

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



BÙI TRUNG NGHĨA

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ XA  
SAU PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN  
UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY  
TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2023**

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

BÙI TRUNG NGHĨA

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ XA  
SAU PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN  
UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY  
TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC**

Chuyên ngành : Ngoại Tiêu hóa

Mã số : 9720104

**LUẬN ÁN TIÊN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Trịnh Hồng Sơn

HÀ NỘI – 2023

## LỜI CẢM ƠN

Để có thể hoàn thành được luận án này, ngoài những nỗ lực và cố gắng của bản thân, trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu, tôi luôn nhận được sự giúp đỡ và động viên chân thành của các thầy, các cô, bạn bè, đồng nghiệp và những người thân trong gia đình, điều mà tôi luôn trân trọng rất nhiều.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành nhất của tôi tới:

Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học, Bộ môn Ngoại Trường Đại học Y Hà Nội

Đảng ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, phòng Kế hoạch Tổng hợp, khoa Giải phẫu bệnh, lãnh đạo và toàn thể nhân viên khoa Ung bướu và Xạ trị, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

đã cho phép, tạo điều kiện giúp tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này

Đặc biệt, tôi xin được bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:

GS.TS. Trịnh Hồng Sơn, người thầy cũng là người cha đã dìu dắt tôi từ những bước đầu tiên trong sự nghiệp cũng như trực tiếp giúp đỡ, dìu dắt, chỉ bảo và động viên tôi trong suốt quá trình làm nghề, thực hiện nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Cuối cùng, tôi xin được trân trọng biết ơn cha mẹ, toàn thể gia đình và đặc biệt là vợ và hai con gái đã chịu nhiều hy sinh, thiệt thòi để luôn ở bên, động viên và hỗ trợ tôi trong cuộc sống và sự nghiệp.

Tôi cũng xin được bày tỏ lòng biết ơn tới toàn bộ người bệnh và nhân thân người bệnh đã cung cấp thông tin cho tôi để có thể hoàn thành luận án này.

**Bùi Trung Nghĩa**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Bùi Trung Nghĩa, nghiên cứu sinh khóa 35, trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ngoại Tiêu hóa xin cam đoan:

1. Đây là luận án cho bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của thầy Trịnh Hồng Sơn.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã công bố tại Việt Nam
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là trung thực, 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 08 tháng 05 năm 2023*

**Bùi Trung Nghĩa**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Giải nghĩa
AJCC	American Joint Commission on Cancer
	Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ
BMI	Body Mass Index
	Chỉ số khối cơ thể
CA	Carbonhydrate Antigen
	Kháng nguyên ung thư
CEA	CarcinoEmbryonic Antigen
	Kháng nguyên ung thư biểu mô phổi
CI95%	Confidence Interval 95%
	Khoảng dao động với độ tin cậy 95%
CLVT	Cắt lớp vi tính
DFS	Disease free survival
	Thời gian sống thêm không bệnh
DSS	Disease-specific survival
	Tỷ lệ sống đặc trưng theo bệnh
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
	Hội nghiên cứu và điều trị Ung thư Châu Âu
HR	Hazard Ratio
	Tỷ số rủi ro
JCOG	Japan Clinical Oncology Group
	Hội Ung thư lâm sàng Nhật Bản
JGCA	Japanese Gastric Cancer Association
	Hiệp hội Ung thư dạ dày Nhật Bản
JRS GC	Japanese Research Society for Gastric Cancer
	Hiệp hội nghiên cứu Ung thư dạ dày Nhật Bản

LADG	Laparoscopic Assisted Distal Gastrectomy
	Cắt bán phần dạ dày đoạn xa nội soi
MD	Mean Difference
	Khác biệt trung bình
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
	Mạng lưới quản lý toàn diện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ
NCDB	National Cancer Database
	Trung tâm Dữ liệu Ung thư quốc gia Hoa Kỳ
NCI	National Cancer Institute
	Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ
ODG	Open distal gastrectomy
	Cắt bán phần dạ dày đoạn xa mổ mở
OS	Overall survival
	Thời gian sống thêm toàn bộ
PD	Pancreatoduodenectomy
	Cắt khối tá tụy
RR	Risk ratio
	Tỷ số nguy cơ
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
	Chương trình Giám sát, Dịch tễ và Kết quả đầu ra
TCYTTG	Tổ chức y tế Thế giới
TNM	Tumor – Node – Metastasis
	Khối u – Hạch – Di căn xa
UICC	Union for International Cancer Control
	Hiệp hội phòng chống Ung thư Quốc tế
UTBM	Ung thư biểu mô
UTDD	Ung thư dạ dày

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
1.1.Đặc điểm giải phẫu và sinh lý liên quan tới phẫu thuật triệt căn điều trị Ung thư biểu mô tuyến dạ dày .....	3
1.1.1. Giải phẫu.....	3
1.1.2. Đặc điểm sinh lý học tiêu hóa tại dạ dày .....	10
1.2.Phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư dạ dày .....	13
1.2.1. Nguyên tắc phẫu thuật triệt căn điều trị Ung thư dạ dày .....	13
1.2.2. Các phương pháp điều trị hỗ trợ với ung thư dạ dày .....	17
1.3.Các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam về kết quả điều trị ung thư dạ dày .....	18
1.3.1. Thời gian sống thêm .....	18
1.3.2. Chất lượng cuộc sống.....	20
1.4.Các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam về một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị UTDD .....	23
1.4.1. Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng.....	23
1.4.2. Một số yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm sau mổ .....	24
1.4.3. Đối với chất lượng cuộc sống .....	36
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>38</b>
2.1.Đối tượng nghiên cứu .....	38
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu .....	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	38
2.1.3. Quy trình phẫu thuật triệt căn điều trị UTDD: .....	39
2.2.Phương pháp nghiên cứu.....	40
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	40

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	40
2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	40
2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu.....	52
2.3. Phương pháp xử lý số liệu.....	53
2.3.1. Nguyên tắc chung .....	53
2.3.2. Đối với thời gian sống thêm sau mổ .....	53
2.3.3. Đối với chất lượng cuộc sống .....	55
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu.....	56
<b>Chương 3: KẾT QUẢ .....</b>	<b>58</b>
3.1. Kết quả xa sau phẫu thuật triệt căn điều trị UTDD .....	58
3.1.1. Thời gian sống thêm sau mổ .....	58
3.1.2. Tồn thương tái phát.....	64
3.1.3. Chất lượng cuộc sống sau mổ .....	64
3.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả xa sau phẫu thuật .....	66
3.2.1. Tuổi .....	66
3.2.2. Giới tính .....	66
3.2.3. Triệu chứng lâm sàng.....	67
3.2.4. Mức độ thiếu máu .....	67
3.2.5. Chỉ số khối cơ thể .....	69
3.2.6. Chỉ điểm u.....	69
3.2.7. Chụp cắt lớp vi tính.....	71
3.2.8. Phương pháp mổ .....	71
3.2.9. Phương pháp cắt dạ dày.....	72
3.2.10. Mức độ nạo vét hạch.....	73
3.2.11. Vị trí u.....	74
3.2.12. Kích thước u.....	75
3.2.13. Khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt .....	77



3.2.14. Độ biệt hóa.....	79
3.2.15. Xâm lấn mạch máu, bạch huyết, thần kinh.....	80
3.2.16. Mức độ xâm lấn thành (pT) .....	81
3.2.17. Tình trạng di căn hạch .....	82
3.3. Mối tương quan giữa các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị phẫu thuật ...	83
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>85</b>
4.1. Kết quả xa sau phẫu thuật triệt căn điều trị UTDD .....	85
4.1.1. Thời gian sống thêm sau mổ .....	85
4.1.2. Tồn thương tái phát.....	88
4.1.3. Chất lượng cuộc sống .....	88
4.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư dạ dày .....	89
4.2.1. Tuổi .....	89
4.2.2. Giới .....	92
4.2.3. Triệu chứng lâm sàng.....	92
4.2.4. Mức độ thiếu máu .....	95
4.2.5. Chỉ số khối cơ thể .....	96
4.2.6. Chỉ điểm u.....	97
4.2.7. Chụp cắt lớp vi tính.....	99
4.2.8. Phương pháp mổ .....	99
4.2.9. Phương pháp cắt dạ dày.....	100
4.2.10. Mức độ nạo vét hạch.....	101
4.2.11. Vị trí u .....	103
4.2.12. Kích thước u.....	104
4.2.13. Khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt .....	105
4.2.14. Độ biệt hóa.....	106
4.2.15. Xâm lấn mạch máu, bạch huyết, thần kinh.....	107

4.2.16. Mức độ xâm lấn thành (pT) .....	108
4.2.17. Tình trạng di căn hạch .....	110
4.3. Môi trường quan giữa các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị phẫu thuật. 113	
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>115</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>	<b>117</b>
<b>CÁC BÀI BÁO VÀ CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Phân nhóm hạch theo JGCA.....	7
Bảng 1.2: Phân chặng hạch theo vị trí khối u .....	8
Bảng 1.3: Đánh giá toàn trạng theo thang điểm ECOG.....	21
Bảng 1.4: Bộ câu hỏi EORTC-QLQ C30 – STO22.....	22
Bảng 1.5: So sánh phẫu thuật cắt dạ dày nội soi (LADG) và mổ mở (OG) ...	34
Bảng 3.1: Xác suất sống thêm sau mổ .....	59
Bảng 3.2: Xác suất sống thêm sau 5 năm ở các nhóm phẫu thuật .....	59
Bảng 3.3: Xác suất sống thêm 5 năm theo nhóm giải phẫu bệnh .....	61
Bảng 3.4: Xác suất sống thêm 5 năm theo giai đoạn bệnh .....	62
Bảng 3.5: Vị trí và thời gian sống thêm sau tái phát .....	64
Bảng 3.6: Kết quả đánh giá toàn trạng theo thang điểm ECOG .....	64
Bảng 3.7: Chất lượng cuộc sống theo QLQ-C30 – STO22 .....	65
Bảng 3.8: Tuổi và thời gian sống thêm sau mổ .....	66
Bảng 3.9: Giới tính và thời gian sống thêm sau mổ.....	66
Bảng 3.10: Triệu chứng thường gặp và thời gian sống thêm .....	67
Bảng 3.11: Mức độ thiếu máu trước mổ và thời gian sống thêm .....	67
Bảng 3.12: BMI trước mổ và thời gian sống thêm .....	69
Bảng 3.13: Xét nghiệm chỉ điểm u trước mổ và thời gian sống thêm.....	69
Bảng 3.14: Thời gian sống thêm và tổn thương trên phim cắt lớp vi tính trước mổ .....	71
Bảng 3.15: Phương pháp mổ mở và nội soi và kết quả sau mổ .....	71
Bảng 3.16: Phương pháp cắt dạ dày .....	72
Bảng 3.17: Mức độ nạo vét hạch và kết quả phẫu thuật .....	73
Bảng 3.18: Đặc điểm và kết quả phẫu thuật của u cực trên và cực dưới dạ dày ...	74
Bảng 3.19: Kích thước của u và kết quả phẫu thuật .....	75

Bảng 3.20: Khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt và kết quả phẫu thuật ..	77
Bảng 3.21: Độ biệt hóa và kết quả phẫu thuật .....	79
Bảng 3.22: Xâm lấn mạch – thần kinh và kết quả phẫu thuật .....	80
Bảng 3.23: Mức độ xâm lấn thành (pT) và kết quả điều trị.....	81
Bảng 3.24: Tình trạng di căn hạch và thời gian sống thêm .....	82
Bảng 3.25: Tỷ số hạch di căn và thời gian sống thêm .....	82
Bảng 4.1: Xác suất sống sau 5 năm tương ứng theo giai đoạn bệnh .....	87
Bảng 4.2: Một số nghiên cứu về tuổi và kết quả điều trị ung thư dạ dày .....	91

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ .....	58
Biểu đồ 3.2: Thời gian sống thêm không bệnh sau mổ.....	58
Biểu đồ 3.3: Kết quả sống thêm toàn bộ sau mổ và phương pháp mổ .....	60
Biểu đồ 3.4: Kết quả sống thêm toàn bộ và phương pháp cắt dạ dày.....	60
Biểu đồ 3.5: Kết quả sống thêm toàn bộ sau mổ và mức độ biệt hóa.....	61
Biểu đồ 3.6: Kết quả sống thêm toàn bộ và xâm lấn mạch – thần kinh .....	62
Biểu đồ 3.7: Kết quả sống thêm toàn bộ và mức độ xâm lấn thành .....	63
Biểu đồ 3.8: Kết quả sống thêm toàn bộ và tình trạng di căn hạch .....	63
Biểu đồ 3.9: Kết quả sống thêm toàn bộ và giai đoạn bệnh .....	63
Biểu đồ 3.10: Kết quả sống thêm toàn bộ và mức độ thiếu máu .....	68
Biểu đồ 3.11: Kết quả sống thêm không bệnh theo mức độ thiếu máu .....	68
Biểu đồ 3.12: Kết quả sống thêm toàn bộ và nồng độ CEA .....	70
Biểu đồ 3.13: Kết quả sống thêm không bệnh và nồng độ CEA .....	70
Biểu đồ 3.14: Kết quả sống thêm toàn bộ sau mổ và kích thước u .....	76
Biểu đồ 3.15: Kết quả sống thêm không bệnh sau mổ và kích thước u.....	76
Biểu đồ 3.16: Kết quả sống thêm toàn bộ và khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt .....	78
Biểu đồ 3.17: Kết quả sống thêm không bệnh và khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt .....	78

## DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1: Hình thể ngoài và các liên quan của dạ dày.....	3
Hình 1.2: Niêm mạc dạ dày.....	4
Hình 1.3: Phân chia dạ dày theo Hiệp hội Ung thư dạ dày Nhật Bản .....	5
Hình 1.4: Sơ đồ các nhóm hạch theo phân loại của JGCA .....	6
Hình 1.5: Cấu tạo tuyến dạ dày.....	11

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của GLOBOCAN 2020<sup>1</sup>, ung thư dạ dày (UTDD) là một trong những bệnh lý ác tính phổ biến nhất trên toàn thế giới với 1.089.103 trường hợp mắc mới, đứng thứ năm sau ung thư vú, phổi, tiền liệt tuyến và đại tràng. Tại Việt Nam, năm 2020 có 17.906 trường hợp UTDD mắc mới, đứng thứ tư sau ung thư gan, phổi và vú. UTDD cũng là nguyên nhân tử vong do ung thư đứng thứ tư trên thế giới sau ung thư phổi, đại trực tràng và gan với 768.793 trường hợp, và thứ ba tại Việt Nam sau ung thư phổi và gan với 14.615 trường hợp thống kê được trong năm 2020<sup>1</sup>. Trong các loại ung thư dạ dày, ung thư biểu mô tuyến chiếm tới hơn 95% các trường hợp ung thư dạ dày<sup>2,3</sup>, nên tại luận án này, ung thư dạ dày được hiểu là ung thư biểu mô tuyến dạ dày thay vì các nhóm ít gặp khác như u mô đệm hay lymphoma...

Điều trị ung thư dạ dày là sự phối hợp đa mô thức với nhiều tiến bộ khoa học kỹ thuật, trong đó, phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn kèm theo nạo vét hạch tiêu chuẩn vẫn đóng vai trò chính và có ảnh hưởng quyết định tới kết quả điều trị, đặc biệt là kết quả xa.

Theo dữ liệu từ Chương trình Giám sát, Dịch tễ học và Kết quả cuối cùng (SEER) của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCI)<sup>4</sup>, tỷ lệ sống thêm của UTDD sau 5 năm là 32% cho tất cả các giai đoạn và 70% đối với giai đoạn tổn thương khu trú. Theo một thống kê công bố năm 2018 tại Nhật Bản, Katai<sup>5</sup> ghi nhận tỷ lệ sống thêm 5 năm sau phẫu thuật cắt dạ dày do ung thư là 71,1%, trong đó, có sự khác biệt rõ rệt giữa các giai đoạn từ IA (91,5%) tới IIIB (34,8%). Tại Việt Nam, so với các báo cáo của Đỗ Đức Vân<sup>6</sup> (1993) với xác suất sống thêm 5 năm sau mổ là 18%, của Nguyễn Công Hiếu<sup>7</sup> (2003) với thời gian sống thêm trung bình là 9,7 tháng và xác suất sống thêm 1 năm sau mổ là 17,7% hay của Trịnh Hồng Sơn<sup>8</sup> (1998) với xác suất sống thêm 2 năm

sau mổ là 25%, kết quả điều trị UTDD đã có rất nhiều tiên bộ với các báo cáo của Vũ Hồng Thăng<sup>9</sup> (2018) với xác suất sống sau 3 năm ở nhóm phẫu thuật và hóa trị hỗ trợ là 70,6% hay báo cáo của Nguyễn Thị Hằng<sup>10</sup> (2020) với xác suất sống thêm không bệnh 2 năm sau mổ là 76,8%, thậm chí là 92% với nhóm ung thư dạ dày sớm theo Nguyễn Thị Hương<sup>11</sup>. Ngoài ra, các tác giả khác cũng đã đánh giá kết quả sau phẫu thuật triệt căn như Trịnh Hồng Sơn<sup>12</sup>, Đỗ Văn Tráng<sup>13</sup>... nhưng chưa có nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn và thời gian theo dõi xa sau 5 năm.

Về những yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị, ngoài giai đoạn bệnh đã được công nhận rộng rãi về giá trị tiên lượng, các yếu tố khác như tuổi, giới, đặc điểm mô bệnh học, tình trạng di căn hạch... cũng đã được nhiều tác giả<sup>5,7-10,14-19</sup> mô tả và phân tích về giá trị tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm nhằm mục đích phân loại và nhận diện nhóm nguy cơ cao để có thái độ theo dõi và điều trị phù hợp. Để đánh giá tác động tổng thể của các yếu tố, năm 2001, Trịnh Hồng Sơn<sup>12</sup> đã sử dụng mô hình phân tích hồi quy đa biến để xây dựng phương trình tính xác suất sống sót sau mổ dựa trên các yếu tố: giai đoạn bệnh, nạo vét hạch, cắt toàn bộ hay cắt đoạn dạ dày và tuổi ở nhóm phẫu thuật triệt để tuy nhiên chỉ ở mốc 2 năm.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm 2 mục tiêu như sau:

- 1. Đánh giá kết quả xa sau phẫu thuật triệt căn ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.***
- 2. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả xa sau phẫu thuật triệt căn ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.***



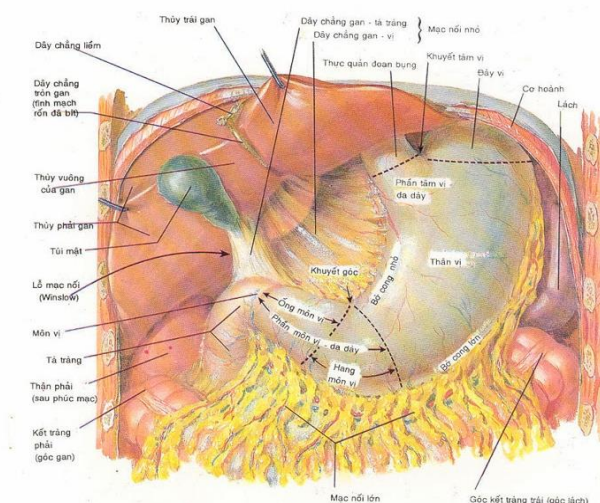
## Chương 1: TỔNG QUAN

### 1.1. Đặc điểm giải phẫu và sinh lý liên quan tới phẫu thuật triệt căn điều trị Ung thư biểu mô tuyến dạ dày

#### 1.1.1. Giải phẫu

##### 1.1.1.1. Hình thể, cấu tạo và liên quan của dạ dày

Dạ dày là đoạn phình ra của ống tiêu hoá, nằm trong ổ phúc mạc, tầng trên mạc treo đại tràng ngang, phía trên nối với thực quản qua lỗ tâm vị, phía dưới nối với tá tràng qua lỗ môn vị. Dạ dày gồm hai mặt: trước và sau, hai bờ: bờ cong lớn có khuyết tâm vị ngăn giữa đáy vị với thực quản và bờ cong nhỏ có khuyết góc ngăn giữa thân vị với môn vị. Từ trên xuống dưới, dạ dày gồm tâm vị - bao gồm cả lỗ tâm vị là chỗ nối thực quản và dạ dày, đáy vị - ở bên trái lỗ tâm vị, thân vị - giới hạn trên là mặt phẳng qua lỗ tâm vị còn giới hạn dưới là mặt phẳng qua khuyết góc, hang vị và ống môn vị.



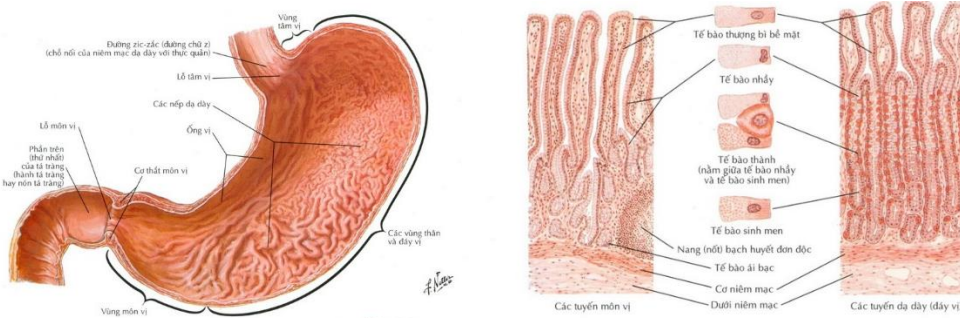
**Hình 1.1: Hình thể ngoài và các liên quan của dạ dày**

(Nguồn: Hình 258 – Atlas Giải phẫu người, Frank H. Netter)

Thành trước dạ dày gồm phần nằm trên và dưới bờ sườn trái. Ở trên bờ sườn, thành trước dạ dày tiếp xúc với cơ hoành; ngăn cách với màng phổi trái, đáy phổi trái, màng ngoài tim, các xương sườn và các khoang liên sườn 6 – 9. Phần dưới bờ sườn nằm sau thành bụng trước và gan.

Thành sau dạ dày liên quan qua túi mạc nối với cơ hoành, tuyến thượng thận trái, phần trên thận trái, động mạch lách, mặt trước tụy, đại tràng và mạc treo đại tràng ngang. Tất cả các thành phần này hợp nên một “giường dạ dày” và mặt sau dạ dày trượt trên “giường” này. Mặt dạ dày của lách cũng góp phần tạo nên giường dạ dày nhưng được ngăn cách với dạ dày bằng ổ phúc mạc lớn. Qua mạc nối lớn và mạc treo đại tràng ngang, dạ dày liên quan với góc tá hỗng tràng và ruột non.

Thành dạ dày gồm 5 lớp từ ngoài vào trong gồm: (1) Thanh mạc – phúc mạc tạng che phủ dạ dày, (2) Tổ chức dưới thanh mạc, (3) Cơ: cơ dọc, cơ vòng và cơ chéo, (4) Tổ chức dưới niêm mạc và (5) Niêm mạc chứa các tuyến của dạ dày vừa có chức năng bảo vệ dạ dày vừa có vai trò tiêu hoá thức ăn vừa có vai trò nội tiết hay trung gian hoá học như gastrin, histamin... hay yếu tố nội giúp hấp thu vitamine B12. Niêm mạc gồm 3 phần: lớp biểu mô trụ đơn phủ toàn bộ niêm mạc dạ dày, lớp tuyến gồm các tế bào chế tiết và lớp Lamina propria là lớp tổ chức đệm rất giàu mạch máu. Ngoài ra, còn có một lớp cơ niêm phân cách lớp niêm mạc và dưới niêm mạc.



**Hình 1.2: Niêm mạc dạ dày**

(Nguồn: Hình 276 – Atlas Giải phẫu người, Frank H. Netter)

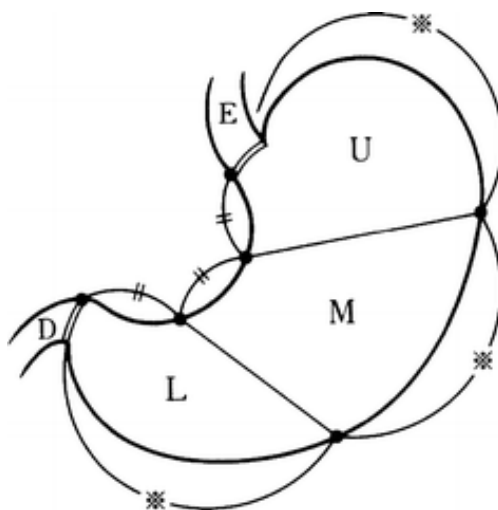
Động mạch dạ dày gồm hai vòng mạch bờ cong lớn và nhỏ bắt nguồn trực tiếp hoặc gián tiếp từ các nhánh vị trái, gan chung và lách của động mạch thân tạng. Tĩnh mạch của dạ dày đổ về tĩnh mạch cửa qua các nhánh. Bạch huyết của dạ dày được dẫn lưu qua 3 nhóm bạch mạch gồm nhóm dạ dày

(nằm dọc theo bờ cong nhỏ), nhóm vị mạc nối (nằm dọc theo bờ cong lớn) và nhóm tuy lách (nằm trong mạc nối vị lách).

