 (4 bệnh nhân T4N0) [16].

Phân tích tổng hợp của Pecqueux (2015) từ 64 nghiên cứu gồm 12.883 bệnh nhân khẳng định con đường di căn theo khoang tự nhiên của UTDD vào ổ bụng, nhất là với những trường hợp có u xâm lấn tới thanh mạc hoặc cấu trúc lân cận (T4) là thường gặp. Đồng thời cũng cho thấy rõ vai trò của hóa trị hỗ trợ không chỉ với những trường hợp đã có tế bào UT rơi vào khoang màng bụng mà cả những trường hợp chưa có [20].

1.7.2. Một số nghiên cứu về điều trị ung thư dạ dày tại Việt Nam gần đây

Điều trị UTDD tại Việt Nam đã áp dụng phẫu thuật triệt căn kết hợp vét hạch chặng 2 của Nhật Bản cho kết quả khả quan, cải thiện thời gian sống thêm, tỷ lệ tai biến, biến chứng rất thấp. Các nghiên cứu điều trị phẫu thuật gần đây của Trịnh Hồng Sơn (2001), Lê Nguyên Ngọc (2004) [50], Nguyễn Xuân Kiên (2005) cho thấy các tiến bộ của phẫu thuật đã được áp dụng và cải thiện sống thêm cho bệnh nhân. Trịnh Hồng Sơn (2001) so sánh thấy phẫu thuật không triệt để có thời gian sống thêm không có sự khác biệt giữa các nhóm nạo vét hạch. Trong khi ở nhóm điều trị triệt để D1: 27 tháng, D2: 32,45 tháng và D3: 41,40 tháng [49]. Nguyễn Xuân Kiên (2005) đạt tỷ lệ sống thêm 5 năm 29,2% trong đó những trường hợp UTDD sớm đạt 79,5% [51].

Điều trị hóa chất trong UTDD tại Việt Nam cũng đã được áp dụng rộng rãi. Các phác đồ đa dạng từ điều trị tạm thời đơn chất 5-FU cho những trường hợp bệnh UTDD ở giai đoạn muộn hoặc tái phát, di căn tới các phác đồ phối hợp và gần đây chuyển sang điều trị hỗ trợ thường quy bằng các phác đồ cập nhật. Từ những nghiên cứu đã khá lâu của Nguyễn Bá Đức (2001) điều trị bao gồm cả hỗ trợ và triệu chứng phác đồ ELF và FAM tại Bệnh Viện K [107]. Vũ Hồng Thăng (2006) điều trị hỗ trợ 45 bệnh nhân UTDD tại Bệnh viện K bằng phác đồ ELF. Sống thêm 3 năm toàn bộ đạt 63,4% và sống thêm không bệnh là 63,2% [108].

Nguyễn Tiến Cương (2007) đánh giá hiệu quả điều trị ban đầu, mức độ dung nạp thuốc và các tác dụng phụ của phác đồ ELF tại Bệnh viện Bạch Mai. Nghiên cứu không đánh giá về sống thêm [109]. Tại Bệnh viện Việt - Tiệp Hải Phòng, Nguyễn Lam Hòa (2008) đánh giá hiệu quả điều trị hóa chất hỗ trợ cho bệnh UTDD bằng 5-FU, FUFA, ELF cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm cao hơn ở nhóm điều trị hỗ trợ [110].

Vũ Hải (2009) nghiên cứu nhóm 504 bệnh nhân UTDD gồm 458 được phẫu thuật đơn thuần và 46 được hóa trị hỗ trợ phác đồ ELF. Các yếu tố liên quan sống thêm sau mổ bao gồm mức độ xâm lấn, sự di căn hạch, giai đoạn bệnh và loại phẫu thuật. TLS 5 năm theo giai đoạn bệnh I, II, III, IV là: 79,3%; 59,5%; 13,5% và 0%. Sống 3 năm toàn bộ nhóm hóa trị hỗ trợ tốt hơn so với nhóm phẫu thuật đơn thuần (65,2% so với 47,7%) [111].

Phan Tấn Thuận (2010) đánh giá kết quả điều trị các bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh thấy nhóm được điều trị phẫu thuật tạm thời kết hợp hóa chất cho thời gian sống thêm tốt nhất so với lần lượt các nhóm điều trị hóa chất đơn thuần, phẫu thuật đơn thuần và nhóm điều trị triệu chứng đơn thuần. Các phác đồ lựa chọn cũng đa dạng tùy thuộc tình trạng bệnh nhân mà không đi sâu đánh giá hiệu quả của một phác đồ nhất định [112].

Trịnh Thị Hoa (2009) đánh giá hiệu quả điều trị hỗ trợ bằng phác đồ ECX sau phẫu thuật triệt căn UTDD tại Bệnh viện K. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm là 98%, 3 năm là 81,8%. Đây cũng là nghiên cứu áp dụng một phác đồ mới cập nhật trong điều trị hỗ trợ cho UTDD tại thời điểm đó [113].

Dựa trên nghiên cứu INT-0116, Bệnh viện K (2010) tiến hành nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị hóa - xạ trị phối hợp hỗ trợ cho UTDD đã phẫu

thuật triệt căn bằng 5-FU và leucovorin kết hợp xạ ngoài vào liều 45Gy. Kết quả sống thêm ở các bệnh nhân điều trị đủ liệu trình là đáng khích lệ [114].

Gần đây thì Lê Thành Trung (2011) cũng đã thực hiện điều trị hỗ trợ cho nhóm UTDD có di căn hạch bằng phác đồ EOX. Kết quả sống thêm có sự cải thiện với tỷ lệ sống còn toàn bộ 1 năm và 2 năm tương ứng là 98,6% và 90,6%. Thời gian sống thêm trung bình là 35,2 tháng [115].

Tô Như Hạnh (2012) đánh giá kết quả hóa trị phác đồ EOX cho nhóm 68 bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K cho thấy đáp ứng toàn bộ đạt 52,9%, chỉ có 14,7% BN bệnh tiến triển. thời gian sống trung bình là 7,67 tháng [116].

Đặng Hoàng An (2015) trong một nghiên cứu gần đây đã điều trị cho nhóm bệnh nhân UTDD giai đoạn IIA-IIIB phẫu thuật cắt dạ dày kèm vét hạch D1 hoặc D2 hỗ trợ bằng hóa - xạ trị và hóa chất phác đồ EOX. Đánh giá sống thêm trung bình đạt $34 \pm 6,26$ tháng. Tuy nhiên nghiên cứu không phân tích sống thêm theo từng nhóm điều trị cụ thể [117].

Cũng như phần lớn các nghiên cứu trên thế giới thì hiện tại Việt Nam cũng chưa có phác đồ chuẩn mực nào có kết quả vượt trội khi điều trị cho nhóm UTDD xâm lấn. Việc lựa chọn phác đồ chủ yếu dựa vào các khuyến cáo điều trị của NCCN và ESMO cùng với tình trạng thực tế của bệnh nhân mà lựa chọn phác đồ phối hợp hai thuốc hay ba thuốc cho phù hợp.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 152 trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTDD giai đoạn IIB-III (T4, N0-3, M0), được điều trị bổ trợ phác đồ EOX sau phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K từ 1/2009 đến 12/2011 với các tiêu chuẩn sau:

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTDD có u xâm lấn tới bề mặt thanh mạc hoặc cấu trúc lân cận, chưa di căn xa (T4, N0-3, M0).
- Mô bệnh học loại ung thư biểu mô.
- Thể trạng chung còn tốt: chỉ số toàn trạng từ 0-2 theo thang điểm ECOG.
- Được điều trị phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn, nạo vét hạch D2 theo phương pháp của Nhật Bản.
- Điều trị hóa chất phác đồ EOX đủ 6 chu kỳ.
- Không có bệnh kèm theo chống chỉ định điều trị hoá chất.
- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.
- Có thông tin về tình trạng bệnh sau điều trị qua các lần khám lại và/hoặc thông tin từ thư trả lời được gửi cho bệnh nhân và gia đình hoặc điện thoại.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Thể trạng yếu, không còn chỉ định điều trị hóa chất hoặc do có bệnh phổi hợp.
- Những trường hợp bệnh nhân bỏ dở, không đủ liệu trình điều trị.
- Đã được hóa trị trước mổ hoặc phẫu thuật không đảm bảo triệt căn.
- Những trường hợp bệnh có di căn xa.
- Hồ sơ không đầy đủ, thất lạc thông tin.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Là phương pháp can thiệp lâm sàng không đối chứng có theo dõi dọc.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Theo nghiên cứu MAGIC thì tỷ lệ sống thêm 5 năm đạt 36%. Trong điều kiện ở Việt Nam, mong muốn tỷ lệ sống thêm của nhóm bệnh nhân UTDD có u xâm lấn thanh mạc được phẫu thuật triệt căn và hóa trị đạt gần tương đương, với ước lượng sai số là 10% ($d=0,10$). Kết quả này, khi thực hiện hóa trị hỗ trợ với mong muốn chắc chắn đến 95% [12].

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{P(1-P)}{d^2}$$

Trong đó:

- n: là cỡ mẫu nghiên cứu
- p: tỷ lệ bệnh nhân sống thêm dựa theo các nghiên cứu trước.
- q = 1-p
- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ ($\alpha = 0,05$ độ tin cậy là 95%)
- d: tỷ lệ sai số cho phép. Ước lượng sai số là 10% ($\epsilon=0,1$).

Độ tin cậy mong muốn chắc chắn đến 95%.

Tính theo công thức:

$$n = \frac{(1,96)^2 \times (0,36) \times (1 - 0,36)}{(0,1)^2} = 89$$

Cỡ mẫu cần có trong nghiên cứu là 89 bệnh nhân.

Trong nghiên cứu đã lựa chọn được 152 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn.

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

➤ Đặc điểm lâm sàng

- Tuổi và giới:
 - + Phân nhóm tuổi: <30, 30- ≤39, 40- ≤49, 50- ≤59, 60- ≤69, ≥70 tuổi.
 - + Đánh giá tỷ lệ mắc theo giới.
- Thời gian mắc: thời gian từ khi có triệu chứng cho đến khi khám phát hiện bệnh. Chia theo các nhóm gồm <3 tháng, từ 3-6 tháng, từ 6-12 tháng và >12 tháng.
- Các triệu chứng cơ năng khi vào viện: đau bụng - thượng vị, nuốt nghẹn, chán ăn đầy bụng, ợ hơi - ợ chua, nôn, xuất huyết tiêu hoá...
- Các triệu chứng thăm khám thực thể lúc vào viện: gầy sút, u thượng vị hoặc biểu hiện của biến chứng như viêm phúc mạc, thủng dạ dày...
- Đánh giá điểm toàn trạng (PS): theo thang điểm đánh giá toàn trạng cơ thể.

➤ Đặc điểm tổn thương

- Vị trí tổn thương: được đánh giá và mô tả trong khi phẫu thuật của phẫu thuật viên. Sắp xếp theo từng vị trí cụ thể của dạ dày: tâm - phình vị, thân vị, hang vị - môn vị, toàn bộ dạ dày. Vị trí u theo 1/3 phần dạ dày: 1/3 trên, 1/3 giữa và 1/3 dưới.
- Hình thái tổn thương đại thể: thể loét, thể sùi, thể thâm nhiễm lan tỏa, loét - sùi, loét - thâm nhiễm.
- Thể mô bệnh học của u nguyên phát: xếp loại mô bệnh học dựa trên bảng phân loại của WHO năm 2010.
- Xếp độ biệt hoá mô học: biệt hoá cao, biệt hoá vừa, biệt hoá thấp.
- Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh giúp chẩn đoán xác định và đánh giá mức độ xâm lấn của tổn thương nguyên phát trước mổ.
- Đánh giá tình trạng và mức độ di căn hạch.

- Các yếu tố liên quan với sự di căn hạch.
- Xếp loại TNM, giai đoạn theo AJCC 2010:
 - Xếp loại T dựa vào độ xâm lấn vi thể (pT)
 - Xếp loại N theo tình trạng di căn hạch vi thể (pN)
 - Đánh giá di căn xa (M) theo lâm sàng, cận lâm sàng

➤ **Đánh giá kết quả điều trị**

- Phác đồ và liều điều trị hóa chất.
- Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của hóa trị:
 - + Đánh giá độc tính của phác đồ trên huyết học: huyết sắc tố, bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, tiểu cầu.
 - + Đánh giá độc tính của phác đồ trên chức năng gan - thận: xét nghiệm định lượng SGOT, SGPT, Creatinin huyết và Urê huyết.
 - + Một số tác dụng phụ trên lâm sàng: chán ăn, buồn nôn và nôn, tiêu chảy, hội chứng bàn tay - bàn chân, ảnh hưởng thần kinh ngoại vi.
 - + Mức độ ảnh hưởng của các tác dụng phụ tới liệu trình điều trị.
- Đánh giá kết quả sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh.
- Phân tích sống thêm toàn bộ theo các yếu tố:
 - + Sống thêm liên quan tuổi, giới.
 - + Sống thêm liên quan vị trí, kích thước u.
 - + Sống thêm liên quan hình thái đại thể tổn thương.
 - + Sống thêm liên quan thể mô bệnh học.
 - + Sống thêm liên quan với mức độ xâm lấn u.
 - + Sống thêm liên quan tình trạng di căn hạch, mức độ di căn hạch.
 - + Sống thêm liên quan giai đoạn bệnh.

2.2.4. Cách thức tiến hành

- Những bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn sẽ được chọn vào nghiên cứu. Thông tin của các bệnh nhân nghiên cứu được thu thập và ghi nhận theo mẫu bệnh án nghiên cứu.
- Nghiên cứu, sử dụng các tư liệu trong hồ sơ bệnh án, phỏng vấn bệnh nhân thu thập các thông tin: tuổi, giới, lý do vào viện, thời gian kể từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện, các triệu chứng khi vào viện.
- Trực tiếp khám đánh giá và ghi nhận tình trạng bệnh nhân, các tổn thương trên lâm sàng.
- Tiến hành thực hiện và ghi nhận các xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị:
 - + Nội soi: xác định vị trí, hình ảnh tổn thương đại thể.
 - + Siêu âm: xác định vị trí, kích thước, mức độ xâm lấn, sự lan tràn tổn thương nguyên phát cũng như sự di căn hạch.
 - + Chụp CT-scanner: xác định chính xác vị trí, kích thước, độ xâm lấn tổn thương nguyên phát và di căn hạch.
- Ghi nhận các đánh giá của phẫu thuật viên: Mô tả vị trí, kích thước, mức độ xâm lấn và hình thái tổn thương đại thể trong phẫu thuật.
- Mức độ xâm lấn của u (T) được đánh giá dựa trên mô tả của phẫu thuật viên và khẳng định qua mô bệnh học.
 - + Những trường hợp u xâm lấn bề mặt thanh mạc, chưa dính vào tổ chức lân cận và trên mô bệnh học xác định đã xâm lấn thanh mạc được xếp T4a.
 - + Nếu bề mặt u đã dính vào tổ chức lân cận theo mô tả của phẫu thuật viên hoặc xâm lấn sâu cần phải cắt kèm theo tổ bị xâm lấn xếp vào T4b. Các tạng bị xâm lấn bao gồm: đại tràng ngang, tụy, lách, thùy gan.

- Thể mô bệnh học và độ biệt hóa sau phẫu thuật.
- Điều trị hóa chất phác đồ EOX.
- Đánh giá độc tính của phác đồ hóa chất qua các đợt điều trị: dựa trên tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư của Tổ chức Y tế thế giới xếp theo các mức độ từ độ 0 đến độ IV.
 - + Đánh giá độc tính của phác đồ trên huyết học, chức năng gan - thận: dựa trên xét nghiệm công thức máu, sinh hóa sau mỗi đợt điều trị.
 - + Buồn nôn: ghi nhận, đánh giá mức độ buồn nôn có gây ảnh hưởng đến ăn uống được bình thường hay không.
 - + Nôn: nhận định số lần nôn trong từng ngày truyền.
 - + Tiêu chảy: số lần đi ngoài, các dấu hiệu đi kèm, mất nước, co rút.
 - + Nhiễm trùng: có sốt không, loét họng miệng không, nhiễm trùng thường kèm theo giảm bạch cầu hạt có sốt phải điều trị kháng sinh.
 - + Hội chứng bàn tay - bàn chân: nhận định mức độ nổi ban hoặc viêm loét, dị cảm hoặc cảm giác đau trên da bàn tay - bàn chân. Mức độ ảnh hưởng tới chức năng sinh hoạt của bệnh nhân.
 - + Ảnh hưởng thần kinh ngoại vi: xác định triệu chứng tê bì, dị cảm, giảm khả năng hoạt động xuất hiện sau mỗi đợt truyền hóa chất.
 - + Ảnh hưởng của độc tính và các tác dụng phụ tới liệu trình điều trị hóa chất: số lần và số ngày phải tạm dừng điều trị.
- Theo dõi bệnh nhân sau điều trị:
 - + Dựa vào kết quả khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng qua các lần khám lại định kỳ, đánh giá tình trạng tái phát di căn.
 - + Những trường hợp không đến khám lại: thu thập thông tin qua liên lạc điện thoại với bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân.

2.2.5. Quy trình điều trị

- Các bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn cắt dạ dày kết hợp nạo vét hạch D2 theo quy chuẩn của phương pháp Nhật Bản. Những trường hợp u xâm lấn tổ chức lân cận (T4b) nếu chỉ dính bề mặt thì bảo tồn cơ quan lân cận, nếu đã xâm lấn thì cắt triệt căn kèm tổ chức bị xâm lấn.
- Các bệnh nhân trong nhóm tiêu chuẩn nghiên cứu được chuyên điều trị hỗ trợ phác đồ EOX 6 chu kỳ.
- Bệnh nhân hậu phẫu ổn định sau 3-4 tuần bắt đầu điều trị hóa chất.

Phác đồ EOX:

Epirubicin 50 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin 130 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Xeloda (Capecitabine) 1000mg/m² da, uống 2 lần/ngày từ ngày 1-21

Chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ

- Liều lượng thuốc được tính và thay đổi theo diện tích da cơ thể (dựa trên chiều cao, cân nặng của bệnh nhân).
- Tất cả các bệnh nhân được điều trị đủ liều theo phác đồ ($\geq 85\%$ liều hóa chất).

Liệu trình điều trị:

- + Trước khi truyền hóa chất bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch thuốc chống nôn Ondansetron 8mg và Dexamethasone 4mg.
- + Epirubicin pha trong 250 ml glucose 5% truyền tĩnh mạch tốc độ 40 giọt/phút. Tiếp theo dùng Oxaliplatin pha với 250 ml glucose 5% truyền tĩnh mạch tốc độ 40 giọt/phút.

- + Kết thúc truyền hóa chất bệnh nhân được tráng tĩnh mạch bằng 100ml dung dịch muối sinh lý 0,9% để phòng tác dụng gây viêm tĩnh mạch do hoá chất và tiêm tĩnh mạch 1 ống Ondansetron 8mg.
- + Xeloda (capecitabine) dạng viên (500 mg/viên) được chia làm 2 liều uống buổi sáng và tối hàng ngày. Liệu trình bắt đầu từ ngày đầu tiên truyền hóa chất và được kéo dài trong 21 ngày.
- Tất cả các trường hợp đều được đánh giá tổng thể trước mỗi đợt điều trị hóa chất bao gồm khám lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng đánh giá về huyết học, chức năng gan, thận... xác định khả năng dung nạp thuốc để điều chỉnh liều thuốc cho phù hợp.
- Sau 3 chu kỳ, bệnh nhân được tiến hành khám kiểm tra trên lâm sàng, chụp tim phổi, siêu âm ổ bụng hoặc chụp CT - scanner, xét nghiệm chất chỉ điểm khối u.
- Nếu bệnh ổn định sẽ điều trị tiếp 3 đợt. Nếu bệnh tiến triển, bệnh nhân được chuyển phác đồ khác hoặc điều trị triệu chứng.

Xử trí các độc tính do hóa chất trong quá trình điều trị:

- Nếu số lượng bạch cầu $<3 \times 10^9/l$ và/hoặc bạch cầu hạt $<1,5 \times 10^9/l$, điều trị hóa chất sẽ được hoãn lại và tiêm thuốc kích thích nâng bạch cầu hoặc chờ cho tới khi số lượng bạch cầu $>3 \times 10^9/l$ và bạch cầu hạt $>1,5 \times 10^9/l$ mới tiếp tục điều trị.
- Trường hợp bệnh nhân có sốt do hạ bạch cầu sẽ được điều trị kháng sinh và thuốc kích thích nâng bạch cầu.
- Nếu chỉ số huyết sắc tố $<90g/l$ sẽ trì hoãn điều trị và tiêm thuốc kích thích tạo hồng cầu hoặc truyền khối hồng cầu cho tới khi huyết sắc tố $\geq 100g/l$. Trường hợp tiểu cầu $<80 \times 10^9/l$ sẽ truyền khối tiểu cầu cho tới khi số lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/l$ sẽ tiếp tục điều trị.

- Trường hợp các chỉ số chức năng gan - thận $>2,5$ lần mức bình thường, bệnh nhân sẽ được điều trị nội khoa cho tới khi các chỉ số này $\leq 2,5$ mức bình thường mới tiếp tục điều trị hóa chất.
- Trường hợp xuất hiện hội chứng bàn tay - bàn chân mức độ nặng (độ 4) hoặc có tiêu chảy cần ngừng hóa chất và điều trị cho tới khi phục hồi và tùy thuộc mức độ có thể điều chỉnh liều Xeloda.
- Trường hợp xuất hiện độc tính thần kinh ngoại vi mức độ nặng ảnh hưởng chức năng, sinh hoạt cần ngừng điều trị và điều chỉnh liều Oxaliplatin.

2.2.6. Các tiêu chuẩn đánh giá

- Đánh giá TNM, giai đoạn bệnh theo AJCC 2010.
- Đánh giá thời gian sống thêm:
 - + Thời điểm bắt đầu chọn bệnh nhân vào nghiên cứu: tính từ ngày bắt đầu tiến hành điều trị bệnh nhân. Thông tin về tình trạng bệnh nhân sau điều trị thu thập qua những lần khám lại hoặc qua điện thoại.
 - + Thời điểm kết thúc nghiên cứu (ngày rút khỏi nghiên cứu): bệnh nhân được coi là rút khỏi nghiên cứu khi:
 - * Ngày chết hoặc ngày xuất hiện tái phát, di căn do ung thư trước thời điểm kết thúc nghiên cứu quy ước.
 - * Ngày mất theo dõi: ngày khám bệnh cuối cùng còn sống, không có biểu hiện tái phát di căn, sau đó không có thông tin nào khác (sự kiện mất theo dõi này xảy ra trước thời điểm kết thúc nghiên cứu quy ước).
 - * Bị kiểm duyệt: do hết thời gian nghiên cứu.

- + Tái phát sau điều trị: được xác định khi tổn thương xuất hiện tại chỗ tại vùng ≥ 6 tháng sau điều trị. Chẩn đoán tái phát qua khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm tế bào và MBH (nếu có thể thực hiện được).
- + Di căn sau điều trị: các tổn thương di căn xa xuất hiện sau điều trị, chẩn đoán di căn dựa vào khám LS, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm tế bào và MBH (nếu có thể thực hiện được).
- + Những trường hợp không khám lại dựa trên chẩn đoán của y tế cơ sở thời điểm xuất hiện tái phát, di căn.
- + Thời gian sống thêm: là khoảng thời gian giữa thời điểm bắt đầu vào nghiên cứu và thời điểm kết thúc (rút khỏi) nghiên cứu.
- + Tình trạng người bệnh: sống hay chết; khoẻ mạnh hay tái phát - di căn.
- + Sự kiện nghiên cứu là sự kiện chết đối với các tính toán sống thêm toàn bộ và sự kiện tiến triển, tái phát - di căn.
- + Thời gian sống thêm toàn bộ: tính từ thời điểm bắt đầu can thiệp điều trị đến khi bệnh nhân tử vong hoặc có thông tin cuối cùng.
- + Thời gian sống thêm không bệnh: tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi bệnh có dấu hiệu tái phát, di căn trên lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và chỉ điểm u.
- Đánh giá thể trạng bệnh nhân theo thang của Tổ chức Y tế Thế giới ECOG Performance Status (PS).

Bảng 2.1: Bảng đánh giá toàn trạng bệnh nhân PS

| PS | ECOG |
|----|--|
| 0 | Hoạt động bình thường, có thể thực hiện được tất cả các hoạt động thông thường không hạn chế, không cần trợ giúp của thuốc giảm đau |
| 1 | Hạn chế các hoạt động gắng sức nhưng có thể đi lại được và thực hiện được các công việc nhẹ, công việc không đòi hỏi đi lại nhiều. Nhóm này cũng gồm cả những bệnh nhân hoạt động bình thường như độ 0 nhưng với trợ giúp của thuốc giảm đau |
| 2 | Có thể đi lại được và tự chăm sóc bản thân nhưng không thể làm việc được. Có thể ngồi hoặc đi lại khoảng > 50% thời gian thức |
| 3 | Chỉ chăm sóc bản thân một cách hạn chế, nghỉ tại giường hoặc ghế > 50% thời gian thức |
| 4 | Mất khả năng hoàn toàn không thể thực hiện bất kỳ thao tác chăm sóc bản thân nào và hoàn toàn nằm nghỉ tại giường hoặc ghế |

- Đánh giá độc tính của phác đồ hóa chất dựa vào tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư của Tổ chức Y tế thế giới.

Bảng 2.2: Phân mức độ độc tính theo tiêu chuẩn của WHO trên huyết học và chức năng gan, thận

| Độ độc tính TB máu | Độ 0 | Độ 1 | Độ 2 | Độ 3 | Độ 4 |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|--------------------|---------------|
| Bạch cầu ($10^9/l$) | ≥ 4 | 3- 3,9 | 2- 2,9 | 1- 1,9 | <1 |
| Bạch cầu hạt ($10^9/l$) | ≥ 2 | 1,5- 1,9 | 1- 1,4 | 0,5- 0,9 | <0,5 |
| Huyết sắc tố (g/l) | ≥ 120 | 100- 120 | 80-99 | 65- 79 | <65 |
| Tiểu cầu ($10^9/l$) | 150-300 | 75-150 | 50-74,9 | 25- 49,9 | <25 |
| SGOT (U/l/37 °C) | BT | <2,5 lần BT | 2,6 - 5 lần BT | 5,1 - 20 lần BT | >20 lần BT |
| SGPT (U/l/37 °C) | BT | <2,5 lần BT | 2,6 - 5 lần BT | 5,1 - 20 lần BT | >20 lần BT |
| Creatinine (mmol/l) | BT | <1,5 lần BT | 1,5 - 3 lần BT | 3,1 - 6 lần BT | >6 lần BT |
| Urê (mmol/l) | BT hoặc <7,5 | 7,6-10,9 | 11-18 | >18 | >18 |

Bảng 2.3: Phân mức độ một số tác dụng phụ trên lâm sàng theo tiêu chuẩn của WHO

| Triệu chứng | Độ 0 | Độ 1 | Độ 2 | Độ 3 | Độ 4 |
|------------------------------|-------------|--|--|--|--|
| Chán ăn | Không | Nhẹ | Khó ăn | Không thể ăn được | Đe dọa tính mạng |
| Nôn | Không | 1 lần / ngày | 2-5 lần/ ngày | 6-10 lần/ ngày | > 10 lần/ ngày |
| Tiêu chảy | Không | 2-3 lần/ ngày | 4-6 lần/ ngày, chuột rút mức nhẹ | 7-9 lần /ngày, đại tiện són hoặc chuột rút mức nặng | ≥10 lần/ ngày đại tiện máu đại thể |
| Thần kinh ngoại vi | Không | Dị cảm nhẹ hoặc giảm phản xạ gân xương | Dị cảm trung bình, giảm nhẹ hoặc trung bình cảm giác sâu | Dị cảm nặng gây ảnh hưởng đến chức năng, giảm cảm giác sâu | |
| Hội chứng bàn tay - bàn chân | Bình thường | Không hoặc rối loạn cảm giác nhẹ, ban đỏ nhẹ | Rối loạn cảm giác nhẹ, ban đỏ nặng hoặc sung da | Rối loạn cảm giác kèm đau, ban đỏ nặng hoặc sung da | Đau, ảnh hưởng hoạt động hàng ngày, da bong vảy, phỏng rộp hoặc loét |

2.3. Xử lý số liệu

- Các thông tin thu thập được mã hoá và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0.
- Sử dụng thống kê y học, các số liệu được biểu diễn dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn, tính tần số, giá trị lớn nhất, nhỏ nhất.
- Sử dụng test χ^2 đánh giá sự khác biệt các tỷ lệ (khoảng tin cậy 95%). Đối với những trường hợp giá trị kỳ vọng của ô nhỏ hơn 5 sẽ sử dụng cách tính theo Fisher exact.
- Ước lượng thời gian sống thêm: sử dụng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan - Meier để ước tính thời gian sống thêm. Đây là phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát (theo dõi) chưa hoàn tất. Xác suất sống thêm tích lũy được tính toán dựa trên tính xác suất các sự kiện thành phần mỗi khi xuất hiện sự kiện nghiên cứu. Công thức tính xác suất sống thêm theo phương pháp Kaplan - Meier như sau:

Xác suất sống thêm tại thời điểm xảy ra sự kiện nghiên cứu (chết, tái phát, di căn):

$$P_i = (N_i - D_i) / N_i$$

Trong đó:

P_i : xác suất sống (toàn bộ, không bệnh) tại thời điểm i

N_i : số bệnh nhân còn sống (toàn bộ, không bệnh) tại thời điểm i

D_i : số bệnh nhân chết hoặc tái phát - di căn tại thời điểm i

Xác suất sống thêm tích lũy (toàn bộ, không bệnh) theo Kaplan - Meier:

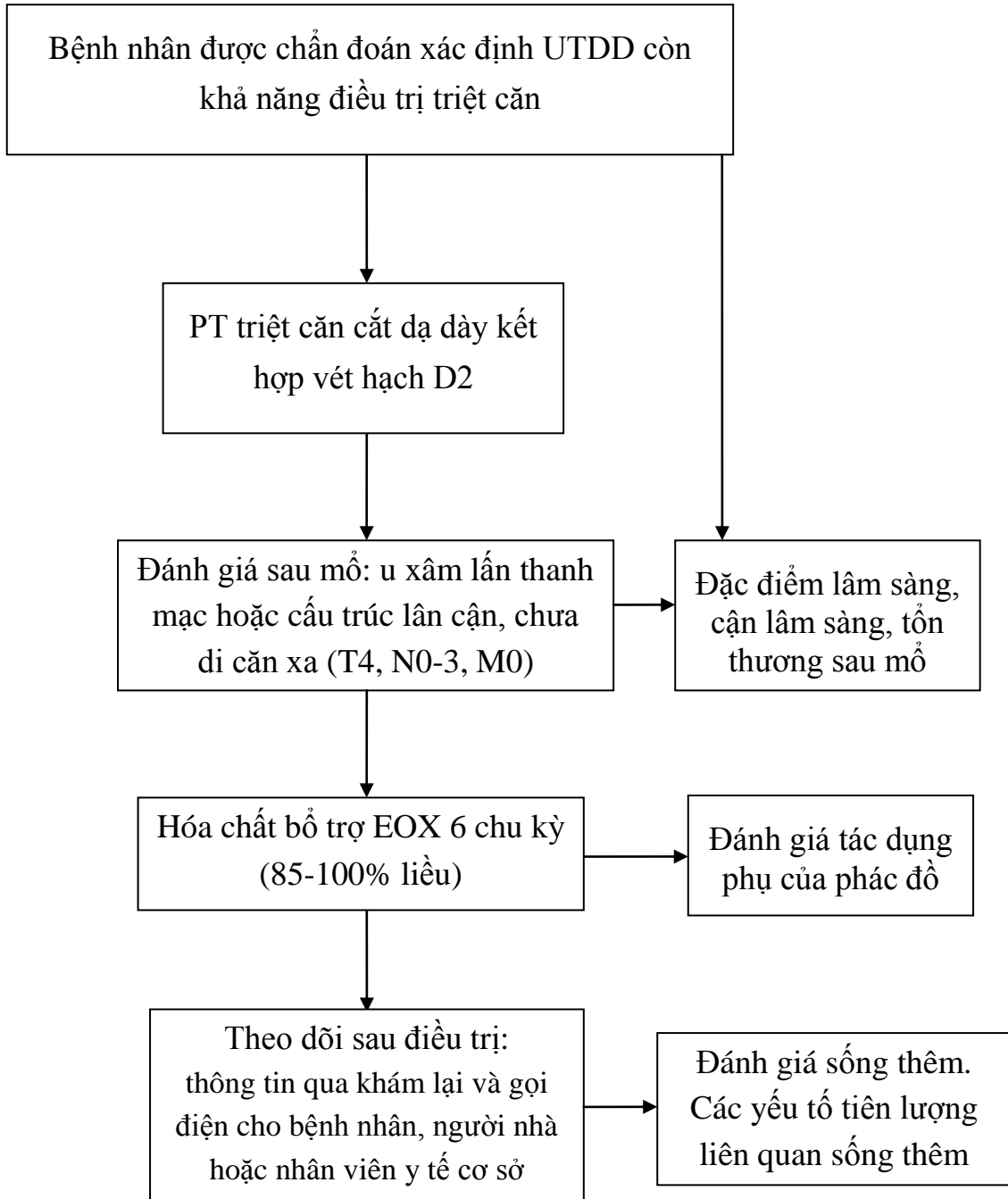
$$St_i = P_1 \times P_2 \times \dots \times P_{i-1} \times P_i$$

- Sử dụng test Log - Rank để so sánh sự khác biệt thời gian sống thêm.

