

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LÊ THỊ THU NGÀ

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
HÓA CHẤT BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ XELOX
SAU PHẪU THUẬT UNG THƯ DẠ DÀY
TRIỆT CĂN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2022

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

LÊ THỊ THU NGÀ

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
HÓA CHẤT BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ XELOX
SAU PHẪU THUẬT UNG THƯ DẠ DÀY
TRIỆT CĂN**

Chuyên ngành: Ung thư
Mã số: 9720108

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS Nguyễn Thị Minh Phương
2. PGS.TS Lê Đình Roanh



HÀ NỘI - 2022

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến hai người thầy đáng kính của tôi là PGS.TS Nguyễn Thị Minh Phương - Viện trưởng Viện Ung thư, Bệnh viện TƯQĐ 108 và PGS.TS Lê Đình Roanh - Nguyên phó chủ nhiệm Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà nội. Hai thầy đã trực tiếp hướng dẫn, tận tình giúp đỡ, đưa ra những ý kiến quý báu giúp tôi hoàn thành tốt luận án.

Tôi cũng xin được gửi lời tri ân đến PGS.TS Phạm Duy Hiến. Những kiến thức thầy đã truyền dạy cho tôi thật đáng quý và trân trọng.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới các thầy cô trong Hội đồng đã cho tôi những nhận xét và ý kiến đóng góp quý báu để hoàn thiện luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện TƯQĐ 108 đã không quản ngại khó khăn giúp tôi nghiên cứu và thu thập số liệu.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới:

- Ban Giám hiệu, Trường Đại học Y Hà Nội
- Phòng Đào tạo sau đại học, Trường Đại học Y Hà Nội
- Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội
- Ban giám đốc, Bệnh viện TƯQĐ 108
- Viện Ung thư, Bệnh viện TƯQĐ 108
- Phòng Kế hoạch tổng hợp, Bệnh viện TƯQĐ 108

Cuối cùng, tôi xin trân trọng cảm ơn bạn bè đồng nghiệp, gia đình đã luôn động viên và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong quá trình học tập.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày 09 tháng 07 năm 2022

Tác giả luận án

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là: **Lê Thị Thu Nga**, nghiên cứu sinh khóa 34, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy (Cô) PGS.TS. Nguyễn Thị Minh Phương, PGS.TS Lê Đình Roanh,

PGS.TS Phạm Duy Hiền

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 09 tháng 07 năm 2022

Người viết cam đoan

Lê Thị Thu Nga

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ACRG	The Asian Cancer Research Group	Nhóm nghiên cứu ung thư châu Á
ADN	Acid deoxyribonucleic	
AJCC	American Joint Committee on Cancer	Ủy ban liên hợp về Ung thư Hoa Kỳ
ALT	Alanine aminotransferase	
AST	Aspartate aminotransferase	
AUC	Area Under the Curve	Diện tích dưới đường cong
BH		Biệt hóa
BN		Bệnh nhân
CK		Chu kỳ
CS		Cộng sự
DOS	Docetaxel, Oxaliplatin, S-1	
ĐLC		Độ lệch chuẩn
EBV	Epstein-Barr virus	
ECF	Epirubicin, Cisplatin, 5FU	
ECX/ECC	Epirubicin, Cisplatin, Capecitabine	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
EOX	Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabine	
FLOT	5FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Taxan	

GLOBOCAN	Global Cancer Observatory	Hệ thống quan sát ung thư toàn cầu
GTBT		Giá trị bình thường
HE	Hematoxylin-eosin	
HER2	Human Epidermal Receptor 2	Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì 2
HMMD		Hóa mô miễn dịch
HP	Helicobacter Pylori	
JGCA	Japanese Gastric Cancer Association	Hiệp hội ung thư dạ dày Nhật Bản
MLH1	MutL homolog 1	
MMR	Mismatch repair	Sửa chữa ghép cặp sai ADN
MMRP	Mismatch repair protein	
dMMR	Deficient mismatch repair	Thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai ADN
pMMR	Proficient mismatch repair	Không thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai ADN
MSI-H	Microsatellite instable - high	Bất ổn định vi vệ tinh
MSS	Microsatellite stable	Ổn định vi vệ tinh
MSH2	MutS Homolog 2	
MSH6	MutS Homolog 6	
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	Mạng lưới ung thư quốc gia Mỹ

PD-L1	Programmed death – ligand 1	
pNR	Pathological node ratio	Tỷ lệ di căn hạch trên vi thể
PMS2	Postmeiotic segregation increased 2	
SOX	S-1, oxaliplatin	
STKB		Sống thêm không bệnh
STTB		Sống thêm toàn bộ
TB		Trung bình
TCGA	The Cancer Genome Atlas Program	Hệ thống bản đồ gen ung thư
TLDCH		Tỷ lệ di căn hạch
TNM	Tumor, Node, Metastasis	
pTNM		Giai đoạn TNM đánh giá trên mô bệnh học
UT		Ung thư
UTBM		Ung thư biểu mô
UTBMT		Ung thư biểu mô tuyến
UTDD		Tổ chức y tế thế giới
XELOX	capecitabine, oxaliplatin	
XP	Capecitabine, cisplatin	

MỤC LỤC

	Trang
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1. TỔNG QUAN.....	3
1.1. Dịch tễ học ung thư dạ dày.....	3
1.2. Chẩn đoán ung thư dạ dày.....	4
1.3. Đặc điểm mô bệnh học của ung thư dạ dày.....	6
1.4. Điều trị ung thư dạ dày giai đoạn II, III.....	9
1.4.1. Điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày.....	9
1.4.2. Điều trị hóa chất trong ung thư dạ dày.....	11
1.4.3. Điều trị tia xạ trong ung thư dạ dày.....	16
1.4.4. So sánh giữa hóa trị và hóa xạ trị bổ trợ.....	17
1.4.5. Vai trò của điều trị đích.....	18
1.4.6. Các hướng nghiên cứu về điều trị bổ trợ đang được tiến hành trên thế giới.....	19
1.5. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn phẫu thuật được.....	20
1.5.1. Một số đặc điểm lâm sàng.....	20
1.5.2. Giai đoạn bệnh.....	22
1.5.3. Đặc điểm mô bệnh học.....	24
1.5.4. Tình trạng bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch.....	27
1.6. Các nghiên cứu ở Việt Nam về hóa trị bổ trợ, hóa mô miễn dịch trong UTDD.....	30
1.6.1. Một số nghiên cứu về hóa trị bổ trợ.....	30
1.6.2. Các nghiên cứu về hóa mô miễn dịch.....	31
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	33
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	33

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	34
2.3. Phương pháp nghiên cứu	34
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu	34
2.3.2. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	35
2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu	40
2.5. Kỹ thuật và công cụ thu thập thông tin	45
2.6. Phân tích và xử lý số liệu.....	53
2.7. Sai số và khống chế sai số	53
2.8. Đạo đức của nghiên cứu	54
2.9. Sơ đồ nghiên cứu.....	56
Chương 3. KẾT QUẢ.....	57
3.1. Kết quả điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX	57
3.1.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	57
3.1.2. Kết quả sống thêm của bệnh nhân hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX..	62
3.1.3. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ XELOX	65
3.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân	74
3.2.1. Liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng và thời gian sống thêm..	74
3.2.2. Liên quan giữa tình trạng di căn hạch và thời gian sống thêm.....	77
3.2.3. Liên quan giữa giữa đặc điểm mô bệnh học và thời gian sống thêm	80
3.2.4. Liên quan giữa một số dấu ấn HMMD và thời gian sống thêm.....	85
3.2.5. Các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm trong phân tích đa biến	91
Chương 4. BÀN LUẬN	99
4.1. Kết quả điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX	99
4.1.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu.....	99
4.1.2. Kết quả sống thêm của bệnh nhân hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX	104
4.1.3. Tác dụng không mong muốn của phác đồ XELOX.....	111

4.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm	119
4.2.1. Ảnh hưởng của một số yếu tố lâm sàng	119
4.2.2. Ảnh hưởng của tình trạng di căn hạch	124
4.2.3. Ảnh hưởng của đặc điểm mô bệnh học	127
4.2.4. Ảnh hưởng của bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch	132
KẾT LUẬN	138
KIẾN NGHỊ	140
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN	
LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

	Trang
Bảng 2.1. Thang điểm đánh giá bộc lộ protein HER2 trên bệnh phẩm phẫu thuật	49
Bảng 2.2. Tiêu chuẩn HMMD xác định MSI.....	49
Bảng 2.3. Phân độ tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.....	50
Bảng 2.4. Phân độ tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu, gan	52
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi, giới tính, vị trí và kích thước u .	57
Bảng 3.2. Đặc điểm phẫu thuật của bệnh nhân	58
Bảng 3.3. Số hạch khảo sát, giai đoạn di căn hạch, tỷ lệ di căn hạch	59
Bảng 3.4. Phân nhóm bệnh nhân theo típ mô bệnh học	60
Bảng 3.5. Tình trạng xâm nhập mạch, thần kinh của khối u	60
Bảng 3.6. Tình trạng bộc lộ protein HER2, MMR, p53, Ki67	61
Bảng 3.7. Đặc điểm tái phát, di căn của bệnh nhân trong nghiên cứu	62
Bảng 3.8. Sống thêm không bệnh theo năm.....	63
Bảng 3.9. Sống thêm toàn bộ theo năm	64
Bảng 3.10. Thời gian kéo dài triệu chứng dị cảm sau khi ngừng hóa trị	68
Bảng 3.11. Mức độ liều tương đối của hóa chất.....	73
Bảng 3.12. Nguyên nhân giảm liều và trì hoãn điều trị hóa chất.....	73
Bảng 3.13. Sống thêm theo nhóm tuổi, giới tính.....	74
Bảng 3.14. Sống thêm theo vị trí, kích thước u.....	75
Bảng 3.15. Sống thêm theo thời gian bắt đầu, mức độ liều tương đối của hóa chất	76
Bảng 3.16. Sống thêm theo giai đoạn di căn hạch.....	78
Bảng 3.17. Sống thêm theo tỷ lệ di căn hạch	79
Bảng 3.18. Sống thêm theo típ mô bệnh học của WHO 2010.....	80

Bảng 3.19. Sống thêm theo típ mô bệnh học của WHO ở từng giai đoạn di căn hạch.....	81
Bảng 3.20. Sống thêm theo típ mô bệnh học của Lauren ở từng giai đoạn di căn hạch	83
Bảng 3.21. Sống thêm theo tình trạng xâm nhập thần kinh.....	85
Bảng 3.22. Sống thêm theo tình trạng bộc lộ HER2	85
Bảng 3.23. Sống thêm theo tình trạng bộc lộ p53	86
Bảng 3.24. Sống thêm theo tình trạng bộc lộ Ki67	87
Bảng 3.25. Sống thêm theo tình trạng bộc lộ MMRP	88
Bảng 3.26. Liên quan của một số đặc điểm lâm sàng, giai đoạn pN, mô bệnh học theo WHO với thời gian sống thêm trong phân tích đa biến.....	91
Bảng 3.27. Liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, tỷ lệ di căn hạch, mô bệnh học theo Lauren và thời gian sống thêm trong phân tích đa biến.....	92
Bảng 3.28. Liên quan giữa giai đoạn di căn hạch, mô bệnh học, HMMD và thời gian sống thêm trong phân tích đa biến	93
Bảng 3.29. Liên quan của một số yếu tố với thời gian sống thêm ở típ ruột trong phân tích đa biến	94
Bảng 3.30. Liên quan của một số yếu tố với thời gian sống thêm ở típ lan tỏa và hỗn hợp trong phân tích đa biến.....	95
Bảng 3.31. Liên quan của một số yếu tố với thời gian sống thêm ở nhóm có TLĐCH>0,125 trong phân tích đa biến	96
Bảng 3.32. Liên quan của một số yếu tố với thời gian sống thêm ở nhóm bộc lộ pMMR và p53>20% trong phân tích đa biến.....	97
Bảng 3.33. Liên quan của một số yếu tố với thời gian sống thêm ở nhóm bộc lộ pMMR, p53>20% và TLĐCH>0,25 trong phân tích đa biến.....	98
Bảng 4.1. Kết quả sống thêm không bệnh của các nghiên cứu về hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX.....	108

Bảng 4.2. Kết quả sống thêm toàn bộ của các nghiên cứu về hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX.....	111
--	-----

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Trang

Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo khoảng thời gian bắt đầu hóa trị.....	58
Biểu đồ 3.2. Ước tính thời gian sống thêm không bệnh theo Kapla-Meier....	63
Biểu đồ 3.3. Ước tính thời gian sống thêm toàn bộ theo Kaplan-Meier	64
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ bệnh nhân chán ăn qua các chu kỳ hóa chất.....	65
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ bệnh nhân buồn nôn qua các chu kỳ hóa chất.....	65
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ bệnh nhân nôn qua các chu kỳ hóa chất.....	66
Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ bệnh nhân tiêu chảy qua các chu kỳ hóa chất	66
Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ bệnh nhân mệt mỏi qua các chu kỳ hóa chất.....	67
Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ bệnh nhân gặp hội chứng bàn tay-bàn chân qua các chu kỳ hóa chất.....	67
Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ bệnh nhân dị cảm qua các chu kỳ hóa chất	68
Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu qua các chu kỳ hóa chất	69
Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu hạt qua các chu kỳ hóa chất ..	69
Biểu đồ 3.13. Tỷ lệ bệnh nhân giảm huyết sắc tố qua các chu kỳ hóa chất ...	70
Biểu đồ 3.14. Tỷ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu qua các chu kỳ hóa chất.....	70
Biểu đồ 3.15. Tỷ lệ bệnh nhân tăng men AST qua các chu kỳ hóa chất.....	71
Biểu đồ 3.16. Tỷ lệ bệnh nhân tăng men ALT qua các chu kỳ hóa chất.....	71
Biểu đồ 3.17. Tỷ lệ bệnh nhân tăng bilirubin qua các chu kỳ hóa chất.....	72
Biểu đồ 3.18. Tỷ lệ bệnh nhân hoàn thành đủ số chu kỳ hóa chất.....	72
Biểu đồ 3.19. Sống thêm không bệnh theo số hạch khảo sát.....	77
Biểu đồ 3.20. Sống thêm toàn bộ theo số hạch khảo sát	77
Biểu đồ 3.21. Sống thêm không bệnh theo giai đoạn di căn hạch	78
Biểu đồ 3.22. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn di căn hạch.....	78
Biểu đồ 3.23. Sống thêm không bệnh theo tỷ lệ di căn hạch.....	79
Biểu đồ 3.24. Sống thêm toàn bộ theo tỷ lệ di căn hạch.....	79

Biểu đồ 3.25. Sống thêm không bệnh theo típ mô bệnh học của Lauren.....	82
Biểu đồ 3.26. Sống thêm toàn bộ theo típ mô bệnh học của Lauren.....	82
Biểu đồ 3.27. Sống thêm không bệnh theo tình trạng xâm nhập mạch.....	84
Biểu đồ 3.28. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng xâm nhập mạch	84
Biểu đồ 3.29. Đường cong ROC xác định điểm cắt của bậc lộ p53 liên quan đến tình trạng tái phát.....	86
Biểu đồ 3.30. Đường cong ROC xác định điểm cắt của bậc lộ Ki67 liên quan đến tình trạng tái phát.....	87
Biểu đồ 3.31. Sống thêm không bệnh theo tình trạng bậc lộ MMRP	88
Biểu đồ 3.32. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng bậc lộ MMRP	88
Biểu đồ 3.33. Sống thêm không bệnh theo tình trạng bậc lộ MMRP, p53	89
Biểu đồ 3.34. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng bậc lộ MMRP, p53	89
Biểu đồ 3.35. Sống thêm không bệnh theo tình trạng bậc lộ Ki67 ở nhóm bệnh nhân pMMR	90
Biểu đồ 3.36. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng bậc lộ Ki67 ở nhóm bệnh nhân pMMR.....	90

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Trang

Hình 1.1. Các mốc nạo vét hạch theo loại phẫu thuật trong ung thư dạ dày.. 10

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) có tỷ lệ mắc đứng thứ 5 và là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ 4 trong các bệnh ung thư với trên một triệu ca mắc mới vào năm 2020 và 769000 ca tử vong trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc UTDD đứng thứ 4 trong số các bệnh ung thư (theo GLOBOCAN 2020).¹

Điều trị bổ trợ sau phẫu thuật triệt căn đã trở thành thường quy cho UTDD giai đoạn II, III. Tuy nhiên, phương pháp điều trị bổ trợ khác nhau giữa các khu vực trên thế giới. Hiện nay chưa có nghiên cứu nào chứng minh được hiệu quả vượt trội của hóa xạ trị so với hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật vét hạch D2.^{2,3} Nhiều phác đồ hóa chất có thể được lựa chọn như phác đồ 5FU, leucovorin, oxaliplatin, docetaxel (FLOT) trước và sau phẫu thuật;⁴ phác đồ capecitabine, oxaliplatin (XELOX);⁵ S-1;⁶ docetaxel và S-1 sau phẫu thuật vét hạch D2.⁷ Hiệu quả của phác đồ XELOX đã được chứng minh qua nghiên cứu pha 3, mang lại lợi ích sống thêm so với phẫu thuật đơn thuần, giảm nguy cơ tái phát 42% và giảm nguy cơ tử vong 34%.⁵ Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát sau hóa trị bổ trợ vẫn cao; với phác đồ XELOX là 26,7%;⁵ và phác đồ S-1 là 30,6%.⁶ Bên cạnh đó, mỗi phương pháp điều trị có tác dụng không mong muốn khác nhau. Chính vì vậy, cần tìm thêm các yếu tố tiên lượng mới giúp cá thể hóa điều trị bổ trợ và các đích mới cho điều trị như HER2. Thuốc kháng HER2 (trastuzumab) kết hợp với hóa chất phác đồ XELOX mang lại kết quả rất hứa hẹn trong điều trị trước - sau phẫu thuật UTDD ở nghiên cứu pha 2.⁸

Giai đoạn TNM là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất, giúp định hướng điều trị. Tuy nhiên, đáp ứng điều trị và tiên lượng rất khác nhau giữa các bệnh nhân trong cùng giai đoạn. Ở giai đoạn II-III, hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX cải thiện rõ rệt sống thêm so với phẫu thuật đơn thuần ở nhóm bệnh nhân đã có di căn hạch, trong khi nhóm không di căn hạch thì khác biệt không có ý nghĩa thống kê (HR=0,9; 95%CI=0,41-1,97).⁹ Điều này có thể do khác biệt về

típ mô bệnh học cùng với các dấu ấn phân tử khác nhau trong từng típ mô bệnh học.^{10,11} Hiện nay, có một số tác giả đã đề cập đến phân nhóm phân tử như hệ thống bản đồ gen ung thư (TCGA) và nhóm nghiên cứu ung thư châu Á (ACRG).^{12,13} Phân loại mô bệnh học UTDD của Tổ chức Y tế thế giới năm 2019 đã đưa ra một số dấu ấn phân tử trong tiên lượng bệnh.¹⁴ Một số dấu ấn giúp dự đoán đáp ứng với hóa chất như protein sửa chữa ghép cặp sai ADN, bộc lộ p53, và Ki67.¹⁵⁻¹⁸

Ở Việt Nam, phác đồ XELOX là một trong những phác đồ hóa chất được chấp nhận cho điều trị hỗ trợ bệnh nhân UTDD sau phẫu thuật vét hạch D2. Hiệu quả của XELOX ở bệnh nhân Việt Nam đã được báo cáo nhưng với số lượng ít và thời gian theo dõi không dài.¹⁹ Các yếu tố tiên lượng của UTDD cũng được xác định như tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, típ mô bệnh học, mức độ biệt hóa. Một số nghiên cứu cũng đã xác định tỷ lệ bộc lộ của protein HER2, p53 trong UTDD.²⁰⁻²³ Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá vai trò của các yếu tố tiên lượng như bộc lộ protein sửa chữa ghép cặp sai ADN, bộc lộ HER2, p53, Ki67 ở bệnh nhân UTDD điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài “**Đánh giá kết quả điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX sau phẫu thuật ung thư dạ dày triệt căn**” với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX sau phẫu thuật triệt căn vét hạch D2 cho bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn pT3, N1-3, M0.
2. Phân tích một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân trên.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Dịch tễ học ung thư dạ dày

Ung thư dạ dày có tỷ lệ mắc đứng thứ 5 và là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ 4 trong các bệnh ung thư (UT) với trên một triệu ca mắc mới vào năm 2020 và 769000 ca tử vong trên toàn thế giới (GLOBOCAN 2020).¹

Ở Việt Nam, UTDD nằm trong nhóm 10 ung thư thường gặp với tỷ lệ tử vong cao. Theo ghi nhận về cơ cấu bệnh nhân điều trị tại bệnh viện K từ năm 2009 đến 2013 có 5734 bệnh nhân UTDD đến điều trị tại bệnh viện K đứng thứ 4 trong số các bệnh UT.²⁴ Ở Thái Nguyên, UTDD đứng thứ 2 sau UT phổi ở nam và đứng thứ 4 sau UT vú, đại trực tràng và phổi ở nữ.²⁵ Nghiên cứu của Phan Văn Cương và CS (2018) ghi nhận quần thể UTDD tại các bệnh viện ở Hà Nội cho tỷ suất mắc mới UTDD chuẩn hóa theo tuổi là 24,5/100000 dân (nam giới là 37,6 và nữ giới là 19,7/100000 dân).²⁶

Tỷ lệ mắc UTDD thay đổi theo từng vùng địa dư trên thế giới. Tỷ lệ mắc cao nhất ở Đông Á, trong đó nước có tỷ lệ mắc ở nam cao nhất là Nhật Bản và ở nữ cao nhất là Mông Cổ; sau đó đến Đông Âu. Tỷ lệ mắc ở Bắc Mỹ và Bắc Âu thấp tương đương các khu vực của châu Phi.¹ Giữa miền Bắc và Nam Việt Nam cũng có sự chênh lệch về tỷ lệ mắc UTDD. Thống kê tại Hồ Chí Minh năm 2016 cho thấy tỷ lệ mới mắc của UTDD đứng thứ 4 ở nam và thứ 9 ở nữ.²⁷ Ghi nhận ở Hải phòng từ 2001 đến 2010, UTDD đứng thứ 2 trong số các UT thường gặp ở nam sau UT phổi, đứng thứ 2 trong số các UT thường gặp ở nữ giai đoạn 2001-2004 và thứ 4 giai đoạn 2005-2010.²⁸

Tỷ lệ mắc UTDD ở nam nhiều hơn nữ (2:1).¹ Ghi nhận UTDD tại Hà Nội từ năm 2009-2013, tỷ suất mắc mới UTDD thô có xu hướng cao ở độ tuổi trên 50, cao nhất ở độ tuổi 70-74, sau đó là độ tuổi 65-69. Tuổi mắc trung bình UTDD là 61,6 tuổi.²⁶ Ghi nhận tại Thành phố Hồ Chí Minh, UTDD tăng dần từ sau tuổi 40, đạt mức cao nhất ở nhóm tuổi 65.²⁷

1.2. Chẩn đoán ung thư dạ dày

1.2.1. Lâm sàng

Giai đoạn sớm: các triệu chứng thường nghèo nàn, không đặc hiệu như chán ăn, đầy bụng khó tiêu, buồn nôn và các triệu chứng này không cải thiện hoặc không hết khi điều trị bằng các biện pháp thông thường. Thiếu máu thường là nhược sắc hoặc kèm theo chảy máu rỉ rả và đại tiện phân đen. Ngoài ra có thể có các triệu chứng như suy nhược, mệt mỏi, gầy sút cân liên tục không rõ nguyên nhân.

Giai đoạn tiến triển: các triệu chứng lâm sàng chính thường gặp là đầy hơi, ậm ạch, khó tiêu (gặp ở 85-100% bệnh nhân). Đau thượng vị thoáng qua, có thể có hoặc không liên quan đến bữa ăn (gặp ở 75-85% bệnh nhân). Sau đó triệu chứng rõ ràng hơn như đau bụng liên tục và nhiều hơn, dùng các thuốc giảm đau không đỡ; sút cân chiếm tới 80-85%. Nôn, buồn nôn ở giai đoạn này là dấu hiệu muộn do bị cản trở lưu thông dạ dày ruột vì u làm hẹp môn vị, tâm vị hoặc đoạn giữa dạ dày. Có thể sờ thấy khối u vùng thượng vị, hạch thượng đòn. Giai đoạn muộn có các biến chứng như: hẹp môn vị, tâm vị, thủng dạ dày do ung thư xâm lấn hoại tử gây viêm phúc mạc, xuất huyết tiêu hóa.

1.2.2. Cận lâm sàng

Chụp X quang dạ dày có thuốc cản quang

Là phương pháp kinh điển chẩn đoán UTDD, có thể gặp: hình khuyết, hình cắt cụt thường tương ứng với thể sùi; hình thấu kính tương ứng với thể loét; dạ dày hình ống cứng thon nhỏ, mất nhu động tương ứng với thể thâm nhiễm. Đặc biệt chụp đối quang kép dạ dày cho phép xác định tổn thương rất rõ nét ngay cả khi có biến đổi bất thường ở niêm mạc dạ dày.

Nội soi dạ dày ống mềm và sinh thiết

Nội soi là phương pháp chẩn đoán chính xác nhất kết hợp với sinh thiết khi có tổn thương. Với 6-8 mảnh sinh thiết cho độ chính xác trong chẩn đoán

xác định UTDD trên 95%. Nội soi không những giúp chẩn đoán UTDD sớm mà còn giúp phát hiện tái phát tại miệng nói.

Hình ảnh đại thể gồm 5 thể: thể lõm, thể phẳng lõm, thể phẳng, thể phẳng lõm, thể loét với UTDD sớm và 5 thể:: thể sùi, thể loét, thể thâm nhiễm, UT loét thâm nhiễm, UT thể xơ đét với UTDD tiến triển.

Phương pháp tế bào học

Độ chính xác của phương pháp phụ thuộc vào cách lấy mẫu như rửa dạ dày, áp mảnh sinh thiết, tế bào học chải với UTDD tiến triển độ chính xác đạt tới 75-80%.

Chụp cắt lớp vi tính: đánh giá mức độ xâm lấn thành dạ dày trước phẫu thuật với độ chính xác 43-82%, xác định di căn hạch, các tạng trong ổ bụng.

Cộng hưởng từ: có giá trị chẩn đoán cao hơn so với chụp cắt lớp vi tính trong đánh giá mức độ xâm lấn, tuy nhiên do giá thành cao nên hiện nay chưa được áp dụng rộng rãi ở Việt Nam.

Siêu âm ổ bụng thông thường: để tìm các dấu hiệu di căn xa như dịch ổ bụng, di căn gan, hạch ổ bụng...

Siêu âm nội soi

Cho phép quan sát các lớp của thành ống tiêu hoá đánh giá mức độ xâm lấn với độ chính xác 57-88%, các hạch lân cận và tổ chức xung quanh. Siêu âm nội soi giúp đánh giá chính xác giai đoạn trước mổ để lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp. Siêu âm nội soi rất hữu ích trong phân biệt giai đoạn cT3 hay cT4.

PET/CT: nếu chỉ chụp PET thì độ chính xác rất thấp do thể mô bệnh học là tấp lan tỏa, ung thư biểu mô tuyến nhầy thường không bắt FDG. PET/CT có độ chính xác 68% trong đánh giá giai đoạn trước mổ.

Nội soi ổ bụng: giúp quan sát các tổn thương di căn phúc mạc nhỏ như đầu đinh ghim không thấy được trên cắt lớp vi tính đặc biệt với bệnh nhân

giai đoạn T3, T4 và hoặc di căn hạch. Trong quá trình nội soi có thể lấy dịch rửa ổ bụng làm khối tế bào xác định xem có di căn phúc mạc.

Chất chỉ điểm khối u: như CEA, CA19-9, CA72-4 không có nhiều giá trị trong chẩn đoán. Chủ yếu được sử dụng để theo dõi trong và sau điều trị, khi tăng cao có thể là dấu hiệu của tái phát và di căn xa.

1.2.3. Chẩn đoán giai đoạn pTNM

Đánh giá giai đoạn theo Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ (AJCC 8, năm 2017), được mô tả chi tiết ở chương 2, mục 2.5.2.1 (trang 46).²⁹

1.3. Đặc điểm mô bệnh học của ung thư dạ dày

Hai phân loại mô học được sử dụng rộng rãi trong UTDD là phân loại của Lauren (1965) và phân loại của Tổ chức y tế thế giới.

1.3.1. Phân loại của Lauren (năm 1965)

Lauren chia UTDD thành típ ruột, típ lan tỏa và típ hỗn hợp theo sự hình thành tuyến. Các típ khác nhau về dịch tế học, cơ chế bệnh sinh.

Típ ruột

Các tế bào u gắn kết chặt chẽ với nhau và có xu hướng sắp xếp thành dạng tuyến hoặc ống. Phát triển từ các tế bào chế nhầy của dạ dày đã bị loạn sản ruột trong quá trình viêm dạ dày mạn tính, xu hướng biệt hóa cao.

Phổ biến nhất trong nhóm dân cư nguy cơ cao, thường liên quan đến chế độ ăn, hút thuốc lá, sử dụng rượu, các tổn thương tiền ung thư, vi khuẩn HP.

Thường gặp sau tuổi 50, ưu thế ở nam với tỷ lệ 2:1.

Típ lan tỏa

Thường không tạo thành tuyến, mà phân tán trong các lớp thành dạ dày thành những đám tế bào hay riêng lẻ từng tế bào. Phát triển từ các tế bào chế nhầy bình thường, không liên quan đến viêm dạ dày mạn tính, xu hướng kém biệt hóa.

Có thể gây ra do nhiễm khuẩn HP, tuy nhiên không trải qua giai đoạn tổn thương tiền ung thư.

Típ lan tủa có khả năng di căn cao và đặc trưng bởi bệnh tiến triển nhanh và tiên lượng xấu. Thường gặp ở tuổi trẻ, ưu thế ở nữ.

Típ hỗn hợp (típ pha): gồm hỗn hợp 2 típ trên.

1.3.2. Phân loại của Tổ chức y tế thế giới

1.3.2.1. Phân loại mô bệnh học của Tổ chức y tế thế giới năm 2010

- Phân loại các típ của ung thư biểu mô dạ dày³⁰

Phân loại ung thư biểu mô dạ dày	Mã ICD
Ung thư biểu mô tuyến	8140/3
Ung thư biểu mô tuyến nhú	8260/3
Ung thư biểu mô tuyến ống	8211/3
Ung thư biểu mô tuyến nhày	8480/3
Ung thư biểu mô kém kết dính (bao gồm ung thư biểu mô tế bào nhẵn và các biến thể khác)	8490/3
Ung thư biểu mô tuyến hỗn hợp	8255/3
Ung thư biểu mô tuyến vảy	8560/3
Ung thư biểu mô với mô đệm giàu lympho (ung thư biểu mô thể tủy)	8512/3
Ung thư biểu mô dạng tế bào gan	8576/3
Ung thư biểu mô tế bào vảy	8070/3
Ung thư biểu mô không biệt hóa	8020/3

- Ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) được chia làm 3 mức độ biệt hóa:

+ Biệt hóa cao: >95% cấu trúc u hình thành tuyến, lòng tuyến rộng dễ nhận biết, phủ bởi các tế bào u thành thực.

+ Biệt hóa vừa: 50-95% cấu trúc u hình thành tuyến, thường các tuyến có một thể nang hoặc dạng sàng với khối lượng mô đệm xen kẽ đa dạng.

+ Kém biệt hóa: gồm có 5-50% cấu trúc tuyến, mất sự dính các tế bào, khuynh hướng tăng sinh lan tỏa thành các cụm nhỏ hoặc các tế bào tách rời, thường kích thích phản ứng xơ mạnh.

1.3.2.2. Phân loại mô bệnh học của Tổ chức y tế thế giới năm 2019: có một số thay đổi so với năm 2010.¹⁴

- Ung thư biểu mô (UTBM) kém kết dính được chia ra 2 nhóm: UTBM tế bào nhẵn và UTBM kém kết dính không phải tế bào nhẵn.
- Mô tả thêm một số thể hiếm gặp: UTBM tuyến thân vị.
- Phân loại phân tử được thảo luận.
- Một số yếu tố tiên lượng và định hướng điều trị: thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (HER2), EBV, bất ổn định vi vệ tinh (MSI), PD-L1.

1.3.3. Phân loại phân tử

Phân loại của hệ thống bản đồ gen ung thư (TCGA)¹²

- UTDD ổn định về gen: chiếm 20%, thường được chẩn đoán ở tuổi trẻ, tít lan tỏa (73%), đột biến CDH1 (37%).
- UTDD không ổn định nhiễm sắc thể: chiếm 50%, thường gặp tít ruột, đột biến gen TP53 (chiếm 70%).
- UTDD thể bất ổn định vi vệ tinh: chiếm 22%.
- UTDD có nhiễm EBV: chiếm 9%, tiên lượng tốt.

Phân loại của nhóm nghiên cứu ung thư Châu Á (ACRG)¹³

- Nhóm chuyển dạng trung biểu mô, ổn định vi vệ tinh (MSS/EMT) chiếm 15,3%; chẩn đoán ở tuổi trẻ, giai đoạn muộn, tít lan tỏa (trên 80%), có tiên lượng xấu nhất.
- Nhóm ổn định vi vệ tinh, không có đột biến TP53: chiếm 35,7%.
- Nhóm ổn định vi vệ tinh có đột biến TP53: chiếm 26,3%; hay bị nhiễm EBV.
- Nhóm bất ổn định vi vệ tinh: chiếm 22,7%.

1.4. Điều trị ung thư dạ dày giai đoạn II, III

1.4.1. Điều trị phẫu thuật UTDD

Phẫu thuật là biện pháp điều trị cơ bản cho UTDD chưa có di căn xa. Nguyên tắc chính trong phẫu thuật triệt căn UTDD là lấy bỏ triệt để khối ung thư. 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.

1.4.1.1. Phẫu thuật cắt dạ dày

Phẫu thuật cắt bán phần dạ dày được chỉ định cho u ở 2/3 dưới dạ dày, lợi ích sống thêm tương tự như cắt dạ dày toàn bộ nhưng ít biến chứng hơn. Phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày được chỉ định cho u ở 1/3 trên dạ dày, u lớn ở đoạn giữa hoặc thể thâm nhiễm.

Hiện nay phẫu thuật nội soi đang được áp dụng rộng rãi và đã được ứng dụng trong UTDD. Tuy thời gian phẫu thuật nội soi kéo dài hơn nhưng ít mất máu trong phẫu thuật, thời gian phục hồi sau phẫu thuật ngắn hơn, trong khi số lượng hạch vét được, tỷ lệ sống thêm, tái phát là tương đương.³¹

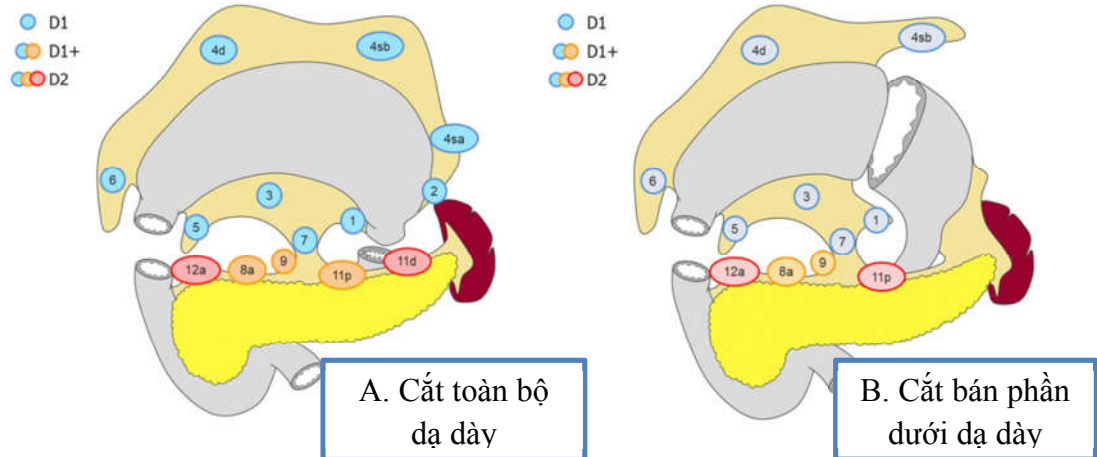
1.4.1.2. Phẫu thuật vét hạch

*Quy định nạo vét hạch theo JCGA:*³²

- Cắt toàn bộ dạ dày (hình 1.1 A)
 - D0: không vét hạch hoặc không vét hết D1.
 - D1: vét hạch nhóm 1, 2, 3, 4sa, 4sb, 4d, 5, 6, 7.
 - D1+: vét hạch D1 và nhóm 8a, 9, 11p.
 - D2: vét hạch D1 và nhóm 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a.
- Cắt bán phần dưới dạ dày (hình 1.1 B)
 - D0: không vét hạch hoặc không vét hết D1.
 - D1: vét hạch nhóm 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7.

D1+: vết hạch D1 và nhóm 8a, 9.

D2: vết hạch D1 và nhóm 8a, 9, 11p, 12a.



Hình 1.1. Các mốc nạo vét hạch theo loại phẫu thuật trong ung thư dạ dày (nguồn JCGA).³²

Các nghiên cứu về phẫu thuật vét hạch

Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để so sánh vét hạch D1 với D2 và D2 với D3. Hartgrink và CS (2004) đã thực hiện nghiên cứu Dutch trên 711 bệnh nhân so sánh vét hạch D1 với D2. Tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật ở nhóm vét hạch D2 là 43% cao hơn nhóm vét hạch D1 là 25%; $p < 0,001$ và tỷ lệ tử vong do phẫu thuật cũng cao hơn (10% so với 4%; $p = 0,004$). Tuy nhiên, tỷ lệ sống thêm không khác biệt giữa 2 nhóm (35% so với 30%; $p = 0,53$). Bệnh nhân giai đoạn N2 (di căn 7-15 hạch), phẫu thuật vét hạch D2 có xu hướng cải thiện thời gian sống thêm hơn so với vét hạch D1 ($p = 0,078$).³³ Tỷ lệ sống 15 năm ở nhóm vét hạch D2 cao hơn so với vét hạch D1 (29% so với 21%; $p = 0,34$), tỷ lệ tái phát tại chỗ và tại vùng thấp hơn, đặc biệt là giảm tỷ lệ tử vong do UTDD (37% so với 48%).³⁴ Nghiên cứu của Degiuli và CS (2014) trên 267 bệnh nhân cho thấy không khác biệt về tỷ lệ biến chứng và tử vong sau mổ, tỷ lệ sống thêm 5 năm giữa vét hạch D1 và D2. Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân giai đoạn pT2-4 và hoặc di căn hạch thì tỷ lệ sống không bệnh

UTDD 5 năm có xu hướng cao hơn ở nhóm phẫu thuật vét hạch D2 (59% so với 38%; $p=0,055$).³⁵

Vét hạch D2 liệu đã đủ hay cần phải vét hạch D3. Sano và CS (2004) đã tiến hành thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng so sánh phẫu thuật vét hạch D2 với D3 cho UTDD giai đoạn T2b, T3, T4 thấy rằng tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật là 0,8% ở cả 2 nhóm nhưng biến chứng do phẫu thuật cao hơn ở nhóm D3 (28,1% so với 20,9%).³⁶ Nghiên cứu của Sasako và CS (2008) cho thấy tỷ lệ sống 5 năm và tỷ lệ sống không tái phát không có khác biệt giữa 2 nhóm. Bệnh nhân chưa có di căn hạch thì vét hạch D3 tốt hơn D2, trong khi đó bệnh nhân có di căn hạch thì phẫu thuật D2 lại tốt hơn, hiện vẫn chưa lý giải được nguyên nhân.³⁷

Mocellin và CS (2015) đã thực hiện phân tích đa trung tâm từ 8 nghiên cứu với 2515 bệnh nhân. 3 nghiên cứu được thực hiện ở các nước châu Á không thấy có sự khác biệt về sống thêm toàn bộ giữa vét hạch D2 và D3 (HR=0,99; 95%CI=0,81-1,21); không có khác biệt về tử vong sau phẫu thuật (RR=1,67; 95%CI=0,41-6,93). 5 nghiên cứu (3 nghiên cứu ở châu Âu và 2 nghiên cứu ở châu Á) cho thấy vét hạch D2 cải thiện sống thêm không bệnh UTDD so với vét hạch D1 mặc dù tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật cao hơn (RR=2,02; 95% CI=1,34-3,04).³⁸

1.4.2. Điều trị hóa chất trong ung thư dạ dày

1.4.2.1. Hóa trị hỗ trợ trong ung thư dạ dày

Hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật triệt căn được chỉ định cho bệnh nhân UTDD giai đoạn II, III với mục đích tiêu diệt những tế bào ung thư vi di căn nhằm giảm nguy cơ tái phát, cải thiện thời gian sống thêm.

Ở châu Á có một số nghiên cứu pha 3 đã chứng minh được hiệu quả của hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật vét hạch D2.

Nghiên cứu của Sasako và CS (2011) đã chứng minh được lợi ích của điều trị bổ trợ S-1 sau phẫu thuật R0, vét hạch D2 cho UTDD giai đoạn II, III. Điều trị bổ trợ S-1 cải thiện sống thêm toàn bộ (STTB) 5 năm so với nhóm phẫu thuật đơn thuần (71,7% so với 61,1%; HR=0,669; 95%CI=0,540-0,828); và sống thêm không bệnh (STKB) 5 năm (65,4% so với 53,1%; HR=0,653; 95%CI=0,537-0,793).⁶

Nghiên cứu của Yoshida và CS (2019) trên bệnh nhân giai đoạn III sau phẫu thuật triệt căn vét hạch D2. Báo cáo bước đầu sau thời gian theo dõi trung vị 12,5 tháng; hóa trị bổ trợ phác đồ docetaxel và S-1 cải thiện STKB 3 năm so với S-1 đơn thuần (66% so với 50%); nguy cơ tái phát giảm 36,8% (HR=0,632; 99,99%CI=0,400-0,998; p<0,001).³⁹ Với thời gian theo dõi dài hơn (trung vị 42,5 tháng); phác đồ docetaxel và S-1 cải thiện STKB 3 năm (67,7% so với 57,4%; HR=0,715; 95%CI=0,587-0,871; p=0,0008); và STTB 3 năm (77,7% so với 71,2%; HR=0,742; 95%CI=0,596-0,925; p=0,0076).⁷

Các nghiên cứu chứng minh hiệu quả của phác đồ XELOX

Hiệu quả của phác đồ XELOX trong điều trị bổ trợ đã được chứng minh qua nghiên cứu CLASSIC trên bệnh nhân UTDD giai đoạn II-IIIB tại Hàn Quốc, Đài Loan và Trung Quốc. Tỷ lệ STKB tại thời điểm 3 năm là 74% (95%CI=69-79%) ở nhóm điều trị hóa chất bổ trợ so với nhóm phẫu thuật đơn thuần là 59% (95%CI=53-64%); nguy cơ tái phát giảm 44% (HR=0,56; 95%CI=0,44-0,72; p<0,0001). 56% bệnh nhân gặp ít nhất một tác dụng không mong muốn độ 3, 4; hay gặp là hạ bạch cầu hạt (22%), hạ tiểu cầu 8%, nôn (7%), chán ăn (5%)...⁹ Với thời gian theo dõi dài hơn, phác đồ XELOX vẫn chứng minh được hiệu quả trong điều trị bổ trợ. Tỷ lệ STKB tại thời điểm 5 năm của nhóm hóa chất bổ trợ là 68% (95%CI=63-73%) cao hơn rõ rệt nhóm phẫu thuật đơn thuần là 53% (95%CI=47-58%), nguy cơ tái phát giảm 42% (HR=0,58; 95%CI=0,47-0,72%). Tỷ lệ STTB tại thời điểm 5 năm của nhóm

hóa chất cũng cao hơn nhóm phẫu thuật đơn thuần (78% so với 69%), nguy cơ tử vong giảm 34% (HR=0,66; 95%CI=0,51-0,85; p=0,0015).⁵

Các tác giả Nhật Bản đánh giá hiệu quả điều trị hỗ trợ phác đồ XELOX trên bệnh nhân UTDD giai đoạn II-III thu được tỷ lệ STKB tại thời điểm 1 năm là 86% và đưa ra khuyến cáo XELOX có thể là một phác đồ được lựa chọn trong điều trị hỗ trợ ở Nhật.⁴⁰

Nghiên cứu tại Peru so sánh hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX (n=67) và hóa xạ đồng thời với 5FU (n=134) trên bệnh nhân UTDD di căn hạch được phẫu thuật vét hạch D2 thấy không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm.⁴¹

Các nghiên cứu so sánh phác đồ XELOX với các phác đồ khác

Khi sử dụng phương pháp ghép cặp theo điểm, các tác giả Tây Ban Nha đã đưa đến kết luận phác đồ 3 thuốc có thêm epirubicin không cải thiện tỷ lệ đáp ứng, sống thêm toàn bộ, sống thêm không tiến triển cũng như lợi ích lâm sàng so với phác đồ 2 thuốc (platinum kết hợp với fluorouracil); trong khi làm tăng độc tính, thời gian nằm viện, nguồn nhân lực chăm sóc bệnh nhân cũng như chi phí điều trị.⁴² Một nghiên cứu khác ở Trung Quốc trên nhóm bệnh nhân UTDD tiến triển tại chỗ, không phẫu thuật được ngay từ đầu thì phác đồ EOX (epirubicin, oxaliplatin, capecitabine) không cải thiện thêm tỷ lệ đáp ứng so với phác đồ XELOX (33% so với 33,8%; p=0,997), tỷ lệ chuyển phẫu thuật triệt căn (56,3% so với 62,3%; p=0,408) cũng như thời gian sống thêm không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ. Trong khi đó phác đồ EOX có nhiều tác dụng không mong muốn hơn như hạ bạch cầu (22,3% so với 10,0%; p=0,014); hạ bạch cầu hạt (23,2% so với 11,5%; p=0,025); mệt mỏi (11,6% so với 3,8%; p=0,041); nôn (10,7% so với 2,3%; p=0,015).⁴³

Phác đồ XELOX không cải thiện tỷ lệ STKB cũng như STTB 3 năm so với phác đồ S-1. Tuy nhiên, ở giai đoạn IIIC thì phác đồ XELOX có xu

hướng cải thiện sống thêm toàn bộ 3 năm so với S-1 (55,2% so với 39,0%; HR=0,5; 95%CI=0,23-1,10; p=0,075).⁴⁴ Tương tự, nghiên cứu ở Hàn quốc, phác đồ XELOX không cải thiện STKB 3 năm so với S-1 ở giai đoạn IIA, IIB và IIIA. Trong khi đó, ở giai đoạn IIIB và IIIC thì phác đồ XELOX cải thiện rõ rệt STKB 3 năm so với phác đồ S-1 (lần lượt là 68,6% so với 65,8%; p=0,019 và 66,7% so với 48,4%; p=0,002).⁴⁵ Phác đồ XELOX không những có hiệu quả vượt trội hơn về STKB và STTB 5 năm ở nhóm giai đoạn IIIC mà còn chứng minh được hiệu quả vượt trội trên nhóm bệnh nhân giai đoạn N3 và tỷ lệ di căn hạch trên 0,25.⁴⁶ Tuy vậy, nghiên cứu của Lee và CS (2020) không thấy có sự khác biệt về sống thêm không bệnh 5 năm giữa nhóm hóa trị với phác đồ XELOX và nhóm hóa trị S-1 bất kể giai đoạn II hay III.⁴⁷

Capecitabine và S-1 đều là thuốc 5FU dạng uống, vậy hiệu quả sẽ như thế nào khi cùng kết hợp với oxaliplatin. Một phân tích hồi cứu ở Trung Quốc cho thấy XELOX và SOX (S-1 và oxaliplatin) có tỷ lệ STKB và STTB 3 năm tương đương nhau (lần lượt là 67,6% so với 75,2%; p=0,359 và 83,3% so với 81,2%; p=0,77). Tuy nhiên, hội chứng bàn tay chân ít gặp hơn ở nhóm SOX.⁴⁸ Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự.⁴⁹ Tuy nhiên, hiệu quả còn phụ thuộc vào enzym chuyển hóa 5FU. XELOX có hiệu quả tốt hơn ở nhóm có thymidine phosphorylase dương tính trong khi đó SOX có hiệu quả tốt hơn ở nhóm có dihydropyrimidine dehydrogenase dương tính.⁵⁰ Phác đồ SOX có hiệu quả tốt hơn trên tıp lan tỏa so với XELOX.⁵¹

Khi so sánh 5FU dạng truyền tĩnh mạch với dạng uống (phác đồ FOLFOX so với XELOX) cho thấy không có sự khác biệt về sống thêm toàn bộ giữa 2 phác đồ ở bệnh nhân giai đoạn I, II (p lần lượt là 0,161 và 0,055). Tuy nhiên, ở giai đoạn III, phác đồ XELOX cải thiện rõ rệt tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm so với phác đồ FOLFOX (52,17% so với 34,94%; p=0,002).⁵²

1.4.2.2. Hóa trị trước và sau phẫu thuật

Nghiên cứu của Cunningham và CS (2006) cho thấy hóa trị trước - sau phẫu thuật phác đồ epirubicin, cisplatin và 5FU (ECF) cải thiện rõ rệt tỷ lệ STKB ($p < 0,001$) và tỷ lệ STTB 5 năm (36% so với 23%; $p = 0,009$) so với phẫu thuật đơn thuần.⁵³

Nghiên cứu của Ychou và CS (2011) trên 224 bệnh nhân trong đó 75% UTBMT ở 1/3 dưới thực quản và UT đoạn nối dạ dày thực quản, 25% UTDD. Nhóm hóa trị trước - sau phẫu thuật phác đồ cisplatin và 5FU có tỷ lệ phẫu thuật triệt căn cao hơn, cải thiện rõ rệt tỷ lệ STKB 5 năm (34% so với 19%), giảm nguy cơ tái phát 35% ($HR = 0,65$; $95\%CI = 0,48-0,89$; $p = 0,003$) cũng như tỷ lệ STTB 5 năm (38% so với 24%), giảm nguy cơ tử vong 31% ($HR = 0,69$; $95\%CI = 0,5-0,95$; $p = 0,02$) so với phẫu thuật đơn thuần.⁵⁴

Tuy nhiên, hai nghiên cứu trên không đánh giá vai trò của hóa trị trước, sau phẫu thuật ở bệnh nhân vét hạch D2. Nghiên cứu của Cunningham và CS (2006), tỷ lệ bệnh nhân vét hạch D2 ở nhóm phẫu thuật và hóa chất là 28%, ở nhóm phẫu thuật đơn thuần là 30%.⁵³

Phân tích đa trung tâm của Xiong và CS (2014) cho thấy hóa trị trước phẫu thuật cải thiện rõ rệt STTB ($OR = 1,32$; $95\%CI = 1,07-1,64$) và STKB ($OR = 1,85$; $95\%CI = 1,39-2,46$) so với phẫu thuật đơn thuần. Hơn nữa, nhóm hóa trị trước phẫu thuật cải thiện tỷ lệ phẫu thuật triệt căn ($OR = 1,38$; $95\%CI = 1,08-1,78$) và không làm tăng biến chứng, tử vong do phẫu thuật cũng như không làm tăng tác dụng không mong muốn độ 3, 4.⁵⁵

Nghiên cứu của Al-Batran và CS (2019) chứng minh hóa trị trước - sau phẫu thuật vét hạch D2 phác đồ FLOT cải thiện trung vị thời gian STTB (50 tháng so với 35 tháng); tỷ lệ STTB 3 năm (57% so với 48%) so với phác đồ ECF hoặc epirubicin, cisplatin, capecitabine (ECX); nguy cơ tử vong giảm 33% ($HR = 0,77$; $95\%CI = 0,63-0,94$). Tỷ lệ biến chứng tương tự ở cả 2 nhóm.⁴

Ở châu Á có 2 nghiên cứu pha 3 chứng minh được hiệu quả của hóa trị trước - sau phẫu thuật cải thiện sống thêm không bệnh. Nghiên cứu của Kang và CS (2019) thực hiện tại Hàn Quốc trên 530 bệnh nhân UTDD tiến triển tại chỗ, nhóm hóa trị trước phẫu thuật phác đồ docetaxel, oxaliplatin, S-1 (DOS), phẫu thuật vét hạch D2 và hóa trị sau phẫu thuật với S-1 cải thiện rõ rệt STKB 3 năm so với nhóm hóa trị hỗ trợ S-1 sau phẫu thuật vét hạch D2 (66,3 so với 60,2%; $p=0,023$; $HR=0,7$; $95\%CI=0,52-0,95$).⁵⁶ Nghiên cứu của Ji và CS (2019), trên bệnh nhân UTDD giai đoạn cT4aN(+)M0 và cT4bNxM0, cho thấy hóa trị trước - sau phẫu thuật phác đồ SOX cải thiện STKB 3 năm so với hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX (62,0% so với 54,8%; $HR=0,79$; $95\%CI=0,62-0,99$); $p=0,045$).⁵⁷

1.4.3. Điều trị tia xạ trong ung thư dạ dày

1.4.3.1. Hóa xạ trị trước phẫu thuật

Hiện chưa có thử nghiệm lâm sàng chứng minh được lợi ích của hóa xạ trị tiền phẫu đối với UTDD không phải vùng tâm vị. Ikoma và CS (2017) phân tích hồi cứu trên 346 bệnh nhân ở trung tâm Anderson, 44% được điều trị hóa xạ trị trước phẫu thuật cho thấy bệnh nhân dung nạp tốt.⁵⁸

Nghiên cứu pha 3 của Leong và CS (2017) so sánh hóa trị trước - sau phẫu thuật phác đồ ECF/ECC với 2 chu kỳ hóa chất phác đồ ECF/ECC, hóa xạ trị với 5FU hoặc capecitabine sau đó phẫu thuật và hóa chất 3 chu kỳ ECF/ECC. Kết quả bước đầu cho thấy tác dụng không mong muốn của 2 phác đồ tương đương nhau.⁵⁹

1.4.3.2. Hóa xạ trị sau phẫu thuật

Nghiên cứu của Macdonald và CS (2001) so sánh hóa xạ trị hỗ trợ với 5FU và leucovorin so với phẫu thuật đơn thuần trên 556 bệnh nhân UTDD hoặc UT đoạn nối dạ dày - thực quản giai đoạn IB-IV, M0. Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu ở giai đoạn T3-4 (69%) và di căn hạch (85%). Hóa xạ

trị sau phẫu thuật cải thiện rõ rệt thời gian STTB trung bình (36 tháng so với 27 tháng ($p=0,005$)). Tỷ lệ sống 3 năm và tỷ lệ không tái phát ở nhóm hóa xạ trị cao hơn ở nhóm phẫu thuật đơn thuần (50% so với 41% và 48% so với 31%). Ngoài ra, hóa xạ trị còn làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ (29% so với 19%).⁶⁰ Tỷ lệ sống 5 năm cũng cải thiện rõ rệt (43% so với 28%), giảm nguy cơ tái phát tại chỗ (2% so với 8%) và tại vùng (22% so với 39%). Tuy nhiên, tỷ lệ di căn xa ở 2 nhóm tương đương nhau (16% ở nhóm hóa xạ trị và 18% ở nhóm chứng).⁶¹ Mặc dù vậy, phác đồ hóa chất sử dụng trong nghiên cứu này làm tăng tỷ lệ tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu và đường tiêu hóa độ 3, 4 là 54% và 33%. Trong số 281 bệnh nhân được điều trị hóa xạ đồng thời chỉ có 64% hoàn thành được quá trình điều trị, 17% phải ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn, 1% (3 bệnh nhân) tử vong do tác dụng không mong muốn (xơ phổi, biến cố tim mạch, ức chế tủy).⁶⁰

Nghiên cứu của Fuchs và CS (2017) trên 546 bệnh nhân được hóa trị ECF trước và sau hóa xạ trị đồng thời với 5FU so với phác đồ sử dụng trong nghiên cứu của Macdonald và CS (2001). Tỷ lệ tiêu chảy, viêm niêm mạc miệng và hạ bạch cầu độ 4 thấp hơn ở nhóm điều trị ECF, tuy nhiên không có sự khác biệt về sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh 5 năm.⁶²

1.4.4. So sánh giữa hóa trị và hóa xạ trị bổ trợ

Một số nghiên cứu đã được tiến hành để so sánh hóa xạ trị so với hóa trị nhưng kết quả rất khác nhau đặc biệt trên nhóm bệnh nhân châu Á, sau phẫu thuật vét hạch D2.