Dạ dày được chi phối bởi hai dây thần kinh X trước và sau thuộc hệ phó giao cảm và những sợi từ đám rối tạng thuộc hệ giao cảm.

Các lớp của thành dạ dày được sử dụng để phân loại mức độ xâm lấn thành, yếu tố tiên lượng có ý nghĩa quan trọng đối với kết quả điều trị và kỳ vọng sống thêm sau mổ<sup>20</sup>. Nắm vững các cấu trúc giải phẫu của dạ dày cũng là điều kiện tiên quyết đối với mỗi phẫu thuật viên để có thể đảm bảo được các tiêu chuẩn về ung thư học trong phẫu thuật điều trị UTDD.

Hiệp hội Ung thư dạ dày Nhật Bản (JGCA)<sup>21</sup> chia dạ dày thành 3 vùng: U – 1/3 trên, M – 1/3 giữa và L – 1/3 dưới, được xác định bằng cách dùng 2 điểm chia đều bờ cong lớn và bờ cong nhỏ rồi nối 2 điểm này lại với nhau. Vị trí của khối u được mô tả dựa vào mức độ tổn thương, trong đó, vùng đầu tiên là vùng chứa phần lớn khối u, ví dụ như LM - u 1/3 dưới lan lên 1/3 giữa hay UML – u 1/3 trên lan xuống 1/3 giữa và dưới. Nếu tổn thương lan lên thực quản hay tá tràng thì mô tả là E hay D tương ứng.



**Hình 1.3: Phân chia dạ dày theo Hiệp hội Ung thư dạ dày Nhật Bản**

E: Thực quản; U: Một phần ba trên;

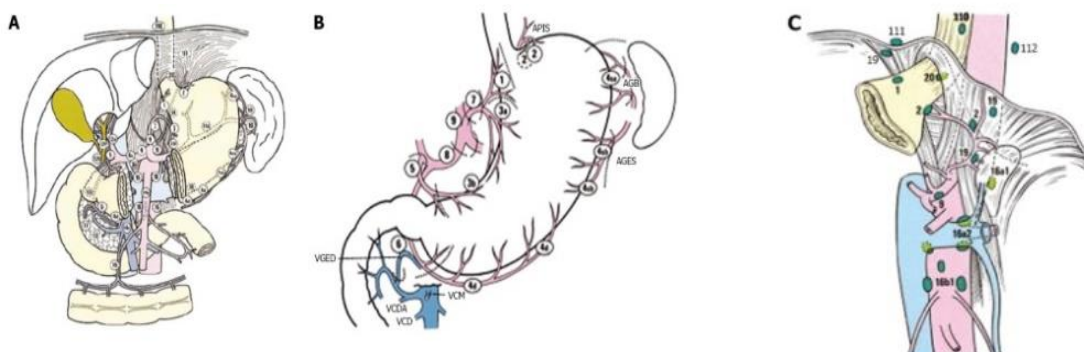
M: Một phần ba giữa; L: Một phần ba dưới; D: Tá tràng.

Việc phân chia các phần của dạ dày có ý nghĩa ứng dụng trong quyết định phương pháp phẫu thuật cắt toàn bộ hay cắt bán phần dạ dày dựa vào vị trí khối u cũng như chằng hạch nạo vét<sup>21</sup>.

#### 1.1.1.2. Hệ thống bạch huyết và phân chằng hạch

Bạch huyết là con đường di căn chính của UTDD nên di căn hạch là yếu tố có ý nghĩa tiên lượng quan trọng đối với khả năng điều trị triệt căn UTDD và nạo vét hạch cũng là mối quan tâm hàng đầu của các nghiên cứu về UTDD. Do vậy, phân loại giải phẫu và sự phát triển thời kỳ phôi thai của hệ thống bạch huyết dạ dày đã được Henri Rouvière<sup>22</sup> mô tả từ năm 1932. Tại Việt Nam, hệ bạch huyết dạ dày bao gồm các hạch và bạch mạch cũng được Đỗ Xuân Hợp<sup>23</sup> mô tả từ năm 1968. Theo đó, bạch huyết dạ dày đổ về ba nguồn chính là nhóm mạch vị trái, nhóm mạch gan và nhóm mạch lách.

Năm 1973, Hiệp hội Nghiên cứu UTDD Nhật Bản (JRSGC) đã xuất bản lần đầu tiên cuốn “Các quy tắc chung trong nghiên cứu UTDD”, trong đó, hạch vùng được chia thành 16 nhóm dựa vào vị trí của nó. Phân loại này được nhiều nước phương Tây chấp nhận và sử dụng. Năm 1997, JRSGC đổi tên thành Hiệp hội UTDD Nhật Bản (JGCA) và năm 2011 đã đưa ra phân loại UTDD<sup>21</sup>, trong đó, hệ thống bạch huyết của dạ dày được chia thành 23 nhóm hạch gồm 6 nhóm quanh dạ dày và 17 nhóm xa dạ dày đi dọc theo các mạch lớn ở tầng trên ổ bụng. Các nhóm 4, 8, 11, 12, 14 và 16 lại được chia thành nhóm nhỏ hơn nên tổng số là 33 nhóm hạch.



**Hình 1.4: Sơ đồ các nhóm hạch theo phân loại của JGCA**

**Bảng 1.1: Phân nhóm hạch theo JGCA**

N	Định nghĩa
1	Bên phải tâm vị gồm cả hạch dọc nhánh đầu của động mạch vị trái
2	Bên trái tâm vị gồm cả hạch dọc nhánh thực quản tâm vị
3a	Bờ cong nhỏ, dọc nhánh động mạch vị trái
3b	Bờ cong nhỏ, dọc nhánh và phần xa động mạch vị phải
4sa	Bên trái bờ cong lớn, dọc theo các động mạch vị ngắn
4sb	Bên trái bờ cong lớn, dọc theo động mạch vị mạc nối trái
4d	Bên phải bờ cong lớn, dọc theo nhánh động mạch vị mạc nối phải
5	Trên môn vị, dọc theo nhánh đầu và phần gốc động mạch vị phải
6	Dưới môn vị, dọc nhánh đầu và phần gốc động mạch vị mạc nối phải tới hợp lưu của tĩnh mạch vị mạc nối phải và tá tụy trước trên
7	Dọc thân động mạch vị trái từ gốc tới các nhánh chia xuống dưới
8a	Hạch trước trên động mạch gan chung
8p	Hạch sau động mạch gan chung
9	Động mạch thân tạng
10	Rốn lách bao gồm các hạch sát động mạch lách và đuôi tụy, hạch ở gốc động mạch vị ngắn và các hạch dọc động mạch vị mạc nối trái
11p	Đầu gần động mạch lách, từ gốc tới nửa đường từ đó tới đuôi tụy
11d	Đầu xa của động mạch lách – phần còn lại từ gốc tới đuôi tụy
12a	Dây chằng gan tá tràng dọc theo động mạch gan riêng giữa hợp lưu của hai ống gan và bờ trên tụy
12b	Dây chằng gan tá tràng dọc theo đường mật, giữa hợp lưu của hai ống gan và bờ trên tụy
12p	Dây chằng gan tá tràng dọc theo tĩnh mạch cửa giữa hợp lưu hai ống gan và bờ trên tụy
13	Mặt sau đầu tụy và nhú tá tràng
14v	Dọc tĩnh mạch mạc treo tràng trên
14a	Dọc động mạch mạc treo tràng trên
15	Dọc theo bó mạch đại tràng giữa
16a1	Cạnh động mạch chủ đoạn cơ hoành
16a2	Cạnh động mạch chủ giữa bờ trên gốc động mạch thân tạng tới bờ dưới tĩnh mạch thận trái
16a3	Cạnh động mạch chủ giữa bờ dưới tĩnh mạch thận trái tới bờ trên gốc động mạch mạc treo tràng dưới
16b2	Cạnh động mạch chủ giữa bờ trên gốc động mạch mạc treo tràng dưới và ngã ba chủ chậu
17	Hạch ở mặt trước đầu tụy, ở dưới vỏ tụy
18	Hạch dọc bờ dưới thân tụy
19	Hạch dưới hoành dọc theo động mạch hoành
20	Cạnh thực quản ở lỗ thực quản cơ hoành
110	Cạnh thực quản ở ngực
111	Trên cơ hoành và tách biệt với thực quản
112	Trung thất sau và tách biệt với thực quản và lỗ thực quản cơ hoành

Do sự phân bố mạch bạch huyết dẫn đến tính chất và tỷ lệ di căn hạch phụ thuộc vào vị trí của khối u dạ dày, người ta chia các nhóm hạch thành 4 chặng trong đó, di căn hạch tới chặng M được một số tác giả coi là di căn xa<sup>21</sup>.

**Bảng 1.2: Phân chặng hạch theo vị trí khối u**

Chặng hạch	Vị trí khối u		
	1/3 trên	1/3 giữa	1/3 dưới
<b>Chặng 1</b>	1, 2, 3, 4sa, 4sb	1, 2, 3, 4sa, 4sb, 4d, 5, 6	3, 4d, 5, 6
<b>Chặng 2</b>	4d, 7, 8a, 9, 10, 11p, 11d	7, 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a	1, 7, 8a, 9, 11p, 12a, 14v
<b>Chặng 3</b>	5, 6, 8p, 12a, 12b, 12p, 16a2, 16b1, 19, 20	8p, 12b, 12p, 14v, 16a2, 16b1, 19, 20	4sb, 8p, 12b, 12p, 13, 16a2, 16b1
<b>Chặng M</b>	13, 14v, 14a, 15, 16a1, 16b2, 17, 18, 110, 111, 112	13, 14a, 15, 16a1, 16b2, 17, 18, 110, 111, 112	2, 4sa, 10, 11d, 14a, 15, 16a1, 16b2, 17, 18, 19, 20, 110, 111, 112

#### 1.1.1.3. Giai đoạn bệnh:

Giai đoạn bệnh có ý nghĩa quan trọng trong lựa chọn phương pháp và chiến lược điều trị phù hợp cũng như tiên lượng và được xác định dựa trên:

- T (Tumor): Mức độ xâm lấn của khối u nguyên phát
- N (Lymph node): Mức độ di căn hạch vùng
- M (Metastasis): Di căn xa

Tuy nhiên, phân loại của các tổ chức có đôi chút khác nhau do đặc điểm dịch tễ học và quan điểm phẫu thuật khác nhau.

#### . Phân loại TNM (theo AJCC / UICC 2017)

Phân giai đoạn bệnh theo hệ thống TNM đã được công nhận một cách rộng rãi như một tiêu chuẩn để đánh giá và tiên lượng ung thư dạ dày. Hệ

thống phân loại TNM phiên bản thứ 8 của AJCC công bố năm 2017 dựa trên nghiên cứu 25,411 trường hợp ung thư dạ dày được ghi nhận từ 59 trung tâm ở 15 quốc gia<sup>20</sup> với 84.8% tại Nhật Bản và Hàn Quốc bao gồm các giai đoạn như sau:

- T: Khối u nguyên phát
  - . Tx: Khối u nguyên phát không xác định được
  - . Tis: Khối u tại chỗ, chưa xâm lấn qua lớp màng đáy
  - . T1a: Khối u xâm lấn lớp màng đáy hoặc lớp cơ niêm
  - . T1b: Khối u xâm lấn lớp dưới niêm mạc
  - . T2: Khối u xâm lấn lớp cơ
  - . T3: Khối u xâm lấn tới tổ chức liên kết dưới thanh mạc nhưng chưa vượt qua lớp này
  - . T4a: Khối u xâm lấn thanh mạc (phúc mạc tạng) nhưng chưa xâm lấn các cấu trúc xung quanh
  - . T4b: Khối u xâm lấn các cấu trúc xung quanh
- N: Hạch vùng
  - . N0: Không có di căn hạch
  - . N1: Di căn từ 1 – 2 hạch
  - . N2: Di căn từ 3 – 6 hạch
  - . N3a: Di căn từ 7 – 15 hạch
  - . N3b: Di căn từ 16 hạch trở lên
- M: Di căn xa
  - . M0: Không có di căn xa
  - . M1: Di căn xa (gan, phổi, buồng trứng, hạch thượng đòn...)

Dựa vào hệ thống này, giai đoạn bệnh được xác định như sau:

- Giai đoạn 0: Tis No Mo
- Giai đoạn IA: T1 No Mo

- Giai đoạn IB: T1 N1 Mo; T2 No Mo
- Giai đoạn IIA: T1 N2 Mo; T2 N1 Mo; T3 No Mo
- Giai đoạn IIB: T1 N3 Mo; T2 N2 Mo; T3 N1 Mo; T4a No Mo
- Giai đoạn IIIA: T3 N2 Mo; T4a N1 Mo; T2 N3 Mo
- Giai đoạn IIIB: T4b No Mo; T4b N1 Mo; T4b N2 Mo; T3 N3 Mo
- Giai đoạn IIIC: T4b N2 Mo; T4b N3 Mo; T4a N3 Mo
- Giai đoạn IV: T bất kỳ N bất kỳ M1

### **. Phân loại của Nhật Bản (JGCA)<sup>24</sup>**

Bên cạnh phân loại T tương tự như AJCC, phân loại này còn đánh giá mức độ xâm lấn tạng lân cận: INF a (còn giới hạn), INF b (xâm lấn mô), INF c (không còn giới hạn); Xâm lấn bạch mạch: ly0 (không), ly1 (xâm lấn tối thiểu), ly2 (xâm lấn vừa), ly3 (xâm lấn rõ); Xâm lấn tĩnh mạch: v0 (không), v1 (xâm lấn tối thiểu), v2 (xâm lấn vừa), v3 (xâm lấn rõ).

Ngoài phân loại có di căn xa (M1) hay không (Mo), JGCA còn ghi nhận vị trí di căn xa như phúc mạc (P – Peritoneal : Px không rõ; P0: không di căn, P1: có di căn phúc mạc) hay dịch ổ bụng (CY – lavage cytology: CYx không làm; CY0 không có tế bào ung thư; CY1: có tế bào ung thư) và gan (H – Hepatic : Hx không rõ; H0 không di căn gan; H1 di căn gan).

#### ***1.1.2. Đặc điểm sinh lý học tiêu hóa tại dạ dày***

Dạ dày có 2 chức năng: chứa đựng và tiêu hóa thức ăn.

##### ***1.1.2.1. Chức năng chứa đựng:***

Dạ dày là phần phình to nhất của ống tiêu hóa và có khả năng chứa đựng rất lớn. Khi nuốt thức ăn vào thì cơ giãn ra để chứa, vì vậy áp suất trong dạ dày không tăng lên, tạo điều kiện dễ dàng cho thức ăn tiếp tục đi vào dạ dày. Đồng thời, nhu động bắt đầu xuất hiện với những làn sóng co bóp lan từ vùng thân đến vùng hang vị, khoảng 15 - 20 giây một lần. Nhu động của dạ dày có 2 tác dụng: Nghiền nhỏ thức ăn thêm nữa và trộn đều thức ăn với dịch

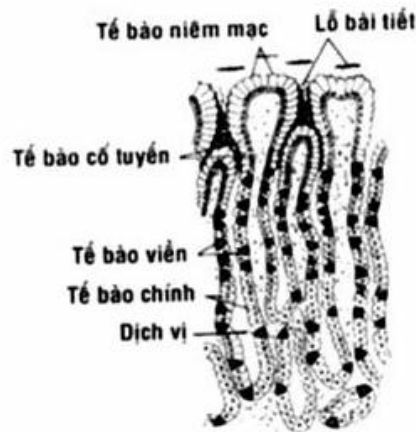


vị để tạo thành nhũ trấp. Phần nhũ trấp này, khi tạo một áp suất đủ lớn, làm mở môn vị và đi xuống tá tràng. Khi cơ chế đóng mở môn vị mất đi, ví dụ sau mổ cắt dạ dày, nhũ trấp đi xuống ruột non một cách ồ ạt, kích thích rất mạnh gây ra hội chứng Dumping. Để phòng ngừa tình trạng này, người bệnh cần ăn nhiều bữa trong ngày, mỗi bữa chỉ ăn từng ít một và nhai kỹ trước khi nuốt<sup>25</sup>.

#### 1.1.2.2. Chức năng tiêu hóa

Dịch vị do các tuyến niêm mạc dạ dày bài tiết với lượng khoảng 2 - 2,5 lít/24h và tùy vào thành phần dịch tiết, có thể chia các tuyến này thành 2 nhóm:

- Tuyến ở vùng tâm vị và môn vị: bài tiết chất nhầy
- Tuyến ở vùng thân: tuyến tiêu hóa chính, gồm 3 loại tế bào:
  - + Tế bào chính: bài tiết ra các enzym.
  - + Tế bào viền: bài tiết acid HCl và yếu tố nội.
  - + Tế bào cổ tuyến: bài tiết chất nhầy.



**Hình 1.5: Cấu tạo tuyến dạ dày**

*Nguồn: Phan Đình Lưu<sup>26</sup> (2008)*

Dạ dày có thể hấp thu đường, sắt, nước và rượu. Sắt khi vào dạ dày được dịch vị hòa tan và trở thành ion  $Fe^{2+}$ , một phần nhỏ được dạ dày hấp thu theo hình thức vận chuyển chủ động, phần còn lại được tá tràng tiếp tục hấp thu. Dạ dày cũng có thể hấp thu một ít glucose. Ngoài ra, nước cũng được

được hấp thu một phần ở dạ dày bằng vận chuyển thụ động để cân bằng áp lực thẩm thấu.

### *1.1.2.3. Các rối loạn sinh lý sau phẫu thuật cắt dạ dày*

Cắt dạ dày, đặc biệt là cắt toàn bộ dạ dày có thể gây ra các rối loạn sinh lý nghiêm trọng trong tiêu hóa và dinh dưỡng do hậu quả của mất dung tích chứa của dạ dày, mất cơ thắt môn vị, mất hoạt động vận chuyển của tá tràng, mất cân bằng nhào trộn thức ăn với men tiêu hóa trong dịch mật – tụy, mất yếu tố nội và rối loạn hấp thu sắt cũng như các vi chất khác. Sự phối hợp của các rối loạn chuyển hóa này có thể dẫn đến một số các hội chứng trên lâm sàng như: thiếu máu thiếu sắt, suy dinh dưỡng và mất khả năng duy trì hay tăng cân, hội chứng Dumping, rối loạn hấp thu, ỉa chảy và viêm thực quản trào ngược...

Trước đây, các tổn thương này ít được quan tâm do tính chất ác tính cao và tiên lượng sống ngắn của bệnh lý UTDD. Tuy nhiên, khi mà kỳ vọng sống ngày càng cao, các rối loạn như giảm hấp thu axit folic và vitamin B12 hay sắt gây thiếu máu mới được quan tâm và được khuyến cáo để bổ sung qua miệng hoặc tĩnh mạch. Trong khi đó, sút cân có thể đến từ nhiều nguyên nhân mà trước hết tới từ chính bệnh lý ác tính. Mặt khác, khối lượng ăn vào có thể bị hạn chế do đoạn ruột đưa lên nối với thực quản hay dạ dày không có cấu tạo đàn hồi, nhu động cũng như dung tích đủ để thực hiện chức năng của phần dạ dày đã bị cắt bỏ.

Phẫu thuật cắt dạ dày bán phần cực trên ít gây ra các rối loạn sinh lý hơn nhưng có thêm các triệu chứng đặc trưng so với cắt toàn bộ như hội chứng tim phổi với các triệu chứng đầy bụng, khó chịu vùng thượng vị, nhịp nhanh, khó thở và thậm chí là co thắt ngực sau bữa ăn; ứ đọng tại dạ dày do mất nhu động dạ dày và chức năng của môn vị cũng như việc cắt toàn bộ thần kinh X; viêm thực quản trào ngược.

Đối với cắt dạ dày bán phần đoạn xa, các cơ chế và rối loạn cũng tương tự với cắt toàn bộ dạ dày, mặc dù ở mức độ nhẹ hơn như mất dung tích chứa đựng của dạ dày, mất cơ thắt môn vị, rối loạn chức năng tá tràng (ở các trường hợp không làm miệng nối trực tiếp Péan), mất hoạt động của thần kinh X. Các rối loạn chuyển hóa sau cắt dạ dày bán phần đoạn xa bao gồm hội chứng suy mòn (thiếu máu, sút cân và suy dinh dưỡng), cơn hạ đường huyết, viêm loét thực quản và miệng nối do trào ngược và hội chứng Dumping.

Hội chứng Dumping xảy ra khi thức ăn di chuyển quá nhanh xuống ruột non, thường gặp sau phẫu thuật cắt dạ dày hay thực quản và được chia thành hai dạng: Dumping sớm trong vòng 10 tới 30 phút sau bữa ăn do sự có mặt của các thành phần ưu trương từ thức ăn ngọt, đưa dịch vào lòng ống tiêu hóa và gây phản ứng co thắt cấp tính dẫn đến đau bụng và Dumping muộn ở thời điểm 2 tới 3 giờ sau ăn do đường máu tăng cao đột ngột kích thích tụy sinh ra insulin và gây ra cơn hạ đường huyết. Hội chứng Dumping được chẩn đoán dựa vào xét nghiệm độ dung nạp đường qua đường miệng và chụp xạ hình đánh giá quá trình tiêu hóa tại dạ dày. Theo Đồng thuận quốc tế năm 2020 về chẩn đoán và điều trị hội chứng Dumping<sup>25</sup>, điều chỉnh chế độ ăn, sinh hoạt được ưu tiên hơn là can thiệp bằng thuốc hoặc ngoại khoa.

## **1.2. Phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư dạ dày**

Nguyên tắc điều trị ung thư dạ dày là đa mô thức với sự phối hợp của phẫu thuật, hóa trị, xạ trị và chăm sóc giảm nhẹ. Gần đây, điều trị đích, miễn dịch giúp cải thiện thêm phần nào kỳ vọng sống của người bệnh. Tuy nhiên, phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn vẫn đóng vai trò chính và chủ đạo, quyết định tiên lượng của người bệnh<sup>9, 12, 27, 28</sup>.

### **1.2.1. Nguyên tắc phẫu thuật triệt căn điều trị Ung thư dạ dày**

#### **1.2.1.1. Khái niệm phẫu thuật triệt căn**

Phẫu thuật triệt căn được xác định khi không còn sự hiện diện của tế bào u sau khi can thiệp. Ở các nước phương Tây, phân loại về tính triệt căn của phẫu thuật do Hermanek<sup>29</sup> đưa ra được công nhận và áp dụng rộng rãi:

- R0: Không còn tổ chức ung thư
- R1: Tổ chức ung thư còn lại được xác định bằng vi thể.
- R2: Tổ chức ung thư còn lại được xác định bằng đại thể.

Căn cứ vào định nghĩa này thì R0 tương ứng với phẫu thuật triệt căn. Tuy nhiên, khi đối chiếu với kết quả không được khả quan trong nhóm R0 ở các nước phương Tây thì Biondi<sup>30</sup> cho rằng định nghĩa R0 cần phải được điều chỉnh lại cho phù hợp, đặc biệt là với các trường hợp tiến triển tại chỗ. Nguyên nhân của sai số là do phân loại của Hermaneck chỉ tập trung vào vị trí khối u nguyên phát mà chưa đánh giá được hết toàn bộ các con đường xâm lấn: theo hệ mạch cửa về gan, qua bề mặt phúc mạc và qua hệ thống bạch huyết. Một khi khối u xâm lấn ra thanh mạc hoặc xâm lấn các tạng lân cận thì sẽ di căn theo nhiều con đường khác ngoài hệ thống hạch bạch huyết, dẫn đến các di căn xa trên vi thể và làm giảm đáng kể khả năng điều trị khỏi bệnh.

Ở các nước phương Đông, Hiệp hội Ung thư dạ dày Nhật Bản (JGCA)<sup>24</sup> định nghĩa phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn dựa vào cả các tiêu chuẩn ngoại khoa và giải phẫu bệnh gồm:

- RA: phẫu thuật hoàn toàn triệt căn, thỏa mãn toàn bộ các điều kiện sau: (1) khối u chưa xâm lấn ra thanh mạc, (2) Không di căn hạch (N0) được nạo vét hạch D1, D2 hoặc D3 hoặc có di căn hạch chặng 1 được nạo vét hạch D2 hoặc D3, (3) Không có di căn xa, phúc mạc hoặc gan, xét nghiệm tế bào học dịch ổ bụng không có ung thư, diện cắt trên và dưới cách u hơn 10mm.