2.4. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu

- Các nghiên cứu tương tự đã được thực hiện ở nhiều nước.
- Nghiên cứu thực hiện được sự đồng ý của các cấp lãnh đạo Bệnh viện.
- Nghiên cứu được tiến hành khi có sự tham gia tự nguyện của bệnh nhân.
- Bệnh nhân có quyền rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào nếu không đồng ý tham gia tiếp.
- Các thông tin về kết quả nghiên cứu của cá nhân bệnh nhân được giữ kín.
- Kết quả của nghiên cứu này phục vụ cho công tác điều trị, chăm sóc sức khoẻ của Nhân dân.
- Nghiên cứu không ảnh hưởng đến quá trình và kết quả điều trị của người bệnh.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



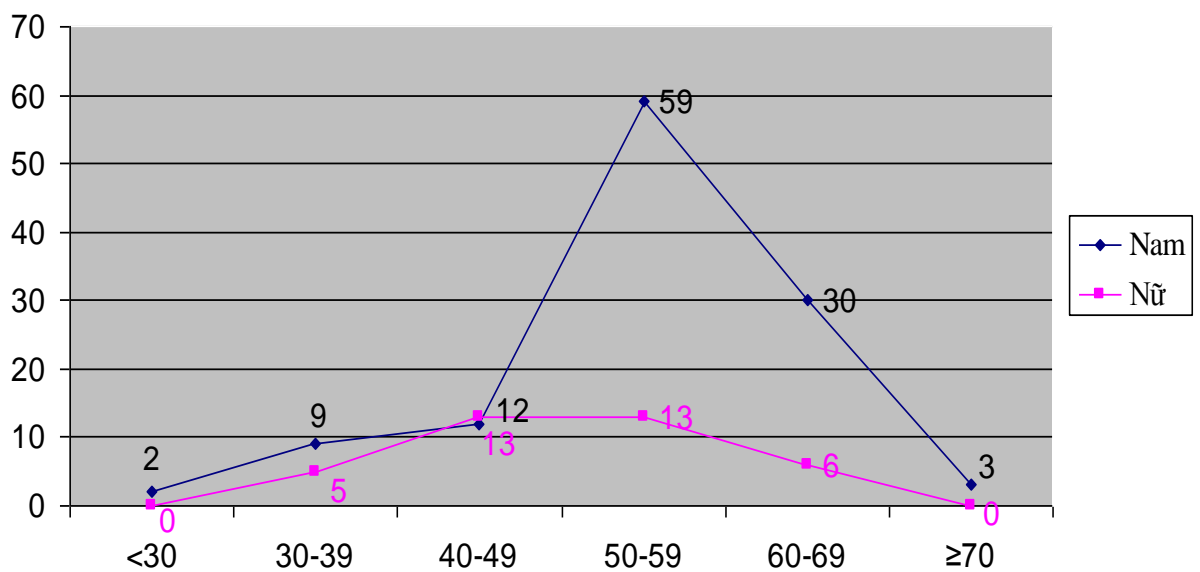
CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

3.1.1. Tuổi và giới

Đặc điểm bệnh nhân



Biểu đồ 3.1: Phân bố tuổi và giới của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét:

- Tuổi trung bình là $53,3 \pm 9,7$. Thấp nhất là 27, cao nhất là 74.
- Nhóm tuổi thường gặp từ 50-59 chiếm tỷ lệ cao nhất (48,0%). Chỉ có 1,3% bệnh nhân trong nhóm <30 tuổi.
- Nghiên cứu gồm 152 bệnh nhân, 115 nam (75,6%) và 37 nữ (24,4%); tỷ lệ nam/nữ: $115/37 = 3,1/1$.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

➤ Thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện:

Bảng 3.1: Thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện

| <i>Thời gian biểu hiện bệnh</i> | Số BN | Tỷ lệ % |
|---------------------------------|--------------|----------------|
| <3 tháng | 50 | 32,9 |
| 3-<6 tháng | 50 | 32,9 |
| 6-≤12 tháng | 38 | 25,0 |
| >12 tháng | 14 | 9,2 |
| Tổng số | 152 | 100 |

Nhận xét:

- Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên cho tới khi khám và điều trị bệnh trung bình là $5,9 \pm 3,5$ tháng. Sớm nhất dưới 1 tháng và muộn nhất là 25 tháng.
- Nhóm bệnh nhân khám phát hiện bệnh <3 tháng chiếm 32,9%, nhóm phát hiện bệnh trong khoảng 3-<6 tháng là 32,9% chiếm tỷ lệ cao nhất. 14 trường hợp chiếm tỷ lệ 9,2% chẩn đoán bệnh sau 1 năm từ khi có triệu chứng đầu tiên.

➤ **Biểu hiện lâm sàng**

Bảng 3.2: Các triệu chứng lâm sàng

| Triệu chứng | Số BN | Tỷ lệ % |
|--------------------------|--------------|----------------|
| Đau bụng thượng vị | 146 | 96,0 |
| Ợ hơi, ợ chua | 77 | 50,7 |
| Đầy bụng, khó tiêu | 40 | 26,3 |
| Buồn nôn, nôn | 32 | 21,1 |
| Chán ăn | 23 | 15,1 |
| Nuốt nghẹn | 2 | 1,3 |
| Nôn ra máu | 5 | 3,3 |
| Đi ngoài phân đen | 18 | 11,8 |
| Dấu hiệu bụng ngoại khoa | 1 | 0,7 |
| Gầy sút cân | 61 | 40,1 |

Nhận xét:

- Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là đau bụng thượng vị chiếm 96,0%; ợ hơi, ợ chua 50,7%; đầy bụng, khó tiêu 26,3%; buồn nôn, nôn 21,1%; chán ăn 15,1%.
- Có 23 trường hợp biểu hiện triệu chứng của xuất huyết tiêu hóa (nôn ra máu 5, đại tiện phân đen 18) chiếm 15,1%. Các biểu hiện muộn ảnh hưởng toàn thân như gầy sút cân 40,1%. Có 1 trường hợp thủng dạ dày, vào viện với dấu hiệu bụng ngoại khoa.

➤ **Vị trí tổn thương u nguyên phát**

Bảng 3.3: Vị trí tổn thương

| Vị trí khối u | Số BN | Tỷ lệ % |
|----------------------------------|--------------|----------------|
| Tâm vị - phình vị | 5 | 3,3 |
| Thân vị | 5 | 3,3 |
| Bờ cong nhỏ | 33 | 21,7 |
| Bờ cong lớn | 4 | 2,6 |
| Hang vị - môn vị | 103 | 67,8 |
| Thâm nhiễm toàn bộ dạ dày | 2 | 1,3 |
| Tổng số | 152 | 100 |
| Vị trí theo phân chia 1/3 | | |
| 1/3 trên | 10 | 6,6 |
| 1/3 giữa | 37 | 24,3 |
| 1/3 dưới | 103 | 67,8 |
| Thâm nhiễm toàn bộ dạ dày | 2 | 1,3 |
| Tổng số | 152 | 100 |

Nhận xét:

- Vị trí tổn thương hay gặp nhất là hang - môn vị, chiếm 67,8%. Tiếp theo là bờ cong nhỏ (21,7%).
- Các vị trí khác đều ít gặp: tâm - phình vị 5 trường hợp; thân vị 5; bờ cong lớn 4. Có 2 trường hợp thâm nhiễm toàn bộ dạ dày.

➤ **Kích thước tổn thương**

Bảng 3.4: Kích thước tổn thương của u nguyên phát

| Kích thước (cm) | Số BN | Tỷ lệ % |
|-----------------|------------|------------|
| ≤3,0 | 17 | 11,2 |
| >3,0-<5,0 | 42 | 27,6 |
| 5,0-<7,0 | 74 | 48,7 |
| ≥7,0 | 19 | 12,5 |
| Tổng số | 152 | 100 |

Nhận xét:

- Kích thước u trung bình là 5 cm. Lớn nhất có trường hợp 10cm.
- Kích thước u 5-<7 cm chiếm phần lớn số trường hợp (48,7%).

➤ **Hình thái tổn thương**

Bảng 3.5: Hình thái đại thể tổn thương

| Tính chất đại thể | Số BN | Tỷ lệ % |
|-------------------|------------|-------------|
| Loét | 54 | 35,5 |
| Sùi | 6 | 3,9 |
| Thâm nhiễm | 5 | 3,3 |
| Loét - sùi | 67 | 44,1 |
| Loét - thâm nhiễm | 20 | 13,2 |
| Tổng số | 152 | 100 |

Nhận xét:

- Tồn thương đại thể dạng loét - sùi chiếm phần lớn với 44,1%. Tiếp theo là thể loét chiếm 35,5%.
- Thể loét - thâm nhiễm là 13,3%. Thể sùi và thể thâm nhiễm ít gặp hơn cả.

➤ **Mô bệnh học****Bảng 3.6: Đặc điểm mô bệnh học**

| Đặc điểm | Số BN | Tỷ lệ % |
|-------------------------|--------------|----------------|
| UTBM tuyến | 115 | 75,7 |
| - Biệt hóa cao | 7 | 4,6 |
| - Biệt hóa vừa | 49 | 32,3 |
| - Biệt hóa thấp | 59 | 38,8 |
| UTBM tế bào nhân | 37 | 24,3 |
| Tổng số | 152 | 100 |

Nhận xét:

- Loại UT biệt hóa thấp và biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 38,8% và 32,3%. Loại UTBM tế bào nhân cũng chiếm tỷ lệ lớn với 37 trường hợp, chiếm 24,3%.

➤ **Mức độ tổn thương**

Bảng 3.7: Phân bố bệnh nhân theo mức độ xâm lấn u và di căn hạch

| Mức độ tổn thương | Độ xâm lấn u | | | | Tổng số | % |
|--------------------|--------------|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|
| | T4a | | T4b | | | |
| | BN | % | BN | % | | |
| <i>Di căn hạch</i> | | | | | | |
| N0 | 34 | 22,4 | 9 | 5,9 | 43 | 28,3 |
| N1 | 30 | 19,7 | 23 | 15,1 | 53 | 34,9 |
| N2 | 15 | 9,9 | 17 | 11,2 | 32 | 21,0 |
| N3 | 10 | 6,6 | 14 | 9,2 | 24 | 15,8 |
| Tổng số | 89 | 58,6 | 63 | 41,4 | 152 | 100 |
| $\chi^2=12,159$ | | | | | | $p=0,007$ |

Nhận xét:

- Tổn thương lan tràn xâm lấn tới thanh mạc nhưng chưa xâm lấn tạng lân cận (T4a) chiếm chủ yếu với tỷ lệ 58,6%. 63 trường hợp tổn thương xâm lấn qua thanh mạc tới các tạng lân cận (T4b) chiếm 41,4%.
- 109 bệnh nhân đã có di căn hạch (71,7%); 54 bệnh nhân di căn hạch N1 (34,9%). Có 24 trường hợp bệnh nhân di căn từ 7 hạch trở lên (15,8%).
- Trong nhóm T4a có 55/89 bệnh nhân có di căn hạch (61,8%), chủ yếu là N1. Nhóm T4b có 54/63 bệnh nhân có di căn hạch (85,7%), phân bố khá đều từ N1-N3. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,007$.

Bảng 3.8: Liên quan vị trí u với di căn hạch

| Vị trí u | Chưa di căn hạch | | Di căn hạch | | Tổng số | % |
|---------------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|
| | BN | % | BN | % | | |
| 1/3 trên | 3 | 30,0 | 7 | 70,0 | 10 | 100 |
| 1/3 giữa | 11 | 29,7 | 26 | 70,3 | 37 | 100 |
| 1/3 dưới | 29 | 28,2 | 74 | 71,8 | 103 | 100 |
| Thâm nhiễm toàn bộ dạ dày | 0 | 0 | 2 | 100 | 2 | 100 |
| Tổng số | 43 | 28,3 | 109 | 71,7 | 152 | 100 |
| $\chi^2=0,842$ | | | | | | p=0,839 |

Nhận xét:

- Các bệnh nhân u vị trí 1/3 trên có 70% các trường hợp di căn hạch; 1/3 giữa có 70,3% di căn hạch; 1/3 dưới 71,8% di căn hạch; bệnh nhân u thâm nhiễm toàn bộ có cả 2/2 trường hợp di căn hạch.
- Sự khác biệt về di căn hạch theo vị trí tổn thương không có ý nghĩa thống kê với p=0,839.

Bảng 3.9: Liên quan kích thước u với di căn hạch

| Kích thước tổn thương | Chưa di căn hạch | | Di căn hạch | | Tổng số | % |
|-----------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|
| | BN | % | BN | % | | |
| $u \leq 3\text{cm}$ | 8 | 47,1 | 9 | 52,9 | 17 | 100 |
| $u >3-<5\text{cm}$ | 19 | 45,2 | 23 | 54,8 | 42 | 100 |
| $u = 5-<7\text{cm}$ | 15 | 20,3 | 59 | 79,7 | 74 | 100 |
| $u \geq 7\text{cm}$ | 1 | 5,3 | 18 | 94,7 | 19 | 100 |
| Tổng số | 43 | 28,3 | 109 | 71,7 | 152 | 100 |
| $\chi^2=16,211$ | | | | | | $p=0,001$ |

Nhận xét:

- Các bệnh nhân kích thước $u \leq 3\text{cm}$ có 52,9% các trường hợp di căn hạch; $u >3-<5\text{cm}$ có 54,8% di căn hạch; $u = 5-<7\text{cm}$ có 79,7% di căn hạch; với $u \geq 7\text{cm}$ có 94,7% trường hợp di căn hạch.
- Mức độ di căn hạch tăng dần theo kích thước u. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.

Bảng 3.10: Liên quan hình thái tổn thương với di căn hạch

| Tính chất đại thể | Chưa di căn hạch | | Di căn hạch | | Tổng số | % |
|-------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|
| | BN | % | BN | % | | |
| Loét | 15 | 27,8 | 39 | 72,2 | 54 | 100 |
| Sùi | 1 | 16,7 | 5 | 83,3 | 6 | 100 |
| Thâm nhiễm | 3 | 60,0 | 2 | 40,0 | 5 | 100 |
| Loét - sùi | 19 | 28,4 | 48 | 71,6 | 67 | 100 |
| Loét - thâm nhiễm | 5 | 25,0 | 15 | 75,0 | 20 | 100 |
| Tổng số | 43 | 28,3 | 109 | 71,7 | 152 | 100 |
| $\chi^2=2,992$ | | | | | | p=0,559 |

Nhận xét:

- Tỷ lệ di căn hạch giữa các nhóm bệnh nhân theo hình thái đại thể không có sự khác biệt với p=0,559.

Bảng 3.11: Liên quan độ biệt hóa mô bệnh học với di căn hạch

| Mô bệnh học | Chưa di căn hạch | | Di căn hạch | | Tổng số | % |
|----------------|------------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|
| | BN | % | BN | % | | |
| Biệt hóa cao | 4 | 57,1 | 3 | 42,9 | 7 | 100 |
| Biệt hóa vừa | 12 | 27,1 | 37 | 72,9 | 49 | 100 |
| Kém biệt hóa | 13 | 22,1 | 46 | 77,9 | 59 | 100 |
| UTBM chế nhày | 14 | 37,8 | 23 | 62,2 | 37 | 100 |
| Tổng số | 43 | 28,3 | 109 | 71,7 | 152 | 100 |
| $\chi^2=6,022$ | | | | | | p=0,111 |

Nhận xét:

- Tỷ lệ di căn hạch giữa các nhóm bệnh nhân theo sự biệt hóa mô bệnh học không có sự khác biệt với p=0,111.

➤ **Đặc điểm phẫu thuật**

Bảng 3.12: Đặc điểm bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn trước hóa trị

| | Số Bn | Tỷ lệ % |
|---|--------------|----------------|
| Mức độ phẫu thuật | 154 | 100 |
| Phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày | 21 | 13,6 |
| Phẫu thuật cắt bán phần dạ dày | 133 | 86,4 |
| Tạng cắt bỏ cùng dạ dày khi bị xâm lấn (T4b) | 63 | 41,4 |
| Tụy | 6 | 3,9 |
| Thùy gan | 1 | 0,6 |
| Đại tràng ngang | 6 | 3,9 |
| Tụy và lách | 3 | 1,9 |
| Đại tràng ngang + Tụy | 1 | 0,6 |
| Đại tràng ngang + Tụy + Lách | 1 | 0,6 |
| Tổng số | 18 | 28,6 |

Nhận xét:

- Theo vị trí và mức độ tổn có 21 trường hợp được cắt dạ dày toàn bộ, 133 trường hợp cắt bán phần dạ dày.
- Tạng được phẫu thuật khi u nguyên phát xâm lấn có 18 trường hợp chiếm 28,6% các bệnh nhân nhóm u T4b. Bao gồm: thùy gan, tụy, lách, đại tràng ngang và những trường hợp cắt phối hợp nhiều tạng bị xâm lấn. Gặp nhiều nhất là tụy (11 trường hợp) và đại tràng ngang (8 trường hợp).

➤ **Giai đoạn bệnh**

Bảng 3.13: Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn T.N.M của AJCC

| <i>Giai đoạn</i> | Số BN | Tỷ lệ % |
|------------------|--------------|----------------|
| IIB | 34 | 22,4 |
| IIIA | 30 | 19,7 |
| IIIB | 47 | 30,9 |
| IIIC | 41 | 27,0 |
| <i>Tổng số</i> | 152 | 100 |

Nhận xét:

- Phân bố giai đoạn bệnh theo TNM cho thấy: giai đoạn IIIA (T4a, N1) ít nhất với 19,7%. Gặp nhiều nhất nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB (T4a, N2 và T4b, N0-1) với 30,9%, giai đoạn IIB (T4a, N0) là 22,4% và IIIC (T4a, N3 và T4b, N2-3) là 27,0%.

3.2. Điều trị

3.2.1. Điều trị hóa chất

Tất cả các bệnh nhân sau phẫu thuật triệt căn ổn định được chuyển điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ EOX sau 3-4 tuần. Liều lượng được điều chỉnh theo diện tích da cơ thể với từng loại hóa chất. Các bệnh nhân đều được điều trị đủ liều theo phác đồ ($\geq 85\%$ liều thuốc hóa chất) và đủ liệu trình 6 chu kỳ. Trong nghiên cứu có 152 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được điều trị tổng số 912 chu kỳ hóa chất.

Bảng 3.14: Liều thuốc trong điều trị

| Liều hóa chất | 85%-<100% | | 100% | | Tổng số | |
|----------------|-----------|------|------|------|---------|-----|
| | BN | % | BN | % | BN | % |
| Chu kỳ 1 | 92 | 57,9 | 60 | 42,1 | 152 | 100 |
| Chu kỳ 2 | 81 | 53,3 | 71 | 46,7 | 152 | 100 |
| Chu kỳ 3 | 72 | 46,7 | 80 | 52,6 | 152 | 100 |
| Chu kỳ 4 | 73 | 48,0 | 79 | 51,9 | 152 | 100 |
| Chu kỳ 5 | 75 | 49,3 | 77 | 50,6 | 152 | 100 |
| Chu kỳ 6 | 78 | 51,3 | 74 | 48,7 | 152 | 100 |
| Tổng số | 471 | 51,6 | 441 | 48,4 | 912 | 100 |

Nhận xét:

- Tất cả các bệnh nhân được điều trị đủ liều lý thuyết ($\geq 85\%$ liều thuốc). Tuy nhiên liều điều trị thực tế thay đổi dựa trên thể trạng, khả năng hấp thu dinh dưỡng của bệnh nhân.
- 48,4% điều trị đủ liều tối đa (100%). Chu kỳ 1 có tỷ lệ bệnh nhân điều trị liều tối đa thấp nhất. Tỷ lệ sử dụng liều tối đa cao nhất ở chu kỳ 3 và 4 (52,6% và 51,9%).

3.2.2. Độc tính của phác đồ hóa chất

Bảng 3.15: Độc tính trên huyết sắc tố qua mỗi chu kỳ điều trị

| Độc tính | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | Tổng số | |
|----------|--------|-------------|--------|------|--------|-----|-----------|-------------|
| | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % |
| Chu kỳ 1 | 50 | 32,9 | 26 | 17,1 | 4 | 2,6 | 80 | 52,6 |
| Chu kỳ 2 | 53 | 34,9 | 27 | 17,8 | 5 | 3,3 | 85 | 55,9 |
| Chu kỳ 3 | 56 | 36,8 | 26 | 17,1 | 3 | 2,0 | 85 | 55,9 |
| Chu kỳ 4 | 55 | 36,2 | 25 | 16,4 | 0 | 0 | 80 | 52,6 |
| Chu kỳ 5 | 50 | 32,9 | 20 | 13,2 | 2 | 1,3 | 72 | 47,4 |
| Chu kỳ 6 | 60 | 39,5 | 17 | 11,2 | 0 | 0 | 77 | 50,7 |

Nhận xét:

- Độc tính trên huyết sắc tố qua từng chu kỳ chiếm tỷ lệ khá cao (55,9%).
- Mức độ gặp hạ độ 1 là chủ yếu (36,8%). Độ 3 rất ít và không gặp độ 4.

Bảng 3.16: Độc tính trên bạch cầu qua mỗi chu kỳ điều trị

| Độc tính | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | Tổng số | |
|----------|--------|------|--------|-----|--------|-----|-----------|-------------|
| | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % |
| Chu kỳ 1 | 25 | 16,4 | 9 | 5,9 | 1 | 0,7 | 35 | 23,0 |
| Chu kỳ 2 | 36 | 23,7 | 11 | 7,2 | 1 | 0,7 | 48 | 31,6 |
| Chu kỳ 3 | 30 | 19,7 | 13 | 8,6 | 3 | 2,0 | 46 | 30,3 |
| Chu kỳ 4 | 33 | 21,7 | 7 | 4,6 | 5 | 3,3 | 45 | 29,6 |
| Chu kỳ 5 | 31 | 20,4 | 7 | 4,6 | 1 | 0,7 | 39 | 25,6 |
| Chu kỳ 6 | 29 | 19,1 | 3 | 2,0 | 2 | 1,3 | 34 | 22,4 |

Nhận xét:

- Độc tính trên bạch cầu qua từng chu kỳ vừa phải (22,4%-31,6%).
- Chủ yếu độc tính độ 1 (16,4%-21,7%) và một tỷ lệ nhỏ độ 2 (2,0%-8,6%).
Độc độ 3-4 gặp tỷ lệ ít (0,7%-3,3%).

Bảng 3.17: Độc tính trên bạch cầu hạt qua mỗi chu kỳ điều trị

| Độc tính | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | Độ 4 | | Tổng số | |
|----------|--------|------|--------|------|--------|------|----------|-----|-----------|-------------|
| | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % |
| Chu kỳ 1 | 31 | 20,4 | 21 | 13,8 | 17 | 11,2 | 2 | 1,3 | 71 | 46,7 |
| Chu kỳ 2 | 28 | 18,4 | 31 | 20,4 | 25 | 16,4 | 3 | 2,0 | 87 | 57,2 |
| Chu kỳ 3 | 36 | 23,7 | 27 | 17,8 | 22 | 14,5 | 6 | 3,9 | 92 | 59,8 |
| Chu kỳ 4 | 28 | 18,4 | 35 | 23,0 | 18 | 11,8 | 1 | 0,7 | 84 | 53,9 |
| Chu kỳ 5 | 28 | 18,4 | 28 | 18,4 | 20 | 13,2 | 3 | 2,0 | 79 | 51,9 |
| Chu kỳ 6 | 53 | 34,9 | 15 | 9,9 | 9 | 5,9 | 0 | 0 | 77 | 50,6 |

Nhận xét:

- Độc tính trên BC hạt qua các chu kỳ ở mức độ khá cao (46,7%-59,8%).
- Chủ yếu độc tính độ 1 (18,4%-34,9%) và độ 2 (9,9%-23,0%). Độc độ 3 ít hơn (5,9%-16,4%). Độ 4 gặp rất ít (0,0%-3,9%).

Bảng 3.18: Độc tính trên tiêu cầu qua mỗi chu kỳ điều trị

| Độc tính | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | Tổng số | |
|----------|--------|-----|--------|-----|--------|-----|---------|-----|
| | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % |
| Chu kỳ 1 | 1 | 0,7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0,7 |
| Chu kỳ 2 | 1 | 0,7 | 0 | 0 | 1 | 0,7 | 2 | 1,3 |
| Chu kỳ 3 | 2 | 1,3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1,3 |
| Chu kỳ 4 | 7 | 4,6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 4,6 |
| Chu kỳ 5 | 7 | 4,6 | 0 | 0 | 1 | 0,7 | 8 | 5,3 |
| Chu kỳ 6 | 3 | 2,0 | 1 | 0,7 | 0 | 0 | 4 | 2,6 |

Nhận xét:

- Độc tính trên tiêu cầu qua từng chu kỳ rất hiếm gặp (0,7%-5,2%).
- Chủ yếu gặp tỷ lệ rất nhỏ độc tính độ 1 (0,7%-4,6%) và có 1 trường hợp độc tính độ 2, 2 trường hợp độc độ 3 (1,3%).

Bảng 3.19: Độc tính chung trên huyết học qua 6 chu kỳ điều trị

| Các chỉ số | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3-4 | | Tổng số | |
|--------------|--------|------|--------|------|--------|------|---------|------|
| | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % |
| Huyết sắc tố | 324 | 35,5 | 141 | 15,4 | 14 | 1,5 | 479 | 52,4 |
| Bạch cầu | 184 | 20,2 | 50 | 5,5 | 13 | 1,4 | 247 | 27,1 |
| BC hạt | 204 | 22,4 | 157 | 17,2 | 126 | 13,8 | 487 | 53,3 |
| Tiểu cầu | 21 | 2,3 | 1 | 0,1 | 2 | 0,2 | 24 | 2,6 |

Nhận xét:

- Trong cả 6 chu kỳ hóa chất, độc tính giảm BC hạt gặp nhiều nhất 53,3% trong đó chủ yếu ở mức độ nhẹ (độ 1, 2) với tỷ lệ 39,6%.
- Dòng BC có 27,1% giảm, độ 3 là 1,4%, không có giảm BC độ 4.
- Độc tính với HST xảy ra ở 52,4% trường hợp chủ yếu ở mức độ nhẹ 1, 2.
- Độc tính với TC rất ít với chỉ 2,6%. Không có biểu hiện hạ TC mức độ nặng.

Bảng 3.20: Độc tính trên men gan GOT qua mỗi chu kỳ điều trị

| Độc tính | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | Tổng số | |
|----------|--------|------|--------|-----|--------|-----|-----------|-------------|
| | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % |
| Chu kỳ 1 | 5 | 3,3 | 1 | 0,7 | 0 | 0 | 6 | 3,9 |
| Chu kỳ 2 | 11 | 7,2 | 0 | 0 | 1 | 0,7 | 12 | 7,9 |
| Chu kỳ 3 | 18 | 11,8 | 6 | 3,9 | 1 | 0,7 | 25 | 16,4 |
| Chu kỳ 4 | 20 | 13,2 | 4 | 2,6 | 0 | 0 | 24 | 15,8 |
| Chu kỳ 5 | 20 | 13,2 | 2 | 1,3 | 1 | 0,7 | 23 | 15,1 |
| Chu kỳ 6 | 8 | 5,3 | 1 | 0,7 | 0 | 0 | 9 | 5,9 |

Nhận xét:

- Độc tính trên men gan GOT qua từng chu kỳ ít gặp (3,9%-16,4%).
- Chủ yếu gặp độc tính độ 1 (3,3%-13,2%). Chỉ tỷ lệ rất nhỏ độc tính độ 2 (0,0%-3,9%). Không gặp độc tính độ 4.

Bảng 3.21: Độc tính trên men gan GPT qua mỗi chu kỳ điều trị

| Độc tính | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | Tổng số | |
|----------|--------|------|--------|-----|--------|-----|-----------|-------------|
| | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % |
| Chu kỳ 1 | 5 | 3,3 | 1 | 0,7 | 0 | 0 | 6 | 3,9 |
| Chu kỳ 2 | 8 | 5,3 | 1 | 0,7 | 1 | 0,7 | 10 | 6,6 |
| Chu kỳ 3 | 17 | 11,8 | 4 | 2,6 | 1 | 0,7 | 25 | 16,4 |
| Chu kỳ 4 | 11 | 7,2 | 4 | 2,6 | 0 | 0 | 15 | 9,8 |
| Chu kỳ 5 | 11 | 7,2 | 3 | 2,0 | 1 | 0,7 | 15 | 9,8 |
| Chu kỳ 6 | 7 | 4,6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 4,6 |

Nhận xét:

- Độc tính trên men gan GPT qua từng chu kỳ ít gặp (3,9%-16,4%).
- Chủ yếu gặp độc tính độ 1 (3,3%-13,2%). Có tỷ lệ rất nhỏ độc tính độ 2 (0,0%-2,6%). Không gặp độc tính độ 4.

Bảng 3.22: Độc tính chung trên chức năng gan - thận qua 6 chu kỳ

| Các chỉ số | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | Tổng số | |
|-------------------|--------|-----|--------|-----|--------|-----|---------|------|
| | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % |
| SGOT | 84 | 9,2 | 14 | 1,5 | 3 | 0,3 | 101 | 11,0 |
| SGPT | 61 | 6,7 | 13 | 1,4 | 3 | 0,3 | 77 | 8,4 |
| Urê | 19 | 2,0 | 4 | 0,4 | 0 | 0 | 23 | 2,5 |
| Creatinine | 16 | 1,7 | 2 | 0,2 | 0 | 0 | 18 | 1,9 |

Nhận xét:

- Độc tính trên gan gặp với tỷ lệ thấp: tính chung 9,6% số trường hợp có tăng men gan. Tăng men gan SGOT, SGPT độ 1 tương ứng là 9,2% và 6,7%; tăng độ 3 là 0,3%. Không gặp độ 4.
- Phác đồ điều trị rất ít gây ảnh hưởng tới chức năng thận do các sản phẩm chuyển hóa khi qua thận là chất không độc với cơ thể. Do đó chỉ tính chung qua cả 6 chu kỳ điều trị.

Bảng 3.23: Độc tính gây buồn nôn qua mỗi chu kỳ điều trị

| Độc tính | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3-4 | | Tổng số | |
|----------|--------|------|--------|------|--------|-----|-----------|-------------|
| | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % |
| Chu kỳ 1 | 25 | 16,4 | 13 | 8,5 | 5 | 3,3 | 43 | 28,3 |
| Chu kỳ 2 | 29 | 19,0 | 14 | 9,2 | 6 | 3,9 | 49 | 32,2 |
| Chu kỳ 3 | 33 | 21,7 | 17 | 11,2 | 7 | 4,6 | 57 | 37,5 |
| Chu kỳ 4 | 34 | 22,4 | 16 | 10,5 | 5 | 3,3 | 55 | 36,2 |
| Chu kỳ 5 | 35 | 23,0 | 15 | 9,8 | 5 | 3,3 | 55 | 36,2 |
| Chu kỳ 6 | 31 | 20,4 | 16 | 10,5 | 6 | 3,9 | 53 | 34,8 |

Nhận xét:

- Độc tính gây buồn nôn qua các chu kỳ gặp khá phổ biến (28,3%-37,5%).
- Phần lớn gặp độc tính độ 1 (16,4%-23,0%). Có tỷ lệ rất nhỏ độc tính độ 3-4 gây ảnh hưởng tới khả năng ăn uống của người bệnh (3,3%-4,6%).
- Mức độ buồn nôn qua các chu kỳ không khác biệt.

Bảng 3.24: Độc tính gây nôn qua mỗi chu kỳ điều trị

| Độc tính | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3-4 | | Tổng số | |
|----------|--------|------|--------|-----|--------|-----|-----------|-------------|
| | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % |
| Chu kỳ 1 | 17 | 11,1 | 8 | 5,2 | 0 | 0 | 25 | 16,4 |
| Chu kỳ 2 | 18 | 11,8 | 11 | 7,2 | 2 | 1,3 | 31 | 20,4 |
| Chu kỳ 3 | 21 | 13,8 | 13 | 8,5 | 2 | 1,3 | 36 | 23,7 |
| Chu kỳ 4 | 19 | 12,5 | 10 | 6,5 | 0 | 0 | 29 | 19,0 |
| Chu kỳ 5 | 20 | 13,1 | 12 | 7,9 | 1 | 0,7 | 33 | 21,7 |
| Chu kỳ 6 | 17 | 11,1 | 11 | 7,2 | 1 | 0,7 | 29 | 19,0 |

Nhận xét:

- Độc tính gây nôn gặp với tỷ lệ không cao (16,4%-23,0%).
- Phần lớn gặp độc tính độ 1 (11,1%-13,8%). Gặp độ 2 ít (5,2%-8,5%).
Chỉ có tỷ lệ rất nhỏ độc tính độ 3-4 (0%-1,3%).

Bảng 3.25: Độc tính tiêu chảy qua mỗi chu kỳ điều trị

| Độc tính | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | Tổng số | |
|----------|--------|------|--------|-----|--------|-----|-----------|-------------|
| | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % |
| Chu kỳ 1 | 15 | 9,8 | 9 | 5,9 | 5 | 3,2 | 29 | 19,0 |
| Chu kỳ 2 | 17 | 11,1 | 8 | 5,3 | 4 | 2,6 | 29 | 19,0 |
| Chu kỳ 3 | 10 | 6,5 | 6 | 3,9 | 4 | 2,6 | 20 | 13,1 |
| Chu kỳ 4 | 9 | 5,9 | 5 | 3,2 | 2 | 1,3 | 16 | 10,5 |
| Chu kỳ 5 | 8 | 5,3 | 6 | 3,9 | 2 | 1,3 | 16 | 10,5 |
| Chu kỳ 6 | 8 | 5,3 | 5 | 3,2 | 1 | 0,7 | 14 | 9,2 |

Nhận xét:

- Biểu hiện gây tiêu chảy qua từng chu kỳ ít gặp (9,2%-19,0%).
- Chủ yếu gặp ở độ 1 (5,3%-11,1%). Có tỷ lệ nhỏ độ 2 (3,2%-5,9%). Không có độ 4, độ 3 ít gặp (0,7%-3,2%).