Nghiên cứu của Yu và CS (2012) trên 68 bệnh nhân giai đoạn T3/4 và hoặc di căn hạch, được phẫu thuật vét hạch D1 hoặc D2. Tỷ lệ STKB 3 năm ở nhóm hóa xạ trị cao hơn rõ rệt (55,8% so với 29,4%) và tỷ lệ STTB 3 năm cũng cao hơn (67,7% so với 44,1%). Trong khi đó tác dụng không mong muốn tương đương giữa 2 nhóm.⁶³

Phân tích đa trung tâm của Dai và CS (2015) từ 6 nghiên cứu so sánh trực tiếp hóa xạ trị với hóa trị hỗ trợ. Hóa xạ trị cải thiện rõ rệt sống thêm không bệnh 5 năm (OR=1,56; 95%CI=1,09-2,24), giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ (OR=0,46; 95%CI=0,32-0,67); có xu hướng cải thiện STTB nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (OR=1,32; 95%CI=0,92-1,99).⁶⁴

Nghiên cứu CRITICS (2018) trên 788 bệnh nhân giai đoạn IB-IV được hóa trị 3 chu kỳ ECX/EOX sau đó phẫu thuật vét hạch D1+ và chia 2 nhóm: hóa trị hỗ trợ 3 chu kỳ ECX/EOX hoặc hóa xạ trị với capecitabine và cisplatin (XP). Tỷ lệ STTB 5 năm không có khác biệt giữa 2 nhóm (42% ở nhóm hóa trị và 40% ở nhóm hóa xạ trị; tỷ lệ tái phát tại chỗ tương đương nhau (15% so với 11%).⁶⁵

Nghiên cứu của Park và CS (nghiên cứu ARTIST năm 2015), hóa xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật vét hạch D2 với phác đồ XP không làm giảm nguy cơ tái phát (HR=0,74; 95%CI=0,52-1,05; p=0,0922) và nguy cơ tử vong (HR=1,13; 95%CI=0,775-1,647; p=0,5272) so với hóa trị hỗ trợ phác đồ XP.² Tuy nhiên, trên nhóm bệnh nhân có di căn hạch, hóa xạ trị cải thiện sống thêm rõ rệt. Chính vì vậy, các tác giả đã tiến hành nghiên cứu ARTIST-2 trên 900 bệnh nhân giai đoạn II-III, có di căn hạch sử dụng hóa trị S-1 hoặc SOX hoặc hóa xạ trị với SOX. Kết quả bước đầu công bố năm 2021 cho thấy hóa trị với SOX và hóa xạ trị với SOX cải thiện STKB so với S-1 đơn thuần. Tuy nhiên, tỷ lệ STKB 3 năm của hóa xạ trị phác đồ SOX so với hóa trị SOX không có sự khác biệt (73% so với 74%; HR=0,971).³

1.4.5. Vai trò của điều trị đích

Hiện có 2 nhóm thuốc điều trị đích đã được chứng minh hiệu quả trong điều trị UTDD giai đoạn di căn là thuốc kháng tăng sinh mạch (bevacizumab, ramucirumab) và thuốc kháng HER2 (trastuzumab). Tuy nhiên, vai trò của chúng trong điều trị hỗ trợ vẫn đang được nghiên cứu.

Nghiên cứu của Cunningham và CS (2017), hóa chất trước - sau phẫu thuật phác đồ ECX và bevacizumab không cải thiện STTB 3 năm so với hóa chất phác đồ ECX (48,1% so với 50,3%; HR=1,08; 95%CI=0,91-1,29; p=0,36) trong khi đó tỷ lệ biến chứng chậm liền vết thương cao hơn (12% so với 7%).⁶⁶

Hofheinz và CS (2017) tiến hành nghiên cứu pha 2 PETRARCA, so sánh trastuzumab kết hợp pertuzumab và hóa chất trước - sau phẫu thuật phác đồ FLOT với phác đồ FLOT ở bệnh nhân UTBMT dạ dày-thực quản có HER2 dương tính. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học cải thiện rõ rệt (35% so với 12%; p=0,02), tỷ lệ hạch âm tính sau phẫu thuật cũng tăng lên (68% so với 39%). Tuy nhiên, tỷ lệ tác dụng không mong muốn độ 3, 4 cao hơn đặc biệt là tiêu chảy (41% so với 5%) và hạ bạch cầu (23% so với 13%) nên nghiên cứu này không được thực hiện pha 3.⁶⁷

Nghiên cứu của Rivera và CS (2021) đánh giá hiệu quả của trastuzumab kết hợp với hóa chất phác đồ XELOX trong điều trị trước - sau phẫu thuật. Tỷ lệ phẫu thuật R0 là 90%; tỷ lệ STKB 18 tháng là 71%; trung vị sống thêm toàn bộ là 79,9 tháng; tỷ lệ STTB 5 năm là 58%. Tuy vậy, vẫn cần có thử nghiệm lâm sàng pha 3 để chứng minh hiệu quả thực sự của phác đồ.⁸

1.4.6. Các hướng nghiên cứu về điều trị bổ trợ đang được tiến hành trên thế giới

Nghiên cứu về hóa trị: các phác đồ hóa chất mới như SOX, DOS (docetaxel, oxaliplatin, S-1).

Nghiên cứu về hóa xạ trị: hóa xạ trị với các phác đồ hóa chất khác nhau như XELOX, SOX, paclitaxel và carboplatin.

Nghiên cứu về điều trị đích: kết hợp thuốc kháng VEGFR2 (ramucirumab) với hóa chất trước và sau phẫu thuật phác đồ FLOT, thuốc

kháng HER2 (trastuzumab có hoặc không kết hợp pertuzumab) với hóa chất trước và sau phẫu thuật phúc đồ XP/FP hoặc phúc đồ XELOX.

Nghiên cứu về điều trị miễn dịch: điều trị trước và sau phẫu thuật kết hợp thuốc miễn dịch (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, ipilimumab) và hóa chất phúc đồ XP/FP hoặc FLOT; hóa chất bổ trợ phúc đồ S-1/CAPOX có hoặc không kết hợp với nivolumab cho bệnh nhân giai đoạn III.

1.5. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn phẫu thuật được

1.5.1. Một số đặc điểm lâm sàng

Tuổi

Bệnh nhân trẻ tuổi thường có các yếu tố tiên lượng xấu như tít mô bệnh học là UTBMT kém biệt hóa, UTBM tế bào nhẵn theo WHO hoặc tít lan tỏa theo Lauren, kích thước u lớn, giai đoạn muộn hơn nên bệnh thường tiến triển xấu hơn bệnh nhân cao tuổi.⁶⁸ Biến đổi về gen cũng khác nhau theo từng nhóm tuổi. Bệnh nhân trẻ tuổi thường ít bộc lộ HER2, MMRP, p53.^{68,69}

Tuy nhiên, bệnh nhân cao tuổi thường có thể trạng yếu, nhiều bệnh lý kết hợp, nên tử vong, biến chứng sau phẫu thuật cao hơn nhóm bệnh nhân trẻ tuổi. Bên cạnh đó, bệnh nhân cao tuổi không chịu được hết liệu trình điều trị bổ trợ cũng như các phương pháp điều trị khi tái phát. Nghiên cứu của Fuse và CS (2017), tỷ lệ hoàn thành hết 8 chu kỳ hóa chất bổ trợ phúc đồ XELOX ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên là 66% thấp hơn nhóm bệnh nhân dưới 65 tuổi là 82%.⁴⁰ Ngoài ra, tỷ lệ tử vong không phải do UT ở bệnh nhân trên 65 tuổi cao hơn bệnh nhân dưới 65 tuổi (36,2% so với 12,3%; $p < 0,001$).⁶⁸ Vì vậy, tỷ lệ sống thêm ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi cao hơn rõ rệt so với bệnh nhân cao tuổi. Thống kê tại Nhật Bản, tỷ lệ STTB 5 năm giảm dần khi tuổi của bệnh nhân tăng dần. Tỷ lệ STTB 5 năm ở bệnh nhân < 40 tuổi là 80,0%; 40-59 tuổi là 80,1%; 60-79 tuổi là 70,0%; từ 80 tuổi trở lên là 50,2% ($p < 0,001$).⁷⁰ Trên

nhóm bệnh nhân có di căn hạch thì bệnh nhân trên 60 tuổi có tỷ lệ sống thêm không tái phát 5 năm và sống thêm toàn bộ 5 năm thấp hơn rõ rệt nhóm dưới 60 tuổi trong cả phân tích đơn biến và đa biến.^{71,72}

Giới

Do ảnh hưởng của hormon sinh dục nữ estrogen nên típ mô bệnh học khác nhau giữa nam và nữ. Nữ thường gặp UTBMT kém biệt hóa và típ lan tỏa, nam thường gặp típ ruột. Tỷ lệ típ ruột ở nữ tăng dần theo thời gian mãn kinh và tương đương với nam giới sau khi mãn kinh 10 năm.⁷³ Vì vậy, bệnh nhân nữ có tỷ lệ STTB 5 năm cao hơn bệnh nhân nam.⁷⁰ Tuy nhiên, cũng có những nghiên cứu không thấy sự khác biệt này như nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017), Dương Hoàng Hào và CS (2016).^{74,75}

Vị trí u

Cơ chế bệnh sinh cũng như đặc điểm sinh học của u khác nhau giữa các vị trí u. U ở vùng tâm vị thường liên quan đến tình trạng béo phì, trào ngược dạ dày thực quản, u vùng hang môn vị thường liên quan đến vi khuẩn HP.

U ở đầu gần dạ dày có giai đoạn T muộn hơn, tỷ lệ di căn hạch cao hơn. Tuy nhiên, chỉ giai đoạn I mới có tiên lượng xấu, còn đối với giai đoạn IV thì u ở vị trí đầu gần lại là yếu tố tiên lượng tốt khi phân tích đơn biến.⁷⁶ Tỷ lệ sống 5 năm thấp nhất ở nhóm bệnh nhân có u thâm nhiễm toàn bộ dạ dày (22,3%); tỷ lệ sống 5 năm ở bệnh nhân có u 1/3 trên, giữa, dưới lần lượt là 65,4%; 79,2% và 70,9%.⁷⁰ Trên nhóm có di căn hạch thì vị trí u vẫn là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm toàn bộ.⁷²

Kích thước u

U có kích thước lớn thường gặp ở nam giới, trên 60 tuổi, hình ảnh đại thể Borrmann típ III và IV, mô bệnh học là UTBMT kém biệt hóa, tỷ lệ xâm nhập mạch và thần kinh cao. Do vậy, khi kích thước u tăng lên thì tỷ lệ STTB 5 năm cũng giảm dần.⁷⁷ Nghiên cứu của Lee và CS (2020) cũng cho kết quả

trương tự, u trên 5cm là yếu tố tiên lượng xấu của STKB trong phân tích đơn biến ($p < 0,001$).⁴⁷ Tuy nhiên, trên cùng nhóm bệnh nhân giai đoạn III, được điều trị bổ trợ phác đồ XELOX hoặc S-1 thì kích thước u không ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ ($p = 0,073$).⁴⁴

1.5.2. Giai đoạn bệnh

Mức độ xâm lấn thành dạ dày (giai đoạn pT)

U xâm lấn càng sâu vào các lớp của thành dạ dày thì tiên lượng bệnh càng xấu. Tỷ lệ STTB 5 năm giảm dần từ 92,7% ở giai đoạn pT1a xuống 88,4% ở pT1b; 80,0% ở pT2; 60,6% ở pT3; 33,0% ở pT4a và 24,0% ở pT4b.⁷⁰ Trên những bệnh nhân có di căn hạch thì tỷ lệ sống 5 năm cũng giảm dần khi giai đoạn T tăng lên, lần lượt là 64,2%; 55,7%; 36,4% và 22,6% tương ứng với T1, T2, T3, T4 ($p < 0,001$) và giai đoạn T là yếu tố tiên lượng độc lập.⁷¹

Số hạch khảo sát sau phẫu thuật

Đánh giá giai đoạn di căn hạch là một phần quan trọng trong đánh giá giai đoạn pTNM. Số hạch khảo sát càng nhiều thì khả năng xác định được có di căn hạch càng chính xác. Khảo sát không đủ số hạch theo khuyến cáo (hiện nay theo AJCC 8 là 16 hạch) có thể bỏ qua các trường hợp đã có di căn hạch, hạ thấp giai đoạn của bệnh nhân dẫn đến điều trị không phù hợp. Có nhiều yếu tố hạn chế số hạch khảo sát: tuổi cao, u ở 1/3 dưới, kích thước u nhỏ, giai đoạn sớm, u biệt hóa cao và vừa, phẫu thuật cắt bán phần dạ dày, xâm nhập thần kinh, đáp ứng miễn dịch của cơ thể bệnh nhân cũng như phương pháp phẫu tích hạch.^{78,79}

Số hạch khảo sát không đủ làm giảm thời gian STTB của bệnh nhân. Nghiên cứu của Datta và CS (2014), trung vị thời gian STTB của nhóm khảo sát < 15 hạch (theo khuyến cáo của AJCC 6) là 33,3 tháng ngắn hơn so với nhóm khảo sát ≥ 15 hạch là 42,0 tháng ($p < 0,001$).⁷⁸ Tỷ lệ STTB 5 năm của

UTDD tăng dần theo số hạch được khảo sát. Tỷ lệ này là 20,3% ở nhóm khảo sát ≤ 6 hạch; tăng lên 29,0% ở nhóm khảo sát 7-14 hạch và 32,6% ở nhóm khảo sát ≥ 15 hạch ($p < 0,001$ trong cả phân tích đơn biến và đa biến).⁷²

Giai đoạn di căn hạch (pN)

Bệnh nhân có số hạch di căn càng nhiều thì tỷ lệ STTB 5 năm càng giảm. Tỷ lệ STTB 5 năm ở giai đoạn pN0, pN1, pN2, pN3a, pN3b lần lượt là 73,4%; 63,6%; 52,9%; 30,6% và 22,3% (với $p < 0,001$ khi phân tích đơn biến và đa biến).⁷⁷ Bệnh nhân trong cùng giai đoạn III, giai đoạn di căn hạch vẫn là yếu tố tiên lượng độc lập ($HR=0,205$; $95\%CI=0,089-0,473$; $p < 0,001$).⁴⁴ Trên nhóm bệnh nhân đã có di căn hạch, số hạch di căn tăng lên thì tỷ lệ STTB 5 năm giảm dần, lần lượt là 42,9%; 32,2%; 19,7% và 9,2% tương ứng giai đoạn N1, N2, N3a và N3b.⁷²

Tỷ lệ di căn hạch (số hạch di căn trên tổng số hạch khảo sát)

Bên cạnh số hạch di căn thì số hạch chưa di căn cũng là một yếu tố tiên lượng độc lập. Nghiên cứu của Shi và CS (2016) trên bệnh nhân UTDD di căn hạch nhưng chưa di căn xa, tỷ lệ STTB 5 năm tăng lên theo số hạch chưa di căn, lần lượt là 16,4%; 29,0% và 46,1% tương ứng với số hạch chưa di căn từ 0-2; 3-8 và ≥ 9 hạch ($p < 0,001$ trong cả phân tích đơn biến và đa biến). Phân tích trong cùng một giai đoạn N, bệnh nhân có số hạch chưa di căn càng nhiều thì tiên lượng càng tốt ($p < 0,001$).⁷¹

Khi số hạch khảo sát không đủ theo khuyến cáo, một số tác giả đã đưa ra chỉ số tỷ lệ di căn hạch ($TLDCCH = \text{số hạch di căn} / \text{tổng số hạch khảo sát}$) giúp đánh giá tiên lượng bệnh nhân chính xác hơn. Có mối liên quan chặt giữa số hạch di căn với tổng số hạch khảo sát ($r=0,372$; $p < 0,001$), và với TLDCCH ($r=0,817$; $p < 0,001$) nhưng không thấy có mối liên quan giữa TLDCCH với số hạch khảo sát ($r=-0,087$; $p=0,099$).⁸⁰

Tỷ lệ di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập, dự báo tái phát, tử vong ở bệnh nhân có di căn hạch, kết hợp giữa TLDCH và giai đoạn pN cho phép phân nhóm tiên lượng chính xác hơn.⁸¹ Tỷ lệ STTB 5 năm giảm dần từ 54,1% xuống 53,1%; 49,1% và 19,8% tương ứng với TLDCH 0; 0-0,1; 0,1-0,25 và >0,25.⁸² Khi phân chia TLDCH: 0, 0-0,13 (2/15); 0,13-0,4 (6/15) và >0,4 tương ứng với giai đoạn di căn hạch N0, N1, N2, N3 thì trung vị thời gian sống thêm toàn bộ giảm dần khi TLDCH tăng lên lần lượt là 75%; 62,5%; 51,4% và 31,6% ($p < 0,001$).⁸³ Bên cạnh đó, TLDCH giúp lựa chọn phác đồ điều trị, hóa xạ trị hỗ trợ có hiệu quả hơn hóa trị ở nhóm có TLDCH >0,25.⁸² Tuy nhiên, ngưỡng phân chia TLDCH chưa thống nhất, có nghiên cứu lấy mốc 0,25,⁸⁴ hoặc phân chia tương ứng với giai đoạn di căn hạch.⁸³

Giai đoạn pTNM

Giai đoạn càng muộn thì tỷ lệ STTB 5 năm càng giảm, giai đoạn IA là 91,5%; IB là 83,3%; II là 68,9%; IIIA là 49,6%; IIIB là 32,3%.⁷⁰

1.5.3. Đặc điểm mô bệnh học

1.5.3.1. Phân nhóm mô bệnh học

Phân loại mô bệnh học theo Tổ chức y tế thế giới (năm 2010)

UTBMT biệt hóa cao và vừa thường liên quan đến các đặc điểm lâm sàng như nam giới, tuổi cao, giai đoạn sớm, vì vậy thường có tiên lượng tốt hơn UTBMT kém biệt hóa.⁸⁵ Nghiên cứu tại Nhật thấy rằng nhóm UTBMT biệt hóa có tỷ lệ STTB 5 năm là 75,5% cao hơn nhóm UTBMT kém biệt hóa, UTBM tế bào nhẵn và tuyến nhầy là 66,5%; các nhóm khác là 46,8% ($p < 0,001$).⁷⁰ Mức độ biệt hóa là yếu tố tiên lượng độc lập của STTB.^{71,72} Tuy nhiên, nghiên cứu của Zhao và CS (2015), ảnh hưởng của típ mô bệnh học đến sống thêm chỉ thấy trong phân tích đơn biến ($p < 0,001$).⁷⁷ Ảnh hưởng của típ mô bệnh học đến sống thêm còn bị chi phối bởi giai đoạn bệnh. Nghiên

cứu của Feng và CS (2018), sự khác biệt về STTB giữa các típ mô bệnh học chỉ thấy trong giai đoạn III.⁸⁵

UTBM tế bào nhẵn thường gặp ở bệnh nhân nữ, trẻ tuổi.⁸⁶ Tiên lượng UTBM tế bào nhẵn còn nhiều tranh cãi, và khác nhau tùy theo giai đoạn. Nghiên cứu của Chon và CS (2017), UTBM tế bào nhẵn tiên lượng tốt ở giai đoạn sớm nhưng lại tiên lượng xấu ở giai đoạn tiến triển.⁸⁶ Trước đây, UTBM tế bào nhẵn thường được xem là kháng với hóa chất nhưng những nghiên cứu gần đây thấy rằng típ này có thể đáp ứng với một số loại hóa chất nhất định. Nghiên cứu của Chen và CS (2014) trên 991 bệnh nhân UTBM tế bào nhẵn thấy rằng nhóm điều trị bổ trợ phác đồ có taxan mang lại lợi ích sống thêm không tiến triển (50,1 tháng so với 29,9 tháng ($p=0,046$)), giảm nguy cơ tái phát 46% ($HR=0,54$; $95\%CI=0,355-0,874$; $p=0,012$) và cải thiện STTB, giảm nguy cơ tử vong ($HR=0,452$; $95\%CI=0,259-0,79$; $p=0,005$) so với phác đồ có oxaliplatin.⁸⁷ Bên cạnh đó, lựa chọn hóa trị hay hóa xạ trị bổ trợ cho UTBM tế bào nhẵn còn đang tiếp tục tranh cãi. Nghiên cứu của Li và CS (2020), lợi ích nghiêng về nhóm hóa xạ trị so với hóa trị bổ trợ ở giai đoạn II-III.⁸⁸ Tuy vậy, nghiên cứu của Zhu và CS (2020) ở bệnh nhân giai đoạn II-III và giai đoạn IB nguy cơ cao, hóa trị bổ trợ cải thiện tỷ lệ STTB 3 năm (70,5% so với 58,6%; $HR=0,633$; $p=0,017$).⁸⁹

UTBM tuyến nhầy thường gặp ở nữ giới, trẻ tuổi, giai đoạn muộn hơn, ít bộc lộ quá mức HER2.⁹⁰ Tỷ lệ STTB 5 năm của UTBM tuyến nhầy không khác biệt so với nhóm UTBM không phải tuyến nhầy bất kể giai đoạn T.⁹⁰ Nghiên cứu của Ahn và CS (2020) cho thấy UTBM tuyến nhầy có tiên lượng xấu hơn các típ khác, tuy nhiên khi phân tích trong cùng một giai đoạn thì không có khác biệt.⁹¹

Phân loại mô bệnh học của Lauren (năm 1965)

Típ ruột hay gặp ở nam giới, tuổi cao, UTBMT biệt hóa cao hoặc vừa, u ở vùng hang môn vị, ít xâm lấn thành dạ dày, ít xâm nhập mạch.⁹² Típ ruột thường liên quan đến bất ổn định vi vệ tinh, đột biến p53 và bộc lộ quá mức HER2.^{10,11} Vị trí tái phát sau phẫu thuật khác nhau giữa các típ mô bệnh học như típ ruột chủ yếu di căn xa (54%) trong khi đó típ lan tỏa chủ yếu tái phát di căn phúc mạc (37%).⁹³ Típ ruột có tỷ lệ STTB cao hơn típ lan tỏa, típ hỗn hợp ($p < 0,001$); típ mô bệnh học theo Lauren là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm toàn bộ (HR=1,132; 95%CI=1,044-1,227).⁹² Tuy nhiên, ở bệnh nhân UTDD giai đoạn II, III hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX hoặc S-1 thì típ mô bệnh học theo Lauren không ảnh hưởng đến sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ.^{46 47}

Bên cạnh đó, phân loại mô bệnh học theo Lauren còn giúp định hướng lựa chọn phác đồ điều trị. Hóa trị trước - sau phẫu thuật chỉ mang lại lợi ích ở típ ruột.⁹⁴ Hóa xạ trị hỗ trợ phác đồ XP sau phẫu thuật vét hạch D2 có lợi ích hơn hóa trị phác đồ XP ở típ ruột.² Phân loại mô bệnh học theo Lauren còn giúp lựa chọn phác đồ hóa chất có oxaliplatin hay taxan cho từng nhóm bệnh nhân.^{95,96}

1.5.3.2. Tình trạng xâm nhập mạch, thân kinh

Xâm nhập mạch

Xâm nhập mạch được xác định khi có sự hiện diện của tế bào ung thư trong mạch máu và hoặc mạch bạch huyết. Đây là yếu tố chỉ điểm cho nguy cơ di căn hạch và di căn xa, một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng đối với bệnh nhân chưa có di căn hạch và không khảo sát đủ số hạch cần thiết.⁹⁷ Xâm nhập mạch là yếu tố tiên lượng xấu, làm giảm thời gian sống thêm của bệnh nhân.⁹⁸ Nghiên cứu của Hwang và CS (2017), xâm nhập mạch là yếu tố tiên lượng độc lập của STKB (HR=1,581; 95%CI=1,089-2,296; $p=0,016$).⁹⁹

Trong nghiên cứu của Lee và CS (2020), xâm nhập mạch làm giảm STKB trong phân tích đơn biến nhưng không có khác biệt khi phân tích đa biến.⁴⁷ Tuy nhiên, cũng có nghiên cứu cho thấy xâm nhập mạch không ảnh hưởng đến STKB và STTB (p lần lượt là 0,117 và 0,114).^{46,52}

Xâm nhập thần kinh

Xâm nhập thần kinh là quá trình tế bào ung thư xâm nhập vào sợi thần kinh, là yếu tố tiên lượng xấu đối với STKB và STTB.¹⁰⁰ Trong nghiên cứu của Shin và CS (2019), xâm nhập thần kinh làm giảm tỷ lệ STKB chỉ trong phân tích đơn biến (p=0,02); và là yếu tố tiên lượng độc lập của STTB (HR=2,39; 95%CI=1,18-4,82; p=0,015).⁴⁶ Tuy nhiên, cũng có nghiên cứu không thấy thấy ảnh hưởng của xâm nhập thần kinh đến STKB và STTB.^{44,99}

1.5.4. Tình trạng bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch

1.5.4.1. Bộc lộ thụ thể yếu tố phát triển biểu bì HER2

Thụ thể HER2 được mã hóa bởi gen HER2, một tiền gen sinh ung thư nằm trên nhiễm sắc thể 17q21. Thụ thể HER2 là một glycoprotein xuyên màng có trọng lượng 185 kD gồm 1255 acid amin, cũng được viết là p185^{HER}.

Tỷ lệ bộc lộ quá mức HER2 dao động giữa các nghiên cứu từ 4-53%.¹⁰¹ Nghiên cứu của Kim và CS (2019), tỷ lệ bộc lộ quá mức HER2 là 21,2%. Tỷ lệ bộc lộ HER2 cao hơn ở UT đoạn nối dạ dày thực quản và tụy ruột.¹¹

Vai trò của HER2 trong tiên lượng bệnh UTDD còn nhiều tranh cãi. Trong một phân tích gộp từ 35 nghiên cứu đề cập đến vai trò của bộc lộ HER2 trong tiên lượng: 20 nghiên cứu (chiếm 57%) không thấy có sự khác biệt về thời gian STTB, 2 nghiên cứu (6%) thấy rằng thời gian STTB ở nhóm bộc lộ quá mức HER2 dài hơn, 13 nghiên cứu (37%) có thời gian STTB ở nhóm bộc lộ quá mức HER2 ngắn hơn. Chỉ có 6 nghiên cứu đề cập đến STKB trong đó 3 nghiên cứu không có sự khác biệt và 3 nghiên cứu thì bộc lộ quá mức HER2 có thời gian sống thêm không bệnh ngắn hơn.¹⁰¹

1.5.4.2. Bộc lộ protein p53

Gen ức chế khối u p53 nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 17, mã hóa cho protein p53 có trọng lượng phân tử 53 kDa, giữ vai trò cần thiết trong kiểm soát chu kỳ phân bào và hình thành khối u.

Tỷ lệ bộc lộ protein p53 (có trên 10% nhân tế bào u bắt màu) khác nhau giữa các báo cáo. Nghiên cứu của He và CS (2014), tỷ lệ bộc lộ p53 là 77,6%.¹⁰² Trong phân tích gộp của Yildirim và CS (2015) tỷ lệ bộc lộ p53 chiếm 41,9%.¹⁰³ Tỷ lệ bộc lộ p53 cao hơn ở tấp ruột.¹⁰⁴

Phân tích gộp của Yildirim và CS (2015) cho thấy có mối liên quan chặt giữa bộc lộ p53 và STTB (HR=1,610; 95%CI=1,394-5,235; p<0,001) nhưng không có mối liên quan đến STKB.¹⁰³ Trong khi đó, có nghiên cứu lại không thấy mối liên quan giữa bộc lộ p53 với STKB và STTB.¹⁰²

Ngoài ra, tỷ lệ đáp ứng hóa chất ở nhóm bệnh nhân có p53 dương tính được cải thiện rõ rệt (RR=0,704; 95%CI=0,550-0,903; p=0,006). Bệnh nhân ở khu vực Đông Á, tỷ lệ đáp ứng với hóa chất cao hơn ở nhóm p53 dương tính (RR=0,657; CI95%=0,488-0,884; p=0,005). Tuy nhiên, bệnh nhân ở châu Âu thì chỉ có xu hướng tăng tỷ lệ đáp ứng với hóa chất ở nhóm p53 dương tính (RR=0,828; 95%CI=0,525-1,305; p=0,415).¹⁷

1.5.4.3. Bộc lộ protein Ki67

Protein Ki67 (Ki67) xuất hiện trong tất cả các pha hoạt động của tế bào (G1, S, G2 và M) nhưng không có mặt trong pha nghỉ (G0). Protein Ki67 bắt đầu xuất hiện ở pha G1, tăng lên vào pha S và G2, đạt đỉnh vào pha M, sau đó giảm nhanh vào giai đoạn muộn của quá trình phân bào. Bộc lộ Ki67 liên quan đến hoạt động tăng sinh bên trong tế bào ác tính, nên được coi là 1 yếu tố đánh giá sự phát triển của u.

Tỷ lệ bộc lộ protein Ki67 rất khác nhau giữa các nghiên cứu do chưa có sự thống nhất về điểm cắt cũng như kháng thể sử dụng trong xét nghiệm

HMMMD. Trong nghiên cứu của Seo và CS (2019), tỷ lệ bộc lộ Ki67>25% là 87,6%.¹⁸ Tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn T3 có bộc lộ Ki67≥3+ là 48,34%.¹⁰⁵ Mối liên quan giữa bộc lộ Ki67 với đặc điểm lâm sàng cũng khác nhau như tỷ lệ Ki67 cao liên quan đến UTBM kém kết dính, liên quan đến phân loại mô bệnh học của Lauren, kích thước u.^{18,106}

Vai trò của Ki67 trong tiên lượng bệnh còn đang tranh cãi. Ki67 cao là yếu tố tiên lượng xấu; tăng nguy cơ tái phát, di căn xa.^{105,106} Tuy nhiên, có những nghiên cứu lại không thấy có mối liên quan giữa Ki67 và thời gian sống thêm.¹⁰⁷ Bộc lộ Ki67 ảnh hưởng đến sống thêm ở giai đoạn sớm và nhóm biệt hóa cao nhưng không thấy ở giai đoạn tiến triển tại chỗ.¹⁰⁸ Ở bệnh nhân điều trị hóa chất hỗ trợ, Ki67 thấp là yếu tố tiên lượng xấu cho STKB.¹⁸

1.5.4.4. Bộc lộ protein sửa chữa ghép cặp sai ADN

Bất ổn định vi vệ tinh (MSI-H) gây ra do đột biến protein sửa chữa ghép cặp sai ADN (MMRP), gồm MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6. MSI-H có thể gặp trong hội chứng Lynch hoặc trong UTDD khác có các thay đổi không di truyền như methyl hóa gen điều hòa sửa chữa ghép cặp sai ADN (MMR). Bất ổn định vi vệ tinh có thể xác định được bằng HMMD thông qua xác định tình trạng bộc lộ của các protein sửa chữa ghép cặp sai ADN.

Tỷ lệ MSI-H dao động giữa các nghiên cứu từ 11,68-33,82%.¹⁰⁹ MSI-H thường liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng như giới tính, tuổi cao, u đoạn xa, kích thước u lớn và tấp ruột.^{109,110}

MSI-H là yếu tố tiên lượng tốt, giảm nguy cơ tử vong 37%.¹⁰⁹ Nhóm bệnh nhân MSI-H có thời gian sống thêm dài hơn rõ rệt so với nhóm ổn định vi vệ tinh (MSI-L hoặc MSS) (p<0,001). Điều này chỉ đúng với giai đoạn II nhưng không có sự khác biệt về thời gian sống thêm ở giai đoạn III. Nhóm bệnh nhân có thể mô bệnh học là tấp ruột và giai đoạn III thì MSI-H là yếu tố tiên lượng tốt.¹¹⁰

Vai trò của hóa chất đối với nhóm có thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai ADN (dMMR/MSI-H) vẫn đang tiếp tục được nghiên cứu. Nghiên cứu của Smyth và CS (2017), ở nhóm phẫu thuật đơn thuần, thời gian sống thêm của bệnh nhân dMMR dài hơn so với nhóm bệnh nhân không thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai ADN (pMMR). Trong khi đó, ở nhóm hóa trị trước - sau phẫu thuật thì thời gian sống thêm ngắn hơn ở nhóm dMMR (9,6 tháng so với 19,5 tháng; $p=0,03$).¹⁵ Nghiên cứu của Hashimoto và CS (2019) cũng có kết quả tương tự với nhóm MLH1 âm tính (dMMR) đáp ứng kém với hóa chất tiền phẫu so với nhóm MLH1 dương tính (pMMR).¹¹¹ Từ đó có thể xem xét lựa chọn điều trị hóa chất tiền phẫu hoặc phẫu thuật trước dựa vào tình trạng MMRP/MSI. Trong nghiên cứu của Choi và CS (2019), hóa chất hỗ trợ phác đồXELOX cải thiện tỷ lệ STKB 5 năm ở nhóm ổn định vi vệ tinh (MSS) so với phẫu thuật đơn thuần (66,8% so với 54,1%; $p=0,002$). Tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân có bất ổn định vi vệ tinh thì hóa chất hỗ trợ không cải thiện tỷ lệ STKB 5 năm so với phẫu thuật đơn thuần (83,9% so với 85,7%; $p=0,931$). MSI-H là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm không bệnh (HR=0,301; 95%CI=0,123-0,736; $p=0,008$).¹¹² Tuy nhiên, nghiên cứu của Zhao và CS (2019) lại không thấy có mối liên quan giữa tình trạng MSI và hiệu quả của hóa chất hỗ trợ phác đồ có 5-FU.¹⁶

1.6. Các nghiên cứu ở Việt Nam về hóa trị hỗ trợ, hóa mô miễn dịch trong UTDD

1.6.1. Một số nghiên cứu về hóa trị hỗ trợ

Trịnh Thị Hoa và CS (2009) đánh giá hiệu quả của phẫu thuật triệt căn và hóa chất hỗ trợ phác đồ ECX ở 106 bệnh nhân UTDD. Tỷ lệ STKB tại thời điểm 1 năm và 2 năm lần lượt là 88,7% và 72,4%. Tỷ lệ STTB tại thời điểm 1 năm và 2 năm lần lượt là 98% và 81,8%.¹¹³

Lê Thành Trung và CS (2011) theo dõi bệnh nhân UTDD có di căn hạch được phẫu thuật và điều trị hỗ trợ phác đồ EOX. Tỷ lệ STTB tại thời điểm 1 năm và 2 năm lần lượt là 98,6% và 90,6%; tỷ lệ STKB lần lượt là 91,5% và 76,2%; thời gian sống thêm trung bình là 35,2 tháng.¹¹⁴

Nguyễn Thị Vượng và CS (2013) nghiên cứu trên 45 bệnh nhân UTDD giai đoạn DUKES B và C điều trị hỗ trợ XELOX với thời gian theo dõi 8-27 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh và toàn bộ tại thời điểm 1, 2 năm lần lượt là 90,4%; 68,5% và 97,1%; 82,7%. Giảm bạch cầu và bạch cầu hạt độ 3, 4 chỉ gặp ở 0,3% và 2,2% bệnh nhân; không gặp bệnh nhân có thiếu máu và giảm tiểu cầu độ 3, 4. Nôn, buồn nôn độ 3, 4 gặp ở 2,8% bệnh nhân. 51% bệnh nhân có tổn thương thần kinh ngoại vi độ 1 và 49% là độ 0. Hội chứng bàn tay-bàn chân độ 1 gặp ở 44% bệnh nhân; độ 2 là 3,6% và không có bệnh nhân nào độ 3, 4.¹⁹

Nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017) trên bệnh nhân UTDD giai đoạn T4N0-3M0 được phẫu thuật và điều trị hỗ trợ phác đồ EOX. Tỷ lệ STTB tại thời điểm 5 năm là 48,1% với thời gian sống thêm trung bình là $50,3 \pm 2,0$ tháng. Tỷ lệ STKB tại thời điểm 5 năm là 42,9% với thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $46,2 \pm 2,2$ tháng. Các yếu tố tiên lượng độc lập là hình thái tổn thương, độ biệt hóa mô học, tình trạng di căn hạch và giai đoạn bệnh.⁷⁴

1.6.2. Các nghiên cứu về hóa mô miễn dịch

Tại Việt Nam cũng đã có các nghiên cứu về một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong UTDD nhưng chủ yếu là 2 dấu ấn HER2 và p53.

Nghiên cứu của Lâm Thanh Cẩm và CS (2011) trên 136 mẫu bệnh phẩm phẫu thuật UTDD cho tỷ lệ bộc lộ quá mức HER2 là 13,2% và bộc lộ quá mức HER2 liên quan đến tấp ruột và u biệt hóa cao.²⁰

Phan Đặng Anh Thư và CS (2017) đánh giá trên 208 mẫu mô cho tỷ lệ biểu lộ quá mức HER2 là 24,5% và thường gặp ở tấp ruột. Tỷ lệ khuếch đại

gen HER2 là 15,9%. Sự phù hợp giữa hai phương pháp HMMD và lai huỳnh quang tại chỗ trong đánh giá HER2 là 91,3%, $\kappa=0,76$.²²

Lê Viết Nho và CS (2014) đánh giá trên 90 mẫu bệnh phẩm sinh thiết, tỷ lệ bộc lộ quá mức HER2 (HMMD 2+/3+) là 21,1%. Bộc lộ quá mức HER2 có liên quan đến hình ảnh đại thể, tít mô bệnh học theo Lauren, mức độ biệt hóa.²¹

Dương Hoàng Hảo và CS (2016) nghiên cứu trên 146 bệnh nhân UTDD chưa có di căn xa, nhóm HER2 dương tính có thời gian sống thêm trung bình là $20,661 \pm 2,877$ tháng và tỷ lệ sống thêm 5 năm là 11,9% thấp hơn so với nhóm HER2 âm tính là $40,562 \pm 2,124$ tháng và 42,6% ($p < 0,0001$).⁷⁵

Trần Ngọc Ánh đánh giá trên 84 mẫu sinh thiết xác định được tỷ lệ p53 dương tính là 51,2%, gặp chủ yếu ở BN nam, dưới 65 tuổi và mô bệnh học là tít ruột.²³

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày giai đoạn pT3, N1-3, M0 được điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX sau phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 8/2014 đến tháng 3/2021.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô dạ dày nguyên phát bằng mô bệnh học.
- Tuổi từ 18 - 75.
- Thể trạng chung theo thang điểm ECOG là 0-2.
- Đã được phẫu thuật cắt dạ dày, vét hạch D2.
- Giai đoạn T3, N1-3 trên xét nghiệm mô bệnh học (theo AJCC 8 năm 2017).
- Công thức máu trong giới hạn cho phép: bạch cầu hạt $\geq 2G/l$, tiểu cầu $\geq 100G/l$, huyết sắc tố trên $100g/l$.
- Chức năng gan, thận trong giới hạn cho phép: AST và ALT dưới $100 U/l$, bilirubin toàn phần $< 17\mu mol/l$, creatinin $< 106\mu mol/l$.
- Được điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX tối thiểu 4 chu kỳ.
- Có hồ sơ bệnh án lưu trữ đầy đủ các dữ liệu cần nghiên cứu, có thông tin theo dõi đầy đủ về quá trình sau điều trị.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- UTDD thứ phát.
- Bệnh nhân UTDD đã có di căn xa.
- Có bệnh ung thư khác đang hoặc đã được điều trị.
- Đã được điều trị hóa chất trước phẫu thuật cắt dạ dày.
- Có các bệnh lý kết hợp chống chỉ định điều trị hóa chất như suy gan, suy thận hoặc đang mang thai.
- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Bỏ dữ liệu trình điều trị không vì lý do chuyên môn.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

- Thời gian nghiên cứu:

+ Thời gian thu thập bệnh nhân hóa trị: hồi cứu (từ tháng 8 năm 2014 đến tháng 2 năm 2017), tiền cứu (từ tháng 2 năm 2017 đến tháng 1 năm 2020).

+ Thời điểm kết thúc theo dõi:

- ✓ Đối với bệnh nhân đã tử vong thì thời điểm kết thúc theo dõi là thời điểm bệnh nhân tử vong.
- ✓ Đối với bệnh nhân còn sống thì thời điểm kết thúc theo dõi là thời điểm chúng tôi ngừng thu thập số liệu (ngày 31/03/2021).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiền cứu, có theo dõi dọc.

- Công thức tính cỡ mẫu: cỡ mẫu được tính theo công thức ước tính một tỷ lệ

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p \cdot (1-p)}{(p \cdot \varepsilon)^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu dự kiến.

α : mức ý nghĩa thống kê, chọn $\alpha = 0,05$ (ứng với độ tin cậy 95%).

Z: giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị $\alpha = 0,05$ ($Z=1,96$).

ε : mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể, lấy $\varepsilon = 0,10$.

+ Theo kết quả nghiên cứu CLASSIC, tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm của nhóm bệnh nhân điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX là 74%.⁹ Thay vào công thức tính cỡ mẫu chúng tôi tính được n=69 bệnh nhân.

+ Trong thực tế chúng tôi thu thập được 82 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn.

- Cách chọn mẫu: không xác suất, cỡ mẫu thuận tiện (lấy hết các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn).

2.3.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.3.2.1. Lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu

Đối với bệnh nhân hồi cứu:

+ Nghiên cứu sinh lập danh sách bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX trong số các bệnh nhân UTDD điều trị hóa chất hỗ trợ giai đoạn từ tháng 8/2014 đến tháng 2/2017.

+ Chọn ra các bệnh nhân theo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ để đưa vào nghiên cứu. Chúng tôi lựa chọn được 24 bệnh nhân.

+ Thu thập thông tin dựa trên hồ sơ bệnh án lưu trữ tại Phòng Kế hoạch tổng hợp của bệnh viện và trên phần mềm quản lý bệnh nhân nội trú của bệnh viện. Liên lạc với bệnh nhân và gia đình để hỏi rõ những triệu chứng, tác dụng không mong muốn còn thiếu sót trong hồ sơ. Sau đó nghiên cứu sinh tiếp tục theo dõi bệnh nhân sau điều trị.

Đối với bệnh nhân tiến cứu:

+ Nghiên cứu sinh là người trực tiếp khám, theo dõi, điều trị cho bệnh nhân.

+ Bệnh nhân sau phẫu thuật ổn định, đủ tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được Nghiên cứu sinh thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Chúng tôi lựa chọn được 58 bệnh nhân.

2.3.2.2. Thu thập các thông tin về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân

- Tuổi, giới tính.

- Tiền sử gia đình mắc UTDD, tiền sử viêm loét dạ dày.

- Vị trí u qua kết quả nội soi dạ dày.

- Phương pháp phẫu thuật: cắt toàn bộ hoặc gần toàn bộ dạ dày, phẫu thuật nội soi hoặc mổ mở, phương pháp phục hồi lưu thông tiêu hóa, phương pháp vét hạch được ghi nhận từ biên bản phẫu thuật. Ngày phẫu thuật.
- Kích thước u, mô bệnh học theo phân loại của WHO và Lauren, số hạch khảo sát, số hạch di căn, tỷ lệ di căn hạch.
- Chẩn đoán giai đoạn pTNM sau mổ.
- Cắt và nhuộm lại HE, đánh giá xâm nhập mạch, thần kinh.
- Nhuộm hóa mô miễn dịch các dấu ấn: HER2, Ki67, p53, protein sửa chữa ghép cặp sai ADN (MLH1, MSH2, PMS2, MSH6).

2.3.2.3. Chuẩn bị bệnh nhân trước điều trị

- Khám lâm sàng đánh giá thể trạng bệnh nhân, chiều cao, cân nặng, các bệnh lý mạn tính kèm theo (nếu có cần điều trị theo chuyên khoa), hạch ngoại vi, khám bụng đánh giá sẹo mổ và các nốt di căn thành bụng (nếu có)...
- Làm các xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận, XQ phổi, siêu âm ổ bụng, cắt lớp vi tính ổ bụng. Hoặc làm thêm các xét nghiệm cần thiết khác tùy theo triệu chứng của bệnh nhân để loại trừ di căn xa.
- Giải thích cho bệnh nhân về chỉ định điều trị hóa chất, các tác dụng không mong muốn trong và sau quá trình điều trị, các xét nghiệm cần làm thêm, tiên lượng bệnh.
- Bệnh nhân đồng ý điều trị hóa chất và ký cam kết.