- RB: Không có bằng chứng mô bệnh học về việc còn ung thư nhưng không có đầy đủ các tiêu chuẩn được nêu ra ở nhóm RA.

- RC: Có bằng chứng về còn tồn thương ung thư.

Như vậy, để đảm bảo tiêu chuẩn triệt căn, phẫu thuật viên cần phải cân nhắc và chịu trách nhiệm đưa ra các quyết định để không chỉ cắt bỏ dạ dày và nạo vét hạch di căn tại giường khối u mà còn phải đối diện với các di căn xa tiềm tàng ở mức vi thể để hướng tới mục tiêu tối ưu hóa tiên lượng cho người bệnh bằng phẫu thuật triệt căn thực sự.

### 1.2.1.2. Nguyên tắc phẫu thuật triệt căn

Nguyên tắc chung trong phẫu thuật triệt căn điều trị UTDD của Hiệp hội Ung thư dạ dày Nhật Bản (JGCA)<sup>24</sup> gồm các điểm chính như sau:

- **Lựa chọn phương pháp cắt dạ dày:** Phẫu thuật tiêu chuẩn điều trị UTDD giai đoạn T2 trở lên là cắt toàn bộ hoặc bán phần dạ dày. Các tiêu chuẩn về diện cắt sẽ được trình bày ở phần sau. Nếu khoảng cách từ diện cắt tới u không đảm bảo hoặc đảm bảo nhưng u xâm lấn tụy cần cắt lách và đuôi tụy thì chỉ định cắt toàn bộ dạ dày bất kể u ở vị trí nào. Ngoài ra, cắt toàn bộ dạ dày cũng được chỉ định với khối u ở phần trên dạ dày và di căn hạch nhóm 4sb.

Các phương pháp phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn thường gặp bao gồm:

. Cắt dạ dày hình chêm: Chỉ định rất hạn chế trong trường hợp ung thư sớm (T1) mà không thể cắt qua nội soi ống mềm.

. Cắt dạ dày bán phần hoặc toàn bộ: Phương pháp cắt dạ dày và lập lại lưu thông tiêu hoá theo kiểu Billroth I hay Billroth II phụ thuộc vào vị trí, kích thước khối u, giai đoạn bệnh, kỳ vọng sống và cả trường phái cũng như kinh nghiệm của phẫu thuật viên.

. Cắt dạ dày kèm theo các tạng lân cận được áp dụng trong trường hợp khối u xâm lấn rộng và dựa trên nguyên tắc cắt cả khối (en bloc).

- **Đảm bảo diện cắt sạch:** Diện cắt dưới được khuyến cáo ít nhất 3 cm đối với u giai đoạn T2 trở xuống và 5 cm đối với giai đoạn tiến triển hơn. Nếu khoảng cách này không được đảm bảo thì cần kiểm tra toàn bộ độ dày của diện cắt bằng sinh thiết tức thì trong mổ để đảm bảo tính triệt căn. Đối với các khối u ở giai đoạn T1 trở xuống thì khoảng cách 2 cm ngắn nhất từ u tới diện cắt được coi là đảm bảo. Ngoài ra, u có thể xâm lấn lên thực quản hoặc xuống tá tràng. Sự lan tràn lên thực quản thông qua hệ thống bạch huyết dưới niêm mạc còn sự lan tràn xuống tá tràng thường trực tiếp qua lớp cơ và qua mạch bạch huyết dưới thanh mạc.

Đỗ Mai Lâm<sup>31</sup> ghi nhận 48% diện cắt thực quản cách tâm vị 3 cm còn tế bào ung thư nhưng ở diện cắt dưới môn vị 1-2 cm ít thấy. Lê Đình Roanh<sup>32</sup> thấy với khối u trên 5cm, tỷ lệ còn tế bào ung thư khi diện cắt cách u 3cm và 5cm tương ứng là 20,8% và 10,4%. Với khối u có kích thước 2 – 5cm, tỷ lệ còn tế bào ung thư ở diện cắt là 27% và 14%, tương ứng. Khi khối u bé hơn 2cm, tỷ lệ này chỉ là 7,1% và 0%, tương ứng. Càng nhiều hạch di căn thì tỷ lệ còn tế bào ung thư ở diện cắt càng cao.

- **Lấy bỏ toàn bộ mạc nối lớn** bao gồm việc bóc tách mạc nối ra khỏi đại tràng ngang và mạc treo đại tràng ngang từ góc lách tới tận góc gan. Theo khuyến cáo của Hội Ung thư dạ dày Nhật Bản (JGCA)<sup>24</sup>, việc lấy toàn bộ mạc nối lớn được chỉ định với các khối u từ T3 trở lên. Còn đối với khối u ở mức T1/T2 thì có thể bảo tồn mạc nối lớn cách vòng mạch vị mạc nối 3cm. Kết quả thử nghiệm lâm sàng JCOG1001<sup>33</sup> cho thấy việc lấy hết túi hậu cung mạc nối bao gồm cả diện phúc mạc che phủ mặt trước tụy và mạc treo đại tràng ngang không cho thấy được hiệu quả cải thiện thời gian sống thêm, do đó, chỉ được khuyến cáo với tổn thương ra tới thành mạc hoặc ở mặt sau dạ dày.

- **Nạo vét hạch hệ thống**: Bạch huyết là con đường di căn chính của UTDD thông qua hệ thống bạch mạch nằm dọc theo các mạch máu lớn, do vậy, nạo vét hạch cần được tiến hành thường quy và phải theo từng vùng giải phẫu, tránh phát tán tế bào ung thư trong ổ bụng. Mức độ nạo vét hạch hệ thống sẽ được trình bày ở phần sau.

- **Cắt bỏ thành khối (en bloc)**: Khi khối u tiến triển và xâm lấn vào các tạng lân cận (gan, tụy, lách, đại tràng...) và nếu điều kiện cho phép thì phải cắt toàn bộ khối u cùng tạng bị xâm lấn thành khối để có thể đạt tới tiêu chuẩn triệt căn. Nếu u tâm vị xâm lấn thực quản dưới 3 cm thì có thể tiếp cận qua lỗ cơ hoành, nếu trên 3 cm thì cần cân nhắc mở ngực.

### ***1.2.2. Các phương pháp điều trị hỗ trợ với ung thư dạ dày***

- **Đơn hoá trị liệu:** Đơn hoá trị liệu được sử dụng từ những năm 1990 với sự ra đời của 5-FU (Fluorouracil) nhưng tỷ lệ đáp ứng toàn bộ khá thấp ở mức 10 – 20%. S-1 ra đời sau và đạt hiệu quả cao hơn. Các thuốc khác như Capecitabine, các hợp chất có platine như Cisplatin, Carboplatin và Oxaliplatin..., các taxane, Irinotecan hay anthracycline... cũng không cho thấy hiệu quả điều trị tốt trong khi tác dụng phụ là khá nhiều<sup>34-38</sup>.

- **Đa hoá trị liệu:** XELOX (Xeloda – Oxaliplatin), Cisplatin – Fluoropyrimidine (CF), Irinotecan với Fluoropyrimidine-Leucovorin (FOLFIRI), Fluorouracil-Leucovorin-Oxaliplatin (FOLFOX) Cisplatin, Capecitabine (Xeloda) và Epirubicin (EOX), S1 – Cisplatin (CDDP), FLOT (Docetaxel, Oxaliplatin, Leucovorin và 5FU)...

Thử nghiệm lâm sàng SWOG INT-0116<sup>39</sup> là nghiên cứu có đối chứng với cỡ mẫu lớn cho thấy hiệu quả tích cực của hóa trị hỗ trợ trên 556 trường hợp ung thư biểu mô tuyến dạ dày. Mặc dù còn hạn chế do tỷ lệ nạo vét D2 thấp nhưng thử nghiệm này là nền tảng quan trọng cho các nghiên cứu tiếp theo về điều trị hỗ trợ. Năm 2006, thử nghiệm MAGIC<sup>40</sup> cho thấy hóa trị trước và sau mổ với phác đồ 3 hóa chất cải thiện được thời gian sống thêm của người bệnh. Sau thử nghiệm này thì hóa trị trước và sau mổ đã trở thành tiêu chuẩn đối với các trường hợp tiến triển tại chỗ đối với Cộng đồng Châu Âu<sup>41</sup>.

Tại các nước châu Á, thử nghiệm ACTS-GC cho thấy S-1 đơn thuần giúp cải thiện tỷ lệ sống<sup>42</sup>. Thử nghiệm CLASSIC chứng minh hiệu quả của phác đồ XELOX tại Hàn Quốc<sup>43</sup>. Kim<sup>44</sup> so sánh hai phác đồ và kết luận rằng không có sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm ở giai đoạn sớm nhưng XELOX có hiệu quả hơn ở giai đoạn muộn hơn. Tuy nhiên, cần ghi nhận sự khác biệt khá lớn ở các hướng dẫn thực hành tại các quốc gia và vùng khác nhau.

Điều trị đích có thể được sử dụng đơn thuần hoặc hỗ trợ với hóa trị truyền thống với nhóm Her2: Trastuzumab (Herceptin), Fam-Trastuzumab deruxtecan (Enhertu), nhóm VEGF: Ramucirumab (Cyramza), nhóm ức chế men tyrosine kinases: Larotrectinib (Vitrakvi), Entrectinib (Rozlytrek) hay nhóm miễn dịch: Nivolumab (Opdivo), Durvalumab (Imfinzi), Pembrolizumab (Keytruda)... Mặc dù đã đạt được những hiệu quả nhất định và được ứng dụng ngày càng rộng rãi trong điều trị ung thư dạ dày, đặc biệt là ở giai đoạn tiến triển nhưng các thử nghiệm lâm sàng với các phác đồ vẫn còn đang được tiến hành và các nghiên cứu sâu hơn là cần thiết để đánh giá toàn diện và tối ưu hóa hiệu quả<sup>45</sup>.

Tại Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu về kết quả hóa trị trước và sau mổ nhưng chưa có thử nghiệm lâm sàng so sánh đôi đầu để đánh giá hiệu quả của các phác đồ. Mặc dù vậy, ngày 17/7/2020, Bộ Y tế cũng đã đưa ra Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư dạ dày làm cơ sở cho các hoạt động chuyên môn.

### **1.3. Các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam về kết quả điều trị ung thư dạ dày**

#### ***1.3.1. Thời gian sống thêm***

Kết quả về thời gian và xác suất sống thêm toàn bộ cũng như không bệnh sau phẫu thuật điều trị triệt căn UTDD có khác biệt lớn giữa các nước phương Đông và phương Tây. Theo dữ liệu thống kê tới năm 2018 từ Chương trình Giám sát, Dịch tễ học và Kết quả cuối cùng (SEER) của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCI)<sup>4</sup>, tỷ lệ sống thêm của UTDD sau 5 năm là 32% cho tất cả các giai đoạn và 70% đối với giai đoạn tổn thương khu trú. Trong khi đó, tại Nhật Bản, thống kê năm 2018 của Katai<sup>5</sup> ghi nhận tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ và sống 5 năm sau cắt dạ dày ở mức 57% và 61%, tương ứng. Đối với nhóm phẫu thuật cắt kèm các tạng lân cận, Maruyama<sup>46</sup> (1996) báo cáo tỷ lệ sống 5 năm 33,1% sau cắt thân đuôi tụy, 43% sau cắt mạc treo đại tràng ngang và 25% sau cắt gan. Tác giả còn đưa ra nhận định rằng khi chỉ có một cơ quan bị



xâm lấn, tỷ lệ sống 5 năm đạt 17%, còn nếu có hai cơ quan bị xâm lấn trở lên, tỷ lệ này rất thấp.

Ở Việt Nam, kể từ tháng 11/1961 khi Hội nghị chuyên đề về phẫu thuật dạ dày lần đầu tiên được tổ chức, phẫu thuật cắt dạ dày điều trị ung thư đã được triển khai một cách rộng rãi với những bước tiến đáng kể. Nghiên cứu của Đỗ Đức Vân<sup>6</sup> từ năm 1970-1992 trên 1908 bệnh nhân được cắt dạ dày thấy tỷ lệ sống 5 năm là 18%, chung cho các đối tượng UTDD sớm và UTDD tiến triển.

Nghiên cứu của Trịnh Hồng Sơn<sup>12</sup> trên 306 bệnh nhân được mổ cắt dạ dày giai đoạn 1995-1997 ghi nhận thời gian sống trung bình của nhóm phẫu thuật không triệt căn 9,38 tháng, còn nhóm phẫu thuật triệt căn dao động từ 27 tháng cho nạo vét hạch D1, 32,45 tháng cho D2 và 41,4 tháng cho D3.

Nguyễn Xuân Kiên<sup>47</sup> báo cáo kết quả nghiên cứu trên 144 người bệnh UTDD được phẫu thuật triệt căn có tỷ lệ sống 5 năm sau mổ là 29,2%.

Nghiên cứu của Vũ Hải<sup>48</sup> trên 300 trường hợp được cắt toàn bộ dạ dày do ung thư giai đoạn 1999-2003 thấy tỷ lệ sống 5 năm là 41,7%, trong đó, nhóm cắt bán phần là 54,7% với thời gian sống thêm trung bình là 44 tháng và cắt toàn bộ là 20,8% với thời gian sống thêm trung bình là 22,6 tháng.

Nghiên cứu của Đỗ Mai Lâm<sup>31</sup> trên 95 trường hợp ung thư tâm vị được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức thấy thời gian sống trung bình của nhóm phẫu thuật là 13 tháng, nhóm không phẫu thuật là 7 tháng.

Nguyễn Anh Tuấn và Hoàng Công Đắc<sup>28</sup> nghiên cứu phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày triệt căn cho 149 trường hợp UTDD thấy tỷ lệ sống sau mổ 1, 2, 3, 4, 5 năm tương ứng là 76,4%; 60%; 40%; 27,3% và 24,5%.

Phạm Như Hiệp<sup>14</sup> nghiên cứu trên 65 người bệnh UTDD trong giai đoạn năm 2001 - 2004 thấy thời gian sống thêm trung bình là 20,2 tháng, trong đó, tỷ lệ tái phát sau 6 tháng, 1, 2, 3, 4 và 5 năm là 29,6%, 46,9%, 63,9%, 84,5% và 93,3%.

### 1.3.2. *Chất lượng cuộc sống*

Tổ chức Y tế Thế giới định nghĩa chất lượng cuộc sống là “sự hiểu biết của cá nhân về vị trí xã hội của họ trong bối cảnh văn hóa và hệ thống các giá trị mà họ thuộc về; và trong mối quan hệ với các mục tiêu, kỳ vọng, chuẩn mực và mối quan tâm của họ”. Đây là một thuật ngữ đa chiều, do vậy, việc phân tích các chỉ số đo lường chất lượng cuộc sống được nhiều ngành, nhiều lĩnh vực nghiên cứu với nhiều tiêu chí khác nhau. Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe phản ánh sự ảnh hưởng của tình trạng bệnh tật và điều trị lên người bệnh. Trong các nghiên cứu về sức khỏe, khái niệm chất lượng cuộc sống được sử dụng tương đương với khái niệm chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe. Mặc dù các nghiên cứu y học về kết quả điều trị đa phần tập trung vào thời gian sống thêm, để có thể đánh giá một cách toàn diện tác động tới người bệnh, chất lượng cuộc sống cũng cần được đánh giá và đưa vào như một chỉ tiêu đối với các thử nghiệm và nghiên cứu lâm sàng.

Các nghiên cứu về chất lượng cuộc sống thường sử dụng các bộ công cụ để đo lường và đánh giá trong khoảng thời gian dài. Công cụ đo lường đầu tiên được sử dụng là thang điểm của Spitzer<sup>49</sup>, được xây dựng dựa trên các chỉ số về thể chất, xã hội, tâm lý, thái độ với bệnh tật, đặc điểm về đời sống cá nhân bao gồm cả tương tác trong gia đình và chi phí.

Năm 2008, Tyrvalinen<sup>50</sup> sử dụng bộ công cụ SF-36 để đánh giá chất lượng cuộc sống của 120 trường hợp người bệnh được phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày do ung thư, theo dõi xa 9 năm, có ghi nhận các chỉ số chất lượng cuộc sống tiệm cận với giá trị tham chiếu bình thường trong cộng đồng.

Ngày nay, hai công cụ thường được sử dụng đối với người bệnh ung thư dạ dày là thang điểm ECOG và bộ câu hỏi EORTC-QLQ C30 – STO22.

Thang điểm đánh giá toàn trạng được Nhóm Hợp tác nghiên cứu ung thư miền Đông Hoa Kỳ (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group)<sup>51</sup> đề xuất từ năm 1982 và được sử dụng rộng rãi trên nhiều nghiên cứu lâm sàng do đơn giản, dễ thực hiện so với các thang điểm khác.

**Bảng 1.3: Đánh giá toàn trạng theo thang điểm ECOG**

<b>Độ</b>	<b>Mô tả</b>
0	Không hạn chế hoạt động
1	Hạn chế hoạt động gắng sức, đi lại và thực hiện các hoạt động hàng ngày
2	Có thể đi lại và tự chăm sóc bản thân, không thể lao động. Ngồi dậy và đi lại trên 50% thời gian trong ngày
3	Hạn chế trong tự chăm sóc bản thân, nằm trên 50% thời gian trong ngày
4	Hoàn toàn bất lực, không thể tự chăm sóc bản thân, nằm liệt giường
5	Tử vong

Bộ câu hỏi EORTC-QLQ C30 và STO22 bao gồm phần C30 là bộ câu hỏi lõi dùng chung cho tất cả các bệnh nhân ung thư còn STO22 là bộ câu hỏi dành riêng cho UTDD được thiết kế để sử dụng kết hợp với bộ C30. Hai bộ câu hỏi này do Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu (EORTC)<sup>52</sup> giữ bản quyền, xây dựng và phát triển. Phần C30 gồm 30 câu hỏi (từ 1 đến 30) được thiết kế để đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư nói chung về khía cạnh: hoạt động thể lực, khả năng nhận thức, hòa nhập xã hội, cảm xúc và các triệu chứng toàn thân do bệnh lý hoặc do điều trị gây ra. Phần STO22 bao gồm 22 câu hỏi (đánh số từ 31 tới 52) được thiết kế để đánh giá chất lượng cuộc sống riêng ở các khía cạnh đặc trưng cho UTDD bao gồm các triệu chứng và tác dụng phụ liên quan tới bệnh lý và điều trị, khó nuốt, vấn đề dinh dưỡng, và cả các vấn đề về cảm xúc liên quan tới bệnh lý UTDD.

EORTC cũng đưa ra bảng giá trị tham chiếu<sup>53</sup> cho người bệnh ung thư dạ dày nói chung bất kể giai đoạn nào ở thời điểm chẩn đoán với chỉ số chất lượng cuộc sống chung là  $53,1 \pm 26,5$ .

Năm 2013, Yan-Mei Ma<sup>54</sup> tiến hành nghiên cứu trên người bệnh ung thư dạ dày tiến triển sử dụng bộ công cụ EORTC QLQ-C30 và ghi nhận số điểm trên lĩnh vực chức năng là  $37,25 \pm 17,01$ ; chức năng xã hội là  $36,88 \pm 15,69$ ; chất lượng cuộc sống tổng thể là  $29,54 \pm 12,21$ .

**Bảng 1.4: Bộ câu hỏi EORTC-QLQ C30 – STO22**

<b>BỘ CÂU HỎI</b>		<b>Mã</b>	<b>Số câu</b>	<b>Số thứ tự</b>	<b>Bậc</b>
Chất lượng cuộc sống nói chung		QL	2	29,30	6
Đánh giá chức năng (17 câu)	Hoạt động thể lực	PF	5	1,2,3,4,5	3
	Vai trò xã hội	RF	2	6,7	3
	Hòa nhập xã hội	SF	2	26,27	3
	Tâm lý – cảm xúc	EF	4	21,22,23,24	3
	Khả năng nhận thức	CF	2	20,25	3
Đánh giá các triệu chứng do bệnh / quá trình điều trị bệnh (13 câu)	Mệt mỏi	FA	3	10,12,18	3
	Cảm giác đau	PA	2	9,19	3
	Mất ngủ	SL	1	11	3
	Khó thở	DY	1	8	3
	Chán ăn	AP	1	13	3
	Buồn nôn và nôn	NV	2	14,15	3
	Táo bón	CO	1	16	3
	Tiêu chảy	DI	1	17	3
	Khó khăn tài chính	FI	1	28	3
Q2FA (22 câu)	Nuốt khó	SWA	3	31,32,33	3
	Thay đổi chế độ ăn	EAT	4	34,41,42,43	3
	Đau	PAI	1	35	3
	Trào ngược	REF	5	36,37,38,39,40	3
	Khô miệng	MOU	1	44	3
	Thay đổi khẩu vị	TAS	1	45	3
	Hình thể ngoài	BOD	5	46,47,48,49,50	3
	Rụng tóc	HAI	2	51,52	3

Seung<sup>55</sup> đánh giá chất lượng cuộc sống vào năm thứ 5 sau mổ cắt đoạn dạ dày triệt căn do ung thư và thu được chỉ số chất lượng cuộc sống chung là  $63,9 \pm 22,7$ , không có khác biệt có ý nghĩa so với nhóm khỏe mạnh.

Bùi Vinh Quang<sup>56</sup> sử dụng bộ công cụ EORTC QLQ-C30 để nghiên cứu về chất lượng cuộc sống 262 trường hợp người bệnh ung thư mới nhập viện và ghi nhận chỉ số chất lượng chung là  $73,1 \pm 16,9$ . Chỉ số về khó khăn tài chính là  $26,5 \pm 29,5$ ; mất ngủ là  $35,1 \pm 36,6$ , cao nhất trong nhóm triệu chứng trong khi đau chỉ là  $15,9 \pm 21,8$ .

#### **1.4. Các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam về một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị UTDD**

##### ***1.4.1. Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng***

Trong nghiên cứu khoa học, đặc biệt là các nghiên cứu lâm sàng liên quan tới thời gian sống, các sự kiện, biến cố xảy ra có ý nghĩa lâm sàng nhất định để đánh giá ảnh hưởng của phương pháp điều trị cũng như các yếu tố nguy cơ tác động tới người bệnh. Tuy nhiên, đánh giá riêng lẻ từng yếu tố bằng các phương pháp thống kê mô tả, so sánh các giá trị trung bình, tỷ lệ không thể hiện được một cách đầy đủ mối tương quan, khi mà luôn luôn có nhiều hơn một yếu tố tác động tới kết cục của người bệnh, trong khi, gần như bất khả thi trong thực tế để có thể lựa chọn được hai nhóm tương đồng về tất cả các chỉ số trừ yếu tố nguy cơ cần đánh giá. Vì vậy, để đánh giá tổng thể mối tương quan của các yếu tố nguy cơ tới thời gian sống thêm, cần sử dụng mô hình phân tích hồi quy đa biến (phương pháp phân tích đa nhân tố). Trịnh Hồng Sơn<sup>12</sup> đã sử dụng phương pháp này để xây dựng mô hình ước tính xác suất sống sót 2 năm sau mổ ung thư dạ dày dưới dạng phương trình:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-b}}$$

Trong đó,  $p$  là xác suất sống sót 2 năm sau mổ.

$$b = b_0 + b_1 \cdot V_1 + b_2 \cdot V_2 + \dots + b_n \cdot V_n$$

Các giá trị  $b_0, b_1, \dots, b_n$  là các hệ số thu được qua tính toán

Các giá trị  $V_0, V_1, \dots, V_n$  là giá trị quy ước của các yếu tố liên quan (biến độc lập) thỏa mãn các điều kiện đưa vào phương trình.

Sau khi tiến hành các bước Step-wise, Forward, Backward, tác giả lựa chọn được 4 yếu tố gồm: phẫu thuật triệt để, giai đoạn bệnh theo phân loại của Dukes, mức độ nạo vét hạch và tuổi để đưa vào phương trình như sau:

$$P_{S2} = \frac{1}{1 + e^{-(1,8*Triệt\ để - 0,9*Dukes + 0,6*Nạo\ vét - 0,02*Tuổi + 1,82)}}$$

Ví dụ: 1 trường hợp người bệnh 29 tuổi, được mổ cắt đoạn dạ dày do ung thư, nạo vét hạch D2 và giai đoạn Dukes B thì xác suất sống 2 năm sau mổ được ước tính là 95,25%.

Trên thế giới, năm 2003, Kattan<sup>57</sup> đã nghiên cứu trên 1.039 trường hợp UTDD được phẫu thuật triệt căn và xây dựng mô hình dự đoán tỷ lệ sống sau 5 năm với các biến độc lập: tuổi, giới, vị trí u, phân loại của Lauren, số hạch di căn, số hạch nạo vét và mức độ xâm lấn thành.