Bảng 3.26: Độc tính gây hội chứng bàn tay - chân qua mỗi chu kỳ điều trị

| Độc tính | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | Tổng số | |
|----------|--------|------|--------|-----|--------|-----|-----------|-------------|
| | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % |
| Chu kỳ 1 | 11 | 7,2 | 2 | 1,3 | 0 | 0 | 13 | 8,5 |
| Chu kỳ 2 | 14 | 9,2 | 5 | 3,2 | 0 | 0 | 19 | 12,5 |
| Chu kỳ 3 | 25 | 16,4 | 10 | 6,5 | 3 | 2,0 | 38 | 25,0 |
| Chu kỳ 4 | 27 | 17,7 | 12 | 7,9 | 4 | 2,6 | 43 | 28,3 |
| Chu kỳ 5 | 29 | 19,1 | 13 | 8,5 | 5 | 3,3 | 47 | 30,9 |
| Chu kỳ 6 | 29 | 19,1 | 14 | 9,2 | 2 | 1,3 | 45 | 29,6 |

Nhận xét:

- Hội chứng bàn tay - bàn chân gặp ở mức độ thấp (8,5%-30,9%).
- Thường gặp ở gặp độ 1 (7,2%-19,1%). Độ 2 ít gặp (1,3%-8,5%). Chỉ tỷ lệ rất nhỏ độc tính độ 3 (0,0%-2,6%). Không gặp độ 4.
- Các biểu hiện thường xuất hiện nhiều ở những chu kỳ sau. Độc tính nặng như độ 3 chỉ gặp sau khi điều trị vài chu kỳ.

Bảng 3.27: Độc tính trên thân kinh ngoại vi qua mỗi chu kỳ điều trị

| Độc tính | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | Tổng số | |
|----------|--------|------|--------|------|--------|-----|-----------|-------------|
| | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % |
| Chu kỳ 1 | 25 | 16,4 | 12 | 7,9 | 0 | 0 | 37 | 24,3 |
| Chu kỳ 2 | 28 | 18,4 | 16 | 10,5 | 1 | 0,7 | 45 | 29,6 |
| Chu kỳ 3 | 33 | 21,7 | 19 | 12,5 | 3 | 2,0 | 55 | 36,2 |
| Chu kỳ 4 | 35 | 23,0 | 21 | 13,8 | 4 | 2,6 | 60 | 39,5 |
| Chu kỳ 5 | 35 | 23,0 | 23 | 15,1 | 4 | 2,6 | 62 | 40,8 |
| Chu kỳ 6 | 36 | 23,7 | 24 | 15,8 | 3 | 2,0 | 63 | 41,4 |

Nhận xét:

- Độc tính trên thân kinh ngoại vi ở mức độ vừa phải (24,3%-41,4%).
- Chủ yếu gặp độc tính độ 1 (16,4%-23,7%). Tỷ lệ tăng ở những chu kỳ sau. Chỉ có tỷ lệ nhỏ độ 3 do liên quan liều tích lũy Oxaliplatin.

Bảng 3.28: Các tác dụng phụ trên lâm sàng chung qua 6 chu kỳ điều trị

| Các chỉ số | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3-4 | | Tổng số | |
|-----------------------|--------|------|--------|------|--------|-----|---------|------|
| | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % | Tần số | % |
| Buồn nôn | 187 | 20,5 | 91 | 9,8 | 34 | 3,7 | 312 | 34,2 |
| Nôn | 112 | 12,3 | 65 | 7,1 | 6 | 0,6 | 183 | 20,1 |
| Tiêu chảy | 67 | 7,3 | 39 | 4,3 | 18 | 1,9 | 124 | 13,6 |
| H/c bàn tay - chân | 135 | 14,8 | 56 | 6,1 | 14 | 1,5 | 205 | 22,5 |
| TK ngoại vi | 192 | 21,0 | 115 | 12,6 | 16 | 1,7 | 323 | 35,4 |

Nhận xét:

- Trong cả 6 chu kỳ hóa chất, biểu hiện buồn nôn và nôn thường gặp (34,2% và 30,1%) nhưng chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa, Một số ít trường

hợp buồn nôn và nôn nhiều ảnh hưởng đến khả năng ăn uống (3,7% và 0,6% ở độ 3).

- Tiêu chảy chỉ gặp ở 13,6% các trường hợp, phần lớn ở mức độ nhẹ không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị.
- Hội chứng bàn tay - chân gặp ở 22,5% số trường hợp và chủ yếu ở độ 1, 2. Xuất hiện tăng lên ở những chu kỳ sau và hầu hết không ảnh hưởng điều trị.
- Độc tính thần kinh ngoại vi gặp 35,4% các trường hợp. Chủ yếu ở mức độ 1, 2.

Bảng 3.29: Ảnh hưởng của độc tính lên quá trình điều trị

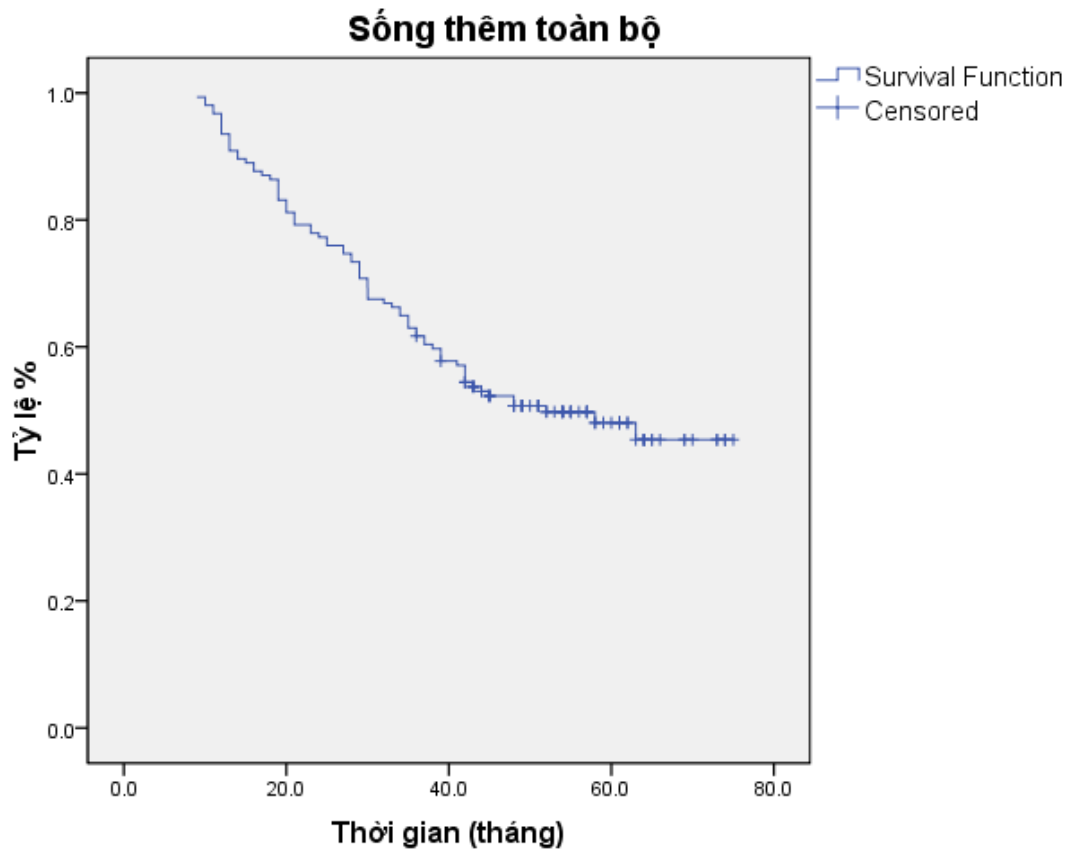
| | Đợt 1 | Đợt 2 | Đợt 3 | Đợt 4 | Đợt 5 | Đợt 6 |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <i>Số lần dừng điều trị</i> | | | | | | |
| Do hạ huyết sắc tố | 14 | 11 | 8 | 3 | 4 | 2 |
| Do hạ tiểu cầu | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Do hạ bạch cầu | 3 | 5 | 7 | 4 | 2 | 0 |
| Sốt hạ bạch cầu | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Do tăng men gan | 1 | 2 | 7 | 4 | 4 | 1 |
| <i>Số ngày dừng điều trị</i> | | | | | | |
| Do hạ huyết sắc tố | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| Do hạ tiểu cầu | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 6 |
| Do hạ bạch cầu | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| Sốt hạ bạch cầu | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Do tăng men gan | 6 | 7 | 7 | 6 | 6 | 6 |

Nhận xét:

- Trong 912 chu kỳ hóa chất. Số lần dừng điều trị do huyết sắc tố gặp nhiều nhất và chủ yếu ở những chu kỳ đầu do ảnh hưởng sau phẫu thuật cắt dạ dày, bệnh nhân chưa ổn định tiêu hóa, hấp thu kém. Số ngày dừng điều trị trung bình do hạ huyết sắc tố dài nhất thường ở chu kỳ 1 và 2 (4 ngày).
- Chỉ có 1 lần dừng điều trị do hạ tiểu cầu kéo dài 6 ngày do hạ độ 2.
- Số ngày dừng điều trị trung bình do hạ bạch cầu dài nhất ở chu kỳ 3 (4 ngày), sau dùng G-CSF hồi phục nhanh chóng.
- Chỉ có 1 trường hợp sốt do hạ bạch cầu hạt nặng nhưng sau 3 ngày dùng kháng sinh và G-CSF đã hồi phục hoàn toàn.
- Số ngày dừng điều trị trung bình do tăng men gan thường kéo dài do phải điều trị hạ men gan lâu ngày.

3.2.3. Kết quả điều trị**3.2.3.1. Thời gian sống thêm****➤ Sống thêm toàn bộ****Bảng 3.30: Sống thêm toàn bộ theo năm**

| Sống thêm theo Kaplan - Meier | 3 năm | 4 năm | 5 năm |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Số tử vong tích lũy | 58 | 74 | 77 |
| Tỷ lệ sống thêm tích lũy (%) | 61,8 | 50,7 | 48,1 |
| Thời gian sống trung bình ± độ lệch chuẩn (tháng) | 50,3 ± 2,0 | | |



Biểu đồ 3.2: Sống thêm toàn bộ

Nhận xét:

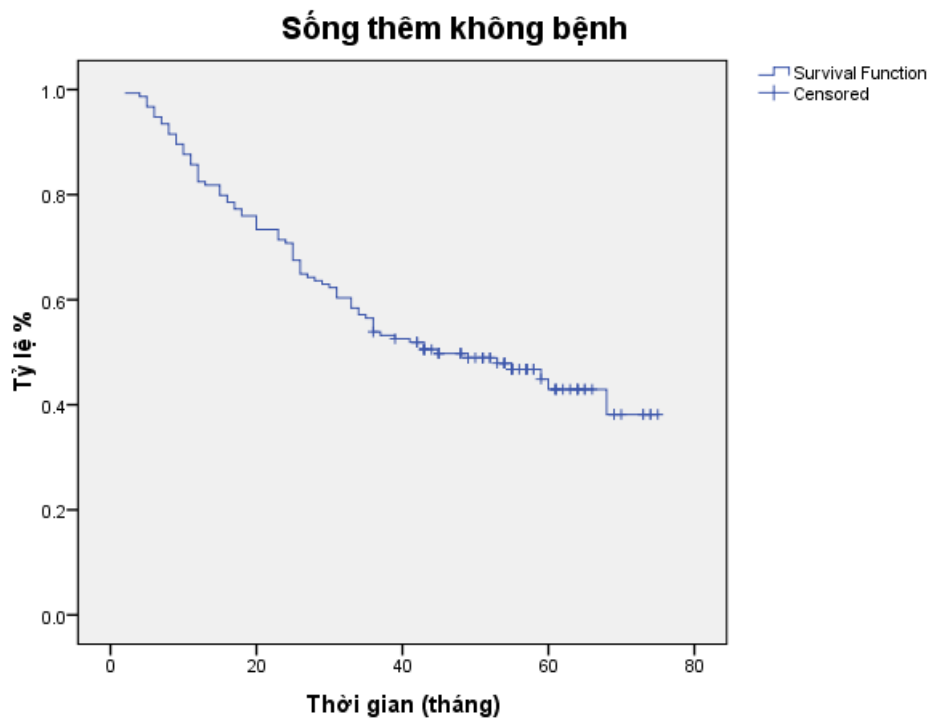
Thời gian theo dõi bệnh nhân sau điều trị từ 36 tháng đến 78 tháng, trung bình 54 tháng, cho kết quả:

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $50,3 \pm 2,0$ tháng.
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 3 năm, 4 năm và 5 năm ước tính tương ứng là 61,8%; 50,7% và 48,1%.

➤ **Sống thêm không bệnh**

Bảng 3.31: Sống thêm không bệnh theo năm

| Sống thêm theo Kaplan - Meier | 3 năm | 4 năm | 5 năm |
|---|----------------|--------------|--------------|
| Số tái phát tích lũy | 70 | 76 | 82 |
| Tỷ lệ sống thêm tích lũy (%) | 53,9 | 49,8 | 42,9 |
| Thời gian sống trung bình \pm độ lệch chuẩn (tháng) | 46,2 \pm 2,2 | | |



Biểu đồ 3.3: Thời gian sống thêm không bệnh

Nhận xét:

Thời gian theo dõi bệnh nhân sau điều trị từ 36 tháng đến 78 tháng, trung bình 54 tháng, cho kết quả:

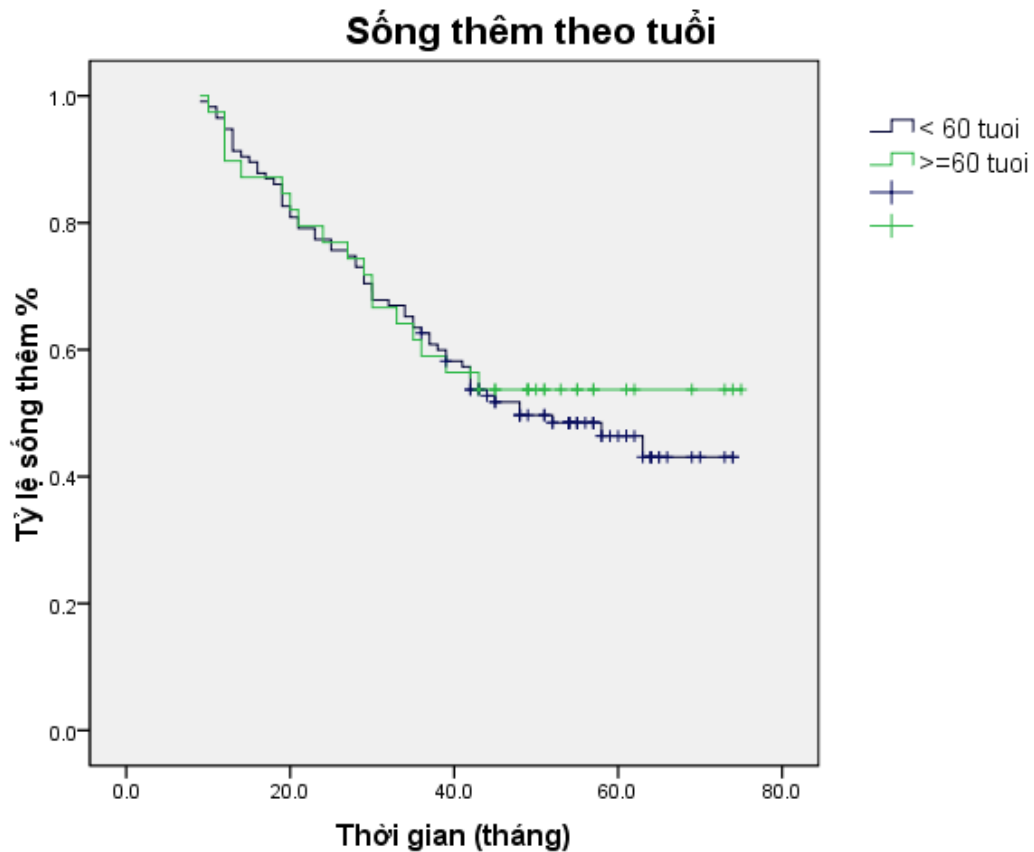
- Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 46,2 \pm 2,2 tháng.
- Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 3 năm, 4 năm và 5 năm ước tính tương ứng là 53,9%; 49,8% và 42,9%.

3.2.3.2. Các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm

➤ Sống thêm liên quan tuổi

Bảng 3.32: Sống thêm toàn bộ theo tuổi

| Độ tuổi | Số BN | Tử vong | 5 năm (%) | $\chi^2 - p$ |
|-----------|-------|---------|-----------|------------------|
| <60 | 113 | 59 | 46,4 | $\chi^2 = 0,171$ |
| ≥ 60 | 39 | 18 | 53,7 | $p = 0,679$ |



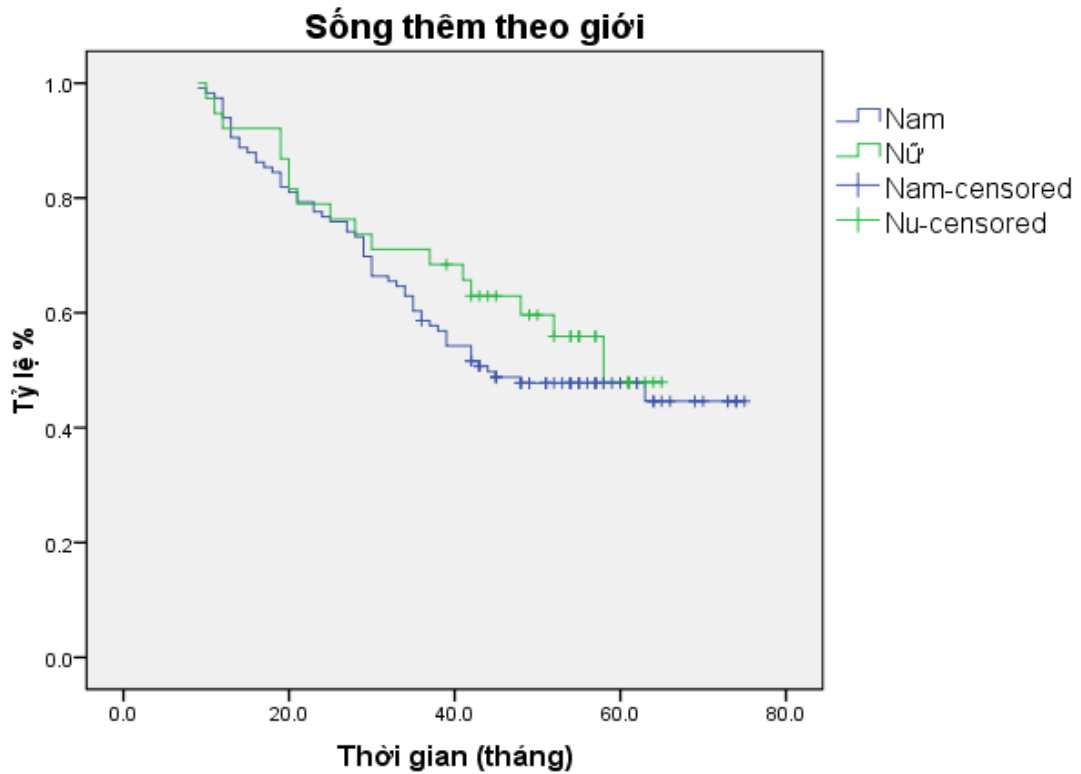
Nhận xét:

- Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm tuổi ≥ 60 và < 60 là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

➤ **Sống thêm liên quan giới**

Bảng 3.33: Sống thêm toàn bộ theo giới

| Giới | Số BN | Tử vong | 5 năm (%) | $\chi^2 - p$ |
|------|-------|---------|-----------|------------------|
| Nam | 115 | 60 | 48,2 | $\chi^2 = 0,440$ |
| Nữ | 37 | 17 | 47,2 | $p = 0,507$ |



Biểu đồ 3.5: Sống thêm toàn bộ theo giới

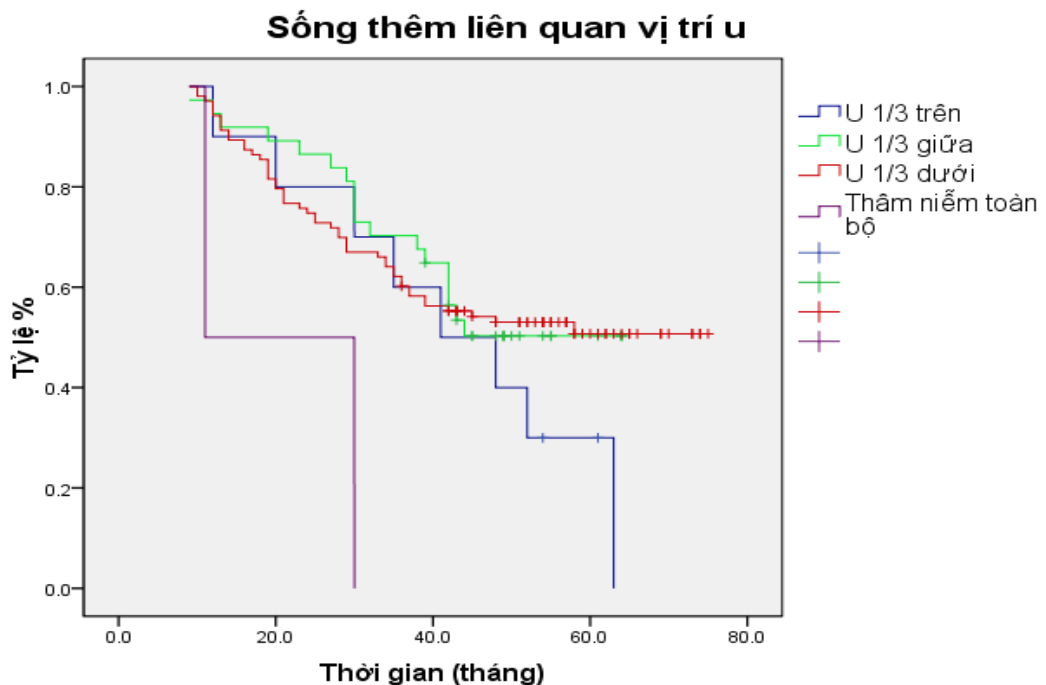
Nhận xét:

- Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa nam và nữ không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ ($p = 0,507$).

➤ **Sống thêm liên quan vị trí u**

Bảng 3.34: Sống thêm toàn bộ theo vị trí u

| Vị trí u | Số BN | Tử vong | 5 năm (%) | $\chi^2 - p$ |
|--------------------|------------|---------|-----------|------------------|
| 1/3 trên | 10 | 8 | 30,0 | $\chi^2 = 7,949$ |
| 1/3 giữa | 37 | 18 | 50,3 | $p = 0,047$ |
| 1/3 dưới | 103 | 49 | 50,7 | |
| Thâm nhiễm toàn bộ | 2 | 2 | 0 | |



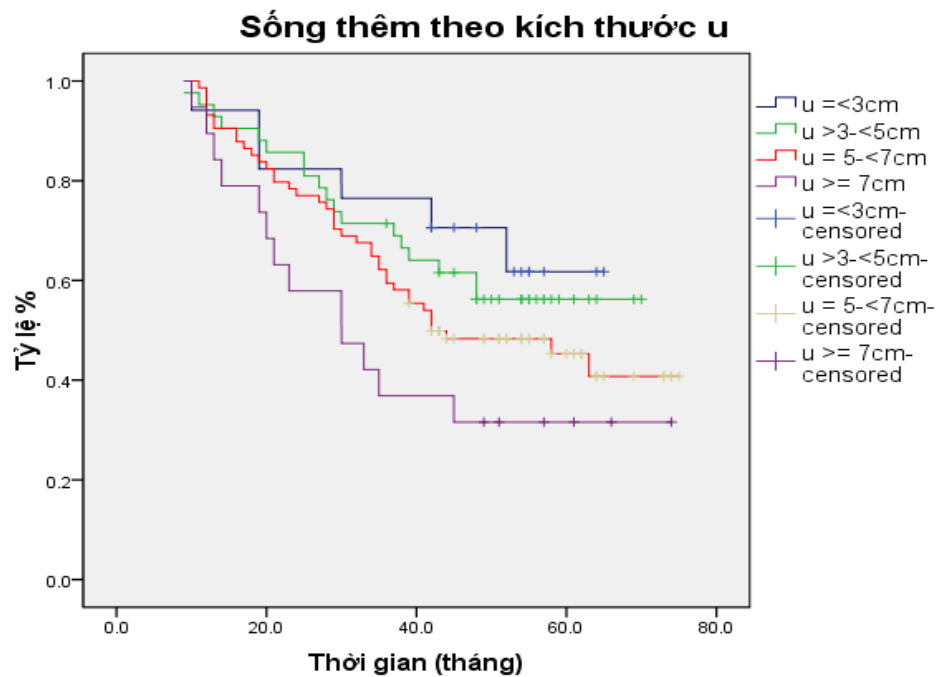
Nhận xét:

- Các nhóm bệnh nhân u ở 1/3 trên, giữa, dưới và thâm nhiễm toàn bộ lần lượt có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm 30,0%: 50,3%; 50,7%; 0,0%. Thời gian sống thêm trung bình là $42,7 \pm 5,8$ tháng; $47,3 \pm 3,0$ tháng; $50,9 \pm 2,5$ tháng; $20,5 \pm 9,5$ tháng.
- Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa các nhóm theo vị trí tổn thương nguyên phát là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

➤ **Sống thêm liên quan kích thước u**

Bảng 3.35: Sống thêm toàn bộ liên quan kích thước khối u

| Kích thước (cm) | Số BN | Tử vong | 5 năm (%) | $\chi^2 - p$ |
|-----------------|-------|---------|-----------|------------------|
| $\leq 3,0$ | 17 | 6 | 61,8 | $\chi^2 = 6,207$ |
| $> 3,0 - < 5,0$ | 42 | 18 | 56,2 | |
| $5,0 - < 7,0$ | 74 | 40 | 45,3 | $p = 0,102$ |
| $\geq 7,0$ | 19 | 13 | 31,6 | |



Biểu đồ 3.7: Sống thêm toàn bộ theo kích thước khối u

Nhận xét:

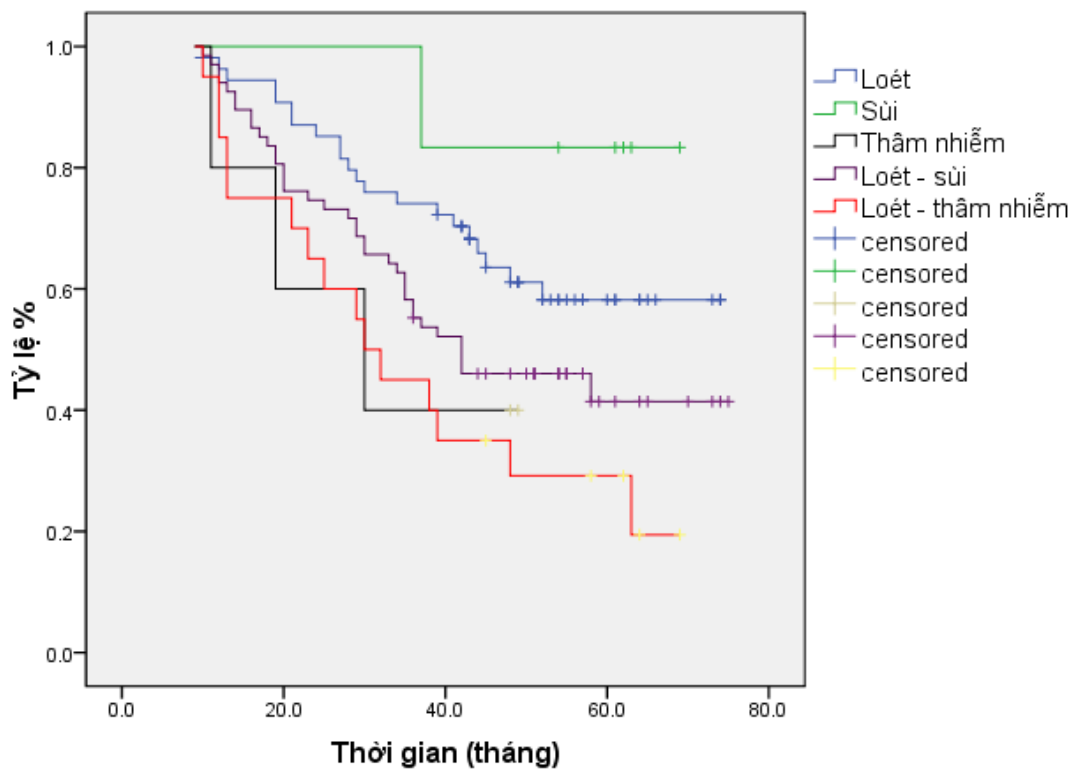
- Các nhóm bệnh nhân có kích thước u nguyên phát ≤ 3 cm; $> 3 - < 5$ cm; $5 - < 7$ cm; ≥ 7 cm có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm tương ứng 61,8%; 56,2%; 45,3%; 31,6%. Thời gian sống thêm trung bình là $51,8 \pm 4,7$ tháng; $51,7 \pm 3,4$ tháng; $49,1 \pm 2,9$ tháng; $39,4 \pm 5,7$ tháng.
- Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa các nhóm theo kích thước tổn thương là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

➤ **Sống thêm liên quan hình thái tổn thương đại thể**

Bảng 3.36: Sống thêm toàn bộ theo hình thái tổn thương đại thể

| Hình thái tổn thương | Số BN | Tử vong | 5 năm (%) | $\chi^2 - p$ |
|----------------------|-------|---------|-----------|-----------------|
| Sùi | 6 | 1 | 83,3 | |
| Loét | 54 | 21 | 58,2 | $\chi^2=12,049$ |
| Loét - Sùi | 67 | 37 | 41,4 | $p=0,017$ |
| Thâm nhiễm | 5 | 3 | 40,0 | |
| Loét - Thâm nhiễm | 20 | 15 | 29,2 | |

Sống thêm theo hình thái tổn thương



Biểu đồ 3.8: Sống thêm toàn bộ theo hình thái tổn thương đại thể

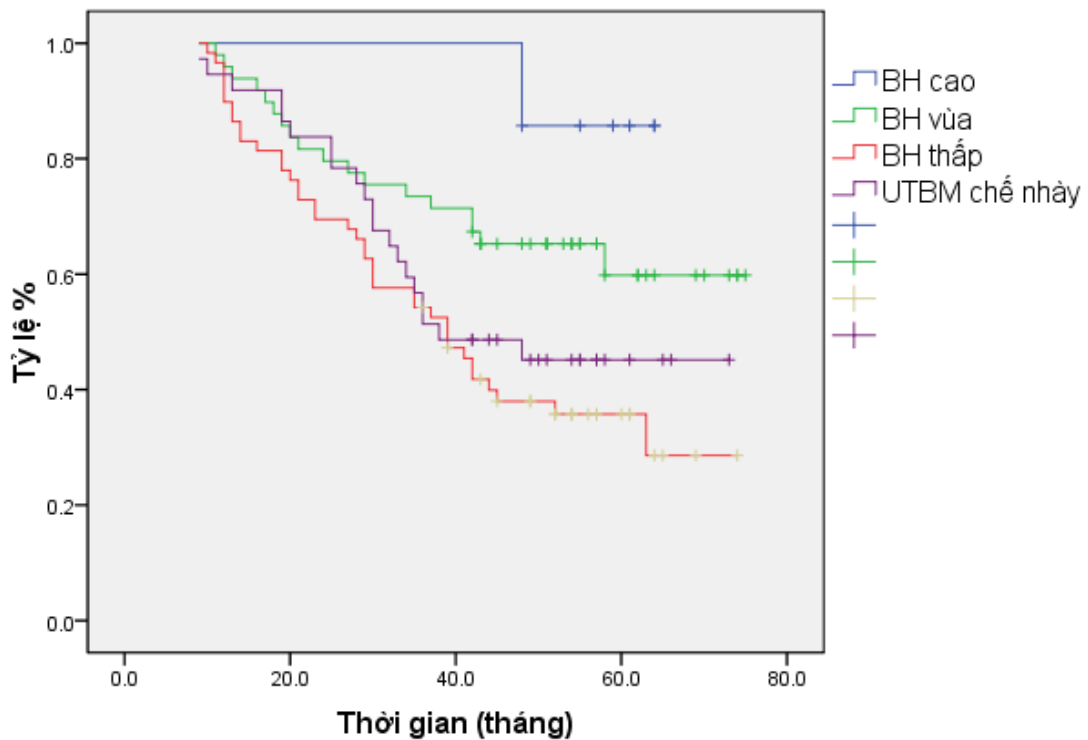
Nhận xét:

- Các nhóm bệnh nhân theo hình thái tổn thương đại thể: sùi, loét, loét - sùi, thâm nhiễm, loét - thâm nhiễm có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm tương ứng 83,3%; 58,2%; 41,4%; 40,0%; 29,2%. Thời gian sống thêm trung bình $63,6 \pm 4,8$ tháng; $56,0 \pm 3,1$ tháng; $47,7 \pm 3,1$ tháng; $31,6 \pm 6,9$ tháng; $37,2 \pm 4,8$ tháng.
 - Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa các nhóm theo hình thái tổn thương đại thể là rõ rệt với $p < 0,05$.
- **Sống thêm liên quan độ biệt hóa mô học**

Bảng 3.37: Sống thêm toàn bộ theo độ biệt hóa mô học

| Loại mô học | Số BN | Tử vong | 5 năm (%) | $\chi^2 - p$ |
|-------------------|-------|---------|-----------|-----------------|
| UTBM biệt hóa cao | 7 | 1 | 85,7 | $\chi^2=11,661$ |
| UTBM biệt hóa vừa | 49 | 18 | 59,8 | |
| UTBM kém biệt hóa | 59 | 38 | 35,8 | $p = 0,0009$ |
| UTBM TB nhẵn | 37 | 20 | 45,2 | |

Sống thêm liên quan mô học



Biểu đồ 3.9: Sống thêm toàn bộ theo độ biệt hóa mô học

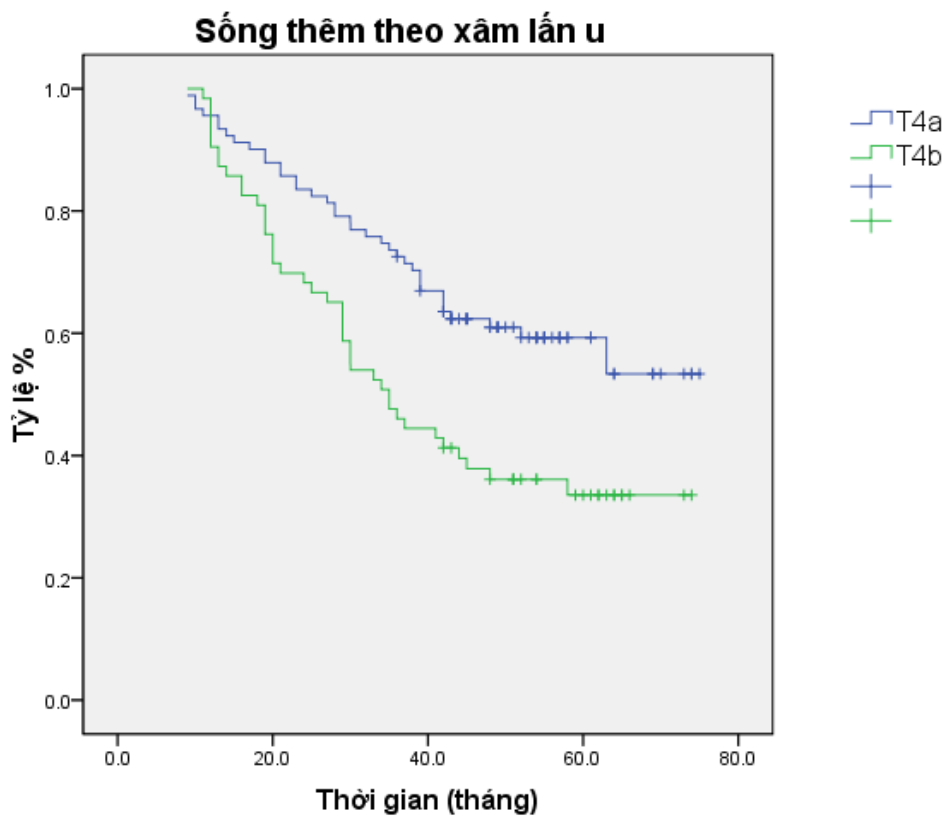
Nhận xét:

- Các nhóm bệnh nhân chia theo độ biệt hóa mô bệnh học: UTBM biệt hóa cao, vừa, kém biệt hoá và tít tế bào nhân có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm tương ứng 85,7%; 59,8%; 35,8%; 45,2%. Thời gian sống thêm trung bình $61,7 \pm 2,1$ tháng; $56,7 \pm 3,5$ tháng; $42,9 \pm 3,2$ tháng; $48,1 \pm 3,9$ tháng.
- Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa các nhóm theo mô học là rõ rệt với $p < 0,05$.