2.3.2.4. Tiến hành điều trị

Bệnh nhân được điều trị hóa chất tối đa 8 chu kỳ phác đồ XELOX, mỗi chu kỳ cách nhau 21 ngày.

- Liều thuốc của mỗi bệnh nhân được tính theo diện tích da:
 - + Oxaliplatin $130\text{mg}/\text{m}^2$ pha trong 300ml glucose 5%, truyền tĩnh mạch trong vòng 120 phút vào ngày 1.

+ Capecitabine 2000mg/m² uống chia 2 lần/ngày, trong vòng 30 phút sau ăn, nuốt nguyên viên, không được bẻ hay nghiền viên thuốc, uống từ ngày 1 đến ngày 14 của mỗi chu kỳ.

- Trước và sau truyền hóa chất bệnh nhân được truyền dịch, tiêm thuốc chống nôn ondansetron hoặc palonosetron, thuốc dexamethasone 4-8mg, thuốc giảm tiết acid dạ dày. Nếu bệnh nhân có phản ứng dị ứng thuốc sẽ được dùng corticoid và dùng thêm chống nôn khi nôn nhiều.

2.3.2.5. Theo dõi và xử trí trong quá trình điều trị

- Trước mỗi đợt điều trị hóa chất bệnh nhân khám lâm sàng và làm xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, thận.

- Ghi nhận các tác dụng không mong muốn của hóa chất trong quá trình điều trị, sau điều trị tại nhà trong vòng 28 ngày sau chu kỳ hóa chất cuối cùng

- Sau 4 chu kỳ hóa chất sẽ được chụp lại XQ phổi, siêu âm ổ bụng. Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng đánh giá tái phát và di căn xa nếu có triệu chứng lâm sàng hoặc siêu âm nghi ngờ có tái phát. Nếu không có tái phát và di căn sẽ được tiếp tục điều trị tối đa 8 chu kỳ. Nếu tái phát hoặc di căn sẽ được chuyển điều trị phác đồ có taxan hoặc irinotecan hoặc chăm sóc giảm nhẹ.

- Bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị bệnh nhân có các triệu chứng nghi ngờ tái phát hoặc di căn xa thì sẽ được làm thêm các xét nghiệm để đánh giá như chụp cắt lớp vi tính, nội soi dạ dày, xạ hình xương...

- Xử trí các tác dụng không mong muốn của hóa chất:

+ Tạm ngừng điều trị hóa chất khi có tác dụng không mong muốn \geq độ 2 và tiếp tục điều trị khi các tác dụng không mong muốn được giải quyết \leq độ 1.

+ Nếu bạch cầu $< 3G/l$ và/hoặc bạch cầu hạt $< 1,5G/l$ thì sẽ tạm ngừng điều trị hóa chất để theo dõi hoặc sử dụng thuốc kích thích dòng bạch cầu hạt (GCSF). Điều trị hóa chất khi bạch cầu $\geq 3G/l$ và bạch cầu hạt $\geq 1,5G/l$. Nếu

có sốt do hạ bạch cầu sẽ được dùng kháng sinh và thuốc kích thích dòng bạch cầu hạt.

+ Nếu huyết sắc tố dưới 90g/l sẽ được dùng thuốc kích thích dòng hồng cầu hoặc truyền khối hồng cầu cùng nhóm. Tiếp tục điều trị hóa chất khi huyết sắc tố trên 100g/l.

+ Nếu tiểu cầu dưới 20G/l hoặc có xuất huyết dưới da hoặc niêm mạc, bệnh nhân sẽ được truyền khối tiểu cầu. Truyền hóa chất khi tiểu cầu trên 100G/l.

+ Nếu men AST/ALT và creatinin tăng trên 2,5 lần bình thường sẽ được điều trị cho đến khi men AST/ALT < 100U/l và creatinin bình thường mới tiếp tục điều trị hóa chất.

- Điều chỉnh liều thuốc:

+ Khi có tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu \geq độ 3 thì giảm liều capecitabine, oxaliplatin còn 80%-90% liều ban đầu.

+ Nếu bệnh nhân tiếp tục gặp tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu \geq độ 3 lặp lại khi đã giảm liều hóa chất thì bệnh nhân được ngừng điều trị hóa chất oxaliplatin, điều trị capecitabine đơn thuần. Nếu bệnh nhân tiếp tục gặp tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu \geq độ 3 khi điều trị capecitabine đơn thuần thì sẽ ngừng điều trị hóa chất.

+ Nếu bệnh nhân bị giảm sản tủy sau điều trị hóa chất sẽ ngừng hoàn toàn hóa trị.

+ Hội chứng bàn tay-bàn chân độ 1: không cần ngừng điều trị và giảm liều; độ 2: ngừng điều trị cho đến khi hồi phục và giảm liều 15%; độ 3: ngừng điều trị cho đến khi hồi phục và giảm liều 30%; nếu bị độ 3 lần thứ 2 thì ngừng điều trị cho đến khi hồi phục và giảm liều 50%. Bệnh nhân có hội chứng bàn tay-bàn chân được sử dụng kem bôi Reconval B6.

+ Nếu tác dụng không mong muốn trên thần kinh ngoại vi độ 2 do oxaliplatin thì giảm liều oxaliplatin còn 100mg/m². Nếu độ 4 thì ngừng điều

trị oxaliplatin, chỉ điều trị capecitabine. Khi bệnh nhân bị dị cảm độ 1 thì được bổ sung vitamin B6.

2.3.2.6. Theo dõi sau điều trị

- Trong 2 năm đầu khám định kỳ 3 tháng/lần, trong 3 năm tiếp khám định kỳ 6 tháng/lần và những năm tiếp theo khám định kỳ 1 năm/lần hoặc khám lại ngay khi có triệu chứng nghi ngờ tái phát, di căn.

+ Bệnh nhân được khám lâm sàng đánh giá toàn trạng chung, hệ thống hạch ngoại vi (đặc biệt là hạch thượng đòn), các triệu chứng cơ năng và thực thể, xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận, chất chỉ điểm khối u (CEA và hoặc CA72-4), chụp XQ tim phổi, siêu âm ổ bụng.

+ Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực và ổ bụng, xạ hình xương, soi dạ dày khi có dấu hiệu bất thường trên XQ phổi và siêu âm ổ bụng và hoặc chất chỉ điểm khối u tăng cao hoặc bệnh nhân có các triệu chứng bất thường.

+ Sinh thiết tổn thương mới trong các trường hợp: tổn thương đơn ổ hoặc có các dấu hiệu khác nghi ngờ không phải tái phát của ung thư dạ dày.

- Tiếp tục theo dõi tác dụng không mong muốn lâu dài của phác đồ như tổn thương thần kinh ngoại vi bằng cách phỏng vấn qua điện thoại 3 tháng/lần xác định bệnh nhân còn hay hết triệu chứng dị cảm, mức độ giảm tại mỗi thời điểm 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, sau 24 tháng kể từ ngày cuối cùng điều trị hóa chất và thời điểm hết triệu chứng dị cảm.

- Nếu bệnh nhân không đến khám lại tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108, nghiên cứu sinh sẽ lấy thông tin từ y tế cơ sở hoặc gửi thư, điện thoại cho bệnh nhân và gia đình bệnh nhân.

- Nếu bệnh nhân có tái phát, di căn sẽ được điều trị hóa chất phác đồ có irinotecan hoặc taxan hoặc chăm sóc giảm nhẹ. Nếu chỉ có tái phát tại chỗ sẽ được phẫu thuật lại và hóa chất.

2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.4.1. Đánh giá kết quả điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX

2.4.1.1. Đặc điểm tái phát di căn và thời gian sống thêm ở nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn pT3, N1-3, M0 điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX sau phẫu thuật triệt căn

- Đặc điểm tái phát và di căn: dựa vào tổn thương di căn được xác định trên chẩn đoán hình ảnh (XQ, siêu âm, cắt lớp vi tính, nội soi dạ dày)

+ Số vị trí di căn được chia ra: 1 vị trí, 2 vị trí và từ 3 vị trí trở lên

+ Liệt kê cụ thể các vị trí di căn

- Thời gian theo dõi được tính từ ngày phẫu thuật đến ngày bệnh nhân tử vong hoặc ngày kết thúc nghiên cứu (theo quy ước trong nghiên cứu này là ngày 31/03/2021).

- Thời gian sống thêm không bệnh:

+ Được tính từ ngày phẫu thuật cho đến ngày bệnh nhân được xác định có tái phát, di căn xa hoặc ngày tử vong vì các nguyên nhân khác hoặc ngày xuất hiện ung thư thứ 2 hoặc ngày kết thúc nghiên cứu (theo quy ước trong nghiên cứu này là ngày 31/03/2021).

+ Các chỉ số về sống thêm không bệnh được đánh giá bao gồm: thời gian sống thêm không bệnh trung bình và khoảng tin cậy 95%; tỷ lệ sống thêm không bệnh tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm và 5 năm.

- Thời gian sống thêm toàn bộ:

+ Được tính từ ngày phẫu thuật cho đến ngày bệnh nhân tử vong vì bất kỳ nguyên nhân gì hoặc ngày kết thúc nghiên cứu (theo quy ước trong nghiên cứu này là ngày 31/03/2021).

+ Các chỉ số sống thêm toàn bộ được đánh giá bao gồm: thời gian sống thêm toàn bộ trung bình và khoảng tin cậy 95%; tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm và 5 năm.

2.4.1.2. Ghi nhận một số tác dụng không mong muốn của phác đồ XELOX

- Các tác dụng không mong muốn được phân độ theo Tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi phiên bản 4.0 của Viện Ung thư quốc gia Mỹ (CTCAE v4.0).¹¹⁶

+ Ghi nhận loại và mức độ tác dụng không mong muốn gặp phải ở mỗi chu kỳ hóa chất.

+ Tính tỷ lệ bệnh nhân gặp phải tác dụng không mong muốn ở từng mức độ qua mỗi chu kỳ hóa chất trên tổng số bệnh nhân được điều trị hóa chất ở chu kỳ đó.

+ Xác định tỷ lệ số chu kỳ gặp phải tác dụng không mong muốn trên tổng số chu kỳ hóa trị của tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu.

- Các tác dụng không mong muốn bao gồm:

+ Tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa như chán ăn, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, tiêu chảy được nghiên cứu sinh hỏi bệnh nhân trong quá trình điều trị hóa chất tại bệnh viện cũng như sau khi về nhà.

+ Hội chứng bàn tay-bàn chân với các mức độ biến đổi màu sắc da lòng bàn tay và bàn chân được nghiên cứu sinh quan sát trực tiếp khi bệnh nhân đến tái khám trước mỗi chu kỳ hóa chất.

+ Tổn thương thần kinh ngoại vi với triệu chứng dị cảm (tê bì các đầu ngón tay và chân) được nghiên cứu sinh phỏng vấn bệnh nhân khi tái khám trước mỗi chu kỳ hóa chất. Hỏi mức độ tê bì và ảnh hưởng của nó đến sinh hoạt hàng ngày. Hỏi mức độ giảm triệu chứng dị cảm và khoảng thời gian bắt đầu giảm cũng như hết tính từ thời điểm ngừng hóa trị.

+ Đối với bệnh nhân hồi cứu, các tác dụng không mong muốn sẽ được ghi nhận lại từ hồ sơ bệnh án kết hợp với nghiên cứu sinh hỏi lại bệnh nhân và gia đình qua điện thoại.

+ Trên hệ tạo máu: giảm huyết sắc tố, giảm số lượng bạch cầu, giảm số lượng bạch cầu hạt, giảm số lượng tiểu cầu được nghiên cứu sinh ghi nhận trên xét nghiệm công thức máu của bệnh nhân trước mỗi chu kỳ hóa trị kế tiếp.

+ Chức năng gan: tăng men AST, tăng men ALT, tăng bilirubin được nghiên cứu sinh ghi nhận trên xét nghiệm sinh hóa máu của bệnh nhân trước mỗi chu kỳ hóa trị kế tiếp.

2.4.2. Phân tích một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch ảnh hưởng đến thời gian sống thêm

Các biến số lâm sàng, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch liên quan đến thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ gồm:

- Tuổi:

+ Tuổi được tính theo năm dương lịch, lấy năm phẫu thuật cắt dạ dày trừ đi năm sinh thực tế của bệnh nhân. Thông tin được lấy từ hồ sơ bệnh án kết hợp hỏi lại bệnh nhân.

+ Tuổi được chia 3 nhóm: < 40 tuổi, 40-60 tuổi và > 60 tuổi

- Giới tính: gồm 2 giới nam và nữ. Thông tin được lấy từ hồ sơ bệnh án.

- Vị trí u: tâm vị, thân vị, hang môn vị. Thông tin được lấy trên kết quả nội soi dạ dày trước phẫu thuật.

- Kích thước u:

+ Kích thước u được lấy từ kết quả đại thể của giải phẫu bệnh. Bác sỹ giải phẫu bệnh đo bằng thước khi phẫu tích bệnh phẩm sau phẫu thuật.

+ Được chia 3 nhóm: < 3cm, 3-5 cm, > 5cm

- Phân loại mô bệnh học theo WHO năm 2010.³⁰

+ Xác định trên tiêu bản HE dựa theo tiêu chuẩn phân loại mô bệnh học của WHO năm 2010.

+ Được chia 3 nhóm là ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tuyến chế nhầy và ung thư biểu mô tế bào nhẵn. Ung thư biểu mô tuyến được chia theo mức độ biệt hóa: biệt hóa cao, biệt hóa vừa và kém biệt hóa.

- Phân loại mô bệnh học theo Lauren:³⁰

+ Xác định trên tiêu bản HE dựa theo tiêu chuẩn phân loại mô bệnh học theo Lauren (năm 1965).

+ Được chia 2 nhóm típ ruột; típ lan tỏa và hỗn hợp

- Tổng số hạch khảo sát:

+ Là số hạch được khảo sát trên bệnh phẩm phẫu tích sau phẫu thuật bởi bác sỹ giải phẫu bệnh. Nghiên cứu sinh lấy từ kết quả mô bệnh học trong hồ sơ bệnh án.

+ Được chia 2 nhóm khảo sát được dưới 16 hạch và ≥ 16 hạch

- Giai đoạn di căn hạch:

+ Xác định trên tiêu bản HE các hạch đã có di căn. Nghiên cứu sinh lấy từ kết quả mô bệnh học trong hồ sơ bệnh án. Phân loại giai đoạn di căn hạch dựa trên số hạch đã di căn theo phân loại AJCC 8 năm 2017.²⁹

+ Được chia 3 nhóm: giai đoạn pN1, pN2, pN3

- Tỷ lệ di căn hạch:

+ Tỷ lệ di căn hạch của mỗi bệnh nhân được tính bằng cách lấy số hạch đã có di căn chia cho tổng số hạch được khảo sát của bệnh nhân trên tiêu bản HE.

+ Phân chia 3 nhóm tương ứng với giai đoạn di căn hạch: giai đoạn pNR1 khi $TLDCH \leq 2/16=0,125$; giai đoạn pNR2 khi $2/16 < TLDCH \leq 6/16$; giai đoạn pNR3 khi $TLDCH > 6/16=0,375$.⁸³

+ Phân chia 2 nhóm dựa trên nghiên cứu ARTIST: nhóm có $TLDCH > 0,25$ và nhóm có $TLDCH \leq 0,25$.⁸⁴

- Khoảng thời gian từ khi phẫu thuật đến khi điều trị hóa chất:

+ Lấy ngày bắt đầu hóa chất chu kỳ đầu tiên trừ đi ngày phẫu thuật. Đơn vị tính theo ngày.

+ Được chia 4 nhóm: ≤ 4 tuần (28 ngày), $< 4 - 6$ tuần (29 - 42 ngày), $< 6-8$ tuần (43 - 56 ngày) và > 8 tuần (56 ngày).

- Mức liều tương đối của phác đồ hóa chất:¹¹⁷

+ Mức liều tương đối của mỗi hóa chất là tỷ lệ phần trăm giữa liều thực tế bệnh nhân dùng trên liều dự kiến điều trị.

✓ Chỉ số liều thuốc (DI-Dose index) là tỷ lệ giữa liều tích lũy thực tế trên liều tích lũy dự kiến điều trị.

✓ Chỉ số thời gian (TI-Time index) là tỷ lệ giữa thời gian dự kiến điều trị trên thời gian thực tế điều trị.

✓ Mức liều tương đối (RDI-Relative dose intensity) = DI x TI

+ Mức liều tương đối chung của phác đồ là trung bình cộng liều tương đối của mỗi hóa chất trong phác đồ.

+ Được chia 2 nhóm: mức liều tương đối $\geq 80\%$ và $< 80\%$.

- Xâm nhập mạch:

+ Xác định trên tiêu bản HE bởi bác sỹ giải phẫu bệnh có trình độ sau đại học.

+ Được chia 2 nhóm: có xâm nhập mạch và không xâm nhập mạch.

- Xâm nhập thần kinh:

+ Xác định trên tiêu bản HE bởi bác sỹ giải phẫu bệnh có trình độ sau đại học.

+ Được chia 2 nhóm: có xâm nhập thần kinh và không xâm nhập thần kinh.

- Bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch: đánh giá mức độ, tỷ lệ bắt màu của các tế bào u trên tiêu bản nhuộm dấu ấn hóa mô miễn dịch bởi bác sỹ giải phẫu bệnh có trình độ sau đại học.

+ Bộc lộ HER2: chia 3 nhóm 0 và 1+; 2+; 3+

+ Bộc lộ p53: dựa vào đường cong ROC tìm điểm cắt của p53 trong xác định tình trạng tái phát và chia 2 nhóm trên và dưới điểm cắt.

+ Bộc lộ Ki67: dựa vào đường cong ROC tìm điểm cắt của Ki67 trong xác định tình trạng tái phát và chia 2 nhóm trên và dưới điểm cắt

+ Bộc lộ protein sửa chữa ghép cặp sai ADN được chia 2 nhóm: có thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai ADN (dMMR) và không có thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai ADN (pMMR).

+ Bộc lộ kết hợp protein sửa chữa ghép cặp sai ADN và p53 (MMRP-p53) được chia 3 nhóm: nhóm dMMR bất kể tình trạng p53, nhóm pMMR và p53 ≤điểm cắt, nhóm pMMR và p53>điểm cắt.

2.5. Kỹ thuật và công cụ thu thập thông tin

2.5.1. Công cụ thu thập thông tin

- Thông tin được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu được thiết kế sẵn (Phụ lục 6).

- Các thông tin lâm sàng trước điều trị hóa chất: tuổi, giới, vị trí u trên nội soi dạ dày, kích thước u trên kết quả giải phẫu bệnh đại thể, típ mô bệnh học theo WHO (2010), giai đoạn di căn hạch, phương pháp phẫu thuật được Nghiên cứu sinh lấy từ hồ sơ bệnh án phẫu thuật. Đánh giá giai đoạn bệnh nhân theo AJCC 8 (năm 2017).²⁹

- Lấy lại tiêu bản và khối nén để đọc thêm theo phân loại Lauren, đánh giá xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh, nhuộm các dấu ấn HMMD tại khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện TƯQĐ 108. Bác sỹ chuyên khoa Giải phẫu bệnh có trình độ sau đại học đánh giá kết quả.

- Thăm khám lâm sàng, đánh giá toàn trạng theo thang điểm ECOG (bảng 4 - phụ lục 2) trước điều trị hóa chất.¹¹⁸

- Nghiên cứu sinh ghi nhận tác dụng không mong muốn qua mỗi chu kỳ hóa chất bằng hỏi bệnh nhân và xét nghiệm máu, lấy thông tin từ hồ sơ bệnh án với

trường hợp hồi cứu. Đánh giá theo bảng phân độ tác dụng không mong muốn trên lâm sàng CTCAE v4.0.¹¹⁶

- Nghiên cứu sinh ghi nhận thời điểm, vị trí tái phát, di căn và thời điểm, nguyên nhân tử vong:

+ Lấy từ hồ sơ bệnh án nếu bệnh nhân đến bệnh viện tái khám.

+ Gọi điện thoại trao đổi trực tiếp với bệnh nhân hoặc người nhà nếu bệnh nhân không quay lại Bệnh viện TƯQĐ 108 khám.

2.5.2. Một số tiêu chuẩn và kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.5.2.1. Tiêu chuẩn đánh giá giai đoạn pTNM (theo AJCC 8 năm 2017)²⁹

* Khối u nguyên phát (T)

Tx: không đánh giá được khối u nguyên phát.

T0: không có bằng chứng của khối u nguyên phát.

Tis: UT biểu mô tại chỗ, u khu trú trong biểu mô, không xâm lấn màng đáy.

T1: u xâm lấn màng đáy, cơ niêm hoặc dưới niêm mạc.

T1a: u xâm lấn màng đáy hoặc cơ niêm.

T1b: u xâm lấn lớp dưới niêm mạc.

T2: u xâm lấn lớp cơ

T3: u xâm nhập vào mô liên kết dưới thanh mạc, không xâm lấn vào phúc mạc tạng hoặc các cấu trúc lân cận

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

T4a: u xâm lấn thanh mạc (phúc mạc tạng).

T4b: u xâm lấn vào các cấu trúc lân cận.

* Hạch khu vực (N)

Nx: không đánh giá được hạch khu vực.

N0: không di căn hạch khu vực. Nên sử dụng pN0 nếu tất cả số hạch kiểm tra âm tính trên giải phẫu bệnh, bất kể số hạch vét được hoặc kiểm tra.

N1: di căn 1 - 2 hạch vùng.

N2: di căn 3 - 6 hạch vùng.

N3: di căn 7 hạch vùng hoặc nhiều hơn.

N3a: di căn 7 - 15 hạch vùng.

N3b: di căn 16 hạch vùng hoặc nhiều hơn.

* *Di căn xa (M)*

M0: không di căn xa.

M1: có di căn xa.

* *Đánh giá xếp loại giai đoạn*

Giai đoạn 0: TisN0M0

Giai đoạn IA: T1N0M0

Giai đoạn IB: T2N0M0, T1N1M0

Giai đoạn IIA: T3N0M0, T2N1M0, T1N2M0

Giai đoạn IIB: T4aN0M0, T3N1M0, T2N2M0, T1N3aM0

Giai đoạn IIIA: T4aN1M0, T4aN2M0, T4bN0, T3N2M0, T2N3aM0

Giai đoạn IIIB: T4bN1M0, T4bN2M0, T4aN3aM0, T3N3aM0, T2N3bM0, T1N3bM0

Giai đoạn IIIC: T4aN3bM0, T4bN3M0, T3N3bM0

Giai đoạn IV: bất kỳ T, bất kỳ N, M1

2.5.2.2. *Đánh giá xâm nhập mạch, thần kinh*

- Tiêu chuẩn đánh giá xâm nhập mạch trên HE: có sự hiện diện của tế bào u trong mạch máu và hoặc mạch bạch huyết.

- Tiêu chuẩn đánh giá xâm nhập thần kinh trên HE: các tế bào u xâm nhập quanh sợi thần kinh.

2.5.2.3. *Xét nghiệm hóa mô miễn dịch*

- *Nguyên lý*: sử dụng kháng thể đơn dòng gắn Biotin chống các phân tử kháng nguyên, phát hiện phức hợp kháng nguyên - kháng thể bằng stropa, dùng PO kháng Biotin và phát hiện màu DAB.

- *Phương pháp nhuộm*: nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) theo phương pháp phức hợp Avidin Biotin tiêu chuẩn.

- *Kháng thể sử dụng*:

+ MMRP: sử dụng dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2, MSH6

+ HER2: sử dụng kháng thể 4b5

+ Ki67: sử dụng kháng thể MIB-1

+ P53: sử dụng kháng thể D07

- *Kỹ thuật HMMD*: được thực hiện trên mô đúc khối nền

- *Quy trình nhuộm HMMD*: được thực hiện tự động trên máy Ventana của hãng Roche (Phụ lục 4).

- *Kiểm chứng dương và kiểm chứng âm*:

+ Kiểm chứng dương:

✓ MMRP: bộc lộ nhân tế bào của niêm mạc bình thường và các tế bào lympho được xem là chứng dương.

✓ HER2, Ki67, p53: sử dụng một tiêu bản đã chắc chắn là dương tính làm chứng dương.

+ Kiểm chứng âm: không phủ kháng thể thứ nhất vào tiêu bản đối với tất cả các trường hợp nhuộm tiêu bản chứng âm.

- *Đánh giá bộc lộ Ki67, p53*:

+ Bộc lộ Ki67: dựa vào cường độ bắt màu của nhân và tỷ lệ % các tế bào bắt màu trên 100 tế bào u.¹⁸

+ Bộc lộ p53: dựa vào cường độ bắt màu của nhân và tỷ lệ % các tế bào bắt màu trên 100 tế bào u.¹¹⁹ Biểu hiện tế bào bắt màu khi nhân tế bào có màu nâu đỏ.

+ Cách đếm cụ thể: tìm cụm có nhiều tế bào bắt màu nhất, đếm ít nhất 1000 tế bào ung thư để xác định số tế bào u bắt màu.

- Thang điểm đánh giá biểu lộ protein HER2 trong UTDD¹²⁰

Bảng 2.1. Thang điểm đánh giá bộc lộ protein HER2 trên bệnh phẩm phẫu thuật

Thang điểm	Mức độ biểu lộ HER2	Bệnh phẩm phẫu thuật
0	Âm tính	Không phản ứng hoặc nhuộm màng < 10% tế bào u
1+	Âm tính	Nhuộm nhạt màng bào tương > 10% các tế bào u, các tế bào chỉ nhuộm một phần màng bào tương
2+	Nghi ngờ	Nhuộm yếu-vừa, hoàn toàn đáy bên hoặc bên màng tế bào $\geq 10\%$ tế bào u
3+	Dương tính	Nhuộm đậm, hoàn toàn đáy bên hoặc bên màng tế bào $\geq 10\%$ tế bào u

Tiêu chuẩn đánh giá MMRP¹²¹

- Mất bộc lộ ít nhất của 1 trong 4 dấu ấn thì được coi là thiếu hụt MMRP (dMMR).

- Các tế bào u bộc lộ đủ cả 4 protein với bất kỳ tỷ lệ và cường độ thì được coi là không thiếu hụt MMRP (pMMR).

Tiêu chuẩn hóa mô miễn dịch xác định MSI¹²¹

Bảng 2.2. Tiêu chuẩn HMMD xác định MSI

MLH1	PMS2	MSH2	MSH6	Kiểu hình MSI
+	+	+	+	MSS/MSI-L
-	-	+	+	MSI-H
+	+	-	-	MSI-H
+	+	+	-	MSI-H
+	-	+	+	MSI-H

2.5.2.4. Tiêu chuẩn đánh giá tác dụng không mong muốn

**Bảng 2.3. Phân độ tác dụng không mong muốn trên lâm sàng
(CTCAE phiên bản 4.0 năm 2010).¹¹⁶**

Tác dụng không mong muốn	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Chán ăn	Mất cảm giác thèm ăn, không thay đổi thói quen ăn uống	Thay đổi thói quen ăn uống nhưng không giảm cân, không cần nuôi dưỡng	Giảm cân rõ, suy dinh dưỡng, cần nuôi dưỡng qua sonde hoặc tĩnh mạch	Đe dọa tính mạng, cần can thiệp cấp cứu	Tử vong
Mệt mỏi	Mệt, giảm khi nghỉ ngơi	Mệt, không giảm khi nghỉ ngơi, giới hạn một số hoạt động	Mệt, không giảm khi nghỉ ngơi, giới hạn một số hoạt động tự chăm sóc		
Buồn nôn	Mất cảm giác thèm ăn, không thay đổi thói quen ăn uống	Giảm lượng thức ăn, nhưng không cần truyền dịch, nuôi dưỡng	Không đủ năng lượng, dinh dưỡng đòi hỏi phải truyền dịch hoặc nhập viện		
Nôn	1-2 lần/24h (cách nhau 5 phút)	3-5 lần	>6 lần, cần nuôi dưỡng hoặc nhập viện	Đe dọa tính mạng	Tử vong

Tiêu chảy	< 4 lần/ngày	4-6 lần/ngày	>7 lần, bất tiện cần nhập viện	Đe dọa tính mạng	Tử vong
Tổn thương thần kinh ngoại vi	Không có triệu chứng, giảm phản xạ gân sâu hoặc dị cảm	Triệu chứng mức độ trung bình, giới hạn các hoạt động	Triệu chứng mức độ nặng, giới hạn các hoạt động tự chăm sóc	Đe dọa tính mạng	Tử vong
Dị cảm	Triệu chứng mức độ nhẹ	Triệu chứng mức độ trung bình, giới hạn các hoạt động	Triệu chứng mức độ nặng, giới hạn các hoạt động tự chăm sóc		
HC bàn tay-bàn chân	Thay đổi da mức độ ít hoặc viêm da (đỏ, phù nê, dày sừng), không đau	Thay đổi da (bong tróc, phồng rộp, chảy máu, phù nê, dày sừng), đau, hạn chế hoạt động lao động	Biến đổi da mức độ nặng, đau, giới hạn các hoạt động cá nhân		

**Bảng 2.4. Phân độ tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu, gan
(CTCAE phiên bản 4.0 năm 2010)¹¹⁶**

Tác dụng không mong muốn	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Bạch cầu (G/L)	3,0-giới hạn dưới GTBT	2-3	1-2	< 1,0	
Bạch cầu hạt (G/L)	1,5 – giới hạn dưới GTBT	1-1,5	0,5-1,0	<0,5	
Huyết sắc tố (g/l)	100-giới hạn dưới GTBT	80-100	<80, chỉ định truyền máu	Đe dọa tính mạng	Tử vong
Tiểu cầu (G/L)	75- giới hạn dưới GTBT	50-75	25-50	<25	
Tan máu	Chỉ thấy trên xét nghiệm	Tan máu, Hb giảm trên 20g/l	Cần truyền máu và điều trị corticoid	Đe dọa tính mạng	Tử vong
AST (U/L)	1-3 lần giới hạn trên GTBT	3-5 lần giới hạn trên GTBT	5-20 lần giới hạn trên GTBT	>20 lần giới hạn trên GTBT	
ALT (U/L)	1-3 lần giới hạn trên GTBT	3-5 lần giới hạn trên GTBT	5-20 lần giới hạn trên GTBT	>20 lần giới hạn trên GTBT	
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	1-1,5 lần giới hạn trên GTBT	1,5-3 lần giới hạn trên GTBT	3-10 lần giới hạn trên GTBT	>10 lần giới hạn trên GTBT	

2.6. Phân tích và xử lý số liệu

Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS

25.0. Các thuật toán thống kê được áp dụng bao gồm:

- Thuật toán mô tả: trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị nhỏ nhất và lớn nhất, khoảng tứ phân vị.
- Đường cong ROC để tìm điểm cắt của các biến liên tục.
- Thời gian sống thêm và tỷ lệ sống thêm ở từng thời điểm được ước tính theo phương pháp Kaplan- Meier.
- Kiểm định so sánh:
 - + *Test log-rank* được sử dụng để so sánh sự khác biệt về thời gian và tỷ lệ sống thêm của các nhóm và phân nhóm (phân tích đơn biến).
 - + Mô hình hồi quy Cox: tính tỷ suất nguy cơ (HR-Hazard ratio) và khoảng tin cậy 95%; dùng để phân tích đa biến xác định các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Một yếu tố được xem là yếu tố tiên lượng độc lập nếu 95% CI của HR không chứa 1 và $p < 0,05$. Nếu $HR < 1$ thì yếu tố đó là tiên lượng tốt. Nếu $HR > 1$ thì yếu tố đó là yếu tố tiên lượng xấu.
 - + Kết quả kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.
- Phân tích dưới nhóm: trong từng giai đoạn di căn hạch, phân nhóm tỷ lệ di căn hạch, típ mô bệnh học theo Lauren, phân nhóm dấu ấn hóa mô miễn dịch.

2.7. Sai số và không chế sai số

- Để đảm bảo chất lượng thu thập:

- + Nghiên cứu sinh là người trực tiếp thu thập số liệu và theo dõi bệnh nhân. Các bệnh nhân hồi cứu đều được điều trị bởi bác sỹ chuyên khoa Ung bướu. Các bệnh nhân tiên cứu được điều trị bởi Nghiên cứu sinh.
- + Cắt nhuộm HE và hóa mô miễn dịch được thực hiện bởi kỹ thuật viên có nhiều kinh nghiệm. Người đọc kết quả hóa mô miễn dịch là bác sỹ có bằng

sau đại học chuyên ngành Giải phẫu bệnh và đã được đào tạo đọc kết quả hóa mô miễn dịch đặc biệt HER2 và MMRP.

+ Đây là đề tài điều trị hỗ trợ nên kết quả điều trị là kết quả của cả phác đồ hóa chất hỗ trợ và kết quả phẫu thuật. Để hạn chế sai số do kết quả của phẫu thuật chúng tôi chỉ chọn nhóm bệnh nhân được phẫu thuật cắt dạ dày vét hạch D2 tại Bệnh viện TƯQĐ 108 - cơ sở phẫu thuật lớn và có nhiều kinh nghiệm trong phẫu thuật cắt dạ dày.

- Giám sát thu thập số liệu: khi có bệnh nhân nghiên cứu sẽ được thu thập ngay đầy đủ thông tin vào bệnh án nghiên cứu và nhập dữ liệu vào phần mềm SPSS. Kết thúc nghiên cứu sẽ bắt thăm ngẫu nhiên một số bệnh án nghiên cứu để kiểm tra lại thông tin.

- Quản lý số liệu nhập: kiểm tra lại bệnh án nghiên cứu trước khi vào số liệu, vào lại lần 2 để xác định xem có sai sót không.

2.8. Đạo đức của nghiên cứu

- Phác đồ XELOX là một trong những phác đồ được chỉ định trong điều trị hỗ trợ UTDD đã được phẫu thuật cắt dạ dày vét hạch D2 (hướng dẫn điều trị của NCCN - Mạng lưới Ung thư quốc gia Mỹ).

- Xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch được thực hiện trên mẫu mô đã được đúc paraffin và bảo quản tại khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện TƯQĐ 108

- Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện. Họ được lựa chọn phương pháp điều trị sau khi được tư vấn về tình trạng bệnh tật, các phương pháp điều trị, tác dụng không mong muốn. Bệnh nhân có quyền yêu cầu giữ bí mật các thông tin sức khỏe bản thân, có quyền từ chối điều trị...

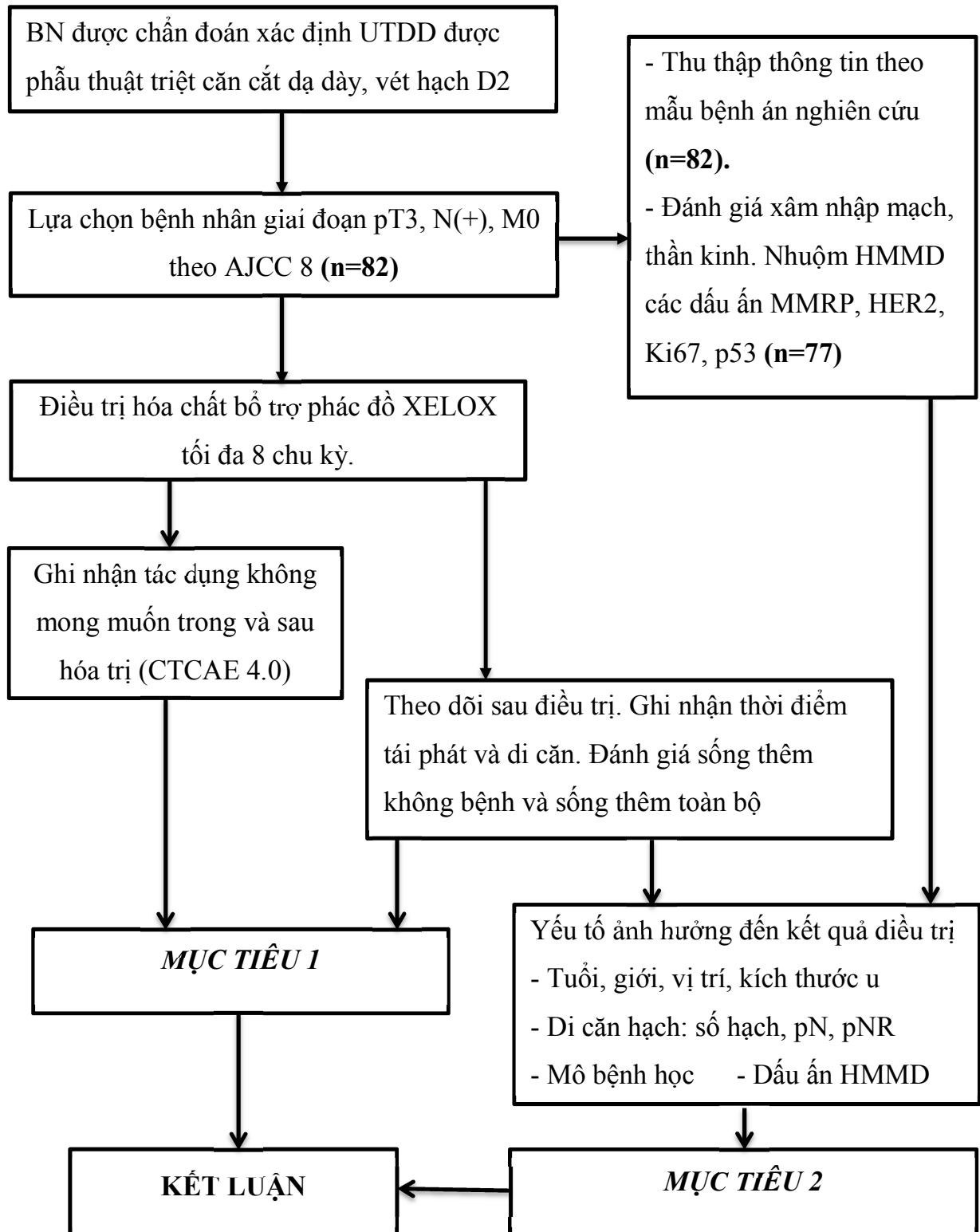
- Khi tái phát, di căn bệnh nhân được tiếp tục điều trị hóa chất bước 2, 3 hoặc chăm sóc giảm nhẹ phụ thuộc vào tình trạng và nguyện vọng của bệnh nhân, gia đình.

- Lợi ích của nghiên cứu: theo dõi tác dụng không mong muốn trong và sau điều trị cũng như khẳng định kết quả sống thêm của phác đồ XELOX trên người Việt Nam. Tuy vậy phác đồ XELOX cũng có những tác dụng không mong muốn nhất định. Bên cạnh đó còn có các phác đồ khác như docetaxel-S1, hóa xạ trị đồng thời, hoặc đang được nghiên cứu bổ sung thêm thuốc đích vào phác đồ hỗ trợ. Vì vậy phân tích các yếu tố tiên lượng sẽ giúp chọn ra những nhóm có hiệu quả thực sự từ phác đồ XELOX, nhóm kháng điều trị hóa chất và cần thêm các phương pháp điều trị khác.

- Nghiên cứu này chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị

- Nghiên cứu đã được chấp nhận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Hà nội (quyết định số 34NCS/BB-HĐĐĐ).

2.9. Sơ đồ nghiên cứu



Chương 3. KẾT QUẢ

Nghiên cứu được thực hiện trên 82 bệnh nhân (24 ca hồi cứu và 58 ca tiền cứu) từ tháng 8/2014 đến tháng 3/2021, chúng tôi thu được kết quả sau:

3.1. Kết quả điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX

3.1.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi, giới, vị trí và kích thước u

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi, giới tính, vị trí và kích thước u

Đặc điểm bệnh nhân		Số bệnh nhân (n = 82)	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình		54,5 ± 9,9 (29 - 75)	
Nhóm tuổi	< 40 tuổi	7	8,5
	40-60 tuổi	47	57,3
	> 60 tuổi	28	34,2
Giới tính	Nam	59	72,0
	Nữ	23	28,0
Vị trí u	Tâm vị	3	3,7
	Thân vị	11	13,4
	Hang môn vị	68	82,9
Kích thước u trung bình		4,3 ± 1,7 cm (1,5 - 9,0 cm)	
Nhóm kích thước u	< 3cm	12	14,6
	3-5cm	52	63,4
	> 5cm	18	22,0

Nhận xét:

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 54,5 với 57,3% bệnh nhân có độ tuổi từ 40 đến 60; đa số bệnh nhân (72%) là nam giới. 82,9% bệnh nhân có khối u nằm ở vùng hang môn vị và 63,4% có kích thước u từ 3-5cm.

Đặc điểm phẫu thuật của bệnh nhân trong nghiên cứu

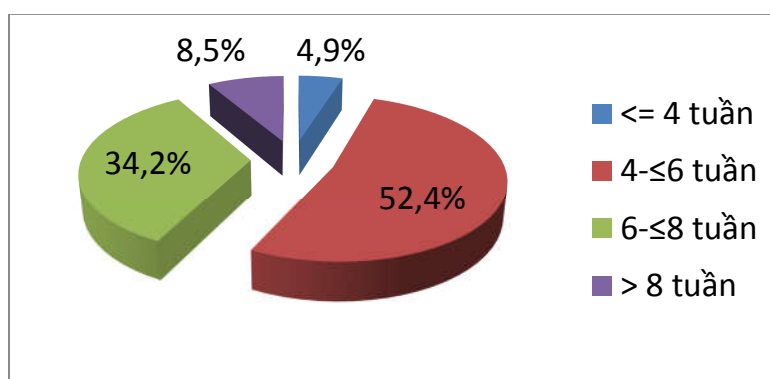
Bảng 3.2. Đặc điểm phẫu thuật của bệnh nhân

Đặc điểm phẫu thuật		Số bệnh nhân (n=82)	Tỷ lệ %
Phương pháp phẫu thuật	Cắt toàn bộ dạ dày	12	14,6
	Cắt bán phần cực dưới	70	85,4
Cách thức phẫu thuật	Phẫu thuật mở	73	89,0
	Phẫu thuật nội soi	9	11,0
Phương pháp phục hồi lưu thông tiêu hóa	Péan	20	24,4
	Finsterer	50	61,0
	Roux-en-Y	11	13,4
	Omega	1	1,2

Nhận xét:

Đa số bệnh nhân được phẫu thuật mở mở (89,0%) và phẫu thuật cắt bán phần cực dưới (85,4%). Kiểu phục hồi lưu thông tiêu hóa theo Finsterer phổ biến với phẫu thuật cắt bán phần cực dưới (61,0%) và nối Roux-en-Y với phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày (13,4%).

Thời gian bắt đầu hóa trị



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo khoảng thời gian bắt đầu hóa trị

Nhận xét: 52,4% bệnh nhân được bắt đầu hóa trị trong vòng 4-≤6 tuần sau phẫu thuật; và 34,2% bệnh nhân bắt đầu hóa trị trong vòng 6-≤8 tuần.

*Đặc điểm di căn hạch***Bảng 3.3. Số hạch khảo sát, giai đoạn di căn hạch, tỷ lệ di căn hạch**

Đặc điểm di căn hạch		Số bệnh nhân (n=82)	Tỷ lệ %
Số hạch khảo sát trung bình		17,0±9,5	
Phân nhóm số hạch khảo sát	< 16 hạch	42	51,2
	≥ 16 hạch	40	48,8
Số hạch di căn trung bình		5,0 ± 4,3 (1 - 20)	
Giai đoạn di căn hạch	pN1 (giai đoạn IIB)	31	37,8
	pN2 (giai đoạn IIIA)	28	34,1
	pN3a (giai đoạn IIIB)	21	25,6
	pN3b (giai đoạn IIIC)	2	2,5
Tỷ lệ di căn hạch	Trung bình	0,36 ± 0,29 (0,03 - 1,0). Trung vị 0,26	
	pNR1	22	26,8
	pNR2	29	35,4
	pNR3	31	37,8

Nhận xét:

- Số hạch trung bình khảo sát được là 17 hạch, với 48,8% bệnh nhân khảo sát được ≥ 16 hạch.

- Giai đoạn pT3N1 (tương đương giai đoạn IIB) chiếm tỷ lệ cao nhất (37,8%) sau đó đến pT3N2 - giai đoạn IIIA (34,1%); chỉ có 2,5% bệnh nhân giai đoạn pT3N3b - giai đoạn IIIC.

- Phân nhóm tỷ lệ di căn hạch tương đương theo giai đoạn di căn hạch thì giai đoạn pNR3 chiếm tỷ lệ cao nhất (37,8) và thấp nhất là giai đoạn pNR1 (26,8%).

*Mô bệnh học***Bảng 3.4. Phân nhóm bệnh nhân theo típ mô bệnh học**

Típ mô bệnh học		Số bệnh nhân (n=82)	Tỷ lệ %	
Phân loại của Tổ chức y tế thế giới (2010)	UTBMT	Biệt hóa cao, vừa	28	34,1
		Kém biệt hóa	45	54,9
	UTBM tế bào nhân, UTBM tuyến nhầy		9	11,0
Phân loại của Lauren (1965)	Típ ruột		30	36,6
	Típ lan tỏa và hỗn hợp		52	63,4

Nhận xét:

- Theo phân loại của WHO, UTBMT kém biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất là 54,9%; chỉ có 11% bệnh nhân là UTBM tế bào nhân và UTBM tuyến nhầy.

- Theo phân loại của Lauren (1965) thì típ lan tỏa và hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất (63,4%).

Xâm nhập mạch, thần kinh**Bảng 3.5. Tình trạng xâm nhập mạch, thần kinh của khối u**

Tình trạng xâm nhập mạch, thần kinh		Số bệnh nhân (n=77)	Tỷ lệ %
Xâm nhập mạch	Có	50	64,9
	Không	27	35,1
Xâm nhập thần kinh	Có	48	62,3
	Không	29	37,7

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân có tế bào u xâm nhập mạch là 64,9%; xâm nhập thần kinh là 62,3%.

Bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch

Do trong quá trình bảo quản đã có một số khối nên không đảm bảo chất lượng cho cắt nhuộm lại HMMD nên chúng tôi chỉ cắt nhuộm được 77 bệnh nhân.

Bảng 3.6. Tình trạng bộc lộ protein HER2, MMR, p53, Ki67

Bộc lộ một số protein trên HMMD		Số bệnh nhân (n=77)	Tỷ lệ %
Mức độ bộc lộ HER2	0, 1+	57	74,0
	2+	13	16,9
	3+	7	9,1
Protein sửa chữa ghép cặp sai ADN	dMMR	11	14,3
	pMMR	66	85,7
Mức độ bộc lộ p53	< 10%	13	16,9
	10%-20%	13	16,9
	> 20%	51	66,2
Mức độ bộc lộ Ki67	< 10%	41	53,2
	10%-35%	21	27,3
	> 35%	15	19,5

Nhận xét:

- Tỷ lệ bộc lộ HER2 mức độ 3+ là 9,1%.
- Tỷ lệ thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai ADN là 14,3%.
- 66,2% bệnh nhân có mức độ bộc lộ p53 trên 20%.
- Đa số bệnh nhân có mức độ bộc lộ Ki67 dưới 10% (chiếm 53,2%).

3.1.2. Kết quả sống thêm của bệnh nhân hóa trị bổ trợ phúc đồ XELOX

3.1.2.1. Đặc điểm tái phát, di căn, tử vong của bệnh nhân

Bảng 3.7. Đặc điểm tái phát, di căn của bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n=82)	Tỷ lệ %	
Thời gian theo dõi trung bình (tháng)		33,6±16,9 (8,5-79,4). Trung vị 30,5		
Tái phát và di căn do UTDD (n=26)	Số vị trí tái phát, di căn	Trung bình	1,4±0,7 (1-3)	
		1 vị trí	19	73,1
		2 vị trí	4	15,4
		3 vị trí	3	11,5
	Vị trí tái phát, di căn	Gan	3	11,5
		Phúc mạc	12	46,2
		Miệng nối	4	15,4
		Hạch ổ bụng	7	26,9
		Não, tuyến thượng thận, xương	3	11,5
	Tử vong (n=26)	Do UTDD	22	84,6
Do bệnh lý khác		2	7,7	
Do UT thứ 2		2	7,7	

Nhận xét:

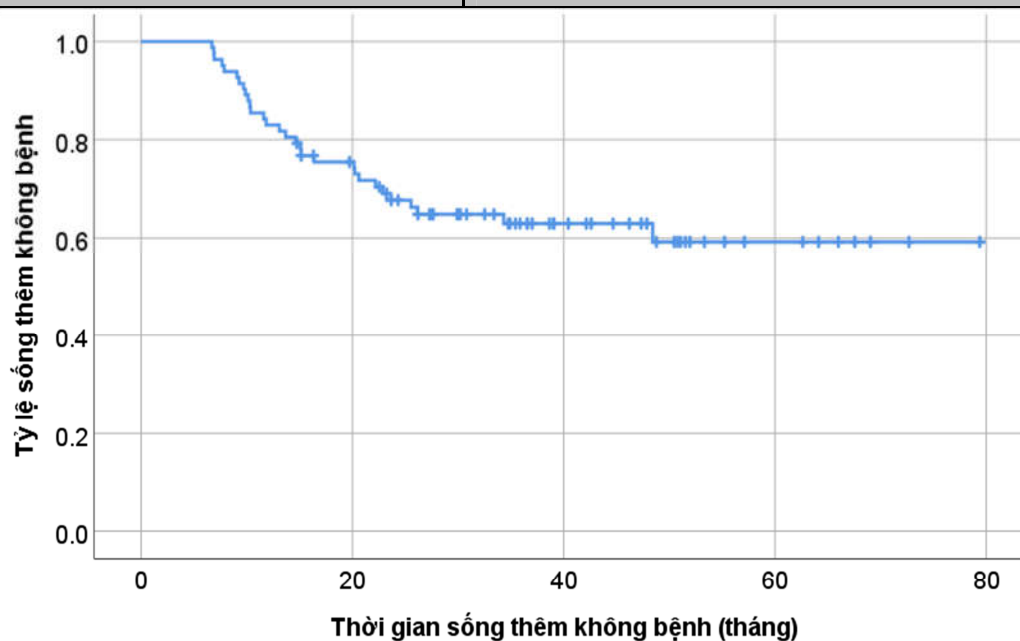
- Đa số bệnh nhân tái phát, di căn tại một vị trí (chiếm 73,1%). Vị trí tái phát thường gặp nhất là phúc mạc (46,2%), hạch ổ bụng (26,9%).