Năm 2005, Peeters<sup>58</sup> ứng dụng mô hình của Kattan trên 459 trường hợp và thấy có ý nghĩa hơn so với phân loại của AJCC đơn thuần. Sau đó, các nghiên cứu phân tích đa biến đã được tiến hành để đánh giá ngày càng toàn diện hơn các đặc điểm của người bệnh như nghiên cứu của Hui<sup>59</sup> đánh giá cả tình trạng dinh dưỡng, tình trạng mất khối lượng cơ xương bên cạnh các đặc điểm bệnh lý khác như giai đoạn xâm lấn thành (T), tình trạng di căn hạch (N) hay xâm lấn mạch – thần kinh... và kết luận đây cũng là một yếu tố tiên lượng quan trọng sau phẫu thuật triệt căn cho dù chưa được quan tâm đúng mức.

#### ***1.4.2. Một số yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm sau mổ***

##### ***1.4.2.1. Vị trí u***

UTDD có thể gặp bất cứ vị trí nào của dạ dày, nhưng hay gặp nhất là vùng hang môn vị, trong khi tâm vị ít gặp hơn. John R.Breaux<sup>60</sup> ghi nhận trên 1710 trường hợp UTDD vùng tâm vị chiếm 10% với tỷ lệ sống sau mổ 5 năm là 14%. Tại Nhật Bản, Yoshiko<sup>61</sup> nghiên cứu 1126 trường hợp UTDD tiến triển được phẫu thuật và 738 trường hợp được điều trị hóa chất phối hợp, ghi

nhận 176 trường hợp (24%) tổn thương phần trên, 295 trường hợp (40%) phần dưới và 104 trường hợp (14%) toàn bộ dạ dày. Ở Việt Nam, Đỗ Đức Vân<sup>62</sup> thống kê 1908 trường hợp UTDD cho biết: ung thư vùng hang môn vị chiếm 62%, bờ cong nhỏ 28%, tâm vị 7,5%, bờ cong lớn 0,5% và không xác định 2%. Trịnh Hồng Sơn<sup>18</sup> nghiên cứu 170 trường hợp UTDD được phẫu thuật cắt dạ dày và nạo vét hạch thấy u môn vị: 4,7%, hang vị mặt trước: 10,5%, hang vị mặt sau: 23,5%, toàn bộ hang vị: 14,7%, phần ngang bờ cong nhỏ: 3,5%, thân vị: 2,4%, bờ cong lớn: 3%, tâm vị: 8,8% và toàn bộ dạ dày: 0,6%.

Năm 2017, Petrelli<sup>16</sup> kết luận rằng vị trí tổn thương nguyên phát tại 1/3 trên, đặc biệt là tâm vị là một yếu tố tiên lượng quan trọng đối với thời gian sống thêm. Trong khi đó, nghiên cứu của Costa<sup>63</sup> lại không thấy sự khác biệt này về xác suất sống sau 5 năm mặc dù tổn thương phần trên có kích thước lớn hơn, di căn hạch nhiều hơn và kém biệt hóa hơn ( $p=0,038$ ).

Nghiên cứu của Đỗ Mai Lâm<sup>31</sup> thấy thời gian sống thêm trung bình của ung thư tâm vị ở nhóm cắt được u là 13 tháng [10-16]. Trịnh Hồng Sơn<sup>12</sup> dựa vào tính chất di căn hạch theo vị trí u, đã khuyến cáo nạo vét hạch một cách hệ thống các nhóm 7, 10, 11, 12 đối với ung thư dạ dày 1/3 trên; nhóm 7, 8, 9, 10, 11, 12 và 14 với ung thư 1/3 giữa và nhóm 11, 12, đặc biệt là nhóm 13 với ung thư 1/3 dưới.

#### 1.4.2.2. Kích thước u

Đối với các tổn thương UTDD sớm, khu trú ở lớp niêm mạc hoặc dưới niêm mạc, chưa lan tới lớp cơ, kích thước khối u có thể thay đổi từ một vài milimet đến hàng chục milimet và 20mm là kích thước thường được chọn làm ngưỡng để đánh giá nguy cơ và tiên lượng bệnh. Với UTDD tiến triển, kích thước của khối u thay đổi tùy thuộc vào giai đoạn bệnh. Giai đoạn càng muộn, kích thước càng lớn, tuy nhiên, cũng có những trường hợp tổn thương lan tỏa, đa ổ, khó xác định chính xác kích thước. Nghiên cứu của Ngô Quang

Dương<sup>64</sup> ghi nhận nhóm kích thước 1-2cm; 2-3cm; 3-4cm; 5-10cm và 11-15cm chiếm tỷ lệ 9,1%; 14,5%; 18,2%; 40% và 7,3%, tương ứng. Trong nghiên cứu của Trịnh Hồng Sơn<sup>65</sup>, nhóm kích thước trên 6cm; 5 – 5,9cm; 3-2,9cm; 1-2,9cm và dưới 1cm chiếm tỷ lệ 10,78%; 50,65%; 28,11%; 10,13% và 0,33%, tương ứng.

Guo P. và cộng sự<sup>66</sup> nghiên cứu 2379 trường hợp với điểm ngưỡng là 4cm và nhận thấy nhóm kích thước nhỏ có kết quả xa tốt hơn hẳn. Im W.J. và cộng sự<sup>67</sup> tiến hành nghiên cứu hồi cứu trên 1697 trường hợp được phẫu thuật triệt căn điều trị UTDD được chia thành 4 nhóm theo 2 điểm ngưỡng là 3cm và 6cm và thấy rằng kích thước u là yếu tố tiên lượng độc lập đối với tỷ lệ sống sau 5 năm ở UTDD tiến triển. Tương tự, nghiên cứu của Yokota T.<sup>68</sup> về tiên lượng sống với điểm ngưỡng là 2cm và 7cm thấy sự khác biệt có ý nghĩa.

#### 1.4.2.3. Hình thái tổn thương

Hội nghiên cứu UTDD Nhật Bản dựa trên phân loại của Borrmann năm 1926 đã phân chia UTDD thành 6 type tổn thương đại thể:

+ Dạng 0: Tổn thương phẳng, nông hoặc kèm theo lõm hay lõm nhẹ (0I: lõm; 0II: phẳng; 0IIa: phẳng lõm; 0IIb: phẳng dẹt; 0IIc phẳng lõm; 0III: lõm)

+ Dạng I: dạng polyp hay nấm, đế rộng, giới hạn rõ với xung quanh

+ Dạng II: ổ loét bờ gồ cao, nền có màu sắc loang lổ, thành ổ loét có thể nhẵn, ranh giới rõ với niêm mạc lành

+ Dạng III: ổ loét bờ gồ cao, bao quanh bởi tổ chức cứng chắc không có giới hạn rõ với niêm mạc lành, đáy thâm nhiễm cứng

+ Dạng IV: thâm nhiễm lan tỏa, không có loét hay giới hạn rõ ràng. Thành dạ dày bị dày lên không đều và không có ranh giới.

+ Dạng V: Không phân loại được vào các type nói trên

Đa số các nghiên cứu đều cho thấy thể loét thường chiếm tỷ lệ cao nhất. Nghiên cứu của Trịnh Hồng Sơn<sup>65</sup> thấy thể loét chiếm 75,6%, sùi



21,3%, thâm nhiễm 3,27%. Nghiên cứu của Vũ Hải<sup>48</sup> thấy thể loét chiếm 55,2%, thâm nhiễm 4,7%, thể loét sùi 1,9%.

Song<sup>69</sup> nghiên cứu hồi cứu 2092 trường hợp UTDD thấy sau phẫu thuật triệt căn, xác suất sống thêm toàn bộ sau 3 năm và 5 năm tương ứng là 69,7% và 59,3% với dạng I và II; 62,1% và 51,6% với dạng III; 46,7% và 35,7% với dạng IV của Borrmann. Tác giả kết luận rằng phân loại của Borrmann là yếu tố tiên lượng độc lập có ý nghĩa với thời gian sống thêm sau phẫu thuật triệt căn, đặc biệt là với các trường hợp ở giai đoạn III theo phân loại TNM.

#### 1.4.2.4. Đặc điểm vi thể

Có nhiều cách phân loại tổn thương vi thể của UTDD. Trong đó, phân loại của TCYTTG đang được áp dụng nhiều nhất.

- **Theo Lauren (1965):** gồm 2 thể: thể ruột (cấu trúc gồm các tuyến dạng ruột, tăng sản, tạo nhú với những vùng đặc, phát triển dính liền nhau) và thể lan toả (không có cấu trúc tuyến và phân tán, rải rác trong các lớp của thành dạ dày, mô đệm xơ hoá mạnh). Thực tế có thể gặp hỗn hợp của 2 thể này.

#### - Theo Tổ chức Y tế thế giới (1977 - 2000):

+ UTBM tuyến nhú: tế bào u sắp xếp thành hình tuyến có các nhú chia nhánh, có trục liên kết phát triển vào trong lòng tuyến.

+ UTBM tuyến ống: tế bào u sắp xếp tạo thành hình ống, khi cắt ngang tuyến có kích thước khác nhau, lòng tuyến có thể giãn rộng thành nang.

+ UTBM tuyến nhầy: được xác định khi lượng chất nhầy ngoài tế bào chiếm hơn 50% thể tích khối u. Chất chày chứa trong lòng tuyến làm lòng tuyến giãn rộng và tràn cả vào mô đệm. Có trường hợp tế bào u tập trung thành đám hay rải hình vòng cung, như bơi trong bể chất nhầy.

+ Ung thư tế bào nhẵn: tế bào ung thư có thể tập trung thành từng đám nhưng thường tách rời nhau và phân tán trong bể chất nhầy, tế bào u tròn, chất nhầy đẩy lệch nhân về một phía giống như chiếc nhẫn.

+ UTBM không biệt hóa: tế bào ung thư không sắp xếp tạo thành hình tuyến, chúng tập trung thành đám lớn hoặc thành ổ, thành bè hay phân tán rải rác trong mô đệm có tổ chức xơ phát triển.

+ UTBM tuyến vảy: hiếm gặp, cấu trúc gồm mô tuyến và tế bào vảy. Mô tuyến do các tế bào hình trụ hoặc hình vuông sắp xếp tạo thành.

+ UTBM vảy: rất hiếm gặp. Tế bào u tập trung thành từng đám giống biểu mô lát của biểu bì.

+ Không xếp loại: không xếp được vào các thể trên.

Trịnh Hồng Sơn<sup>3</sup> tổng kết 537 trường hợp cắt dạ dày do ung thư tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ 1993 – 1997 thấy: UTBM tuyến chiếm đại đa số: 514 trường hợp (95,7%); chỉ có 23 trường hợp (4,3%) không phải UTBM tuyến.

Nghiên cứu của Lê Đình Roanh<sup>32</sup> trên 452 bệnh nhân UTDD áp dụng theo phân loại của TCYTTG năm 2000 có UTBM chiếm 96,68%, trong đó UTBM tuyến ống nhỏ 56,16%, UTBM tế bào nhẵn 15,87%, và không biệt hóa 13,92%.

Nghiên cứu của Trịnh Quốc Hoàn<sup>70</sup> tại Bệnh viện K thấy UTBM tuyến ống có tỷ lệ cao nhất chiếm 70,39%, tuyến nhầy 7,61%, tế bào nhẵn 5,92%, không biệt hóa 10,83%, tuyến vảy 0,25% và tế bào vảy chiếm 0,17%.

Petrelli<sup>71</sup> cho rằng dạng mô bệnh học có thể được sử dụng như một chỉ dấu tiên lượng đối với UTDD cả giai đoạn sớm và tiến triển, trong đó, dạng ruột có tiên lượng tốt hơn so với dạng lan tỏa.

#### 1.4.2.5. Mức độ biệt hóa

Nhóm UTBM tuyến có thể được chia thành các dưới nhóm theo mức độ biệt hóa cao, biệt hóa vừa và biệt hóa kém.

+ UTBM tuyến biệt hóa cao: hơn 95% cấu trúc u hình thành tuyến, lòng tuyến rộng dễ nhận biết bởi các tế bào u thành thực, hầu hết là các tế bào u chế nhầy, các tế bào ruột hấp thu hình trụ cao có riềm bàn chải, điển hình có nhân hốc hoặc hình oval hoặc tròn lớn ở cực đáy của tế bào, chất nhiễm sắc thô vón, có nhiều hạt nhân lớn không đều, thường có nhân chia.

+ UTBM tuyến biệt hóa vừa: 50 – 95% cấu trúc u tuyến, thường có dạng nang hoặc dạng sàng với khối lượng mô đệm xen kẽ đa dạng.

+ UTBM tuyến biệt hóa kém: 5 – 50% cấu trúc tuyến, mất kết dính các tế bào, có khuynh hướng tăng sinh lan tỏa thành các cụm nhỏ hoặc các tế bào tách rời, thường kích thích phản ứng xơ mạnh. Các tế bào u nhỏ không thành thực, nhân mất cực tính ở đáy, hạt nhân không đều, không điển hình, nhân quái nhiều nhân chia và nhân chia không điển hình.

Kết quả nghiên cứu của Feng<sup>72</sup> trên 3090 trường hợp UTDD được phẫu thuật triệt căn thấy thời gian sống thêm toàn bộ giảm dần theo mức độ biệt hóa. Báo cáo của Adachi<sup>73</sup> trên 504 trường hợp có kết luận rằng tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm của nhóm biệt hóa cao tốt hơn so với biệt hóa thấp, đặc biệt là ở nhóm u lớn hơn 10cm.

Kết quả phân tích của Zhao<sup>74</sup> trên 58 nghiên cứu so sánh tại Trung Quốc, Nhật Bản và Hàn Quốc có nhận định rằng nhóm tế bào nhân có tiên lượng tốt hơn ở giai đoạn sớm (HR=0,59,  $p<0,01$ ), trong khi tồi hơn ở giai đoạn tiến triển.

#### 1.4.2.6. Giai đoạn bệnh

Trong y văn, đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam phản ánh mối tương quan có ý nghĩa giữa giai đoạn bệnh và tiên lượng sống thêm. Nghiên cứu của Katai (Nhật Bản)<sup>5</sup> năm 2018 cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ ở giai đoạn IA là 99,1%, IB là 93% trong khi IIIA là 57,8%. Báo cáo của Lee (Hàn Quốc)<sup>75</sup> năm 2015 có tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ là 96,1% ở giai đoạn I và giảm dần tới 49,7% ở giai đoạn III. Báo cáo của Ji (Trung Quốc)<sup>76</sup> năm 2018 cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ giảm dần từ 94,5% ở giai đoạn IA tới 18,7% ở giai đoạn IIIB. Mối tương quan này cũng được quan sát thấy ở các báo cáo tại Châu Âu như của Yaprak<sup>77</sup> (Thổ Nhĩ Kỳ) năm 2020 với 90% trường hợp sống thêm sau 5 năm với giai đoạn IA nhưng chỉ 13% với giai đoạn IIIC hay

Asplund<sup>78</sup> (Thụy Điển) với 65% sống thêm sau mô 5 năm ở giai đoạn I và 16% ở giai đoạn III. Thống kê của Lê Minh Quang<sup>79</sup> năm 2002 cũng cho thấy tương đồng với 58% sống thêm sau 5 năm ở giai đoạn I và 18% ở giai đoạn III.

#### 1.4.2.7. Nạo vét hạch

Đây là một trong những chỉ định được tranh luận nhiều nhất trong phẫu thuật điều trị UTDD. Mức độ nạo vét hạch được chia thành 4 nhóm:

- Nạo vét hạch mức D1: nạo vét các nhóm hạch xung quanh dạ dày
- Nạo vét hạch mức D2: nạo vét rộng rãi toàn bộ các hạch dọc theo động mạch gan, bờ trái dạ dày, động mạch lách và rốn lách (nhóm 1 tới 11)
- Nạo vét hạch mức D3: nạo vét hạch D2 cùng với các nhóm hạch cạnh tĩnh mạch cửa, mạc treo (nhóm 12 – 14)
- Nạo vét hạch mức D4: nạo vét hạch D3 cùng với các nhóm hạch cạnh động mạch chủ (nhóm 16).

Theo Hướng dẫn điều trị của Nhật Bản năm 2018<sup>24</sup>, mức độ nạo vét hạch hệ thống được xác định dựa vào loại phẫu thuật cắt dạ dày. Cụ thể là:

- Cắt toàn bộ dạ dày:
  - D1: Nạo vét hạch nhóm 1 – 7
  - D1+: Nạo vét hạch D1 và nhóm 8a, 9, 11p
  - D2: Nạo vét hạch D1 và nhóm 8a, 9, 11p, 11d, 12a
- Cắt bán phần dạ dày đoạn xa:
  - D1: Nạo vét hạch nhóm 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7
  - D1+ Nạo vét hạch D1 và nhóm 8a, 9
  - D2: Nạo vét hạch D1 và nhóm 8a, 9, 11p, 12a
- Cắt dạ dày bán phần cực trên:
  - D1: Nạo vét hạch nhóm 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7
  - D1+: Nạo vét hạch D1 và nhóm 8a, 9, 11p

Nạo vét hạch D2 được chỉ định cho các trường hợp có di căn hạch và/hoặc khối u giai đoạn cT2 trở lên còn D1 cho các trường hợp cT1N0. Tuy

nhiên, nếu đánh giá trước và trong mổ không đủ độ tin cậy thì khuyến cáo nạo vét hạch D2 một cách hệ thống. Nạo vét hạch D2+ (D3, D4) cần được cân nhắc giữa lợi ích và mức độ an toàn như sau:

- Nạo vét hạch nhóm 10 (hạch rốn lách) kèm hoặc không kèm theo cắt lách đối với ung thư phần trên dạ dày xâm lấn phía bờ cong lớn.

- Nạo vét hạch nhóm 14v (hạch dọc tĩnh mạch mạc treo tràng trên) đối với ung thư phần xa dạ dày có di căn hạch nhóm 6

- Nạo vét hạch nhóm 13 đối với UTDD xâm lấn tá tràng. Trong trường hợp này, hạch nhóm 13 cũng được coi là hạch vùng chứ không phải di căn xa.

- Nạo vét hạch nhóm 16 (hạch dọc động mạch chủ bụng) đối với các trường hợp di căn hạch rộng rãi.

Ở các nước phương Tây, tỷ lệ sống sau 5 năm với UTDD có thể cắt bỏ chỉ 10 – 30% trong khi con số này tại Nhật là 50 – 62% chủ yếu do sự khác biệt về nạo vét hạch D2 tiêu chuẩn. Hội Ung thư lâm sàng Nhật Bản (JCOG) đã tiến hành thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (JCOG9501)<sup>80</sup> để so sánh giữa nạo vét hạch D2 thông thường và nạo vét hạch D2 mở rộng (kèm theo hạch dọc động mạch chủ) với 523 trường hợp. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ sống sau 5 năm (69,2% so với 70,3%) hay tỷ lệ sống không bệnh (62,6% so với 61,7%) giữa nhóm D2 và D2+. Các tác giả nhận xét rằng nạo vét hạch D2 có thể thực hiện một cách an toàn với tỷ lệ tử vong dưới 2%.

Năm 1994, Hiệp hội nghiên cứu UTDD Italy đã tiến hành một thử nghiệm pha II và thấy rằng tỷ lệ biến chứng và tử vong hậu phẫu ở nhóm D2 (20,9%) cao hơn D1 (3,1%)<sup>81</sup>. Dựa vào kết quả đó, họ tiến hành một thử nghiệm khác so sánh tương tự nhưng không cắt lách thân đuôi tụy và báo cáo kết quả ban đầu vào năm 2010 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ biến chứng và tử vong ở hai nhóm. Nhóm nạo vét hạch D1 có tỷ lệ sống toàn bộ sau 5 năm cao hơn với giai đoạn T1 (98% so với 83%),

trong khi nạo vét hạch D2 cho tỷ lệ sống sau 5 năm cao hơn với giai đoạn T2, 3, 4 và di căn hạch (59% so với 38%)<sup>82</sup>.

Năm 2006, một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tại Đài Loan so sánh nhóm cắt dạ dày kết hợp nạo vét hạch D1 và D3 với 221 trường hợp thấy tỷ lệ sống sau 5 năm cao hơn ở nhóm D3 (59,5% so với 53,6%) mặc dù tỷ lệ biến chứng cao hơn nhưng chất lượng cuộc sống sau mổ không có gì thay đổi. Các tác giả đã đi tới kết luận rằng nạo vét hạch D3 nên được thực hiện bởi phẫu thuật viên có kinh nghiệm để có thể kéo dài thời gian sống cho người bệnh<sup>83</sup>.

Nghiên cứu đa phân tích Cochrane năm 2015<sup>84</sup> được tiến hành trên 8 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên 2515 người bệnh. Trong đó, ba thử nghiệm lớn bao gồm thử nghiệm của JCOG<sup>80</sup> và hai thử nghiệm ngẫu nhiên khác<sup>85, 86</sup> so sánh nạo vét hạch D2 và D2+ đã đi đến kết luận rằng nạo vét hạch dọc động mạch chủ không mang lại sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống thêm (HR 0,99, CI95% [0,81–1,21]) trong khi tỷ lệ tử vong sau mổ có thể tăng lên gấp 7 lần (RR 1,67, CI95% [0,41–6,73]). Do vậy, nạo vét hạch dọc động mạch chủ không được khuyến cáo tiến hành thường quy trong mổ UTDD. NCCN<sup>27</sup> cũng khuyến cáo tiến hành phẫu thuật triệt căn điều trị UTDD bao gồm nạo vét hạch D2 với tối thiểu 15 hạch.

Trong khi đó, cắt lách và thân đuôi tụy hay bóc phúc mạc mặt trước tụy và mạc treo đại tràng ngang chỉ nên được tiến hành khi có bằng chứng của xâm lấn trực tiếp vào vùng này hơn là một phần trong nạo vét hạch D2 tiêu chuẩn. Trong một thử nghiệm lâm sàng về cắt toàn bộ dạ dày, nạo vét hạch D2 kèm hoặc không kèm cắt lách trên 187 trường hợp ở Chile năm 2002<sup>87</sup>, người ta không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ tử vong (3,1% so với 4,4%) cũng như tỷ lệ sống sau 5 năm (42% so với 36%) nhưng biến chứng ở nhóm cắt lách cao hơn với các triệu chứng sốt (50% so với 39%), viêm phổi (39% so với 24%) và áp xe dưới hoành (11% so với 4%). Năm 2006, một thử nghiệm tại Hàn Quốc<sup>88</sup> so sánh kết quả cắt dạ dày nạo vét hạch D2, kèm hoặc không cắt lách ghi nhận tỷ lệ biến chứng (15,4% so với 8,7%) và tử vong

(1,9% so với 1,0%) cao hơn nhưng không có khác biệt về tỷ lệ sống sau 5 năm (54,8% so với 48,8%) và đưa ra kết luận cắt lách một cách thường quy là không cần thiết.

#### 1.4.2.8. *Phẫu thuật cắt dạ dày nội soi*

Trên thế giới, phẫu thuật mở cắt dạ dày điều trị UTDD đã được tiến hành từ những năm 1920, trong khi đó, ca phẫu thuật cắt dạ dày nội soi đầu tiên được báo cáo tại Nhật Bản vào năm 1991 với một trường hợp cắt dạ dày bán phần đoạn xa điều trị UTDD sớm<sup>89</sup>. Từ đó tới nay, xu hướng tiếp cận phẫu thuật xâm lấn tối thiểu đã lan rộng, thúc đẩy sự phát triển của phẫu thuật nội soi trong điều trị UTDD bất chấp nghi ngại về kỹ thuật, biến chứng và hiệu quả ung thư học.

So sánh về tính khả thi và thời gian sống thêm, một thử nghiệm ngẫu nhiên đã được thực hiện trên 59 trường hợp tại Italy<sup>90</sup> cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về tỷ lệ biến chứng (23,3% so với 27,6%) và tử vong (3,3% so với 6,9%), tỷ lệ sống sau 5 năm (58,9% so với 55,7%) và tỷ lệ sống không bệnh sau 5 năm (57,3% so với 54,8%).

Năm 2008, nghiên cứu so sánh phẫu thuật điều trị UTDD bằng nội soi và mổ mở<sup>91</sup> được thực hiện tại Hàn Quốc cho thấy nhóm phẫu thuật nội soi có kết quả gần tốt hơn nhưng tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh sau 5 năm không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm.