➤ **Sống thêm liên quan độ xâm lấn của khối u**

Bảng 3.38: Sống thêm toàn bộ theo xâm lấn u

| Xâm lấn u | Số BN | Tử vong | 5 năm (%) | $\chi^2 - p$ |
|-----------|-------|---------|-----------|----------------|
| T4a | 89 | 36 | 59,5 | $\chi^2=9,657$ |
| T4b | 63 | 41 | 33,5 | $p=0,002$ |



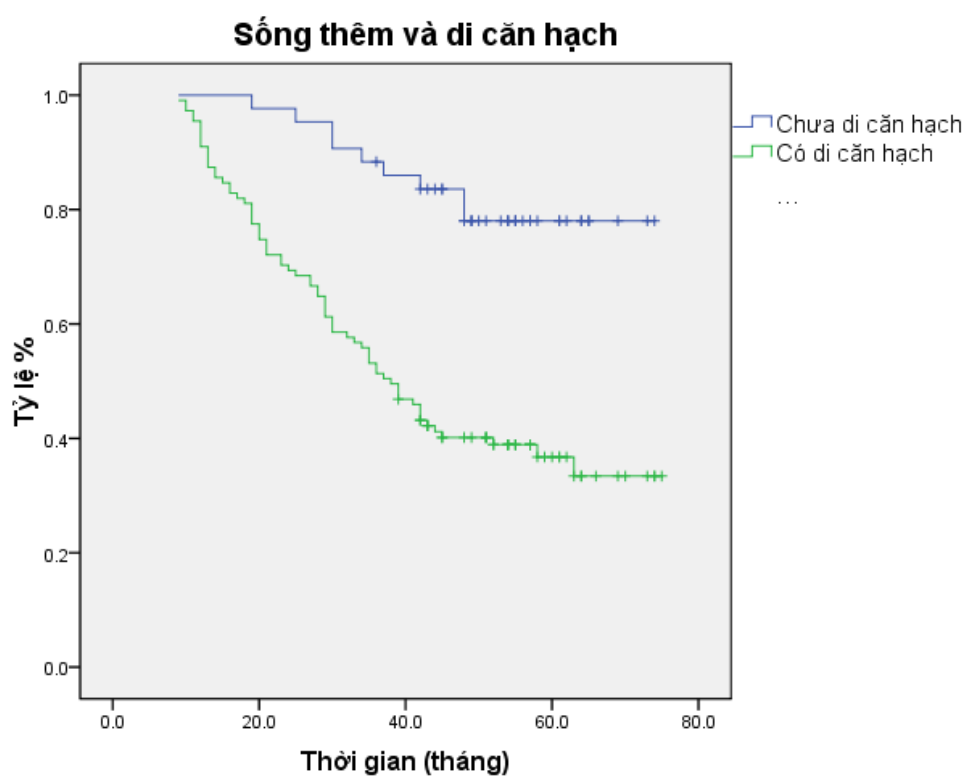
Nhận xét:

- Nhóm bệnh nhân u xâm lấn thanh mạc (T4a) và cấu trúc lân cận (T4b) có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm tương ứng 59,5%; 33,5%. Thời gian sống thêm trung bình $61,7 \pm 2,1$ tháng và $56,7 \pm 3,5$ tháng
- Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo mức độ xâm lấn u là rõ rệt với $p < 0,05$.

➤ **Sống thêm liên quan tình trạng di căn hạch**

Bảng 3.39: Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch

| Di căn hạch | Số BN | Tử vong | 5 năm (%) | $\chi^2 - p$ |
|------------------|-------|---------|-----------|-----------------|
| Chưa di căn hạch | 43 | 9 | 78,0 | $\chi^2=19,985$ |
| Có di căn hạch | 109 | 68 | 36,6 | $p=0,000$ |



Biểu đồ 3.11: Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch

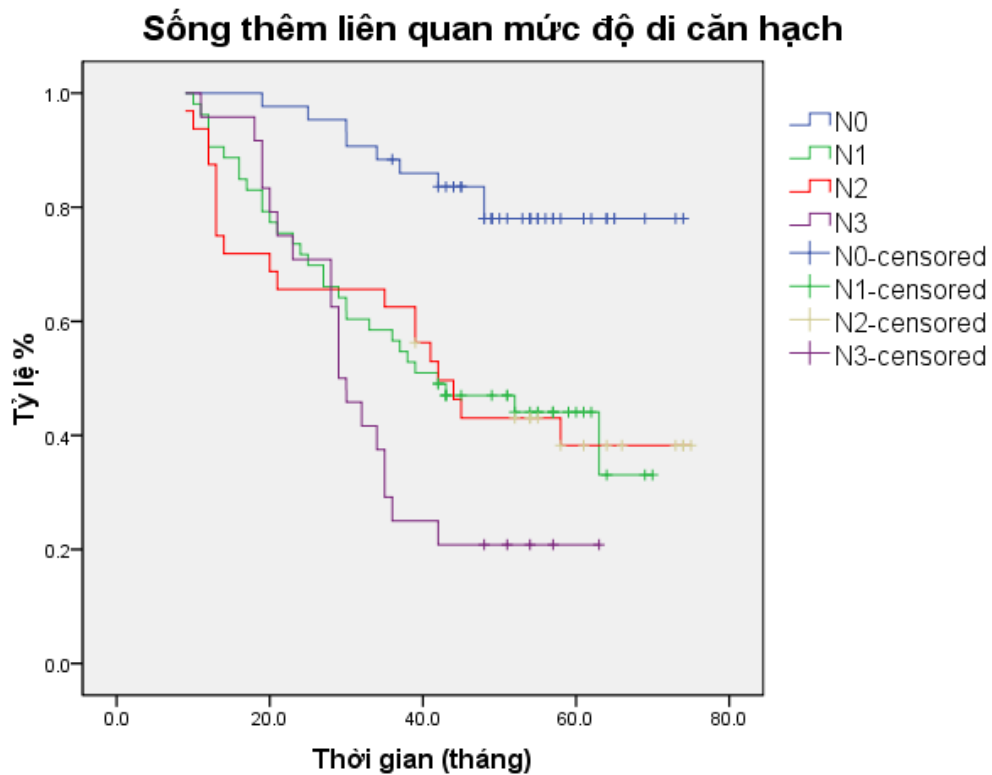
Nhận xét:

- Nhóm bệnh nhân chưa di căn hạch và đã di căn hạch có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm tương ứng 78,0%; 36,6%. Thời gian sống thêm trung bình $65,5 \pm 2,5$ tháng và $44,1 \pm 2,4$ tháng.
- Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa nhóm chưa di căn hạch và nhóm đã di căn hạch là rõ rệt với $p < 0,05$.

➤ **Sống thêm liên quan mức độ di căn hạch**

Bảng 3.40: Sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch

| Mức độ di căn hạch | Số BN | Tử vong | 5 năm (%) | $\chi^2 - p$ |
|--------------------|-------|---------|-----------|-----------------|
| N0 | 43 | 9 | 78,0 | $\chi^2=24,907$ |
| N1 | 53 | 30 | 44,1 | $p=0,000$ |
| N2 | 32 | 19 | 38,2 | |
| N3 | 24 | 19 | 20,8 | |



Biểu đồ 3.12: Sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch

Nhận xét:

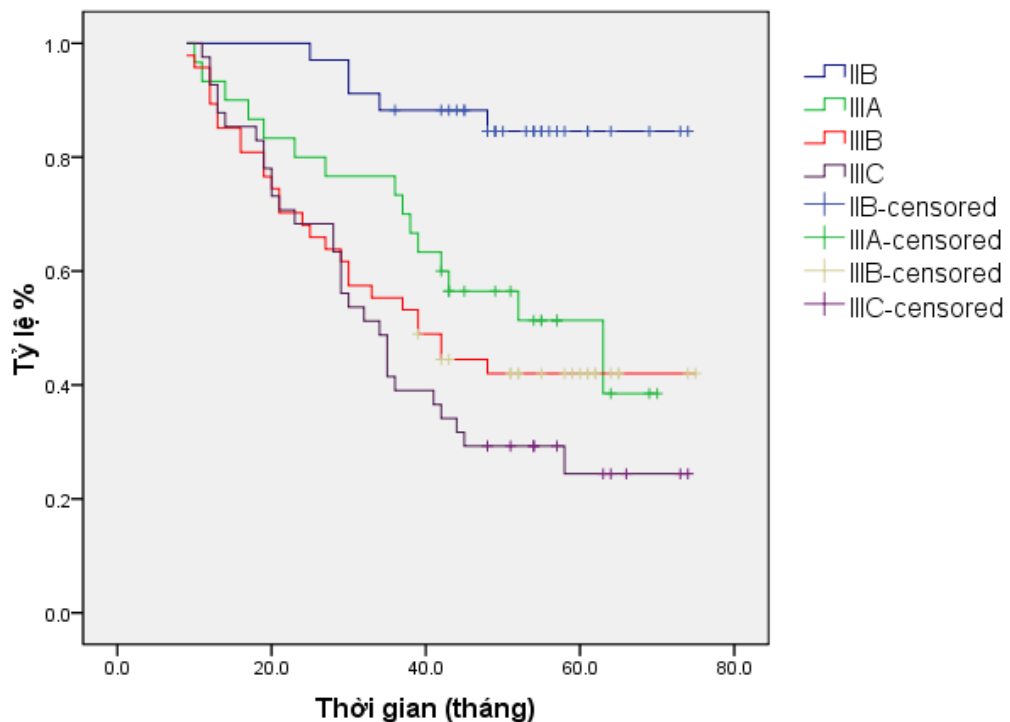
- Các nhóm bệnh nhân theo mức độ di căn hạch N0, N1, N2, N3 có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm tương ứng 78,0%; 44,1%; 38,2%; 20,8%.
- Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa nhóm bệnh nhân theo mức độ di căn hạch là rõ rệt và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

➤ **Sống thêm liên quan giai đoạn bệnh**

Bảng 3.41: Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh

| Giai đoạn | Số BN | Tử vong | 5 năm (%) | $\chi^2 - p$ |
|-----------|-------|---------|-----------|-----------------|
| IIB | 34 | 5 | 84,6 | $\chi^2=23,857$ |
| IIIA | 30 | 15 | 51,3 | $p=0,000$ |
| IIIB | 47 | 27 | 42,0 | |
| IIIC | 41 | 30 | 24,4 | |

Sống thêm liên quan giai đoạn bệnh



Biểu đồ 3.13: Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh

Nhận xét:

- Bệnh nhân thuộc các giai đoạn từ IIB, IIIA, IIIB, IIIC có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm tương ứng 84,6%; 51,3%; 42,0%; 24,4%.
- Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa các nhóm bệnh nhân theo giai đoạn bệnh là rõ rệt với $p < 0,05$.

➤ **Sống thêm liên quan các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến**

Sử dụng phương trình hồi quy Cox, phân tích sống thêm liên quan với một số yếu tố tiên lượng

Bảng 3.42: Các biến có giá trị dự báo nguy cơ tử vong

| Yếu tố | Tỷ suất chênh (OR) | Độ tin cậy (95% CI) | P |
|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------|
| Tổn thương đại thể | 1,289 | 1,104-1,504 | 0,001 |
| Biệt hóa mô học | 1,460 | 1,111-1,918 | 0,007 |
| Di căn hạch | 3,004 | 1,331-6,962 | 0,008 |
| Giai đoạn bệnh | 1,365 | 1,033-1,803 | 0,029 |

Nhận xét:

Khi phân tích đa biến thì các yếu tố hình thái tổn thương đại thể, mức độ biệt hóa mô học, có di căn hạch hay không và giai đoạn bệnh là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng thời gian sống thêm ($p < 0,05$).

- Các nhóm hình thái tổn thương đại thể có tỷ suất nguy cơ 1,289; khoảng tin cậy 95% là 1,104-1,504; $p=0,001$.
- Các nhóm bệnh nhân có độ mô học biệt hóa khác nhau có tỷ suất nguy cơ 1,460; khoảng tin cậy 95% là 1,111-1,918; $p=0,007$.
- Tình trạng di căn hạch có tỷ suất nguy cơ 3,004; khoảng tin cậy 95% là 1,331-6,962; $p=0,008$.
- Giai đoạn bệnh có tỷ suất nguy cơ 1,365; khoảng tin cậy 95% là 1,033-1,803; $p=0,029$.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

4.1.1. Tuổi và giới

Trong thời gian nghiên cứu chúng tôi đã lựa chọn được 152 bệnh nhân UTDD có u xâm lấn tới thanh mạc, chưa di căn xa thuộc giai đoạn IIB-III (T4, N0-3, M0). Các bệnh nhân sau khi được PT cắt dạ dày triệt căn, vét hạch D2 được điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ EOX đủ 6 chu kỳ.

Tuổi mắc thấp nhất là 27, cao nhất 74, tuổi trung bình $53,3 \pm 9,7$. Tỷ lệ mắc bệnh theo nhóm tuổi tăng dần từ thấp đến cao, nhóm 51-60 có tỷ lệ mắc cao nhất là 48,0%. Độ tuổi hay gặp nhất là nhóm từ 51-70 chiếm tỷ lệ 69,1%. Các nhóm tuổi thấp hơn có tỷ lệ mắc bệnh thấp hơn. Số lượng bệnh nhân nam: 115 (75,6%), nữ: 37 (24,4%). Tỷ lệ nam/nữ là 3,1/1.

Các nghiên cứu về dịch tễ và sinh bệnh học UTDD cho thấy Việt Nam là nước có tỷ lệ mắc cao. Nguyên nhân do các yếu tố về chế độ ăn uống cũng như nhiễm HP. Chính vì thế mà tuổi càng cao thì thời gian tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ càng nhiều, tỷ lệ mắc càng tăng. Tỷ lệ mắc bệnh theo giới trên toàn thế giới cũng như Việt Nam đều có chung đặc điểm mắc cao hơn ở nam. Tùy thuộc từng nghiên cứu có sự chênh lệch về giới khác nhau. Điều này có thể do nam giới có nhiều khả năng phơi nhiễm với các yếu tố nguy cơ cao đối với bệnh UTDD.

Theo các nghiên cứu tại Việt Nam thì hầu hết độ tuổi mắc trung bình vào khoảng 50 tuổi trong đó nhóm tuổi 50-60 chiếm tỷ lệ cao nhất. Có sự khác biệt trong các nghiên cứu về tỷ lệ mắc bệnh với nam mắc nhiều hơn nữ.

Trịnh Thị Hoa (2009) gặp tuổi trung bình $50,3 \pm 9,7$ (24-69). Thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi nhưng độ tuổi 51-60 cũng chiếm tỷ lệ cao nhất là 34,9%. Tỷ lệ nam/nữ là 2,5/1 [113]. Các nghiên cứu khác cũng có tuổi mắc bệnh tương đồng với chúng tôi như Nguyễn Quang Thái (2010) tuổi mắc trung bình $51,7 \pm 10,8$ (22-82). Độ tuổi 40-60 chiếm chủ yếu với 75,5%. Tỷ lệ nam/nữ 1,46/1 [118]. Trịnh Hồng Sơn (2001) là $54,6 \pm 24,5$. Độ tuổi 41-70 chiếm 74,51%, tỷ lệ nam/nữ là 1,75/1 [49]. Nguyễn Xuân Kiên (2005) gặp tuổi mắc trung bình $55,52 \pm 12,9$. Độ tuổi gặp chủ yếu từ 51-70 chiếm 49,3%, tỷ lệ nam/nữ là 1,72/1 [51]. Nguyễn Thị Nguyệt Phương (2008) ở nhóm bệnh nhân UTDD sớm cũng không khác biệt với tuổi trung bình là $53 \pm 10,5$ (29-76). Độ tuổi hay gặp nhất là 46-60 tuổi (53,7%), tỷ lệ nam/nữ là 1,32/1 [119]. Tô Như Hạnh (2012) tuổi trung bình là 52,7, tỷ lệ nam/nữ là 1,72/1 [116]. Phạm Duy Hiền tuổi là 53,7; tỷ lệ nam/nữ là 1,75/1 [120].

Một số tác giả gặp tuổi trung bình có cao hơn đôi chút nhưng cơ bản vẫn tương đồng nghiên cứu của chúng tôi như Bùi Ánh Tuyết (2003) đánh giá nội soi các bệnh nhân UTDD điều trị tại Bệnh viện K từ 9/2002-6/2003 thấy tuổi mắc trung bình là 56,26; tỷ lệ nam/nữ là 1,74 [121]. Vũ Hải (2009) đánh giá kết quả điều trị trên nhóm 504 bệnh nhân UTDD các giai đoạn thấy tuổi mắc trung bình là $56,5 \pm 11,6$, tỷ lệ nam/nữ có sự chênh lệch ít hơn ở mức 1,46/1 [111]. Đặng Hoàng An (2013) tuổi trung bình $56,46 \pm 10,48$, tỷ lệ nam/nữ có sự chênh lệch ít hơn chúng tôi ở mức 2,38/1 [117].

Barreto (2014) trong một nghiên cứu ở Ấn Độ cũng gặp độ tuổi gần tương đương với độ tuổi trung bình 51 tuổi. Nam nhiều hơn chiếm 75% [122].

Nghiên cứu của Bang (2010) với 1.035 bệnh nhân UTDD giai đoạn II-III B ở Hàn Quốc, Trung Quốc và Đài Loan thấy tuổi trung bình ở khoảng 56 (nhóm phẫu thuật đơn thuần là 55,8 và nhóm điều trị hỗ trợ là 56,1). Bệnh cũng chủ yếu gặp ở nam với tỷ lệ chiếm 70% (khoảng 2,3/1) [42].

Sasako (2008) trong một nghiên cứu tại Nhật Bản gặp tuổi mắc trung bình cao hơn ở khoảng 60 tuổi. Nam cũng chiếm tỷ lệ đa số, khoảng 70% [68].

Nghiên cứu tại các nước phát triển cho thấy độ tuổi mắc trung bình cao hơn như Cunningham trong nghiên cứu MAGIC (2006) gặp tuổi mắc trung bình là 62, tỷ lệ nam/nữ là 3,7/1. Nghiên cứu REAL-2 (2009) thì tuổi mắc trung bình là 63, tỷ lệ nam/nữ là 4,1/1 [12],[13]. Tại Hoa Kỳ, theo thống kê trong thời gian 1992-1999 cũng cho thấy độ tuổi mắc bệnh và tỷ lệ giới cũng tương tự khu vực Châu Á, tuy nhiên tỷ lệ mắc bệnh thấp hơn nhiều [1].

4.1.2. Đặc điểm bệnh học

4.1.2.1. Thời gian biểu hiện bệnh

Các bệnh nhân trong nghiên cứu có thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên cho tới khi khám và điều trị bệnh trung bình là $5,9 \pm 3,5$ tháng. Nhóm bệnh nhân khám phát hiện bệnh <3 tháng chiếm 32,9%, nhóm phát hiện bệnh trong khoảng 3-6 tháng là 32,9% chiếm tỷ lệ cao nhất. 14 trường hợp chiếm tỷ lệ 9,2% chẩn đoán bệnh sau 1 năm từ khi có triệu chứng đầu tiên. Cá biệt, có trường hợp bệnh kéo dài đã lâu, chỉ đến khi có biểu hiện thủng tạng rỗng do hoại tử tại khối u dạ dày bệnh nhân mới vào khám và được phẫu thuật cấp cứu. Kết quả này cũng gần giống với của Trịnh Thị Hoa với nhóm <3 tháng là 36,8% và nhóm 3-6 tháng là 49% [113].

Lê Thành Trung (2011) cũng gặp tỷ lệ lớn bệnh nhân có thời gian biểu hiện bệnh trong khoảng 3-6 tháng (50,1%). Thời gian mắc bệnh trung bình cũng ngắn là $4,6 \pm 3,1$ tháng. Hầu hết các bệnh nhân có tiền sử điều trị nội khoa theo hướng viêm loét dạ dày cho đến khi kéo dài không giảm các triệu chứng mới được nội soi sinh thiết chẩn đoán bệnh [115].

Vũ Hải (2009) gặp thời gian biểu hiện bệnh trung bình của UTDD trong nhóm nghiên cứu là 12,12 tháng, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi và

các tác giả khác như Trịnh Hồng Sơn (5,72 tháng). Nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 6 tháng chiếm đa số với tỷ lệ 56,9% cũng gần tương đương nghiên cứu của chúng tôi [49],[111].

Một số tác giả thấy thời gian biểu hiện bệnh rất dài như nghiên cứu của Nguyễn Lam Hoà (2008) là 30,8 tháng và của Hoàng Xuân Lập (2000) thì thời gian này tới 37,1 tháng [110],[123].

Cũng như hầu hết các nghiên cứu, thời gian có triệu chứng khởi bệnh chưa phản ánh đúng thời gian thực đã mắc và cũng thường không tương ứng với giai đoạn bệnh. Do các triệu chứng mơ hồ, bệnh diễn biến âm ỉ một thời gian dài mà bệnh nhân không biết hoặc không được khám chẩn đoán đúng. Chỉ khi các triệu chứng thực sự ảnh hưởng thì người bệnh mới đi khám phát hiện ra bệnh. Vì vậy, thời gian mắc phụ thuộc rất lớn vào cảm giác chủ quan, sự quan tâm tới bệnh tật của người bệnh. Cho nên có nhiều trường hợp đi khám ngay khi thấy có dấu hiệu bất thường nhưng bệnh đã ở giai đoạn muộn.

4.1.2.2. Các triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng trong bệnh UTDD thường đa dạng và mơ hồ. Các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu do hầu hết các trường hợp khám phát hiện bệnh đã ở giai đoạn muộn do đó các triệu chứng lâm sàng lúc này khá điển hình, rầm rộ.

Đau thượng vị: chiếm 96,0% các trường hợp trong nghiên cứu với các mức độ khác nhau, không liên quan đến ăn uống. Đây cũng là lý do chính khiến người bệnh đến khám.

Các nghiên cứu trong và ngoài nước cũng đều cho thấy đau thượng vị là biểu hiện lâm sàng chính. Trịnh Thị Hoa gặp đau bụng vùng thượng vị với 91,5% [113], Nguyễn Quang Thái gặp biểu hiện này là 87,3% [118], Nguyễn Tiến Cương (2007) cũng gặp 95,8% các trường hợp [109]. Một loạt các tác giả khác trong nước cũng có kết quả tương tự như Trịnh Hồng Sơn (97,4%),

Bùi Ánh Tuyết (99%), Nguyễn Anh Tuấn gặp trong 96,8%, Vũ Hải 95,3%, Đoàn Hữu Nghị 96,2%, Hoàng Xuân Lập (91,4%), Lê Thành Trung (80,3%) [49],[111],[115],[121],[123],[124]. Nguyễn Thị Nguyệt Phương (2008) trong UTDD sớm cũng gặp triệu chứng này ở 89,0% các trường hợp [119].

Ợ hơi, ợ chua: chiếm 50,7% các trường hợp. Thường bệnh nhân có cảm giác ợ chua hoặc hơi nóng rát ở vùng thượng vị lan lên cổ. Đây là triệu chứng cũng thường gặp ở hầu hết các nhóm nghiên cứu. Trịnh Thị Hoa cũng gặp biểu hiện này ở 51,9% các trường hợp bệnh nhân [113]. Lê Thành Trung gặp triệu chứng này với tỷ lệ cao 90,1% [115]. Nguyễn Thị Nguyệt Phương (2008) gặp triệu chứng này với tỷ lệ 43,9% [119].

Xuất huyết tiêu hóa: có 15,1% các trường hợp biểu hiện xuất huyết tiêu hóa với các biểu hiện như nôn ra máu hoặc đi ngoài phân đen với các mức độ khác nhau. Biểu hiện xuất huyết tiêu hóa khi khối u bị loét lớn, hoại tử hoặc khối u thể loét xâm nhập mạch máu gây xuất huyết tiêu hóa. Các nghiên cứu khác trong nước cũng thường gặp triệu chứng này như Bùi Ánh Tuyết 10,4%, Trịnh Hồng Sơn 11,1% [49],[121]. Một số nghiên cứu có phần cao hơn như Trịnh Thị Hoa 25,5%, Nguyễn Tiến Cương gặp 17%, Lê Minh Quang 17,9%, Phạm Duy Hiền 19,9%, Lê Thành Trung 18,3% [109],[113],[114],[115].

Gầy sút cân: 40,1% có triệu chứng muộn, ảnh hưởng toàn thân là gầy sút cân. Các nghiên cứu khác tùy thuộc thời điểm và giai đoạn bệnh mà có tỷ lệ khác nhau. Tỷ lệ này gần tương đương với Bùi Ánh Tuyết 38,5%, Lê Thành Trung (46,5%), Trịnh Thị Hoa (57,5%), Nguyễn Quang Thái (63,1%) [113],[115],[118],[121]; Biểu hiện này thấp hơn so với các tác giả Trịnh Hồng Sơn (92,2%) [49], Vũ Hải (87,3%) [111], Phạm Duy Hiền (89,1%) [120].

Ngoài ra, các triệu chứng khác do sự ảnh hưởng của bệnh lên hệ tiêu hóa như đầy bụng, khó tiêu gặp ở 26,3%. Buồn nôn, nôn 21,1%, chán ăn 15,1%. Các nghiên

cứu khác ở Việt Nam gần đây cũng gặp các biểu hiện này thường xuyên như Trịnh Thị Hoa (2009) gặp biểu hiện đầy bụng, khó tiêu 67,9%; buồn nôn, nôn 35,8%; chán ăn, mệt mỏi 54,8% [113]. Lê Thành Trung (2011) gặp biểu hiện đầy bụng, khó tiêu 67,6%; buồn nôn, nôn 35,2%; chán ăn, mệt mỏi 49,9% [115]. Nguyễn Thị Nguyệt Phương (2008) trong UTDD sớm cũng gặp các triệu chứng đầy bụng, khó tiêu 54,9%, chán ăn 50,0% [119]. Các triệu chứng này cũng thường gặp với tỷ lệ gần tương đương trong nghiên cứu của chúng tôi.

Như vậy, qua khai thác bệnh sử và các biểu hiện lâm sàng khi bệnh nhân vào viện cho thấy các triệu chứng rất đa dạng nhưng không điển hình, mơ hồ làm cho bệnh nhân không chú ý để khám bệnh sớm. Hầu hết đều thấy biểu hiện chính khiến bệnh nhân đi khám là đau bụng vùng thượng vị. Tuy nhiên triệu chứng này cũng rất khó phân biệt với các bệnh lý khác và đặc biệt là viêm loét dạ dày là bệnh lành tính thường gặp. Đa phần các bệnh nhân được điều trị theo hướng này và nhiều trường hợp để bệnh kéo dài, dai dẳng. Khi các triệu chứng đau điển hình thì thường bệnh ở giai đoạn muộn, u xâm lấn qua các lớp của thành dạ dày.

4.1.3. Đặc điểm tổn thương

4.1.3.1. Vị trí u

Vị trí tổn thương hay gặp nhất là hang - môn vị, chiếm 67,8%. Tiếp theo là bờ cong nhỏ (21,7%). Các vị trí khác đều ít gặp: tâm - phình vị 5 trường hợp, thân vị 5, bờ cong lớn 4. Chỉ gặp 2 trường hợp thâm nhiễm toàn bộ dạ dày.

Theo các nghiên cứu về dịch tễ thì vị trí tổn thương có sự khác biệt giữa các khu vực trên thế giới. Các nước Âu - Mỹ thường gặp tổn thương vùng tâm vị và vị trí tiếp nối thực quản - dạ dày trong khi các nước vùng Châu Á gặp chủ yếu tổn thương vùng hang - môn vị. Các nghiên cứu tại Việt Nam cũng cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

Trịnh Thị Hoa (2009) gặp tổn thương ở hang - môn vị 64,2%, bờ cong nhỏ cũng hay gặp với 33,0%, tâm vị và bờ cong lớn ít hơn với lần lượt là 1,6% và 0,9% [113]. Vũ Hải (2009) thấy tổn thương đa số ở vùng hang môn vị chiếm 78,7%, ít gặp ở thân vị (17,1%) và tâm phình vị (4,2%) [111]. Đoàn Hữu Nghị (2001) u ở vùng hang môn vị chiếm 63,3%, bờ cong nhỏ (28,7%), tâm vị (2,7%), bờ cong lớn (2%), phình vị lớn (1,3%), toàn bộ dạ dày (1,3%) và thân vị là 0,7% [124]. Bùi Ánh Tuyết (2003) cũng chủ yếu gặp u vị trí hang môn vị chiếm 51,0%, bờ cong nhỏ 19,8%, tâm vị cũng hiếm gặp với 2,1% [121]. Lê Thành Trung (2011) gặp u ở vùng hang môn vị 63,3%, bờ cong nhỏ 26,8%, bờ cong lớn 8,5%, tâm - phình vị 1,4% [115]. Trịnh Hồng Sơn (2001) gặp ở vùng hang môn vị 55,9%, bờ cong nhỏ 28,8%, tâm - phình vị 9,8% [49]. Lê Nguyên Ngọc (2004) u vùng hang môn vị 58,7%, bờ cong nhỏ 23,2%, tâm - phình vị 12,4% [50].

Một số tác giả thấy tuy có sự khác biệt về vị trí giải phẫu theo phân khu 1/3 của dạ dày nhưng so sánh tỷ lệ có tương đồng như Nguyễn Xuân Kiên (2005) gặp u ở 1/3 dưới 58,3%, 1/3 giữa 29,2%, 1/3 trên 9,7% và toàn bộ dạ dày 2,8% [51]. Phạm Duy Hiền gặp u ở 1/3 trên 6,5%, 1/3 giữa 21,2%, 1/3 dưới 68,1% [120]. Nguyễn Quang Thái (2010) chủ yếu gặp tổn thương ở 1/3 dưới với 65,3%, vị trí 1/3 trên ít gặp 6,7% [118].

Bang (2010) nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân UTDD tại Châu Á cũng gặp chủ yếu tổn thương vị trí vùng hang - môn vị với tỷ lệ 52%. Vị trí tâm vị gặp rất ít với khoảng 3% [42]. Ohno (1998) nghiên cứu 1.042 bệnh nhân UTDD ở Nhật Bản trong thời gian từ 1975-1992 gặp 6,5% các trường hợp tổn thương vùng tâm vị [36]. Sasako (2008) nghiên cứu 523 bệnh nhân UTDD tại Nhật Bản gặp tổn thương vị trí 1/3 dưới 42,3%, 1/3 giữa 39,6% và 1/3 trên ít gặp nhất 18,1% [68]. Barreto (2014) trong nhóm 99 bệnh nhân UTDD tại Ấn Độ cũng chỉ gặp 17% ở vùng tâm vị [122].