- Ngoài tử vong do UTDD. Có 2 bệnh nhân xuất hiện và tử vong do UT thứ 2 (UT đường mật và UT thần kinh nội tiết) sau kết thúc điều trị UTDD, một bệnh nhân tử vong do bệnh lý tim mạch, một bệnh nhân tử vong không rõ nguyên nhân.

3.1.2.2. Sống thêm không bệnh

Bảng 3.8. Sống thêm không bệnh theo năm

Sống thêm không bệnh theo Kaplan-Meier tại các thời điểm (n=82)	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
Số bệnh nhân tái phát, xuất hiện UT thứ 2 và tử vong do nguyên nhân khác tích lũy	14	26	29	29	30
Tỷ lệ sống thêm không bệnh (%)	82,9	67,6	63,0	63,0	59,3
Thời gian sống thêm không bệnh trung bình (tháng)	54,5 ± 3,6 (95%CI = 47,5 - 61,6)				

**Biểu đồ 3.2. Ước tính thời gian sống thêm không bệnh theo Kaplan-Meier****Nhận xét:**

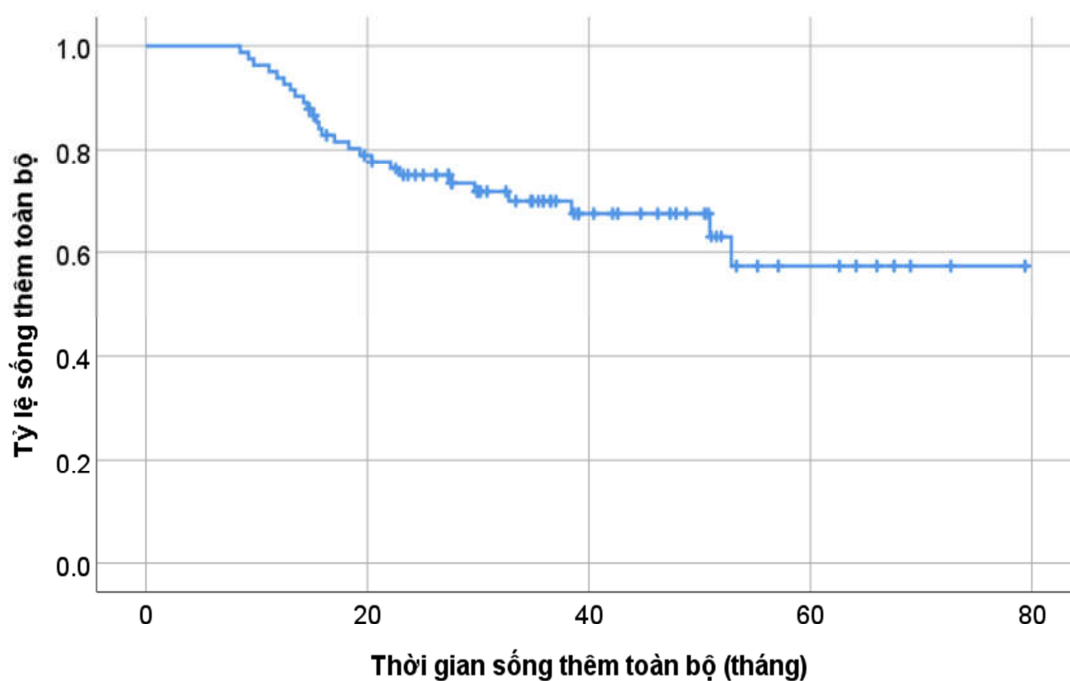
- Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 54,5 tháng (hiện chưa ước tính được trung vị).

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm và 5 năm lần lượt là 63,0% và 59,3%.

3.1.2.3. Sống thêm toàn bộ

Bảng 3.9. Sống thêm toàn bộ theo năm

Sống thêm toàn bộ theo Kaplan-Meier tại các thời điểm (n=82)	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
Số bệnh nhân tử vong tích lũy	5	20	23	24	26
Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%)	93,9	75,0	70,0	67,6	57,3
Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình (tháng)	57,1 ± 3,6 (95%CI = 50,0 - 64,1)				

**Biểu đồ 3.3. Ước tính thời gian sống thêm toàn bộ theo Kaplan-Meier****Nhận xét:**

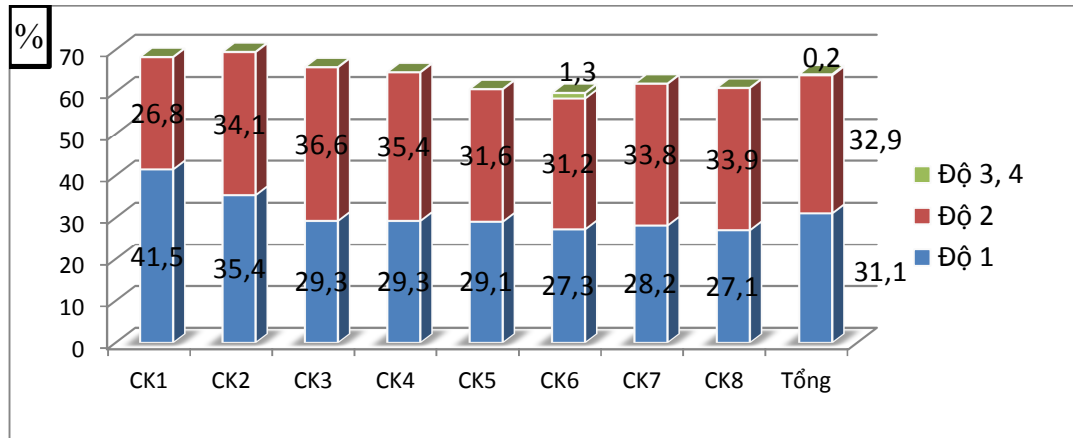
- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 57,1 tháng (hiện chưa ước tính được trung vị).
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm 3 năm và 5 năm lần lượt là 70,0% và 57,3%.

3.1.3. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ XELOX

Với 614 chu kỳ hóa chất, chúng tôi ghi nhận được một số tác dụng không mong muốn sau:

3.1.3.1. Tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa

Chán ăn

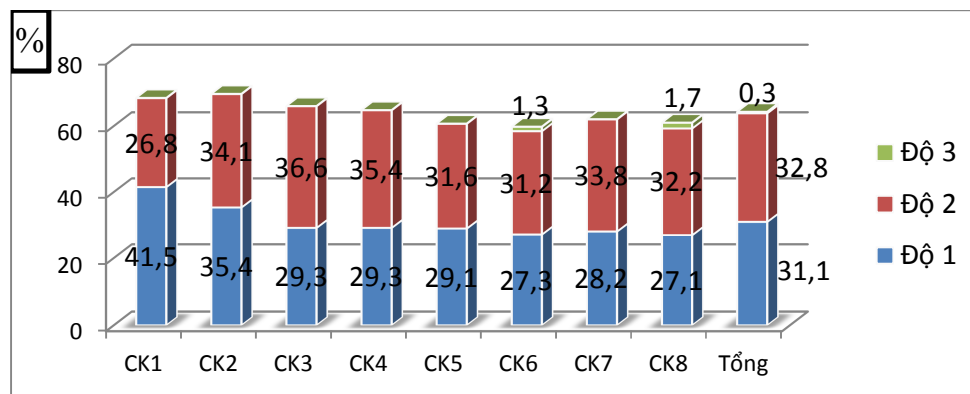


Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ bệnh nhân chán ăn qua các chu kỳ hóa chất

Nhận xét:

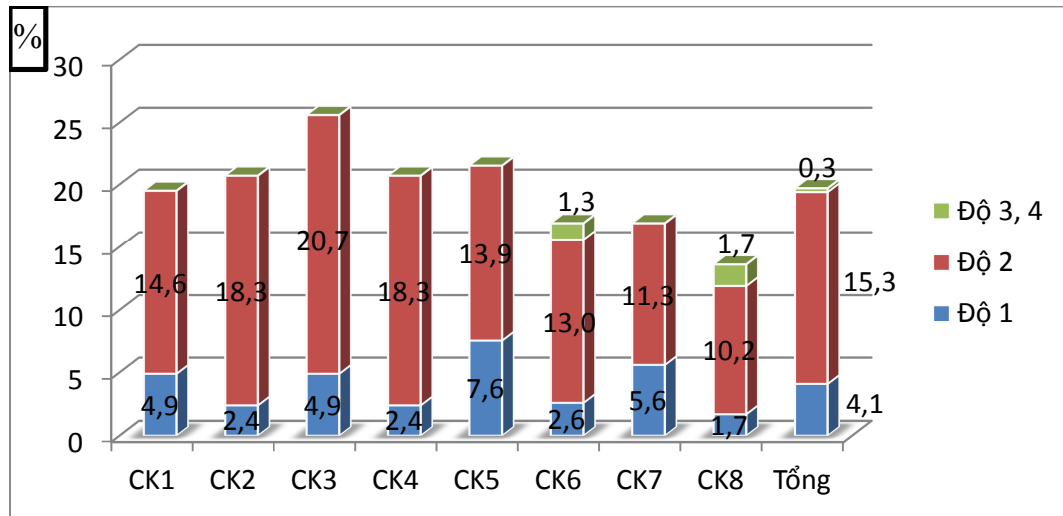
394/614 (chiếm 64,2%) lượt điều trị bệnh nhân có chán ăn; chủ yếu ở độ 1 và 2; không lượt điều trị nào gặp chán ăn độ 4; độ 3 chỉ chiếm 0,2%.

Buồn nôn



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ bệnh nhân buồn nôn qua các chu kỳ hóa chất

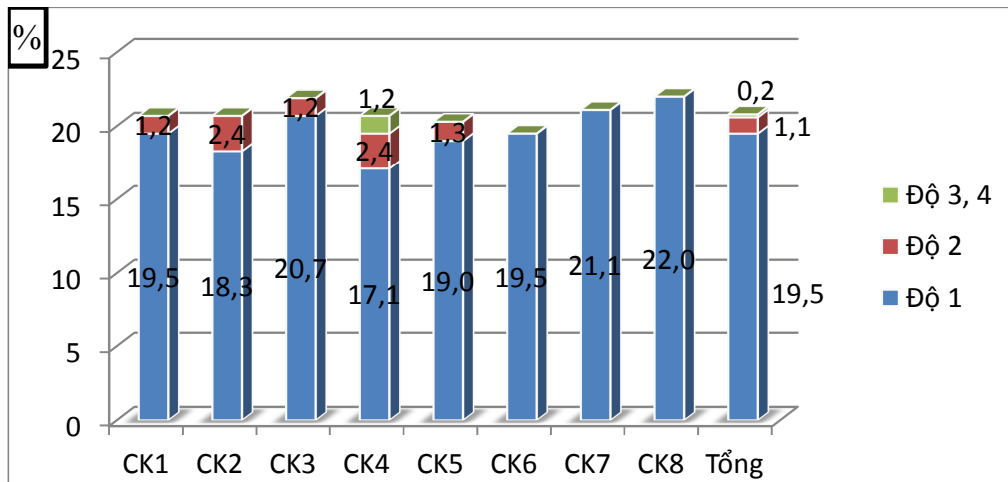
Nhận xét: 394/614 (chiếm 64,2%) lượt điều trị bệnh nhân có buồn nôn nhưng chủ yếu ở độ 1 và độ 2; chỉ có 0,3% buồn nôn độ 3.

Nôn

Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ bệnh nhân nôn qua các chu kỳ hóa chất

Nhận xét:

Tỷ lệ nôn là 121/614 (19,7%) tổng lượt điều trị; chủ yếu ở độ 1 và 2; chỉ có 0,3% lượt điều trị nôn độ 3 và không gặp nôn độ 4.

Tiêu chảy

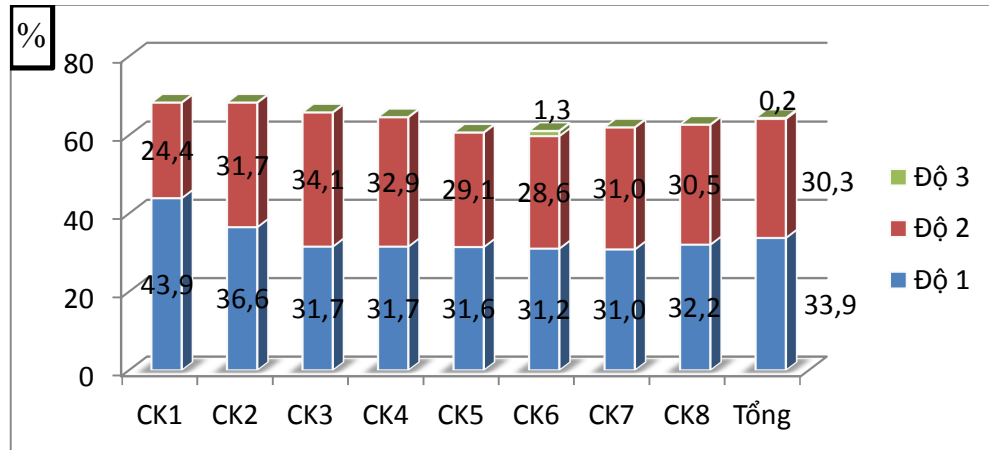
Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ bệnh nhân tiêu chảy qua các chu kỳ hóa chất

Nhận xét:

Tỷ lệ tiêu chảy là 128/614 (20,8%) lượt điều trị với 19,5% độ 1; chỉ có 1,1% độ 2 và 0,2% độ 3. Không gặp tiêu chảy độ 4.

3.1.3.2. Các tác dụng không mong muốn khác trên lâm sàng

Mệt mỏi

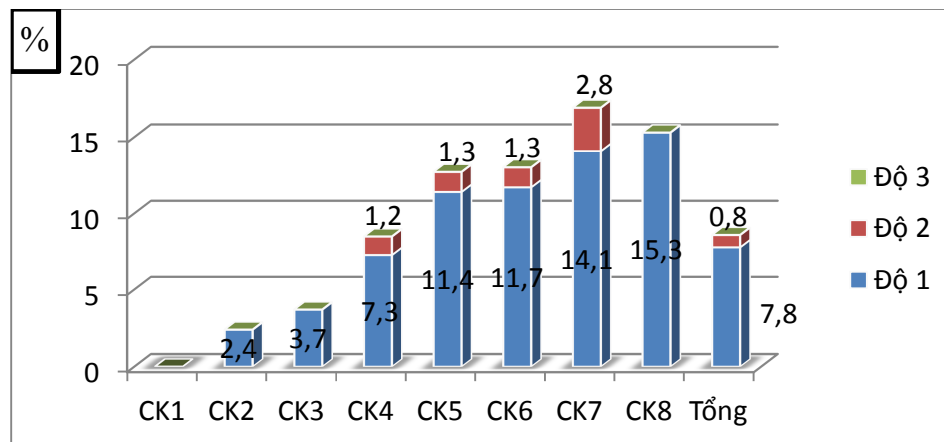


Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ bệnh nhân mệt mỏi qua các chu kỳ hóa chất

Nhận xét:

395/614 (chiếm 64,4%) lượt điều trị bệnh nhân có mệt mỏi nhưng cũng chỉ ở độ 1 và 2; chỉ có 0,2% lượt điều trị bệnh nhân có mệt mỏi độ 3.

Hội chứng bàn tay-bàn chân



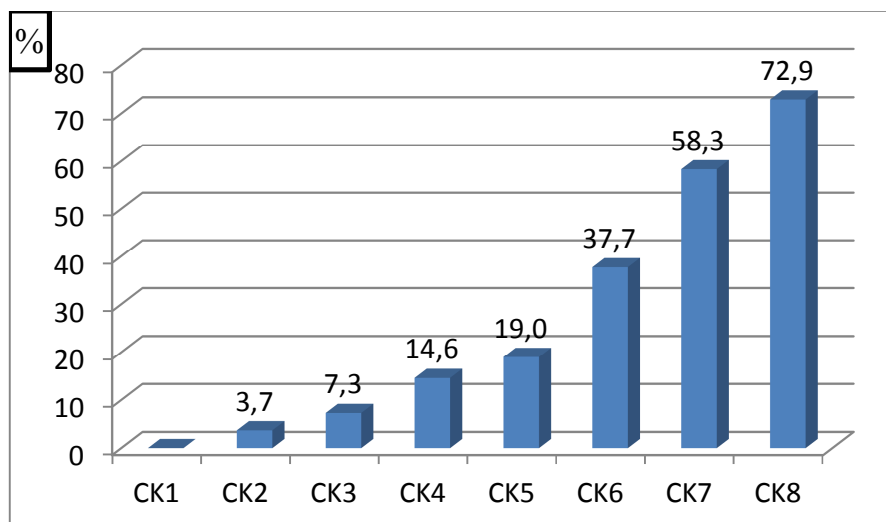
Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ bệnh nhân gặp hội chứng bàn tay-bàn chân qua các chu kỳ hóa chất

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân gặp hội chứng bàn tay-bàn chân là 53/614 (8,6%) lượt điều trị; trong đó không gặp độ 3 và chỉ có 0,8% gặp độ 2.

Tác dụng không mong muốn trên thân kinh ngoại vi

Trong quá trình điều trị hóa chất



Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ bệnh nhân dị cảm qua các chu kỳ hóa chất

Nhận xét:

Triệu chứng dị cảm tăng dần theo số chu kỳ hóa chất; từ 3,7% sau 2 chu kỳ đến 72,9% sau 8 chu kỳ; nhưng chỉ gặp ở độ 1.

Sau điều trị hóa chất

Bảng 3.10. Thời gian kéo dài triệu chứng dị cảm sau khi ngừng hóa trị

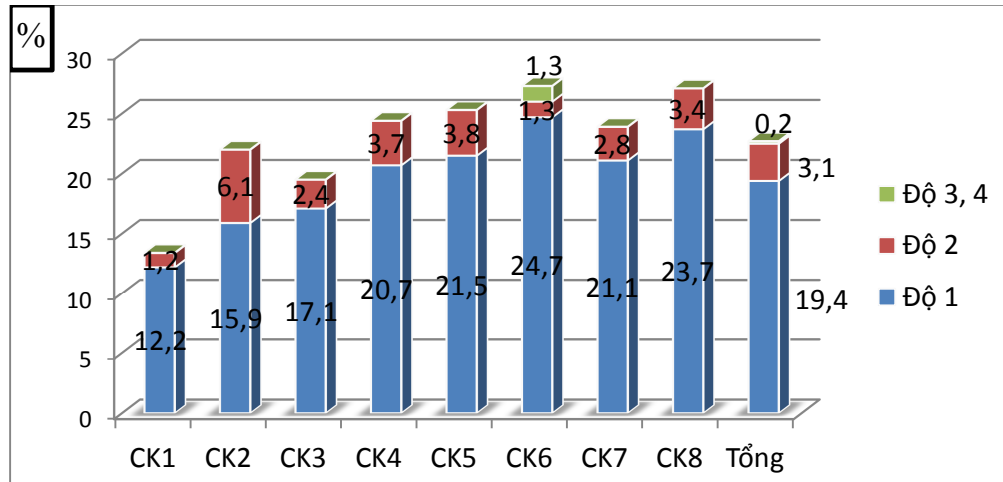
Thời gian kéo dài dị cảm khi ngừng hóa trị	Số bệnh nhân (n=36)	Tỷ lệ %
≤ 6 tháng	10	27,8
6-12 tháng	8	22,2
12-24 tháng	12	33,3
>24 tháng	6	16,7

Nhận xét:

36 bệnh nhân bị dị cảm kéo dài và còn sống sau 2 năm được theo dõi. Triệu chứng này giảm dần và hết sau 2 năm ngừng hóa chất ở 30 bệnh nhân (chiếm 83,3%).

3.1.3.3. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu

Giảm số lượng bạch cầu

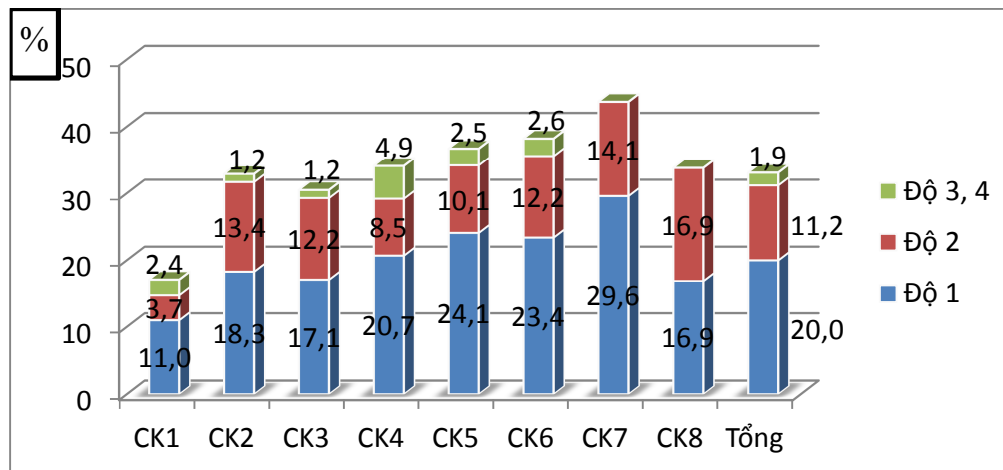


Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu qua các chu kỳ hóa chất

Nhận xét:

139/614 (chiếm 22,7%) lượt điều trị bệnh nhân có giảm số lượng bạch cầu; trong đó chủ yếu độ 1 (19,4%); chỉ có 3,1% độ 2 và 0,2% độ 3, 4.

Giảm số lượng bạch cầu hạt

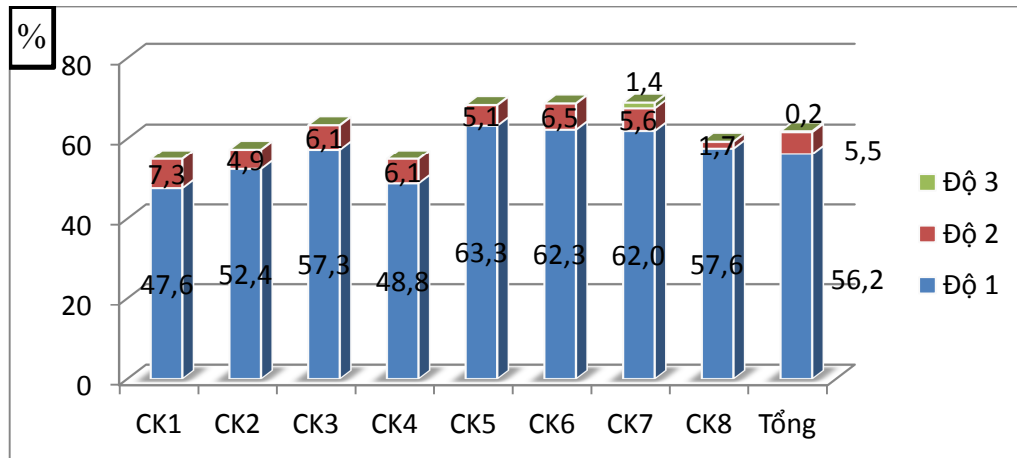


Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu hạt qua các chu kỳ hóa chất

Nhận xét:

204/614 (chiếm 33,1%) lượt điều trị bệnh nhân có giảm số lượng bạch cầu hạt; trong đó chủ yếu độ 1 và 2; chỉ có 1,9% độ 3, 4.

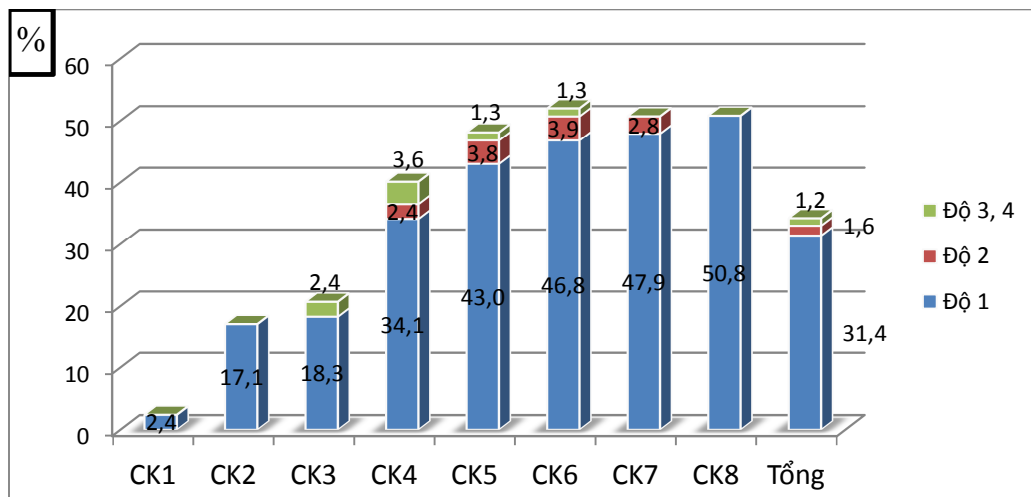
Giảm lượng huyết sắc tố



Biểu đồ 3.13. Tỷ lệ bệnh nhân giảm huyết sắc tố qua các chu kỳ hóa chất
Nhận xét:

380/614 (chiếm 61,9%) lượt điều trị bệnh nhân có giảm lượng huyết sắc tố nhưng có đến 56,2% độ 1 và chỉ có 0,2% độ 3, không gặp độ 4. Có 1 trường hợp thiếu máu kèm tan máu độ 3.

Giảm số lượng tiểu cầu

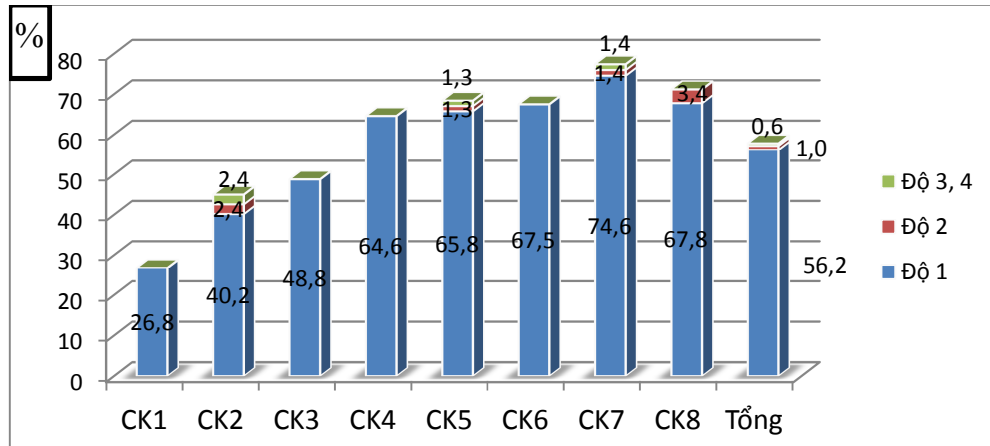


Biểu đồ 3.14. Tỷ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu qua các chu kỳ hóa chất
Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân có giảm số lượng tiểu cầu chiếm 210/614 (34,2%) lượt điều trị trong đó chủ yếu độ 1 và 2; độ 3 và 4 chỉ chiếm 1,2%.

3.1.3.4. Tác dụng không mong muốn trên gan

Tăng men AST

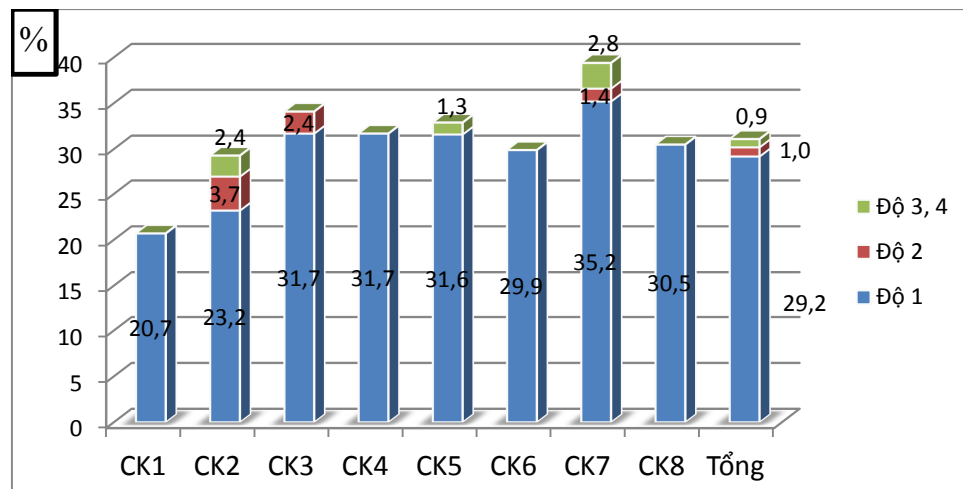


Biểu đồ 3.15. Tỷ lệ bệnh nhân tăng men AST qua các chu kỳ hóa chất

Nhận xét:

355/614 (chiếm 57,8%) lượt điều trị bệnh nhân có tăng men AST; nhưng chủ yếu ở độ 1; độ 2 chiếm 1,0% và độ 3, 4 chỉ chiếm có 0,6%.

Tăng men ALT

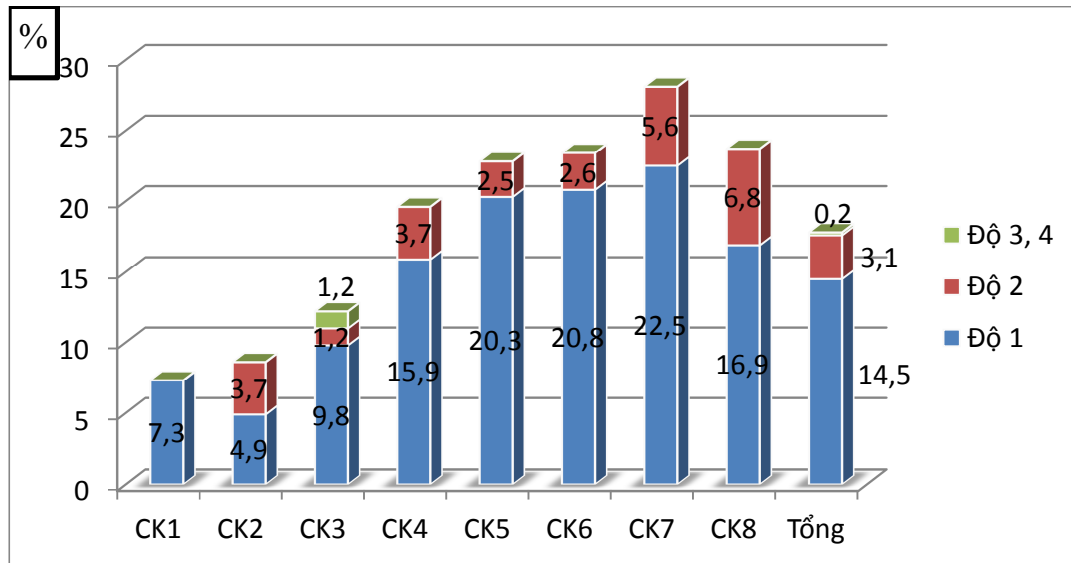


Biểu đồ 3.16. Tỷ lệ bệnh nhân tăng men ALT qua các chu kỳ hóa chất

Nhận xét:

190/614 (chiếm 31,1%) lượt điều trị bệnh nhân có tăng men ALT; chủ yếu ở độ 1; độ 2 chiếm 1,0% và độ 3, 4 chỉ chiếm 0,9%.

Tăng bilirubin

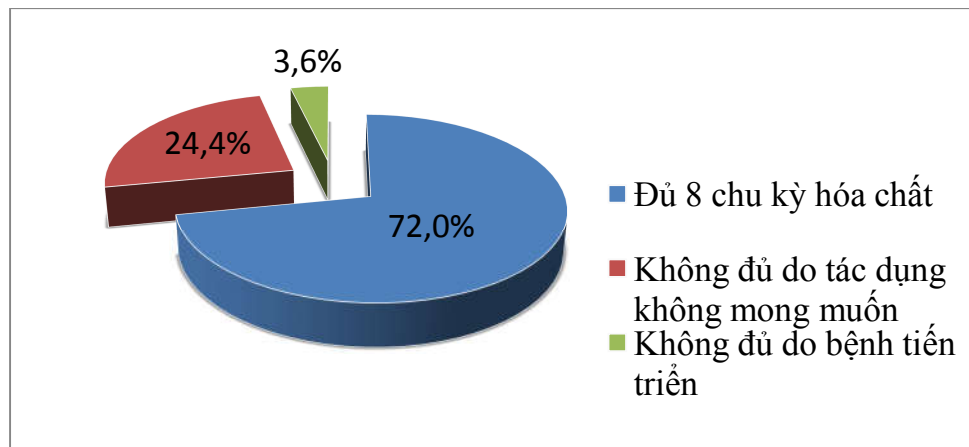


Biểu đồ 3.17. Tỷ lệ bệnh nhân tăng bilirubin qua các chu kỳ hóa chất

Nhận xét:

109/614 lượt điều trị (chiếm 17,8%) bệnh nhân có tăng bilirubin; chủ yếu ở độ 1 và 2; chỉ có 0,2% độ 3, 4.

3.1.3.5. Ảnh hưởng của tác dụng không mong muốn đến quá trình điều trị



Biểu đồ 3.18. Tỷ lệ bệnh nhân hoàn thành đủ số chu kỳ hóa chất

Nhận xét:

Đa phần bệnh nhân hoàn thành đủ 8 chu kỳ hóa chất (chiếm 72,0%) và có 24,4% không hoàn thành đủ do tác dụng không mong muốn.

Mức độ liều tương đối của hóa chất

Bảng 3.11. Mức độ liều tương đối của hóa chất

Liều tương đối của hóa chất (n=82)	Trung bình	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất	Khoảng tứ phân vị (25% - 50% - 75%)
Oxaliplatin	90,8±10,9	56,5	100	82,5 - 95,5 - 100
Capecitabine	90,9±10,6	53,8	100	81,5 - 95,7 - 100
Phác đồ XELOX	90,8±10,7	57,3	100	82,5 - 95,7 - 100

Nhận xét: mức độ liều tương đối của oxaliplatin trung bình là 90,8% với 75% bệnh nhân đạt mức liều trên 82,5%. Mức độ liều tương đối của capecitabine trung bình là 90,9% với 75% bệnh nhân đạt mức liều trên 81,5%.

Nguyên nhân giảm liều và trì hoãn điều trị

Bảng 3.12. Nguyên nhân giảm liều và trì hoãn điều trị hóa chất

Nguyên nhân giảm liều, trì hoãn hóa chất		Số chu kỳ (n=614)	Tỷ lệ %
Không trì hoãn điều trị		523	85,2
Nguyên nhân trì hoãn	Giảm bạch cầu	28	4,6
	Giảm tiểu cầu	41	6,7
	Tăng men AST, ALT	15	2,4
	Hội chứng bàn tay- chân	2	0,3
	Bán tắc ruột sau mổ	4	0,6
	Nôn	1	0,2
Không giảm liều thuốc		590	96,1
Nguyên nhân giảm liều thuốc	Giảm bạch cầu	4	0,7
	Giảm tiểu cầu	13	2,1
	Hội chứng bàn tay-chân	7	1,1

Nhận xét: giảm tiểu cầu là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến trì hoãn (6,7%) và giảm liều hóa chất (2,1%) sau đó là giảm bạch cầu, hội chứng bàn tay-chân.

3.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân

3.2.1. Liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng và thời gian sống thêm

3.2.1.1. Liên quan của nhóm tuổi, giới tính với thời gian sống thêm

Bảng 3.13. Sống thêm theo nhóm tuổi, giới tính

Yếu tố		Sống thêm không bệnh (n=82)			Sống thêm toàn bộ (n=82)		
		TB (tháng) (95%CI)	STKB 3 năm (%)	p (log- rank test)	TB (tháng) (95%CI)	STTB 3 năm (%)	p (log- rank test)
Nhóm tuổi	< 40	46,2 (30,6 - 61,9)	71,4	0,28	47,1 (31,9 - 62,3)	71,4	0,257
	40-60	59,4 (50,6 - 68,1)	67,5		63,4 (55,2 - 71,7)	77,5	
	>60	44,5 (33,3 - 55,7)	52,8		47,4 (36,8 - 57,9)	57,3	
Giới	Nam	53,9 (45,5 - 62,3)	60,8	0,565	54,6 (46,1 - 63,1)	65,7	0,202
	Nữ	49,7 (39,8 - 59,5)	68,5		55,8 (47,0 - 64,7)	81,2	

Nhận xét:

- Thời gian và tỷ lệ sống thêm không bệnh cũng như sống thêm toàn bộ không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi.

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm ở nam và nữ không có sự khác biệt. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm ở nữ cao hơn ở nam (81,2% so với 65,7%) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,202).

3.2.1.2. Liên quan giữa vị trí, kích thước u với thời gian sống thêm

Bảng 3.14. Sống thêm theo vị trí, kích thước u

Yếu tố		Sống thêm không bệnh (n=82)			Sống thêm toàn bộ (n=82)		
		TB (tháng) (95%CI)	STKB 3 năm (%)	p (log- rank test)	TB (tháng) (95%CI)	STTB 3 năm (%)	p (log- rank test)
Vị trí u	Tâm vị	42,9 (29,0 - 56,7)	66,7	0,921	43,5 (30,7 - 56,3)	66,7	0,957
	Thân vị	39,6 (29,7 - 49,4)	63,6		40,2 (30,8 - 49,6)	62,3	
	Hang môn vị	54,0 (46,1 - 61,9)	62,9		57,5 (49,7 - 65,2)	72,0	
Kích thước u	< 3cm	44,2 (25,7 - 62,6)	43,8	0,158	42,1 (23,5 - 60,8)	64,3	0,133
	3-5cm	45,3 (37,7 - 52,9)	56,7		48,9 (41,7 - 56,0)	63,3	
	>5cm	65,2 (47,5 - 61,6)	88,1		66,8 (51,3 - 82,3)	94,4	

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 3 năm giữa các vị trí u (p lần lượt là 0,921 và 0,957).

- Không có sự khác biệt về thời gian cũng như tỷ lệ STKB, STTB giữa các nhóm kích thước u khác nhau (p lần lượt là 0,158 và 0,133).

3.2.1.3. Liên quan của thời gian bắt đầu, mức độ liều tương đối của hóa chất với thời gian sống thêm

Bảng 3.15. Sống thêm theo thời gian bắt đầu, mức độ liều tương đối của hóa chất

Yếu tố		Sống thêm không bệnh (n=82)			Sống thêm toàn bộ (n=82)		
		TB (tháng) (95%CI)	STKB 3 năm (%)	p (log- rank test)	TB (tháng) (95%CI)	STTB 3 năm (%)	p (log- rank test)
Thời gian bắt đầu hóa trị	≤ 4 tuần	38,1 (24,3 - 51,9)	75,0	0,904	38,6 (25,6 - 51,6)	75,0	0,799
	4-6 tuần	45,3 (37,1 - 53,6)	61,6		47,4 (39,3 - 55,5)	63,6	
	6-8 tuần	57,3 (45,5 - 69,2)	66,3		59,7 (48,4 - 71,0)	73,1	
	> 8 tuần	49,3 (29,2 - 69,3)	53,6		54,7 (35,0 - 74,4)	85,7	
Mức liều tương đối	≥ 80%	55,6 (47,7 - 63,5)	65,7	0,615	56,9 (48,9 - 64,8)	72,3	0,90
	< 80%	47,7 (34,2 - 61,3)	52,5		54,2 (41,3 - 67,1)	60,0	

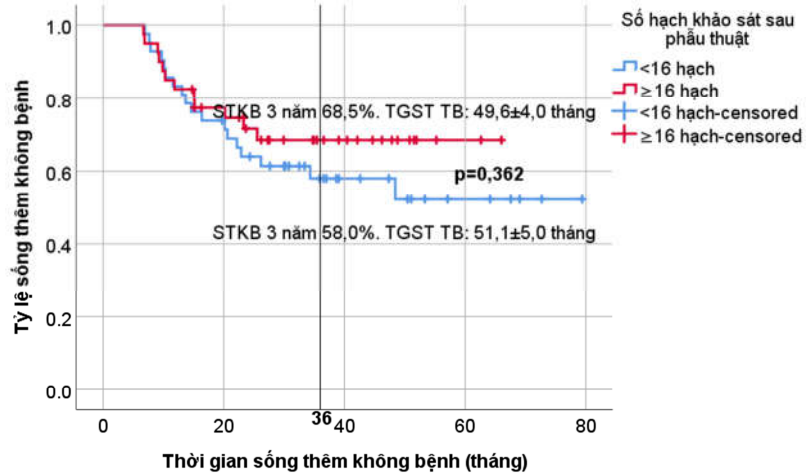
Nhận xét:

- Khoảng thời gian bắt đầu hóa trị sau phẫu thuật không ảnh hưởng đến STKB cũng như STTB (p lần lượt là 0,904 và 0,799).

- Không có sự khác biệt về STKB và STTB giữa 2 mức liều tương đối của phác đồ hóa chất (p lần lượt là 0,615 và 0,9).

3.2.2. Liên quan giữa tình trạng di căn hạch và thời gian sống thêm

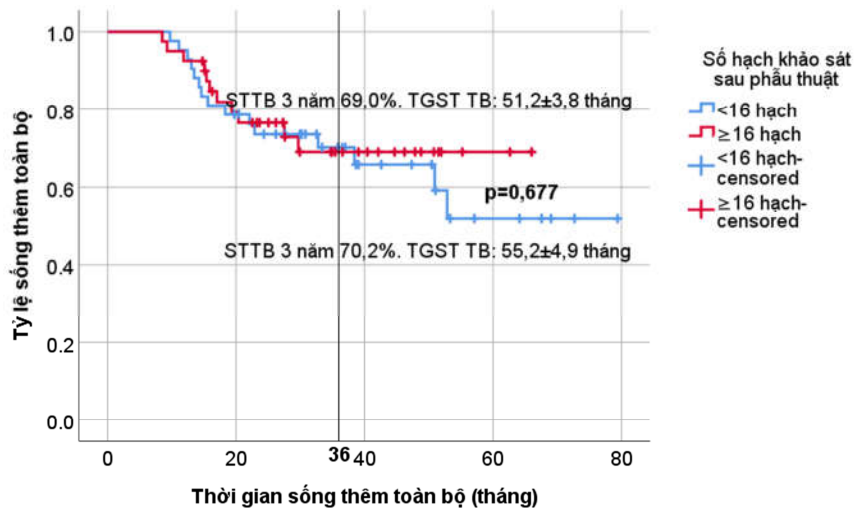
3.2.2.1. Liên quan của số hạch khảo sát và thời gian sống thêm



Biểu đồ 3.19. Sống thêm không bệnh theo số hạch khảo sát

Nhận xét:

Tỷ lệ STKB 3 năm của nhóm khảo sát ≥ 16 hạch là 68,5% cao hơn nhóm khảo sát < 16 hạch là 58,0% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,362$ theo log-rank test).



Biểu đồ 3.20. Sống thêm toàn bộ theo số hạch khảo sát

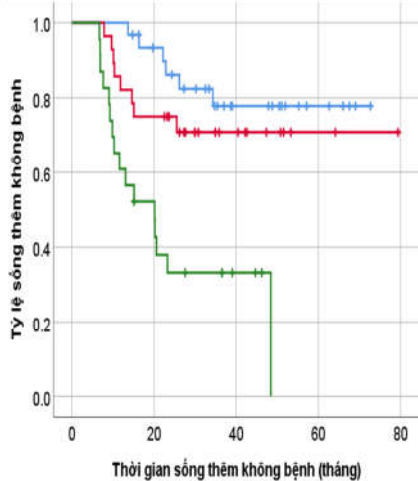
Nhận xét:

Không có sự khác biệt về sống thêm toàn bộ giữa nhóm khảo sát trên và dưới 16 hạch ($p=0,677$ theo log-rank test).

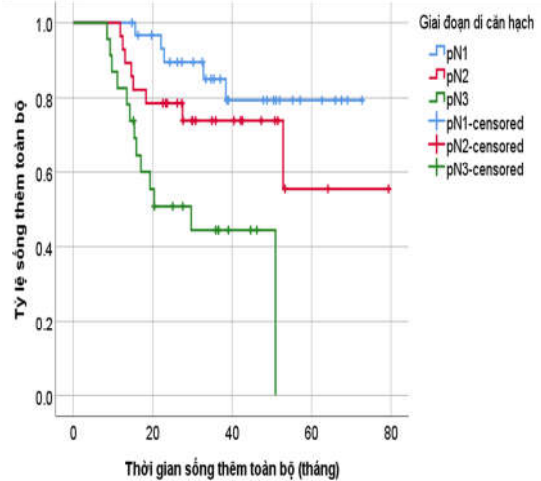
3.2.2.2. Liên quan giữa giai đoạn di căn hạch và thời gian sống thêm

Bảng 3.16. Sống thêm theo giai đoạn di căn hạch

Giai đoạn di căn hạch	Sống thêm không bệnh (n=82)			Sống thêm toàn bộ (n=82)		
	TB (tháng) (95%CI)	STKB 3 năm (%)	p (log-rank test)	TB (tháng) (95%CI)	STTB 3 năm (%)	p (log-rank test)
pN1	61,7 (53,9 - 69,5)	77,8	<0,001	63,5 (56,2 - 70,8)	85,0	0,001
pN2	60,1 (48,9 - 71,4)	70,8		58,1 (45,6 - 70,7)	73,9	
pN3	24,7 (17,3 - 32,1)	33,2		31,5 (23,6 - 39,4)	44,5	



Biểu đồ 3.21. Sống thêm không bệnh theo giai đoạn di căn hạch



Biểu đồ 3.22. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn di căn hạch

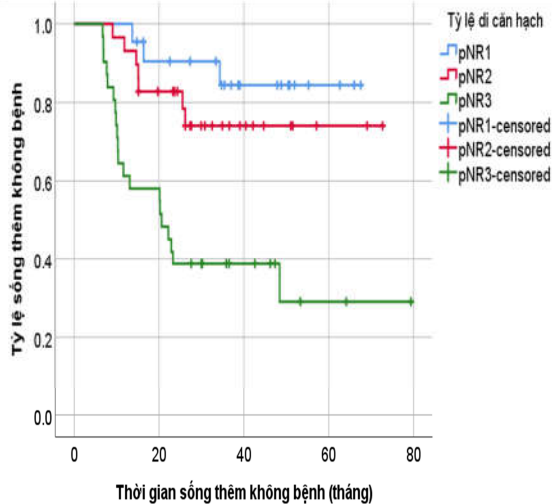
Nhận xét:

Giai đoạn di căn hạch càng muộn thì tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 3 năm càng giảm (p lần lượt là 0,000 và 0,001).

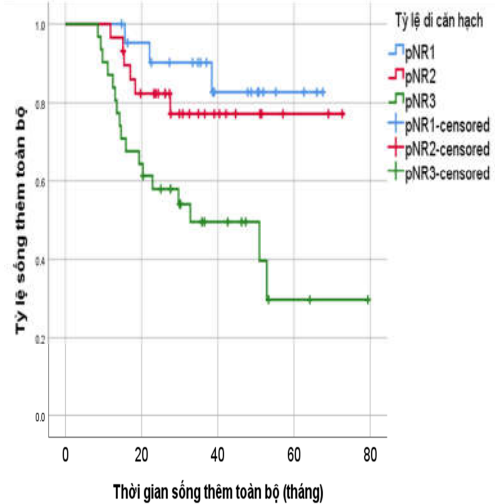
3.2.2.3. Liên quan giữa tỷ lệ di căn hạch và thời gian sống thêm

Bảng 3.17. Sống thêm theo tỷ lệ di căn hạch

Tỷ lệ di căn hạch	Sống thêm không bệnh (n=82)			Sống thêm toàn bộ (n=82)		
	TB (tháng) (95%CI)	STKB 3 năm (%)	p (log- rank test)	TB (tháng) (95%CI)	STTB 3 năm (%)	p (log- rank test)
pNR1	60,5 (53,1 - 67,9)	84,4	<0,001	60,6 (53,4 - 67,9)	90,2	0,002
pNR2	58,3 (49,1 - 67,6)	74,0		60,3 (51,5 - 69,1)	77,2	
pNR3	35,8 (24,4 - 47,2)	38,7		42,5 (31,4 - 53,6)	49,5	



Biểu đồ 3.23. Sống thêm không bệnh theo tỷ lệ di căn hạch



Biểu đồ 3.24. Sống thêm toàn bộ theo tỷ lệ di căn hạch

Nhận xét:

Tỷ lệ di căn hạch càng cao thì tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 3 năm càng giảm (p lần lượt là 0,000 và 0,002).

3.2.3. Liên quan giữa đặc điểm mô bệnh học và thời gian sống thêm

3.2.3.1. Liên quan giữa típ mô bệnh học theo phân loại của WHO và thời gian sống thêm

Trên tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu

Bảng 3.18. Sống thêm theo típ mô bệnh học của WHO 2010

Típ mô bệnh học	Sống thêm không bệnh (n=82)			Sống thêm toàn bộ (n=82)		
	TB (tháng) (95%CI)	STKB 3 năm (%)	p (log- rank test)	TB (tháng) (95%CI)	STTB 3 năm (%)	p (log- rank test)
Biệt hóa cao, vừa (1)	65,3 (55,4-75,3)	77,4	0,024* 0,037** 0,341***	70,2 (61,9-78,5)	84,7	0,014* 0,018** 0,591***
Kém biệt hóa (2)	42,0 (33,7-50,4)	53,3		45,3 (37,5-53,2)	61,7	
TB nhân, chế nhày (3)	40,9 (31,1-50,7)	64,8		41,4 (32,0-50,8)	64,8	

* : p so sánh giữa 2 nhóm 1, 2

*** : p so sánh giữa nhóm 2 và 3

** : p so sánh giữa nhóm 1 với nhóm 2 và 3

Nhận xét:

- Tỷ lệ STKB, STTB 3 năm của nhóm UTBMT biệt hóa cao, vừa cao hơn UTBMT kém biệt hóa (p=0,024 và 0,014).

- Tỷ lệ STKB, STTB 3 năm của nhóm UTBMT biệt hóa cao, vừa cao hơn nhóm UTBMT kém biệt hóa và nhóm UTBM tế bào nhân, tuyến nhày (p=0,037 và 0,018).

- Không có sự khác biệt về STKB và STTB giữa nhóm UTBMT kém biệt hóa với UTBM tế bào nhân, chế nhày (p lần lượt là 0,341 và 0,591).