Như vậy, mặc dù đã có những bằng chứng về kết quả gần của phẫu thuật nội soi cho nhóm UTDD sớm nhưng thống kê về kết quả xa còn khá hạn chế. Hiệp hội nghiên cứu phẫu thuật nội soi Nhật Bản đã tiến hành nghiên cứu đa trung tâm<sup>92</sup> với 1,294 trường hợp cắt dạ dày nội soi do UTDD sớm. Tỷ lệ sống không bệnh sau 5 năm là 99,8%, 98,7% và 85,7% với giai đoạn Ia, Ib và II tương ứng với thời gian theo dõi trung bình là 36 tháng. Tại Hàn Quốc, Song<sup>93</sup> đã hồi cứu với thời gian theo dõi trung bình 41 tháng và thấy tỷ lệ tái phát 1,6% với UTDD sớm và 13,4% với giai đoạn tiên triển.

**Bảng 1.5: So sánh phẫu thuật cắt dạ dày nội soi (LADG) và mổ mở (OG)**

Thử nghiệm	Phẫu thuật	n	Máu mất (mL)	Thời gian mổ (phút)	Biến chứng (%)	Tử vong (%)	Hạch nạo vét	DFS 5 năm	OS 5 năm
Kitano <sup>94</sup>	ODG	14	258	171	28,6	0	24,9	–	–
	LADG	14	117	227	14,3	0	20,2	–	–
Lee <sup>95</sup>	ODG	23	336	190	43,5	0	38,1	–	–
	LADG	24	294	319	12,5	0	31,8	–	–
Huscher <sup>90</sup>	ODG	29	391	168	27,6	6,9	33,4	–	–
	LADG	30	229	196	23,3	3,3	30	–	–
Kim <sup>96</sup>	ODG	82	267	235	NA	0	45,1	97,6	96,3
	LADG	82	112	378	NA	0	39,0	98,9	97,6

Nghiên cứu của Hwang<sup>97</sup> có tỷ lệ sống không bệnh sau 3 năm là 98,8% với giai đoạn sớm và 79,1% với giai đoạn tiến triển hay nghiên cứu của Pak<sup>98</sup> với tỷ lệ sống không bệnh sau 5 năm là 95,8%, 83,4%, 46,4% và tỷ lệ sống tổng thể sau 5 năm là 96,4%, 83,1%, 50,2% tương ứng với giai đoạn I, II và III. Các yếu tố nguy cơ được xác định là tuổi, xâm lấn tại chỗ (giai đoạn theo T) và di căn hạch (giai đoạn theo N). Các tác giả cũng kết luận rằng kết quả phẫu thuật nội soi cắt dạ dày có kết quả ung thư học ngang bằng với mổ mở truyền thống.

Gần đây, Katai<sup>99</sup> tại Hiệp hội Ung thư lâm sàng Nhật Bản (JCOG0912) đã so sánh LADG với ODG về các biến chứng gần sau mổ và kết quả xa trên 912 trường hợp UTDD sớm (LADG: 457 và ODG: 455 trường hợp). Nghiên cứu này cùng hai thử nghiệm lâm sàng lớn ở Hàn Quốc (KLASS – 01)<sup>100</sup> và Trung Quốc (CLASS)<sup>101</sup> đều đi đến kết luận về sự không thua kém của phẫu thuật nội soi so với mổ mở trong điều trị UTDD sớm và tiến triển. Về kết quả



xa thì thử nghiệm KLASS01 cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ sống sau 5 năm của nhóm phẫu thuật nội soi và mổ mở với 94,2% và 93,3% tương ứng.

Tại Việt Nam, năm 2007, Trịnh Hồng Sơn<sup>102</sup> thông báo về kết quả bước đầu cắt dạ dày nội soi hỗ trợ và đi đến kết luận phẫu thuật nội soi đảm bảo các nguyên tắc về ung thư học. Báo cáo của Phạm Đức Huân<sup>103</sup>, Lê Mạnh Hà<sup>104</sup> cũng đưa đến kết quả tương đồng. Nghiên cứu của Đỗ Văn Tráng<sup>13</sup> trên 70 trường hợp phẫu thuật cắt dạ dày nội soi do ung thư ghi nhận tỷ lệ sống thêm sau mổ 2, 3 và 4 năm là 71,7%, 65,8% và 52,6%. Năm 2016, Hồ Chí Thanh<sup>105</sup> nghiên cứu trên 98 trường hợp phẫu thuật nội soi hỗ trợ điều trị UTDD 1/3 dưới ghi nhận thời gian sống thêm sau mổ trung bình là 44,8 tháng. Phạm Văn Nam<sup>106</sup> nghiên cứu 74 trường hợp cắt dạ dày, nạo hạch D2 và D2 mở rộng ghi nhận thời gian sống thêm trung bình sau mổ là 41,5 tháng.

**Phẫu thuật robot:** Ứng dụng robot là một hướng phát triển mới trong lĩnh vực phẫu thuật xâm lấn tối thiểu, trong đó có cắt dạ dày nội soi. Tầm quan trọng của việc nạo vét hạch mở rộng một cách tỉ mỉ có thể là một lợi thế của phương pháp này trong việc cải thiện kết quả ung thư học và chất lượng cuộc sống sau mổ với kết quả ban đầu khá tích cực<sup>107</sup>. Hiệu quả làm giảm tỷ lệ biến chứng hậu phẫu độ III sau cắt dạ dày do ung thư giai đoạn I hoặc II xuống còn 3,2% so với tỷ lệ 6,5% của phẫu thuật nội soi truyền thống cũng đã được báo cáo tại một trung tâm hàng đầu của Nhật Bản về phẫu thuật điều trị UTDD<sup>108</sup>. Một nghiên cứu khác trên hơn 17,000 trường hợp tại Hoa Kỳ từ năm 2010 tới 2015 cho thấy cắt dạ dày xâm lấn tối thiểu giúp cải thiện tỷ lệ sống sau 5 năm (51,9% so với 47,7%) nhưng không có khác biệt có ý nghĩa giữa phẫu thuật nội soi truyền thống và robot<sup>109</sup>. Tại Việt Nam, mặc dù đã ứng dụng robot trong điều trị ung thư dạ dày nhưng chưa có nghiên cứu theo dõi xa với cỡ mẫu lớn.

#### 1.4.2.9. *Phẫu thuật cắt dạ dày cùng tạng lân cận cả khối (en bloc)*

Đối với những trường hợp khối u xâm lấn các tạng lân cận thì phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi thành khối, mặc dù còn tranh cãi nhưng vẫn là khả

năng duy nhất điều trị triệt căn với UTDD tiên triển chưa di căn xa.

Theo một nghiên cứu tại Hàn Quốc năm 1999 trên 2603 trường hợp cắt dạ dày do ung thư, có 6% trường hợp cắt bỏ kèm theo các tạng lân cận do xâm lấn (cT4), đã loại trừ các trường hợp di căn xa. Trong đó, cắt bỏ thêm 1 tạng gặp ở 38,2%; 2 tạng gặp ở 51,0% và ba tạng gặp ở 10,8%. Tạng thường được cắt bỏ phối hợp là thân đuôi tụy và đại tràng ngang. Tỷ lệ sống sau 5 năm là 43% ở nhóm pT3 và 26,2% ở nhóm pT4. Không có sự khác biệt về tỷ lệ sống sau 5 năm giữa các nhóm cắt bỏ phối hợp 1, 2 hay 3 tạng, tuy nhiên sự khác biệt được ghi nhận giữa nhóm cắt triệt căn và không triệt căn (35,6% so với 4,2%,  $p < 0,001$ ). Tác giả kết luận rằng cắt bỏ cả khối bao gồm các tạng lân cận trong trường hợp xâm lấn mang lại lợi ích cho người bệnh UTDD<sup>110</sup>.

Một số tác giả khác tại Hoa Kỳ, Nhật Bản cho rằng đối với những trường hợp UTDD tiên triển, cắt thành khối nên được thực hiện để cải thiện kết quả xa, tuy vậy, kết quả giải phẫu bệnh phản ánh mức độ triệt căn của phẫu thuật và quyết định tiên lượng của người bệnh chứ không phải số lượng hay nhóm tạng được cắt bỏ phối hợp<sup>111, 112, 113</sup>. Tỷ lệ sống sau 5 năm ở UTDD tiên triển (giai đoạn III) được phẫu thuật triệt căn dao động vào khoảng 23 – 43%<sup>114, 115</sup>.

Như vậy, cắt dạ dày kèm theo tạng lân cận có thể được thực hiện với tỷ lệ tử vong dưới 2% và được coi là phương pháp điều trị triệt căn duy nhất đối với người bệnh UTDD tiên triển<sup>113</sup>.

#### **1.4.3. Đối với chất lượng cuộc sống**

Các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh UTDD bao gồm (1) môi trường, văn hóa, xã hội: sự hỗ trợ xã hội tích cực có hiệu quả có thể cải thiện tình trạng tâm lý người bệnh và giảm cảm xúc tiêu cực; (2) nhóm yếu tố về kinh tế liên quan tới chi phí thuốc, phẫu thuật, nằm viện và điều trị hỗ trợ cũng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống; (3) nhóm yếu tố về khía cạnh thể chất, đặc điểm lâm sàng cũng như tâm lý tình cảm và tình trạng

sức khỏe chung; (4) nhóm đáp ứng theo nhu cầu của người bệnh trong đó có nhu cầu thông tin<sup>116,117</sup>.

Hylke J. F. Brenkman<sup>118</sup> đã chỉ ra cắt bán phần dạ dày, điều trị tân bổ trợ, và phẫu thuật xâm lấn tối thiểu là các yếu tố ảnh hưởng tích cực tới chất lượng cuộc sống của người bệnh UTDD.

Spector<sup>119</sup> so sánh về chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày, nối Roux-en-Y và cắt toàn bộ dạ dày thực quản do ung thư biểu mô tuyến ở khúc nối dạ dày – thực quản và ghi nhận cắt toàn bộ dạ dày có chỉ số chất lượng cuộc sống cao hơn nhiều với với nhóm còn lại.

Kobayashi<sup>120</sup> so sánh chất lượng cuộc sống sau mổ cắt toàn bộ và cắt bán phần dạ dày mổ mở và nội soi và thấy rằng phẫu thuật nội soi cho kết quả gần tốt hơn so với mổ mở trong khi cắt toàn bộ dạ dày còn ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống tới 12 tháng sau phẫu thuật.

Yan-Mei Ma<sup>54</sup> thấy giai đoạn bệnh cũng liên quan đến chất lượng cuộc sống. Cụ thể, nhóm giai đoạn III có điểm số chất lượng cuộc sống là  $(46,23 \pm 15,19$  điểm) cao hơn so với nhóm giai đoạn IIIb  $(41,01 \pm 9,67$  điểm) và giai đoạn IV  $(28,75 \pm 10,47$  điểm). Tác giả chỉ ra rằng tái nhập viện, biến chứng sau điều trị và đau do bệnh cũng là những yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống của người bệnh UTDD.

Bùi Vinh Quang<sup>56</sup> nhận thấy rằng chỉ số chất lượng cuộc sống chung và chức năng thể chất kém hơn ở nhóm tuổi cao, chỉ số chức năng cảm xúc thấp hơn ở nữ. Chỉ số khó khăn tài chính có tương quan có ý nghĩa với tất cả các chỉ số chức năng. Tác giả cho rằng can thiệp ở giai đoạn sớm với chiến lược phù hợp để giảm thiểu gánh nặng tài chính và hỗ trợ tâm lý đóng vai trò quan trọng trong cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Trần Thị Ngọc<sup>121</sup> nghiên cứu về chất lượng cuộc sống của người bệnh sau phẫu thuật điều trị UTDD và thấy rằng các yếu tố môi trường, văn hóa và xã hội ảnh hưởng đến 77,2% người bệnh sau mổ. Yếu tố kinh tế và nhu cầu được tư vấn cũng có ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống.

## Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến dạ dày và được phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ ngày 01/01/2014 tới ngày 31/12/2018.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu

- Chẩn đoán mô bệnh học sau mổ là ung thư biểu mô tuyến của dạ dày
- Phẫu thuật đạt tiêu chuẩn triệt căn:
  - . Cắt đoạn hoặc cắt toàn bộ dạ dày.
  - . Bằng chứng về diện cắt trên, dưới không còn tế bào ung thư.
  - . Trong trường hợp có xâm lấn tạng lân cận như gan, mạc treo đại tràng ngang, phúc mạc mặt trước tụy... thì phẫu thuật được coi là triệt căn nếu có bằng chứng giải phẫu bệnh về việc lấy hết tổn thương.

. Nạo vét hạch hệ thống mức D2 hoặc D2 mở rộng theo tiêu chuẩn tại Hướng dẫn điều trị UTDD Nhật Bản năm 2018<sup>24</sup>.

- Có hoặc không điều trị bổ trợ và tân bổ trợ
- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án với các mô tả chi tiết về cách thức, kết quả phẫu thuật và tổn thương như mức độ xâm lấn, nhóm hạch nạo vét...
- Người bệnh duy trì liên lạc và kiểm tra định kỳ theo hẹn thông qua khám trực tiếp hoặc qua điện thoại với tần suất 3-6 tháng/lần cho đến khi kết thúc nghiên cứu hoặc khi người bệnh tử vong.

- Để đánh giá kết quả xa sau mổ, chúng tôi chỉ lựa chọn vào nghiên cứu các trường hợp có thời gian theo dõi tối thiểu là 6 tháng kể từ ngày mổ.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh có tiền sử cắt dạ dày.

- Hồ sơ bệnh án không đầy đủ thông tin, mô tả, đặc biệt là trong cách thức phẫu thuật về vị trí, mức độ tổn thương cũng như các thì phẫu thuật.
- Người bệnh mất thông tin theo dõi hoặc người nhà không hợp tác để cung cấp thông tin trong trường hợp người bệnh đã tử vong.
- Người bệnh có tiền sử mắc hoặc mắc mới bệnh lý ác tính khác ngoài UTDD trong quá trình theo dõi.
- Người bệnh tử vong do nguyên nhân khác ngoài bệnh lý UTDD.

### **2.1.3. Quy trình phẫu thuật triệt căn điều trị UTDD:**

Phẫu thuật được chỉ định và thực hiện bởi các phẫu thuật viên có chứng chỉ hành nghề, trình độ từ Thạc sỹ - Bác sỹ nội trú trở lên, được chấp thuận của Hội đồng thông qua mổ của khoa và Bệnh viện với quy trình thống nhất được mô tả như sau:

**Bước 1:** Mở bụng đường trắng giữa hoặc đặt 5 trocar tùy vị trí tổn thương, phẫu thuật cắt dạ dày toàn bộ hay bán phần và thói quen của phẫu thuật viên.

**Bước 2:** Thăm dò toàn bộ ổ bụng từ phúc mạc vòm hoành tới Douglas, gan, lách, tụy, thận, tá tràng, hồng hồi tới đại trực tràng để đảm bảo không bỏ sót tổn thương di căn xa.

**Bước 3:** Đánh giá tổn thương tại dạ dày về vị trí, kích thước và mức độ xâm lấn tạng lân cận (nếu có).

**Bước 4:** Phẫu tích giải phóng toàn bộ mạc nối lớn khỏi đại tràng ngang và mạc treo đại tràng ngang tương ứng. Thắt các nhánh vị ngắn để bộc lộ tới bờ trái thực quản với trường hợp cắt toàn bộ dạ dày.

**Bước 5:** Bộc lộ và thắt tận gốc tĩnh mạch và động mạch vị mạc nối phải, bó mạch vị mạc nối trái. Nạo vét hạch nhóm 2 – 4 – 6 và nhóm 14 – 15 (nếu cần).

**Bước 6:** Mở mạc nối nhỏ. Bộc lộ và thắt tận gốc bó mạch vị phải. Nạo vét hạch nhóm 5 – 8 – 12 – 7 – 9 – 11 – 1 – 3 và nhóm 10 – 13 – 16 (nếu cần).

**Bước 7:** Phẫu tích bộc lộ và thắt tận gốc tĩnh mạch và động mạch vị trái. Có thể cân nhắc bảo tồn nhánh động mạch gan trái tới từ vị trái với các trường hợp giai đoạn sớm và kỳ vọng sống dài.

**Bước 8:** Cắt dạ dày toàn bộ hoặc bán phần tùy chỉ định. Trong trường hợp có xâm lấn tạng lân cận thì cắt bỏ thành khối (en bloc).

**Bước 9:** Lập lại lưu thông tiêu hóa. Cầm máu, đặt dẫn lưu và đóng bụng theo các lớp giải phẫu.

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu hồi cứu mô tả, theo dõi dọc theo mẫu bệnh án thông nhất, không có nhóm đối chứng

### **2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu**

Mẫu nghiên cứu được lấy theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện với tất cả các trường hợp đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu như đã mô tả ở trên.

### **2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu**

#### **2.2.3.1. Về kết quả xa sau phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư dạ dày**

- Kết quả xa sau phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư dạ dày được xác định bằng thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh sau mổ và điểm đánh giá chất lượng cuộc sống tại lần khám lại cuối cùng trước khi tử vong, tái phát hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu.

- Thời gian theo dõi được tính theo tháng, từ thời điểm phẫu thuật tới ngày tử vong hoặc kết thúc nghiên cứu. Các mốc theo dõi xa được xác định ở thời điểm mỗi 3 - 6 tháng sau mổ từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu hoặc khi có biến chứng hoặc phát hiện bệnh tiến triển, tái phát, di căn xa... Tại thời điểm khám lại, người bệnh được thăm khám lâm sàng và cận lâm sàng với xét nghiệm công thức máu, chất chỉ điểm khối u (CEA, CA 19-9 và/hoặc CA 72-

4), siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính 16 hoặc 64 dãy tùy vào điều kiện thực tế tại cơ sở khám bệnh mặc dù chụp cắt lớp vi tính 64 dãy được khuyến cáo và ưu tiên.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ được tính theo tháng, xác định từ thời điểm phẫu thuật tới thời điểm tử vong hoặc kết thúc nghiên cứu (31/12/2020).

Tình trạng sống/chết của người bệnh được xác định bằng hình thức khám trực tiếp, phỏng vấn qua điện thoại hoặc thư.

Kết quả đánh giá tại lần khám lại cuối cùng trong vòng 3 tháng trước khi kết thúc nghiên cứu được quy về thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Trong trường hợp người bệnh đã tử vong thì tiến hành phỏng vấn người nhà về nguyên nhân tử vong, đồng thời khai thác thông tin vào lần khám cuối cùng tại viện.

Trong trường hợp người bệnh còn sống thì mời tới khám trực tiếp, đồng thời khai thác thông tin của các lần khám bệnh trước đây được người bệnh lưu trữ hoặc trên hệ thống thông tin bệnh viện.

- Tình trạng tái phát, di căn được xác định dựa vào các bằng chứng: lời khai của người bệnh / người nhà kèm theo các văn bản như giấy khám bệnh, kết quả chụp cắt lớp vi tính, nội soi dạ dày kiểm tra, kết quả xét nghiệm các chất chỉ điểm khối u (CEA, CA 19-9, CA 72-4) tại các cơ sở y tế hoặc theo kết quả tra cứu kết quả lưu trữ trên hệ thống thông tin Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Tổn thương tái phát được khảo sát dựa trên các vị trí tái phát thường gặp và được xác định bằng cách phối hợp thăm khám lâm sàng và các phương tiện xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh.

. Tại chỗ: Tổn thương u sùi hoặc loét thâm nhiễm vùng miệng nổi hoặc mòm dạ dày còn lại trên hình ảnh nội soi dạ dày, có thể kèm hoặc không kèm theo triệu chứng lâm sàng: đau, nôn... cũng như các xét nghiệm chỉ điểm khối

u như CEA, CA 72-4.

. Hạch thượng đòn: kích thước trên 1cm, mật độ chắc, có hoặc không kèm theo kết quả sinh thiết hoặc chọc hút tế bào học.

. Gan: sờ thấy khối đặc vùng thượng vị, tính chất giảm âm trên siêu âm, ngấm thuốc kém trên phim CLVT.

. Phức mạc: nhiều dịch ổ bụng phát hiện qua thăm khám lâm sàng hoặc siêu âm, CLVT mà không có nguyên nhân nghi ngờ khác như xơ gan..., có thể có hoặc không kèm theo kết quả làm cellbloc dịch ổ bụng.

. Phổi: tổn thương dạng nốt tròn, lan tỏa kiểu thả bóng hoặc đám thâm nhiễm trên phim chụp Xquang ngực hoặc CLVT

. Xương: tổn thương khuyết kèm hủy xương trên Xquang, CLVT, tương ứng với vị trí đau trên lâm sàng

. Não – Tủy: triệu chứng lâm sàng của hệ thần kinh trung ương như liệt tương ứng ở vùng chi phối và tổn thương dạng khối, nốt, ngấm thuốc kém trên phim CLVT hoặc Cộng hưởng từ

Vị trí tái phát, di căn được ghi nhận dựa vào các bằng chứng được thu thập khi khám lại trực tiếp hoặc được người nhà người bệnh cung cấp qua ảnh chụp hoặc bản sao.

- Thời gian sống thêm không bệnh sau mổ được tính bằng tháng, xác định từ thời điểm phẫu thuật cho tới thời điểm chẩn đoán tổn thương tái phát, di căn, tử vong hoặc khi kết thúc nghiên cứu (31/12/2020).

Thời gian sống thêm sau tái phát được tính từ thời điểm tái phát tới thời điểm tử vong hoặc kết thúc nghiên cứu.

- Xác suất sống thêm sau mổ 5 năm được xác định và so sánh giữa các nhóm dựa trên đặc điểm phẫu thuật hay giải phẫu bệnh. Cụ thể là:

. Phẫu thuật cắt toàn bộ / cắt đoạn dạ dày

. Nạo vét hạch D2 tiêu chuẩn / D2 mở rộng



- . Cắt dạ dày đơn thuần / Cắt dạ dày kèm một hoặc nhiều tạng lân cận
- . Mức độ biệt hóa cao – vừa / biệt hóa kém
- . Có xâm lấn mạch – bạch huyết – thần kinh / không
- . Mức độ xâm lấn thành tới lớp cơ (pTis - 1 - 2) / ra ngoài lớp cơ (pT3 - 4)
- . Tình trạng di căn hạch: có / không
- . Giai đoạn bệnh theo TNM: 0 / I / II / III
- Chất lượng cuộc sống sau mổ được xác định vào lần khám lại cuối cùng trước khi người bệnh tử vong hoặc khi kết thúc nghiên cứu theo các thang điểm đánh giá toàn trạng của Nhóm hợp tác nghiên cứu Ung thư miền Đông Hoa Kỳ (ECOG)<sup>51</sup> và Bộ câu hỏi EORTC QLQ C30 – STO22 do Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu (EORTC)<sup>52</sup> xây dựng và phát triển. Phần QLQ C30 đã được Việt hóa và sử dụng rộng rãi trong khi phần STO 22 được nhóm nghiên cứu chuyển ngữ và thông qua Hội đồng Đạo đức – Trường Đại học Y Hà Nội như một phần trong Đề cương nghiên cứu.

. Thang điểm ECOG được xác định thành 6 mức độ:

- 0 – Không hạn chế hoạt động
- 1 – Hạn chế hoạt động gắng sức, đi lại và thực hiện các hoạt động hàng ngày
- 2 – Có thể đi lại và tự chăm sóc bản thân, không thể lao động. Ngồi dậy và đi lại trên 50% thời gian trong ngày
- 3 – Hạn chế tự chăm sóc bản thân, nằm trên 50% thời gian trong ngày
- 4 – Hoàn toàn bất lực, không thể tự chăm sóc bản thân, nằm liệt giường
- 5 – Tử vong.

. Bộ câu hỏi EORTC QLQ C30 – STO22 gồm 52 câu hỏi:

- 1 Bạn có thấy khó khăn khi thực hiện những công việc gắng sức  
Ví dụ như xách một túi nặng hay một vali?
- 2 Bạn có thấy khó khăn khi đi bộ một khoảng dài?
- 3 Bạn có thấy khó khăn khi đi bộ một khoảng ngắn bên ngoài nhà mình?

- 4 Bạn có cần nằm nghỉ trên giường hay ghế suốt ngày?
- 5 Bạn có cần giúp đỡ khi ăn, mặc, tắm rửa hay vệ sinh?
- 6 Bạn đã có bị hạn chế thực hiện trong việc làm của bạn hoặc trong các công việc hàng ngày khác?
- 7 Bạn đã có bị hạn chế trong theo đuổi các sở thích của bạn hay trong các hoạt động giải trí khác?
- 8 Bạn đã có bị thờnh không?
- 9 Bạn đã bị đau gì không?
- 10 Bạn đã cần phải nghỉ ngơi không?
- 11 Bạn có bị mất ngủ?
- 12 Bạn có cảm thấy yếu sức?
- 13 Bạn có bị ăn mất ngon?
- 14 Bạn có cảm giác buồn nôn?
- 15 Bạn có bị nôn?
- 16 Bạn có bị táo bón?
- 17 Bạn có bị tiêu chảy?
- 18 Bạn đã có bị mệt không?
- 19 Con đau có cản trở sinh hoạt hàng ngày của bạn?
- 20 Bạn đã có bị khó khăn khi tập trung vào công việc như khi đọc báo hay xem truyền hình?
- 21 Bạn đã có cảm thấy căng thẳng?
- 22 Bạn đã có lo lắng?
- 23 Bạn đã có cảm thấy dễ bực tức?
- 24 Bạn đã có cảm thấy buồn chán?
- 25 Bạn đã gặp khó khăn khi phải nhớ lại một sự việc?
- 26 Tình trạng thể lực của bạn hoặc việc điều trị bệnh gây cản trở cuộc sống gia đình của bạn?
- 27 Tình trạng thể lực của bạn hoặc việc điều trị bệnh gây cản trở cho các hoạt động xã hội của bạn?