Các nghiên cứu của phương Tây cho thấy vị trí tổn thương gặp nhiều nhất ở vùng tâm vị và điểm tiếp nối thực quản - dạ dày. Tại Mỹ theo các nghiên cứu dịch tễ cho thấy UTDD vùng tâm vị chiếm tỷ lệ 47% và ở các nước Tây Âu cũng có cùng tỷ lệ này [1],[37],[125],[126].

4.1.3.2. Hình thái và kích thước tổn thương

Kết hợp đánh giá nội soi và mô bệnh học sau mổ cho thấy tổn thương đại thể dạng loét - sùi chiếm phần lớn với 44,1%. Tiếp theo là thể loét chiếm 35,5%. Thể loét - thâm nhiễm là 13,2%. Thể sùi và thể thâm nhiễm ít gặp hơn cả. Kết quả này cũng gần tương đồng Trịnh Thị Hoa (2009) khi gặp tổn thương thể loét nhiều nhất với 45,3%, thể loét - sùi 38,7% [113].

Nguyễn Quang Thái (2010) gặp tổn thương về đại thể có khác biệt với chủ yếu là thể loét - sùi 90,3%, thể thâm nhiễm và thể dưới niêm <10% [118].

Phần lớn các tác giả khác gặp tỷ lệ thể loét cao hơn đôi chút và tiếp đến là thể loét - sùi với tỷ lệ dao động tùy theo nghiên cứu như Vũ Hải (2009) gặp thể loét chiếm 61,7%, thể loét - sùi 21,3% thể sùi 6,4%, thể thâm nhiễm 4,2% và thể loét thâm nhiễm 4,2% [111].

Lê Thành Trung (2011) gặp thể loét nhiều nhất với 52,1%, thể loét - sùi với 36,6%, thể thâm nhiễm 4,3% và thể sùi 2,8% [115].

Nguyễn Xuân Kiên (2005) cũng gặp thể loét nhiều nhất với 48,6%, thể loét - thâm nhiễm 30,6%, thể polyp và thâm nhiễm là 4,8% và 2,8% [51].

Bùi Ánh Tuyết (2003) cũng ghi nhận qua nội soi và đối chiếu qua tổn thương sau mổ thấy thể loét chiếm 43,8%, thể loét - sùi 29,2% thể sùi 11,5%, thể loét - thâm nhiễm 10,4%, thể thâm nhiễm 4,2% [121].

Trịnh Hồng Sơn (2001) cũng chủ yếu gặp thể loét chiếm 75,16%, thể sùi 21,34%, thể thâm nhiễm 3,27% [49].

Đánh giá kích thước tổn thương qua nội soi và mô tả đại thể và của phẫu thuật viên cho thấy tổn thương u trung bình là 5cm, lớn nhất có trường hợp 10cm. Kích thước u 5-<7cm chiếm phần lớn số trường hợp (48,7%). Nhóm kích thước u >3-<5 cm cũng thường gặp với 27,6%. Bùi Ánh Tuyết (2003) đánh giá kích thước tổn thương qua nội soi ở các bệnh nhân UTDD tất cả các giai đoạn thấy kích thước u 3-<5 cm là chủ yếu với 48,9%. Nhóm kích thước u 5-<7 cm đứng thứ 2 với 16,7% [121]. Nguyễn Xuân Kiên (2005) gặp chủ yếu nhóm có kích thước u >2-5cm 46,6%, tiếp đó nhóm >5-8cm 31,9% [51]. Sự khác biệt này có lẽ do các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu phát hiện muộn, u xâm lấn sâu tới thanh mạc do đó mức độ lan rộng về kích thước cũng lớn hơn.

4.1.3.3. Mô bệnh học

Phân độ biệt hóa mô bệnh học khối u các bệnh nhân trong nghiên cứu cho thấy loại UTBM kém biệt hóa và biệt hóa trung bình gặp nhiều nhất với tỷ lệ lần lượt là 38,8% và 32,3%. Loại UTBM tế bào nhẵn cũng chiếm tỷ lệ lớn với 37 trường hợp, chiếm 24,3%. UTBM biệt hóa cao gặp rất ít.

Trịnh Thị Hoa (2009) cũng gặp loại kém biệt hóa nhiều nhất (62,3%) cao hơn so với của chúng tôi. Những loại khác ít gặp hơn lần lượt là loại biệt hóa vừa 20,8%; biệt hóa cao 12,3% và 4,7% thuộc loại không biệt hóa [113].

Bùi Ánh Tuyết (2003) thường gặp nhất là UTBM tuyến ống nhỏ (49%), UTBM tế bào nhẵn 15,6%, UTBM không biệt hoá: 14,6%, UTBM tuyến nhầy: 12,5%, còn lại các thể UTBM tuyến nhú, tế bào nhỏ, tuyến vảy, tế bào vảy chiếm các tỷ lệ tương ứng là 3,1%, 3,1%, 1%, và 1% [121].

Lê Thành Trung (2011) gặp UTBM kém biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất 74,6%, loại biệt hóa vừa 15,5%, biệt hóa cao 9,9% [115].

Nguyễn Xuân Kiên (2005) gặp UTBM tuyến ống và UTBM kém biệt hóa với tỷ lệ khá cao 40,3% và 33,3%. UTBM tế bào nhẵn và nhầy ít hơn và gần tương đương 9,7% và 8,3% [51].

Ngược lại, Trịnh Hồng Sơn (2001) gặp loại biệt hóa cao nhiều nhất 40,85%, loại biệt hóa vừa 26,8%, loại kém biệt hóa 19,61% trong khi loại không biệt hóa là 12,47% [49].

4.1.3.2. Đặc điểm tổn thương theo TNM

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân có u xâm lấn tới thanh mạc hoặc tạng lân cận. Trong đó, tổn thương xâm lấn tới thanh mạc nhưng chưa xâm lấn tạng lân cận (T4a) chiếm chủ yếu với tỷ lệ 58,6%. 63 trường hợp tổn thương xâm lấn qua thanh mạc (T4b) tới các tạng lân cận chiếm 41,4%.

Đánh giá sự di căn hạch cho thấy 109 bệnh nhân đã có di căn hạch (71,7%) và 53 bệnh nhân di căn hạch N1 (34,9%). Có 32 trường hợp di căn hạch N2 (21,1%), 24 trường hợp bệnh nhân di căn từ 7 hạch trở lên (N3: 15,8%).

Vũ Hải (2009) đánh giá 458 bệnh nhân UTDD cũng gặp tỷ lệ di căn hạch là 72,5% [111]. Nguyễn Xuân Kiên (2005) cũng thấy có 70,9% bệnh nhân có di căn hạch [51]. Bùi Ánh Tuyết (2003) gặp 65,6% có di căn hạch [121]. Trịnh Thị Hoa (2009) cũng gặp tỷ lệ di căn hạch khá cao tới 90,6% có lẽ do lựa chọn các bệnh nhân điều trị hỗ trợ thuộc nhóm u xâm lấn hoặc đã di căn hạch [113]. Ngược lại, Đặng Hoàng An (2013) đánh giá 125 bệnh nhân UTDD có độ xâm lấn khác nhau thì chỉ có 32,8% có di căn hạch [117].

Sasako (2008) nghiên cứu 523 bệnh nhân UTDD giai đoạn III thấy có khoảng 2/3 đã có di căn hạch [68]. Cunningham (2006) trong nghiên cứu MAGIC gồm 503 bệnh nhân có 71% di căn hạch [12].

Do tính chất của các tế bào ung thư là xâm lấn tại chỗ và lan tràn di căn theo đường máu, đường bạch huyết. Dạ dày là tạng có nhiều mạch máu nuôi dưỡng và hệ bạch huyết phong phú thì khả năng di căn hạch là rất cao. Mức độ di căn hạch tỷ lệ với mức độ xâm lấn và kích thước của khối u. Theo nghiên cứu của tác giả Gotoda (2000) tại Nhật Bản thì tần suất và vị trí di căn

hạch có liên quan độ xâm lấn khối u [60]. Khi các khối u xâm nhập vào lớp dưới niêm, nguy cơ di căn hạch tăng lên tỷ lệ với kích thước khối u. Như vậy, trong nhóm nghiên cứu các bệnh nhân thuộc nhóm u lan tràn, xâm lấn tới thanh mạc hoặc tạng lân cận nên tỷ lệ di căn hạch là khá cao.

Liên quan giữa mức độ xâm lấn của u với sự di căn hạch thấy nhóm T4a có 55/89 bệnh nhân di căn hạch (61,8%), chủ yếu là N1. Nhóm T4b có 54/63 bệnh nhân di căn hạch (85,7%), phân bố khá đều từ N1-N3. Như vậy là những bệnh nhân có u xâm lấn tạng lân cận thì mức độ di căn hạch nhiều hơn. Sự khác biệt là rõ ràng và có ý nghĩa thống kê với $p = 0,007$.

Các tài liệu và nghiên cứu cũng chỉ ra u càng xâm lấn sâu thì mức độ di căn hạch càng cao. Nguyễn Xuân Kiên (2005) thấy mối liên quan rõ rệt giữa mức độ xâm lấn của u và sự di căn hạch. Với u xâm lấn thanh mạc (T4a) có 80,4% di căn hạch; u xâm lấn tạng (T4b) tỷ lệ di căn là 97,1% [51],[60].

Đánh giá mối liên quan giữa vị trí u và di căn hạch cho thấy u ở vị trí 1/3 trên có 70% các trường hợp đã di căn hạch, 1/3 giữa có 70,3% di căn hạch, 1/3 dưới có 71,8% di căn hạch, bệnh nhân u thâm nhiễm toàn bộ có 2/2 trường hợp di căn hạch. Tuy những trường hợp u ở 1/3 giữa và dưới có tỷ lệ di căn nhỉnh hơn nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,839$). Nguyên nhân có lẽ các bệnh nhân trong nghiên cứu hầu hết đồng nhất về mức độ xâm lấn u ở mức độ lan rộng tới hoặc qua thanh mạc nên tỷ lệ di căn hạch chung đều cao và sự khác biệt không đáng kể. Nguyễn Xuân Kiên (2005) đánh giá các bệnh nhân có mức độ xâm lấn u khác nhau gặp tỷ lệ di căn hạch ở 1/3 giữa và dưới nhiều hơn với tỷ lệ 66,7% và 73,8% tương ứng so với 57,1% ở 1/3 trên. Những trường hợp UTDD thâm nhiễm toàn bộ cũng đều có di căn hạch [51].

Liên quan kích thước u và sự di căn hạch thấy kích thước u $\leq 3\text{cm}$ có 52,9% các trường hợp di căn hạch, u $>3- <5\text{cm}$ có 54,8% di căn hạch, u $=5- <7\text{cm}$ có 79,7% di căn hạch, với u $\geq 7\text{cm}$ có 94,7% di căn hạch. Như vậy là mức độ di căn

hạch tăng dần theo kích thước u. Sự khác biệt về di căn hạch là rõ rệt và có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$. Trong hầu hết các nghiên cứu và tài liệu cho rằng kích thước $u \leq 3\text{cm}$ thường gặp ở UTDD sớm nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi thì một số trường hợp u chưa tới 3 cm đã xâm lấn tới thanh mạc. Tuy nhiên, có thể do u xâm lấn sâu nhưng chưa lan rộng, nguy cơ di căn thấp nên tỷ lệ di căn hạch trong nhóm này là thấp nhất.

Một phân tích hồi cứu các nghiên cứu đánh giá với các giai đoạn và độ xâm lấn u khác nhau thì kích thước u càng lớn, nguy cơ xâm lấn càng cao và khả năng di căn hạch cũng tăng lên [6].

Nguyễn Xuân Kiên (2005) cũng có kết luận tương tự khi đánh giá liên quan di căn hạch và kích thước u. Khi $u \leq 2\text{cm}$ chỉ có 19% di căn hạch và tăng dần lên với 65,7% khi $u > 2- < 5\text{cm}$, 97,8% khi $u > 5-8\text{cm}$ và 90% khi $u > 8\text{cm}$ [51].

Đánh giá các yếu tố về hình thái tổn thương đại thể và độ biệt hóa mô học với sự di căn hạch cho thấy mức độ di căn hạch giữa các nhóm hình thái đại thể của u không có sự khác biệt ($p=0,559$). Liên quan giữa độ biệt hóa mô bệnh học với mức độ di căn hạch cũng cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ di căn hạch không có ý nghĩa thống kê ($p=0,111$). Trong các nghiên cứu khác thì tùy thuộc từng tác giả có kết quả khác nhau về tỷ lệ di căn hạch giữa các nhóm. Nghiên cứu của chúng tôi có thể do các bệnh nhân đều thuộc giai đoạn muộn, tiến triển tại chỗ nên tỷ lệ di căn hạch giữa các nhóm khá tương đồng và sự khác biệt rõ rệt giữa mức độ xâm lấn u và kích thước tổn thương [51].

4.1.3.3. Đặc điểm phẫu thuật, giai đoạn bệnh

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều đã được PT cắt dạ dày triệt căn kết hợp nạo vét hạch chặng 2 theo phương pháp của Nhật Bản. Đánh giá theo mức độ phẫu thuật có 21 trường hợp cắt dạ dày toàn bộ, 133 trường hợp còn lại cắt bán phần dạ dày (86,4%).

Đối với những trường hợp PT cắt DD toàn bộ thì chủ yếu là u ở 1/3 trên (10 trường hợp) và thâm nhiễm toàn bộ DD (2 BN) hoặc những trường hợp u ở 1/3 giữa nhưng xâm lấn rộng (9/37 BN). Những trường hợp này để cắt hết tổ chức UT cũng như vét hạch chằng 2 quy chuẩn cần phải cắt toàn bộ DD.

Để đảm bảo PT triệt căn, trong nhóm bệnh nhân có u xâm lấn tới các tạng lân cận (T4b), ngoại trừ những trường hợp u chỉ dính vào bề mặt tạng, chưa xâm lấn sâu thì phẫu thuật viên sẽ quyết định ngoài cắt u nguyên phát và vét hạch cùng cắt tạng đã bị xâm lấn sâu kèm theo. Trong nghiên cứu có 18 trường hợp chiếm 28,6% các bệnh nhân nhóm u T4b (18/63). Các tạng bao gồm: thùy gan, tụy, lách, đại tràng ngang. Nhiều nhất là tụy (11 trường hợp) và đại tràng ngang (8 trường hợp). Trong đó có cả những trường hợp cắt phối hợp nhiều tạng bị xâm lấn gồm 1 trường hợp cắt đoạn đại tràng ngang và tụy, 1 trường hợp cắt đại tràng ngang - tụy - lách.

Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của Lê Thành Trung (2011) theo mức độ lan tràn của u không như của chúng tôi và cũng theo vị trí tổn thương nên chỉ có 3 trường hợp cắt dạ dày toàn bộ (4,2%). Còn lại là cắt bán phần dạ dày [115].

Trịnh Hồng Sơn (2001) nghiên cứu nạo vét hạch cũng chủ yếu gặp các bệnh nhân được chỉ định cắt bán phần dạ dày với tỷ lệ 82,03% [49].

Về giai đoạn bệnh, do các bệnh nhân trong nghiên cứu thuộc nhóm tiến triển tại chỗ, u xâm lấn thanh mạc nhưng chưa di căn xa nên chủ yếu thuộc các giai đoạn từ IIB-III C. Trong đó giai đoạn III B (T4a, N2 và T4b, N0-1) và III C (T4a, N3 và T4b, N2-3) là nhiều hơn cả với tỷ lệ 30,9% và 27,0%. Giai đoạn IIB (T4a, N0) là 22,4% và III A (T4a, N1) ít nhất với 19,7%.

4.2. Điều trị

4.2.1. Hóa trị

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật phác đồ EOX (Epirubicine, Oxaliplatin, Capecitabin) với liều lượng cụ thể

Epirubicine 50 mg/m², Oxaliplatin 130 mg/m², Capecitabin 1000 mg/m². Lặp lại sau 21 ngày, đủ 6 chu kỳ. Những bệnh nhân không đủ điều kiện điều trị đủ 6 chu kỳ được loại trừ ra khỏi nghiên cứu. Như vậy, 152 bệnh nhân được điều trị tổng số 912 chu kỳ hóa chất.

Trong nghiên cứu có 48,4% số chu kỳ các bệnh nhân được điều trị đủ liều tối đa (100%). Ở chu kỳ 1 có tỷ lệ bệnh nhân điều trị liều tối đa thấp nhất do hầu hết các bệnh nhân sau phẫu thuật cắt dạ dày còn chưa hồi phục khả năng dinh dưỡng nên đánh giá dung nạp khó có thể dung liều tối đa. Tính theo chu kỳ hóa trị thì tỷ lệ sử dụng liều tối đa cao nhất ở chu kỳ 3 và 4 (52,6% và 51,9%). Trong quá trình điều trị, nếu xuất hiện độc tính trong khả năng bệnh nhân còn có thể theo được liệu trình điều trị sẽ điều chỉnh liều hóa chất. Chính vì vậy, ở những chu kỳ 5 và 6 có tỷ lệ bệnh nhân đang được dùng liều tối đa đã giảm xuống liều trong giới hạn 85% - <100%. Cunningham (2006) trong nghiên cứu REAL-2 cũng gặp 42% số bệnh nhân điều trị phác đồ EOX có ít nhất 1 chu kỳ điều chỉnh giảm liều 1 loại thuốc trong phác đồ [13].

4.2.2. Tác dụng không mong muốn

Hóa trị độc tế bào là phương pháp sử dụng các tác nhân gây độc tế bào, tác động vào quá trình phân chia của tế bào với mục đích điều trị toàn thân, tiêu diệt các tế bào ung thư. Do đó, ngoài tác động lên tế bào ác tính thì chúng cũng gây ảnh hưởng đến tế bào lành. Khi sử dụng trong điều trị ung thư, các thuốc đã được tính toán dùng với liều tác động tới tế bào ung thư là tối đa trong khi tác động đối với tế bào lành ở mức chấp nhận được. Thường các tế bào lành ở các cơ quan có nhiều tế bào non hoặc mức độ sinh sản nhân đôi cao chịu ảnh hưởng sớm nhất trong đó hay gặp ở hệ tạo huyết và biểu mô đường tiêu hoá. Đồng thời, do thuốc chuyển hoá và đào thải chủ yếu qua gan, thậm chí cũng gây ảnh hưởng tới chức năng của hai cơ quan này.

4.2.2.1. Các tác dụng phụ trên huyết học và chức năng gan, thận

Huyết sắc tố

Trong nghiên cứu thấy tác dụng phụ của phác đồ trên hệ tạo huyết gặp giảm huyết sắc tố với tỷ lệ cao. Qua từng chu kỳ cho thấy độc tính ở chu kỳ 1: 52,6% trong đó độ 1 32,9%, độ 2 chiếm 17,1%, độ 3 chiếm 2,6%. Chu kỳ 2: 55,9% trong đó độ 1 là 34,9%, độ 2 là 17,8%, độ 3 là 3,3%. Chu kỳ 3: 55,9%, độ 1 chiếm 36,8%, độ 2 là 17,1%, độ 3 là 2,0%. Chu kỳ 4: 52,6%, độ 1 chiếm 36,2%, độ 2 chiếm 16,4%, độ 3 không gặp. Chu kỳ 5: 47,4%, độ 1 chiếm 32,9%, độ 2 là 13,2%, độ 3 là 1,3%. Chu kỳ 6: 50,7%, độ 1 là 39,5%, độ 2 là 11,2%, không gặp độ 3.

Tính chung qua 6 chu kỳ hóa trị độc tính trên huyết sắc tố chiếm 52,4% các trường hợp. Tuy nhiên chủ yếu ở mức độ nhẹ 1: 35,5% và 2 là 15,4%. Chỉ gặp một tỷ lệ nhỏ giảm huyết sắc tố ở mức độ 3 (1,5%) trong những chu kỳ đầu do ảnh hưởng sau phẫu thuật dạ dày nên hấp thu dinh dưỡng kém. Không có trường hợp nào gặp độc tính độ 4. Vì vậy, sau khi được truyền bù huyết sắc tố thì bệnh nhân hồi phục nhanh chóng, đủ khả năng tiếp tục liệu trình hóa trị.

Lê Thành Trung (2011) khi điều trị nhóm bệnh nhân UTDD di căn hạch gặp thiếu máu xảy ra ở 37,7% số đợt điều trị, chủ yếu mức độ 1 (31,8%) [115]. Tô Như Hạnh (2012) điều trị cho các bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn thấy thiếu máu cũng thường gặp với tỷ lệ 41,2% và độc tính chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa ở 27 BN, độc tính độ 3 chỉ gặp ở 1 BN chiếm 1,5% trường hợp [116]. Đặng Hoàng An (2015) điều trị hỗ trợ bằng hóa - xạ trị đồng thời và hóa trị EOX tại Huế chủ yếu thiếu máu ở độ 1 với 40,5% [117].

Cunningham (2006) trong nghiên cứu REAL-2 gặp thiếu máu ở 64,2% số bệnh nhân được điều trị phác đồ EOX, trong đó thiếu máu độ 3-4 là 8,6% [13].

Bạch cầu

Giảm bạch cầu và bạch cầu hạt là những độc tính thường gặp nhất chiếm tỷ lệ cao. Đặc biệt là với phác đồ mạnh có thành phần là Epirubicin và Oxaliplatin thuộc nhóm Platin gây ức chế tủy xương mạnh.

Độc tính trên BC ở chu kỳ 1: 23,0% trong đó độ 1 16,4%, độ 2 chiếm 5,9%, độ 3 chiếm 0,7%. Chu kỳ 2: 31,6% trong đó độ 1 là 23,7%, độ 2 là 7,2%, độ 3 là 0,7%. Chu kỳ 3: 30,3%, độ 1 chiếm 19,7%, độ 2 là 8,6%, độ 3 là 2,0%. Chu kỳ 4: 29,6%, độ 1 chiếm 21,7%, độ 2 chiếm 4,6%, độ 3 3,3%. Chu kỳ 5: 25,6%, độ 1 chiếm 20,4%, độ 2 là 4,6%, độ 3 là 0,7%. Chu kỳ 6: 22,4%, độ 1 là 19,1%, độ 2 là 2,0%, độ 3 là 1,3%. Tính chung qua 6 chu kỳ độc tính giảm bạch cầu chiếm 27,1% trong đó chủ yếu là hạ BC ở mức độ nhẹ (độ 1, 2) với tỷ lệ 20,2%. Độc tính độ 3 chỉ rất ít với 1,4% và không có trường hợp nào hạ BC độ 4.

Dòng BC hạt bị ảnh hưởng nhiều nhất qua 6 chu kỳ hóa trị với 53,3%. Tuy nhiên chủ yếu ở mức độ nhẹ với tỷ lệ 39,6% gồm độ 1 là 22,4% và độ 2 là 17,2%. Có tỷ lệ nhỏ hạ bạch cầu hạt mức độ 3 và 4 (13,8%) nhưng sau khi dùng thuốc kích thích tập trung dòng hạt thì ổn định, không cần dùng kháng sinh và điều trị nâng đỡ. Cụ thể ở chu kỳ 1: 46,7% trong đó độ 1 là 20,4%, độ 2 chiếm 13,8%, độ 3 chiếm 11,2%, độ 4 chiếm 1,3%. Chu kỳ 2: 57,2% trong đó độ 1 là 18,4%, độ 2 là 20,4%, độ 3 là 14,5%, độ 4 chỉ 2,0%. Chu kỳ 3: 59,8%, độ 1 chiếm 23,7%, độ 2 là 17,8%, độ 3 là 14,5%, độ 4 là 3,9%. Chu kỳ 4: 53,9%, độ 1 chiếm 18,4%, độ 2 chiếm 23,0%, độ 3 11,8%, độ 4 chỉ có 0,7%. Chu kỳ 5: 51,9%, độ 1 chiếm 18,4%, độ 2 là 18,4%, độ 3 là 12,2%, độ 4 là 2,0%. Chu kỳ 6: 50,6%, độ 1 là 34,9%, độ 2 là 9,9%, độ 3 là 5,9%, không gặp độ 4. Như vậy, độc tính của phác đồ gây hạ bạch cầu hạt gặp nhiều hơn so với trên bạch cầu nói chung và đồng đều ở các chu kỳ hóa trị. Đây là yếu tố nguy cơ xảy ra các biến chứng trong khi hóa trị như viêm nhiễm đường hô hấp, nhiễm trùng đường tiết niệu, tiêu hóa... Tuy nhiên thì quá trình điều trị không xảy ra các trường hợp độc tính nặng nề, kéo dài gây ảnh hưởng tới liệu trình. Các bệnh nhân sau khi dùng thuốc kích thích tập trung dòng hạt (G-CSF) thì nhanh chóng được điều trị theo đúng liệu trình. Chỉ có duy nhất một trường hợp phải dùng kháng sinh và thuốc nâng bạch cầu trong 3 ngày thì ổn định. Các bệnh nhân khác không phải dùng điều trị để dùng kháng sinh và thuốc nâng bạch cầu kéo dài.

Lê Thành Trung (2011) cũng thấy kết quả tương tự khi gặp độc tính trên hệ tạo huyết nhiều nhất là hạ bạch cầu hạt với 40,5% tính chung cả 6 chu kỳ, độ 3-4 là 12,6%. Hạ số lượng bạch cầu chung gặp ít hơn BC hạt là 22,6% trong đó độ 1 là 15,4%, độ 2 là 4,8% và độ 3-4 chỉ 0,5% [115]. Tô Như Hạnh (2012) cũng thấy hạ BC hạt là độc tính gặp nhiều nhất với 60,3% trường hợp (n=41), độc tính độ 1-2 chiếm 27,1%, độc độ 3-4 chiếm tỷ lệ khá cao gần tương đương (32,3%). Có lẽ do các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của tác giả ở giai đoạn muộn, điều trị vớt vát nên mức độ ảnh hưởng có phần nặng nề hơn [116]. Đặng Hoàng An (2015) gặp chủ yếu hạ bạch cầu độ 3 là 59,5% [117].

Cunningham (2006) gặp hạ bạch cầu rất phổ biến với tỷ lệ 62,9% trong đó hạ độ 3-4 chiếm 27,6%. Nhưng hạ bạch cầu hạt ngược lại chỉ chiếm tỷ lệ rất nhỏ 9,8% trong đó độ 3-4 cũng gặp rất thấp là 7,8% [13]. Barreto (2014) cũng thấy phác đồ sử dụng an toàn, chỉ gặp khoảng 14% độc tính độ 3-4 chung trên hệ tạo huyết [122].

Tiểu cầu

Tác động gây hạ tiểu cầu trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu gặp rất ít ở mức độ nhẹ. Tính chung qua 6 chu kỳ chỉ có 2,7% bệnh nhân bị hạ tiểu cầu chủ yếu ở mức độ nhẹ và không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Độ 1 là 2,3%, chỉ có 2 trường hợp độ 2 (0,2%) và 2 trường hợp độ 3 (0,2%), không có hạ tiểu cầu độ 4. Cụ thể chu kỳ 1: 0,7% trong đó chỉ có ở độ 1. Chu kỳ 2: 1,3% trong đó độ 1 là 0,7%, độ 3 là 0,7%. Chu kỳ 3: 1,3% cũng chỉ có độ 1. Chu kỳ 4: 4,6% chỉ có độ 1. Chu kỳ 5: 5,3%, độ 1 chiếm 4,6%, độ 3 là 0,7%. Chu kỳ 6: 2,6%, độ 1 là 2,0%, độ 2 là 0,7%.

Lê Thành Trung (2011) cũng gặp hạ tiểu cầu rất ít với 6,5% tính chung cả 6 chu kỳ trong đó độ 3-4 là 0,96% [115]. Tô Như Hạnh (2012) gặp hạ tiểu cầu ở 14,7% (n=10) các trường hợp, chủ yếu độ 1-2 chiếm 11,8%, có 2 BN hạ tiểu cầu mức độ nặng phải ngừng điều trị [116]. Đặng Hoàng An (2015) gặp tỷ lệ nhỏ hạ tiểu cầu độ 1 là 16,67%; không gặp hạ độ 3-4 [117].

Cunningham (2006) gặp hạ tiêu cầu ở mức cao hơn với 21,1% số bệnh nhân. Tuy nhiên độ 3-4 cũng rất ít với 5,2% [13].

Chức năng gan - thận

Độc tính đối với chức năng gan, thận chủ yếu biểu hiện trên các xét nghiệm men gan (GOT, GPT) và xét nghiệm chức năng lọc của thận (Ure, Creatinin). Nghiên cứu của chúng tôi thấy độc tính trên gan với tỷ lệ thấp: tính chung qua 6 chu kỳ biểu hiện tăng GOT là 11,6% và tăng GPT là 8,4%, trong đó chỉ có 0,3% tăng men gan ở mức độ 3. Không gặp độc tính độ 4. Những trường hợp độc tính độ 2 trở lên thường phải ngừng liệu trình để điều trị hạ men gan. Trong đó độc tính trên men GOT chu kỳ 1: 3,9% trong đó độ 1 là 2,3% và độ 2 là 0,7%. Chu kỳ 2: 7,9% trong đó độ 1 là 7,2%, độ 3 là 0,7%. Chu kỳ 3: 16,4%, độ 1 chiếm 11,8%, độ 2 là 3,9% và 3 là 0,7%. Chu kỳ 4: 15,8%, độ 1 chiếm 13,2%, độ 2 là 2,6%. Chu kỳ 5: 15,1%, độ 1 chiếm 13,2%, độ 2 là 1,3% và 3 là 0,7%. Chu kỳ 6: 5,9%, độ 1 là 5,2% và độ 2 là 0,7%. Độc tính trên men GPT chu kỳ 1: 3,9% trong đó độ 1 là 2,3% và độ 2 là 0,7%. Chu kỳ 2: 6,6% trong đó độ 1 là 5,3%, độ 2 là 0,7% và 3 là 0,7%. Chu kỳ 3: 16,4%, độ 1 chiếm 11,8%, độ 2 là 2,6 và 3 là 0,7%. Chu kỳ 4: 9,8%, độ 1 chiếm 7,2%, độ 2 là 2,6%. Chu kỳ 5: 9,8%, độ 1 chiếm 7,2%, độ 2 là 2,0% và 3 là 0,7%. Chu kỳ 6: 4,6% chỉ ở độ 1.

Đối với chức năng thận chỉ có 0,2% tăng Creatinin ở độ 2. Không có trường hợp nào biểu hiện độc tính trên chức năng đào thải Ure. Như vậy, do chuyển hóa của các thuốc trong phác đồ khi qua thận ở dạng không còn hoạt tính (ngoại trừ Oxaliplatin) nên mức độ ảnh hưởng lên chức năng đào thải của thận là rất thấp.

Lê Thành Trung (2011) gặp tăng men gan GOT ở 20,7% và GPT là 13,9% tính chung 6 chu kỳ, hầu hết chỉ ở độ 1 (20,7% và 12,0%) [115]. Tô Như Hạnh (2012) cũng thấy độc tính trên gan thường gặp hơn, đặc biệt là tăng men gan với tỷ lệ 29,3%-35,5%, nhưng cũng chỉ gặp 1 trường hợp xuất hiện tăng men

gan độ 3. Độc tính trên thận ít gặp và chỉ ở mức độ nhẹ, không có trường hợp nào xuất hiện độc tính nặng [116]. Các nghiên cứu ngoài nước không đề cập đến mức độ gây ảnh hưởng trên chức năng thận của phác đồ.

4.2.2.2. Các tác dụng phụ không mong muốn khác

Buồn nôn - nôn

Biểu hiện buồn nôn và nôn là những tác dụng phụ thường gặp trong hóa trị. Trong phác đồ có sử dụng Epirubicin là thuốc gây nôn mạnh nên tỷ lệ gặp cao. Tính chung qua 6 chu kỳ các bệnh nhân gặp tỷ lệ biểu hiện buồn nôn và nôn với 34,2% và 20,1%. Các biểu hiện chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa, một số ít trường hợp ở mức độ nặng ảnh hưởng đến khả năng ăn uống của người bệnh (3,7% buồn nôn và 0,6% nôn).

Cụ thể biểu hiện buồn nôn ở chu kỳ 1: 28,3% trong đó độ 1 là 16,4%, độ 2 chiếm 8,5%, độ 3 chiếm 3,3%. Chu kỳ 2: 32,2% trong đó độ 1 là 19,0%, độ 2 là 9,2%, độ 3 là 3,9%. Chu kỳ 3: 37,5%, độ 1 chiếm 21,7%, độ 2 là 11,2%, độ 3 là 4,6%. Chu kỳ 4: 36,2%, độ 1 chiếm 22,4%, độ 2 chiếm 10,5%, độ 3 là 3,3%. Chu kỳ 5: 36,2%, độ 1 chiếm 23,0%, độ 2 là 9,8%, độ 3 là 3,3%. Chu kỳ 6: 34,8%, độ 1 là 20,4%, độ 2 là 10,5%, độ 3 là 3,9%.

Biểu hiện nôn ở chu kỳ 1: 16,4% trong đó độ 1 là 11,1%, độ 2 chiếm 5,2%. Chu kỳ 2: 20,4% trong đó độ 1 là 11,8%, độ 2 là 7,2%, độ 3 là 1,3%. Chu kỳ 3: 23,7%, độ 1 chiếm 13,8%, độ 2 là 8,5%, độ 3 là 1,3%. Chu kỳ 4: 19,0%, độ 1 chiếm 12,5%, độ 2 chiếm 6,5%. Chu kỳ 5: 21,7%, độ 1 chiếm 13,1%, độ 2 là 7,9%, độ 3 là 0,7%. Chu kỳ 6: 19,0%, độ 1 là 11,1%, độ 2 là 7,2%, độ 3 là 0,7%.