Trong từng giai đoạn di căn hạch

Bảng 3.19. Sống thêm theo típ mô bệnh học của WHO ở từng giai đoạn di căn hạch

Típ mô bệnh học của WHO trong từng giai đoạn di căn hạch		Sống thêm không bệnh (n=82)			Sống thêm toàn bộ (n=82)		
		TB±ĐLC (tháng)	STKB 3 năm (%)	p (log-rank test)	TB±ĐLC (tháng)	STTB 3 năm (%)	p (log-rank test)
pN1	BH cao, vừa	61,4±5,8	79,0	0,942	65,2±4,9	86,2	0,714
	Khác	59,1±5,1	76,2		59,2±4,9	83,6	
pN2	BH cao, vừa	72,9±6,1	90,0	0,109	73,3±5,8	90,0	0,101
	Khác	37,3±4,8	60,0		40,2±4,3	65,0	
pN3	BH cao, vừa	16,8±4,4	0	0,911	28,1±5,5	50,0	0,548
	Khác	25,0±4,1	35,0		30,6±4,3	42,9	
pNR1	BH cao, vừa	43,9±4,4	80,8	0,518	44,7±3,9	80,8	0,496
	Khác	63,4±3,9	87,5		63,4±3,9	100	
pNR2	BH cao, vừa	60,9±7,4	77,1	0,673	66,6±5,7	88,9	0,348
	Khác	54,3±5,6	72,4		54,6±5,5	71,8	
pNR3	BH cao, vừa	61,0±11,1	71,4	0,047	71,0±7,8	85,7	0,022
	Khác	24,0±3,7	29,2		30,6±3,8	38,6	

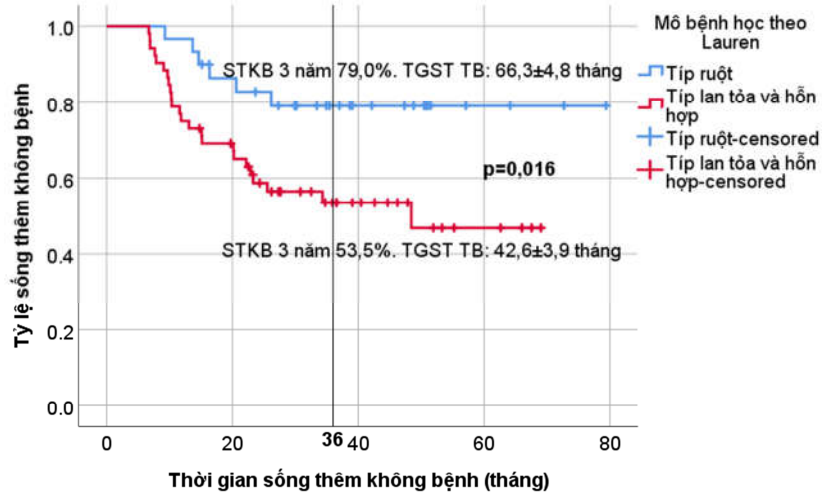
Nhận xét:

- Tỷ lệ STKB 3 năm ở nhóm UTBMT biệt hóa cao, vừa cao hơn rõ rệt so với các nhóm mô bệnh học khác ở nhóm pNR3 (p = 0,047).

- Tỷ lệ STTB 3 năm ở nhóm UTBMT biệt hóa cao, vừa cao hơn rõ rệt so với các nhóm mô bệnh học khác ở nhóm pNR3 (p = 0,022).

3.2.3.2. Liên quan giữa típ mô bệnh học theo phân loại của Lauren và thời gian sống thêm

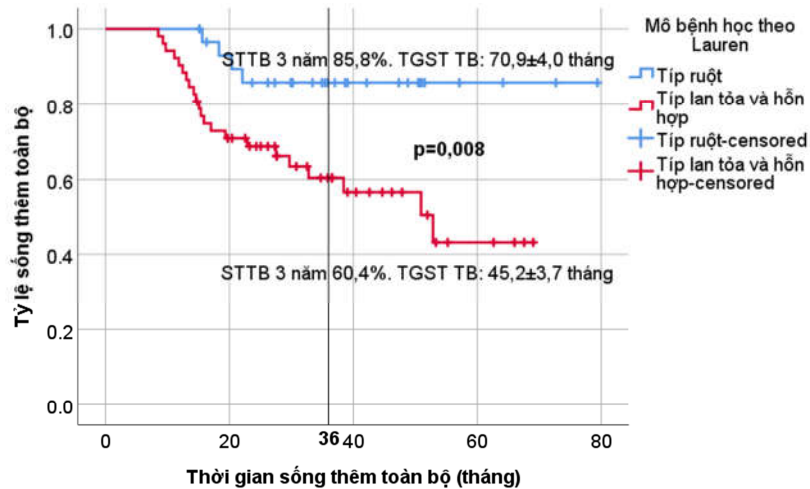
Trên tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu



Biểu đồ 3.25. Sống thêm không bệnh theo típ mô bệnh học của Lauren

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm ở típ ruột cao hơn rõ rệt so với típ lan tỏa và hỗn hợp (79,0% so với 53,5%; $p = 0,016$ theo log-rank test).



Biểu đồ 3.26. Sống thêm toàn bộ theo típ mô bệnh học của Lauren

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm ở típ ruột cao hơn rõ rệt so với típ lan tỏa và hỗn hợp (85,8% so với 60,4%; $p = 0,008$ theo log-rank test).

Trong từng giai đoạn di căn hạch

Bảng 3.20. Sống thêm theo típ mô bệnh học của Lauren ở từng giai đoạn di căn hạch

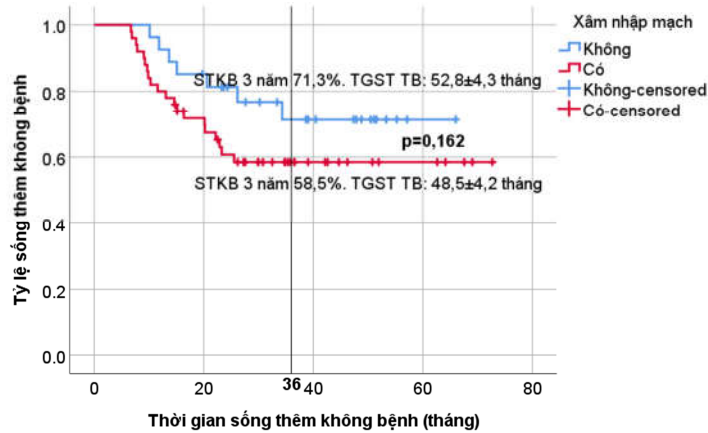
Típ mô bệnh học của Lauren trong từng giai đoạn di căn hạch		Số BN	Sống thêm không bệnh (n=82)			Sống thêm toàn bộ (n=82)		
			Số BN tái phát	STKB 3 năm (%)	p (log-rank test)	Số BN tử vong	STTB 3 năm (%)	p (log-rank test)
pN1	Típ ruột	15	3	79,0	0,942	2	86,2	0,714
	Khác	16	3	76,2		3	83,6	
pN2	Típ ruột	12	1	91,7	0,04	1	91,7	0,042
	Khác	16	7	54,7		7	60,2	
pN3	Típ ruột	3	2	0	0,911	1	50,0	0,548
	Khác	20	14	35,0		12	42,9	
pNR1	Típ ruột	11	2	80,8	0,518	2	80,8	0,496
	Khác	11	1	87,5		1	85,7	
pNR2	Típ ruột	12	2	81,5	0,392	1	90,9	0,187
	Khác	17	5	68,8		5	68,0	
pNR3	Típ ruột	7	2	71,4	0,047	1	85,7	0,022
	Khác	24	18	29,2		16	38,6	

Nhận xét:

Bệnh nhân ở giai đoạn pN2 và pNR3, típ ruột có tỷ lệ STKB và STTB 3 năm cao hơn rõ rệt so với típ lan tỏa, hỗn hợp ($p < 0,05$ theo log-rank test).

3.2.3.3. Liên quan giữa tình trạng xâm nhập mạch, thần kinh với thời gian sống thêm

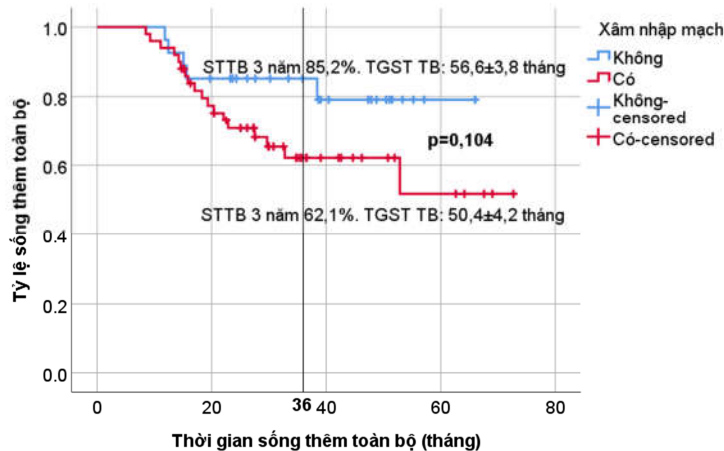
Liên quan giữa tình trạng xâm nhập mạch và thời gian sống thêm



Biểu đồ 3.27. Sống thêm không bệnh theo tình trạng xâm nhập mạch

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm ở nhóm bệnh nhân có xâm nhập mạch là 58,5% thấp hơn nhóm bệnh nhân chưa có xâm nhập mạch là 71,3% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,162$ theo log-rank test).



Biểu đồ 3.28. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng xâm nhập mạch

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm ở nhóm bệnh nhân có xâm nhập mạch là 62,1% thấp hơn nhóm bệnh nhân không có xâm nhập mạch là 85,2% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,104$ theo log-rank test).

*Xâm nhập thần kinh***Bảng 3.21. Sống thêm theo tình trạng xâm nhập thần kinh**

Xâm nhập thần kinh	Sống thêm không bệnh (n=77)			Sống thêm toàn bộ (n=77)		
	TB (tháng) (95%CI)	STKB 3 năm (%)	p	TB (tháng) (95%CI)	STTB 3 năm (%)	p
Có	43,7 (36,0 - 51,3)	54,4	0,038	46,2 (38,6 - 53,9)	60,3	0,042
Không	60,4 (51,6 - 69,2)	77,4		62,8 (54,8 - 70,7)	86,1	

Nhận xét: thời gian và tỷ lệ STKB, STTB 3 năm thấp hơn rõ rệt ở nhóm tế bào u xâm nhập thần kinh (p lần lượt là 0,038 và 0,042 theo log-rank test).

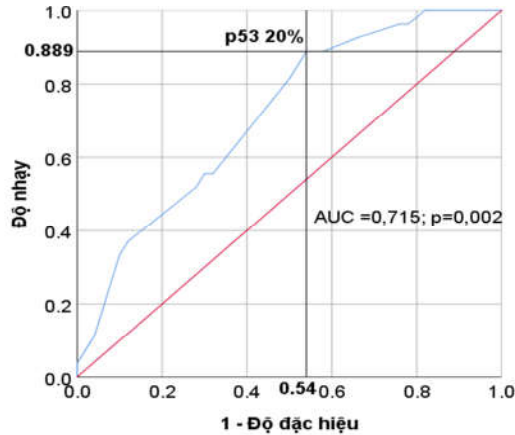
3.2.4. Liên quan giữa một số dấu ấn HMMD và thời gian sống thêm**3.2.4.1. Liên quan của bậc lộ HER2 và thời gian sống thêm****Bảng 3.22. Sống thêm theo tình trạng bậc lộ HER2**

Mức độ bậc lộ HER2	Sống thêm không bệnh (n=77)			Sống thêm toàn bộ (n=77)		
	TB (tháng) (95%CI)	STKB 3 năm (%)	p	TB (tháng) (95%CI)	STTB 3 năm (%)	p
0, 1+	49,4 (42,8 - 56,1)	64,3	0,356	50,4 (43,9 - 56,8)	68,8	0,891
2+	51,6 (37,2 - 66,0)	69,2		55,4 (41,9 - 68,9)	76,9	
3+	36,4 (14,6 - 58,3)	35,7		54,6 (33,6 - 75,5)	68,6	

Nhận xét: bậc lộ HER2 3(+) có tỷ lệ STKB, STTB 3 năm thấp nhất nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p = 0,356 và 0,891 theo log-rank test).

3.2.4.2. Liên quan của bậc lệ p53 và thời gian sống thêm

Tìm điểm cắt mức độ bậc lệ p53 trong xác định tình trạng tái phát



Biểu đồ 3.29. Đường cong ROC xác định điểm cắt của bậc lệ p53 liên quan đến tình trạng tái phát

Nhận xét: bậc lệ p53 ngưỡng 20% có độ nhạy 88,9%; độ đặc hiệu 46% trong xác định tình trạng tái phát (diện tích dưới đường cong 0,715 và $p=0,002$).

Liên quan của bậc lệ p53 đến thời gian sống thêm

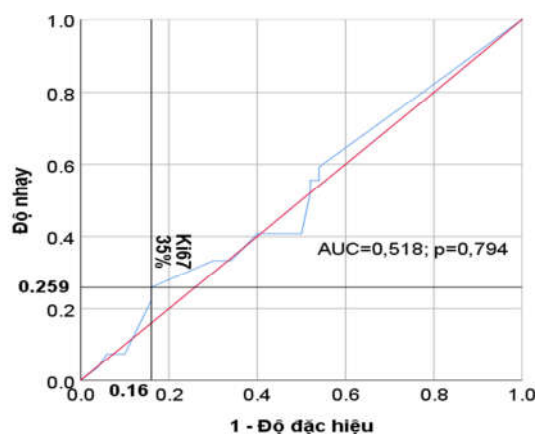
Bảng 3.23. Sống thêm theo tình trạng bậc lệ p53

Mức độ bậc lệ p53	Sống thêm không bệnh (n=77)			Sống thêm toàn bộ (n=77)		
	TB (tháng) (95%CI)	STKB 3 năm (%)	p (log-rank test)	TB (tháng) (95%CI)	STTB 3 năm (%)	p (log-rank test)
≤ 20%	65,7 (58,2 - 73,1)	88,0	0,004	65,9 (58,7 - 73,1)	87,8	0,021
> 20%	43,0 (35,4 - 50,6)	51,0		47,2 (39,9 - 54,6)	62,4	

Nhận xét: nhóm bệnh nhân bậc lệ p53 > 20% có thời gian và tỷ lệ STKB, STTB 3 năm thấp hơn rõ rệt nhóm bệnh nhân bậc lệ p53 ≤ 20% (p lần lượt là 0,004 và 0,021).

3.2.4.3. Liên quan của bậc độ Ki67 và thời gian sống thêm

Tìm điểm cắt mức độ bậc độ Ki67 trong xác định tình trạng tái phát



Biểu đồ 3.30. Đường cong ROC xác định điểm cắt của bậc độ Ki67 liên quan đến tình trạng tái phát

Nhận xét: bậc độ Ki67 ngưỡng 35% có độ nhạy 25,9% và độ đặc hiệu 84% trong xác định tình trạng tái phát, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (diện tích dưới đường cong = 0,518 và $p=0,794$).

Liên quan của bậc độ protein Ki67 đến thời gian sống thêm

Bảng 3.24. Sống thêm theo tình trạng bậc độ Ki67

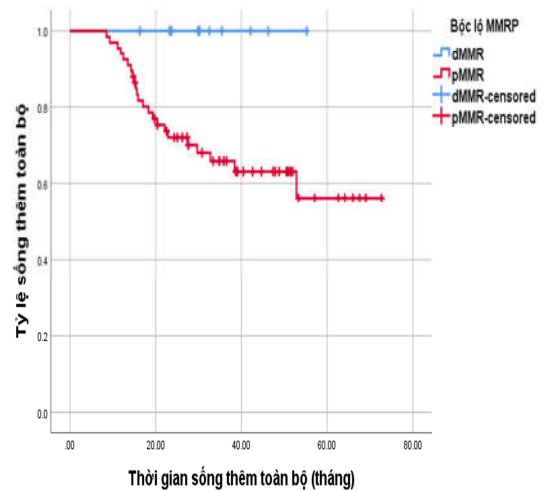
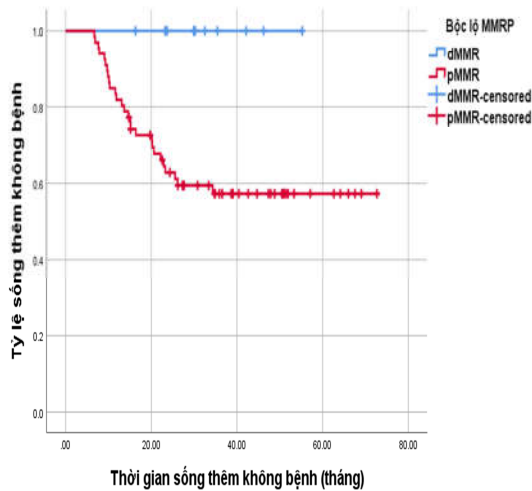
Mức độ bậc độ Ki67	Sống thêm không bệnh (n=77)			Sống thêm toàn bộ (n=77)		
	TB (tháng) (95%CI)	STKB 3 năm (%)	p (log-rank test)	TB (tháng) (95%CI)	STTB 3 năm (%)	p (log-rank test)
≤ 35%	54,2 (47,5 - 60,9)	66,7	0,056	57,5 (51,1 - 63,9)	76,5	0,008
> 35%	24,2 (17,5 - 30,9)	48,0		26,0 (20,0 - 32,0)	41,9	

Nhận xét: thời gian và tỷ lệ STTB 3 năm ở nhóm Ki67 trên 35% thấp hơn rõ rệt nhóm bậc độ Ki67 ≤ 35% ($p=0,008$).

3.2.4.4. Liên quan giữa bậc độ protein sửa chữa ghép cặp sai ADN và thời gian sống thêm

Bảng 3.25. Sống thêm theo tình trạng bậc độ MMRP

Bậc độ MMRP	Sống thêm không bệnh (n=77)			Sống thêm toàn bộ (n=77)		
	Số BN tái phát	STKB 3 năm (%)	p	Số BN tử vong	STTB 3 năm (%)	p
dMMR	0	100	0,02	0	100	0,039
pMMR	27	57,3		23	65,9	



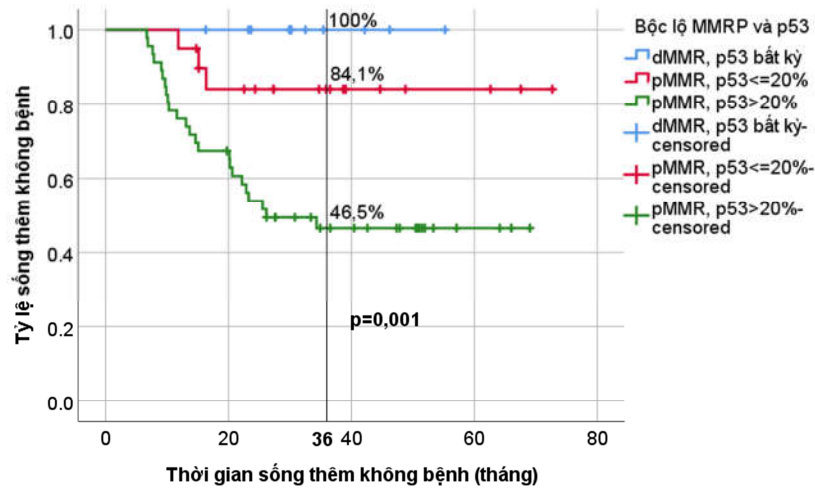
Biểu đồ 3.31. Sống thêm không bệnh theo tình trạng bậc độ MMRP
Nhận xét:

Biểu đồ 3.32. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng bậc độ MMRP

- 11 bệnh nhân có thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai ADN (dMMR) chưa có bệnh nhân nào tái phát và tử vong nên chưa ước tính thời gian sống thêm trung bình của 2 nhóm.

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 3 năm ở nhóm dMMR cao hơn rõ rệt so với nhóm pMMR với p lần lượt là 0,02 và 0,039 (theo log-rank test).

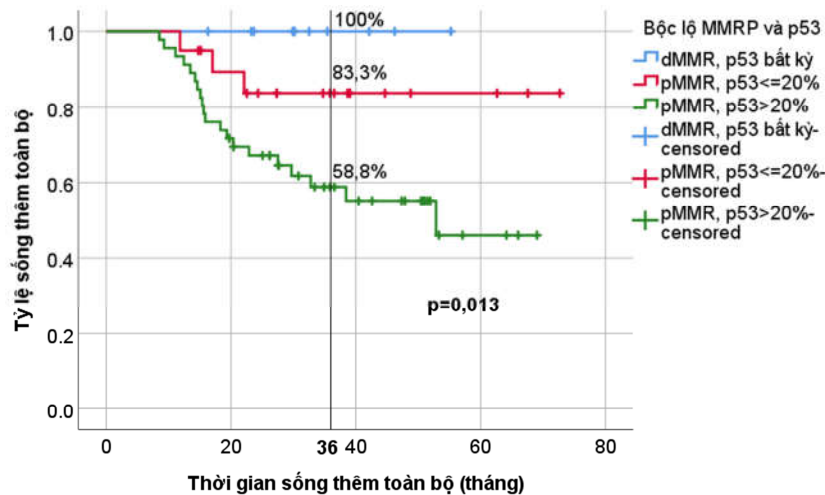
Ảnh hưởng của kết hợp bộc lộ MMRP và p53



Biểu đồ 3.33. Sống thêm không bệnh theo tình trạng bộc lộ MMRP, p53

Nhận xét:

Tỷ lệ STKB 3 năm cao nhất ở nhóm dMMR, giảm xuống rõ rệt ở nhóm pMMR và $p53 \leq 20\%$; thấp nhất ở nhóm pMMR và $p53 > 20\%$ ($p = 0,001$ theo log-rank test).

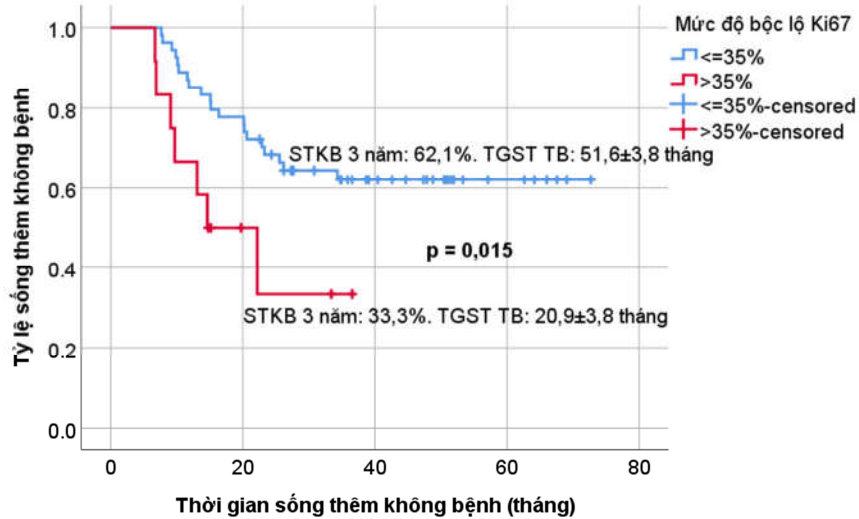


Biểu đồ 3.34. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng bộc lộ MMRP và p53

Nhận xét:

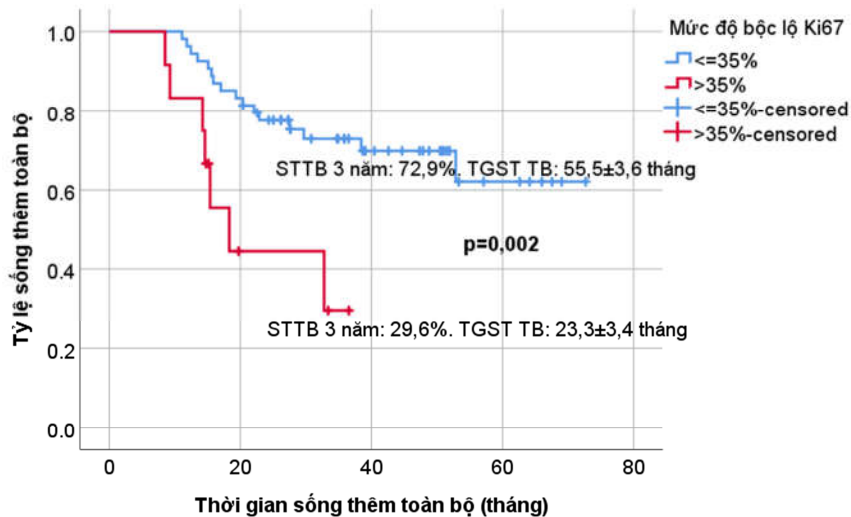
Tỷ lệ STTB 3 năm cao nhất ở nhóm dMMR; giảm xuống rõ rệt ở nhóm pMMR và $p53 \leq 20\%$; thấp nhất ở nhóm pMMR và $p53 > 20\%$ ($p = 0,013$ theo log-rank test).

Liên quan giữa bậc lệ Ki67 và thời gian sống thêm ở bệnh nhân không thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai ADN (pMMR)



Biểu đồ 3.35. Sống thêm không bệnh theo tình trạng Ki67 ở nhóm bệnh nhân pMMR

Nhận xét: ở nhóm pMMR, bậc lệ Ki67 trên 35% làm giảm rõ rệt STKB, STTB 3 năm (p lần lượt là 0,015 và 0,002 theo log-rank test).



Biểu đồ 3.37. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng Ki67 ở nhóm bệnh nhân pMMR

Nhận xét: ở nhóm pMMR, bậc lệ Ki67 trên 35% làm giảm rõ rệt STKB, STTB 3 năm (p lần lượt là 0,015 và 0,002 theo log-rank test).

3.2.5. Các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm trong phân tích đa biến

3.2.5.1. Liên quan của một số đặc điểm lâm sàng, giai đoạn di căn hạch, mô bệnh học với thời gian sống thêm trong phân tích đa biến

Bảng 3.26. Liên quan của một số đặc điểm lâm sàng, giai đoạn pN, mô bệnh học theo WHO với thời gian sống thêm trong phân tích đa biến

Yếu tố	Sống thêm không bệnh (n=82)			Sống thêm toàn bộ (n=82)		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
Nhóm tuổi	1,16	0,53-2,51	0,712	0,94	0,43-2,06	0,869
Giới	1,97	0,75-5,15	0,169	3,27	1,05-10,16	0,040
Vị trí u	1,34	0,56-3,22	0,516	1,00	0,42-2,39	0,994
Kích thước u	0,60	0,34-1,06	0,078	0,49	0,26-0,92	0,027
Số hạch khảo sát	0,44	0,20-0,96	0,039	0,49	0,20-1,20	0,493
Giai đoạn pN	3,26	1,83-5,81	<0,001	3,29	1,72-6,29	<0,001
Típ mô bệnh học theo WHO	1,52	0,93-2,50	0,095	1,78	1,04-3,05	0,035
Mức độ liều tương đối của phác đồ	0,96	0,33-2,80	0,939	0,67	0,21-2,15	0,50

Nhận xét:

- Các yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm không bệnh: số hạch khảo sát, giai đoạn di căn hạch.

+ Số hạch khảo sát ≥ 16 hạch giảm nguy cơ tái phát 56% so với khảo sát được < 16 hạch.

+ Giai đoạn di căn hạch càng muộn, tiên lượng càng xấu.

- Các yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm toàn bộ: giới, kích thước u, giai đoạn di căn hạch, típ mô bệnh học theo WHO.

Bảng 3.27. Liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, tỷ lệ di căn hạch, mô bệnh học theo Lauren và thời gian sống thêm trong phân tích đa biến

Yếu tố	Sống thêm không bệnh (n=82)			Sống thêm toàn bộ (n=82)		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
Nhóm tuổi	1,16	0,55-2,44	0,692	0,89	0,41-1,95	0,778
Giới	1,85	0,70-4,89	0,215	3,29	1,07-10,18	0,038
Vị trí u	1,32	0,57-3,10	0,519	0,91	0,40-2,17	0,848
Kích thước u	0,73	0,41-1,30	0,280	0,55	0,28-1,06	0,072
Số hạch khảo sát	1,24	0,54-2,85	0,610	1,42	0,57-3,52	0,453
Tỷ lệ di căn hạch	2,84	1,53-5,29	0,001	2,57	1,33-4,97	0,005
Típ mô bệnh học theo Lauren	2,95	1,11-7,80	0,029	4,60	1,50-14,04	0,007
Mức độ liều tương đối của phác đồ	0,73	0,27-1,98	0,532	0,52	0,17-1,61	0,259

Nhận xét:

- Tỷ lệ di căn hạch, típ mô bệnh học theo Lauren là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ.

+ Tỷ lệ di căn hạch càng cao tiên lượng càng xấu.

+ Típ lan tỏa và hỗn hợp tăng nguy cơ tái phát 2,95 lần và nguy cơ tử vong 4,6 lần so với típ ruột.

- Giới là yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm toàn bộ. Giới nam có nguy cơ tử vong cao gấp 3,29 lần so với giới nữ.

3.2.5.2. Liên quan của giai đoạn di căn hạch, mô bệnh học, HMMD đến thời gian sống thêm trong phân tích đa biến

Từ bảng 3.27 chúng tôi xác định được 2 yếu tố tiên lượng độc lập là tỷ lệ di căn hạch và tít mô bệnh học theo Lauren nên tiếp tục thực hiện phân tích đa biến cùng các yếu tố khác của mô bệnh học đã được biết đến có tiên lượng xấu là xâm nhập mạch, thần kinh cũng như bộc lộ các dấu ấn HMMD.

Bảng 3.28. Liên quan giữa giai đoạn di căn hạch, mô bệnh học, HMMD và thời gian sống thêm trong phân tích đa biến

Yếu tố	Sống thêm không bệnh (n=77)			Sống thêm toàn bộ (n=77)		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
TLĐCH	2,26	1,16-4,44	0,017	1,73	0,85-3,53	0,133
Tít mô bệnh học theo Lauren	1,77	0,52-6,02	0,362	2,11	0,55-8,20	0,279
Xâm nhập mạch	1,25	0,47-3,34	0,661	1,41	0,47-4,30	0,543
Xâm nhập thần kinh	1,13	0,36-3,60	0,835	1,16	0,33-4,06	0,819
Bộc lộ HER2	1,55	0,86-2,78	0,147	1,21	0,59-2,50	0,602
Bộc lộ MMRP và p53	3,61	1,19-10,95	0,023	2,83	0,93-8,67	0,068
Bộc lộ Ki67	2,41	0,96-6,00	0,060	2,99	1,16-7,69	0,024

Nhận xét:

- Tỷ lệ di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm không bệnh ($p=0,017$). Tỷ lệ di căn hạch càng cao, tiên lượng càng xấu.

- Bộc lộ kết hợp MMRP và p53 là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm không bệnh ($p=0,023$).

- Bộc lộ Ki67 là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm toàn bộ ($p=0,024$). Bộc lộ Ki67 >35% làm tăng nguy cơ tử vong 2,99 lần.

3.2.5.3. Phân tích dưới nhóm

Trong từng tít mô bệnh học theo phân loại Lauren

Tít ruột

Bảng 3.29. Liên quan của một số yếu tố với thời gian sống thêm ở tít ruột trong phân tích đa biến

Yếu tố	Sống thêm không bệnh (n=28)			Sống thêm toàn bộ (n=28)		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
TLDCH (pNR3, pNR2, pNR1)	0,96	0,21-4,44	0,959	0,52	0,08-3,57	0,505
Xâm nhập thần kinh (Không, Có)	6,47	0,99-42,33	0,052	21,37	0,68-671,03	0,082
Bộc lộ HER2 (3+, 2+, 1+ và 0)	1,11	0,31-4,05	0,871	0,71	0,11-4,54	0,72
Bộc lộ MMRP- p53 (pMMR, p53>20%; pMMR, p53 ≤ 20%; dMMR)	4,89	0,73-32,70	0,102	7,26	0,71-74,52	0,095
Bộc lộ Ki67 (>35%; ≤ 35%)	2,43	0,14-43,41	0,547	9,89	0,22-438,32	0,236

Nhận xét:

Tỷ lệ di căn hạch, xâm nhập thần kinh, bộc lộ HER2, bộc lộ kết hợp MMRP và p53, bộc lộ Ki67 không liên quan đến sống thêm ở tít ruột.

Típ lan tỏa và hỗn hợp

**Bảng 3.30. Liên quan của một số yếu tố với thời gian sống thêm ở
típ lan tỏa và hỗn hợp trong phân tích đa biến**

Yếu tố	Sống thêm không bệnh (n=49)			Sống thêm toàn bộ (n=49)		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
TLDCH (pNR3, pNR2, pNR1)	3,86	1,59-9,38	0,003	3,09	1,25-7,66	0,015
Xâm nhập thần kinh (Không, Có)	0,39	0,10-1,44	0,155	0,46	0,12-1,85	0,276
Bộc lộ HER2 (3+, 2+, 1+ và 0)	1,61	0,76-3,45	0,217	1,46	0,61-3,52	0,394
Bộc lộ MMRP- p53 (pMMR, p53>20%; pMMR, p53 ≤ 20%; dMMR)	3,48	0,94-12,94	0,063	2,71	0,74-9,94	0,134
Bộc lộ Ki67 (>35%; ≤ 35%)	3,00	1,05-8,61	0,041	3,10	1,06-9,05	0,039

Nhận xét:

- Tỷ lệ di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ (p lần lượt là 0,003 và 0,015). Tỷ lệ di căn hạch càng cao tiên lượng càng xấu.

- Bộc lộ Ki67 là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ (p lần lượt là 0,041 và 0,039). Bộc lộ Ki67 >35% tăng nguy cơ tái phát 3,0 lần và nguy cơ tử vong 3,1 lần.

Nhóm có tỷ lệ di căn hạch > 0,125

Bảng 3.31. Liên quan của một số yếu tố với thời gian sống thêm ở nhóm có TLDCH>0,125 trong phân tích đa biến

Yếu tố	Sống thêm không bệnh (n=56)			Sống thêm toàn bộ (n=56)		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
Típ mô bệnh học (theo Lauren)	3,56	0,91-13,91	0,068	6,10	1,09-34,22	0,040
TLDCH ngưỡng 0,25	1,63	0,58-4,56	0,355	1,74	0,52-5,76	0,368
Xâm nhập thần kinh	0,85	0,25-2,91	0,799	0,74	0,18-2,98	0,668
Bộc lộ HER2	1,86	1,01-3,44	0,048	1,51	0,70-3,23	0,292
Bộc lộ MMRP và p53	3,82	1,02-14,34	0,047	2,70	0,71-10,22	0,145
Bộc lộ Ki67	2,49	1,00-6,25	0,051	3,03	1,13-8,08	0,027

Nhận xét: 56 bệnh nhân có tỷ lệ di căn hạch > 0,125 (giai đoạn pNR2, pNR3) được nhuộm HMMD có 24 ca tái phát, 20 ca tử vong. Qua phân tích đa biến:

- Bộc lộ quá mức HER2 làm giảm đáng kể sống thêm không bệnh (HR=1,86; p=0,048).

- Bộc lộ kết hợp MMRP-p53 là yếu tố tiên lượng độc lập của STKB (HR=3,82; p=0,047)..

- Típ mô bệnh học theo Lauren là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm toàn bộ (p=0,040). Típ lan tỏa và hỗn hợp có nguy cơ tử vong cao gấp 6,1 lần so với típ ruột.

- Bộc lộ Ki67 >35% là yếu tố tiên lượng xấu của sống thêm toàn bộ, làm tăng nguy cơ tử vong 3,03 lần (p = 0,027).

Theo phân nhóm dấu ấn hóa mô miễn dịch

Nhóm bộc lộ pMMR và p53>20%

Bảng 3.32. Liên quan của một số yếu tố với thời gian sống thêm ở nhóm bộc lộ pMMR và p53>20% trong phân tích đa biến

Yếu tố	Sống thêm không bệnh (n=46)			Sống thêm toàn bộ (n=46)		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
TLDCH (>0,25; ≤0,25)	2,88	1,03-8,07	0,044	2,85	0,93-8,73	0,068
Típ mô bệnh học (Típ lan tỏa, hỗn hợp; Típ ruột)	2,53	0,82-7,77	0,105	3,34	0,84-13,24	0,087
Bộc lộ HER2 (3+, 2+, 1+ và 0)	1,79	0,96-3,32	0,067	1,43	0,68-3,02	0,35
Bộc lộ Ki67 (>35%; ≤ 35%)	2,27	0,92-5,61	0,076	3,15	1,20-8,28	0,02

Nhận xét: 46 bệnh nhân không bị thiếu hụt protein sữa chữa ghép cặp sai ADN và bộc lộ p53>20%, có 24 bệnh nhân tái phát và 20 bệnh nhân tử vong.

- Tỷ lệ di căn hạch > 0,25 là yếu tố tiên lượng xấu của sống thêm không bệnh (tăng nguy cơ tái phát 2,879 lần).

- Bộc lộ Ki67 >35% là yếu tố tiên lượng xấu của sống thêm toàn bộ (tăng nguy cơ tử vong 3,149 lần).

Nhóm bệnh nhân pMMR, p53>20% và TLDCH > 0,25

Từ bảng 3.32 chúng tôi xác định được yếu tố tiên lượng xấu của STKB là tỷ lệ di căn hạch > 0,25 nên chúng tôi tiếp tục thực hiện phân tích đa biến trên nhóm bệnh nhân pMMR, p53>20% và TLDCH > 0,25 để tìm ra yếu tố tiên lượng xấu đối với nhóm bệnh nhân này.

Bảng 3.33. Liên quan của một số yếu tố với thời gian sống thêm ở nhóm bệnh nhân pMMR, p53>20% và TLDCH > 0,25 trong phân tích đa biến

Yếu tố	Sống thêm không bệnh (n=28)			Sống thêm toàn bộ (n=28)		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
Típ mô bệnh học (Típ lan tỏa, hỗn hợp; Típ ruột)	2,96	0,74-11,84	0,126	3,82	0,72-20,16	0,115
Bộc lộ HER2 (3+, 2+, 1+ và 0)	1,92	1,01-3,63	0,046	1,67	0,79-3,53	0,182
Bộc lộ Ki67 (>35%; ≤ 35%)	2,29	0,84-6,20	0,104	3,05	1,05-8,87	0,041

Nhận xét: 28 bệnh nhân có bộc lộ pMMR, p53>20% và TLDCH > 0,25 thì có 19 bệnh nhân đã tái phát, 16 bệnh nhân tử vong. Qua phân tích đa biến:

- Bộc lộ quá mức HER2 là yếu tố tiên lượng xấu của sống thêm không bệnh (HR=1,91; p=0,046).

- Bộc lộ Ki67 > 35% là yếu tố tiên lượng xấu của sống thêm toàn bộ, làm tăng nguy cơ tử vong 3,05 lần.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX

4.1.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu

Tuổi, giới tính

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $54,5 \pm 9,9$ với 57,3% bệnh nhân trong độ tuổi 40-60 và 34,2% bệnh nhân trên 60 tuổi (Bảng 3.1). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu về dịch tễ của UTDD cũng như các nghiên cứu về hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của Bang và CS (2012) là 56,1;⁹ nghiên cứu của Fuse và CS (2017) là 60,2 tuổi;⁴⁰ nghiên cứu của Cho và CS (2017) là 56,29.⁴⁴

Ung thư dạ dày phổ biến ở nam hơn nữ do liên quan đến các yếu tố nguy cơ của UTDD thường gặp ở nam nhiều hơn như uống rượu, hút thuốc. Ngoài ra có một số nghiên cứu đã chỉ ra hormon sinh dục nữ (estrogen) là yếu tố bảo vệ trong UTDD.¹²² Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 72% (Bảng 3.1). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Bang và CS (2012) là 72% ở nhóm điều trị XELOX;⁹ nghiên cứu của Cho và CS (2017) là 66,7%;⁴⁴ nghiên cứu của Park và CS (2021) là 65%.³

Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu về UTDD tại Việt Nam như nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017) có tuổi trung bình là 53,3 và tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 75,6%.⁷⁴ Nghiên cứu của Dương Hoàng Hào và CS (2016), tuổi trung bình của bệnh nhân là 61 với 74% là nam giới.⁷⁵

Vị trí và kích thước u

Đa phần khối u nằm ở vùng hang môn vị chiếm 82,9% (Bảng 3.1). Tỷ lệ này cao hơn so với nhóm điều trị XELOX trong nghiên cứu của Bang và CS (2012) là 46%;⁹ nghiên cứu của Fuse và CS (2017) là 32%;⁴⁰ nghiên cứu của Cho và CS (2017) chỉ có 27,2%.⁴⁴ Điều này có thể do sự khác biệt về cơ chế bệnh sinh, u vùng hang môn vị thường liên quan đến nhiễm vi khuẩn HP, u

vùng tâm vị liên quan đến tình trạng trào ngược dạ dày thực quản. Tại Việt Nam, vi khuẩn HP vẫn đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh UTDD. U ở vùng hang môn vị vẫn chiếm đa số trong các nghiên cứu tại Việt Nam như của Vũ Quang Toàn và CS (2017) là 67,8%;⁷⁴ của Dương Hoàng Hảo và CS (2016) là 55,5%.⁷⁵ Chính vì vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, phẫu thuật cắt bán phần dạ dày cực dưới chiếm 85,4%; trong đó chỉ có 11% bệnh nhân được phẫu thuật nội soi (Bảng 3.2). Nghiên cứu pha 3 của Yu và CS (2019) thực hiện trên 1056 bệnh nhân giai đoạn cT2-cT4a đã chứng minh phẫu thuật nội soi và mổ mở có kết quả tương đương nhau về STKB 3 năm (76,5% so với 77,8%; HR=1,069) cũng như STTB 3 năm và tỷ lệ tái phát.³¹ Vì vậy điều này không ảnh hưởng đến kết quả chung của nghiên cứu.

Kích thước u trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 4,3cm với đa số bệnh nhân có kích thước u từ 3-5 cm (chiếm 63,4%). Tỷ lệ u có kích thước trên 5cm trong nghiên cứu này là 22% (Bảng 3.1); thấp hơn nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017) là 61,2%.⁷⁴ Sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn giai đoạn là pT3, N1-3 trong khi nghiên cứu của Vũ Quang Toàn lựa chọn giai đoạn muộn hơn T4, N0-3.

Thời điểm bắt đầu điều trị hóa chất

Thời điểm bắt đầu hóa trị bổ trợ phụ thuộc vào tuổi, thể trạng, bệnh lý kết hợp, biến chứng sau mổ, khả năng liền vết thương, tình trạng dinh dưỡng.

Nghiên cứu của Greenleaf và CS (2016), 58% hóa trị trong vòng 8 tuần sau phẫu thuật, 28% điều trị sau 8-12 tuần và 14% điều trị sau 12 tuần.¹²³ Trong nghiên cứu của chúng tôi, hóa trị bắt đầu sớm hơn với 52,4% bệnh nhân bắt đầu sau phẫu thuật 4-6 tuần; 34,1% bệnh nhân bắt đầu sau phẫu thuật 6-8 tuần (Biểu đồ 3.1). Do khi xác định được giai đoạn sau mổ có chỉ định hóa trị bổ trợ, chúng tôi đã chăm sóc và hướng dẫn chế độ dinh dưỡng, nhắc bệnh nhân hẹn tái khám cho đảm bảo thời gian tối ưu bắt đầu hóa trị.

Đặc điểm di căn hạch

Tất cả các bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu đã có di căn ít nhất 1 hạch và giai đoạn pN1 chiếm tỷ lệ cao nhất (37,8%) sau đó đến giai đoạn pN2 là 34,1% (Bảng 3.3). Nghiên cứu CLASSIC của Bang và CS (2012), tỷ lệ giai đoạn pN1 và pN2 (theo AJCC 8) là 60% thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi; giai đoạn pN3 tương đương nhau (29%). Tuy nhiên, nghiên cứu của Bang và CS chỉ có giai đoạn pN3a, không có bệnh nhân giai đoạn N3b, và có thêm 11% giai đoạn pN0.⁹

Số hạch khảo sát không đủ thì có thể làm giảm giai đoạn di căn hạch.⁸⁰ Những trường hợp khảo sát ít hạch có thể bỏ qua những hạch đã có di căn làm hạ thấp giai đoạn pN của bệnh nhân thành pN0. Đó cũng là một trong những lý do trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn bệnh nhân đã có di căn ít nhất 1 hạch. Số hạch khảo sát trung bình trong nghiên cứu là 17 hạch (Bảng 3.3), tương đương với nghiên cứu của Zhang và CS (2019) trên nhóm bệnh nhân đã có di căn hạch là 17,89 hạch.⁷² Tuy nhiên, không phải trường hợp nào cũng đánh giá được đủ số hạch cần thiết. Số hạch khảo sát phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Nghiên cứu của Khanjani và CS (2019), tỷ lệ khảo sát được ≥ 16 hạch cao hơn ở nhóm phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày, giai đoạn N3, u trên 6cm, đã có xâm nhập thần kinh.⁷⁹ Bên cạnh đó, số hạch khảo sát phụ thuộc vào vị trí u, u ở đoạn xa có 52,1% bệnh nhân khảo sát dưới 16 hạch; u đoạn gần là 38,5% và lan tỏa là 9,4% ($p=0,092$).⁷⁹ Trong nghiên cứu này có 51,2% bệnh nhân không khảo sát đủ 16 hạch (Bảng 3.3), có thể do đa phần bệnh nhân có khối u nằm ở vị trí hang môn vị (82,9%) và có đến 85,4% bệnh nhân được phẫu thuật cắt bán phần cực dưới. Chính vì vậy mà một số tác giả nghiên cứu áp dụng tỷ lệ di căn hạch bằng cách lấy số hạch di căn chia cho số hạch khảo sát.

Mô bệnh học

Phân loại mô bệnh học mới nhất năm 2019 có một số thay đổi so với năm 2010 chủ yếu trên típ UTBM kém kết dính và bổ sung thêm các dấu ấn phân tử trong tiên lượng. Đánh giá mức độ biệt hóa và các típ phổ biến thì không có sự thay đổi. Nghiên cứu của chúng tôi lấy bệnh nhân điều trị từ năm 2014 đến tháng 1 năm 2020 và các bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu gặp các típ phổ biến nên chúng tôi vẫn sử dụng phân loại năm 2010.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTBMT kém biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất (54,9%) (Bảng 3.4). Tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Cho và CS (2017) là 75,4% do giai đoạn của Cho và CS chỉ có giai đoạn III trong khi giai đoạn của chúng tôi là IIB-III.⁴⁴ UTBM tuyến nhầy và tế bào nhẵn chiếm 11%, thấp hơn nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017) chỉ tính riêng UTBM tế bào nhẵn chiếm đến 24,3%.⁷⁴ Sự khác biệt này do lựa chọn giai đoạn bệnh nhân trong nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS là T4. Nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn bệnh nhân giai đoạn T3.

Phân loại của Lauren đưa ra từ năm 1965, dựa trên cơ chế bệnh sinh của UTDD nên rất có ý nghĩa trong nghiên cứu tiên lượng. Típ ruột thường liên quan đến vi khuẩn HP và các tổn thương tiền ung thư. Tỷ lệ típ ruột trong nghiên cứu này là 36,6% (Bảng 3.4); cao hơn so với nghiên cứu của Cho và CS (2017) là 29,8% do giai đoạn của chúng tôi sớm hơn (có thêm giai đoạn IIB).⁴⁴ Tỷ lệ này tương đương với nhóm điều trị phác đồ SOX trong nghiên cứu ARTIST-2 là 33%;³ phác đồ XP trong nghiên cứu ARTIST là 39%.²

Xâm nhập mạch, thần kinh

Xâm nhập mạch có thể xác định trên nhuộm HE hoặc nhuộm HMMD (CD34, D2-40). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ xâm nhập mạch xác định trên tiêu bản HE là 64,9% (Bảng 3.5, Ảnh 6 và 7). Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Park và CS (2021), trên nhóm có di căn hạch, là 62%.³ Tuy

nhiên, tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Cho và CS (2017) là 77,2% do giai đoạn của chúng tôi sớm hơn.⁴⁴

Tỷ lệ xâm nhập thần kinh trong nghiên cứu của chúng tôi là 62,3% (Bảng 3.5, Ảnh 8). Kết quả này tương đương nghiên cứu của Shin và CS (2019) là 64,5%;⁴⁶ và thấp hơn nghiên cứu của Jiang và CS (2020) là 75%; do giai đoạn IIIC ở nghiên cứu của chúng tôi ít hơn (2,5% so với 35%).⁴⁸

Bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch

Tỷ lệ bộc lộ HER2 dao động giữa các nghiên cứu tùy thuộc vào vị trí u,тип mô bệnh học.¹¹ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bộc lộ HER2 3+ là 9,1% và 2+ là 16,9% (Bảng 3.6, Ảnh 2 và 3). Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Phan Đăng Anh Thư và CS (2017); bộc lộ HER2 mức độ 2+ là 11,1% và bộc lộ HER2 mức độ 3+ là 13,4%.²² Tỷ lệ bộc lộ HER2 mức độ 2+, 3+ trong nghiên cứu của Dương Hoàng Hào và CS (2016) là 16,4%; thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi do giai đoạn của chúng tôi muộn hơn.⁷⁵ Chúng tôi chưa có điều kiện để làm FISH hoặc Dual-ISH cho nhóm bộc lộ mức độ 2+ trên HMMD.