- 28 Tình trạng thể lực của bạn hoặc việc điều trị bệnh tạo ra khó khăn tài chính của bạn?
- 29 Bạn tự đánh giá như thế nào về sức khỏe tổng quát của bạn tuần qua?
- 30 Bạn tự đánh giá như thế nào về chất lượng cuộc sống tổng quát của bạn trong tuần qua?
- 31 Bạn có gặp khó khăn khi ăn đồ ăn cứng không?
- 32 Bạn có gặp khó khăn khi ăn đồ ăn lỏng không?
- 33 Bạn có gặp khó khăn khi uống không?
- 34 Bạn có thấy khó chịu khi ăn không?
- 35 Bạn có đau thượng vị không?
- 36 Bạn có khó chịu vùng thượng vị không?
- 37 Bạn có thấy trướng bụng không?
- 38 Bạn có thấy trào ngược dịch mật hoặc acid không?
- 39 Bạn có cảm giác nóng rát sau xương ức không?
- 40 Bạn có bị ợ hơi, chua không?
- 41 Bạn có bị no nhanh chóng ngay sau khi ăn không?
- 42 Bạn ăn có ngon miệng không?
- 43 Bạn ăn có lâu không? (trung bình 30'/bữa)
- 44 Bạn có bị khô miệng không?
- 45 Bạn có bị thay đổi khẩu vị không?
- 46 Bạn có gặp vấn đề khi ăn cùng người khác không?
- 47 Bạn có phải suy nghĩ nhiều về bệnh của mình không?
- 48 Bạn có lo lắng về cân nặng của mình không?
- 49 Bạn có thấy cơ thể mình yếu, kém hấp dẫn không?
- 50 Bạn có lo lắng về sức khỏe trong tương lai không?
- 51 Bạn có bị rụng tóc không?
- 52 Nếu có, bạn có lo lắng về vấn đề này không?

Kết quả đánh giá được ghi nhận trực tiếp trên bệnh án nghiên cứu và được cập nhật qua các lần khám lại dựa trên kết quả phỏng vấn theo các câu

hỏi mẫu lần lượt theo thứ tự từ 1 tới 52 khi khám trực tiếp hoặc qua điện thoại.

### **2.2.3.2. Về các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị**

- Tuổi: được xác định ở thời điểm phẫu thuật và chia thành các nhóm:
  - . Dưới 40,
  - . Từ 40 tới 49
  - . Từ 50 tới 59
  - . Từ 60 tới 69
  - . Từ 70 tới 79
  - . Từ 80 tuổi trở lên.
- Giới tính: nam/nữ
- Triệu chứng lâm sàng ở thời điểm chẩn đoán: được chia thành các nhóm:
  - . Không triệu chứng – vô tình phát hiện bệnh
  - . Đau bụng thượng vị
  - . Ăn kém
  - . Gày sút cân
  - . Hẹp môn vị
  - . Xuất huyết tiêu hóa.
- Mức độ thiếu máu trước mổ được xác định dựa vào kết quả xét nghiệm định lượng Hemoglobin trong máu ngoại vi ở thời điểm chẩn đoán:
  - . Không thiếu máu (12-16 g/dl với nữ và 14-18 g/dl với nam)
  - . Thiếu máu nhẹ (từ 10 g/dl tới giá trị bình thường)
  - . Thiếu máu vừa (từ 8 tới dưới 10 g/dl)
  - . Thiếu máu nặng (dưới 8 g/dl).
- Chỉ số khối cơ thể trước mổ được xác định dựa vào cân nặng (tính bằng kg) và chiều cao (tính bằng m) của người bệnh ở thời điểm phẫu thuật:

$$\text{BMI} = \text{Cân nặng} / (\text{Chiều cao} * \text{Chiều cao})$$

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng của người bệnh căn cứ vào chỉ số BMI và chia thành các nhóm theo phân loại của TCYTTG dành cho người châu Á<sup>122</sup>:

- . Thiếu cân (dưới 18,5)
- . Bình thường (18,5 tới 22,9)
- . Thừa cân (trên 23 tới 24,9)
- . Béo phì độ I (25 – 29,9)
- . Béo phì độ II (từ 30 trở lên)

- Xét nghiệm nồng độ các chất chỉ điểm u trước khi phẫu thuật gồm CEA (giá trị bình thường tham chiếu từ 0 tới 5 ng/l) và CA 19-9 (giá trị bình thường tham chiếu từ 0 tới 37 U/ml) và chia thành các nhóm:

- . CEA bình thường / tăng (> 5ng/l)
- . CA 19-9 bình thường / tăng (> 37 U/mL)

- Kết quả chụp phim Cắt lớp vi tính trước mổ được ghi nhận dựa vào kết quả đính kèm trên hồ sơ bệnh án và đối chiếu với hình ảnh trên phim âm bản hoặc kết quả lưu trữ trên hệ thống thông tin bệnh viện với bác sỹ chẩn đoán hình ảnh có kinh nghiệm.

Tổn thương tại dạ dày được mô tả dưới dạng dày thành khu trú của dạ dày với hình ảnh niêm mạc mất liên tục hoặc thâm nhiễm các lớp thành dạ dày, có thể hoặc không kèm theo hình ảnh loét (hình ảnh khuyết trong khối khi bơm thuốc cản quang) hoặc mất các nếp gấp thông thường của dạ dày. Chúng tôi chia thành 2 nhóm:

- . Có phát hiện tổn thương dạ dày / Không

Tổn thương hạch trong ổ bụng được mô tả dưới dạng khối tỷ trọng tổ chức, dọc theo các mạch máu lớn của dạ dày, ngấm thuốc mạnh, mất cấu trúc hạch thông thường (hình tròn hơn thay vì hình dẹt tương ứng tỷ số trục ngắn /

dài > 0,7), đường kính trên 10mm, có vùng hoại tử hoặc vôi hóa và thâm nhiễm ra tổ chức mỡ xung quanh. Chúng tôi chia thành 2 nhóm:

. Có phát hiện tổn thương hạch trong ổ bụng / không

- Phương pháp mổ được ghi nhận theo mô tả chi tiết về kỹ thuật và diễn biến trong mô tại hồ sơ bệnh án và được chia thành các nhóm:

. Phẫu thuật nội soi (bao gồm cả trường hợp chuyển mổ) hay mổ mở

. Phẫu thuật cắt đoạn hay cắt toàn bộ dạ dày

. Phẫu thuật cắt dạ dày đơn thuần hay cắt kèm các tạng lân cận (gan trái, đại tràng, lách, thân đuôi tụy...)

- Phương pháp tái lập lưu thông tiêu hóa

. Miệng nối Péan (thu nhỏ mỏm dạ dày và nối trực tiếp với mỏm tá tràng)

. Miệng nối Finsterer (thu nhỏ mỏm dạ dày, nối với quai đầu hồng tràng)

. Miệng nối Roux-en-Y (nối mỏm dạ dày và hồng tràng trên quai chữ Y)

- Phương pháp làm miệng nối:

. Bằng máy cắt nối tự động

. Nối tay một lớp

. Nối tay hai lớp

- Mức độ nạo vét hạch: được xác định căn cứ vào Hướng dẫn điều trị của Nhật Bản năm 2018<sup>24</sup> và dựa trên mô tả chi tiết kỹ thuật về các nhóm hạch nạo vét trong cách thức mổ đồng thời tham khảo kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh tức thì và thường quy sau mổ, đặc biệt là các xét nghiệm riêng cho từng nhóm hạch như nhóm 8, 13 hay 16. Nhóm hạch được đánh số căn cứ theo phân loại của Hiệp hội Ung thư dạ dày Nhật Bản năm 2011<sup>21</sup>.

Chúng tôi chia thành hai nhóm:

. Nạo vét hạch D2 tiêu chuẩn được xác định là nạo vét hạch nhóm 1-7, 8a, 9, 11p, 11d, 12a đối với cắt toàn bộ dạ dày và nhóm 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7, 8a, 9, 11p, 12a đối với cắt bán phần dạ dày đoạn xa.

. Nạo vét hạch D2 mở rộng được xác định khi nạo vét thêm ngoài các nhóm nêu trên như nhóm 10, 14, 13 hay 16.

- Vị trí tổn thương được xác định dựa vào mô tả tại cách thức mổ có đối chiếu với vị trí xác định được trên kết quả chụp cắt lớp vi tính và nội soi dạ dày trước mổ để chia thành các nhóm:

- . Cục trên (tâm vị, phình vị)
- . Cục dưới (hang vị, môn vị)
- . Phần giữa hoặc tổn thương chồng lẫn trên nhiều phần của dạ dày.

- Kích thước u được xác định bằng đường kính lớn nhất mô tả trên cách thức phẫu thuật và kết quả giải phẫu bệnh, tính bằng cm và chia thành hai nhóm:

- . Từ 3 cm trở xuống
- . Trên 3 cm.

- Khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt được xác định từ bờ ngoài của khối u tới diện cắt gần nhất (diện cắt trên hoặc dưới) dựa trên mô tả tại kết quả giải phẫu bệnh, có đối chiếu với mô tả trong cách thức phẫu thuật, tính bằng cm và chia thành 2 nhóm:

- . Từ 1 cm trở xuống
- . Trên 1 cm.

- Mức độ biệt hóa được xác định dựa trên mô tả tại kết quả giải phẫu bệnh và chia thành hai nhóm:

- . Biệt hóa cao – vừa
- . Biệt hóa kém

Theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới, ung thư biểu mô tế bào nhẵn của dạ dày được xác định khi thành phần tế bào nhẵn chiếm hơn 50%. Do hạn chế của nghiên cứu hồi cứu và thời gian nghiên cứu kéo dài nên chúng tôi

không thể tách được riêng nhóm này mà phải xếp chung vào nhóm ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa.

- Tính chất xâm lấn mạch máu, bạch huyết, thần kinh được xác định dựa trên mô tả trên nhận xét vi thể trong kết quả giải phẫu bệnh sau mổ và được chia thành 2 nhóm: có và không có xâm lấn.

- Mức độ xâm lấn thành (T) được xác định dựa trên các lớp của thành dạ dày như sau:

. Tis: Khối u tại chỗ: u trong lớp biểu mô, chưa xâm lấn qua lớp màng đáy; loạn sản độ cao

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

. T1a: Khối u xâm lấn lớp màng đáy hoặc lớp cơ niêm

. T1b: Khối u xâm lấn lớp dưới niêm mạc

. T2: Khối u xâm lấn lớp cơ

. T3: Khối u xâm lấn tới tổ chức dưới thanh mạc nhưng chưa vượt qua

. T4: Khối u xâm lấn thanh mạc hoặc tạng lân cận

. T4a: Khối u xâm lấn thanh mạc

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

Chúng tôi so sánh hai nhóm: xâm lấn tới lớp cơ (Tis-1-2) và ngoài lớp cơ (T3-4).

- Tình trạng di căn hạch (N) được xác định dựa vào số hạch di căn:

. N0: Không có di căn hạch

. N1: Di căn từ 1 – 2 hạch

. N2: Di căn từ 3 – 6 hạch

. N3: Di căn từ 7 hạch trở lên

. N3a: Di căn từ 7 – 15 hạch

. N3b: Di căn từ 16 hạch trở lên

và so sánh giữa hai nhóm: có và không di căn hạch.



Tỷ số hạch di căn được xác định bằng số hạch có tế bào ung thư chia cho tổng số hạch nạo vét được và tính theo tỷ lệ phần trăm (%). Sau khi thử nghiệm các mức ngưỡng của chỉ số dựa vào sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm, chúng tôi lựa chọn mức ngưỡng 40% và so sánh hai nhóm dưới 40% và từ 40% trở lên.

- Giai đoạn bệnh theo phân loại AJCC TNM phiên bản 7 (2010):

- . Giai đoạn 0: Tis N0 M0
- . Giai đoạn I gồm:
  - IA: T1 N0 M0
  - IB: T1 N1 M0;  
T2 N0 M0
- . Giai đoạn II gồm:
  - IIA: T1 N2 M0;  
T2 N1 M0;  
T3 N0 M0
  - IIB: T1 N3 M0;  
T2 N2 M0;  
T3 N1 M0;  
T4a N0 M0
- . Giai đoạn III gồm:
  - IIIA: T3 N2 M0;  
T4a N1 M0;  
T2 N3 M0
  - IIIB: T4b N0 M0;  
T4b N1 M0;  
T4b N2 M0;  
T3 N3 M0
  - IIIC: T4b N2 M0;  
T4b N3 M0;  
T4a N3 M0

#### **2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu**

Nghiên cứu viên chính xây dựng danh sách sơ bộ người bệnh UTDD được phẫu thuật tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức được tổng hợp từ sổ theo dõi mổ của các khoa lâm sàng chuyên ngành phẫu thuật tiêu hóa của Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức với mã C16 và đối chiếu với danh sách ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

Nhóm nghiên cứu tiến hành đối chiếu, lựa chọn vào nghiên cứu các trường hợp đạt tiêu chuẩn và lấy số liệu theo mẫu bệnh án thống nhất từ hồ sơ được cung cấp tại Kho Hồ sơ.

Căn cứ vào thông tin liên lạc ghi nhận trên hồ sơ bệnh án, nhóm nghiên cứu, sau khi được đào tạo về kỹ năng giao tiếp và các nội dung thông tin cần thu thập, tiến hành gọi điện thoại, gửi thư... để xác định tình trạng sống/chết và quá trình điều trị sau mổ, theo dõi thực tế của người bệnh và mời tới Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức để nghiên cứu viên chính trực tiếp khám lại.

Mỗi trường hợp được khám lại định kỳ 3 – 6 tháng tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức hoặc tại các bệnh viện khác như Bệnh viện K, Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện tỉnh... nhưng có giữ liên lạc với nhóm nghiên cứu viên để lấy thông tin cho nghiên cứu.

Toàn bộ người bệnh trong nghiên cứu được theo dõi cho đến thời điểm tử vong hoặc tới thời điểm kết thúc nghiên cứu được xác định là 31/12/2020. Lần khám lại cuối cùng trong vòng 3 tháng quanh thời điểm kết thúc nghiên cứu được quy về thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Quá trình này bị ngắt quãng và gặp nhiều khó khăn do tình hình Covid-19 diễn biến phức tạp, ảnh hưởng tới khả năng đi lại của người bệnh và người nhà. Vì vậy, trong một số giai đoạn nhất định, chúng tôi chỉ có thể tiến hành lấy thông tin qua điện thoại và các phương tiện liên lạc hình ảnh.

## 2.3. Phương pháp xử lý số liệu

### 2.3.1. Nguyên tắc chung

Số liệu thu thập được nhập, làm sạch, xử lý trên phần mềm SPSS 20.0 với các thuật toán thống kê và thể hiện kết quả dưới dạng tỷ lệ đối với các biến định tính và tần suất, trung bình, độ lệch chuẩn... đối với các biến định lượng và được so sánh tỷ lệ bằng kiểm định  $\chi^2$  với khoảng tin cậy 95%.

Đối với trường hợp cỡ mẫu nhỏ hoặc tần suất kỳ vọng trong bất kỳ ô nào của bảng nhỏ hơn 5 thì sử dụng phương pháp kiểm định của Fisher để xác định ý nghĩa của sự khác biệt.

### 2.3.2. Đối với thời gian sống thêm sau mổ

Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh sau mổ được ước tính bằng phương pháp ước lượng xác suất sống sót tích lũy tại các mốc thời gian dựa trên sự kiện của Kaplan-Meier và sử dụng kiểm định phi tham số Log-rank để so sánh mối tương quan giữa các hàm xác suất tích lũy của các nhóm yếu tố ảnh hưởng đơn lẻ.

Trong mô hình này, các đối tượng còn sống (đối tượng bỏ cuộc đã bị loại ra khỏi nghiên cứu) được gọi là censored (sự kiện chưa xảy ra) còn các đối tượng tử vong hay tái phát được gọi là event (sự kiện đã kết thúc).

Khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0.05$ .

Kết quả được trình bày dưới hai dạng:

(1) Thời gian sống thêm toàn bộ hoặc sống thêm không bệnh ước tính tính theo tháng với khoảng tin cậy 95% tức là có 95% khả năng thời gian sống thêm sẽ nằm trong khoảng này.

(2) Xác suất sống thêm toàn bộ hoặc sống thêm không bệnh sau mổ ở thời điểm nhất định (1, 2, 3, 4 hay 5 năm).

Do giai đoạn bệnh theo phân loại TNM là yếu tố tiên lượng rõ ràng và được công nhận rộng rãi đối với tiên lượng xa về thời gian sống thêm sau mổ

nên khi phân tích các yếu tố ảnh hưởng, chúng tôi sử dụng mô hình hồi quy của Cox sử dụng giai đoạn bệnh là biến phân loại nhằm đánh giá xem với cùng giai đoạn, mối tương quan giữa nhóm có và không có yếu tố ảnh hưởng vẫn giữ hay thay đổi ý nghĩa thống kê so với kết quả so sánh đơn thuần.

Đối với phân tích đa biến để đánh giá tác động của các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ, chúng tôi sử dụng phương pháp hồi quy của Cox với các bước Stepwise, Forward, Backward để sàng lọc và lựa chọn ra các yếu tố ảnh hưởng ( $p < 0.05$ ) đưa vào phương trình hồi quy.

Quá trình sàng lọc được thực hiện theo các bước như sau:

**Bước 1:** Tìm mối tương quan giữa từng biến số được cho là có ảnh hưởng để kiểm tra mức độ phù hợp giữa biến độc lập và biến phụ thuộc. Các biến số có giá trị  $p < 0,05$  thì đưa vào danh sách các biến tiềm năng có thể đưa vào phương trình.

**Bước 2:** Xếp các biến tiềm năng theo thứ tự  $p$  tăng dần để đưa lần lượt vào phương trình.

**Bước 3:** Lần lượt đưa từng biến tiềm năng vào phương trình theo thứ tự đã sắp xếp. Biến nào mà sự có mặt của nó làm phương trình có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) thì giữ và ngược lại.

Bước này tiếp tục được thực hiện cho đến khi sự có mặt của biến mới làm cho phương trình mất đi ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Đây là bước Forward.

**Bước 4:** Lần lượt bỏ từng biến đã chọn khỏi phương trình và xem xét ý nghĩa thống kê thể hiện bằng giá trị  $p$  của phương trình sau so với phương trình trước. Nếu biến nào mà sự vắng mặt của nó không làm thay đổi ý nghĩa thống kê của phương trình thì loại bỏ. Đây là bước Backward.

Phương trình hồi quy tổng quát được trình bày dưới dạng:

$$h(t) = h_0(t) * \exp(B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_nX_n)$$

Trong đó:

- $h(t)$  là hàm rủi ro với biến số khác nhau ( $X_1, X_2, \dots$ ) của tỷ lệ tử vong theo thời gian.
- $h_0(t)$  là rủi ro cơ sở tại thời điểm  $t$ .
- Hệ số hồi quy ( $B_n$ ) có vai trò định lượng mức tăng thêm hay giảm đi trong giá trị của biến mục tiêu khi các biến dự báo ( $X_n$ ) thay đổi.
- Tỷ số rủi ro (hazard ratio)  $HR_n = \exp(B_n)$ 
  - .  $HR = 1$ : không có sự khác biệt giữa Tỷ số rủi ro giữa 2 nhóm so sánh, biến đầu vào đang xem xét không có tác động lên nguy cơ xảy ra sự kiện (tử vong/tái phát).
  - .  $HR > 1$ : có sự khác biệt giữa Tỷ số rủi ro giữa 2 nhóm so sánh, giá trị biến đầu vào đang xét tăng lên 1 đơn vị sẽ khiến nguy cơ xảy ra sự kiện (tử vong/tái phát) tăng thêm:  $(\exp(B_n) - 1) * 100$  (%).
  - .  $HR < 1$ : có sự khác biệt giữa Tỷ số rủi ro giữa 2 nhóm so sánh, giá trị biến đầu vào đang xét tăng lên, sẽ khiến nguy cơ xảy ra sự kiện (tử vong/tái phát) giảm xuống:  $(\exp(B_n) - 1) * 100$  (%).

### 2.3.3. Đối với chất lượng cuộc sống

Điểm chất lượng cuộc sống tính theo kết quả ghi nhận được từ bộ câu hỏi EORTC-QLQ C30 và STO22 như sau:

- . **Bước 1:** Tính tổng điểm thô (Raw score - RS) theo từng nhóm:

$$RS = \frac{(I_1 + I_2 + \dots + I_n)}{n}$$

Trong đó:

$I_1$  tới  $I_n$  là các điểm thành phần của mỗi câu hỏi tương ứng

$n$  là tổng số câu hỏi trong nhóm

. **Bước 2:** Chuyển đổi điểm sang thang điểm 100 theo công thức:

Với các điểm chức năng:

$$S = \left(1 - \frac{(RS - 1)}{\text{bậc}}\right) * 100$$

Với các điểm triệu chứng:

$$S = \left(\frac{(RS - 1)}{\text{bậc}}\right) * 100$$

Với điểm chất lượng cuộc sống chung:

$$S = \left(\frac{(RS - 1)}{\text{bậc}}\right) * 100$$

Các yếu tố ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống sau mổ được xác định bằng cách so sánh trung bình giữa hai nhóm có và không có yếu tố ảnh hưởng về đối với từng chỉ số đánh giá chất lượng cuộc sống. Mọi tương quan có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

#### 2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận tại Văn bản số 39/HĐĐĐĐHYHN ngày 06 tháng 01 năm 2017.

Việc lấy số liệu trong hồ sơ bệnh án đã được phòng Kế hoạch Tổng hợp, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức chấp thuận.

Việc khai thác thông tin về quá trình điều trị, tình trạng sức khỏe và bệnh tật được sự đồng thuận của người bệnh và người nhà trên tinh thần tự nguyện, không ép buộc.

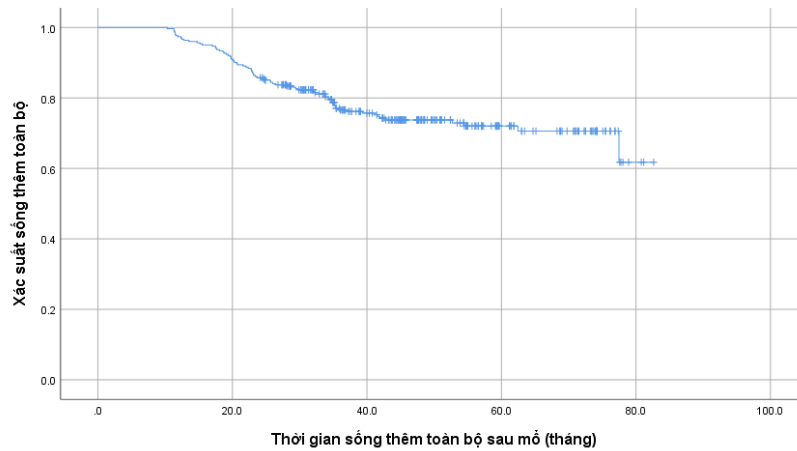
Thông tin của người bệnh được mã hóa, bảo mật và chỉ được sử dụng với mục đích nghiên cứu.

## Chương 3: KẾT QUẢ

### 3.1. Kết quả xa sau phẫu thuật triệt căn điều trị UTDD

#### 3.1.1. Thời gian sống thêm sau mổ

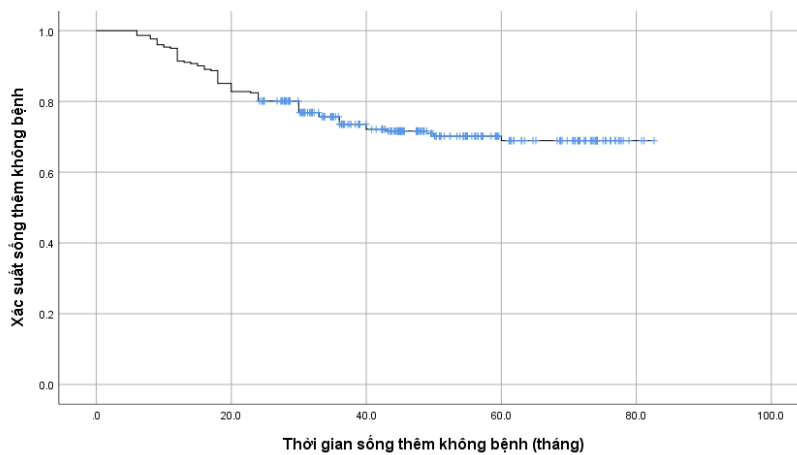
Thời gian theo dõi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $43,3 \pm 17,91$  tháng, ngắn nhất là 10,3 tháng, dài nhất là 82,6 tháng. Trong thời gian theo dõi, có 77/302 (25,5%) trường hợp tử vong và 84/302 (27,2%) trường hợp tái phát.