Lê Thành Trung (2011) cho thấy khi điều trị với phác đồ EOX biểu hiện buồn nôn và nôn gặp khá phổ biến với 21,5% số đợt điều trị. Trong đó mức độ 1 là 11,1%; độ 2 là 9,2%, độ 3-4 chiếm 1,2% [115]. Tô Như Hạnh (2012) thấy nôn và buồn nôn là một tác dụng phụ hay gặp chiếm 45,6% trường hợp (n=31), mức độ chủ yếu là nôn nhẹ và vừa 13,2%-25%; có 7,4% BN (n=5) xuất hiện nôn độ 3 cần

phải điều trị [116]. Đặng Hoàng An (2015) gặp triệu chứng buồn nôn và nôn thường xuyên với 69,05% trong đó độ 1 là 28,57%; độ 2 nhiều hơn với 35,71% và độ 3 là 4,76% [117].

Cunningham (2006) gặp buồn nôn và nôn với tỷ lệ rất cao 78,9%; độ 3-4 gặp ít với 11,4% [13].

Tiêu chảy

Tiêu chảy là một trong số những tác dụng phụ thường gặp khi điều trị hóa chất phác đồ có Fluorouracin. Các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu sử dụng Xeloda trong phác đồ với liều vừa phải nhưng kéo dài nên cũng gặp tác dụng phụ này. Tuy nhiên, chỉ gặp ở 13,6% các trường hợp, phần lớn ở mức độ nhẹ không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị (7,3% độ 1, độ 2 là 4,3% và độ 3 là 1,9%). Cụ thể ở chu kỳ 1: 19,0% trong đó độ 1 là 9,8%, độ 2 chiếm 5,9%, độ 3 chiếm 3,2%. Chu kỳ 2: 19,0% trong đó độ 1 là 11,1%, độ 2 là 5,3%, độ 3 là 2,6%. Chu kỳ 3: 13,1%, độ 1 là 6,5%, độ 2 là 3,9%, độ 3 là 2,6%. Chu kỳ 4: 10,5%, độ 1 là 5,9%, độ 2 là 3,2%, độ 3 là 1,3%. Chu kỳ 5: 10,5%, độ 1 là 5,3%, độ 2 là 3,9%, độ 3 là 1,3%. Chu kỳ 6: 9,2%, độ 1 là 5,3%, độ 2 là 3,2%, độ 3 là 0,7%.

Như vậy, trong nghiên cứu cho thấy tỷ lệ xuất hiện triệu chứng này không cao và hay gặp ở những chu kỳ đầu hơn. Một phần nguyên nhân do các bệnh nhân sau phẫu thuật cắt dạ dày vẫn chưa ổn định đường tiêu hóa nên dễ bị tác động của điều trị hơn.

Lê Thành Trung (2011) cũng gặp tiêu chảy ở 12,3% số đợt điều trị, mức độ 1 là 6,5%; độ 2 là 5,1%; độ 3 là 0,7% và không gặp độ 4 [115]. Tô Như Hạnh (2012) gặp viêm niêm mạc miệng và tiêu chảy mức độ nhẹ chiếm 27,9% và 8,8%; mức độ vừa có dưới 15%; 5 trường hợp tiêu chảy mức độ nặng phải can thiệp bằng thuốc [116]. Đặng Hoàng An (2015) cũng gặp tỷ lệ nhỏ tiêu chảy với 11,9% độ 1 và 7,14% độ 2; không gặp độ 3-4 [117].

Cunningham (2006) cũng gặp ở mức cao hơn với 61,7% số bệnh nhân, và cũng chỉ có 11,9% ở độ 3-4 [13]. Barreto (2014) trong một nghiên cứu điều trị 99 bệnh nhân UTDD bằng phác đồ EOX ở Ấn độ gặp tiêu chảy nặng mức độ 3-4 là 14% [122].

Hội chứng bàn tay - chân

Hội chứng bàn tay - chân là một trong những tác dụng phụ đặc trưng và thường gặp khi điều trị phác đồ có chứa Capecitabine. Qua 6 chu kỳ biểu hiện gặp ở 21,7% số trường hợp và chủ yếu ở độ 1, 2. Xuất hiện tăng lên ở những chu kỳ sau và hầu hết không ảnh hưởng điều trị. Cụ thể chu kỳ 1: 0,7% trong đó chỉ có độ 1 0,7%. Chu kỳ 2: 1,3% trong đó độ 1 là 0,7%, độ 3 là 0,7%. Chu kỳ 3: 1,3%, độ 1 chiếm 1,3%. Chu kỳ 4: 4,6%, độ 1 chiếm 4,6%. Chu kỳ 5: 5,3%, độ 1 chiếm 4,6%, độ 3 là 0,7%. Chu kỳ 6: 2,6, độ 1 là 2,0%, độ 2 là 0,7%. Như vậy là những trường hợp độc tính nặng hơn thường xuất hiện ở những chu kỳ sau do tích lũy độc tính ảnh hưởng. Tuy nhiên thì với liều không cao và kéo dài cùng sự điều chỉnh liều thuốc khi xuất hiện độc tính nên phần nào hạn chế độc tính mức độ nặng với tỷ lệ tăng lên.

Trong khi Lê Thành Trung (2011) gặp biểu hiện này ở 41,4% số đợt điều trị với hầu hết ở mức độ 1 là 35,2% [115]. Tô Như Hạnh (2012) gặp ít hơn với 36,8% các trường hợp (n=25), phần lớn ở mức độ nhẹ và vừa, có 10,3% ở mức độ nặng phải giảm liều hoặc ngừng điều trị [116]. Trịnh Thị Hoa dùng phác đồ ECX với liều Capecitabine tương tự gặp ở 43,8% [113]. Đặng Hoàng An (2015) gặp 23,8% ở độ 1 và 11,9% ở độ 2, không gặp ở mức độ nặng [117].

Cunningham (2006) chỉ gặp 3,4% biểu hiện ở độ 3-4 [12]; Trong nghiên cứu REAL-2 gặp 39,3% các trường hợp với 3,1% ở độ 3-4 [13]. Barreto (2014) ở Ấn độ gặp 3% có độc tính gây hội chứng bàn tay - bàn chân ở mức độ 3-4 [122].

Như vậy, trong nghiên cứu sử dụng phác đồ kết hợp 3 thuốc có biểu hiện độc tính cao trên hệ tạo huyết nhưng Capecitabine dùng ở liều thấp trải đều các ngày trong chu kỳ cho ưu thế giảm tỷ lệ xuất hiện hội chứng bàn tay - chân [104].

Triệu chứng thần kinh ngoại vi

Độc tính thần kinh ngoại vi là biểu hiện thường gặp liên quan tới liều điều trị Oxaliplatin. Bao gồm độc tính cấp xuất hiện ngay trong hoặc sau quá trình truyền thuốc. Độc tính mãn thường biểu hiện trên thần kinh cảm giác liên quan tới liều tích lũy của thuốc và thường gặp ở mức liều 780-850 mg/m². Tuy nhiên trong phần lớn các nghiên cứu thường chủ yếu ghi nhận độc tính cấp trong khi độc tính tích lũy, kéo dài sau khi kết thúc điều trị và phải mất một thời gian bệnh nhân mới hồi phục. Nhiều bệnh nhân chịu tác dụng phụ do độc tính tích lũy không có biểu hiện hồi phục gây ảnh hưởng tới lao động, sinh hoạt hàng ngày [102],[127],[128],[129].

Tính chung cả 6 chu kỳ hóa chất gặp 34,4% các trường hợp và thường tăng lên ở những chu kỳ cuối. Chủ yếu ở mức độ 1, 2 với dấu hiệu dị cảm nhẹ, tê đầu chi, có một số rất nhỏ biểu hiện độ 3 (1,7%) gây tê đầu chi nặng, ảnh hưởng phần nào tới sinh hoạt của người bệnh.

Biểu hiện cụ thể ở chu kỳ 1: 24,3% trong đó độ 1 là 16,4%, độ 2 là 7,9%. Chu kỳ 2: 29,6% độ 1 là 18,4%, độ 2 là 10,5%, độ 3 là 0,7%. Chu kỳ 3: 36,2%, độ 1 là 21,7%, độ 2 là 12,5%, độ 3 là 2,0%. Chu kỳ 4: 39,5%, độ 1 là 23,0%, độ 2 là 13,8%, độ 3 là 2,0%. Chu kỳ 5: 40,8%, độ 1 là 23,0%, độ 2 là 15,1%, độ 3 là 2,6%. Chu kỳ 6: 41,1%, độ 1 là 23,7%, độ 2 là 15,8%, độ 3 là 2,0%.

Lê Thành Trung (2011) gặp ở mức cao hơn với 48,9% số đợt và đa số ở độ 1 với 40,7%; độ 2 chiếm 8,2%; không có độ 3-4 [115]. Tô Như Hạnh (2012) gặp 75% độc độ 1; độ 2 là 17,6% và chỉ có 1,55% độ 3 [116].

Độc tính thần kinh ngoại vi liên quan đến liều tích lũy của oxaliplatin nên thường gặp ở những chu kỳ hóa trị sau, khi liều tích lũy của thuốc tăng. Các tác giả

Cunningham (2008) và Bang (2012) thấy các tác dụng phụ gặp có phần cao hơn, có lẽ do các tác giả trên điều trị cho bệnh nhân 8 chu kỳ hóa chất nên liều tích lũy của Oxaliplatin cao hơn, tỷ lệ gặp độc tính nhiều hơn. Cunningham gặp tới 82,7% biểu hiện triệu chứng thần kinh ngoại vi, chủ yếu ở độ 1-2 và độ 3-4 chỉ có 4,4%. Bang gặp 56% và cũng chỉ có rất ít biểu hiện ở độ 3-4 với 2% [13],[16]. Barreto (2014) cũng chỉ gặp 3% có độc tính độ 3-4 [122].

Baek (2010) khi nghiên cứu độc tính của Oxaliplatin thấy độc tính tích lũy biểu hiện tăng lên rõ rệt ở các chu kỳ sau. Sau điều trị 1,5 tháng thì ở khoảng >10% và tăng tới mức 30% sau điều trị 4 tháng. Độc tính nặng cũng ghi nhận ở 34% bệnh nhân (độ 2 kéo dài và độ 3) [130].

Theo các nghiên cứu thì với những phác đồ có liều tích lũy Oxaliplatin cao hơn như phác đồ XELOX (tối đa 1040mg/m²) hoặc phác đồ FOLFOX (tối đa 1020mg/m²) đều gặp tỷ lệ độc tính thần kinh ngoại vi cao hơn. Chính vì thế mà phác đồ EOX ngoài tác dụng mạnh, cho thời gian điều trị ngắn ngày hơn thì cũng giảm bớt được liều độc tính tích lũy của Oxaliplatin [16],[130].

Đã có nhiều nghiên cứu nhằm tìm ra phương pháp nhằm khắc phục tác dụng phụ này để tạo điều kiện cho bệnh nhân có thể điều trị theo đúng liệu trình. Như những nghiên cứu từ ban đầu kết hợp truyền Kali/Magne, Glutathione, N-acetylcysteine, Glutamine, Amifostine ... hoặc dùng các thuốc để điều trị tác dụng phụ này như Carbamazepine, Oxcarbazepine, Gabapentin ... Tuy nhiên, cho tới nay vẫn chưa có biện pháp hoặc loại thuốc nào có thể cải thiện trở ngại này trong điều trị bằng các phác đồ có Oxaliplatin [127],[128],[129],[131],[132].

Ảnh hưởng của độc tính và các tác dụng phụ lên liệu trình điều trị

Do ảnh hưởng độc tính của phác đồ cũng như các tác dụng phụ khác thì quá trình điều trị đã phải dừng lại để xử trí cho tới khi ổn định. Thường những chu kỳ đầu do ảnh hưởng của bệnh cũng như phẫu thuật lớn cắt dạ dày làm giảm khả năng

tiêu hóa, hấp thu của bệnh nhân nên hạ huyết sắc tố thường xuyên xảy ra. Với những trường hợp nặng phải dừng lại để truyền khối hồng cầu. Tuy nhiên, số ngày dừng điều trị không nhiều, trung bình là 4 ngày trong những chu kỳ đầu. Giảm dần ở những chu kỳ sau và chu kỳ 5, 6 chỉ phải dừng 1 ngày để truyền khối hồng cầu sau đó bệnh nhân có thể tiếp tục điều trị được. Số trường hợp thường gặp ở những chu kỳ đầu trong đó chu kỳ 1 gặp 14 trường hợp, chu kỳ 2 là 11, chu kỳ 3 là 8, chu kỳ 4 là 3, chu kỳ 5 là 4 và chu kỳ 6 là 2 trường hợp.

Ảnh hưởng do hạ bạch cầu xảy ra ở tất cả các chu kỳ trong đó ở chu kỳ 2 và 3 nhiều hơn. Cụ thể số lần dừng do hạ bạch cầu ở chu kỳ 1 gặp 3 trường hợp, chu kỳ 2 là 5, chu kỳ 3 là 7, chu kỳ 4 là 5, chu kỳ 5 là 2 và chu kỳ 6 không phải dừng do chủ yếu là những trường hợp nhẹ, dùng thuốc nâng bạch cầu bệnh nhân ổn định và truyền được hóa chất ngay. Những chu kỳ đầu mặc dù mức độ ảnh hưởng hạ bạch cầu, nhất là bạch cầu hạt tuy gặp nhiều nhưng cũng chỉ có những trường hợp nặng mới phải dừng lại, những trường hợp nhẹ sau dùng thuốc thường ổn định ngay nên không phải dừng điều trị. Do đó, số ngày trung bình phải tạm dừng điều trị do hạ bạch cầu cũng không dài. Chu kỳ 1 và 2 là 2 ngày, chu kỳ 3 là 3 ngày, chu kỳ 4 và 5 là 1 ngày, chu kỳ 6 không phải dừng ngay nào. Trong đó chu kỳ 3 có 1 trường hợp phải dừng do sốt hạ bạch cầu và và thời gian điều trị kháng sinh cùng thuốc nâng bạch cầu cũng không kéo dài do bệnh nhân nhanh chóng hồi phục (4 ngày).

Số lần dừng điều trị do tăng men gan cũng tương ứng với số lượt tăng men gan độ 2 trở lên do ở mức độ đó các bệnh nhân phải dừng để điều trị hạ men gan trở về mức <2,5 lần bình thường mới có thể tiếp tục liệu trình hóa chất. Trong đó số lần dừng ở chu kỳ 1 và 6 là 1, chu kỳ 2 là 2, chu kỳ 4 và 5 là 4 và nhiều nhất ở chu kỳ 3 là 7. Số ngày dừng do phải điều trị hạ men gan lâu ngày nên hầu hết là ở mức 6 hoặc 7 ngày.

Chỉ có 1 lần dừng điều trị do hạ tiểu cầu kéo dài 6 ngày do hạ độ 2, phải đợi cho số lượng tiểu cầu trở lại bình thường bệnh nhân mới tiếp tục

điều trị được. Còn 2 trường hợp hạ độ 3 được truyền khối tiểu cầu và chỉ phải dừng 1 ngày, sau xét nghiệm số lượng tiểu cầu ổn định được điều trị tiếp theo liệu trình.

Các độc tính và tác dụng phụ khác đều ở mức độ nhẹ và vừa, quá trình điều trị kết hợp dùng thuốc điều trị các tác dụng phụ đó cũng như kết hợp điều chỉnh liều thuốc trong giới hạn cho phép nên đã kiểm soát được. Đặc biệt trong phác đồ có sử dụng Xeloda là thuốc hay gây hội chứng bàn tay - chân nhưng do sử dụng liều thấp kéo dài, độc tính biểu hiện rất thấp không ảnh hưởng tới liệu trình và cũng không phải điều chỉnh liều. Một thuốc khác là Oxaliplatin cũng thường có ảnh hưởng tới liệu trình do tác dụng phụ gây ảnh hưởng thần kinh ngoại vi nhưng do liều tích lũy không cao như trong phác đồ XELOX và do có điều chỉnh liều nên bệnh nhân cũng không phải dừng liệu trình.

Như vậy, phác đồ EOX thực tế chủ yếu ảnh hưởng lên số lượng bạch cầu là nặng nề nhất nhưng vẫn dễ dàng kiểm soát được. Các độc tính và tác dụng phụ khác đều ở mức độ nhẹ và vừa, không ảnh hưởng tới bệnh nhân cũng như làm gián đoạn liệu trình điều trị nhiều. Phác đồ đã cho thấy khả năng tiện dụng cao do chỉ điều trị 6 chu kỳ (phác đồ XELOX 8 chu kỳ), ít tác dụng phụ và dễ dàng áp dụng cho các bệnh nhân.

4.2.3. Kết quả điều trị

4.2.3.1. Thời gian sống thêm

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 152 bệnh nhân UTDD giai đoạn IIB-III có u xâm lấn tới thanh mạc hoặc cấu trúc lân cận (T4a và T4b) thuộc nhóm có tỷ lệ gặp cao trong điều kiện Việt Nam. Các bệnh nhân sau khi được phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn có đủ điều kiện được hóa trị bổ trợ phác đồ EOX liệu trình 6 chu kỳ. Thời gian theo dõi bệnh nhân sau điều trị từ 36 tháng đến 75 tháng, trung bình 52 tháng. Số bệnh nhân còn sống là 75, có 77 bệnh nhân đã tử vong, số bệnh nhân đã tái phát là 82 (chẩn đoán tử vong do

bệnh hoặc tái phát một phần qua khám và điều trị lại tại Bệnh viện. Số còn lại qua khám và điều trị tại y tế cơ sở). Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $50,3 \pm 2,0$ tháng, sống thêm không bệnh trung bình là $46,2 \pm 2,2$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ước tính theo Kaplan - Meier sau 3 năm, 4 năm và 5 năm tương ứng là 61,8%; 50,7% và 48,1%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 3 năm, 4 năm và 5 năm ước tính tương ứng là 53,9%, 49,8% và 42,9%.

So với các tác giả khác như Lê Thành Trung (2011) điều trị hỗ trợ bằng phác đồ EOX cho UTDD có di căn hạch với thời gian theo dõi trung bình $18,2 \pm 7,1$ tháng. Ước tính thời gian sống thêm trung bình $35,23 \pm 1,33$ tháng, sống thêm toàn bộ sau 1 năm là 98,6% và 2 năm là 90,6%. Sống thêm không bệnh trung bình $32,28 \pm 1,65$ tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 1 năm là 91,5% và 2 năm là 76,2% [115].

Trịnh Thị Hoa (2009) điều trị hỗ trợ cho các bệnh nhân UTDD giai đoạn IIB-IIIC với cả những trường hợp u chưa xâm lấn thanh mạc cho thấy tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ đạt 81,8%; sống thêm không bệnh 72,4% [113].

Vũ Hải (2008) đánh giá kết quả điều trị của 458 bệnh nhân UTDD ở các giai đoạn khác nhau kết quả tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 20,7%; 4 năm là 20,1% và 5 năm là 20,1%. Trong đó, tỷ lệ sống 5 năm sau mổ của nhóm cắt bán phần là 28,2% và nhóm cắt TBDD là 18,8%. Tỷ lệ sống 5 năm thấp do gồm cả những trường hợp phẫu thuật không cắt được u [111].

Vũ Hồng Thăng (2006) điều trị hỗ trợ 45 bệnh nhân UTDD có độ xâm lấn u khác nhau bằng phác đồ ELF. TLS 3 năm toàn bộ đạt 63,4% và sống thêm không bệnh là 63,2% [108].

Đỗ Đức Vân (1993) đạt tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau phẫu thuật là 18% [48]. Trịnh Hồng Sơn (2001) sống thêm sau 3 năm đạt 37,3% [49].

Nguyễn Xuân Kiên (2005) đánh giá kết quả sau mổ ở 144 bệnh nhân cho thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 44,18 tháng; tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 33,7%. Tuy nhiên, nhóm 125 bệnh nhân tiến triển tại chỗ có thời

gian sống thêm toàn bộ trung bình là 39,61 tháng; tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm chỉ đạt 21,76% [51].

Bảng 4.1: Sống thêm sau điều trị triệt căn UTDD

| Tác giả | Năm | n | Điều trị | Sống thêm 3 năm (%) | Sống thêm 5 năm (%) |
|-----------------------|------|------|--------------------|---------------------|---------------------|
| Đỗ Đức Vân [48] | 1993 | 1908 | PT đơn thuần | 29,0 | 18,0 |
| Trịnh Hồng Sơn [49] | 2001 | 306 | PT đơn thuần | 37,3 | |
| Nguyễn Xuân Kiên [51] | 2005 | 144 | PT đơn thuần | | 33,7 |
| Vũ Hồng Thăng [108] | 2006 | 45 | PT + Hóa trị ELF | 63,4 | |
| Cunningham [12] | 2006 | 253 | PT đơn thuần | | 23 |
| | | 250 | PT + Hóa trị ECX | | 36 |
| Vũ Hải [111] | 2008 | 458 | PT đơn thuần | 47,7 | |
| | | 46 | PT + Hóa trị ELF | 65,2 | |
| Trịnh Thị Hoa [113] | 2009 | 106 | PT + Hóa trị ECX | 81,8 | |
| Sasako [15] | 2011 | 530 | PT đơn thuần | | 61,1 |
| | | 529 | PT + Hóa trị TS-1 | | 71,7 |
| Xiang Hu [133] | 2014 | 212 | PT đơn thuần (T4) | | 31,1 |
| Fukuda [17] | 2011 | 71 | PT + Hóa trị (T4) | | 47,6 |
| Bang [16] | 2012 | 515 | PT đơn thuần | 78 | |
| | | 520 | PT + Hóa trị Xelox | 83 | |
| Nghiên cứu này | 2015 | 152 | PT + Hóa trị EOX | 61,8 | 48,1 |

Sasako (2011) so sánh kết quả điều trị cho 1.059 bệnh nhân UTDD đã phẫu thuật triệt căn tại Nhật Bản được chia thành 2 nhóm gồm 530 bệnh nhân theo dõi đơn thuần và 529 bệnh nhân hóa trị hỗ trợ bằng TS-1. Kết quả cho thấy cải thiện sống thêm rõ rệt ở nhóm điều trị hỗ trợ với tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 71,7% trong khi ở nhóm phẫu thuật đơn thuần là 61,1% [15].

Trong nghiên cứu của Bang (2012) TLS toàn bộ 3 năm ở nhóm điều trị hỗ trợ là 83% còn nhóm phẫu thuật đơn thuần đạt 78%. Tỷ lệ sống thêm 3 năm không bệnh ở nhóm điều trị hỗ trợ là 74% và nhóm phẫu thuật đơn thuần chỉ là 59% [16].

Xiang Hu (2014) khi đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật đơn thuần cho 1.1115 bệnh nhân UTDD từ 2000-2008 thuộc các giai đoạn và mức độ xâm lấn u khác nhau trong đó có 212 trường hợp có u xâm lấn thanh mạc hoặc cấu trúc lân cận (T4). Trong đó có 27,4% chưa di căn hạch vùng. Ước tính sống thêm 5 năm toàn bộ nhóm u xâm lấn thanh mạc thấp hơn hẳn, chỉ đạt 31,1%. Như vậy rõ ràng vai trò của hóa trị hỗ trợ cho những bệnh nhân này là hết sức cần thiết [133].

Như vậy, so sánh với các tác giả khác (bảng 4.1) thì các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu bệnh đã tiến triển tại chỗ, u đã xâm lấn tới thanh mạc hoặc cấu trúc lân cận (T4a và T4b) được điều trị hỗ trợ bằng phác đồ hóa trị EOX gồm 3 thuốc đã có sự cải thiện tỷ lệ sống thêm đáng khích lệ. So sánh với trong nước thì trước đây chưa có nghiên cứu nào tập trung riêng vào nhóm bệnh nhân này. Các nghiên cứu về hóa trị hỗ trợ cũng chưa có tác giả nào đặt vấn đề với nhóm những bệnh nhân có nguy cơ tái phát, di căn cao chiếm tỷ lệ khá nhiều trong điều kiện Việt Nam hiện nay. Mặc dù vậy, so sánh với các nghiên cứu về điều trị UTDD nói chung thì kết quả của nghiên cứu này đã cải thiện rõ rệt. Nhất là với những nghiên cứu phẫu thuật đơn thuần trên nhóm bệnh nhân thuộc nhiều giai đoạn và mức độ xâm lấn u. So sánh với các nghiên cứu về hóa trị hỗ trợ gần đây trên các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ thấp hơn thì kết

quả của nghiên cứu này với các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao hơn cũng cho thấy những bước tiến tích cực.

So sánh với các tác giả nước ngoài cho thấy các tác giả Sasako (2008) và Bang (2012) có tỷ lệ sống thêm cao hơn hẳn do các bệnh nhân trong nghiên cứu bao gồm cả những bệnh nhân tiên lượng tốt hơn. Nghiên cứu của Bang chỉ có 4/1035 bệnh nhân có u xâm lấn thuộc nhóm T4. Nghiên cứu hồi cứu của Xiang Hu (2014) điều trị phẫu thuật đơn thuần trong giai đoạn 1994-2008 của nhóm u xâm lấn thanh mạc hoặc cấu trúc lân cận (T4) có tỷ lệ sống thêm thấp hơn hẳn (31,1% sống thêm 5 năm). Khi được hóa trị với các phác đồ không đồng nhất như Fukuda (2011) thì các bệnh nhân có u xâm lấn thanh mạc và mạc dù gặp xâm lấn tạng kế cận nhiều hơn của chúng tôi cũng có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm tương đương và chứng tỏ vai trò quan trọng của hóa trị hỗ trợ [17].

4.2.3.2. Các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm

➤ **Độ tuổi**

Thông thường trong nhiều bệnh lý UT thì tuổi cao là yếu tố bất lợi. Tuổi càng cao thì nguy cơ mắc các bệnh kèm theo tăng nên nguy cơ tử vong tăng lên. Các bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu lựa chọn nhóm bệnh nhân có độ tuổi giới hạn 70 tuổi nên tiên lượng sống tốt hơn. Đồng thời, tuổi mắc UTDD càng sớm thì có nguy cơ liên quan tới các yếu tố gia đình, di truyền nên tiên lượng bệnh cũng xấu hơn. Chính vì thế khi so sánh thời gian sống thêm giữa hai nhóm bệnh nhân dưới 60 và từ 60 tuổi trở lên không có sự khác biệt.

Kết quả của nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân ≥ 60 tuổi có tỷ lệ sống thêm toàn bộ ước tính theo Kaplan - Meier tại thời điểm 5 năm là 53,7% trong khi nhóm < 60 tuổi là 46,4% không có sự khác biệt với $p = 0,679$.

Trinh Thị Hoa (2009) khi so sánh sống thêm giữa nhóm tuổi < 60 và ≥ 60 có tỷ lệ sống thêm 2 năm là 83,7% và 67,9% sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm [113]. Vũ Hải cũng khẳng định tuổi không ảnh hưởng đến tiên lượng sống thêm [111].

Zhi Zhu (2014) so sánh sống thêm giữa nhóm tuổi ≤ 60 và >60 cho tỷ lệ sống thêm 5 năm là 34,3% và 43,0%. Sự khác biệt về sống thêm giữa 2 nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê với $p=0,06$ [134].

Fukada (2011) và Ming-zhe Li (2014) cũng không thấy khác biệt sống thêm giữa theo độ tuổi ở nhóm các bệnh nhân có u đã xâm lấn thanh mạc (T4) [17],[18].

Tổng hợp từ các nghiên cứu của Châu Âu thấy độ tuổi mắc bệnh rất cao cũng không có sự khác biệt về sống thêm theo độ tuổi [6].

➤ **Giới**

Theo các nghiên cứu dịch tễ cũng như các nghiên cứu trong và ngoài nước thì tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới đều cao hơn so với nữ giới. Tuy nhiên các yếu tố bệnh lý khác không có sự khác biệt do đó khi so sánh sống thêm giữa hai giới thường không có sự khác biệt. Trong nghiên cứu thấy nhóm bệnh nhân nam có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 48,2% trong khi ở nhóm bệnh nhân nữ là 47,2% với $p=0,507$. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm giữa hai giới không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Fukada (2011), Ming-zhe Li (2014) và Zhi Zhu (2014) cũng không thấy khác biệt về tỷ lệ sống thêm 5 năm giữa 2 giới [17],[18],[134]. Các phân tích tổng hợp từ các nghiên cứu Châu Âu cũng như Châu Á cho thấy không có sự khác biệt về sống thêm giữa hai giới [6].

➤ **Sống thêm liên quan vị trí u**

Theo các nghiên cứu về điều trị phẫu thuật đều cho thấy đối với những bệnh nhân UTDD tại 1/3 trên thường khó khăn trong phẫu thuật triệt căn do phải cắt dạ dày toàn bộ và vét nhóm hạch vùng tương ứng nên tỷ lệ sống thêm thường kém hơn. Tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 5 năm của các bệnh nhân có u

ở 1/3 trên trong nghiên cứu là 30,0%. Thời gian sống thêm trung bình là $42,7 \pm 5,8$ tháng. Nhóm u nguyên phát ở 1/3 giữa có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 50,3%. Sống thêm trung bình $47,3 \pm 3,0$ tháng. Nhóm u ở 1/3 dưới có tỷ lệ sống thêm 5 năm là 50,7%. Sống thêm trung bình $50,9 \pm 2,5$ tháng. Nhóm u thâm nhiễm toàn bộ dạ dày tỷ lệ sống thêm 5 năm là 0,0%. Sống thêm trung bình $20,5 \pm 9,5$ tháng ($p=0,047$). Như vậy sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm giữa các nhóm theo vị trí u có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Nhiều tác giả khi so sánh sự khác biệt sống thêm giữa các vị trí UTDD cũng ghi nhận u vị trí vùng tâm vị, 1/3 trên dạ dày có tiên lượng xấu hơn, tỷ lệ sống thêm thấp hơn do nguy cơ lan rộng nhanh cũng như khả năng di căn hạch cao [6],[36],[125],[135].

Zhi Zhu (2014) đánh giá sống thêm liên quan vị trí u cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm ở 1/3 dưới, giữa và trên tương ứng là 42,1%, 37,6% và 36,5% có khác biệt rõ rệt về thống kê với $p<0,001$ [134]. Harrison (1997) so sánh thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm của nhóm UTDD tâm vị là 42% (thời gian sống thêm trung bình là 47 tháng) với nhóm UTDD vùng hang - môn vị là 61% (thời gian sống thêm trung bình là 106 tháng). Sự khác biệt về sống thêm là rõ rệt và có ý nghĩa thống kê với $p=0,03$ [126]. Piso cũng khẳng định điều này khi hồi cứu 532 bệnh nhân UTDD điều trị trong thời gian 1986-1997 [136].

Hansson (1999) đánh giá sống thêm trên quần thể UTDD tại Thụy Điển điều trị ở thời điểm 1985-1986 cho thấy UTDD tâm vị TLS là 10,4% thấp hơn so với vị trí khác là 19,4% [52].

Vũ Hải (2008) thấy UTDD 1/3 dưới TLS 5 năm là 19,2%; 1/3 giữa là 28,9%; 1/3 trên là 0% [111].

Tuy nhiên cũng có những nghiên cứu cho kết quả sống thêm UTDD 1/3 dưới có tốt hơn nhưng so sánh không có khác biệt với giá trị $p>0,05$ [37],[51].

➤ **Sống thêm liên quan kích thước u**

Các bệnh nhân được phân chia theo kích thước của tổn thương u nguyên phát gồm các nhóm: ≤ 3 cm; >3 - <5 cm; 5 - <7 cm; ≥ 7 cm. Tỷ lệ sống thêm 5 năm tương ứng lần lượt là 61,8%; 56,2%; 45,3% và 31,6%. Tuy nhiên thì sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa các nhóm theo kích thước tổn thương không có ý nghĩa thống kê với $p=0,154$. Nguyên do là nghiên cứu tập trung nhóm có u xâm lấn tới hoặc qua thanh mạc. Một số bệnh nhân mặc dù kích thước u không lớn nhưng đã xâm lấn sâu nên sự khác biệt là không lớn. Tiên lượng sống chủ yếu phụ thuộc mức độ xâm lấn u.

Nguyễn Xuân Kiên (2005) đánh giá sống thêm liên quan kích thước u thấy những khối u kích thước ≤ 2 cm có thời gian sống thêm trung bình 71,42 tháng, tỷ lệ sống 5 năm 71,93%. U kích thước >2 cm-8cm thời gian sống thêm trung bình giảm từ 49,68 đến còn 21,1 tháng. TLS 5 năm cũng giảm từ 32,41% xuống đến 0%. Có thể do các bệnh nhân trong nghiên cứu có nhiều mức xâm lấn u khác nhau và có những bệnh nhân thuộc giai đoạn sớm, kích thước u còn nhỏ và tương ứng là độ xâm lấn còn ở nông sẽ có tiên lượng tốt hơn những trường hợp u lớn, xâm lấn sâu và khả năng di căn hạch cao [51].

Vũ Hải (2008) thấy u có kích thước <3 cm có TLS 5 năm là 69,7%; u từ 3 - >10 cm TLS 5 năm giảm từ 21,5% đến 8,4% [111].

Zhi Zhu (2014) cũng thấy kết quả tương tự như Nguyễn Xuân Kiên khi đánh giá sống thêm liên quan kích thước u ở nhóm các bệnh nhân thuộc giai đoạn khác nhau. Với u ≤ 4 cm tỷ lệ sống thêm 5 năm đạt 59,2% trong khi nhóm u >4 cm là 33,0% với $p<0,001$ [134].

Tuy nhiên khi so sánh với các nghiên cứu đánh giá tập trung trên nhóm bệnh nhân có u đã xâm lấn bề mặt thanh mạc hoặc cấu trúc lân cận như của Fukada (2011) và Ming-zhe Li (2014) thì kích thước u không phải là yếu tố liên quan tới sống thêm. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi trên nhóm bệnh nhân có u xâm lấn thanh mạc [17],[18].