Tỷ lệ bệnh nhân có thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai ADN (dMMR) là 14,3% (Bảng 3.6, Ảnh 1). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Tsai và CS (2020) là 8,9%.¹²⁴ Thiếu hụt MMRP thường tương ứng với tình trạng bất ổn định vi vệ tinh (MSI-H) (Bảng 2.2). Tỷ lệ MSI-H trong nghiên cứu của An và CS (2012) là 8,5%;¹²⁵ trong nghiên cứu của Miceli và CS (2019) là 9% ;¹²⁶ trong nghiên cứu của Choi và CS (2017) là 6,1%.¹²⁷

Tỷ lệ bộc lộ p53 trên 10% trong nghiên cứu này chiếm 83,1% (Bảng 3.6, Ảnh 4) cao hơn so với nghiên cứu của He và CS (2014) là 77,6%;¹⁰² trong phân tích đa trung tâm của Yildirim và CS (2015) là 41,9%;¹⁰³ trong nghiên cứu của Trần Ngọc Ánh và CS (2006) là 51,2%.²³

Hiện chưa có sự thống nhất về điểm cắt trong đánh giá mức độ bộc lộ Ki67 nên mỗi nghiên cứu sử dụng một ngưỡng khác nhau dẫn đến hạn chế trong việc so sánh tỷ lệ bộc lộ. Trong nghiên cứu này có 53,2% bộc lộ Ki67 dưới 10% và 80,5% bộc lộ dưới 35% (Bảng 3.6, Ảnh 5). Nghiên cứu của Seo và CS (2019) có 12,4% bệnh nhân bộc lộ Ki67 dưới 25%.¹⁸ Trong nghiên cứu của Ko và CS (2017) có 38,4% bệnh nhân bộc lộ Ki67 dưới 20%.¹⁰⁸

4.1.2. Kết quả sống thêm của bệnh nhân hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX

4.1.2.1. Sống thêm không bệnh

Hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật vét hạch D2 đã được chứng minh hiệu quả qua nhiều nghiên cứu pha 3 và được đưa vào trong hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của nhiều nước. Mục đích của hóa chất bổ trợ làm giảm nguy cơ tái phát và di căn vì vậy mà nhiều nghiên cứu lựa chọn sống thêm không bệnh là chỉ số đầu tiên cần được nghiên cứu và còn có thể đại diện cho chỉ số sống thêm toàn bộ.¹²⁸

Đa số bệnh nhân thường tái phát trong vòng 2 năm đầu sau phẫu thuật. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm trong nghiên cứu của chúng tôi là 82,9% giảm xuống còn 67,6% tại thời điểm 2 năm (Bảng 3.8). Tỷ lệ STKB 1 năm tương tự như nghiên cứu của Fuse và CS (2017) cùng điều trị phác đồ XELOX là 86%.⁴⁰ Tỷ lệ STKB 2 năm tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Thị Vượng và CS (2013) cùng sử dụng phác đồ XELOX là 68,5%; trong khi nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân giai đoạn muộn hơn (T3N1-3) so với nghiên cứu Nguyễn Thị Vượng và CS là giai đoạn DUKES B, DUKES C (tương đương từ T3 trở lên, có hoặc không có di căn hạch) với thời gian theo dõi ngắn hơn 8-27 tháng.¹⁹ Kết quả này cũng tương đương như nghiên cứu của Trịnh Thị Hoa và CS (2009) sử dụng phác đồ ECX với tỷ lệ STKB 1 năm và 2 năm lần lượt là 88,7% và 72,4%.¹¹³

Phác đồ XELOX được chứng minh hiệu quả trong điều trị hỗ trợ UTDD qua nghiên cứu pha 3 CLASSIC với tỷ lệ STKB 3 năm và 5 năm lần lượt là 74%⁹ và 68%.⁵ Tỷ lệ STKB 3 năm và 5 năm trong nghiên cứu này lần lượt là 63,0% và 59,3% (Bảng 3.8) thấp hơn so với nghiên cứu CLASSIC của Bang và CS (2012). Sự khác biệt này có thể do giai đoạn pTNM của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi muộn hơn trong nghiên cứu CLASSIC. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều đã có di căn hạch, giai đoạn pT3 (T3N1, T3N2, T3N3 - tương ứng giai đoạn IIB-IIIC (Bảng 3.3) theo AJCC8); trong khi đó nghiên cứu CLASSIC (sử dụng phân loại AJCC6) ngoài bệnh nhân giai đoạn IIIA, IIIB (T3N1, T2N2, T4N0, T3N2) còn gồm cả bệnh nhân giai đoạn II (T2N1, T1N2, T3N0) và tính theo AJCC 8 tương ứng giai đoạn IIA-IIIB. Tỷ lệ STKB 3 năm của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Jiang và CS (2020), cùng giai đoạn II-III và phác đồ hỗ trợ XELOX là 67,6%.⁴⁸ Tỷ lệ STKB 3 năm của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Cho và CS (2017) là 59,1%;⁴⁴ nghiên cứu của Lee và CS (2019) là 56,2%.⁴⁷ Tuy nhiên, do hai nghiên cứu này có giai đoạn muộn hơn đều là giai đoạn III trong khi nghiên cứu của chúng tôi có cả giai đoạn IIB chiếm 37,8% (Bảng 3.3).

So với các phác đồ hỗ trợ đã được áp dụng tại Việt Nam như EOX trong nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017) thì tỷ lệ STKB 3 năm và 5 năm thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, lần lượt là 53,9% và 42,9%.⁷⁴ Hai nghiên cứu lựa chọn giai đoạn T, N khác nhau nhưng đều thuộc giai đoạn IIB-IIIC (AJCC 8) nhưng trong nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS, tỷ lệ giai đoạn IIIC cao hơn của chúng tôi (27% so với 2,4%). Hiện cũng có một số nghiên cứu thấy rằng phác đồ có epirubicin không tăng hiệu quả hơn phác đồ có 2 thuốc platinum và 5FU mà còn tăng tác dụng không mong muốn.^{42,43} Khi dùng phác đồ có epirubicin trong hóa xạ trị hỗ trợ cũng không làm tăng hiệu quả so với phác đồ 5FU đơn thuần.¹²⁹

Thời gian STKB trung bình là 54,5 tháng (Biểu đồ 3.2) cao hơn so với nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017) là 46,2 tháng.⁷⁴ Hiện chúng tôi chưa ước tính được trung vị STKB, trong khi nghiên cứu của Yu và CS (2020), trung vị STKB là 44,4 tháng.⁴⁹ Sự khác biệt này do nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn III thấp hơn (62,2% so với 78,9%). Đặc biệt, nghiên cứu của Yu và CS (2020) có đến 70,1% bệnh nhân giai đoạn T4; giai đoạn T3 chỉ có 17,5%; giai đoạn N3 chiếm 51,4% trong khi tất cả bệnh nhân của chúng tôi đều thuộc giai đoạn T3, giai đoạn N3 chiếm 28,1% (Bảng 3.3).⁴⁹ Trung vị sống thêm không bệnh ở nhóm di căn hạch, điều trị XELOX trong nghiên cứu của Rioja và CS (2017) là 23 tháng mặc dù giai đoạn bệnh trong nghiên cứu này muộn hơn của chúng tôi với 69,7% giai đoạn T4 và 64,7% giai đoạn N3.⁴¹

Trên nhóm bệnh nhân đã có di căn hạch thì tỷ lệ STKB 3 năm của chúng tôi thấp hơn. Nghiên cứu của Kim và CS (2018) ở nhóm điều trị phác đồ XP là 72%.¹³⁰ Nghiên cứu của Park và CS (2021) ở nhóm điều trị phác đồ SOX là 74,3%.³ Tuy nhiên, hai nghiên cứu này nhóm bệnh nhân gồm tất cả các giai đoạn T1, T2, T3, T4 còn trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ lấy giai đoạn T3. Bên cạnh đó, trung vị tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi là 0,26 (Bảng 3.3) cao hơn nghiên cứu của Park và CS (2021) là 0,13.³

Vị trí tái phát thường gặp trong nghiên cứu của Noh và CS (2014) là phúc mạc, chiếm 47/96 (49%), sau đó đến tái phát tại chỗ tại vùng 21/96 và di căn xa 49/96.⁵ Nghiên cứu của Lee và CS (2019), vị trí tái phát thường gặp nhất là phúc mạc (14,8%) sau đó đến di căn xa (7,1%).⁴⁷ Trong nghiên cứu của chúng tôi phúc mạc cũng là vị trí tái phát thường gặp nhất. Do chưa được tiếp xúc với bệnh nhân từ thời điểm chẩn đoán và không phải là phẫu thuật viên nên để loại trừ những trường hợp di căn phúc mạc tại thời điểm chẩn đoán, chúng tôi dựa vào chụp cắt lớp vi tính trước mổ và trước khi hóa trị. Để

giảm thiểu sai số do vi di căn phúc mạc không phát hiện được tại thời điểm chẩn đoán, nhóm nghiên cứu đã chọn giai đoạn T3 vì giai đoạn T3 có nguy cơ di căn phúc mạc do roi tế bào thấp hơn giai đoạn T4. Di căn phúc mạc đồng thời tại thời điểm chẩn đoán thường gặp ở thể thâm nhiễm và ung thư biểu mô tế bào nhẵn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không gặp bệnh nhân nào thuộc thể thâm nhiễm và có 7 bệnh nhân là ung thư biểu mô tế bào nhẵn trong đó có 2 trong tổng 3 ca tái phát có di căn phúc mạc và thời điểm tái phát là 22,88 tháng và 25,54 tháng sau mổ. Hạch ổ bụng cũng là một trong những vị trí tái phát thường gặp, trong nghiên cứu này đó là các hạch di căn xa. Sau phẫu thuật, trước khi hóa trị hỗ trợ bệnh nhân đều được chụp cắt lớp vi tính ổ bụng loại trừ những trường hợp hạch tồn dư sau mổ, chưa được vét triệt để. Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng có 4 bệnh nhân tái phát tại miệng nói. Câu hỏi đặt ra là những trường hợp này tái phát hay phẫu thuật chưa triệt để? 4 bệnh nhân tái phát tại miệng nói đều có khối u kích thước dưới 5cm, u nằm ở vùng hang môn vị, đã được phẫu thuật cắt dạ dày bán phần cực dưới, vét hạch D2, đảm bảo diện cắt. Trước hóa trị, bệnh nhân được chụp lại cắt lớp vi tính không có dày miệng nói, không có hạch ổ bụng và tổn thương thứ phát. Sau mổ 4 tháng và trước thời điểm tái phát bệnh nhân có ít nhất 1 lần nội soi dạ dày và không có tái phát. Thời gian sống thêm không tái phát của 4 bệnh nhân lần lượt là 16,37 tháng; 10,29 tháng; 7,66 tháng và 26,17 tháng. Khoảng thời gian xác định giai đoạn pTNM theo AJCC8 là tất cả các thông tin thu được trong 4 tháng từ thời điểm chẩn đoán. Thời điểm bệnh nhân được xác định có tổn thương tại miệng nói và hạch ổ bụng đã ngoài 4 tháng nên không tính vào giai đoạn pTNM ban đầu.²⁹

**Bảng 4.1. Kết quả sống thêm không bệnh của các nghiên cứu về
hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX**

Tác giả	Năm công bố	Giai đoạn trong nghiên cứu	Giai đoạn theo AJCC8	STKB 1 năm	STKB 2 năm	STKB 3 năm	STKB 5 năm
Chúng tôi	2021	IIB-IIIC (AJCC 8)	IIB-IIIC	82,9	67,6	63,0	59,3
CLASSIC ^{9,5}	2012-2014	II-IIIB (AJCC6)	IIA-IIIB			74,0	68,0
Cho ⁴⁴	2017	III (AJCC 7)	III			59,1	
Fuse ⁴⁰	2017	II-IV (AJCC 6)	II-III	86,0			
Jiang ⁴⁸	2019	II-III (AJCC 7)	II-III	86,5		67,6	
Shin ⁴⁶	2019	II-III (AJCC 7)	II-III			79,0	74,0
Lee ⁴⁷	2019	III (AJCC 8)	III			56,2	
Nguyễn Thị Vượng ¹⁹	2013	DUKES B-C	IB-IIIC	90,4	68,5		

4.1.2.2. Sống thêm toàn bộ

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm trong nghiên cứu của chúng tôi là 93,9% (Bảng 3.9). Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Vượng và CS (2013) là 97,1%;¹⁹ nghiên cứu của Jiang và CS (2020) là 97,2%.⁴⁸ Sau 3 năm thì tỷ lệ STTB giảm còn 70,0% thấp hơn so với nghiên cứu của Jiang và CS (2020) là 83,3%;⁴⁸ nghiên cứu của Shin và CS (2019) là 86%;⁴⁶ nghiên cứu của Bang và CS (2012) là 83%.⁹ Sự khác biệt này do trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi không có giai đoạn IIA mà chỉ gồm giai đoạn IIB-IIIIC (Bảng 3.3) trong khi các nghiên cứu khác là giai đoạn II-III. Không những thế, nghiên cứu CLASSIC không có bệnh nhân giai đoạn IIIIC theo AJCC 8 nên tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm cao hơn nghiên cứu của chúng tôi (78% so với 57,3%).⁵ Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Cho và CS (2017) với tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 69,6%;⁴⁴ nghiên cứu của Yin và CS (2020) với sống thêm toàn bộ 5 năm là 52,17%.⁵² Sự khác biệt về sống thêm toàn bộ giữa các nghiên cứu ngoài do giai đoạn khác nhau cũng như phân bố bệnh nhân trong từng giai đoạn còn liên quan đến các phác đồ điều trị sau tái phát.

So với nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017) cùng trên giai đoạn IIB-IIIIC (tính theo AJCC 8) nhưng dùng phác đồ 3 hóa chất EOX thì tỷ lệ STTB 3 năm của chúng tôi cao hơn (70% so với 61,8%) và STTB 5 năm cũng cao hơn (57,3% so với 48,1%). Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình cũng thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi (50,3 tháng so với 57,1 tháng).⁷⁴ Sự khác biệt này có thể do tỷ lệ giai đoạn IIIIC trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn (2,4% so với 27%). Hiện nay, trên thế giới cũng như hướng dẫn của NCCN đã không đưa phác đồ EOX vào trong điều trị do tăng tác dụng phụ và không cải thiện sống còn hơn so với phác đồ 2 thuốc.¹³¹

Hiện chúng tôi chưa ước tính được trung vị sống thêm toàn bộ. Trong nghiên cứu của Rioja và CS (2017) trên nhóm di căn hạch thì trung vị sống thêm toàn bộ ở nhóm điều trị XELOX là 26 tháng.⁴¹ Nghiên cứu của Yu và CS (2020) trên bệnh nhân giai đoạn II-III (AJCC 8) thì trung vị sống thêm toàn bộ ở nhóm XELOX là 61,5 tháng.⁴⁹

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm bệnh nhân điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ S-1 là 71,7% cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi là 57,3%.⁶ Sự khác biệt này do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có giai đoạn muộn hơn. Hiện đã có nhiều nghiên cứu so sánh hiệu quả của phác đồ XELOX và S-1 nhưng chưa khẳng định được hiệu quả vượt trội của phác đồ XELOX.^{46,47} Tuy nhiên, hiệu quả của phác đồ XELOX vượt trội hơn phác đồ S-1 ở một số nhóm bệnh nhân. Nghiên cứu của Kim và CS (2018), phác đồ XELOX hiệu quả hơn đối với giai đoạn IIIB-IIIC.⁴⁵ Nghiên cứu của Cho và CS (2017), phác đồ XELOX hiệu quả hơn ở giai đoạn IIIC.⁴⁴ Nghiên cứu của Hwang và CS (2018), phác đồ có platinum hiệu quả hơn phác đồ S-1 ở nhóm có từ 2 yếu tố nguy cơ cao trở lên (T4, N3, xâm nhập mạch).⁹⁹ Bên cạnh đó, phác đồ docetaxel-S1 đã chứng minh được hiệu quả vượt trội so với phác đồ S-1 đơn thuần ở bệnh nhân giai đoạn III. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm của phác đồ docetaxel-S1 cũng tương đương như nghiên cứu của chúng tôi (77,7% so với 70%).⁷ Đối với giai đoạn di căn hạch thì phác đồ SOX hoặc hóa xạ đồng thời với phác đồ SOX đã chứng minh được hiệu quả so với S-1 đơn thuần.³ Ngoài ra, các nghiên cứu thấy rằng phác đồ SOX có hiệu quả tương đương với phác đồ XELOX.^{48,49} Tuy vậy, thuốc S-1 hiện chưa được bảo hiểm y tế chi trả trong điều trị hỗ trợ và giá thành cao nên khó đưa vào áp dụng phổ biến đối với các phác đồ có S-1.

Bảng 4.2. Kết quả sống thêm toàn bộ của các nghiên cứu về hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX

Tác giả	Năm công bố	Giai đoạn nghiên cứu	Giai đoạn AJCC8	STTB 1 năm	STTB 2 năm	STTB 3 năm	STTB 5 năm
Chúng tôi	2021	IIB-IIIC (AJCC 8)	IIB-IIIC	93,9	75,0	70,0	57,3
CLASSIC ^{9,5}	2012-2014	II-IIIB (AJCC 6)	IIA-IIIB			83,0	78,0
Cho ⁴⁴	2017	III (AJCC 7)	III			69,6	
Jiang ⁴⁸	2019	II-III (AJCC 7)	II-III	97,2		83,3	
Shin ⁴⁶	2019	II-III (AJCC 7)	II-III			86,0	77,0
Yin ⁵²	2020	III (AJCC 8)	III				52,17
Nguyễn Thị Vượng ¹⁹	2013	DUKES B-C	IB-IIIC	97,1	82,7		

4.1.3. Tác dụng không mong muốn của phác đồ XELOX

Năm 2017 Viện Ung thư quốc gia Mỹ đã đưa ra phân loại tác dụng không mong muốn phiên bản 5.0 nhưng nghiên cứu này bệnh nhân được bắt đầu điều trị từ năm 2014 và các nghiên cứu trước đây cũng sử dụng phiên bản 4.0 hoặc 3.0 nên trong nghiên cứu này chúng tôi vẫn sử dụng phiên bản 4.0 để dễ dàng trong so sánh với các nghiên cứu khác đã thực hiện.

4.1.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Chán ăn

Chán ăn là tác dụng không mong muốn thường gặp ở bệnh nhân điều trị hóa chất, trong đó chủ yếu là mất cảm giác thèm ăn dẫn đến giảm lượng thức ăn, thậm chí có bệnh nhân cần phải nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 64,2% lượt điều trị bệnh nhân có chán ăn trong đó chủ yếu ở độ 1 và độ 2 (Biểu đồ 3.4). Chán ăn thường kéo dài sau truyền hóa chất 5-7 ngày, sau đó bệnh nhân có thể ăn uống trở lại bình thường. Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu về phác đồ XELOX của Bang và CS (2012) là 59%;⁹ nghiên cứu của Fuse và CS (2017) là 66%.⁴⁰ Tuy nhiên, tỷ lệ chán ăn độ 3, 4 trong hai nghiên cứu trên cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, lần lượt là 5% và 17%.^{9,40} Chúng tôi chỉ gặp 0,2% lượt điều trị cần phải nuôi dưỡng đường tĩnh mạch (độ 3) và không có độ 4.

Buồn nôn và nôn

Buồn nôn và nôn là tác dụng không mong muốn thường gặp và có thể làm cho bệnh nhân bỏ điều trị do tâm lý sợ hãi nếu nôn nhiều. Tỷ lệ buồn nôn trong nghiên cứu này là 64,1% (Biểu đồ 3.5) tương đương với nghiên cứu của Bang và CS (2012) là 66%; nhưng tỷ lệ buồn nôn độ 3, 4 thấp hơn (0,3% so với 8%).⁹ Tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Fuse và CS (2017), phác đồ XELOX, là 87%; với độ 3, 4 chiếm tới 10%.⁴⁰ Bên cạnh đó, tỷ lệ buồn nôn đặc biệt mức độ 3, 4 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn hẳn so với phác đồ sử dụng 3 hóa chất. Nghiên cứu REAL-2 của Cunningham và CS (2008), tỷ lệ buồn nôn ở nhóm ECX là 82,1% trong đó có 7,7% buồn nôn độ 3, 4; nhóm EOX là 78,9% trong đó 11,4% độ 3, 4.¹¹⁵

Tuy nhiên, không phải tất cả các bệnh nhân buồn nôn đều nôn. Tỷ lệ nôn trong nghiên cứu của chúng tôi là 19,7% nhưng chủ yếu ở độ 1, 2 và chỉ có 0,3% nôn độ 3, 4 (Biểu đồ 3.6). Tỷ lệ này tương đương nghiên cứu của Vũ

Quang Toàn và CS (2017) sử dụng phác đồ EOX là 20,1% với độ 3, 4 là 0,6%.⁷⁴ Tuy nhiên, tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Trịnh Thị Hoa và CS sử dụng phác đồ ECX là 45,5% số đợt điều trị trong đó độ 1 là 17,5%; độ 2 là 16,9% và độ 3, 4 là 11,2%.¹¹³ Kết quả của chúng tôi cũng thấp hơn so với các nghiên cứu cùng sử dụng phác đồ XELOX như CLASSIC là 39% với 7% nôn độ 3, 4;⁹ nghiên cứu tại Nhật là 46% với 5% nôn độ 3, 4.⁴⁰ Nôn có thể gặp ngay sau truyền hóa chất hoặc nôn muộn sau hóa chất 2-3 ngày, phụ thuộc vào thể trạng và tâm lý của bệnh nhân. Hiện nay, do sử dụng các thuốc chống nôn mới, tác dụng kéo dài nên nôn đã được kiểm soát tốt hơn.

Tiêu chảy

Tiêu chảy thường do tác dụng không mong muốn của capecitabine. Hóa chất gây tổn thương niêm mạc ruột non dẫn đến mất lớp biểu mô gây ra tiêu chảy xuất tiết. Khoảng 10% bệnh nhân điều trị 5FU có giảm bọc lỵ enzyme lactase ở viên bàn chải dẫn đến không dung nạp lactose và gây ra tiêu chảy do tăng tính thấm. Tỷ lệ tiêu chảy trong nghiên cứu này là 20,8% nhưng chủ yếu ở độ 1; chỉ có 1,1% độ 2 và 0,2% độ 3 (Biểu đồ 3.7). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Cho và CS (2017) với 15% bệnh nhân tiêu chảy nhưng không có độ 3, 4.⁴⁴ Tuy nhiên, tỷ lệ này thấp hơn các nghiên cứu của Bang và CS (2012) là 48% với 2% độ 3, 4;⁹ nghiên cứu của Fuse và CS (2017) là 67% với 2% độ 3, 4.⁴⁰ Khi bắt đầu nghiên cứu này tất cả các bệnh nhân đều được hướng dẫn chế độ ăn, các loại sữa phù hợp, cách dùng loperamide để điều trị khi có tiêu chảy nên không có nhiều bệnh nhân bị tiêu chảy mức độ nặng. Tỷ lệ tiêu chảy độ 3, 4 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Vũ Quang Toàn sử dụng phác đồ 3 hóa chất EOX (0,2% so với 1,9%).⁷⁴

Mệt mỏi

Bệnh nhân ung thư mệt mỏi do phải nằm viện, do tâm lý nặng nề khi mắc bệnh ung thư cộng thêm tác dụng không mong muốn của hóa chất như

nôn, buồn nôn, ăn uống kém. Trong nghiên cứu này có 64,4% lượt điều trị bệnh nhân gặp tình trạng mệt mỏi nhưng chủ yếu độ 1 và 2; chỉ có 0,2% mệt mỏi độ 3 (Biểu đồ 3.8). Tỷ lệ này cao hơn các nghiên cứu khác về phác đồ XELOX như nghiên cứu của Bang và CS (2012) là 31% trong đó độ 3, 4 là 5%;⁹ nghiên cứu của Fuse và CS (2017) là 43% với 6% mệt mỏi độ 3, 4.⁴⁰

Hội chứng bàn tay- bàn chân

Hội chứng bàn tay - bàn chân là tác dụng không mong muốn của capecitabine, thậm chí có những trường hợp đã được báo cáo gây hội chứng Stevens-Johnson. Tác dụng không mong muốn này chỉ giảm khi giảm liều capecitabine hoặc hết khi ngừng điều trị capecitabine một thời gian.

Tỷ lệ bị hội chứng bàn tay-bàn chân trong nghiên cứu của Trịnh Thị Hoa và CS (2009) là 43,8% số đợt (40,2% độ 1);¹¹³ của Vũ Quang Toàn và CS (2017) là 22,5% với 1,5% độ 3, 4;⁷⁴ của Nguyễn Thị Vượng và CS (2013) là 44% độ 1 và 3,6% độ 2 và không có độ 3 và 4.¹⁹ Tỷ lệ bị hội chứng bàn tay chân trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn là 8,6% trong đó chỉ có 0,8% độ 2 và không có bệnh nhân nào bị độ 3 (Biểu đồ 3.9, Ảnh 10). Bệnh nhân của chúng tôi đã được hướng dẫn cách chăm sóc bảo vệ da lòng bàn tay chân bằng các loại kem dưỡng ẩm, và khi có dấu hiệu khô da hoặc sạm da đã được sử dụng kem bôi Reconval K6 - một loại kem chuyên dùng để điều trị hội chứng bàn tay chân của capecitabine. Tỷ lệ bị hội chứng bàn tay-bàn chân trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Cho và CS (2017) là 9% với 1% độ 3, 4.⁴⁴ Tuy nhiên, kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Bang và CS (2012) là 19% với 1% độ 3, 4;⁹ nghiên cứu của Fuse và CS (2017) là 48%.⁴⁰

Tổn thương thần kinh ngoại vi

Tác dụng không mong muốn trên thần kinh ngoại vi với biểu hiện chủ yếu là dị cảm, tê bì đầu chi; thường gặp khi điều trị hóa chất nhóm platinum.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ tổn thương thần kinh ngoại vi tăng dần khi liều tích lũy oxaliplatin tăng dần; từ 0% sau chu kỳ 1 lên 3,7% sau chu kỳ 2 và sau 8 chu kỳ là 72,9% (Biểu đồ 3.10).

Tỷ lệ tổn thương thần kinh ngoại vi của chúng tôi cao hơn nghiên cứu CLASSIC là 56%. Tuy nhiên chúng tôi chỉ gặp dị cảm độ 1, trong khi đó nghiên cứu của Bang và CS (2012) có đến 2% độ 3, 4.⁹ Tỷ lệ này cũng cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Vượng và CS (2013) là 51% và cũng chỉ ở độ 1;¹⁹ nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017) là 35,4% với 1,7% độ 3, 4.⁷⁴ Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Fuse và CS (2017) là 94% với 14% độ 3, 4;⁴⁰ phác đồ EOX trong nghiên cứu REAL-2 là 83,7% với 4,4% độ 3,4.¹¹⁵ Sự khác biệt này do liên quan đến điều kiện khí hậu của từng nước như các nước càng lạnh thì mức độ tê bì càng nặng nề. Ngoài ra, còn liên quan đến liều tích lũy oxaliplatin, như phác đồ EOX liều tích lũy tối đa sau 6 chu kỳ là 780mg/m² còn phác đồ XELOX thì tối đa là 8 chu kỳ tương đương với liều tích lũy tối đa là 1040mg/m². Tuy vậy, tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu chỉ bị tổn thương độ 1 nên không ảnh hưởng đến quá trình điều trị hóa chất. Tỷ lệ này giảm dần sau khi ngừng hóa trị với 50% bệnh nhân hết sau 1 năm và chỉ có 16,7% kéo dài trên 2 năm (Bảng 3.10) nhưng không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

4.1.3.2. Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng

Hệ tạo máu

Hóa chất tác động đến các tế bào tăng sinh nhanh đặc biệt là các dòng tế bào máu vì vậy mà giảm bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu là một trong những tác dụng không mong muốn thường gặp, làm giới hạn liều thuốc.

Tỷ lệ giảm bạch cầu là 22,7% (Biểu đồ 3.11) và giảm bạch cầu hạt là 33,1% (Biểu đồ 3.12). Tỷ lệ này thấp hơn các nghiên cứu khác cùng sử dụng phác đồ XELOX. Nghiên cứu của Fuse và CS (2017), tỷ lệ giảm bạch cầu là

32%, giảm bạch cầu hạt là 76%.⁴⁰ Nghiên cứu của Bang và CS (2012), tỷ lệ giảm bạch cầu hạt là 60%.⁹ Nghiên cứu của Cho và CS (2017), tỷ lệ giảm bạch cầu hạt là 74%.⁴⁴ Kết quả này cũng thấp hơn so với phác đồ 3 hóa chất (EOX) của Vũ Quang Toàn và CS (2017) với 27,1% giảm bạch cầu và 53,3% giảm bạch cầu hạt.⁷⁴ Tỷ lệ giảm bạch cầu của chúng tôi cũng thấp hơn trong nghiên cứu của Cunningham và CS (2008) là 62,9% ở nhóm sử dụng phác đồ EOX và 85,6% trong đó 51,1% độ 3, 4 ở nhóm điều trị ECX.¹¹⁵ Giảm bạch cầu là một trong những nguyên nhân thường gặp dẫn đến trì hoãn điều trị, giảm liều hóa chất đặc biệt khi giảm bạch cầu hạt độ 4. Bệnh nhân có giảm bạch cầu độ 3, 4 nhiều chu kỳ liên tiếp nên được làm tủy đồ để xác định giảm sản tủy. Nếu có giảm sản tủy nên ngừng phác đồ đang sử dụng để chuyển sang phác đồ khác hoặc thậm chí là ngừng hóa trị tránh gây giảm sản tủy nặng. Trong nghiên cứu này, đa số bệnh nhân giảm bạch cầu và bạch cầu hạt độ 1 (lần lượt là 19,4% và 20%); chỉ có 0,2% giảm số lượng bạch cầu độ 3, 4 và 1,9% giảm số lượng bạch cầu hạt độ 3, 4 (Biểu đồ 3.11 và 3.12). Tỷ lệ này thấp hơn các nghiên cứu về phác đồ XELOX. Nghiên cứu của Bang và CS (2012), tỷ lệ giảm bạch cầu hạt độ 3, 4 là 22%;⁹ nghiên cứu của Fuse và CS (2017) là 33%;⁴⁰ nghiên cứu của Cho và CS (2017) là 35%.⁴⁴

Thiếu máu trong quá trình điều trị hóa chất do ức chế tủy xương và do bệnh nhân bị tác dụng không mong muốn khác như buồn nôn, nôn, ăn uống kém, mệt mỏi dẫn đến giảm cung cấp các nguyên liệu cho tạo máu. Trong nghiên cứu của chúng tôi; tỷ lệ thiếu máu là 61,9% trong đó chủ yếu độ 1; chỉ có 0,2% độ 3 (Biểu đồ 3.13). Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Cho và CS (2017) là 68% với 1% độ 3, 4.⁴⁴ Tỷ lệ thiếu máu cũng tương đương với phác đồ EOX trong nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017) là 52,4% với 1,5% độ 3, 4;⁷⁴ nghiên cứu của Cunningham và CS (2008) là 64,2% với 8,6% độ 3, 4.¹¹⁵ Chính vì vậy, trong quá trình điều trị hóa chất ngoài đảm bảo

đinh dưỡng để cung cấp nguyên liệu tạo máu cần dùng thêm thuốc kích thích dòng hồng cầu (Erythropoietin) khi huyết sắc tố giảm. Bên cạnh đó, chúng tôi gặp 1 bệnh nhân thiếu máu có kèm tan máu do có một phần nhỏ oxaliplatin (khoảng 7%) có thể chui vào tế bào hồng cầu và phá vỡ chúng sau 48 ngày.

Tỷ lệ giảm tiểu cầu trong nghiên cứu này là 34,2% (Biểu đồ 3.14) và là nguyên nhân thường gặp nhất dẫn đến trì hoãn điều trị, giảm liều hóa chất (Bảng 3.12). Tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của Bang và CS (2012) là 26%. Tuy nhiên, tỷ lệ giảm độ 3, 4 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn (1,2% so với 8%).⁹ Tỷ lệ giảm tiểu cầu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác cùng sử dụng phác đồ XELOX. Nghiên cứu của Fuse và CS (2017), tỷ lệ giảm tiểu cầu là 43% với 6% độ 3, 4;⁴⁰ nghiên cứu của Cho và CS (2017) là 64% với 7% độ 3, 4.⁴⁴ Tỷ lệ giảm tiểu cầu độ 3, 4 của chúng tôi (1,2%) thấp hơn so với các nghiên cứu sử dụng phác đồ 3 hóa chất (EOX) như nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017) là 2,6%;⁷⁴ nghiên cứu của Cunningham và CS (2008) là 5,2%.¹¹⁵

Chức năng gan

Hóa chất hầu hết được chuyển hóa qua gan và gây tổn thương gan theo các cách khác nhau. Oxaliplatin liên quan đến tắc tĩnh mạch trên gan phụ thuộc vào liều thuốc, dẫn đến tăng áp lực tĩnh mạch cửa thể hiện qua tăng kích thước lách. Capecitabine thường gây tăng bilirubin. Khi 2 thuốc kết hợp thường làm tổn thương mạch máu trong gan và hình thành các nốt tân tạo. Đánh giá tổn thương tế bào gan thể hiện qua hoạt động các enzyme của gan như AST, ALT và khả năng chuyển hóa thuốc thể hiện qua một số xét nghiệm trong đó có bilirubin.

Trong nghiên cứu này có 57,8% tăng AST và 31,1% tăng ALT trong đó chủ yếu là độ 1 và 2 (Biểu đồ 3.15 và 3.16), nên không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Sự khác biệt về tỷ lệ này có thể do 2 men có quá trình hình

thành và đào thải khác nhau. ALT chỉ có trong bào tương còn AST có trong cả bào tương và ty thể, AST có quá trình thải trừ nhanh hơn ALT bởi hệ thống liên võng nội mô. Tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của Fuse và CS (2017) là 21%;⁴⁰ nghiên cứu của Jiang và CS (2020) là 17,5%;⁴⁸ nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017) là 11% với AST và 8,4% với ALT.⁷⁴ Tỷ lệ tăng men gan độ 3, 4 chỉ gặp ở 0,6% với AST và 0,9% với ALT; tương đương như nghiên cứu của Vũ Quang Toàn là 0,3%.⁷⁴ Trong nghiên cứu của Fuse và CS, Jiang và CS không gặp bệnh nhân tăng men AST, ALT độ 3, 4.^{40,48} Tuy nhiên, những bệnh nhân độ 3, 4 của chúng tôi đều kèm theo viêm gan virus C cấp tính; sau khi điều trị thuốc kháng virus thì men gan trở về bình thường.

Tỷ lệ tăng bilirubin là 17,8% nhưng đa số là độ 1 và 2; chỉ có 0,2% độ 3 (Biểu đồ 3.17), thấp hơn so với phác đồ dùng capecitabine đơn thuần là 31,2% với 0,5% độ 3, 4.¹³² Tỷ lệ tăng bilirubin trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Vượng và CS (2013) là 20,2% nhưng có đến 4,8% tăng độ 3, 4.¹⁹ Tăng bilirubin còn liên quan đến tình trạng tan máu nhưng trong nghiên cứu này chỉ có 1 lượt điều trị có tan máu kèm theo.

Tăng men AST, ALT thường mức độ nhẹ và hồi phục tốt. Trước khi phẫu thuật tất cả các bệnh nhân đều được làm xét nghiệm sàng lọc viêm gan virus. Khi bắt đầu hóa trị bệnh nhân được tư vấn không sử dụng các thuốc không rõ nguồn gốc hoặc gây độc cho gan nếu không cần thiết nên cũng hạn chế được phần nào tăng men gan do các nguyên nhân khác.

Ảnh hưởng của tác dụng không mong muốn đến quá trình điều trị

Trong nghiên cứu này, có 14,8% số chu kỳ bị trì hoãn và 3,9% bệnh nhân phải giảm liều; 24,4% bệnh nhân không hoàn thành đủ 8 chu kỳ hóa chất (Biểu đồ 3.18); nhưng mức độ liều tương đối trung bình của từng thuốc và cả phác đồ đều đạt 90% (Bảng 3.11). Kết quả này tương đương với nghiên cứu

Bang và CS (2012), mức độ liều tương đối trung bình của capecitabine là 85%, của oxaliplatin là 98%.⁹ Tuy nhiên, mức độ liều tương đối trung bình của hóa chất trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác như của Fuse và CS (2017) là 67,2% với capecitabine và 73,4% với oxaliplatin.⁴⁰ Trong nghiên cứu của Cho và CS (2017), mức độ liều tương đối trung bình của capecitabine là 77,2% và oxaliplatin là 71,8%.⁴⁴

4.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm

4.2.1. Ảnh hưởng của một số yếu tố lâm sàng

4.2.1.1. Tuổi

Bệnh nhân trẻ tuổi có nhiều yếu tố tiên lượng xấu, bệnh tiến triển nhanh nhưng thường không có bệnh lý kết hợp, thể trạng chung tốt nên dễ dàng tiếp nhận đầy đủ các phương pháp điều trị. Chính vì vậy, tỷ lệ sống 5 năm giảm dần khi tuổi của bệnh nhân tăng dần.¹³³ Nghiên cứu của Shi và CS (2016) trên bệnh nhân đã có di căn hạch, tỷ lệ STTB 5 năm ở bệnh nhân ≤ 60 tuổi là 41,7% cao hơn bệnh nhân > 60 tuổi là 33,4% ($p < 0,001$).⁷¹ Tương tự, nghiên cứu của Zhang và CS (2019) trên nhóm di căn hạch, tỷ lệ STTB 5 năm ở bệnh nhân < 60 tuổi là 32% cao hơn bệnh nhân ≥ 60 tuổi là 28,4% ($p < 0,001$) và tuổi là yếu tố tiên lượng độc lập.⁷² Nghiên cứu của Dương Hoàng Hảo và CS (2016) cho thấy tỷ lệ STTB 5 năm cao nhất ở nhóm 50 - 60 tuổi (57,7%) sau đó đến nhóm 70 - 80 tuổi (54,2%) và thấp nhất ở nhóm 40 - 50 tuổi (0%) với $p = 0,007$.⁷⁵ Trong nghiên cứu của Wu và CS (2020), phân tích trong từng giai đoạn nhận thấy bệnh nhân dưới 65 tuổi có tỷ lệ STKB và STTB cao hơn rõ rệt bệnh nhân trên 65 tuổi.⁶⁸

Tuy nhiên, có những nghiên cứu không thấy sự khác biệt về sống thêm giữa các nhóm tuổi như nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017), có thể do chỉ chọn nhóm giai đoạn T4N0-3.⁷⁴ Bên cạnh đó, có những nghiên cứu thấy rằng tỷ lệ tử vong do UTDD ở bệnh nhân dưới 45 tuổi cao hơn bệnh

nhân trên 45 tuổi ($p=0,048$) nhưng khi điều chỉnh theo giai đoạn thì không còn khác biệt ($p=0,191$).⁶⁹ Nghiên cứu của chúng tôi, trên cùng giai đoạn pT3N1-3, tỷ lệ STKB 3 năm giảm dần khi tuổi tăng dần, từ 71,4% ở bệnh nhân dưới 40 tuổi xuống còn 67,5% ở bệnh nhân 40 - 60 tuổi và 52,8% ở bệnh nhân trên 60 tuổi nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Và sống thêm toàn bộ cũng không có khác biệt giữa các nhóm tuổi (Bảng 3.13).

4.2.1.2. Giới

UTDD ở nữ, trẻ tuổi thường là tít lan tỏa và bệnh nhân gặp nhiều tác dụng không mong muốn của hóa chất hơn nam giới, đặc biệt là tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa nên không hoàn thành đủ liệu trình điều trị.¹³⁴ Tuy nhiên, UTDD ở nữ giới khi mãn kinh thường gặp tít ruột.⁷³ Bên cạnh đó, nữ giới đã mãn kinh có các yếu tố tiên lượng tốt như tỷ lệ bạch cầu bất ổn định vi vệ tinh cao hơn, ít bạch cầu PD-L1.^{135,136} Chính vì vậy, sự khác biệt về sống thêm theo giới tính khác nhau giữa các nghiên cứu.

Trong các nghiên cứu về hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX và phác đồ S-1 cho thấy không thấy có sự khác biệt về sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ giữa nam và nữ.^{44,46,47} Tương tự, nghiên cứu của chúng tôi cũng không thấy có sự khác biệt về sống thêm không bệnh giữa 2 nhóm nam và nữ (60,8% so với 68,5%; $p=0,565$) (Bảng 3.13). Nghiên cứu của Hwang và CS (2017) cho thấy không có sự khác biệt về sống thêm không bệnh giữa nam và nữ. Tuy nhiên, khi phân tích đa biến thì giới nam có tiên lượng xấu hơn và giới là yếu tố tiên lượng độc lập ($HR=1,476$; $p=0,044$).⁹⁹

Nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017), tỷ lệ STTB 5 năm ở nam tương đương với nữ (48,2% và 47,2%; $p=0,507$).⁷⁴ Tuy vậy, thống kê tại Nhật Bản, tỷ lệ STTB 5 năm ở nữ cao hơn nam (72,3 và 70%; $p=0,014$).¹³³ Nghiên cứu của Athauda và CS cũng thấy STTB cũng như sống thêm do UTDD cải thiện rõ rệt ở nữ (p lần lượt là 0,004 và 0,002).¹³⁴ Trong nghiên cứu này, tỷ lệ

STTB 3 năm ở nữ là 81,2% cao hơn ở nam là 65,7% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến ($p=0,202$) (Bảng 3.13). Tuy nhiên, khi điều chỉnh theo tuổi, vị trí, kích thước u và tít mô bệnh học, giai đoạn di căn hạch trong phân tích đa biến thì giới là một yếu tố tiên lượng độc lập của STTB (HR=3,29; 95%CI=1,07-10,18; $p=0,038$ - Bảng 3.27). Sự khác biệt này do STTB còn bị ảnh hưởng bởi số vị trí tái phát, phác đồ điều trị sau tái phát cũng như giai đoạn bệnh, các yếu tố sinh học như bất ổn định vi vệ tinh, nhiễm EBV. Trong nghiên cứu của Hsu và CS (2020) cho thấy tỷ lệ STKB và STTB ở nữ cao hơn ở nam (lần lượt là 62% so với 56,9%; $p=0,015$; và 64% so với 60,9%; $p=0,03$). Phân tích ở các giai đoạn khác nhau thì sự khác biệt này chỉ thấy ở giai đoạn I mà không thấy ở giai đoạn II và III.¹³⁶ Nghiên cứu của Kohlruss và CS (2021) cho thấy có sự khác biệt về sống thêm toàn bộ giữa nam và nữ ($p=0,035$). Tuy nhiên, sự khác biệt chỉ tồn tại khi so sánh nữ có MSI-H với nam MSS/EBV(-) trên tất cả các bệnh nhân và trên nhóm điều trị hóa chất tiền phẫu.¹³⁵

4.2.1.3. Vị trí u

U ở các vị trí khác nhau có đặc điểm lâm sàng, giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học khác nhau dẫn đến sự khác biệt về thời gian sống thêm.⁷⁶ Nghiên cứu của Zhao và CS (2015) cho thấy khối u chiếm trên 2/3 dạ dày có tỷ lệ sống 5 năm thấp nhất là 19,7% sau đó đến u ở 1/3 trên (48,3%); u ở 1/3 giữa (52,9%) và u ở 1/3 dưới có tỷ lệ sống 5 năm cao nhất là 60,8% ($p<0,001$).⁷⁷ Kết quả tương tự trong nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017), tỷ lệ STTB 5 năm thấp nhất ở nhóm u thâm nhiễm toàn bộ dạ dày sau đó đến u ở 1/3 trên, 1/3 giữa và 1/3 dưới lần lượt là 0%; 30%; 50,3% và 50,7% ($p=0,047$).⁷⁴ Trên nhóm bệnh nhân có di căn hạch thì u chiếm toàn bộ dạ dày có tỷ lệ sống 5 năm do UTDD thấp nhất là 23,3% và vị trí u là yếu tố tiên lượng độc lập của STTB ($p=0,0251$).⁷² Nghiên cứu của chúng tôi cũng trên

nhóm bệnh nhân có di căn hạch nhưng cố định giai đoạn T3 nên đó có thể là một trong những lý do chúng tôi không thấy có sự khác biệt về STKB và STTB giữa các vị trí u khác nhau (p lần lượt là 0,921 và 0,957 - Bảng 3.14).

4.2.1.4. Kích thước u

Kích thước u là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng, thậm chí có nghiên cứu còn chứng minh kích thước u giúp tăng độ chính xác của giai đoạn TNM trong dự đoán thời gian sống thêm ở bệnh nhân sau phẫu thuật.¹³⁷

Bên cạnh đó, cũng có nghiên cứu chỉ thấy sự khác biệt về sống thêm theo kích thước u khi phân tích đơn biến còn khi phân tích đa biến thì không thấy khác biệt.^{46,47,75} Điều này do ảnh hưởng bởi các yếu tố khác trong phân tích đa biến đặc biệt là giai đoạn bệnh, típ mô bệnh học. Nghiên cứu của Vũ Quang Toàn và CS (2017) thực hiện trên nhóm giai đoạn T4 thì không có sự khác biệt về STTB giữa các nhóm kích thước u.⁷⁴ Trong cùng giai đoạn III thì kích thước u không ảnh hưởng đến STTB.⁴⁴ Nghiên cứu của chúng tôi trên bệnh nhân giai đoạn T3, N1-3 cho thấy STKB và STTB không có sự khác biệt giữa các nhóm có kích thước u trong phân tích đơn biến. Tuy nhiên, kích thước u lại là yếu tố tiên lượng độc lập của STTB (p=0,027 - Bảng 3.26). Sự khác biệt này có thể do ảnh hưởng bởi giai đoạn di căn hạch, số hạch khảo sát được sau phẫu thuật vì khi đặt trong phân tích đa biến cùng tỷ lệ di căn hạch thì sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,072 - Bảng 3.27). Ngoài ra sống thêm toàn bộ còn chịu ảnh hưởng của vị trí tái phát và phương pháp điều trị sau tái phát.

4.2.1.5. Ảnh hưởng của thời gian bắt đầu hóa trị sau phẫu thuật

Thời điểm tối ưu để bắt đầu hóa trị hỗ trợ chưa được xác định rõ ràng. Nếu bắt đầu hóa trị sớm có thể ảnh hưởng đến khả năng hồi phục sau mổ và dẫn đến các biến chứng như quá trình liền vết thương hoặc tăng tác dụng

không mong muốn của hóa chất. Tuy nhiên, nếu bắt đầu muộn thì có thể làm tăng nguy cơ tái phát, di căn đặc biệt là vi di căn.

Tuy vậy, ảnh hưởng của thời điểm bắt đầu hóa trị hỗ trợ đến sống thêm rất khác nhau giữa các nghiên cứu do còn chịu ảnh hưởng của các yếu tố khác đặc biệt là giai đoạn bệnh, phác đồ hóa trị. Nghiên cứu của Greenleaf và CS (2016), không có sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa các thời điểm bắt đầu hóa trị.¹²³ Nghiên cứu của Lee và CS (2018) cũng cho kết quả tương tự, không có sự khác biệt về sống thêm không tái phát 3 năm ở bệnh nhân bắt đầu hóa trị (phác đồ S-1 hoặc XELOX) trước và sau phẫu thuật 4 tuần.¹³⁸ Trong nghiên cứu này, không có sự khác biệt về STKB và STTB giữa các thời điểm bắt đầu hóa trị hỗ trợ (Bảng 3.15). Trong nghiên cứu Miyatani và CS (2019), tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm thấp hơn rõ rệt ở nhóm bắt đầu hóa trị hỗ trợ phác đồ S-1 sau 32 ngày (54,2% so với 85,4%; $p < 0,0001$).¹³⁹

4.2.1.6. Ảnh hưởng của mức liều tương đối hóa chất

Hoàn thành đủ 8 chu kỳ hóa trị phác đồ XELOX là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm của bệnh nhân. Nghiên cứu của Shin và CS (2019), không hoàn thành đủ số chu kỳ hóa trị hỗ trợ XELOX và S-1 là yếu tố tiên lượng độc lập của STKB ($p < 0,001$) và STTB ($p = 0,023$).⁴⁶ Nghiên cứu của Cho và CS (2017), không hoàn thành đủ số chu kỳ hóa trị hỗ trợ XELOX và S-1 làm tăng nguy cơ tử vong 5,575 lần ở bệnh nhân UTDD giai đoạn III ($p < 0,001$).⁴⁴ Tuy nhiên, không phải tất cả các bệnh nhân đều có thể hoàn thành đủ 8 chu kỳ do tác dụng không mong muốn dẫn đến trì hoãn quá trình điều trị, giảm liều và ngừng điều trị. Trong 2 nghiên cứu trên không phân tích trong từng nhóm phác đồ hỗ trợ cũng như không đánh giá mức độ không hoàn thành số chu kỳ cũng như nguyên nhân dẫn đến không hoàn thành đủ và thời gian trì hoãn điều trị.

Mức độ liều tương đối được tính dựa vào tỷ lệ liều thực tế dùng so với liều dự kiến và tỷ lệ thời gian thực tế dùng so với thời gian dự kiến điều trị từ đó giúp đánh giá được chính xác liều, thời gian điều trị thực tế của bệnh nhân. Ở giai đoạn di căn, điều trị phác đồ Cisplatin và S-1, không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng ($p=0,182$); trung vị thời gian sống thêm không tiến triển ($p=0,915$) và trung vị thời gian STTB ($p=0,851$) giữa mức liều tương đối $\geq 80\%$ và $<80\%$.¹¹⁷ Tương tự, nghiên cứu của chúng tôi cũng không có sự khác biệt về STKB và STTB 3 năm giữa 2 mức độ liều tương đối $\geq 80\%$ và $<80\%$ (Bảng 3.15). Tuy nhiên, trong nghiên cứu điều trị hỗ trợ S-1, giảm liều hóa chất dẫn đến giảm tỷ lệ sống thêm. Trong nghiên cứu của Kim và CS (2013), tỷ lệ STKB 3 năm giảm khi mức độ liều tương đối $\leq 89,5\%$ (77,3% so với 91,6%; $p=0,024$) và mức độ liều tương đối là yếu tố tiên lượng độc lập của STKB ($p=0,035$); nhưng không ảnh hưởng đến STTB ($p=0,188$).¹⁴⁰ Ngược lại, trong nghiên cứu của Miyatani và CS (2019), mức liều tương đối $< 64,6\%$ làm giảm đáng kể tỷ lệ STTB 5 năm (63,7% so với 76,9%; $p=0,012$).¹³⁹

4.2.2. Ảnh hưởng của tình trạng di căn hạch

4.2.2.1. Giai đoạn di căn hạch

Giai đoạn di căn hạch càng muộn thì tiên lượng càng xấu.¹³³ Trên nhóm bệnh nhân đã có di căn hạch thì tỷ lệ STTB khác nhau giữa các giai đoạn di căn hạch. Nghiên cứu của Shi và CS (2016), tỷ lệ sống thêm 5 năm do UTDD giảm dần khi giai đoạn di căn hạch tăng lên, lần lượt là 48,8%; 35,9% và 21,6% tương ứng với pN1, pN2, pN3 ($p<0,001$ trong cả phân tích đơn biến và đa biến).⁷¹ Nghiên cứu của Zhang và CS (2019) cũng có kết quả tương tự, giai đoạn di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập của STTB ở bệnh nhân đã có di căn hạch.⁷² Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ STKB và STTB 3 năm giảm rõ rệt khi giai đoạn pN tăng lên (p lần lượt là $<0,001$ và $0,001$ - Bảng 3.16).