**Biểu đồ 3.1: Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ**

#### Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ ước tính là 66,3 (tháng), CI95% [63,1 – 69,4].



**Biểu đồ 3.2: Thời gian sống thêm không bệnh sau mổ**

#### Nhận xét:

Thời gian sống thêm không bệnh ước tính là 64,3 (tháng), CI95% [61,0-67,7].



**Bảng 3.1: Xác suất sống thêm sau mổ (n=302)**

<b>Thời gian sống thêm sau mổ</b>	<b>Xác suất sống thêm toàn bộ</b>	<b>Xác suất sống thêm không bệnh</b>
<b>1 năm</b>	97,4%	95,0%
<b>2 năm</b>	85,8%	82,5%
<b>3 năm</b>	77,0%	75,7%
<b>4 năm</b>	73,7%	71,6%
<b>5 năm</b>	72,0%	70,2%

**Nhận xét:**

- Xác suất sống thêm toàn bộ sau mổ 1, 2, 3, 4 và 5 năm là 97,4%, 85,8%, 77%, 73,7% và 72%, tương ứng.
- Xác suất sống thêm không bệnh sau mổ 1, 2, 3, 4 và 5 năm là 95%, 82,5%, 75,7%, 71,6% và 70,2%, tương ứng.

**Bảng 3.2: Xác suất sống thêm sau 5 năm ở các nhóm phẫu thuật (n=302)**

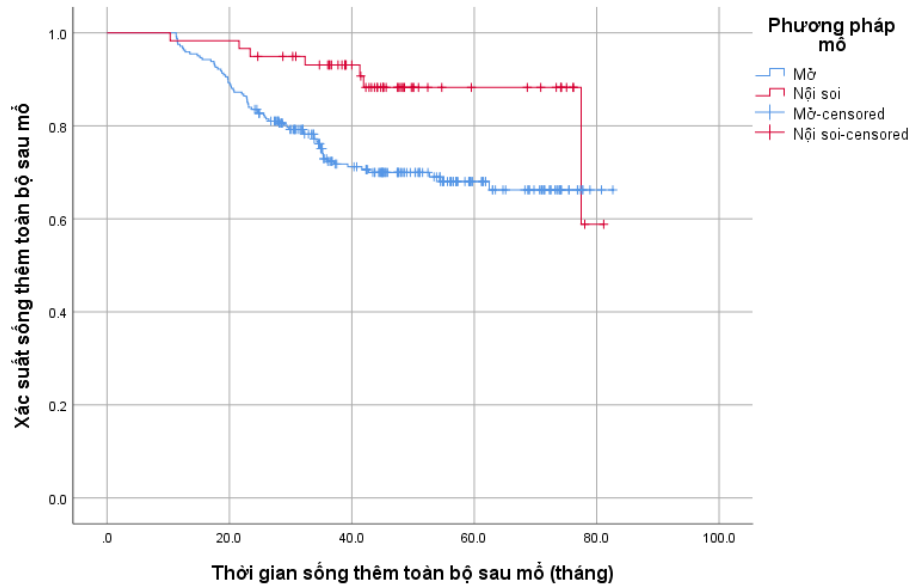
<b>Nhóm phẫu thuật</b>	<b>OS (tháng)</b>	<b>p</b>	<b>DFS (tháng)</b>	<b>p</b>
<b>Cắt toàn bộ dạ dày (n=43)</b>	56,2%	<b>&lt;0,001</b>	50,1%	<b>0,002</b>
<b>Cắt đoạn dạ dày (n=259)</b>	74,7%		73,2%	
<b>Nạo vét hạch D2 (n=136)</b>	72%	0,836	70,4%	0,699
<b>Nạo vét hạch D2+ (n=166)</b>	71,2%		70,2%	
<b>Cắt tạng lân cận (n=13)</b>	36,9%	<b>&lt;0,001</b>	25,6%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Không cắt tạng lân cận (n=289)</b>	73,6%		72,4%	

**Nhận xét:**

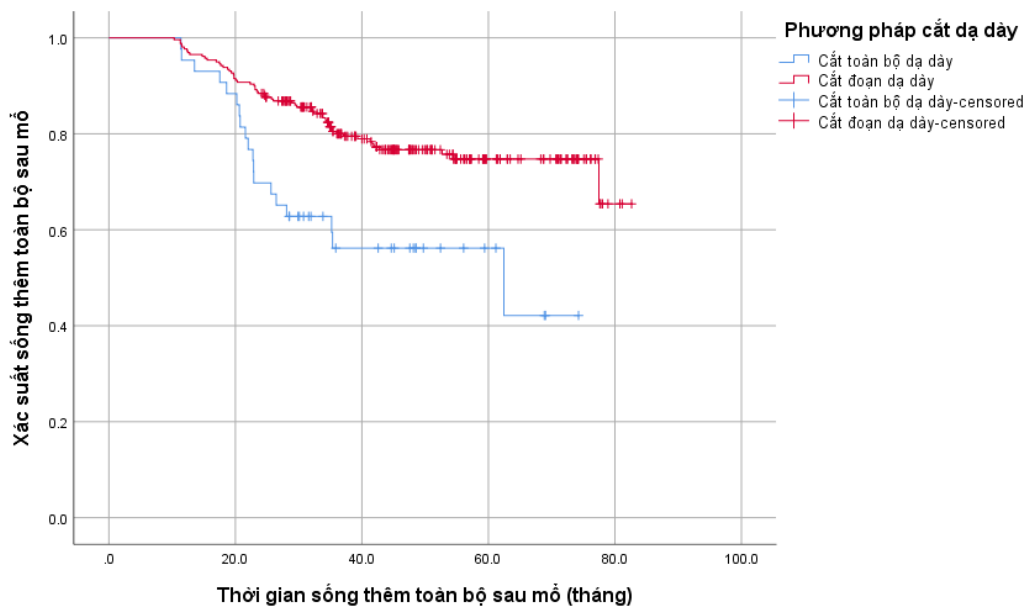
- Xác suất sống thêm toàn bộ 5 năm sau mổ của nhóm cắt toàn bộ dạ dày (56,2%) thấp hơn so với nhóm cắt đoạn dạ dày (74,7%), của nhóm cắt tạng lân cận (36,9%) thấp hơn so với nhóm còn lại (73,6%).

- Xác suất sống thêm không bệnh 5 năm sau mổ của nhóm cắt toàn bộ dạ dày (50,1%) thấp hơn so với nhóm cắt đoạn (73,2%), của nhóm cắt tạng lân cận (25,6%) thấp hơn so với nhóm còn lại (70,2%).

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về xác suất sống thêm toàn bộ và không bệnh sau mổ giữa nhóm nạo vét hạch D2 và D2 mở rộng.



**Biểu đồ 3.3: Kết quả sống thêm toàn bộ sau mổ và phương pháp mổ**



**Biểu đồ 3.4: Kết quả sống thêm toàn bộ và phương pháp cắt dạ dày**

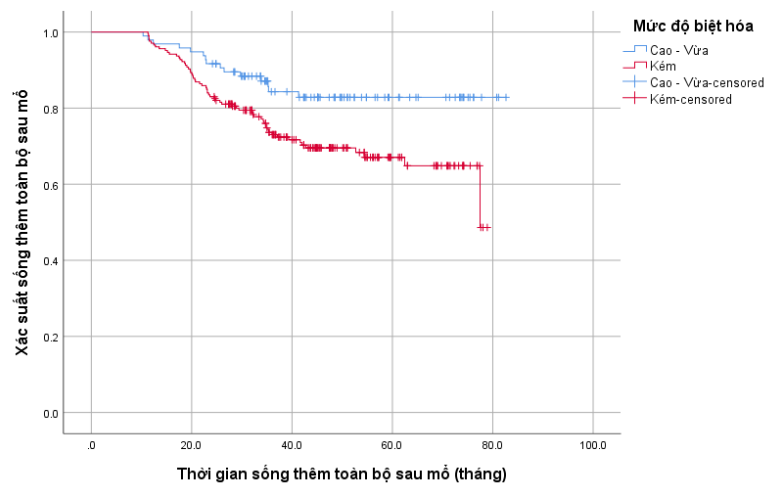
**Bảng 3.3: Xác suất sống thêm 5 năm theo nhóm giải phẫu bệnh (n=302)**

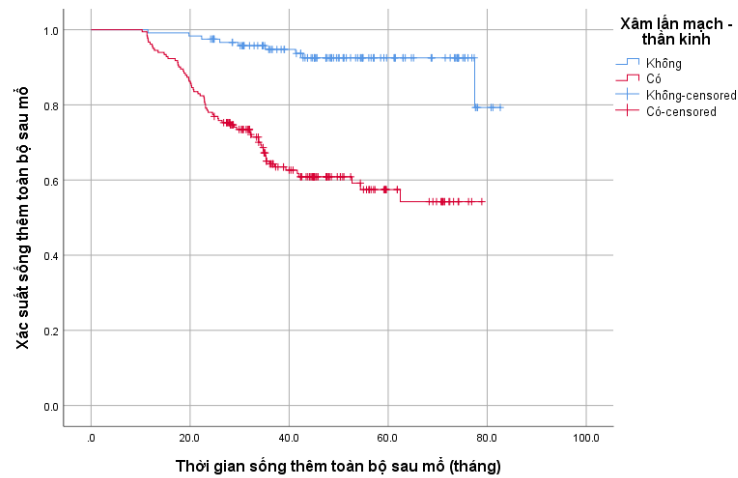
Nhóm giải phẫu bệnh		OS (tháng)	p	DFS (tháng)	p
Độ biệt hóa	Cao – Vừa (n=96)	82,8%	0,009	83,4%	0,002
	Kém (n=206)	67,1%		76,7%	
Xâm lấn mạch – thần kinh	Có (n=182)	57,4%	<0,001	55,1%	<0,001
	Không (n=120)	92,5%		91,7%	

**Nhận xét:**

- Xác suất sống thêm toàn bộ 5 năm sau mổ của nhóm có độ biệt hóa cao và vừa (82,8%) cao hơn so với nhóm biệt hóa kém (67,1%) ( $p=0,009$ ), của nhóm có xâm lấn mạch – thần kinh (57,4%) thấp hơn so với nhóm còn lại (92,5%) ( $p<0,001$ )

- Xác suất sống thêm không bệnh 5 năm sau mổ của nhóm có độ biệt hóa cao và vừa (83,4%) cao hơn so với nhóm biệt hóa kém (76,7%) ( $p=0,002$ ); của nhóm có xâm lấn mạch-thần kinh (55,1%) thấp hơn so với nhóm còn lại (91,7%) ( $p<0,001$ );

**Biểu đồ 3.5: Kết quả sống thêm toàn bộ sau mổ và mức độ biệt hóa**



**Biểu đồ 3.6: Kết quả sống thêm toàn bộ và xâm lấn mạch – thần kinh**

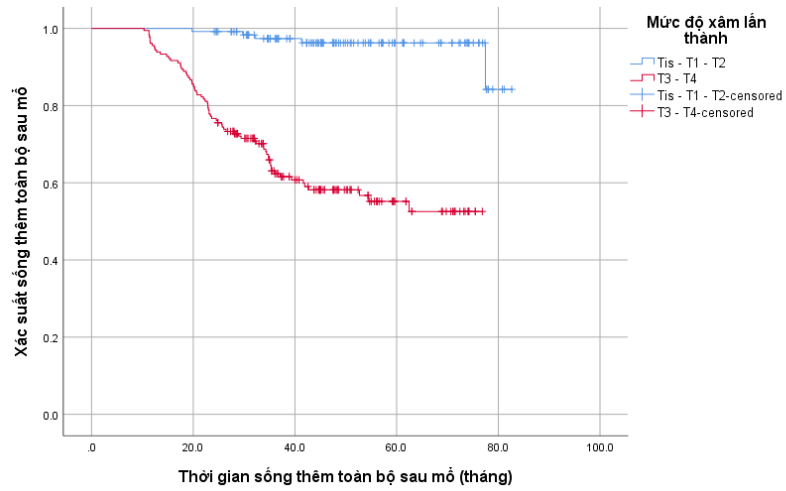
**Bảng 3.4: Xác suất sống thêm 5 năm theo giai đoạn bệnh (n=302)**

Giai đoạn bệnh		OS (tháng)	p	DFS (tháng)	p
<b>Xâm lấn thành</b>	<b>Tis-1-2 (n=122)</b>	96,2%	<b>&lt;0,001</b>	95,4%	<b>&lt;0,001</b>
	<b>T3-4 (n=180)</b>	55,2%		60%	
<b>Di căn hạch</b>	<b>Không (n=154)</b>	94,0%	<b>&lt;0,001</b>	94,2%	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Có (n=148)</b>	49,4%		45,0%	
<b>TNM</b>	<b>0 (n=4)</b>	100%	0,809	100%	0,774
	<b>I (n=105)</b>	96,7%		95,3%	
	<b>II (n=83)</b>	84,1%	<b>0,013</b>	83,4%	<b>0,012</b>
	<b>III (n=110)</b>	38,2%	<b>&lt;0,001</b>	34,4%	<b>&lt;0,001</b>

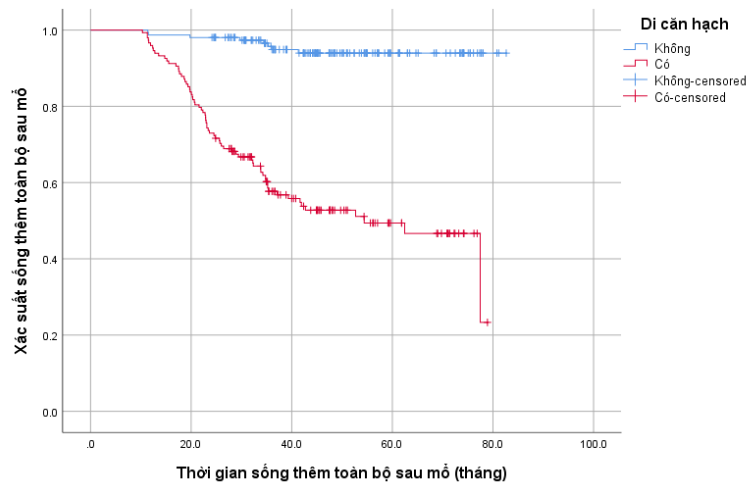
**Nhận xét:**

- Xác suất sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh 5 năm sau mổ của nhóm chỉ xâm lấn tới lớp cơ riêng (pTis-1-2) (96,2% và 95,4%), của nhóm không di căn hạch (94% và 94,2%) cao hơn so với nhóm còn lại (55,2% và 60%; 49,2% và 45%, tương ứng) ( $p < 0,001$ ).

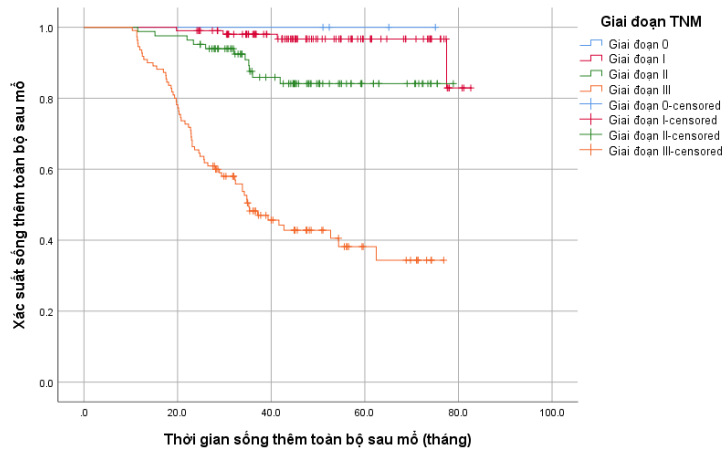
- Xác suất sống thêm toàn bộ và không bệnh 5 năm sau mổ của nhóm giai đoạn I theo phân loại TNM (96,7% và 95,3%) tương tự như giai đoạn 0 (100% và 100%); cao hơn giai đoạn II (84,1% và 83,4%) và giai đoạn III (38,2% và 34,4%), tương ứng.



**Biểu đồ 3.7: Kết quả sống thêm toàn bộ và mức độ xâm lấn thành**



**Biểu đồ 3.8: Kết quả sống thêm toàn bộ và tình trạng di căn hạch**



**Biểu đồ 3.9: Kết quả sống thêm toàn bộ và giai đoạn bệnh**

### 3.1.2. Tôn thương tái phát

**Bảng 3.5: Vị trí và thời gian sống thêm sau tái phát (n=84)**

Tái phát, di căn	n	%	OS [CI95%] (tháng)	p
Tại chỗ	2	2,4	13,5 [0 – 27,9]	0,213
Phúc mạc	53	63,5	6,1 [4,9 – 7,2]	
Gan	17	20,0	10,1 [6,2 – 14,1]	
Phổi	6	7,1	5,3 [1,4 – 9,2]	
Khác (xương, não...)	6	7,1	6,6 [3,3 – 9,8]	
<b>Tổng</b>	84	100	6,9 [5,7 – 8,1]	

#### Nhận xét:

- 84/302 (27,8%) trường hợp có tôn thương tái phát. Trong đó, 77/84 (91,7%) tử vong. Thời gian sống thêm sau khi tái phát ước tính: 6,9 tháng.

- Vị trí di căn thường gặp là phúc mạc (63,5%), gan (20%). Tái phát tại chỗ ít (2,4%). Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm sau khi tái phát giữa các vị trí tôn thương ( $p = 0,213$ )

### 3.1.3. Chất lượng cuộc sống sau mổ

Kết quả đánh giá chất lượng cuộc sống được xác định vào lần khám cuối cùng của người bệnh trước khi tử vong hoặc khi kết thúc nghiên cứu. Với thời gian theo dõi trung bình 43 tháng, đa số (181/302 - 59,9%) trên 3 năm, trong đó, 2,6% (8/302) dưới 1 năm và 36,4% (110/302) theo dõi được trên 5 năm.

**Bảng 3.6: Kết quả đánh giá toàn trạng theo thang điểm ECOG (n=302)**

ECOG	0	1	2	3	4	5
n	55	100	63	6	1	77
Tỷ lệ %	18,2	33,1	20,9	2,0	3	25,5

**Nhận xét:** 51,3% trường hợp có chất lượng cuộc sống gần như bình thường (ECOG = 0 hoặc 1).

Chúng tôi tiến hành đánh giá chất lượng cuộc sống bằng phỏng vấn dựa trên Bộ câu hỏi EORTC QLQ C30 – STO22 được cho 258/302 trường hợp (85,4%) do có 44 trường hợp tử vong trước thời điểm bắt đầu phỏng vấn.

**Bảng 3.7: Chất lượng cuộc sống theo QLQ-C30 – STO22 (n=258)**

BỘ CÂU HỎI		Mã	Điểm trung bình	Khoảng
Chất lượng cuộc sống nói chung		QL	65,3 ± 13,6	17 – 83
Đánh giá chức năng	Hoạt động thể lực	PF	95,7 ± 12,0	0 – 100
	Vai trò xã hội	RF	97,1 ± 12,2	0 – 100
	Hòa nhập xã hội	SF	97,5 ± 10,1	33 – 100
	Tâm lý – cảm xúc	EF	98,6 ± 6,2	67 – 100
	Khả năng nhận thức	CF	98,4 ± 7,0	33 – 100
Đánh giá các triệu chứng	Mệt mỏi	FA	5,5 ± 12,9	0 – 78
	Cảm giác đau	PA	3,4 ± 9,8	0 – 67
	Mất ngủ	SL	5,6 ± 14,7	0 – 67
	Khó thở	DY	1,6 ± 7,6	0 – 67
	Chán ăn	AP	4,8 ± 14,7	0 – 67
	Buồn nôn và nôn	NV	1,0 ± 5,3	0 – 50
	Táo bón	CO	1,0 ± 7,1	0 – 67
	Tiêu chảy	DI	3,6 ± 13,9	0 – 67
	Khó khăn tài chính	FI	1,2 ± 8,0	0 – 67
STO 22	Nuốt khó	SWA	3,5 ± 9,8	0 – 56
	Thay đổi chế độ ăn	EAT	4,0 ± 1,0	0 – 50
	Đau	PAI	1,8 ± 8,1	0 – 67
	Trào ngược	REF	5,9 ± 11,5	0 – 60
	Khô miệng	MOU	1,3 ± 7,1	0 – 33
	Thay đổi khẩu vị	TAS	1,2 ± 6,1	0 – 40
	Hình thể ngoài	BOD	2,2 ± 6,8	0 – 40
	Rụng tóc	HAI	0,6 ± 4,2	0 – 50

**Nhận xét:**

- Điểm chất lượng cuộc sống tổng thể trung bình là 65,3 ± 13,6.

- Các chỉ số đánh giá chức năng (PF, RF, SF, EF, CF) trung bình đều ở mức trên 95/100. Các chỉ số đánh giá ảnh hưởng của triệu chứng bệnh lý chung và đặc thù của ung thư dạ dày trung bình đều dưới 10/100.

### 3.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả xa sau phẫu thuật

#### 3.2.1. Tuổi

**Bảng 3.8: Tuổi và thời gian sống thêm sau mổ (n=302)**

Tuổi	n	%	OS (tháng)	p	DFS (tháng)	p
< 40	16	5,3	67,1 [58,9-75,2]	0,32	59,6 [48,1-71,0]	0,94
40 – 49	38	12,6	67,3 [59,5-75,0]	0,38	64,0 [55,1-72,8]	0,64
50 – 59	86	28,5	67,4 [61,9-72,8]	0,38	66,1 [60,4-71,9]	0,36
60 – 69	101	33,4	61,7 [56,7-66,7]		60,1 [54,7-65,5]	
70 – 79	51	16,9	67,8 [60,5-75,1]	0,58	65,1 [57,3-73,0]	0,79
≥ 80	10	3,3	46,1 [30,4-61,7]	0,05	43,0 [25,6-60,3]	0,05
<b>Cùng giai đoạn</b>			<b>HR = 1,375</b>	<b>0,006</b>	<b>HR = 1,241</b>	<b>0,049</b>

#### Nhận xét:

- Nhóm tuổi 60 tới 69 tuổi phổi biến nhất (33,4%). Không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống thêm với các nhóm còn lại.

- Khi sử dụng mô hình phân tích hồi quy logistics để đối chiếu trên cùng giai đoạn bệnh, nguy cơ tử vong tăng 38% (p=0,006) còn nguy cơ tái phát tăng 24% (p=0,049) khi tăng thêm 10 tuổi.

#### 3.2.2. Giới tính

**Bảng 3.9: Giới tính và thời gian sống thêm sau mổ (n=302)**

Giới	n	%	OS [CI95%] (tháng)	p	DFS [CI95%] (tháng)	p
Nam	222	73,5	65,5 [61,8-69,3]	0,517	63,8 [59,9-67,8]	0,692
Nữ	80	26,5	65,6 [60,2-71,0]		62,9 [57,0-68,8]	
<b>Cùng giai đoạn</b>			<b>HR = 0,790</b>	<b>0,389</b>	<b>HR = 0,851</b>	<b>0,531</b>

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống thêm giữa hai giới.



### 3.2.3. Triệu chứng lâm sàng

Trong nhóm nghiên cứu, có 10 trường hợp (3,3%) được phát hiện tình cờ, không có triệu chứng. Ở nhóm còn lại, thời gian trung bình từ khi có triệu chứng cho tới khi phẫu thuật là  $13,4 \pm 23,88$  [0-162] tuần.