➤ **Sống thêm liên quan hình thái đại thể tổn thương**

So sánh sống thêm của các bệnh nhân theo hình thái đại thể u thấy tổn thương dạng sùi TLS thêm 5 năm 83,3%; thời gian sống thêm trung bình $63,6 \pm 4,8$ tháng. Thể loét là 58,2%; sống thêm trung bình $56,0 \pm 3,1$ tháng. Thể thâm nhiễm 40,0%; sống thêm trung bình $31,6 \pm 6,9$ tháng. Thể loét - sùi 41,4%; sống thêm trung bình $47,7 \pm 3,1$ tháng. Thể loét - thâm nhiễm 29,2%; sống thêm $37,2 \pm 4,8$ tháng. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa các nhóm theo hình thái tổn thương đại thể là rõ rệt với $p < 0,05$ ($p = 0,013$).

Nguyễn Xuân Kiên (2005) cũng thấy thể sùi có tiên lượng tốt nhất, TLS 5 năm 31,49%, sống thêm trung bình 54,14 tháng; thể loét 28,57%, sống thêm trung bình 50,86 tháng. Thể loét - thâm nhiễm và thâm nhiễm đều xấu với TLS 5 năm là 16,27% và 0,0%; sống thêm trung bình 32,08 tháng và 20,5 tháng [51].

Zhi Zhu (2014) khi đánh giá sống thêm liên quan hình thái đại thể cũng thấy thể sùi có TLS 5 năm tốt nhất với 42,1%; thể loét là 40,7%; thể loét thâm nhiễm là 34,2% và thể thâm nhiễm là 13,7%. Sự khác biệt là rõ rệt với $p < 0,05$ ($p < 0,001$) [134].

➤ **Sống thêm liên quan độ biệt hóa mô học**

Theo phần lớn các tài liệu và nghiên cứu nếu phân loại theo Lauren cho thấy tít lan tỏa có tiên lượng xấu hơn và theo độ biệt hóa tít kém biệt hóa thường xấu hơn. Kết quả nghiên cứu cũng thấy tít kém biệt hóa có tỷ lệ sống thêm 5 năm thấp nhất 35,8%; sống thêm trung bình $42,9 \pm 3,2$ tháng. Tít tế bào nhẵn là 45,2%; sống thêm trung bình $48,1 \pm 3,9$ tháng. Tít biệt hóa vừa là 59,8%; sống thêm trung bình $56,7 \pm 3,5$ tháng. Tít biệt hóa cao có tỷ lệ sống thêm toàn bộ tốt nhất với 85,7%; sống thêm trung bình $61,7 \pm 2,1$ tháng. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa các nhóm theo mô học là rõ rệt với $p < 0,05$ ($p = 0,0009$).

Nguyễn Xuân Kiên (2005) gặp típ kém biệt hóa thường ở những bệnh nhân giai đoạn muộn và có tiên lượng sống thêm xấu hơn. Típ UTBM kém biệt hóa và không biệt hóa có tỷ lệ sống thêm 5 năm và thời gian sống thêm trung bình đều thấp tương ứng là 10,41% với 30,67 tháng và 0,0% với 13,43 tháng. Típ UTBM tế bào nhân có tiên lượng khá tốt với tỷ lệ sống thêm 5 năm 40,0% và thời gian sống trung bình 57,3 tháng. Nhóm UTBM biệt hóa rõ bao gồm loại biệt hóa cao và vừa có tỷ lệ sống thêm 5 năm là 48,98% và 42,15%; sống thêm trung bình 61,8 tháng và 55,22 tháng [51]. Kết quả này cũng khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi và cũng như một số nghiên cứu khác [6].

Zhi Zhu (2014) khi phân tích yếu tố liên quan sống thêm theo độ biệt hóa mô học cao, vừa, thấp và không biệt hóa cho TLS 5 năm khác biệt rất rõ rệt, tương ứng là 82,5%; 62,0%; 26,2% và 6,8% với $p < 0,001$ [134].

Ming-zhe Li (2014) đánh giá sống thêm các bệnh nhân có u xâm lấn thanh mạc cho thấy khác biệt sống thêm với nhóm kém biệt hóa tỷ lệ sống thêm thấp hơn hẳn nhóm u có độ biệt hóa mô học cao ($p=0,027$) [18].

➤ **Sống thêm theo mức độ xâm lấn u nguyên phát**

Mức độ xâm lấn của khối u (T) là yếu tố tiên lượng quan trọng trong bệnh UT nói chung và UTDD nói riêng. Các bệnh nhân trong nghiên cứu thuộc giai đoạn tiến triển tại chỗ, u xâm lấn sâu. Những BN có u xâm lấn tới thanh mạc (T4a) tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm 59,5%. U xâm lấn tạng lân cận (T4b) là 33,5%. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa hai nhóm rất rõ rệt và có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$.

Nguyễn Xuân Kiên (2005) thấy UTDD có mức độ xâm lấn càng sâu thì TLS 5 năm và thời gian sống thêm trung bình càng giảm. Tỷ lệ sống 5 năm của T4a là 15,85% và T4b là 0,0%; thời gian sống thêm trung bình T4a là 36,2 tháng và T4b 21,91 tháng [51].

Vũ Hải (2008) cũng thấy độ xâm lấn của u càng sâu, tiên lượng sống thêm càng kém. TLS 5 năm của u xâm lấn T4a là 21,7% và T4b là 4,7% [111].

Zhi Zhu (2014) cũng thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm giảm rõ theo độ xâm lấn của u từ T1-T4 là 82,2%; 50,8%; 36,5% và 19,0% với $p < 0,001$ [134].

Xiang Hu (2014) đánh giá sống thêm nhóm 1.1115 bệnh nhân UTDD phẫu thuật đơn thuần thấy mức độ xâm lấn u tới thanh mạc hoặc cấu trúc lân cận có tỷ lệ sống thêm thấp hơn hẳn [133].

Tổng hợp nhiều nghiên cứu trên thế giới của Châu Á cũng như Âu - Mỹ đều cho thấy TLS 5 năm giảm rõ rệt theo mức độ xâm lấn của u nguyên phát. Các nghiên cứu ở Nhật Bản cho sống thêm 5 năm ở T1 khoảng 90% đến T4a khoảng 23-42% và khi u xâm lấn tạng lân cận (T4b) thì tỷ lệ này còn khoảng 5-30%. Các nghiên cứu ở Âu - Mỹ thì tỷ lệ sống thêm thấp hơn và đặc biệt khi u xâm lấn tạng lân cận (T4b) TLS 5 năm rất thấp hoặc bằng 0,0% [1].

➤ **Sống thêm liên quan di căn hạch**

Di căn hạch là yếu tố tiên lượng quan trọng trong bệnh UTDD. Tình trạng có di căn hay không, mức độ của di căn hạch đều ảnh hưởng quan trọng đến sống thêm của bệnh nhân. Các tài liệu và nghiên cứu đều cho rằng tiên lượng sống thêm giảm đáng kể ở những bệnh nhân có di căn hạch so với những bệnh nhân chưa di căn hạch.

Nhóm bệnh nhân chưa di căn hạch trong nghiên cứu có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 78,0%; thời gian sống thêm trung bình $66,5 \pm 2,5$ tháng. Nhóm đã di căn hạch sống thêm 5 năm 36,6%; thời gian sống thêm trung bình $44,1 \pm 2,4$ tháng. Sự khác biệt là rõ rệt với $p < 0,001$. Tình trạng di căn hạch có liên quan chặt chẽ với thời gian sống thêm và là yếu tố tiên lượng quan trọng trong UTDD.

Nguyễn Xuân Kiên (2005) thấy tỷ lệ sống 5 năm của nhóm bệnh nhân không di căn hạch là 72,23%; thời gian sống thêm trung bình 71,32 tháng và nhóm

bệnh nhân đã có di căn hạch là 11,36%; thời gian sống thêm trung bình 32,58 tháng [51].

Vũ Hải (2008) thấy UTDD không di căn hạch có TLS 5 năm 62,9% trong khi với nhóm có di căn hạch TLS 5 năm chỉ là 9,8% [111].

Ming-zhe Li (2014) trên nhóm UTDD xâm lấn thanh mạc (T4) nhóm có di căn hạch tỷ lệ sống thấp hơn hẳn nhóm chưa di căn hạch ($p=0,003$) [18].

Mức độ di căn hạch cũng là yếu tố tiên lượng quan trọng liên quan đến tỷ lệ sống thêm. Trong nghiên cứu, nhóm bệnh nhân chưa di căn hạch (N0) có tỷ lệ sống 5 năm là 78,0%; di căn hạch N1 là 44,1%; N2 là 38,2%; N3 là 20,8%. Mối liên quan giữa mức độ di căn hạch và sống thêm của bệnh nhân UTDD là rõ rệt với $p<0,001$.

Nguyễn Xuân Kiên (2005) thấy TLS 5 năm của nhóm BN không di căn hạch (N0) là 72,23%; di căn hạch N1 là 15,24%; N2 là 13,33%; N3 là 0,0% [51].

Lê Thành Trung (2011) điều trị UTDD có di căn hạch được phẫu thuật và hóa trị bổ trợ EOX cho sống thêm toàn bộ 2 năm ở nhóm N1 là 95,8% và N2 là 75% [115].

Fujii (1999) nghiên cứu các yếu tố tiên lượng của UTDD thấy tỷ lệ sống 5 năm của nhóm N0 là 89%; N1 66%; N2 34% và N3 là 0,0% [137].

Zhi Zhu (2014) cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm giảm rõ rệt theo mức độ di căn hạch. Tỷ lệ tương ứng từ N0-N3 là 63,8%; 43,7%; 34,0% và 12,2% với $p<0,001$ [134].

Ikeguchi (2004) và Xiang Hu (2014) cũng cho thấy mức độ di căn hạch tăng lên thì tiên lượng sống thêm xấu đi [138].

➤ **Sống thêm liên quan giai đoạn bệnh**

Giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng quan trọng trong bệnh ung thư nói chung và bệnh UTDD nói riêng. Các bệnh nhân trong nghiên cứu thuộc các

giai đoạn IIB, IIIA, IIIB, IIIC (xếp giai đoạn theo AJCC 2010) có TLS thêm 5 năm lần lượt tương ứng: 84,6%; 51,3%; 42,0%; 24,4%. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm giữa các nhóm bệnh nhân theo giai đoạn bệnh là rõ rệt với $p < 0,001$.

Bảng 4.2: Tỷ lệ sống thêm theo giai đoạn bệnh

| Tác giả | Năm | n | Sống thêm 5 năm theo giai đoạn (%) | | | | | |
|-----------------------|------|--------|------------------------------------|------|-------|------|------|----|
| | | | IIA | IIIB | IIIA | IIIB | IIIC | IV |
| Tây Âu [45] | 2000 | >10000 | 54 | 37% | 11 | | 7 | |
| Sasako [68] | 2008 | 1059 | 77 | | 49 | | 14 | |
| Lê Nguyên Ngọc [50] | 2004 | 717 | 58,9 | | 25,6 | | 14,3 | |
| Nguyễn Xuân Kiên [51] | 2005 | 144 | 32,6 | | 18,08 | | 0 | |
| Vũ Hải [111] | 2008 | 504 | 59,5 | | 13,5 | | 2,0 | |
| Nghiên cứu này | 2015 | 152 | | 84,6 | 51,3 | 42,0 | 24,4 | |

Lê Nguyên Ngọc (2004) phẫu thuật 717 bệnh nhân UTDD thấy TLS 5 năm từ giai đoạn I đến IV lần lượt: 59,1%; 58,9%; 25,6% và 14,3% [50].

Nguyễn Xuân Kiên (2005) thấy TLS 5 năm giai đoạn I là 78,36%; giai đoạn II 32,6%; giai đoạn III 18,08% và giai đoạn IV 0% [51].

Vũ Hải (2008) đánh giá sống thêm 5 năm sau mổ theo giai đoạn bệnh I đến IV lần lượt là 79,3%; 59,5%; 13,5% và 2,0%. Thời gian sống thêm trung bình ở các giai đoạn tương ứng là 56,63 tháng; 49,29 tháng; 22,70 tháng và 10,74 tháng ($p < 0,0001$) [111].

Trịnh Thị Hoa (2009) cho thấy tỷ lệ sống thêm 3 năm các bệnh nhân UTDD giai đoạn IIB-IIIC với cả những trường hợp u chưa xâm lấn thanh mạc TLS toàn bộ đạt 81,8%; sống thêm không bệnh 72,4% [113].

Kết quả tổng hợp từ các nghiên cứu đánh giá sống thêm sau phẫu thuật triệt căn trong lịch sử của Nhật Bản đều cao hơn các tác giả Tây Âu theo từng giai đoạn bệnh [45].

Như vậy, giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng quan trọng ảnh hưởng rõ rệt đến thời gian sống thêm sau mổ. Tỷ lệ sống thêm 5 năm các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi với mức độ u xâm lấn thanh mạc đã có cải thiện rõ rệt và có phần cao hơn các nghiên cứu phẫu thuật đơn thuần trong nước.

➤ **Các yếu tố tiên lượng theo phân tích đa biến**

Theo đơn phân tích thì các yếu tố vị trí, hình thái tổn thương, độ biệt hóa mô học, xâm lấn u, tình trạng và mức độ di căn hạch, giai đoạn bệnh liên quan có ý nghĩa đến thời gian sống thêm sau điều trị. Khi đa phân tích theo phương pháp hồi quy Cox thì các yếu tố hình thái tổn thương đại thể, mức độ biệt hóa mô học, tình trạng di căn hạch và giai đoạn bệnh là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng thời gian sống thêm ($p < 0,05$).

Hình thái tổn thương đại thể có tỷ suất nguy cơ 1,289; khoảng tin cậy 95% là 1,104-1,504 ($p = 0,001$). Như vậy, tổn thương đại thể từ dạng sùi, loét, hỗn hợp loét - sùi, loét - thâm nhiễm và thâm nhiễm nguy cơ tử vong tăng lên 1,287 lần.

Độ biệt hóa mô học có tỷ suất nguy cơ 1,460; khoảng tin cậy 95% là 1,111-1,918 ($p = 0,007$). Độ mô học giảm từ nhóm biệt hóa rõ tới biệt hóa vừa, UTBM tế bào nhẵn và kém biệt hóa thì nguy cơ tử vong tăng lên 1,460 lần.

Tình trạng di căn hạch có tỷ suất nguy cơ 3,004; khoảng tin cậy 95% là 1,331-6,962 ($p = 0,008$). Khi đã có di căn hạch thì nguy cơ tử vong tăng lên 3,004 lần so với chưa di căn hạch.

Giai đoạn bệnh có tỷ suất nguy cơ 1,365; khoảng tin cậy 95% là 1,033-1,803 ($p = 0,029$). Bệnh nhân UTDD trong nhóm nghiên cứu cứ tăng thêm mỗi giai đoạn từ IIB-IIIC thì nguy cơ tử vong tăng lên 1,365 lần.

Như vậy, đối với nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu (u xâm lấn T4, M0) thì hình thái tổn thương đại thể, độ biệt hóa mô học, tình trạng di căn hạch và giai đoạn bệnh là những yếu tố tiên lượng độc lập.

Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, Nguyễn Xuân Kiên (2005) đánh giá kết quả sau mổ ở 144 bệnh nhân UTDD thuộc nhiều giai đoạn khác nhau khi phân tích đa biến cho thấy các yếu tố độ biệt hóa mô học, mức độ xâm lấn u, tình trạng di căn hạch, số lượng di căn hạch và giai đoạn bệnh là những yếu tố tiên lượng độc lập [51].

Vũ Hải (2008) đã phân tích nhóm bệnh UTDD thuộc các giai đoạn khác nhau điều trị phẫu thuật và kèm theo nhóm được hóa trị bổ trợ cho thấy các yếu tố gồm mức độ xâm lấn u, di căn hạch, giai đoạn bệnh, loại phẫu thuật là những yếu tố tiên lượng độc lập [111].

Ming-zhe Li (2014) đã phân tích 94 bệnh nhân UTDD xâm lấn thanh mạc (T4) điều trị phẫu thuật đơn thuần thấy nhóm có u kém biệt hóa nguy cơ tử vong tăng 1,584 lần so với nhóm u biệt hóa cao. Nhóm có di căn hạch tăng nguy cơ tử vong 2,496 lần nhóm chưa di căn hạch [18].

Xiang Hu (2014) đã phân tích nhóm 1.1115 bệnh nhân UTDD được phẫu thuật đơn thuần cho thấy các yếu tố xâm lấn u (T), mức độ di căn hạch (N) là các yếu tố tiên lượng độc lập [133].

Zhi Zhu (2014) khi đã phân tích nhóm 932 bệnh nhân UTDD trong thời gian 1980-2005 cho thấy các yếu tố hình thái tổn thương đại thể, độ biệt hóa mô học, mức độ xâm lấn u, số lượng hạch di căn là những yếu tố tiên lượng độc lập [134].

Sheen-Chen (1997) khi đánh giá các yếu tố tiên lượng sống thêm của UTDD 1/3 giữa cho thấy các yếu tố tình trạng xâm lấn của u tới thanh mạc và tình trạng di căn hạch là những yếu tố tiên lượng độc lập [139].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 152 trường hợp bệnh nhân UTDD giai đoạn IIB-III (T4, N0-3, M0) được hóa trị bổ trợ phác đồ EOX sau phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K từ 1/2009 đến 12/2011, theo dõi thông tin đến 6/2015, kết quả như sau:

1. Đặc điểm bệnh học

- Tuổi mắc bệnh trung bình $53,3 \pm 9,7$. Tỷ lệ nam/nữ: 3,1/1.
- Vị trí tổn thương thường gặp ở vùng hang - môn vị (67,8%).
- Tổn thương đại thể chủ yếu thể loét - sùi 44,1%; thể loét 35,5%.
- Độ mô học kém biệt hóa gặp nhiều nhất với 38,8%, độ biệt hóa trung bình 32,3%, UTBM chế nhày 24,3%.
- 41,4% u đã xâm lấn tới các tạng lân cận (T4b). 71,7% có di căn hạch. Mức độ di căn hạch tăng theo kích thước và mức độ xâm lấn của u.

2. Kết quả điều trị

- Hóa trị bổ trợ phác đồ EOX cho hiệu quả điều trị cao, ít tác dụng phụ. Sống thêm toàn bộ trung bình $50,3 \pm 2,0$ tháng. TLS thêm toàn bộ 3 năm, 4 năm và 5 năm là 61,8%, 50,7% và 48,1%.
- Khi u xâm lấn tạng lân cận có tiên lượng sống thêm 5 năm kém hơn: T4a là 59,5% và T4b là 33,5% ($p=0,001$).
- Sống thêm 5 năm toàn bộ nhóm chưa di căn hạch là 78,0%; di căn hạch 36,6% ($p<0,001$). Theo mức độ di căn hạch: N0 là 78,0%; di căn hạch N1 là 44,1%; N2 là 38,2%; N3 là 20,8% ($p<0,001$).
- Tỷ lệ sống thêm 5 năm giảm dần theo giai đoạn IIB-IIIC: 84,6%, 51,3%, 42,0% và 24,4% ($p<0,001$).

- Các yếu tố tiên lượng có ý nghĩa liên quan với thời gian sống thêm: vị trí, hình thái tổn thương, độ biệt hóa mô học, xâm lấn của khối u, tình trạng và mức độ di căn hạch, giai đoạn bệnh.
- Các yếu tố tiên lượng xấu là: u ở 1/3 trên, thể thâm nhiễm, độ mô học kém biệt hóa, xâm lấn T4b, đã di căn hạch và mức độ di căn, giai đoạn IIIB và IIIC.
- Các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng độc lập ảnh hưởng thời gian sống thêm: hình thái tổn thương, độ biệt hóa mô học, tình trạng di căn hạch và giai đoạn bệnh.

KIẾN NGHỊ

Hóa trị bổ trợ phác đồ EOX là một lựa chọn cho các bệnh nhân UTDD đã được phẫu thuật triệt căn có nguy cơ cao.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Vũ Quang Toàn, Đoàn Hữu Nghị, Nguyễn Tuyết Mai, Đỗ Anh Tú, Vũ Hồng Thăng, Trần Mai Phương, Nguyễn Thị Thái Hòa, Từ Thị Thanh Hương** (2012), Bước đầu đánh giá điều trị bệnh ung thư dạ dày giai đoạn muộn (IIB-IIIC: T4, M0) bằng phẫu thuật và hóa trị hỗ trợ phác đồ EOX, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 2/2012, 79-86.
2. **Vũ Quang Toàn, Đoàn Hữu Nghị, Đỗ Anh Tú, Trần Văn Tuấn, Nguyễn Thị Hải Anh, Nguyễn Quỳnh Hương** (2013), Đánh giá kết quả nội soi - sinh thiết và mô bệnh học sau phẫu thuật ung thư dạ dày tiến triển tại chỗ (IIB-IIIC: T4, M0), *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 4/2013, 231-236.
3. **Vũ Quang Toàn, Đoàn Hữu Nghị, Đỗ Anh Tú** (2015), Điều trị ung thư dạ dày tiến triển tại chỗ bằng phẫu thuật và hóa trị hỗ trợ EOX, *Tạp chí Y học lâm sàng*, số 29/2015, 270-278.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Pisters PWT, Kelsen DP, Tepper JE (2008)**, Cancer of the Stomach, *Cancer: Principles and practice of oncology*, 8th edition, Lippincott William and Wilkins.
2. **Globocan (2012)**, Gastric Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012.
3. **Annie On On Chan, Benjamin Wong (2014)**, Epidemiology of gastric cancer, *UpToDate*, September 2014, version 19.0.
4. **Jemal A, Siegel R, Ward E et al (2009)**, Cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225.
5. **NCCN (2015)**, *Gastric cancer*, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, V 3, 2015.
6. **Dicken BJ, Bigam DL, Cass C et al (1999)**, Gastric Adenocarcinoma, *Ann Surg*, 2005 Jan; 241(1): 27–39.
7. **Đoàn Hữu Nghị (2012)**, Ung thư dạ dày, *Cập nhật các bệnh thường gặp trong lâm sàng bệnh viện*, Nhà xuất bản Y học, 2012, 230-237.
8. **Nguyễn Văn Hiếu (2010)**, Ung thư dạ dày, *Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, 2010, 256-268.
9. **Phạm Duy Hiến (2007)**, *Ung thư dạ dày*, Nhà xuất bản Y học, 2007.
10. **Craig E, Harvey Mamon (2014)**, Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer, *UpToDate*, Jun 23, 2014. version 36.0.
11. **Findlay M, Cunningham D, Norman A et al (1994)**, A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF), *Annals of Oncology*, 5: 609-616, 1994.
12. **Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al, MAGIC Trial Participants (2006)**, Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone

for Resectable Gastroesophageal Cancer, *New England Journal of Medicine*, Volume 355: 11-20, July 6, 2006, Number 1.

13. **Cunningham D, Starling N, Rao S et al (2008)**, Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer, *New England Journal of Medicine*, January 3, 2008; Number 1, Volume 358: 36-46.
14. **Cunningham D, Okines AFC, Ashley S et al (2010)**, Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer, *New England Journal of Medicine*, March 4, 2010; Number 9, Volume 362: 858-859.
15. **Sasako M, Sakuramoto S, Katai H et al (2011)**, Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer, *J Clin Oncol*, 2011; 29:4387.
16. **Bang YJ, Kim YW, Yang HK et al (2012)**, Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial, *Lancet*, January 7, 2012 DOI: 10.1016/S0140-6736 (11). 61873-4.
17. **Fukuda N, Sugiyama Y, Wada J (2011)**, Prognostic factors of T4 gastric cancer patients undergoing potentially curative resection, *World J Gastroenterol*, 2011 Mar 7; 17(9): 1180–1184.
18. **Ming-zhe Li, Liang Deng, Jing-jing Wang et al (2014)**, Surgical Outcomes and Prognostic Factors of T4 Gastric Cancer Patients without Distant Metastasis, *PLoS One*, 2014; 9(9): e107061.
19. **Fujiwara Y, Okada K, Hanada H et al (2014)**, The clinical importance of a transcription reverse-transcription concerted (TRC) diagnosis using peritoneal lavage fluids in gastric cancer with clinical serosal invasion: a prospective, multicenter study, *Surgery*, 2014 Mar;155(3):417-23.

20. **Pecqueux M, Fritzmann J, Adamu M et al (2015)**, Free intraperitoneal tumor cells and outcome in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis, *Oncotarget*, 2015 Nov 3; 6(34): 35564–35578.
21. **Daxing Xie, Liang Liu, Hasan Osaiweran et al (2015)**, Detection and Characterization of Metastatic Cancer Cells in the Mesogastrium of Gastric Cancer Patients, *PLoS One*, 2015; 10(11): e0142970.
22. **Đỗ Xuân Hợp (1995)**, Ung thư, *Giải phẫu bụng*, Nhà xuất bản Y học, 107 - 124.
23. **Học viện quân Y (2006)**, *Giải phẫu học ngực bụng*, Nhà xuất bản Quân đội Nhân dân, 149-160.
24. **Phan Văn Địch (2004)**, Hệ tiêu hóa, *Mô học*, Nhà xuất bản Y học, 2004, 402-413.
25. **Japanese research society for gastric cancer (1995)**, The general rules for gastric cancer study in sugergy and pathology, *11th Ed Kanehara Shuppan*, Tokyo.
26. **Japanese gastric cancer Association (2011)**, Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition, *Gastric Cancer*, (2011) 14:101–112.
27. **Kamineni A, Williams MA, Schwartz SM et al (1999)**, The incidence of gastric carcinoma in Asian migrants to the United States and their descendants, *Cancer Causes Control*, 1999; 10:77.
28. **Phạm Hoàng Anh và cộng sự (2001)**, Tình hình bệnh ung thư ở Việt Nam năm 2000, *Tạp chí thông tin Y dược*, số 2, 19-26.
29. **Correa P (2014)**, Pathology and molecular pathogenesis of gastric cancer, *UpToDate*, Jul 2014, version 14.0

30. **Takahashi M, Kokubo T, Furukawa Y et al (1983)**, Effect of high salt diet on rat gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine, *Gann*, 74: 28-34.
31. **La Vecchia C, Negri E, Franceschi S et al (1992)**, Family history and the risk of stomach and colorectal cancer, *Cancer*, 1992; 70: 50.
32. **Yasuya H, Toyoshima H, Mizoue T (2001)**, Family history and the risk of stomach cancer death in Japan: differences by age and gender, *Int J Cancer*, 10, 97(5): 688-94.
33. **Evans DG, Wen PY (2014)**, Li-Fraumeni syndrome, *UpToDate*, Sep 2014, version 10.0.
34. **Scartozzi M et al (2004)**, Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches, *Cancer treatment reviews*, Volume: 30, Issue: 5, 451-459. Published: AUG 2004.
35. **Mansfield PF (2014)**, Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer, *UpToDate*, Mar 2014, version 25.0.
36. **Ohno S, Tomisaki S, Oiwa H et al (1995)**, Clinicopathologic characteristics and outcome of adenocarcinoma of the human gastric cardia in comparison with carcinoma of other regions of the stomach, *J Am Coll Surg*, 1995; 180: 577.
37. **Navaneethan U, Beg MS, Komrokji R, Safa MM (2008)**, Characteristics of proximal versus distal gastric cancer at the VA: Is there a difference?, *Journal of Clinical Oncology*, 2008 ASCO (Post-Meeting Edition). Vol 26, No 15S (May 20 Supplement), 2008: 15517.
38. **Lauren P (1965)**, The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma, *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965; 64: 31-49.

39. **Lê Đình Roanh, Đặng Thế Căn, Tạ Văn Tờ và cs (2001)**, Phân loại mô bệnh học ung thư dạ dày, *Tài liệu hội thảo lần 2 - Trung tâm hợp tác nghiên cứu của Tổ chức Y tế Thế giới về ung thư dạ dày*, Bộ Y tế - Tổ chức Y tế Thế giới, tr 32- 39.
40. **Hu B, El Hajj N, Sittler S et al (2012)**, Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology, *J Gastrointest Oncol*, Sep 2012; 3(3): 251–261.
41. **Gravalos C, Jimeno A (2008)**, HER2 in Gastric Cancer: A New Prognostic Factor and a Novel Therapeutic Target, *Ann Oncol*, 2008; 19 (9): 1523-1529.
42. **Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al (2010)**, Phase III Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial, *Lancet*, 2010; 376: 687–97.
43. **Pareek CS, Smoczynski R, Tretyn A (2011)**, Sequencing technologies and genome sequencing, *Journal of Applied Genetics*, 52 (4): 413–435.
44. **Zhong BY, Liu YX, Huang WF et al (2012)**, Clinical value of 64-slice spiral 3-phase CT enhanced scanning for preoperative TNM staging assessment of gastric carcinoma, *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2012 Jul; 15 (7): 706-9.
45. **Mansfield PF (2015)**, Surgical management of invasive gastric cancer, *UpToDate*, Dec 01, 2015, version 49.0.
46. **Robinson JO (1960)**, the history of gastric surgery, *postgraduate medical journal*, December 1960; 706-713.
47. **Japanese gastric cancer Association (2011)**, Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3), *Gastric Cancer*, (2011) 14:113–123.

48. **Đỗ Đức Vân (1993)**, Điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày tại Bệnh viện Việt Đức 1970-1992, *Y học Việt Nam*, tập 7, tr. 405-415.
49. **Trịnh Hồng Sơn (2001)**, *Nghiên cứu nạo vét hạch trong điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày*, Luận án tiến sĩ Y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
50. **Lê Nguyên Ngọc (2004)**, *Kết quả phẫu thuật ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại bệnh viện Việt Đức giai đoạn 1993-1998*, Luận văn thạc sĩ Y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
51. **Nguyễn Xuân Kiên (2005)**, *Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm sau phẫu thuật điều trị ung thư dạ dày*, Luận văn tiến sĩ Y khoa, Học viện quân Y.
52. **Hansson LE, Sparén P, Nyrén O (1999)**, Survival in stomach cancer is improving: results of a nationwide population-based Swedish study, *Ann Surg*, 1999 Aug; 230(2): 162-9.
53. **Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR (2000)**, The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis, *Cancer*, 2000 Feb 15; 88 (4): 921-32.
54. **Wirtzfeld D (2014)**, Partial gastrectomy and gastrointestinal reconstruction, *UpToDate*, Feb 2014, version 2.0.
55. **Wirtzfeld D, Hebbard P (2014)**, Total gastrectomy and gastrointestinal reconstruction, *UpToDate*, Jan 2014, version 3.0.
56. **Douglas Morgan (2014)**, Early gastric cancer: Treatment, natural history, and prognosis, *UpToDate*, Aug 2014, version 16.0
57. **Kitano S, Shiraishi N (2004)**, Current status of laparoscopic gastrectomy for cancer in Japan, *Surg Endosc*, 2004 Feb; 18(2): 182-5.
58. **Johanna Bendell (2014)**, Local palliation for advanced gastric cancer, *UpToDate*, Jan 2014, version 12.0

- 59. Nguyễn Hàm Hội (2009),** *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị phẫu thuật bệnh nhân ung thư dạ dày được mổ lại tại Bệnh viện Việt Đức giai đoạn 2000-2007*, Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
- 60. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M et al (2000),** Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers, *Gastric Cancer*, 2000 Dec; 3(4): 219-225.
- 61. Adachi Y, Shiraishi N, Suematsu T et al (2000),** Most important lymph node information in gastric cancer: multivariate prognostic study, *Ann Surg Oncol*, Vol 6(7), 503-7.
- 62. Karpeh MS, Leon L, Brennan MF (2000),** Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1,038 patients, *Ann Surg*, 2000; 232: 362.
- 63. Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K et al (1981),** Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach, *World J Surg*, 1981; 5: 241.
- 64. Tamura S, Takeno A, Miki H (2011),** Lymph Node Dissection in Curative Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer, *Int J Surg Oncol*, 2011: 748745.
- 65. Bonenkamp JJ, Songun I, Sasako M et al (1995),** Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients, *Lancet*, 1995; 345: 745.
- 66. Batista TP, Martins MR (2012),** Lymph node dissection for gastric cancer: a critical review, *Oncol Rev*, 2012 Mar 5; 6(1): e12.
- 67. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al (1999),** Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC

- randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group, *Br J Cancer*, 1999; 79: 1522.
- 68. Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al (2008)**, D2 Lymphadenectomy Alone or with Para-aortic Nodal Dissection for Gastric Cancer, *N Engl J Med*, 2008; 359: 453-462.
- 69. Zhen Wang, Jun - Qiang Chen, Yun -Fei Cao (2010)**, Systematic review of D2 lymphadenectomy *versus* D2 with para-aortic nodal dissection for advanced gastric cancer, *World J Gastroenterol*, 2010 Mar 7; 16(9): 1138-1149.
- 70. Vincent T. DeVita Jr, Edward Chu (2008)**, A History of Cancer Chemotherapy, *Cancer Research*, November 1, 2008, 68; 8643.
- 71. MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV et al (1980)**, 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer, *Ann Intern Med*, 1980; 93: 533.
- 72. Craig Earle, Harvey Mamon (2014)**, Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer, *UpToDate*, Jun 23, 2014. version 36.0.
- 73. Mari E, Floriani I, Tinazzi A et al (2000)**, Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: A meta-analysis of published randomised trials, *Ann Oncol*, (2000) 11 (7): 837-835.
- 74. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M (2013)**, Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 9:CD008415.
- 75. Findlay M, Cunningham D, et al (1994)**, “A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF)”, *Annals of Oncology*, 5: 609-616, 1994.