Khi phân tích đa biến thì giai đoạn di căn hạch cũng là yếu tố tiên lượng độc lập của STKB và STTB ($p < 0,001$ - Bảng 3.26).

4.2.2.2. Số hạch khảo sát sau phẫu thuật

Số hạch khảo sát sau phẫu thuật đảm bảo đủ số lượng theo yêu cầu (hiện nay theo AJCC 8 khuyến cáo là 16 hạch) giúp đánh giá chính xác giai đoạn di căn hạch, tiên lượng bệnh cũng như áp dụng các phương pháp điều trị hỗ trợ. Số hạch khảo sát càng nhiều thì tiên lượng càng tốt. Nghiên cứu của Zhang và CS (2019) trên nhóm di căn hạch, tỷ lệ sống thêm 5 năm của ung thư dạ dày tăng dần khi số hạch khảo sát tăng lên, từ 20,3% khi khảo sát ≤ 6 hạch đến 29% khi khảo sát 7-14 hạch và 32,6% khi khảo sát ≥ 15 hạch ($p < 0,001$ trong cả phân tích đơn biến và đa biến).⁷²

Tuy vậy, trong nghiên cứu của Gholami và CS (2015), khác biệt về sống thêm theo số hạch khảo sát còn tùy thuộc vào giai đoạn bệnh. Giai đoạn IIIB, IIIC, N3 thì không có khác biệt về sống thêm theo số hạch khảo sát. Ở giai đoạn IA-IIIA hoặc N0-2 thì khảo sát được ≥ 16 hạch mang lại lợi ích STTB 10 năm so với khảo sát được 7-15 hạch (p lần lượt là 0,018 và 0,023).¹⁴¹

Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng đã loại trừ nhóm bệnh nhân chưa có di căn hạch, chỉ chọn giai đoạn pT3N1-3 (giai đoạn IIB-IIIC) nên cũng không thấy có sự khác biệt về STKB và STTB giữa 2 nhóm khảo sát được ≥ 16 hạch và < 16 hạch (Biểu đồ 3.19 và 3.20). Khi phân tích đa biến cùng các yếu tố khác như tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, giai đoạn di căn hạch,тип mô bệnh học (Bảng 3.26) thì số hạch khảo sát là yếu tố tiên lượng độc lập của STKB, số hạch khảo sát càng nhiều thì tiên lượng càng tốt (HR=0,44; $p=0,039$). Tuy nhiên, số hạch khảo sát không ảnh hưởng đến STTB ($p=0,493$). Khi phân tích đa biến cùng tỷ lệ di căn hạch (Bảng 3.27) thì không có sự khác biệt về STKB và STTB giữa nhóm khảo sát trên và dưới 16 hạch. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Gholami và CS (2015), dùng

TLDCH được phân nhóm tương ứng với giai đoạn di căn hạch thì số hạch khảo sát không ảnh hưởng đến STTB ở nhóm bệnh nhân giai đoạn N0-N2.¹⁴¹ Chính vì vậy, chúng tôi sử dụng tỷ lệ di căn hạch, được tính bằng số hạch di căn trên tổng số hạch khảo sát, trong phân tích đa biến các dưới nhóm để đánh giá các yếu tố tiên lượng.

4.2.2.3. Tỷ lệ di căn hạch

Tỷ lệ di căn hạch càng cao tiên lượng càng xấu. Nghiên cứu của Ke và CS (2014) trên bệnh nhân UTDD giai đoạn III cho thấy tỷ lệ STTB 5 năm giảm dần khi TLDCH tăng lên; từ 43,9% ở nhóm TLDCH 0,01-0,25 xuống 25,8% ở nhóm TLDCH 0,26-0,5 và 10,2% ở nhóm có TLDCH>0,5.⁸⁰ Ý nghĩa của TLDCH thấy rõ hơn ở nhóm khảo sát dưới 15 hạch và có di căn ít nhất 1 hạch. Nghiên cứu của Chen và CS (2012) cho thấy không có sự khác biệt về trung vị thời gian STTB giữa các nhóm N1, N2, N3a lần lượt là 46,2 tháng; 41,8 tháng và 30,9 tháng ($p=0,131$). Tuy nhiên, khi phân nhóm theo TLDCH thì trung vị thời gian STTB 5 năm giảm rõ rệt khi TLDCH tăng lên, từ 53,5 tháng ở nhóm TLDCH 0-0,13 và 53,5 tháng ở nhóm TLDCH 0,13-0,4 xuống còn 30,7 tháng ở nhóm TLDCH >0,4 ($p<0,001$).⁸³ Nghiên cứu của chúng tôi cũng thu được kết quả tương tự, tỷ lệ STKB và STTB 3 năm giảm dần khi tỷ lệ di căn hạch tăng dần (giai đoạn pNR tăng lên) với p lần lượt là <0,001 và 0,002 (Bảng 3.17). Trong phân tích đa biến (Bảng 3.27) thì tỷ lệ di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập, TLDCH cao làm giảm STKB (HR=2,84; $p=0,001$) và STTB (HR=2,57; $p=0,005$). Tuy nhiên, sự khác biệt này chỉ quan sát thấy ở tít lan tủa và hỗn hợp (p lần lượt là 0,003 và 0,015 - Bảng 3.30).

Không những thế TLDCH còn giúp lựa chọn phác đồ điều trị hỗ trợ. Nghiên cứu của Shin và CS (2019), hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX cải thiện rõ rệt tỷ lệ STKB 5 năm (54% so với 20%; $p=0,004$) và tỷ lệ STTB 5 năm (67% so với 26%; $p=0,02$) so với phác đồ S-1 ở bệnh nhân giai đoạn II, III có

TLDCH >0,25, được phẫu thuật vét hạch D2.⁴⁶ Nghiên cứu ARTIST, hóa xạ trị hỗ trợ cải thiện rõ rệt STKB 5 năm so với hóa chất phác đồ XP ở nhóm có TLDCH >0,25 (55% so với 28%; HR=0,527; p=0,02).⁸⁴ Trong nghiên cứu này, khi phân tích ở nhóm pMMR và bộc lộ p53>20% thì TLDCH >0,25 làm giảm đáng kể STKB (HR=2,88; p=0,044 - Bảng 3.32). Chính vì vậy cần xem xét thêm phương pháp điều trị hỗ trợ mới cho nhóm bệnh nhân pMMR, p53>20% và TLDCH>0,25.

4.2.3. Ảnh hưởng của đặc điểm mô bệnh học

4.2.3.1. Ảnh hưởng của tấp mô bệnh học

Tấp mô bệnh học theo phân loại của WHO 2010

Khô u biệt hóa càng cao tiên lượng càng tốt. Ở bệnh nhân đã có di căn hạch, tỷ lệ STTB 5 năm do UTDD ở nhóm biệt hóa cao và vừa là 37,9% giảm xuống 27,4% ở nhóm kém và không biệt hóa (p<0,001); mức độ biệt hóa là yếu tố tiên lượng độc lập.⁷² Nghiên cứu của Chen và CS (2012) có kết quả tương tự, mức độ biệt hóa là yếu tố tiên lượng độc lập của STTB.⁸³ Nghiên cứu này, UTBMT biệt hóa cao và vừa có tỷ lệ STKB và STTB 3 năm cao hơn nhóm UTBMT kém biệt hóa (p lần lượt là 0,024 và 0,014 - Bảng 3.18).

Bệnh nhân UTBM tuyến nhầy có đặc điểm lâm sàng tương tự UTBM tế bào nhẵn như thường gặp ở nữ trẻ, phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn.⁹⁰ Thời gian sống thêm UTBM tuyến nhầy ngắn hơn UTBM tế bào nhẵn nhưng phân tích trong cùng một giai đoạn thì không có khác biệt.⁹¹ Trong 82 bệnh nhân nghiên cứu, chỉ có 2 bệnh nhân UTBM tuyến nhầy nên chúng tôi ghép chung vào nhóm UTBM tế bào nhẵn để đánh giá.

Ảnh hưởng của UTBM tế bào nhẵn đến sống thêm tùy thuộc vào giai đoạn bệnh. Ở giai đoạn tiến triển, không có sự khác biệt về STTB giữa UTBMT kém biệt hóa và UTBM tế bào nhẵn.⁸⁶ Trên nhóm bệnh nhân đã có di căn hạch, không có sự khác biệt về sống thêm toàn bộ giữa UTBM tuyến

nhảy và UTBM tế bào nhân so với UTBMT ($p=0,859$).⁷¹ Trong nghiên cứu này, bệnh nhân được cố định giai đoạn pT3, N1-3 (tương ứng giai đoạn IIB-IIC) nên đó có thể là một lý do làm cho tỷ lệ STKB và STTB 3 năm của UTBM tế bào nhân và UTBM tuyến nhầy không khác biệt so với UTBMT kém biệt hóa (p lần lượt là 0,341 và 0,591 - Bảng 3.18).

Chính vì vậy, nên chúng tôi đã gộp chung UTBM tuyến nhầy và UTBM tế bào nhân, UTBMT kém biệt hóa vào cùng một nhóm. Tỷ lệ STKB và STTB 3 năm của UTBMT biệt hóa cao, vừa cao hơn rõ rệt so với các nhóm còn lại (p lần lượt là 0,037 và 0,018 - Bảng 3.18). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Katai và CS (2017), UTBMT biệt hóa cao, vừa có tỷ lệ STTB 5 năm cao hơn rõ rệt so với nhóm kém biệt hóa (bao gồm UTBMT kém biệt hóa, UTBM tuyến nhầy, UTBM tế bào nhân) với $p<0,001$.⁷⁰

Tuy nhiên, sự khác biệt này có bị ảnh hưởng bởi giai đoạn bệnh hay không? Phân tích trong từng giai đoạn di căn hạch khác nhau (tương ứng giai đoạn IIB, IIIA, IIIB-C) cho thấy không có khác biệt về STKB và STTB 3 năm giữa UTBMT biệt hóa cao và vừa so với các nhóm khác (Bảng 3.19). Tương tự như trong nghiên cứu của Feng và CS (2018), UTBMT biệt hóa cao có tỷ lệ STTB cao hơn và chỉ thấy rõ trong giai đoạn III.⁸⁵ Nghiên cứu của Shin và CS (2019) cũng như nghiên cứu của Lee và CS (2020) trên giai đoạn II-III, hóa trị bổ trợ XELOX hoặc S-1 thì tỷ lệ STKB và STTB không khác biệt giữa UTBMT biệt hóa cao, vừa so với các nhóm khác.^{46,47} Khi đặt trong phân tích đa biến cùng giai đoạn di căn hạch, số hạch khảo sát thì tít mô bệnh học theo WHO không là yếu tố tiên lượng độc lập của STKB ($p=0,095$ - Bảng 3.26). Khi phân nhóm tỷ lệ di căn hạch tương ứng với giai đoạn di căn hạch (để giảm bớt ảnh hưởng của số hạch khảo sát) thì chúng tôi cũng không thấy có sự khác biệt về STKB và STTB 3 năm giữa UTBMT biệt hóa cao, vừa so với các thể mô bệnh học khác trong giai đoạn pNR1, pNR2. Tuy nhiên, giai đoạn

pNR3 thì UTBMT biệt hóa cao và vừa có tỷ lệ STKB 3 năm (71,4% so với 29,2%; $p=0,047$) và STTB 3 năm (85,7% so với 38,6%; $p=0,022$) cao hơn rõ rệt các nhóm khác (Bảng 3.19).

Típ mô bệnh học theo phân loại của Lauren

Theo các nghiên cứu trước đây thì típ lan tỏa và hỗn hợp có đặc điểm lâm sàng và tiên lượng tương tự.⁹² Vì vậy, chúng tôi gộp chung típ hỗn hợp vào típ lan tỏa để so sánh. Típ ruột có tỷ lệ STKB và STTB 3 năm cao hơn so với típ lan tỏa và típ hỗn hợp (p lần lượt là 0,016 và 0,008 - Biểu đồ 3.25 và 3.26)). Típ mô bệnh học theo Lauren là yếu tố tiên lượng độc lập của STKB và STTB (p lần lượt là 0,029 và 0,007 - Bảng 3.27). Kết quả này cũng tương tự như nhiều nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của Chen và CS (2016), tỷ lệ STTB 5 năm ở típ ruột là 57,7% cao hơn típ lan tỏa là 45,6% và típ hỗn hợp là 43,4% ($p<0,001$).⁹² Bệnh nhân giai đoạn II, III được điều trị hóa chất hỗ trợ thì trung vị thời gian STKB ở típ ruột cao hơn rõ rệt típ lan tỏa (32,17 tháng so với 21,2 tháng, $HR=1,56$; $p<0,001$).⁹⁵

Mỗi típ mô bệnh học khác nhau có thời gian sống thêm khác nhau còn tùy thuộc vào phác đồ hóa chất hỗ trợ. Phác đồ oxaliplatin và 5FU (XELOX, SOX) cải thiện rõ rệt STKB so với hóa trị S-1 đơn thuần ($HR=0,48$; $p<0,001$) ở bệnh nhân UTDD típ ruột.⁹⁵ Phác đồ SOX cải thiện STTB ở típ lan tỏa so với phác đồ XELOX.¹⁴² Trong nghiên cứu của Zheng và CS (2016), phác đồ có oxaliplatin kéo dài thời gian sống thêm hơn phác đồ có taxan ở típ lan tỏa. Trung vị thời gian STKB ở nhóm oxaliplatin là 47 tháng so với 28,6 tháng ($p=0,04$) và trung vị thời gian STTB là 51,9 tháng so với 34,5 tháng ($p=0,048$).¹⁴³ Hiện các nghiên cứu trên thế giới còn cho ra các kết quả rất khác nhau như típ ruột có lợi ích sống thêm hơn khi điều trị hóa chất tiền phẫu,⁹⁴ hoặc hóa xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật vét hạch D2,² hoặc phác đồ có docetaxel.⁹⁶ Chính vì vậy, hiện chưa thể kết luận được phác đồ hóa chất có

oxaliplatin mang lại hiệu quả thực sự cho tít ruột hay tít lan tỏa và nên kết hợp oxaliplatin với hóa chất nào hoặc xạ trị.

Thời gian sống thêm còn bị ảnh hưởng bởi giai đoạn bệnh. Trong từng giai đoạn pN1, pN3, pNR1, pNR2 thì không có khác biệt về STKB và STTB giữa tít ruột và tít lan tỏa, tít hỗn hợp. Tít ruột có tỷ lệ STKB và STTB 3 năm cao hơn tít hỗn hợp và tít lan tỏa ở nhóm có TLDCH > 0,375 (p lần lượt là 0,047 và 0,022 - Bảng 3.20). Sự khác biệt này cũng thấy ở giai đoạn N2 nhưng không thấy ở giai đoạn N3 do bị ảnh hưởng bởi những bệnh nhân không khảo sát đủ 16 hạch nên đánh giá giai đoạn di căn hạch có thể từ N3 xuống giai đoạn N2.

Hơn thế nữa, sự khác biệt về gen giữa 2 nhóm cũng ảnh hưởng đến sống thêm như tít ruột thường là tít nhiễm sắc thể không ổn định trong khi đó tít lan tỏa thường có tít gen ổn định.¹² Tít ruột thường liên quan đến bất ổn định vi vệ tinh và đột biến p53, bộc lộ HER2, ít xâm nhập mạch.^{10,11,92} Chính vì vậy, khi điều chỉnh theo tỷ lệ di căn hạch, xâm nhập mạch và thần kinh, bộc lộ HER2, MMRP-p53, Ki67 thì tít mô bệnh học theo Lauren không còn là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm không bệnh (HR=1,77; p=0,362) và sống thêm toàn bộ (HR=2,11; p=0,279) (Bảng 3.28). Tuy nhiên, ảnh hưởng đến sống thêm còn bị tác động bởi giai đoạn bệnh. Nhóm có TLDCH >0,125 (tương ứng giai đoạn pNR2, pNR3), tít mô bệnh học theo Lauren là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm toàn bộ (HR=6,1; p=0,04) nhưng không ảnh hưởng đến sống thêm không bệnh (HR=3,56; p=0,068) (Bảng 3.31). Sự khác biệt này có thể do tít ruột vẫn nhạy cảm hơn với hóa chất khi tái phát di căn.

4.2.3.2. Ảnh hưởng của xâm nhập mạch, thần kinh

Xâm nhập mạch

Tế bào u xâm nhập vào mạch máu và hoặc mạch bạch huyết làm tăng nguy cơ di căn hạch và di căn xa do đó làm giảm thời gian sống thêm. Nghiên

cứu của Wu và CS (2019), tỷ lệ STTB 5 năm ở nhóm đã có xâm nhập mạch thấp hơn rõ rệt ở nhóm chưa có xâm nhập mạch (42,8% so với 68,9%; $p < 0,001$) và xâm nhập mạch là yếu tố tiên lượng độc lập ($HR = 1,37$; $p = 0,006$). Tuy nhiên, ở nhóm pN3, xâm nhập mạch không ảnh hưởng đến sống thêm.⁹⁸ Trong nghiên cứu này chúng tôi không thấy có sự khác biệt về STKB và STTB giữa 2 nhóm xâm nhập mạch và không xâm nhập mạch (p lần lượt là 0,162 và 0,104 - Biểu đồ 3.27 và 3.28). Điều này có thể do trong nghiên cứu này của chúng tôi các bệnh nhân đều đã có di căn hạch và chúng tôi chỉ chọn nhóm giai đoạn T3. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Cho và CS (2017), xâm nhập mạch không ảnh hưởng đến STTB ở bệnh nhân giai đoạn III, hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX hoặc S-1.⁴⁴ Nghiên cứu của Yin và CS (2020) thì xâm nhập mạch cũng không ảnh hưởng đến STKB và STTB ở nhóm hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX.⁵²

Xâm nhập thần kinh

Xâm nhập thần kinh cũng được xác định là một trong những yếu tố tiên lượng xấu, làm giảm đáng kể sống thêm ($HR = 1,371$; $p = 0,000$). Đặc biệt, xâm nhập thần kinh chỉ ảnh hưởng đến sống thêm ở bệnh nhân châu Á ($HR = 1,606$; $p = 0,000$) nhưng không ảnh hưởng đến bệnh nhân châu Âu và châu Mỹ ($HR = 1,3$; $p = 0,747$).¹⁰⁰ Nghiên cứu này chúng tôi cũng thu được kết quả tương tự, xâm nhập thần kinh làm giảm đáng kể STKB 3 năm (54,4% so với 77,4% với $p = 0,038$) và STTB 3 năm (60,3% so với 86,1%; $p = 0,042$) (Bảng 3.21). Tuy nhiên, trong phân tích đa biến cùng các yếu tố khác như giai đoạn bệnh thì xâm nhập thần kinh không phải là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ (p lần lượt là 0,835 và 0,819) (Bảng 3.27). Nghiên cứu của Cho và CS (2017), xâm nhập thần kinh không ảnh hưởng đến STTB của bệnh nhân giai đoạn III, điều trị hỗ trợ XELOX hoặc S-1.⁴⁴

4.2.4. Ảnh hưởng của bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch

4.2.4.1. Ảnh hưởng của bộc lộ MMRP đến sống thêm

Bất ổn định vi vệ tinh gây ra do sự thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai ADN (MMRP), là một yếu tố tiên lượng tốt, định hướng trong điều trị hóa chất (kháng 5FU trong ung thư đại tràng) và điều trị miễn dịch.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 11 bệnh nhân thiếu hụt MMRP (dMMR), chưa có bệnh nhân nào tái phát và tử vong. Tỷ lệ STKB 3 năm của nhóm dMMR là 100% cao hơn rõ rệt so với nhóm không thiếu hụt MMRP (pMMR) là 57,3% ($p=0,02$); tỷ lệ STTB 3 năm cũng cao hơn (100% so với 65,9%; $p=0,039$) (Bảng 3.25). Kết quả này cũng tương tự như phân tích gộp từ 4 nghiên cứu MAGIC, CLASSIC, ARTIST, ITACA-S cho thấy bất ổn định vi vệ tinh là yếu tố tiên lượng tốt. Tỷ lệ STKB 5 năm ở nhóm MSI-H là 71,8% so với nhóm MSI-L/MSS là 52,3% ($p<0,001$) và trong phân tích đa biến thì sự khác biệt này vẫn có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$) đặc biệt ở nhóm bệnh nhân châu Á ($p=0,041$).¹⁴⁴ Tuy nhiên, một số nghiên cứu thấy rằng bất ổn định vi vệ tinh chỉ có tiên lượng tốt ở một số dưới nhóm nhất định. Trong nghiên cứu của Bae và CS (2015), nhóm bất ổn định vi vệ tinh có tỷ lệ sống thêm cao hơn ($p<0,001$) nhưng sự khác biệt này chỉ thấy ở giai đoạn II, giai đoạn III và tấp ruột nhưng không thấy ở giai đoạn III nói chung.¹¹⁰ Tương tự, nghiên cứu của Kim và CS (2020) phân tích trên nhóm bệnh nhân có MSI-H thì hóa chất bổ trợ cải thiện rõ rệt STKB ($p=0,047$) nhưng khi phân tích dưới nhóm thì lợi ích này chỉ thấy ở giai đoạn II, nhóm hóa chất bổ trợ 5FU đơn thuần nhưng không đạt được ở giai đoạn III, nhóm hóa chất bổ trợ phác đồ 5FU kết hợp platinum.¹⁴⁵ Nghiên cứu của Choi và CS (2019) không thấy có lợi ích của hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX ở nhóm MSI-H.¹¹² Nghiên cứu này chúng tôi không có nhóm chứng là nhóm phẫu thuật đơn thuần nên không thể xác định lợi ích của hóa chất bổ trợ trên nhóm dMMR và pMMR.

4.2.4.2. Ảnh hưởng của bậc lộ p53 đến sống thêm

Protein p53 bình thường được đào thải nhanh khỏi nhân tế bào trong khi đó protein p53 đột biến có thời gian bán thải kéo dài nên được tích lũy trong nhân tế bào, nhờ đó mà ta có thể xác định được sự có mặt của protein p53 bằng HMMD.

Mỗi một nghiên cứu lấy một ngưỡng bậc lộ p53 khác nhau để xác định tình trạng dương tính như 10%,¹⁰³ 50%,¹¹⁹ hoặc 60%¹⁰⁴ nên rất khó để lựa chọn ngưỡng của p53 để đưa vào nghiên cứu này. Vì vậy, chúng tôi đã sử dụng đường cong ROC để tìm điểm cắt của bậc lộ p53. Tại điểm cắt 20% thì bậc lộ p53 có thể xác định được tình trạng tái phát với độ nhạy là 88,9% và độ đặc hiệu là 46,0% (p=0,002) (Biểu đồ 3.29).

Bậc lộ p53 được xem là yếu tố tiên lượng xấu, giảm rõ rệt thời gian sống thêm toàn bộ.^{103,104} Điều này cũng được chứng minh trong nghiên cứu này, bậc lộ p53 (trên 20%) làm giảm rõ rệt tỷ lệ STKB 3 năm (51% so với 88%; p=0,004) và tỷ lệ STTB 3 năm (62,4% so với 87,8%; p=0,021) (Bảng 3.23). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Baek và CS (2017), p53 dương tính (trên 50%) làm giảm đáng kể STKB (p=0,022) nhưng không phải là yếu tố tiên lượng độc lập.¹¹⁹ Tuy vậy, có nghiên cứu không thấy có mối liên quan giữa bậc lộ p53 và STKB (p=0,382),¹⁰³ cũng như STTB ở nhóm điều trị hóa chất tiền phẫu.¹⁰⁴ Trong nghiên cứu của He và CS (2014), thời gian STKB ở nhóm p53 dương tính (bậc lộ trên 10%) dài hơn nhóm p53 âm tính nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (34,33 tháng so với 23,73 tháng; p=0,064) kể cả ở nhóm hóa chất hỗ trợ (p=0,091).¹⁰² Sự khác biệt về tiên lượng của p53 giữa các nghiên cứu có thể do sự khác biệt về điểm cắt của p53 và bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác như giai đoạn bệnh. Nhóm p53 dương tính thường liên quan đến các yếu tố tiên lượng xấu như tỷ lệ di căn hạch cao.¹⁰⁴ Hơn thế nữa, hóa chất hỗ trợ phác đồ FLO (5 fluoracil-

leucovorin-oxaliplatin) cải thiện rõ rệt thời gian STKB so với nhóm phẫu thuật đơn thuần ở nhóm p53 dương tính ($p=0,0149$).¹⁴⁶ Chính vì thế khi sử dụng các phác đồ hóa chất khác nhau cũng ảnh hưởng đến đáp ứng của bệnh nhân, làm thay đổi mối tương quan giữa bộc lộ p53 và sống thêm. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng phác đồ XELOX, còn trong nghiên cứu của He và CS (2014) sử dụng nhiều phác đồ hóa chất khác nhau (5FU, taxan, platinum).¹⁰²

Nhóm nghiên cứu ung thư châu Á (The Asian Cancer Research Group-ACRG) đã phân chia ung thư dạ dày thành 4 nhóm trong đó có sử dụng MSI và p53.¹³ Nghiên cứu của Grosser và CS (2020), không bộc lộ p53 thường thấy ở nhóm MSI-H/dMMR và nhóm MSI-H/dMMR có tiên lượng tốt nhất bất kể tình trạng p53.¹⁰⁴ Vì vậy, chúng tôi ghép giữa bộc lộ MMRP với p53 để chia 3 nhóm thì nhóm dMMR có tỷ lệ STKB và STTB 3 năm cao nhất sau đó đến nhóm pMMR, $p53 \leq 20\%$; thấp nhất ở nhóm pMMR, $p53 > 20\%$ (p lần lượt là 0,001 và 0,013 - Biểu đồ 3.33 và 3.34). Bộc lộ kết hợp MMRP-p53 là yếu tố tiên lượng độc lập của STKB ($HR=3,61$; $p=0,023$ - Bảng 3.28) đặc biệt ở nhóm có $TLDCCH > 0,125$ ($p=0,047$ - Bảng 3.31).

4.2.4.3. Ảnh hưởng của bộc lộ Ki67 đến sống thêm

Ki67 gặp trong nhân của các tế bào đang tăng sinh, thường được sử dụng như một chỉ số tăng sinh trong ung thư. Điểm cắt của Ki67 chưa có sự thống nhất giữa các nghiên cứu vì vậy mà trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng đường cong ROC để xác định điểm cắt của Ki67 trong xác định tình trạng tái phát. Từ đó xác định được điểm cắt Ki67 là 35% (Biểu đồ 3.30).

Vai trò của Ki67 trong tiên lượng còn nhiều tranh cãi. Ki67 cao là yếu tố tiên lượng xấu của STKB ($HR=1,87$; $95\%CI=1,30-2,69$; $p=0,001$) và STTB ($HR=1,23$; $95\%CI=1,06-1,42$; $p=0,005$).¹⁰⁶ Trong nghiên cứu này, nhóm Ki67 cao ($>35\%$) có tỷ lệ STTB 3 năm giảm rõ rệt (41,9% so với 76,5%; $p=0,008$ -

Bảng 3.24), làm tăng nguy cơ tử vong 2,99 lần ($p=0,024$ - Bảng 3.28)). Nghiên cứu của Huang và CS (2016) trên bệnh nhân UTDD giai đoạn T3, nhóm Ki67 cao ($\text{HMMD} \geq 3+$) có trung vị thời gian sống thêm không tái phát ngắn hơn nhóm có Ki67 thấp (13 so với 27 tháng, $p < 0,001$) và trung vị thời gian STTB ngắn hơn (21 tháng so với 35 tháng, $p < 0,001$). Ki67 là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm.¹⁰⁵

Ảnh hưởng của Ki67 đến sống thêm còn phụ thuộc vào các yếu tố khác như giai đoạn TNM, tít mô bệnh học. Với điểm cắt 20%, Ko và CS (2017) chỉ thấy Ki67 cao là yếu tố tiên lượng xấu ở giai đoạn sớm hoặc UTBMT biệt hóa cao. Tuy nhiên, ở giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc UTBMT biệt hóa vừa và kém biệt hóa thì không có sự khác biệt về STTB giữa Ki67 cao và thấp.¹⁰⁸ Ngược lại, trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ thấy Ki67 là yếu tố tiên lượng xấu ở nhóm bệnh nhân tít lan tỏa và hỗn hợp đối với cả sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ (lần lượt $\text{HR}=3,00$; $p=0,041$; $\text{HR}=3,10$; $p=0,039$ - Bảng 3.30); nhưng không ảnh hưởng đến sống thêm ở tít ruột (Bảng 3.29). Bên cạnh đó, Ki67 cũng là yếu tố tiên lượng xấu, làm tăng nguy cơ tử vong 3,03 lần ở nhóm bệnh nhân có $\text{TLDCCH} > 0,125$ ($p=0,027$) (Bảng 3.31). Tuy nhiên, bậc lộ Ki67 không ảnh hưởng đến STKB. Nghiên cứu của Seo và CS (2019) trên nhóm bệnh nhân có di căn hạch cũng cho kết quả tương tự, không có sự khác biệt về STKB và STTB giữa bậc lộ Ki67 trên và dưới 25%.¹⁸

Ki67 còn được đánh giá giúp dự báo đáp ứng với hóa chất. Trong nghiên cứu của Li và CS (2017), Ki67 cao làm tăng tỷ lệ đáp ứng với hóa chất tiền phẫu phác đồ SOX ở bệnh nhân UT đoạn nối dạ dày thực quản ($p=0,003$).¹⁴⁷ Trong nghiên cứu của Seo và CS (2019), tỷ lệ STKB 3 năm thấp hơn ở nhóm Ki67 thấp ($p=0,033$) khi bệnh nhân được hóa trị hỗ trợ.¹⁸ Tuy vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả bệnh nhân đều được hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX nhưng STKB và STTB 3 năm lại thấp hơn ở nhóm Ki67 cao. Khi

chúng tôi chỉ đánh giá trên nhóm pMMR - được xem là nhạy với hóa chất 5FU ở một số nghiên cứu, thì bậc độ Ki67 cao vẫn là yếu tố tiên lượng xấu của STKB và STTB (p lần lượt là 0,015 và 0,002 - Biểu đồ 3.35 và 3.36). Điều này có thể do liên quan đến những dấu ấn HMMD khác như p53. Nhóm bậc độ p53 kháng với điều trị hóa chất, giảm tỷ lệ đáp ứng với hóa chất tiền phẫu phác đồ SOX (p=0,009).¹⁴⁷ Ở nhóm p53 âm tính, Ki67 thấp liên quan đến tỷ lệ STKB thấp (p=0,031) nhưng ở nhóm p53 dương tính thì không có sự khác biệt về STKB giữa nhóm Ki67 cao và thấp (p=0,343).¹⁸ Tương tự, trong nghiên cứu này khi chỉ phân tích ở nhóm pMMR và p53 >20% thì bậc độ Ki67 không ảnh hưởng đến STKB (p=0,076 - Bảng 3.32). Tuy nhiên, Ki67 vẫn là yếu tố tiên lượng xấu của STTB (HR=3,15; p=0,02 - Bảng 3.32). Do sống thêm toàn bộ còn chịu ảnh hưởng bởi phác đồ điều trị sau tái phát cũng như khoảng thời gian tái phát, vị trí tái phát.

4.2.4.4. Ảnh hưởng của bậc độ HER2 đến sống thêm

Ảnh hưởng của HER2 lên sống thêm không bệnh cũng như sống thêm toàn bộ khác nhau giữa các nghiên cứu.¹⁰¹ Trong nghiên cứu của Kim và CS (2019) trên nhóm bệnh nhân giai đoạn II-III, không có sự khác biệt về STTB giữa nhóm HER2 dương tính và âm tính (p=0,775) trên tất cả bệnh nhân và khi phân tích trong từng giai đoạn.¹¹ Chúng tôi cũng thu được kết quả tương tự, không có sự khác biệt về STKB và STTB giữa các mức độ bậc độ HER2 (p lần lượt là 0,356 và 0,891 - Bảng 3.22).

Tuy vậy, ảnh hưởng của tình trạng HER2 đến sống thêm còn khác biệt giữa giai đoạn II và III. Trong nghiên cứu của Cho và CS (2017), bệnh nhân UTDD giai đoạn II-III, nhóm có HER2 âm tính giảm 48% nguy cơ tái phát, giảm 57% nguy cơ tử vong so với nhóm có HER2 dương tính (p lần lượt là 0,015 và 0,021). Tuy nhiên, sự khác biệt này chỉ thấy ở giai đoạn III, không thấy ở giai đoạn II.¹⁴⁸ Khi chúng tôi phân tích ở nhóm bệnh nhân có tỷ lệ di

căn hạch $> 0,125$ (tương ứng bệnh nhân giai đoạn III) thì bộc lộ HER2 là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm không bệnh (Bảng 3.31) bên cạnh bộc lộ kết hợp MMRP-p53. Vì vậy, chúng tôi thực hiện phân tích ở nhóm pMMR và p53 trên 20% thì bộc lộ HER2 có xu hướng tiên lượng xấu với sống thêm không bệnh (HR=1,79; p=0,067) nhưng tỷ lệ di căn hạch $> 0,25$ làm giảm rõ rệt tỷ lệ sống thêm không bệnh (Bảng 3.32). Khi tiếp tục phân tích trên nhóm pMMR và p53 $>20\%$, TLĐCH $> 0,25$, chúng tôi thấy bộc lộ HER2 là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm không bệnh. Bộc lộ quá mức HER2 làm giảm rõ rệt sống thêm không bệnh (HR=1,92; 95%CI=1,01-3,63; p=0,046 - Bảng 3.33). Trastuzumab - thuốc kháng HER2 cũng đã chứng minh được hiệu quả khi kết hợp với phác đồ XELOX trong hóa chất tiền phẫu với tỷ lệ phẫu thuật R0 là 90%; tỷ lệ STKB 18 tháng là 71%; trung vị STTB là 79,9 tháng với tỷ lệ STTB 5 năm là 58%.⁸ Các nghiên cứu về trastuzumab trong giai đoạn phẫu thuật được vẫn đang tiếp tục thực hiện. Chính vì vậy có thể xem xét áp dụng thêm các phân loại phân tử với các dấu ấn hóa mô miễn dịch để lựa chọn ra thêm nhóm đạt được hiệu quả thực sự từ thuốc kháng HER2 trong điều trị bổ trợ hoặc điều trị tiền phẫu.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 82 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày giai đoạn pT3, N1-3, M0 điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ 8/2014 đến 3/2021, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Kết quả điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX

1.1. Kết quả sống thêm của bệnh nhân

- Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $54,5 \pm 3,6$ tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 82,9%; 67,6%; 63,0% và 59,3%.

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $57,1 \pm 3,6$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 93,9%; 75,0%; 70,0% và 57,3%.

1.2. Tác dụng không mong muốn của phác đồ XELOX

- Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng thường gặp: mệt mỏi (64,4%); chán ăn (64,2%); buồn nôn (64,1%); nôn (19,7%); tiêu chảy 20,8%); dị cảm (62,2%); hội chứng bàn tay-bàn chân (8,6%); chủ yếu ở độ 1 và 2.

- Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu: 22,7% giảm bạch cầu; 33,1% giảm bạch cầu hạt; 61,9% giảm huyết sắc tố; 34,2% giảm tiểu cầu trong đó chủ yếu độ 1, 2.

- Tác dụng không mong muốn trên gan: 57,8% tăng AST; 31,1% tăng ALT; 17,8% tăng biliubin nhưng chỉ có 0,2-0,9% độ 3, 4.

2. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân

2.1. Các yếu tố làm giảm thời gian sống thêm không bệnh

- Giai đoạn di căn hạch muện (HR=3,26; $p < 0,001$); tỷ lệ di căn hạch cao (HR=2,84; $p = 0,001$); típ lan tỏa và hỗn hợp (HR=2,95; $p = 0,029$).

- Phân tích dưới nhóm:

- ✓ Nhóm có TLĐCH > 0,125: bộc lộ quá mức HER2 (HR=1,86; p=0,048); bộc lộ pMMR - p53>20% (HR=3,82; p=0,047).
- ✓ Típ lan tỏa và hỗn hợp: tỷ lệ di căn hạch cao (HR=3,86; p=0,003) và bộc lộ Ki67>35% (HR=3,0; p=0,041).
- ✓ Nhóm pMMR, p53>20% và TLĐCH > 0,25: bộc lộ quá mức HER2 làm tăng nguy cơ tái phát 1,92 lần (p=0,046).

2.2. Các yếu tố làm giảm thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân

- Nam giới (HR=3,29; p=0,038); giai đoạn di căn hạch muộn (HR=3,29; p<0,001); tỷ lệ di căn hạch cao (HR=2,57; p=0,005); típ lan tỏa và hỗn hợp (HR=4,6; p=0,007).

- Phân tích dưới nhóm:

- ✓ Nhóm có TLĐCH > 0,125: típ lan tỏa và hỗn hợp (HR=6,1; p=0,04) và bộc lộ Ki67>35% (HR=3,03; p=0,027).
- ✓ Típ lan tỏa và hỗn hợp: tỷ lệ di căn hạch cao (HR=3,09; p=0,015) và bộc lộ Ki67>35% (HR=3,1; p=0,039).

KIẾN NGHỊ

1. Tiếp tục nghiên cứu trên số lượng lớn bệnh nhân để đánh giá sâu hơn vai trò tiên lượng của các dấu ấn hóa mô miễn dịch đặc biệt là MMRP, HER2 và P53, Ki67 trong từng giai đoạn TNM và tít mô bệnh học để lựa chọn phương pháp điều trị hỗ trợ phù hợp.
2. Xem xét tiến hành nghiên cứu sử dụng thuốc kháng HER2 trong điều trị hỗ trợ hoặc tiền phẫu cho nhóm bệnh nhân có pMMR, bộc lộ p53>20% và TLDCH>0,25.

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

1. Lê Thị Thu Nga, Nguyễn Thị Minh Phương, Lê Đình Roanh,
Phạm Duy Hiền Một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm của bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX. Tạp chí Ung thư học, số 5-2019, trang 349-357.
2. Lê Thị Thu Nga, Lê Thị Thanh Xuân, Ngô Thị Minh Hạnh, Lê Minh Sơn, Nguyễn Thị Minh Phương, Lê Đình Roanh, Trịnh Tuấn Dũng. Bộc lộ protein sửa chữa ghép cặp sai ADN ở bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX. Tạp chí Nghiên cứu Y học, số 1/2021, tập 137, trang 93-100.
3. Lê Thị Thu Nga, Nguyễn Thị Minh Phương, Lê Đình Roanh, Lê Thị Thanh Xuân, Ngô Thị Minh Hạnh, Trịnh Tuấn Dũng. Ảnh hưởng của một số yếu tố mô bệnh học, hóa mô miễn dịch đến thời gian sống thêm không bệnh ở bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX. Tạp chí Ung thư học, số 1-2021, trang 352-360.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(28):3130-3136.
3. Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial☆. *Ann Oncol.* 2021;32(3):368-374.
4. Al-Batran SE. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet.* 2019;393(10184):1948-1957.
5. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1389-1396.
6. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. 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.* Published online October 17, 2011. doi:10.1200/JCO.2011.36.5908.

7. Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, et al. Confirmed three-year RFS and OS of the randomized trial of adjuvant S-1 versus S-1 plus docetaxel after curative resection of pStage III gastric cancer (JACCRO GC-07). *J Clin Oncol*. 2021;39(3_suppl):159-159.
8. Rivera F, Izquierdo-Manuel M, García-Alfonso P, et al. Perioperative trastuzumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with HER2-positive resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: NEOHX phase II trial. *Eur J Cancer*. 2021;145:158-167.
9. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012;379(9813):315-321.
10. Oue N, Sentani K, Sakamoto N, Uraoka N, Yasui W. Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(7):771-778.
11. Kim H, Seo S, Kim K, et al. Prognostic significance of Human epidermal growth factor receptor-2 expression in patients with resectable gastric adenocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 2019;17:122.
12. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-209.
13. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015;21(5):449-456.
14. Nagtegaal I, Odze R, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2019;76 (2):182-188.
15. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1197-1203.

16. Zhao F, Yuan X, Ren D, et al. Predicting the Efficacy of 5-Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer by Microsatellite Instability: A Meta-Analysis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol Off Organ Int Soc Environ Toxicol Cancer*. 2019;38(1):21-28.
17. Xu HY, Xu WL, Wang LQ, Chen MB, Shen HL. Relationship between P53 Status and Response to Chemotherapy in Patients with Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e95371.
18. Seo SH, Kim KH, Oh SH, et al. Ki-67 labeling index as a prognostic marker in advanced stomach cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2019;96(1):27-33.
19. Nguyễn Thị Vượng. Đánh giá hiệu quả phác đồ XELOX trong điều trị hỗ trợ ung thư dạ dày. Luận văn Thạc sỹ y học. Trường Đại học Y Hà nội, 2013.
20. Lâm Thanh Cẩm, Âu Nguyệt Diệu, Nguyễn Văn Thành. Biểu lộ protein HER2 trong carcinôm dạ dày. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2011;3:305-308.
21. Lê Việt Nho. Nghiên cứu sự biểu lộ của EGFR, HER2 và mối liên quan với lâm sàng, nội soi, mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày. Luận án Tiến sĩ y học. Trường Đại học Y dược Huế, 2014.
22. Phan Đăng Anh Thư, Nguyễn Vũ Thiên, Hứa Thị Ngọc Hà, et al. HER2 Status and Its Heterogeneity in Gastric Carcinoma of Vietnamese Patient. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(4):396-402.
23. Trần Ngọc Ánh. Nghiên cứu các typ của Helicobacter Pylori và sự biểu lộ protein p53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày. Luận án Tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà nội, 2006.
24. Bùi Diệu, Nguyễn Thị Hoài Nga, Phạm Quang Huy. Nhận xét cơ cấu bệnh nhân điều trị tại bệnh viện K giai đoạn 2009-2013. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2015;1:29-33.

25. Trần Thị Kim Phượng, Vi Trần Doanh, Nguyễn Thành Trung. Ghi nhận ung thư quần thể ở Thái Nguyên giai đoạn 2006-2010. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2012;2:17-26.
26. Phan Văn Cương. Nghiên cứu tỷ suất mới mắc ung thư dạ dày trong cộng đồng dân cư Hà Nội giai đoạn 2009-2013. Luận án Tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà nội, 2018.
27. Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng. Kết quả ghi nhận ung thư quần thể thành phố Hồ Chí Minh 2016. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2019;5:23-29.
28. Nguyễn Lam Hòa, Cao Thúy Loan, Nguyễn Thị Thu Phương. Kết quả ghi nhận ung thư quần thể 10 năm tại Hải Phòng (từ 2001 đến 2010). *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2012;2:31-37.
29. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition. New York, NY: Springer, 2017.
30. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):251-261.
31. Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(20):1983-1992.
32. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021;24(1):1-21.
33. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004;22(11):2069-2077.

34. Songun I, Putter H, Kranenbarg EMK, Sasako M, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):439-449.
35. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2014;101(2):23-31.
36. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric Cancer Surgery: Morbidity and Mortality Results From a Prospective Randomized Controlled Trial Comparing D2 and Extended Para-Aortic Lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol.* Published online September 21, 2016. doi:10.1200/JCO.2004.10.184
37. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(5):453-462.
38. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ, Yuan Y, Nitti D. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD001964.
39. Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, et al. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1296-1304.
40. Fuse N, Bando H, Chin K, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin after D2 gastrectomy in Japanese patients with gastric cancer: a phase II study. *Gastric Cancer.* 2017;20(2):332-340.
41. Rioja PE, Enriquez D, Pacheco C, et al. Survival impact of adjuvant regimens for advanced gastric cancer after radical D2 resection in a Peruvian population. *J Clin Oncol.* 2017;35(15_suppl):e15576-e15576.

42. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Custodio A, et al. Anthracycline-based triplets do not improve the efficacy of platinum-fluoropyrimidine doublets in first-line treatment of advanced gastric cancer: real-world data from the AGAMEMON National Cancer Registry. *Gastric Cancer*. 2018;21(1):96-105.
43. Wang Y, Zhuang R yuan, Yu Y yi, et al. Efficacy of preoperative chemotherapy regimens in patients with initially unresectable locally advanced gastric adenocarcinoma: capecitabine and oxaliplatin (XELOX) or with epirubicin (EOX). *Oncotarget*. 2016;7(46):76298-76307.
44. Cho JH, Lim JY, Cho JY. Comparison of capecitabine and oxaliplatin with S-1 as adjuvant chemotherapy in stage III gastric cancer after D2 gastrectomy. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0186362.
45. Kim IH, Park SS, Lee CM, et al. Efficacy of Adjuvant S-1 Versus XELOX Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer After D2 Lymph Node Dissection: A Retrospective, Multi-Center Observational Study. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(5):1176-1183.
46. Shin K, Park SJ, Lee J, et al. Efficacy of capecitabine and oxaliplatin versus S-1 as adjuvant chemotherapy in gastric cancer after D2 lymph node dissection according to lymph node ratio and N stage. *BMC Cancer*. 2019;19:1232.
47. Lee CM, Yoo MW, Son YG, et al. Long-term Efficacy of S-1 Monotherapy or Capecitabine Plus Oxaliplatin as Adjuvant Chemotherapy for Patients with Stage II or III Gastric Cancer after Curative Gastrectomy: a Propensity Score-Matched Multicenter Cohort Study. *J Gastric Cancer*. 2020;20(2):152-164.
48. Jiang Z, Sun Y, Zhang W, Cui C, Yang L, Zhou A. Comparison of S-1 plus oxaliplatin (SOX) and capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as

adjuvant chemotherapies for stage II and III gastric cancer after D2 resection: A single-center retrospective study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16(3):180-186.

49. Yu S, Wang Y, Cheng X, et al. Prognosis of Adjuvant SOX vs XELOX Chemotherapy for Gastric Cancer After D2 Gastrectomy in Chinese Patients. *Cancer Manag Res*. 2020;12:10091-10101.

50. Xu R, He X, Wufuli R, et al. Choice of Capecitabine or S1 in Combination with Oxaliplatin based on Thymidine Phosphorylase and Dihydropyrimidine Dehydrogenase Expression Status in Patients with Advanced Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2019;19(4):408-416.

51. Xue K, Ying X, Bu Z, et al. Oxaliplatin plus S-1 or capecitabine as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer with D2 lymphadenectomy: 5-year follow-up results of a phase II III randomized trial. *Chin J Cancer Res*. 2018;30(5):516-525.

52. Yin X, Fang T, Wang Y, et al. Efficacy of Postoperative FOLFOX Versus XELOX Chemotherapy for Gastric Cancer and Prognostic Value of Platelet-Lymphocyte Ratio in Patients Receiving XELOX. *Front Oncol*. 2020;10:584772.

53. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11-20.

54. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol*. Published online March 28, 2011. doi:10.1200/JCO.2010.33.0597

55. Xiong BH, Cheng Y, Ma L, Zhang CQ. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest.* 2014;32(6):272-284.
56. Kang YK, Yook JH, Park YK, et al. Phase III randomized study of neoadjuvant chemotherapy (CT) with docetaxel(D), oxaliplatin(O) and S-1(S) (DOS) followed by surgery and adjuvant S-1, vs surgery and adjuvant S-1, for resectable advanced gastric cancer (GC) (PRODIGY). *Ann Oncol.* 2019;30:v876-v877.
57. Ji J, Shen L, Li Z, et al. Perioperative chemotherapy of oxaliplatin combined with S-1 (SOX) versus postoperative chemotherapy of SOX or oxaliplatin with capecitabine (XELOX) in locally advanced gastric adenocarcinoma with D2 gastrectomy: A randomized phase III trial (RESOLVE trial). *Ann Oncol.* 2019;30:v877.
58. Ikoma N, Das P, Blum M, et al. Preoperative Chemoradiation Therapy Does Not Increase Risk of Anastomotic Leak in Patients With Gastric Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(3):660-666.
59. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(8):2252-2258.
60. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-730.
61. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant

Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2327-2333.

62. Fuchs CS, Niedzwiecki D, Mamon HJ, et al. Adjuvant Chemoradiotherapy With Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil Compared With Adjuvant Chemoradiotherapy With Fluorouracil and Leucovorin After Curative Resection of Gastric Cancer: Results From CALGB 80101 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3671-3677.

63. Yu C, Yu R, Zhu W, Song Y, Li T. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(2):255-259.

64. Dai Q, Jiang L, Lin RJ, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol*. 2015;111(3):277-284.

65. Cats A, Jansen EPM, Grieken NCT van, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):616-628.

66. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):357-370.

67. Hofheinz R, zur Hausen G, Borchert K, et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2 positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Petrarca—A phase II trial of the German AIO. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):TPS4133-TPS4133.

68. Wu CW, Chen MH, Huang KH, et al. The clinicopathological characteristics and genetic alterations between younger and older gastric cancer patients with curative surgery. *Aging*. 2020;12(18):18137-18150.
69. Seo JY, Jin EH, Jo HJ, et al. Clinicopathologic and molecular features associated with patient age in gastric cancer. *World J Gastroenterol WJG*. 2015;21(22):6905-6913.
70. Katai H, Ishikawa T, Akazawa K, et al. Five-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: a retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001–2007). *Gastric Cancer*. 2018;21(1):144-154.
71. Shi R liang, Chen Q, Ding JB, et al. Increased number of negative lymph nodes is associated with improved survival outcome in node positive gastric cancer following radical gastrectomy. *Oncotarget*. 2016;7(23):35084-35091.
72. Zhang W, Zhangyuan G, Wang J, et al. Effect of lymph nodes count in node-positive gastric cancer. *J Cancer*. 2019;10(23):5646-5653.
73. Kim SM, Min BH, Lee J, et al. Protective Effects of Female Reproductive Factors on Lauren Intestinal-Type Gastric Adenocarcinoma. *Yonsei Med J*. 2018;59(1):28-34.
74. Vũ Quang Toàn. Đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày giai đoạn IIB-III (T4, N0-3) bằng hóa chất hỗ trợ EOX sau phẫu thuật tại bệnh viện K. Luận án Tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà nội, 2017.
75. Dương Hoàng Hào. Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô dạ dày, các diện cắt phía trên u và thời gian sống thêm sau phẫu thuật. Luận án Tiến sĩ y học. Học viện quân y, 2016.

76. Zhao L, Huang H, Zhao D, et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Proximal and Distal Gastric Cancer during 1997–2017 in China National Cancer Center. *J Oncol*. 2019;2019:9784039.
77. Zhao LY, Zhang WH, Chen XZ, et al. Prognostic Significance of Tumor Size in 2405 Patients With Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e2288.
78. Datta J, Lewis RS, Mamtani R, et al. Implications of inadequate lymph node staging in resectable gastric cancer: a contemporary analysis using the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2014;120(18):2855-2865.
79. Khanjani N, Mirzaei S, Nasrolahi H, et al. Insufficient lymph node assessment in gastric adenocarcinoma. *J Egypt Natl Cancer Inst*. 2019;31(1):2.
80. Ke B, Song XN, Liu N, Zhang RP, Wang CL, Liang H. Prognostic Value of the Lymph Node Ratio in Stage III Gastric Cancer Patients Undergoing Radical Resection. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e96455.
81. Nakamura S, Kanda M, Ito S, et al. Accurate Risk Stratification of Patients with Node-Positive Gastric Cancer by Lymph Node Ratio. *World J Surg*. 2020;44(12):4184-4192.
82. Kim Y, Squires MH, Poultsides GA, et al. Impact of Lymph Node Ratio in Selecting Patients with Resected Gastric Cancer for Adjuvant Therapy. *Surgery*. 2017;162(2):285-294.
83. Chen S, Zhao BW, Li YF, et al. The Prognostic Value of Harvested Lymph Nodes and the Metastatic Lymph Node Ratio for Gastric Cancer Patients: Results of a Study of 1,101 Patients. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e49424.
84. Kim Y, Park SH, Kim KM, et al. The Influence of Metastatic Lymph Node Ratio on the Treatment Outcomes in the Adjuvant Chemoradiotherapy

in Stomach Tumors (ARTIST) Trial: A Phase III Trial. *J Gastric Cancer*. 2016;16(2):105-110.

85. Feng F, Liu J, Wang F, et al. Prognostic value of differentiation status in gastric cancer. *BMC Cancer*. 2018;18:865.

86. Chon HJ, Hyung WJ, Kim C, et al. Differential Prognostic Implications of Gastric Signet Ring Cell Carcinoma. *Ann Surg*. 2017;265(5):946-953.

87. Chen L, Shi Y, Yuan J, et al. Evaluation of docetaxel- and oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in postgastrectomy gastric cancer patients reveals obvious survival benefits in docetaxel-treated mixed signet ring cell carcinoma patients. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2014;31(9):159.

88. Li Y, Zhu Z, Ma F, Xue L, Tian Y. Improving survival of stage II-III primary gastric signet ring cell carcinoma by adjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Med*. 2020;9(18):6617-6628.

89. Zhu YT, Chen XZ, Chen Y, et al. Chemoradiotherapy Is Inferior to Chemotherapy Alone in Adjuvant Setting for Signet Ring Cell Containing Gastric Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:570268.

90. Cai L, Li Y, Yang X wen, et al. Prognostic significance of mucinous component in gastric adenocarcinoma after radical D2 gastrectomy. *OncoTargets Ther*. 2018;11:967-973.

91. Ahn H, Chung WC, Kim YJ, Lim SR and E. Clinical Outcomes of Mucinous Gastric Carcinomas Compared with Non-mucinous and Signet Ring Cell Carcinomas. *Korean J Gastroenterol*. 2020;76(6):297-303.

92. Chen YC, Fang WL, Wang RF, et al. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res POR*. 2016;22(1):197-202.

93. Lee JH, Chang KK, Yoon C, Tang LH, Strong VE, Yoon SS. Lauren histologic type is the most important factor associated with pattern of

- recurrence following resection of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2018;267(1):105-113.
94. Zurlo IV, Basso M, Strippoli A, et al. Treatment of Locally Advanced Gastric Cancer (LAGC): Back to Lauren's Classification in Pan-Cancer Analysis Era? *Cancers.* 2020;12(7):1749.
95. Cheng X, Yu S, Wang Y, et al. The role of oxaliplatin in the adjuvant setting of different Lauren's type of gastric adenocarcinoma after D2 gastrectomy: a real-world study. *Gastric Cancer.* 2019;22(3):587-597.
96. Jiménez Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Hernández R, et al. Lauren subtypes of advanced gastric cancer influence survival and response to chemotherapy: real-world data from the AGAMENON National Cancer Registry. *Br J Cancer.* 2017;117(6):775-782.
97. Zhang CD, Ning FL, Zeng XT, Dai DQ. Lymphovascular invasion as a predictor for lymph node metastasis and a prognostic factor in gastric cancer patients under 70 years of age: A retrospective analysis. *Int J Surg.* 2018;53:214-220.
98. Wu L, Liang Y, Zhang C, et al. Prognostic significance of lymphovascular infiltration in overall survival of gastric cancer patients after surgery with curative intent. *Chin J Cancer Res.* 2019;31(5):785-796.
99. Hwang JE, Ki MS, Kim K, et al. The optimal chemotherapeutic regimen in D2-resected locally advanced gastric cancer: a propensity score-matched analysis. *Oncotarget.* 2017;8(39):66559-66568.
100. Deng J, You Q, Gao Y, et al. Prognostic Value of Perineural Invasion in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88907.

101. Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes—A systematic review. *Int J Cancer*. 2012;130(12):2845-2856.
102. He MM, Zhang DS, Wang F, et al. Adjuvant chemotherapy, p53, carcinoembryonic antigen expression and prognosis after D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(1):264-273.
103. Yildirim M, Kaya V, Demirpence O, Gunduz S, Bozcuk H. Prognostic significance of p53 in gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16(1):327-332.
104. Grosser B, Kohlruss M, Slotta-Huspenina J, et al. Impact of Tumor Localization and Molecular Subtypes on the Prognostic and Predictive Significance of p53 Expression in Gastric Cancer. *Cancers*. 2020;12(6).
105. Huang G, Chen S, Wang D, et al. High Ki67 Expression has Prognostic Value in Surgically-Resected T3 Gastric Adenocarcinoma. *Clin Lab*. 2016;62(1-2):141-153.
106. Luo G, Hu Y, Zhang Z, et al. Clinicopathologic significance and prognostic value of Ki-67 expression in patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(30):50273-50283.
107. Wei Z, Huang L, Zhang X, Xu A. Expression and significance of Her2 and Ki-67 in gastric adenocarcinoma without distant metastasis: a cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2020;20:343.
108. Ko GH, Go SI, Lee WS, et al. Prognostic impact of Ki-67 in patients with gastric cancer—the importance of depth of invasion and histologic differentiation. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7181.
109. Zhu L, Li Z, Wang Y, et al. Microsatellite instability and survival in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(3):699-705.

110. Bae YS, Kim H, Noh SH, Kim H. Usefulness of Immunohistochemistry for Microsatellite Instability Screening in Gastric Cancer. *Gut Liver*. 2015;9(5):629-635.
111. Hashimoto T, Kurokawa Y, Takahashi T, et al. Predictive value of MLH1 and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2019;22(4):785-792.
112. Choi YY, Kim H, Shin SJ, et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Ann Surg*. 2019;270(2):309-316.
113. Trịnh Thị Hoa. Đánh giá hiệu quả của hóa trị hỗ trợ ECX trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày sau phẫu thuật tại bệnh viện K. Luận văn Thạc sỹ y học. Trường Đại học Y Hà nội, 2009.
114. Lê Thành Trung. Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư dạ dày di căn hạch bằng phẫu thuật triệt căn kết hợp hóa chất hỗ trợ tại bệnh viện K. Luận văn Thạc sỹ y học. Trường Đại học Y Hà nội, 2011.
115. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36-46.
116. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Available at <http://ctep.cancer.gov>.
117. Kitagawa M, Shimura T, Yamada T, et al. The relationship between antitumor effects and relative dose intensity of S-1 plus cisplatin treatment for metastatic gastric cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(5):1763-1768.
118. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-655.

119. Baek DW, Kang BW, Hwang S, et al. Clinical Significance of p53 Protein Expression, Beta-catenin Expression and HER2 Expression for Epstein-Barr Virus-associated Gastric Cancer. *Chonnam Med J.* 2017;53(2):140-146.
120. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology.* 2008;52(7):797-805.
121. Remo A, Fassan M, Lanza G. Immunohistochemical evaluation of mismatch repair proteins in colorectal carcinoma: the AIFEG/GIPAD proposal. *Pathologica.* 2016;108(3):104-109.
122. Freedman ND, Chow W, Gao Y, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut.* 2007;56(12):1671-1677.
123. Greenleaf EK, Kulaylat AN, Hollenbeak CS, Almhanna K, Wong J. Timing of Adjuvant Chemotherapy and Impact on Survival for Resected Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(13):4203-4213.
124. Tsai C, Lin T, Huang S, et al. Is Adjuvant Chemotherapy Necessary for Patients with Deficient Mismatch Repair Gastric Cancer?—Autophagy Inhibition Matches the Mismatched. *The Oncologist.* 2020;25(7):e1021-e1030.
125. An JY, Kim H, Cheong JH, Hyung WJ, Kim H, Noh SH. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer.* 2012;131(2):505-511.
126. Miceli R, An J, Di Bartolomeo M, et al. Prognostic Impact of Microsatellite Instability in Asian Gastric Cancer Patients Enrolled in the ARTIST Trial. *Oncology.* 2019;97(1):38-43.

127. Choi YY, Kim H, Yang HK, et al. Clinical impact of microsatellite instability in patients with stage II and III gastric cancer: Results from the CLASSIC trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):4022-4022.
128. Oba K, Paoletti X, Alberts S, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(21):1600-1607.
129. Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. *J Clin Oncol*. 2011;29(15_suppl):4003-4003.
130. Kim Y, Kim KM, Choi MG, et al. Adjuvant Chemotherapy with or without Concurrent Radiotherapy for Patients with Stage IB Gastric Cancer: a Subgroup Analysis of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors (ARTIST) Phase III Trial. *J Gastric Cancer*. 2018;18(4):348-355.
131. Elimova E, Janjigian YY, Mulcahy M, et al. It Is Time to Stop Using Epirubicin to Treat Any Patient With Gastroesophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. Published online October 31, 2016. doi:10.1200/JCO.2016.69.7276
132. Suto T, Ishiguro M, Hamada C, et al. Preplanned safety analysis of the JFMC37-0801 trial: a randomized phase III study of six months versus twelve months of capecitabine as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(3):494-504.
133. Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, et al. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2013;16(1):1-27.

134. Athauda A, Nankivell M, Langley RE, et al. Impact of sex and age on chemotherapy efficacy, toxicity and survival in localised oesophagogastric cancer: A pooled analysis of 3265 individual patient data from four large randomised trials (OE02, OE05, MAGIC and ST03). *Eur J Cancer*. 2020;137:45-56.
135. Kohlruss M, Ott K, Grosser B, et al. Sexual Difference Matters: Females with High Microsatellite Instability Show Increased Survival after Neoadjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer. *Cancers*. 2021;13(5):1048.
136. Hsu LW, Huang KH, Chen MH, et al. Genetic alterations in gastric cancer patients according to sex. *Aging*. 2020;13(1):376-388.
137. Lu J, Huang C ming, Zheng C hui, et al. Consideration of tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with gastric cancer after curative gastrectomy. *Surg Oncol*. 2013;22(3):167-171.
138. Lee Y, Min SH, Park KB, et al. Effect of Early Adjuvant Chemotherapy on Survival of Advanced Gastric Cancer Patients: a Propensity Score-matched Analysis. *J Gastric Cancer*. 2018;18(1):58-68.
139. Miyatani K, Saito H, Shimizu S, et al. Late start and insufficient S-1 dose in adjuvant chemotherapy can lead to poor prognosis in stage II/III gastric cancer. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(10):1190-1196.
140. Kim S, Kim YJ, Kim JH, et al. Safety, compliance, and predictive parameters for dosage modification in adjuvant S-1 chemotherapy for gastric cancer. *Cancer Sci*. 2013;104(1):116-123.
141. Gholami S, Janson L, Worhunsky DJ, et al. Number of Lymph Nodes Removed and Survival after Gastric Cancer Resection: An Analysis from the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *J Am Coll Surg*. 2015;221(2):291-299.
142. Xue K, Ying X, Bu Z, et al. Oxaliplatin plus S-1 or capecitabine as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer

with D2 lymphadenectomy: 5-year follow-up results of a phase II III randomized trial. *Chin J Cancer Res.* 2018;30(5):516-525.

143. Zheng Z, Jin X, He Q, et al. The Efficacy of Taxanes- and Oxaliplatin-Based Chemotherapy in the Treatment of Gastric Cancer After D2 Gastrectomy for Different Lauren Types. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2785.

144. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* Published online September 12, 2019. doi:10.1200/JCO.19.01124

145. Kim JW, Cho SY, Chae J, et al. Adjuvant Chemotherapy in Microsatellite Instability–High Gastric Cancer. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* 2020;52(4):1178-1187.

146. Liu X, Wang S, Xia X, et al. Synergistic Role between p53 and JWA: Prognostic and Predictive Biomarkers in Gastric Cancer. *PLOS ONE.* 2012;7(12):e52348.

147. Li S, Li B, Wang J, et al. Identification of Sensitivity Predictors of Neoadjuvant Chemotherapy for the Treatment of Adenocarcinoma of Gastroesophageal Junction. *Oncol Res.* 2017;25(1):93-97.

148. Cho JH, Lim JY, Cho JY. Survival analysis based on human epidermal growth factor 2 status in stage II-III gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2017;23(41):7407-7414.

PHỤ LỤC 1. CÁC HÓA CHẤT SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

Thuốc oxaliplatin

- Dạng thuốc: bột pha tiêm lọ 50mg và 100mg
- Cơ chế tác dụng: thuốc tạo ra liên kết chéo bên trong và ở giữa hai chuỗi ADN làm thay đổi cấu trúc ADN và ức chế tổng hợp ADN, ARN, protein.
- Dược động học:
 - + Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch thuốc phân bố nhiều nhất ở gan, ruột non và tinh hoàn. Thuốc không đi qua hàng rào máu não nên vào dịch não tủy ít.
 - + Thuốc được phân hủy làm hai giai đoạn: giai đoạn đầu xảy ra nhanh với thời gian bán hủy 25-49 phút và tiếp đến giai đoạn thải trừ kéo dài với thời gian bán hủy 2-4 ngày.
- Chỉ định: ung thư dạ dày, đại trực tràng, tụy, đường mật, thực quản...
- Chống chỉ định: suy thận, mẫn cảm với oxaliplatin, đang cho con bú
- Tác dụng phụ:
 - + Thần kinh ngoại vi: tê bì đầu chi
 - + Giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi
 - + Viêm niêm mạc miệng, nôn, buồn nôn, mệt mỏi, chán ăn...
- Bảo quản: dung dịch sau khi pha ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và 48h trong tủ lạnh.

Thuốc capecitabine

- Là dẫn xuất fluoropyrimidine carbamate được điều chế để dùng đường uống.
- Dạng thuốc: viên nén bao phim 150mg và 500mg.
- Cơ chế tác dụng: capecitabine được chuyển hóa thành 5-fluorouracil bên trong khối u bởi các enzyme. Sự hình thành 5-FU tại khối u nhờ xúc tác của yếu tố ưu tiên 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-FU ức chế quá trình sinh tổng hợp ADN và ngăn chặn quá trình tăng sinh của khối u. Con đường chuyển hóa của capecitabine đi theo 3 bước chuyển hóa bởi enzyme và qua 2 dạng chuyển tiếp là 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'DFCR) và 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'DFUR) trước khi được biến đổi thành 5-FU và gây tổn thương tế bào.

- Dược động học: sau khi uống, capecitabine được hấp thu nhanh chóng và được chuyển hóa thành 5'DFCR và 5'DFUR. Thuốc được chuyển hóa thành các chất không có hoạt tính rồi đào thải ra ngoài qua nước tiểu (chiếm 95,5%) và một lượng rất ít qua phân.

- Chỉ định: ung thư dạ dày, đại trực tràng, vú, tụy, đường mật, thực quản...

- Chống chỉ định: dị ứng với fluoropyrimidine hoặc suy thận nặng

- Tác dụng phụ:

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

+ Hội chứng bàn tay-bàn chân

+ Giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi

+ Tăng bilirubin và men gan, mệt mỏi, đau ngực...

- Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

**PHỤ LỤC 2. MỘT SỐ TIÊU CHUẨN SỬ DỤNG
TRONG NGHIÊN CỨU**

SO SÁNH PHÂN LOẠI GIAI ĐOẠN pTNM GIỮA CÁC PHIÊN BẢN

So sánh đánh giá giai đoạn pT và N

Bảng 1. So sánh đánh giá giai đoạn pT và pN giữa các phiên bản AJCC

Giai đoạn	Đánh giá	Phiên bản lần thứ 6 (2002)	Phiên bản lần thứ 7 (2010) và 8 (2017)
T	U xâm lấn niêm mạc	T1	T1a
	U xâm lấn hạ niêm mạc		T1b
	U xâm lấn lớp cơ	T2	T2
	U xâm lấn lớp dưới thanh mạc		T3
	U xâm lấn thanh mạc nhưng chưa xâm lấn cơ quan lân cận	T3	T4a
	U xâm lấn cơ quan lân cận	T4	T4b
N	Di căn 1-2 hạch vùng	N1	N1
	Di căn 3-6 hạch vùng		N2
	Di căn 7-15 hạch vùng	N2	N3a
	Di căn trên 15 hạch vùng	N3	N3b

So sánh phân nhóm giai đoạn

Bảng 2. So sánh phân nhóm giai đoạn giữa các phiên bản AJCC

Giai đoạn	Lần thứ 6	Lần thứ 7	Lần thứ 8
Giai đoạn II	T1N2, T2N1, T3N0	IIA: T3N0M0, T2N1M0, T1N2M0 IIB: T4aN0M0, T3N1M0, T2N2M0, T1N3M0	IIA: T3N0M0, T2N1M0, T1N2M0 IIB: T4aN0M0, T3N1M0, T2N2M0, T1N3aM0
Giai đoạn IIIA	T2N2, T3N1, T4N0	T4aN1M0, T3N2M0, T2N3M0	T4aN1M0, T4aN2M0, T4bN0, T3N2M0, T2N3aM0
Giai đoạn IIIB	T3N2	T4bN0M0, T4bN1M0, T4aN2M0, T3N3M0	T4bN1M0, T4bN2M0, T4aN3aM0, T3N3aM0, T2N3bM0, T1N3bM0
Giai đoạn IIIC		T4bN2M0, T4bN3M0, T4aN3M0	T4aN3bM0, T4bN3M0, T3N3bM0
Giai đoạn IV	T4N1-3, T1-3N3, M1	M1	M1

Bảng 3. So sánh giữa 2 phân loại mô bệnh học của WHO và Lauren

<i>Phân loại WHO năm 2010</i>	<i>Phân loại Lauren (1965)</i>
Ung thư biểu mô tuyến nhú, Ung thư biểu mô tuyến ống, Ung thư biểu mô tuyến nhày	Típ ruột
Ung thư biểu mô tế bào nhẵn Ung thư biểu mô kém dính	Típ lan tỏa
Ung thư biểu mô hỗn hợp	Típ hỗn hợp

Bảng 4. Thang điểm đánh giá toàn trạng bệnh nhân

Điểm toàn trạng	Đặc điểm
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 những bệnh nhân hoạt động như độ 0 nhưng với sự 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 > 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 tự chăm sóc bản thân, nghỉ hoàn toàn tại giường hoặc ghế.
5	Tử vong

PHỤ LỤC 3. QUY TRÌNH XỬ LÝ BỆNH PHẨM SAU MỔ

- Bệnh phẩm ngay sau khi được lấy ra khỏi cơ thể được chuyển ngay xuống khoa Giải phẫu bệnh.
- Tại khoa Giải phẫu bệnh, bệnh phẩm được phẫu tích (mở dọc dạ dày theo đường đối diện với u, lấy cả mô u, rìa diện cắt, vùng nối tiếp giáp với cơ quan khác nếu có, hạch và bôi mực đánh dấu tại các vị trí lưu ý) và mô tả đại thể.
- Bệnh phẩm sau khi pha sẽ được cố định ngay trong formol đậm trung tính 10%, thể tích dung dịch cố định lớn hơn 20-30 lần thể tích bệnh phẩm cần cố định, thả bệnh phẩm đã phẫu tích ngập trong dung dịch cố định.
- Bệnh phẩm sau khi hoàn thành quy trình chuyển bằng máy tự động được lấy ra khỏi máy, cho vào buồng bệnh phẩm của máy đúc:
 - + Lấy mẫu bệnh phẩm ở buồng chứa mẫu bên tay phải, lựa chọn khuôn đúc kích thước tương ứng với mẫu ở buồng chứa khuôn đúc bên trái.
 - + Đặt khuôn ở vị trí van chảy paraffin, lấy mẫu từ cassette cho vào khuôn, đẩy nhẹ bàn đập paraffin ở dưới vòi paraffin để chảy paraffin vào khuôn chứa mẫu.
 - + Chỉnh bệnh phẩm theo vị trí và chiều mong muốn, đưa ra vùng lạnh thẳng với van chảy để cố định mẫu, đẩy nắp khuôn bằng chính cassette có chứa mã và tên bệnh nhân, sau đó đưa ra bàn làm lạnh chờ lạnh rồi chuyển sang quy trình cắt.
 - + Khối bệnh phẩm có hình dáng theo khuôn đúc, mẫu được vùi vào chính giữa khối paraffin, được bao bọc bởi paraffin. Khối nên đồng nhất, liên tục, không rạn, vỡ.
- Tiến hành cắt các bệnh phẩm này thành các mảnh cắt có độ dày từ 3-4µm bằng máy (dao) cắt lát mỏng chuyên dụng để có thể tiến hành các công đoạn kỹ thuật tiếp theo. Bệnh phẩm sau cắt mỏng đều, không xước, không gấp hoặc bị rách, còn nguyên paraffin quanh bệnh phẩm; vị trí của mảnh cắt ở 2/3 phía

ngoài của lam kính; kích thước của mảnh cắt tương đương kích thước thật của bệnh phẩm đã pha.

- Quy trình cắt nhuộm HE

+ Tiêu bản được làm từ block paraffin sau khi được cắt mảnh với độ dày 3-4 μ m, dàn trên bồn dàn 40⁰C, đưa lên lam kính sạch, ghi nhãn bằng bút chì và sấy khô ở 56-58⁰C trong khoảng 1h.

+ Tiêu bản được tẩy paraffin bằng cách đưa qua 3 chạng xylen nguyên chất, mỗi chạng 3 phút.

+ Loại bỏ xylen và dẫn nước vào mô bằng 4 chạng cồn theo thứ tự: cồn 100 x 2 chạng x 3 phút/chạng; cồn 95 x 3 phút, cồn 80 x 3 phút.

+ Cháy nước nhẹ dưới vòi nước máy trong 5 phút để loại hết cồn.

+ Tráng tiêu bản qua nước cất.

+ Nhuộm nhân bằng phẩm nhuộm Hematoxylin Mayer và nhuộm bào tương bằng phẩm nhuộm Eosin.

PHỤ LỤC 4. QUY TRÌNH NHUỘM HÓA MÔ MIỄN DỊCH

Các bước nhuộm HMMD

Các tiêu bản nhuộm HMMD được cắt từ chính bệnh phẩm đúc trong khối paraffin, đã được cắt nhuộm HE trước đó, nhuộm bằng máy nhuộm HMMD BenchMark Ultra, Ventana (Roche). Quy trình như sau:

- Cắt 3 - 4 μm bằng máy cắt HM325 (Microm, Đức) trên lam tích điện dương (Hydrophilic Slide/BioSB - Mỹ) để khô 37°C qua đêm.

- Khởi động máy, tạo protocol cho từng kháng thể HER2, P53, Ki67 lựa chọn **UtralView** DAB Detection Kit. Với kháng thể MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 lựa chọn **OptiView** DAB Detection Kit để hiển thị các bước xử lý tương ứng với bộ kit.

** Các kháng thể:*

+ MLH1: KT đơn dòng từ chuột kháng người, Clone M1.

Nồng độ pha loãng: 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

+ PMS2: KT đơn dòng từ chuột kháng người, Clone A16-4.

Nồng độ pha loãng: 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

+ MSH2: KT đơn dòng từ chuột kháng người, Clone G219

Nồng độ pha loãng: 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

+ MSH6: KT đơn dòng từ chuột kháng người, Clone SP93

Nồng độ pha loãng: 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

+ HER2: KT đơn dòng từ chuột kháng người, Clone 4b5

Nồng độ pha loãng: 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$

+ P53: KT đơn dòng từ chuột kháng người, Clone D07.

Nồng độ pha loãng: 1/250-1/1000.

+ Ki-67: KT đơn dòng từ chuột kháng người, Clone EP-5.

Nồng độ pha loãng: 1/50-1/200.

*** Quy trình nhuộm máy BenchMark Ultra (Ventana) bao gồm:**

- Loại bỏ paraffin.
- Bộc lộ kháng nguyên bằng dung dịch Cell conditioning 1 trong 64 phút.
- Ủ kháng thể trong 16 phút.
- Nhuộm nhân với Hematoxylin trong vòng 4 phút. Để phát hiện màu, sử dụng kit UltraView Universal DAB. Sau đó, lam được rửa sạch trong nước với chất tẩy nhẹ, làm trong bằng xylene và gắn lamên.
- Luôn có tiêu bản chứng âm, chứng dương trong mỗi đợt chạy máy. Tiêu bản chứng âm (trong quá trình nhuộm bỏ qua giai đoạn kháng thể thứ nhất) và chứng dương (tiêu bản mô đã biết chắc chắn là dương tính).

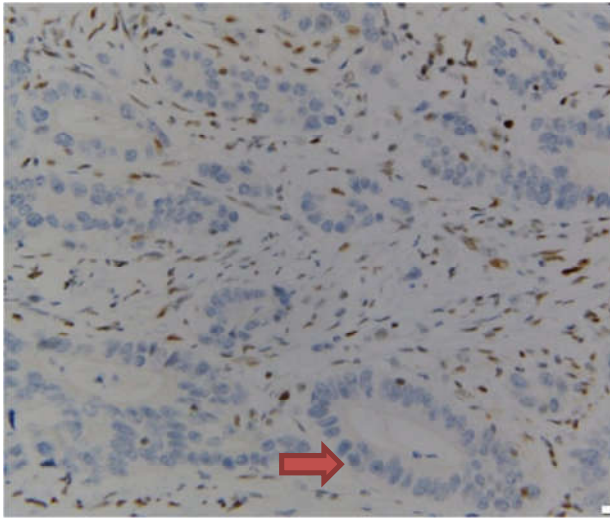
*** Ghi chú:**

- Sử dụng các kháng thể P53, Ki67 của hãng Bio SB, Hà Lan.
- Sử dụng kháng thể MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, HER2 của hãng Roche.
- Nồng độ pha KT và quy trình nhuộm HMMD được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất đối với mỗi loại kháng thể và được cài đặt bởi chuyên gia vận hành máy Ventana (Roche).

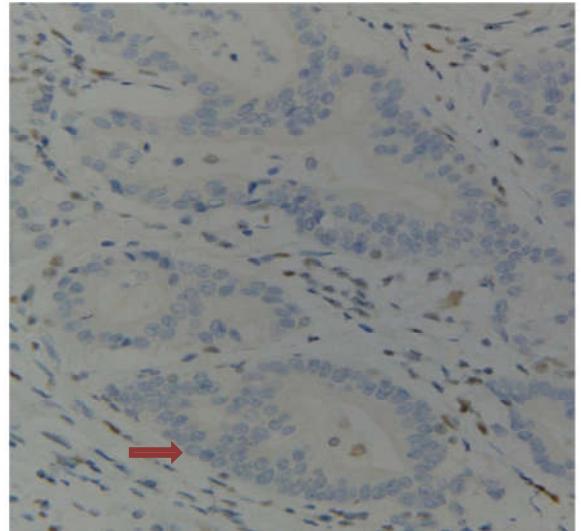


Các bước nhuộm hóa mô miễn dịch theo máy BenchMark Ultra

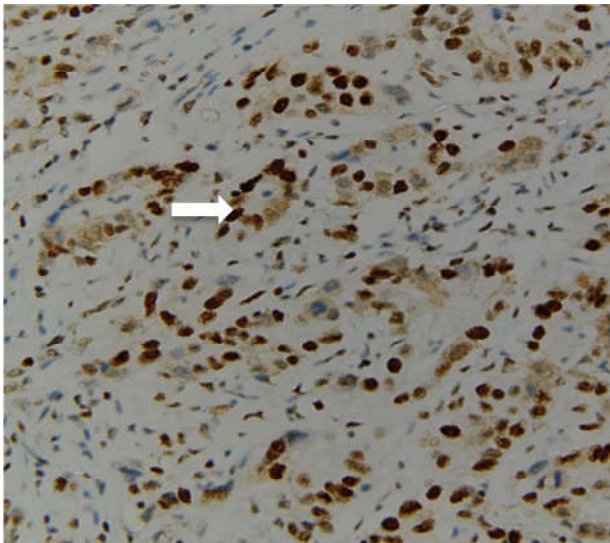
PHỤ LỤC 5. HÌNH ẢNH MINH HỌA



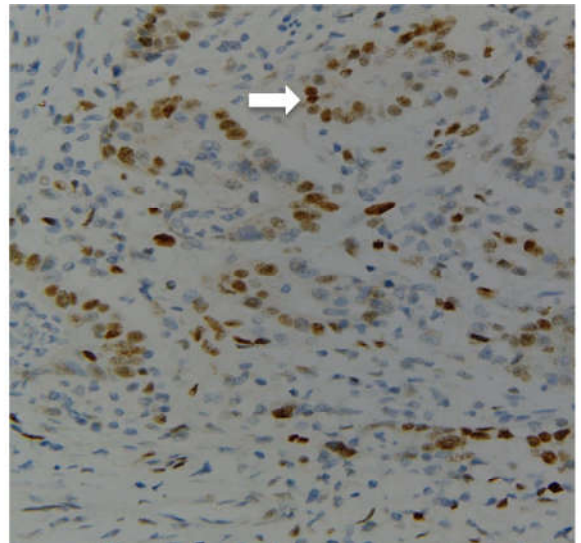
A. Không bộc lộ MLH1: các tế bào u không bắt màu, nội chứng (+).



B. Không bộc lộ PMS2: các tế bào u không bắt màu, nội chứng (+).



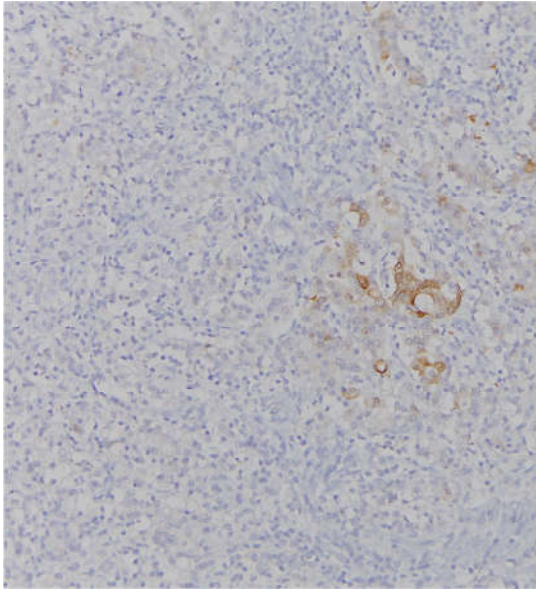
C. Bộc lộ MSH2.



D. Bộc lộ MSH6.

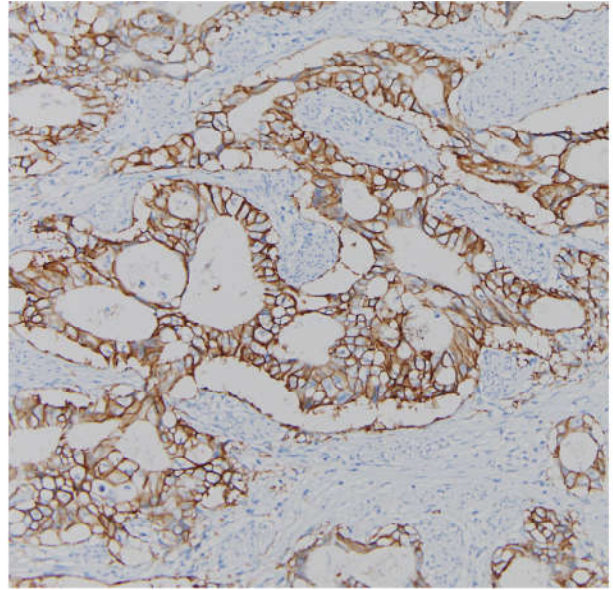
Ảnh 1. Hình ảnh bộc lộ thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai ADN (dMMR): không bộc lộ cặp MLH1-PMS2

Phạm Văn K. Mã GPB G3432. x40



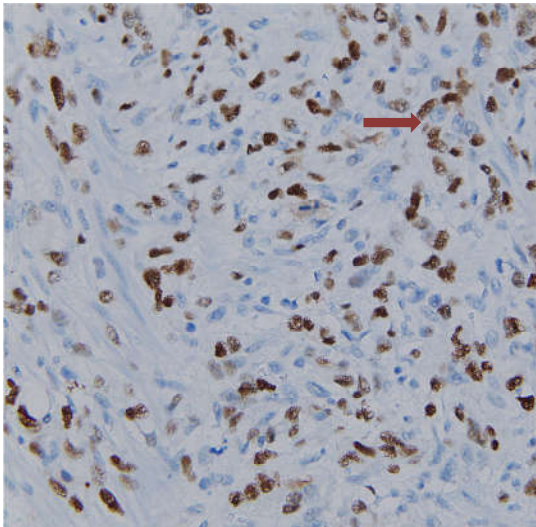
Ảnh 2. Bộc lộ HER2 1+.

Hà Văn D. Mã GPB 20A173. x20



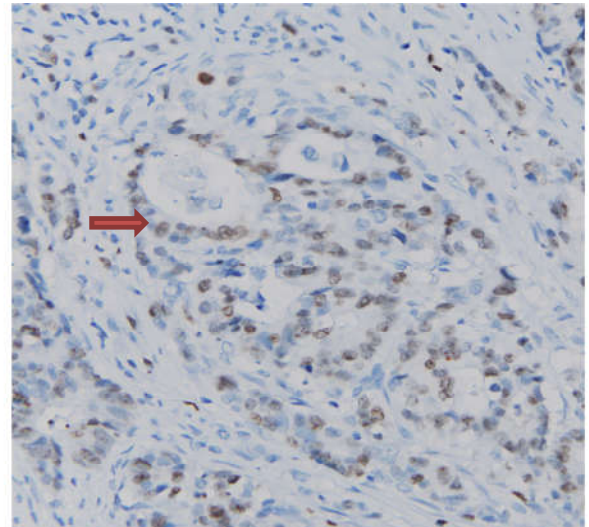
Ảnh 3. Bộc lộ HER2 3+.

Lê Thị D. Mã GPB H486. x20



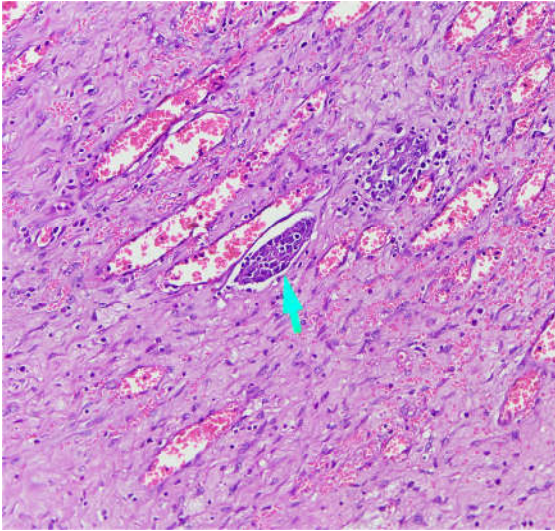
Ảnh 4. Bộc lộ p53.

Ngô Văn T. Mã GPB, D5620. x40.

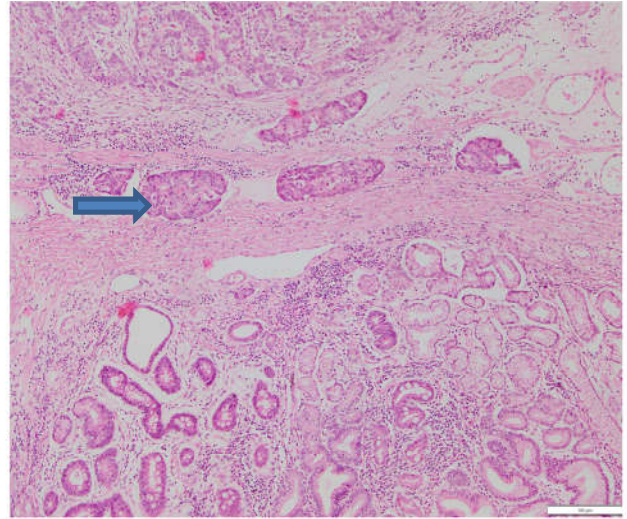


Ảnh 5. Bộc lộ Ki67.

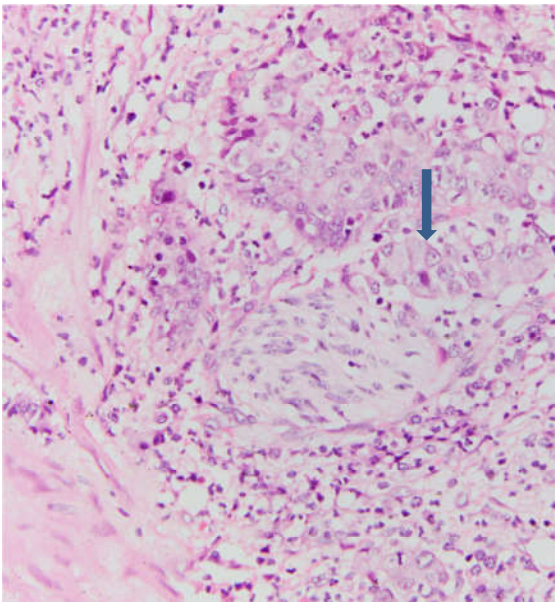
Phạm Văn H. Mã GPB, 19A593. x40.



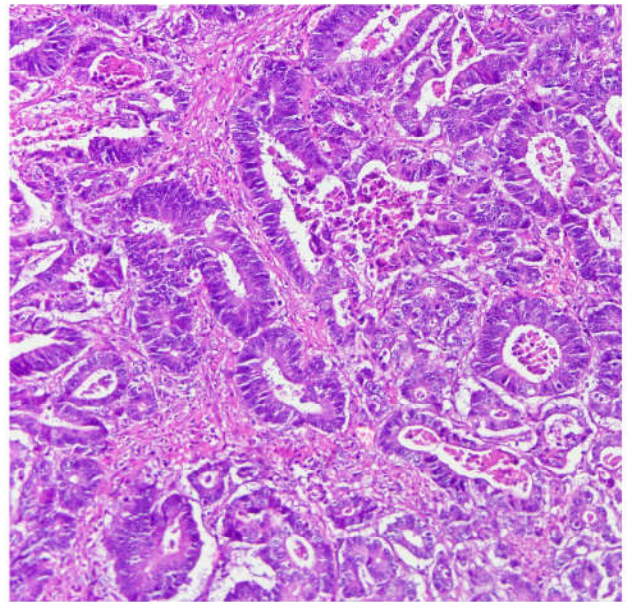
Ảnh 6. Xâm nhập mạch máu.
Hà Văn D. Mã GPB 20A173. x20



Ảnh 7. Xâm nhập mạch bạch huyết.
Nguyễn Thị H. Mã GPB B1339. x20



Ảnh 8. Xâm nhập thần kinh.
Nguyễn Thị L. Mã GPB G2555. x20



Ảnh 9. UTBMT biệt hóa vừa.
Phạm Văn H. Mã GPB 19A593. x20



HC bàn tay-bàn chân độ 2 → HC bàn tay bàn chân độ 1
Nguyễn Ngọc M. SHS 19456735 (sau 1 tháng bôi Reconval B6 và giảm liều capecitabine)

Ảnh 10. Hội chứng bàn tay-bàn chân sau dùng hóa chất

PHỤ LỤC 6. BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU THÔNG TIN TỪ BỆNH ÁN PHẪU THUẬT

Mã nghiên cứu:

I. Hành chính

- Họ tên BN:
- Năm sinh: Giới: Đối tượng:
- Địa chỉ:

- Điện thoại liên hệ:

- Ngày vào viện:
- Ngày ra viện:
- Mã bệnh án/SLT:

II. Triệu chứng

1. Lâm sàng

- TG diễn biến bệnh:

Triệu chứng	Có	Không	Không rõ
Đau bụng thượng vị			
Ợ hơi, ợ chua			
U vùng thượng vị			
Gầy sút cân			
Đầy bụng khó tiêu			
Nuốt khó			
Xuất huyết tiêu hóa			
Nôn kéo dài			
Không có triệu chứng			
Khác			

- Điều trị nội khoa: có đỡ không đỡ không điều trị

- Tiền sử:

+ Bản thân:

+ Gia đình:

- Chiều cao Cân nặng

2. Cận lâm sàng

- Nội soi:

+ Vị trí u: tâm vị thân dạ dày hang môn vị

+ Kích thước:

+ Đại thể (mô tả cụ thể):

- Siêu âm ổ bụng :

- CDHA (đánh giá di căn xa)

+ Có di căn xa không di căn xa

+ Vị trí di căn xa (ghi rõ phát hiện được bằng SÂ hay CT, XQ?)

gan phúc mạc buồng trứng phổi

CEA	CA19-9	CA72-4	BC	Neu	Lym	TC
HC	Hb	Nhóm máu	MCV	MCH	MCHC	Sắt
GOT	GPT	Bil	Ure	Cre	Pro	Albu

3. Biên bản phẫu thuật:

- Ngày mổ: Bs mổ: - Vị trí u:
- Kích thước (u, hạch):
- Xâm lấn tạng xung quanh:
- Vết hạch:
- Phương pháp mổ:

4. Giải phẫu bệnh

- Mã: Bs đọc:
- Đại thể:
- + Vị trí u
- + Kích thước u
- + Hình ảnh
- WHO:
- + Kết quả:
- + Mức độ biệt hóa: cao trung bình kém không biệt hóa
- Lauren:
- Típ ruột Típ hỗn hợp (diffuse) Typ pha (mixed)
- Mức độ xâm lấn thành dạ dày:
- Số hạch di căn/Tổng số hạch:
- Kích thước hạch:
- Đánh giá giai đoạn pTNM:

Dấu ấn	Kết quả	Xâm nhập	Kết quả
MMRP		Mạch máu	
HER2		Thần kinh	
Ki67		Tạng xung quanh	
P53		Vì khuẩn HP	

Theo dõi sau điều trị

- Tác dụng phụ trên thần kinh ngoại vi
 - + Thời điểm bắt đầu giảm triệu chứng
 - + Thời điểm hết triệu chứng
- Tái phát
 - + Thời điểm

 - + Vị trí tái phát:

 - + Phát hiện tái phát bằng xét nghiệm gì:

 - + Phát hiện và điều trị tại đâu:

 - + Điều trị bước 2:

 - + Kết quả điều trị bước 2
- Tử vong:

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH	ĐỊA CHỈ	SỐ HỒ SƠ	MÃ GPB
1	Lương Đức L	1960	Bắc Giang	14355313	Q8731
2	Hà Đình M	1949	Hải Dương	15128012	A3249
3	Vũ Thanh C	1940	Thanh Hóa	15152831	A3463
4	Trần Văn B	1960	Nam Định	15308228	A7668
5	Nguyễn Thị N	1976	Nam Định	15342431	A8597
6	Nguyễn Thị Bích K	1969	Vĩnh Phúc	15368041	A9639
7	Trịnh Hồng S	1964	Hà Nội	15485223	A11201
8	Trần Xuân V	1954	Hà Tĩnh	15478797	A11398
9	Lê Thị T	1969	Bắc Giang	15509318	A12203
10	Phạm Văn S	1974	Hải Dương	16015584	A13515
11	Nguyễn Thị H	1983	Hà Nội	16061802	B1339
12	Đỗ Văn C	1949	Hà Nội	16277336	B5227
13	Nguyễn Thị Y	1968	Hải Dương	16289808	B5789
14	Nguyễn Hoàng T	1953	Nghệ An	16366867	B7421
15	Nguyễn Văn C	1952	Bắc Giang	16412177	B7782
16	Phạm Văn P	1953	Nam Định	16390098	B7846
17	Lê Thị H	1959	Nghệ An	16476602	B9984
18	Tạ Văn H	1958	Hung Yên	16598105	C1940
19	Nguyễn Văn P	1954	Nghệ An	16616293	C2220
20	Nguyễn Thị Hồng T	1987	Hà Nội	17024614	C4009
21	Lê Hồng N	1958	Hà Nội	17065372	C5193
22	Hoàng Văn P	1977	Thanh Hóa	17118794	C4631



23	Chu Xuân T	1958	Hung Yên	17129807	C5527
24	Lê Văn T	1968	Vĩnh Phúc	17107654	C5842
25	Bùi Thị N	1960	Hải Dương	17197933	C7397
26	Cao Văn L	1955	Hà Nam	17221790	C7390
27	Nguyễn Văn P	1961	Hà Nội	17215881	C7497
28	Lục Quốc P	1965	Lạng Sơn	17420816	C8726
29	Hoàng Thị H (N)	1973	Lạng Sơn	17340675	C8799
30	Bùi Văn D	1956	Hà Nội	17343797	C9590
31	Nguyễn Ngọc S	1949	Hà Nội	17418511	C9933
32	Hoàng Thị H	1960	Nghệ An	17412583	D963
33	Phạm Trung K	1976	Hà Nội	17667026	D2996
34	Quách Văn B	1949	Thái Bình	17829562	D3123
35	Phạm Văn C	1977	Hà Nội	17830811	D4364
36	Ngô Văn T	1965	Bắc Kạn	17773467	D5620
37	Vũ Xuân H	1972	Thanh Hóa	17800858	D6712
38	Cù Thị N	1972	Nam Định	17864082	D6228
39	Nguyễn Mạnh H	1963	Hà Nội	17984684	D8621
40	Nguyễn Thị T	1962	Hà Nội	17994506	D8954
41	Nguyễn Quyết C	1955	Bắc Ninh	18082506	E888
42	Ngô Văn B	1953	Bắc Giang	18073469	E895
43	Nông Văn S	1962	Thái Nguyên	18079740	D1385
44	Hoàng Đình Q	1949	Lào Cai	18158012	E2706
45	Nguyễn Văn A	1948	Hà Nội	18231108	E4043
46	Trần Văn T	1961	Nam Định	18312941	E3738
47	Trịnh Văn N	1955	Hải Phòng	18367126	E4991
48	Nguyễn Đăng T	1962	Hung Yên	18372646	E4999

49	Trần Thị Thu H	1966	Hải Phòng	18539675	E3791
50	Nguyễn Thị Bích X	1969	Hà Nội	18380100	E5603
51	Phạm Văn T	1966	Hà Nam	18561874	E8832
52	Lương Khắc N	1953	Hung Yên	18500737	E7372
53	Nguyễn Ngọc B	1958	Thanh Hóa	18511409	E7453
54	Ngô Văn T	1974	Hải Dương	18444658	E6529
55	Nguyễn Văn G	1957	Hung Yên	18410862	E6244
56	Lê Thanh H	1957	Nam Định	18557891	E8469
57	Nguyễn Thị B	1973	Nam Định	18711821	G93
58	Nguyễn Thị L	1950	Hà Nội	18838738	G2555
59	Phạm Văn K	1960	Thanh Hóa	18907943	G3432
60	Nguyễn Văn H	1960	Nghệ An	18877075	G3751
61	Đặng Văn C	1965	Hải Dương	18930209	G3908
62	Phạm Công C	1954	Hải Phòng	18984106	G5217
63	Nguyễn Thị L	1966	Hung Yên	19098579	G7391
64	Lê Như D	1956	Vĩnh Phúc	19141224	G7260
65	Đinh Văn B	1955	Hà Nội	19148025	G7769
66	Trần Văn C	1965	Hà Nội	19131560	G7748
67	Lê Thị Đ	1966	Thanh Hóa	19216941	G9333
68	Nguyễn Hữu Đ	1983	Hung Yên	19215685	G9323
69	Nguyễn Nhân Đ	1973	Bắc Ninh	19568997	H4973
70	Đặng Thị L	1966	Hải Dương	19368782	H1821
71	Tổng Thị T	1975	Ninh Bình	19830359	H9286
72	Nguyễn Ngọc M	1954	Hà Nam	19456735	H3062
73	Kim Văn H	1949	Hải Dương	19447122	H3195
74	Lý Thị Tùng O	1976	Hà Nội	19512444	H3856



75	Phạm Văn H	1989	Hải Phòng	19810399	H9075
76	Nguyễn Đắc D	1972	Đà Nẵng	19528244	H1939
77	Ngô Văn H	1963	Bắc Ninh	19925059	M887
78	Hà Văn D	1964	Phú Thọ	20389013	20A173
79	Lê Thị D	1957	Hà Tĩnh	19416069	H486
80	Phạm Văn H	1965	Hải Phòng	20288274	19A593
81	Ngô Văn H	1956	Hà Tĩnh	20391624	19A3367
82	Trịnh Thị H	1982	Thanh Hóa	19386852	H785

Hồ sơ bệnh án của 82 bệnh nhân ở danh sách trên được lưu trữ tại Kho lưu trữ hồ sơ và trên phần mềm Quản lý bệnh nhân nội trú - Bệnh viện TƯQĐ 108.

Ngày 10 tháng 09 năm 2021

NGƯỜI HƯỚNG DẪN



PGS.TS. Nguyễn Thị Minh Phương



PGS.TS Lê Đình Roanh

XÁC NHẬN CỦA
NƠI THU THẬP SỐ LIỆU
TL GIÁM ĐỐC
P. TRƯỞNG PHÒNG KH. TỔNG HỢP

BS. CK2 Bùi Việt Hùng