- 76. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al (2011),** Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 1715.
- 77. Johanna B, Harry HY, Panos F et al (2014),** Systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer, *UpToDate*, Jul 31, 2014. version 46.0.
- 78. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al (2004),** Phase III study of Doxetxel and Cisplatin plus Fluorouracil compared with Cisplatin and Fluorouracil as first - line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 study group, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 31 (November), 2004.
- 79. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al (2007),** Clinical Benefit With Docetaxel Plus Fluorouracil and Cisplatin Compared With Cisplatin and Fluorouracil in a Phase III Trial of Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma: The V-325 Study Group, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 22 (August 1), 2007: pp. 3205-3209.
- 80. Jatoi A, Murphy BR, Foster NR et al (2006),** Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group, *Ann Oncol*, January 2006, 17 (1): 29-34.
- 81. Wasaburo Koizumi (2007),** Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer: Review of Global and Japanese Status, *Gastrointest Cancer Res*, 2007 Sep-Oct; 1(5): 197–203.

- 82. Moertel CG, Reitemeier RJ, Childs DS et al (1969)**, Combined 5-fluorouracil and radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer, *The Lancet*, Volume 294, Issue 7626, 25 October 1969, Pages 865-867.
- 83. Tey J, Choo BA, Leong CN et al (2014)**, Clinical outcome of palliative radiotherapy for locally advanced symptomatic gastric cancer in the modern era, *Medicine (Baltimore)*, 2014 Nov; 93(22):e118.
- 84. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR et al (1984)**, Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 2, 1249-1254, 1984.
- 85. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB et al (1998)**, Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of the gastric cardia (AGC) - report on 370 patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 42: 929-934.
- 86. Lowy AM, Feig BW, Janjan N et al (2001)**, A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer, *Ann Surg Oncol*, 2001 Jul; 8(6): 519-24.
- 87. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N et al (2004)**, Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma, *Journal of Clinical Oncology*, 2004 Jul 15;22 (14): 2774-80.
- 88. Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al (2009)**, Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction, *J Clin Oncol*, 2009 Feb 20; 27 (6): 851-6.

- 89. Pepek JM, Chino JP, Willett CG et al (2013),** Preoperative chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer, *Radiat Oncol*, 2013 Jan 4; 8:6.
- 90. Leong T, Smithers M, Michael M et al (2012),** TOPGEAR: An international randomized phase III trial of preoperative chemoradiotherapy versus preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG), *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; Abstract TPS4141).
- 91. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al (2001),** Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction, *New England Journal of Medicine*, Volume 345: 725-730, September 6, 2001, Number 10.
- 92. Kim S, Lim DH, Lee J et al (2005),** An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2005 Dec 1; 63(5):1279-85. Epub 2005 Aug.
- 93. Leong T, Joon DL, Willis D et al (2011),** Adjuvant chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011 Mar 1; 79(3):690-5.
- 94. Ogata T, Araki K, Matsuura K et al (1995),** A 10-year experience of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma and a new surgical

- method of creating a wider irradiation field for cases of total gastrectomy patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995 May 15; 32(2): 341-7.
- 95. Abe M, Nishimura Y, Shibamoto Y (1995)**, Intraoperative radiation therapy for gastric cancer, *World J Surg*, 1995 Jul-Aug; 19(4): 544-7.
- 96. Drognitz O, Henne K, Weissenberger C et al (2008)**, Long-term results after intraoperative radiation therapy for gastric cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008; 70(3): 715-721.
- 97. Fu S, Lu JJ, Zhang Q et al (2008)**, Intraoperative radiotherapy combined with adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric adenocarcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008 Dec 1;72(5):1488-94.
- 98. Lordick F, Luber B, Lorenzen S et al (2007)**, Cetuximab plus weekly oxaliplatin/5FU/FA (FUFOX) in first-line metastatic gastric cancer. Final results from a multicenter phase II study of the AIO upper GI study group, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 4526.
- 99. Nguyễn Bá Đức (2003)**, Epirubicin, *Hóa chất điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, 2003, 342-343.
- 100. Pfizer (2014)**, PHARMORUBICIN, Epirubicin hydrochloride: Consumer Medicine Information, June 2014.
- 101. Sanofi - aventis (2015)**, ELOXATIN, Highlights of prescribing information, 2015.
- 102. Pasetto LM, D'Andrea MR, Rossi E, Monfardini S (2006)**, Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why?, *Oncology Hematology*, August 2006, 59 (2): 159–68.
- 103. Nguyễn Bá Đức (2003)**, Capecitabine, *Hóa chất điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, 2003, 363-364.

104. **Genentech (2015), XELODA**, Highlights of prescribing information, March 2015.
105. **Budman DR, Meropol NJ, Reigner B et al (1998)**, Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: Capecitabine, *Journal of Clinical Oncology*, May 1998 vol. 16 no. 51795-1802.
106. **Ming-zhe Li, Liang Deng, Jing-jing Wang et al (2014)**, Surgical Outcomes and Prognostic Factors of T4 Gastric Cancer Patients without Distant Metastasis, *PLoS One*, 2014; 9(9): e107061.
107. **Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Tuyết Mai và CS (2001)**, Kết quả bước đầu điều trị hóa chất trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày, *Tài liệu hội thảo lần 2*, Trung tâm hợp tác nghiên cứu của tổ chức Y tế Thế giới về ung thư dạ dày, Hà Nội, 28/11-30/11 năm 2001, 99-111.
108. **Vũ Hồng Thăng và CS (2006)**, Kết quả điều trị phẫu thuật kết hợp hóa chất bổ trợ ung thư dạ dày giai đoạn muộn, *Tạp chí Y học thực hành*, Hội thảo Phòng chống ung thư Quốc gia lần thứ XIII, Huế, tháng 6-2006, số 541, 405-415.
109. **Nguyễn Tiến Cường (2007)**, *Đánh giá kết quả điều trị hóa chất sau phẫu thuật cắt dạ dày do ung thư dạ dày tại Bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ chuyên khoa II, chuyên ngành Nội - tiêu hóa, Trường Đại học Y Hà Nội.
110. **Nguyễn Lam Hòa (2008)**, *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh, kết quả điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày và hóa trị bổ trợ tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng*, Luận văn tiến sỹ Y khoa, Học viện quân Y.
111. **Vũ Hải (2009)**, *Nghiên cứu chỉ định các phương pháp phẫu thuật, hóa chất bổ trợ và đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày tại bệnh viện K*, Luận văn tiến sỹ Y khoa, Học viện quân Y.

112. **Phan Tấn Thuận (2010)**, *Điều trị carcinôm dạ dày giai đoạn tiến xa III-IV*, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
113. **Trịnh Thị Hoa (2009)**, *Đánh giá hiệu quả của hóa trị bổ trợ ECX trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày sau phẫu thuật tại bệnh viện K (2006-2009)*, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
114. **Phạm Duy Hiển, Nguyễn Văn Hiếu, Bùi Công Toàn và CS (2010)**, *Đánh giá kết quả bước đầu hóa - xạ đồng thời sau mổ bệnh ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển*, *Tạp chí Ung thư học*, Hội thảo Quốc gia Phòng chống ung thư lần thứ 15, 2010, số 1-2010, 301-308.
115. **Lê Thành Trung (2011)**, *Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư dạ dày di căn hạch bằng phẫu thuật triệt căn kết hợp hóa chất bổ trợ tại bệnh viện K*, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
116. **Tô Như Hạnh (2012)**, *Đánh giá kết quả hóa trị liệu phác đồ EOX cho ung thư dạ dày giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn*, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
117. **Đặng Hoàng An, Nguyễn Thanh Ái, Phạm Như Hiệp, Phan Thị Ái Châu (2015)**, *Đánh giá kết quả điều trị bổ trợ ung thư dạ dày giai đoạn II-III bằng xạ trị và hóa trị với phác đồ EOX tại Bệnh viện trung ương Huế*, *Tạp chí Y học lâm sàng*, số 29-2015, 258-269.
118. **Nguyễn Quang Thái, Nguyễn Văn Hiếu (2010)**, *Nhận xét kết quả sớm điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày tại khoa phẫu thuật tổng hợp bệnh viện K năm 2010*, *Tạp chí Ung thư học*, Hội thảo Quốc gia Phòng chống ung thư lần thứ XV, số 1-2010, 314-319.
119. **Nguyễn Thị Nguyệt Phương (2008)**, *Nhận xét giá trị của nội soi thường và nội soi nhuộm màu trong chẩn đoán ung thư dạ dày sớm tại bệnh viện K*, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
120. **Phạm Duy Hiển, Nguyễn Anh Tuấn (2001)**, *Tình hình phẫu thuật điều trị ung thư dạ dày tại Bệnh viện 108 từ 1994 - 2000*, *Tài liệu hội thảo lần*

2 - Trung tâm hợp tác nghiên cứu của Tổ chức Y tế Thế giới về ung thư dạ dày, Bộ Y tế - Tổ chức Y tế Thế giới.

121. **Bùi Ánh Tuyết (2003)**, *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học của ung thư dạ dày điều trị tại bệnh viện K từ tháng 9/2002 – 6/2003*, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
122. **Barreto SG, Batra S, Goel M et al (2014)**, Epirubicin, oxaliplatin, and capectabine is just as "MAGIC" as epirubicin, cisplatin, and fluorouracil perioperative chemotherapy for resectable locally advanced gastro-oesophageal cancer, *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, Vol. 10, No. 4, October-December, 2014, pp. 866-870.
123. **Hoàng Xuân Lập (1998)**, *Nghiên cứu một số đặc điểm tổn thương bệnh lý trong cắt đoạn bán phần dưới dạ dày do ung thư vùng hang môn vị*, Luận văn thạc sỹ y học. Học viện quân y. Hà nội.
124. **Đoàn Hữu Nghị, Vũ Huy Nùng, Vũ Hải (2001)**, *Đánh giá giai đoạn ung thư dạ dày qua một số tuyến bệnh viện*, The 2nd workshop – who collaborating centre for gastric cancer: 57-62.
125. **Pacelli F, Papa V, Caprino P et al (2001)**, Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors, *Am Surg*, 2001 Jul; 67(7):697-703.
126. **Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF (1997)**, Proximal gastric cancers resected via a transabdominal-only approach. Results and comparisons to distal adenocarcinoma of the stomach, *Ann Surg*, 1997; 225: 678-683.
127. **Saif MW, Reardon J (2005)**, Management of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2005:1 (4) 249– 258.

128. **Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ (2012)**, Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention, *Neuro-Oncology*, 2012, 14:iv45–iv54.
129. **Loprinzi CL (2016)**, Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, *UpToDate*, Mar 2016, version 16.0.
130. **Baek KK, Lee J, Park SH et al (2010)**, Oxaliplatin-Induced Chronic Peripheral Neurotoxicity: A Prospective Analysis in Patients with Colorectal Cancer, *Cancer Res Treat.*, 2010, 42(4):185-190.
131. **Argyriou AA (2015)**, Updates on Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity, *Toxics*, 2015, 3 (2), 187-197.
132. **Weickhardt A, Wells K, Messersmith W (2011)**, Oxaliplatin-Induced Neuropathy in Colorectal Cancer, *Journal of Oncology*, Volume 2011, Article ID 201593, 7 pages.
133. **Xiang Hu, Liang Cao, Yi Yu (2014)**, Prognostic prediction in gastric cancer patients without serosal invasion: comparative study between UICC 7th edition and JCGS 13th edition N-classification systems, *Chin J Cancer Res*, 2014 Oct; 26(5): 596–601.
134. **Zhi Zhu, Xuren Sun, Jinou Wang et al (2014)**, Histopathology-based prognostic score is independent prognostic factor of gastric carcinoma, *BMC Cancer*, 2014 Sep 11; 14: 663.
135. **Park JC, Lee YC, Kim JH et al (2010)**, Clinicopathological features and prognostic factors of proximal gastric carcinoma in a population with high *Helicobacter pylori* prevalence: a single-center, large-volume study in Korea, *Ann Surg Oncol*, 2010 Mar; 17(3):829-37.
136. **Piso P, Werner U, Lang H et al (2000)**, Proximal versus distal gastric carcinoma--what are the differences?, *Ann Surg*, 2000 Aug; 7(7): 520-525.

- 137. Fujii K, Isozaki H, Okajima K et al (1999),** Clinical evaluation of lymph node metastasis in gastric cancer defined by the fifth edition of the TNM classification in comparison with the Japanese system, *Br J Surg*, 1999 May; 86(5): 685-9.
- 138. Ikeguchi M, Murakami D, Kanaji S et al (2004),** Lymph node metastasis of gastric cancer: comparison of Union International Contra Cancer and Japanese systems, *ANZ J Surg*, 2004 Oct; 74 (10):852-4.
- 139. Sheen-Chen SM, Chou CW, Chen MC et al (1997),** Adenocarcinoma in the middle third of the stomach--an evaluation for the prognostic significance of clinicopathological features, *Hepatogastroenterology*, 1997 Sep-Oct; 44(17): 1488-94.

MỤC LỤC

| | |
|---|-----------|
| ĐẶT VẤN ĐỀ | 1 |
| CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU..... | 3 |
| 1.1. Giải phẫu, mô học dạ dày | 3 |
| 1.1.1. Giải phẫu..... | 3 |
| 1.1.2. Cấu tạo mô học | 4 |
| 1.1.3. Hệ thống bạch huyết | 4 |
| 1.2. Dịch tễ, yếu tố nguy cơ ung thư dạ dày..... | 6 |
| 1.2.1. Dịch tễ ung thư dạ dày..... | 6 |
| 1.2.2. Các yếu tố nguy cơ..... | 8 |
| 1.2.3. Tiến triển tự nhiên của ung thư dạ dày..... | 12 |
| 1.3. Giải phẫu bệnh và phân loại..... | 12 |
| 1.3.1. Vị trí ung thư | 12 |
| 1.3.2. Hình ảnh đại thể..... | 13 |
| 1.3.3. Mô bệnh học | 14 |
| 1.3.4. Sinh học phân tử trong ung thư dạ dày..... | 14 |
| 1.4. Chẩn đoán..... | 15 |
| 1.4.1. Triệu chứng lâm sàng..... | 15 |
| 1.4.2. Cận lâm sàng..... | 16 |
| 1.4.3. Chẩn đoán giai đoạn..... | 18 |
| 1.5. Điều trị..... | 19 |
| 1.5.1. Phẫu thuật | 19 |
| 1.5.2. Hoá trị | 23 |
| 1.5.3. Xạ trị..... | 26 |
| 1.5.4. Điều trị đích | 27 |
| 1.6. Các hóa chất sử dụng trong nghiên cứu..... | 28 |

| | |
|---|-----------|
| 1.7. Nghiên cứu trong và ngoài nước về điều trị UTDD..... | 31 |
| 1.7.1. Một số nghiên cứu trên thế giới về điều trị UTDD xâm lấn | 31 |
| 1.7.2. Một số nghiên cứu về điều trị ung thư dạ dày tại Việt Nam gần đây..... | 33 |
| CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU..... | 36 |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu | 36 |
| 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân | 36 |
| 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ..... | 36 |
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu..... | 37 |
| 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu | 37 |
| 2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu | 37 |
| 2.2.3. Nội dung nghiên cứu | 38 |
| 2.2.4. Cách thức tiến hành | 40 |
| 2.2.5. Quy trình điều trị..... | 42 |
| 2.2.6. Các tiêu chuẩn đánh giá | 44 |
| 2.3. Xử lý số liệu | 49 |
| 2.4. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu | 50 |
| CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU | 52 |
| 3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng..... | 52 |
| 3.1.1. Tuổi và giới | 52 |
| 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng | 53 |
| 3.2. Điều trị..... | 64 |
| 3.2.1. Điều trị hóa chất | 64 |
| 3.2.2. Độc tính của phác đồ hóa chất | 66 |
| 3.2.3. Kết quả điều trị..... | 76 |
| CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN | 91 |
| 4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng..... | 91 |
| 4.1.1. Tuổi và giới | 91 |

| | |
|---|------------|
| 4.1.2. Đặc điểm bệnh học..... | 93 |
| 4.1.3. Đặc điểm tổn thương..... | 96 |
| 4.2. Điều trị..... | 103 |
| 4.2.1. Hóa trị | 103 |
| 4.2.2. Tác dụng không mong muốn | 104 |
| 4.2.3. Kết quả điều trị..... | 115 |
| KẾT LUẬN | 130 |
| KIẾN NGHỊ | 132 |
| DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN | |
| LUẬN ÁN | |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | |
| PHỤ LỤC | |

DANH MỤC BẢNG

| | |
|---|----|
| Bảng 1.1: Các yếu tố tăng nguy cơ phát triển ung thư dạ dày | 9 |
| Bảng 2.1: Bảng đánh giá toàn trạng bệnh nhân PS..... | 46 |
| Bảng 2.2: Phân mức độ độc tính theo tiêu chuẩn của WHO trên huyết học và chức năng gan, thận..... | 47 |
| Bảng 2.3: Phân mức độ một số tác dụng phụ trên lâm sàng theo tiêu chuẩn của WHO..... | 48 |
| Bảng 3.1: Thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện..... | 53 |
| Bảng 3.2: Các triệu chứng lâm sàng | 54 |
| Bảng 3.3: Vị trí tổn thương | 55 |
| Bảng 3.4: Kích thước tổn thương của u nguyên phát | 56 |
| Bảng 3.5: Hình thái đại thể tổn thương..... | 56 |
| Bảng 3.6: Đặc điểm mô bệnh học | 57 |
| Bảng 3.7: Phân bố bệnh nhân theo mức độ xâm lấn u và di căn hạch..... | 58 |
| Bảng 3.8: Liên quan vị trí u với di căn hạch..... | 59 |
| Bảng 3.9: Liên quan kích thước u với di căn hạch | 60 |
| Bảng 3.10: Liên quan hình thái tổn thương với di căn hạch..... | 61 |
| Bảng 3.11: Liên quan độ biệt hóa mô bệnh học với di căn hạch..... | 62 |
| Bảng 3.12: Đặc điểm bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn trước hóa trị | 63 |
| Bảng 3.13: Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn T.N.M của AJCC | 64 |
| Bảng 3.14: Liều thuốc trong điều trị | 65 |
| Bảng 3.15: Độc tính trên huyết sắc tố qua mỗi chu kỳ điều trị | 66 |
| Bảng 3.16: Độc tính trên bạch cầu qua mỗi chu kỳ điều trị | 66 |
| Bảng 3.17: Độc tính trên bạch cầu hạt qua mỗi chu kỳ điều trị..... | 67 |
| Bảng 3.18: Độc tính trên tiểu cầu qua mỗi chu kỳ điều trị | 68 |
| Bảng 3.19: Độc tính chung trên huyết học qua 6 chu kỳ điều trị | 68 |

| | |
|---|-----|
| Bảng 3.20: Độc tính trên men gan GOT qua mỗi chu kỳ điều trị..... | 69 |
| Bảng 3.21: Độc tính trên men gan GPT qua mỗi chu kỳ điều trị | 70 |
| Bảng 3.22: Độc tính chung trên chức năng gan - thận qua 6 chu kỳ | 70 |
| Bảng 3.23: Độc tính gây buồn nôn qua mỗi chu kỳ điều trị | 71 |
| Bảng 3.24: Độc tính gây nôn qua mỗi chu kỳ điều trị | 72 |
| Bảng 3.25: Độc tính tiêu chảy qua mỗi chu kỳ điều trị | 72 |
| Bảng 3.26: Độc tính gây hội chứng bàn tay - chân qua mỗi chu kỳ điều trị .. | 73 |
| Bảng 3.27: Độc tính trên thần kinh ngoại vi qua mỗi chu kỳ điều trị | 74 |
| Bảng 3.28: Các tác dụng phụ trên lâm sàng chung qua 6 chu kỳ điều trị..... | 74 |
| Bảng 3.29: Ảnh hưởng của độc tính lên quá trình điều trị..... | 75 |
| Bảng 3.30: Sống thêm toàn bộ theo năm | 76 |
| Bảng 3.31: Sống thêm không bệnh theo năm | 78 |
| Bảng 3.32: Sống thêm toàn bộ theo tuổi..... | 79 |
| Bảng 3.33: Sống thêm toàn bộ theo giới..... | 80 |
| Bảng 3.34: Sống thêm toàn bộ theo vị trí u | 81 |
| Bảng 3.35: Sống thêm toàn bộ liên quan kích thước khối u..... | 82 |
| Bảng 3.36: Sống thêm toàn bộ theo hình thái tổn thương đại thể | 83 |
| Bảng 3.37: Sống thêm toàn bộ theo độ biệt hóa mô học | 84 |
| Bảng 3.38: Sống thêm toàn bộ theo xâm lấn u | 86 |
| Bảng 3.39: Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch | 87 |
| Bảng 3.40: Sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch..... | 88 |
| Bảng 3.41: Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh | 89 |
| Bảng 3.42: Các biến có giá trị dự báo nguy cơ tử vong..... | 90 |
| Bảng 4.1: Sống thêm sau điều trị triệt căn UTDD..... | 117 |
| Bảng 4.2: Tỷ lệ sống thêm theo giai đoạn bệnh..... | 127 |

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

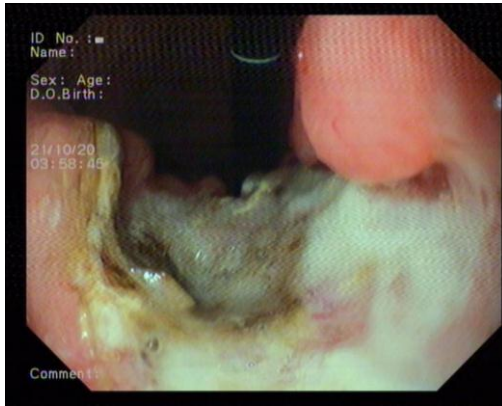
| | |
|---|----|
| Biểu đồ 3.1: Phân bố tuổi và giới của nhóm bệnh nhân nghiên cứu | 52 |
| Biểu đồ 3.2: Sống thêm toàn bộ | 77 |
| Biểu đồ 3.3: Thời gian sống thêm không bệnh | 78 |
| Biểu đồ 3.4: Sống thêm theo độ tuổi bệnh nhân | 79 |
| Biểu đồ 3.5: Sống thêm toàn bộ theo giới..... | 80 |
| Biểu đồ 3.6: Sống thêm toàn bộ theo vị trí u | 81 |
| Biểu đồ 3.7: Sống thêm toàn bộ theo kích thước khối u | 82 |
| Biểu đồ 3.8: Sống thêm toàn bộ theo hình thái tổn thương đại thể..... | 83 |
| Biểu đồ 3.9: Sống thêm toàn bộ theo độ biệt hóa mô học..... | 85 |
| Biểu đồ 3.10: Sống thêm toàn bộ theo xâm lấn u..... | 86 |
| Biểu đồ 3.11: Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch..... | 87 |
| Biểu đồ 3.12: Sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch | 88 |
| Biểu đồ 3.13: Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh..... | 89 |

DANH MỤC HÌNH

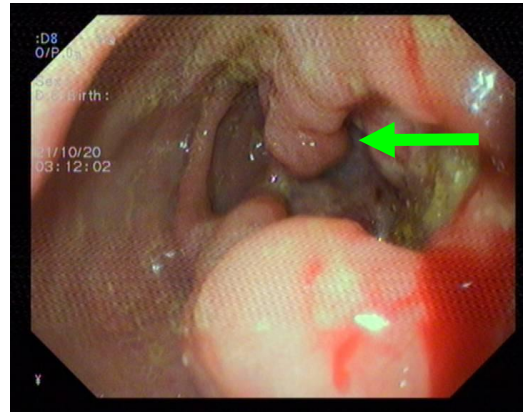
- Hình 1.1: Sơ đồ vị trí hạch theo các tác giả Nhật Bản..... 5
- Hình 1.2: Tỷ lệ mắc (màu xanh) và tỷ lệ tử vong (màu đỏ) của các bệnh UT thường gặp trên thế giới tính chung cho hai giới..... 7
- Hình 1.3: Tỷ lệ mắc (màu xanh) và tỷ lệ tử vong (màu đỏ) của các bệnh UT thường gặp tại Việt Nam tính chung cả hai giới..... 8

MỘT SỐ ẢNH MINH HỌA

1. Ảnh nội soi dạ dày:



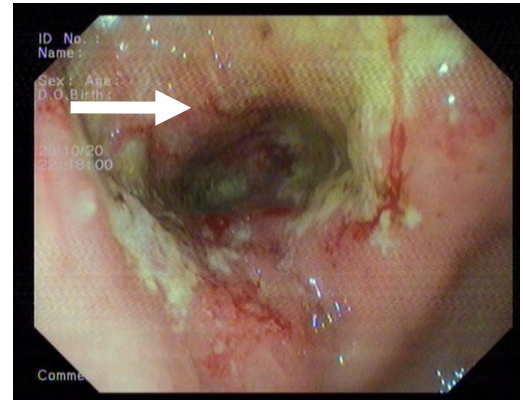
U thể loét góc bờ cong nhỏ
Bệnh nhân Nguyễn Ngọc T., nam
Số hồ sơ: 1104246



U thể loét vùng hang vị
Bệnh nhân Nguyễn Đình Đ., nam
Số hồ sơ: 1105386

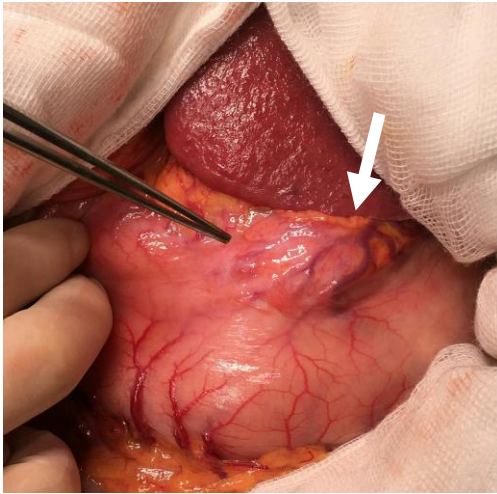


U thể loét sùi quanh chu vi hang vị
Bệnh nhân Đào Thị S., nữ
Số hồ sơ: 1104527

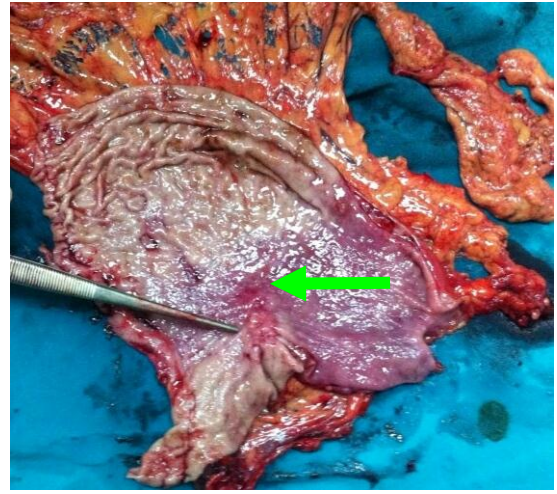


U thể thâm nhiễm hang vị
Bệnh nhân Nguyễn Thị H., nữ
Số hồ sơ: 1102910

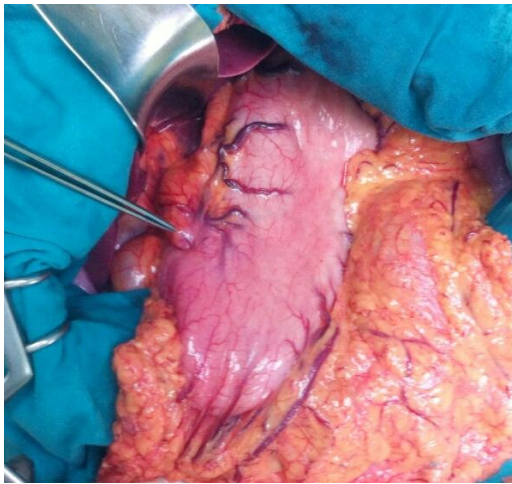
2. Ảnh mô tả tổn thương khi phẫu thuật:



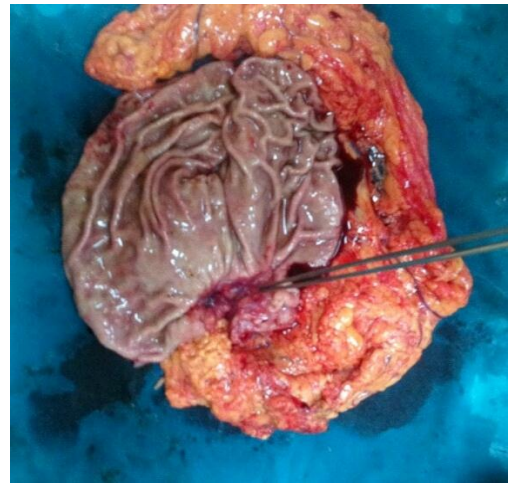
Khối u vùng bờ cong nhỏ
xâm lấn tới thanh mạc
Bệnh nhân Vũ Tiến S., nam
Số hồ sơ: 1000535



Khi mở ra thấy tổn thương
là khối u thể loét bờ cong nhỏ
Bệnh nhân Vũ Tiến S., nam
Số hồ sơ: 1000535

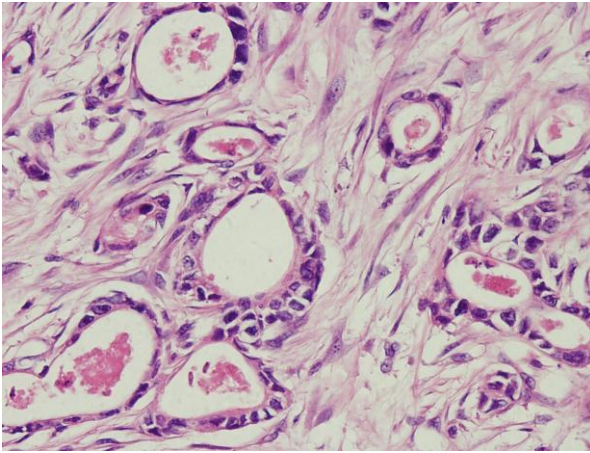


Khối u vùng hang vị xâm lấn tới
thanh mạc, tăng sinh mạch máu
Bệnh nhân Đào Thị S., nữ
Số hồ sơ: 1104527



Tổn thương là khối u thể
loét - sùi hang vị
Bệnh nhân Đào Thị S., nữ
Số hồ sơ: 1104527

3. Ảnh mô bệnh học



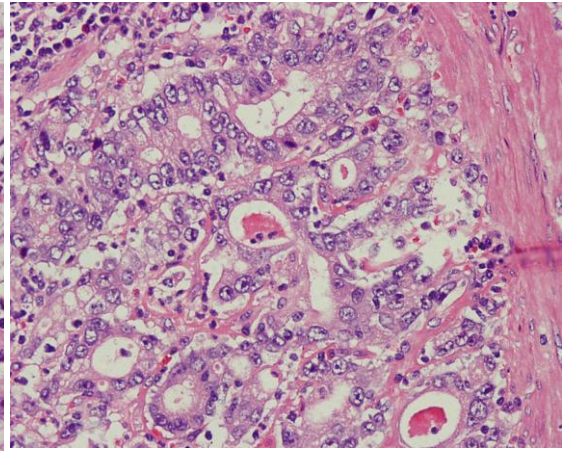
UTBM tuyến biệt hóa cao. Tế bào u sắp xếp thành tuyến rõ, lòng tuyến phủ bởi các tế bào u thành thực.

Nhuộm HE 100x

Bệnh nhân: Chu Hồng Q., nam

Số hồ sơ: 1105156

Số tiêu bản: BVK GPB11-5650



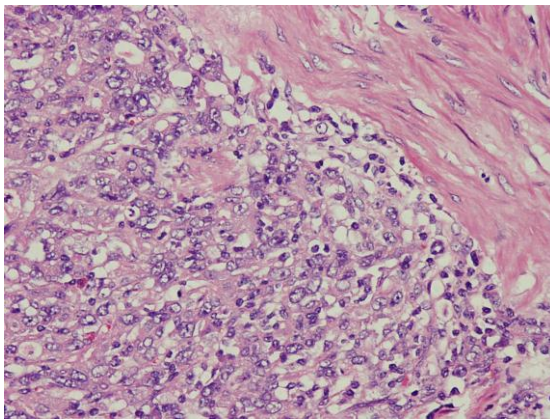
UTBM tuyến biệt hóa vừa. Tế bào u tạo thành đám đặc, rời rạc hoặc lờ mờ gọi thành tuyến.

Nhuộm HE 200x.

Bệnh nhân: Nguyễn Đình Đ., nam

Số hồ sơ: 1105386

Số tiêu bản: BVK GPB11-6138



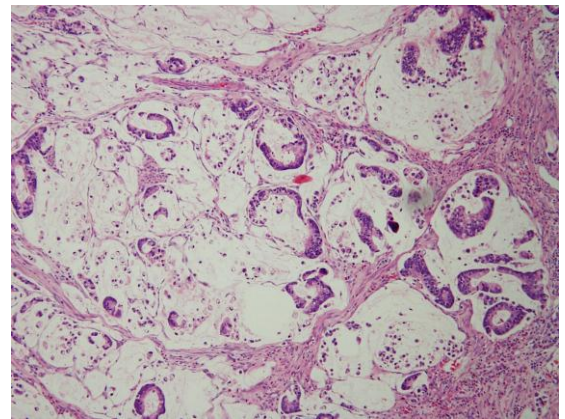
UTBM tuyến kém biệt hóa. Tế bào u nằm rời rạc hoặc thành đám không rõ cấu trúc tuyến.

Nhuộm HE 200x.

Bệnh nhân: Đinh Thị N., nữ

Số hồ sơ: 1105283

Số tiêu bản: BVK GPB11-5952



UTBM tuyến ché nhày. Tế bào u sắp xếp thành tuyến, bè hoặc dây nằm trong bẻ nhày.

Nhuộm HE 100x

Bệnh nhân: Lê Thị B., nữ

Số hồ sơ: 1105439

Số tiêu bản: BVK GPB11-6217