**Bảng 3.10: Triệu chứng thường gặp và thời gian sống thêm (n=302)**

Triệu chứng	n	%	OS [CI95%] (tháng)	p	DFS [CI95%] (tháng)	p
Không	10	3,3	72,4 [61,9-82,9]	0,285	65,5 [49,8-81,1]	0,649
Đau bụng	267	88,4	66,0 [62,6-69,3]	0,658	64,4 [60,9-67,9]	0,984
Ăn kém	104	34,4	66,0 [60,6-71,4]	0,998	64,4 [58,7-70,0]	0,941
<b>Sút cân</b>	<b>141</b>	<b>46,7</b>	<b>61,8 [57,0-66,6]</b>	<b>0,006</b>	<b>60,0 [54,8-65,1]</b>	<b>0,014</b>
<b>Hẹp</b>	<b>34</b>	<b>11,3</b>	<b>49,5 [40,2-58,8]</b>	<b>0,000</b>	<b>47,0 [36,9-57,1]</b>	<b>0,001</b>
<b>Xuất huyết</b>	<b>38</b>	<b>12,6</b>	<b>54,9 [45,4-64,4]</b>	<b>0,005</b>	<b>52,0 [41,9-62,2]</b>	<b>0,005</b>

**Nhận xét:**

- Triệu chứng thường gặp là đau bụng (88,4%), gày sút cân (46,9%).
- Sút cân, xuất huyết tiêu hóa và hẹp (môn vị hoặc tâm vị) là triệu chứng có giá trị tiên lượng với thời gian sống thêm sau mổ toàn bộ và không bệnh.

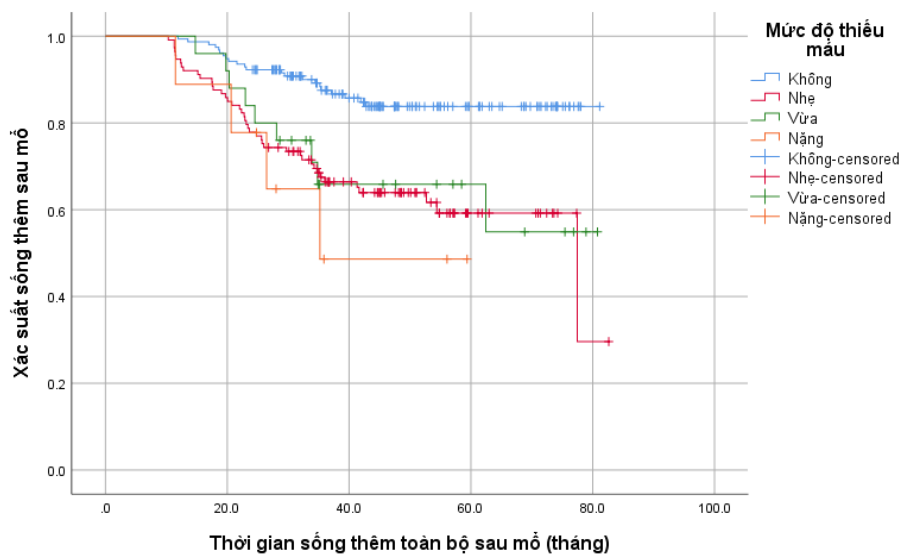
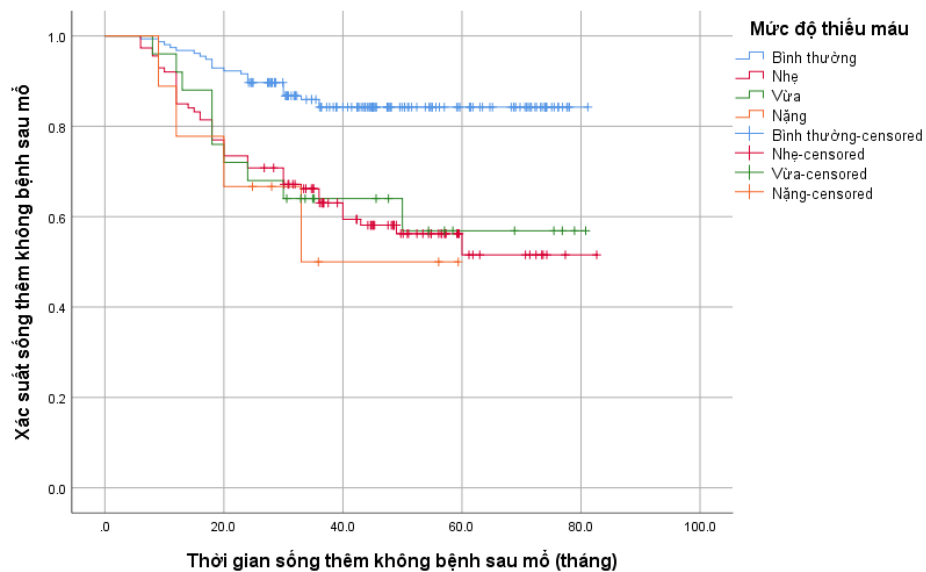
### 3.2.4. Mức độ thiếu máu

**Bảng 3.11: Mức độ thiếu máu trước mổ và thời gian sống thêm (n=302)**

Thiếu máu	n	%	OS [CI 95%] (tháng)	p	DFS [CI95%] (tháng)	p
<b>Không</b>	155	51,3	72,5 [69,1-75,8]		71,8 [68,3-75,4]	
<b>Nhẹ</b>	113	37,4	58,3 [52,6-64,0]	<b>&lt;0,001</b>	55,0 [48,9-61,1]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vừa</b>	25	8,3	59,9 [49,1-70,7]	<b>0,006</b>	56,0 [44,0-68,0]	<b>0,002</b>
<b>Nặng</b>	9	3,0	41,6 [28,7-54,4]	<b>0,003</b>	39,7 [25,5-54,0]	<b>0,006</b>
<b>Cùng giai đoạn</b>			<b>HR = 1,356</b>	<b>0,025</b>	<b>HR = 1,384</b>	<b>0,012</b>

**Nhận xét:**

- Đa số người bệnh trong nhóm nghiên cứu không thiếu máu (51,3%).
- Mức độ thiếu máu trước phẫu thuật là yếu tố có giá trị tiên lượng đối với thời gian sống thêm sau mổ toàn bộ và không bệnh. Với cùng giai đoạn bệnh, khi mức độ thiếu máu tăng lên 1 mức thì nguy cơ tử vong tăng tương ứng 35,6% ( $p=0,025$ ) còn nguy cơ tái phát tăng tương ứng 38,4% ( $p=0,012$ ).

**Biểu đồ 3.10: Kết quả sống thêm toàn bộ và mức độ thiếu máu****Biểu đồ 3.11: Kết quả sống thêm không bệnh theo mức độ thiếu máu**

### 3.2.5. Chỉ số khối cơ thể

**Bảng 3.12: BMI trước mổ và thời gian sống thêm (n=302)**

Tình trạng	n	%	OS [CI 95%] (tháng)	p	DFS [CI95%] (tháng)	p
Thiếu cân	57	18,9	57,7 [50,8 – 64,6]		55,9 [48,6 – 63,2]	
Bình thường	185	61,3	67,6 [63,8 – 71,5]	0,070	65,7 [61,6 – 69,9]	0,097
Thừa cân	39	12,9	60,1 [52,1 – 68,1]	0,462	57,8 [49,1 – 66,5]	0,536
Béo phì	21	7,0	67,3 [58,1 – 76,6]	0,133	64,2 [53,6 – 74,8]	0,216
<b>Cùng giai đoạn</b>			<b>HR=0,92</b>	<b>0,59</b>	<b>HR=0,965</b>	<b>0,81</b>

**Nhận xét:**

- 18,9% ở nhóm thiếu cân (BMI<18,5), 12,9% thừa cân (23<BMI<24,9) và 7,0% béo phì độ I (25<BMI<29,9).

- Nhóm thiếu cân có thời gian sống thêm sau mổ trung bình ngắn hơn so với các nhóm còn lại nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

### 3.2.6. Chỉ điểm u

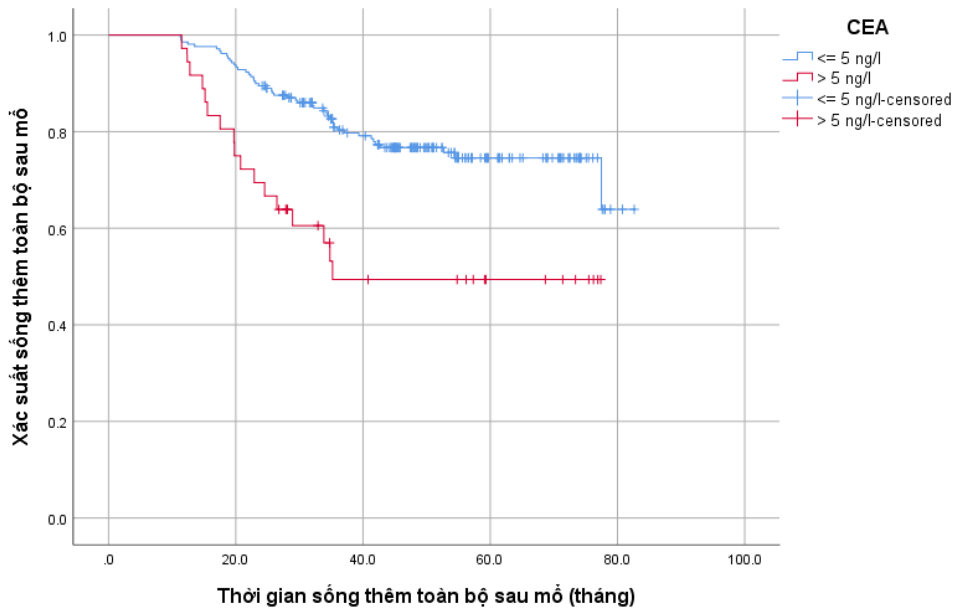
**Bảng 3.13: Xét nghiệm chỉ điểm u trước mổ và thời gian sống thêm**

Chỉ điểm u	n	%	OS [CI95%] (tháng)	p	DFS [CI95%] (tháng)	p	
<b>CEA (ng/l)</b> <b>n = 245</b>	<b>&lt;=5</b>	209	85,3	68,5 [65,0-72,0]	<b>&lt;0,001</b>	66,3 [62,6-70,1]	<b>0,001</b>
	<b>&gt;5</b>	36	14,7	49,5 [40,0-59,1]		47,9 [37,7-58,1]	
<b>Cùng giai đoạn</b>			<b>HR= 1,970</b>	<b>0,022</b>	<b>HR=1,648</b>	<b>0,083</b>	
<b>CA19-9 (U/mL)</b> <b>n = 241</b>	<b>&lt;=37</b>	207	85,9	66,2 [62,5-69,9]	0,388	64,8 [60,8-68,7]	0,118
	<b>&gt;37</b>	34	14,1	59,1 [49,9-68,4]		54,2 [44,4-63,9]	
<b>Cùng giai đoạn</b>			<b>HR=0,760</b>	<b>0,441</b>	<b>HR=0,977</b>	<b>0,941</b>	

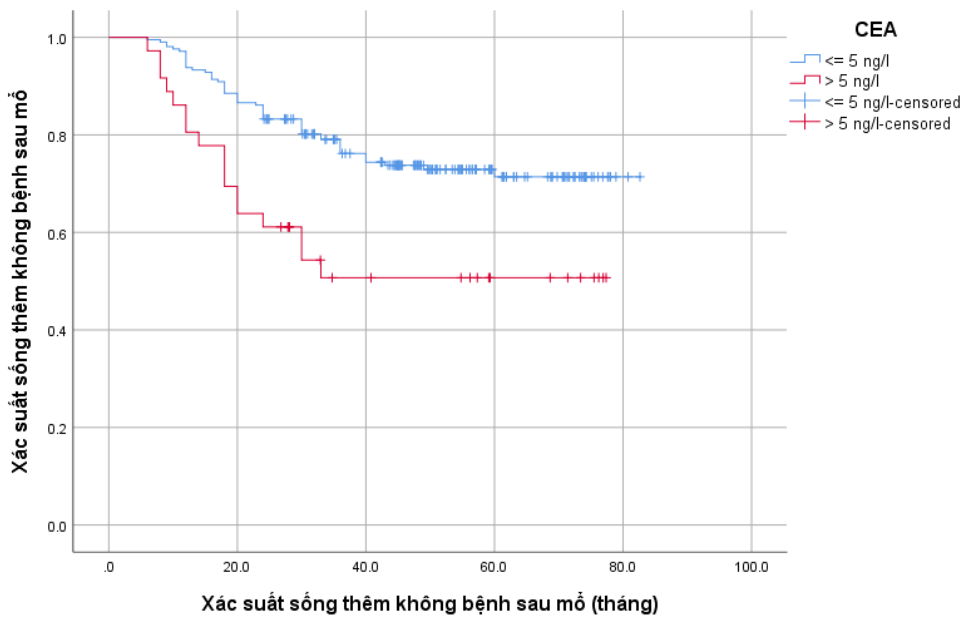
**Nhận xét:**

- Nồng độ CEA và CA 19-9 cao ở 14,7% và 13,3% trường hợp.

- Nồng độ CEA tăng (>5 ng/l) có giá trị tiên lượng đối với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh sau mổ còn đối với CA19-9 thì không.
- Với cùng giai đoạn bệnh, khi nồng độ CEA tăng (>5 ng/l) thì nguy cơ tử vong tăng 97% sau 5 năm (p=0,022).



**Biểu đồ 3.12: Kết quả sống thêm toàn bộ và nồng độ CEA**



**Biểu đồ 3.13: Kết quả sống thêm không bệnh và nồng độ CEA**

### 3.2.7. Chụp cắt lớp vi tính

**Bảng 3.14: Thời gian sống thêm và tổn thương trên phim cắt lớp vi tính trước mổ (n=287)**

Tổn thương trên CLVT trước mổ		OS [CI95%] (tháng)	p	DFS [CI95%] (tháng)	p
Dạ dày	Có	64,0 [60,3-67,7]	<b>0,002</b>	61,3 [57,3-65,3]	<b>0,001</b>
	Không	73,5 [69,5-77,6]		71,7 [66,9-76,5]	
Hạch	Có	61,3 [56,9-65,6]	<b>0,005</b>	59,0 [54,5-63,5]	<b>0,002</b>
	Không	72,5 [68,1-76,9]		71,5 [66,8-76,2]	

**Nhận xét:**

- Tổn thương dạ dày và hạch lân cận ghi nhận được trên phim chụp cắt lớp vi tính trước mổ là yếu tố tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm.

### 3.2.8. Phương pháp mổ

**Bảng 3.15: Phương pháp mổ mở và nội soi và kết quả sau mổ (n=302)**

		Nội soi	Mổ mở	p
Số bệnh nhân (%)		59 (19,5%)	243 (80,5%)	
Thời gian mổ (phút)		218,7 ± 50,37	193,2 ± 49,86	<0,001
Khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt (cm)		3,18 ± 1,82	2,78 ± 1,54	0,088
Số hạch nạo vét		12,4 ± 6,94	19,0 ± 10,06	<0,001
Giai đoạn TNM	0 – I	36	73	<0,001
	II – III	23	170	
OS [CI95%] (tháng)		74,1 [69,3 – 78,8]	64,3 [60,7 – 67,9]	0,005
Cùng giai đoạn		HR = 0,676		0,333
DFS [CI95%] (tháng)		74,9 [68,9 – 79,0]	61,7 [57,8 – 65,6]	0,002
Cùng giai đoạn		HR = 0,616		0,226

**Nhận xét:**

- 56 trường hợp mổ nội soi thành công (18,5%) và 03 trường hợp chuyển mổ (1%). Còn lại, đa số là mổ mở với 243 trường hợp (80,5%).

- Nhóm phẫu thuật nội soi có thời gian mổ trung bình dài hơn ( $p < 0,001$ ), tổn thương ở giai đoạn sớm hơn ( $p < 0,001$ ), số hạch nạo vét được ít hơn ( $p < 0,001$ ); còn khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt không khác biệt ( $p = 0,088$ ).

- Mặc dù có sự khác biệt giữa nhóm phẫu thuật nội soi và mổ mở về thời gian sống thêm toàn bộ ( $p = 0,005$ ) và sống thêm không bệnh sau mổ ( $p = 0,002$ ) nhưng sau khi hiệu chỉnh trên cùng giai đoạn bệnh thì sự khác biệt này không còn ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**3.2.9. Phương pháp cắt dạ dày****Bảng 3.16: Phương pháp cắt dạ dày (n=302)**

		<b>Cắt toàn bộ dạ dày</b>	<b>Cắt đoạn dạ dày</b>	<b>p</b>
<b>Số bệnh nhân (%)</b>		43 (14,2%)	259 (85,8%)	
<b>Thời gian mổ (phút)</b>		230,0 ± 66,27	192,9 ± 45,94	<b>&lt;0,001</b>
<b>Khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt (cm)</b>		2,67 ± 1,68 [1 – 7]	2,9 ± 1,60 [1 – 10]	0,412
<b>Số hạch nạo vét</b>		19,6 ± 11,31 [1–52]	17,4 ± 9,60 [1–54]	0,174
<b>Giai đoạn</b>	<b>0 – I</b>	4	105	<b>&lt;0,001</b>
	<b>II – III</b>	39	154	
<b>OS [CI95%] (tháng)</b>		50,0 [41,9 – 58,0]	68,3 [65,1 – 71,6]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cùng giai đoạn</b>		HR = 0,833		0,176
<b>DFS [CI95%] (tháng)</b>		47,9 [39,0 – 56,8]	66,3 [62,9–69,8]	<b>0,002</b>
<b>Cùng giai đoạn</b>		HR = 0,878		0,325

**Nhận xét:**

- Nhóm cắt đoạn dạ dày chiếm đa số (85,8%), có thời gian mổ trung bình ngắn hơn ( $p < 0,001$ ) và tỷ lệ giai đoạn sớm cao ( $p < 0,001$ ) hơn nhưng không có sự khác biệt về khoảng cách trung bình ngắn nhất từ u tới diện cắt ( $p = 0,412$ ) và số hạch nạo vét được (0,174) so với nhóm cắt toàn bộ.

- Nhóm cắt đoạn dạ dày có thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh sau mổ dài hơn so với nhóm cắt toàn bộ ( $p < 0,05$ ) nhưng sự khác biệt này không còn ý nghĩa thống kê sau khi hiệu chỉnh trên cùng giai đoạn bệnh.

**3.2.10. Mức độ nạo vét hạch****Bảng 3.17: Mức độ nạo vét hạch và kết quả phẫu thuật (n=302)**

<b>Nạo vét hạch</b>	<b>D2</b>	<b>D2+</b>	<b>p</b>
<b>Số bệnh nhân (%)</b>	136 (45,0%)	166 (55,0%)	
<b>Số hạch nạo vét</b>	14,3 ± 7,94	20,5 ± 10,45	<b>&lt;0,001</b>
<b>Số hạch di căn</b>	2,2 ± 3,95	2,9 ± 4,67	0,208
<b>OS [CI95%] (tháng)</b>	65,9 [61,4 – 70,4]	63,4 [59,5 – 67,4]	0,836
<b>Cùng giai đoạn</b>	HR = 0,755		0,234
<b>DFS [CI95%] (tháng)</b>	65,0 [60,2 – 69,8]	60,1 [55,8–64,5]	0,699
<b>Cùng giai đoạn</b>	HR = 0,928		0,739

**Nhận xét:**

- Nhóm nạo vét hạch D2+ chiếm chủ yếu với 55,0%.

- Số hạch nạo vét được của nhóm nạo vét hạch D2+ cao hơn so với D2 (MD=6,1, CI95% [4,0 – 8,3],  $p < 0,001$ ), tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số hạch di căn trung bình giữa hai nhóm.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh sau mổ giữa hai nhóm nạo vét hạch D2 và D2+.

### 3.2.11. Vị trí u

Trong 302 trường hợp nghiên cứu, có 19 trường hợp (6,3%) có u ở cực trên dạ dày, 185 trường hợp (61,3%) u ở cực dưới dạ dày, còn lại 98 trường hợp (32,4%) tổn thương ở 1/3 giữa dạ dày hoặc chông lán.

**Bảng 3.18: Đặc điểm và kết quả phẫu thuật của u cực trên và cực dưới dạ dày (n=204)**

Vị trí u		Trên	Dưới	p
Số bệnh nhân (%)		19 (9,3%)	185 (90,7%)	
Khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt (cm)		1,5 ± 0,86	2,7 ± 1,59	<b>0,001</b>
Kích thước u (cm)		4,5 ± 2,10	3,2 ± 1,68	<b>0,009</b>
Độ biệt hóa	Cao – Vừa	12	62	<b>0,022</b>
	Kém	7	123	
Xâm lấn mạch – thần kinh	Có	6	73	0,624
	Không	13	112	
Giai đoạn TNM	0 – I	1	69	<b>0,004</b>
	II – III	18	116	
OS [CI95%] (tháng)		57,5 [46,4 – 68,7]	66,7 [62,8 – 70,6]	0,426
DFS [CI95%] (tháng)		55,4 [42,9 – 68,0]	63,9 [59,7 – 68,1]	0,618

#### Nhận xét:

- Nhóm u ở phần dưới dạ dày chiếm đa số (90,7%), có khoảng cách trung bình ngắn nhất từ u tới diện cắt dài hơn (MD=1,26cm, CI95%[0,32; 2,21], p=0,001), kích thước u trung bình nhỏ hơn (MD=-1,22cm, CI95%[-1,95; -0,49], p=0,009), tỷ lệ biệt hóa kém cao hơn (p=0,022) và tỷ lệ giai đoạn sớm (0-I) cao hơn (p=0,004) so với nhóm bệnh nhân có u ở phần trên dạ dày.



- Không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ xâm lấn mạch-thần kinh ( $p=0,624$ ) cũng như thời gian sống thêm toàn bộ ( $p=0,426$ ) và sống thêm không bệnh ( $p=0,618$ ) giữa hai nhóm.

### 3.2.12. Kích thước u

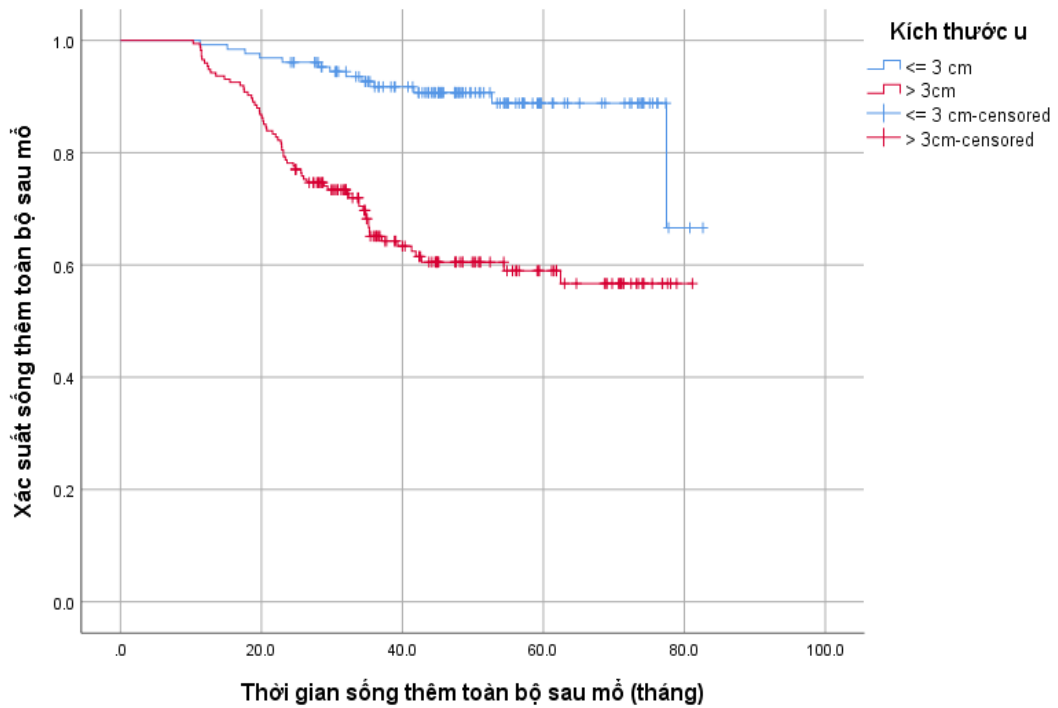
**Bảng 3.19: Kích thước của u và kết quả phẫu thuật (n=302)**

Kích thước u		$\leq 3\text{cm}$	$> 3\text{cm}$	P
Số bệnh nhân (%)		128 (42,4%)	174 (57,6%)	
Khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt (cm)		$3,2 \pm 1,62$	$2,6 \pm 1,55$	<b>0,001</b>
Số hạch di căn		$1,1 \pm 3,08$	$3,7 \pm 4,85$	<b>&lt;0,001</b>
Độ biệt hóa	Cao – Vừa	49	47	<b>0,045</b>
	Kém	79	127	
Xâm nhập mạch-thần kinh	Có	50	132	<b>&lt;0,001</b>
	Không	78	42	
Mức độ xâm lấn thành	Tis-1-2	88	34	<b>&lt;0,001</b>
	T3-4	40	140	
OS [CI95%] (tháng)		75,7 [72,2–79,3]	58,1 [53,7–62,6]	<b>&lt;0,001</b>
DFS [CI95%] (tháng)		74,8 [71,3–78,4]	55,6 [50,9–60,3]	<b>&lt;0,001</b>

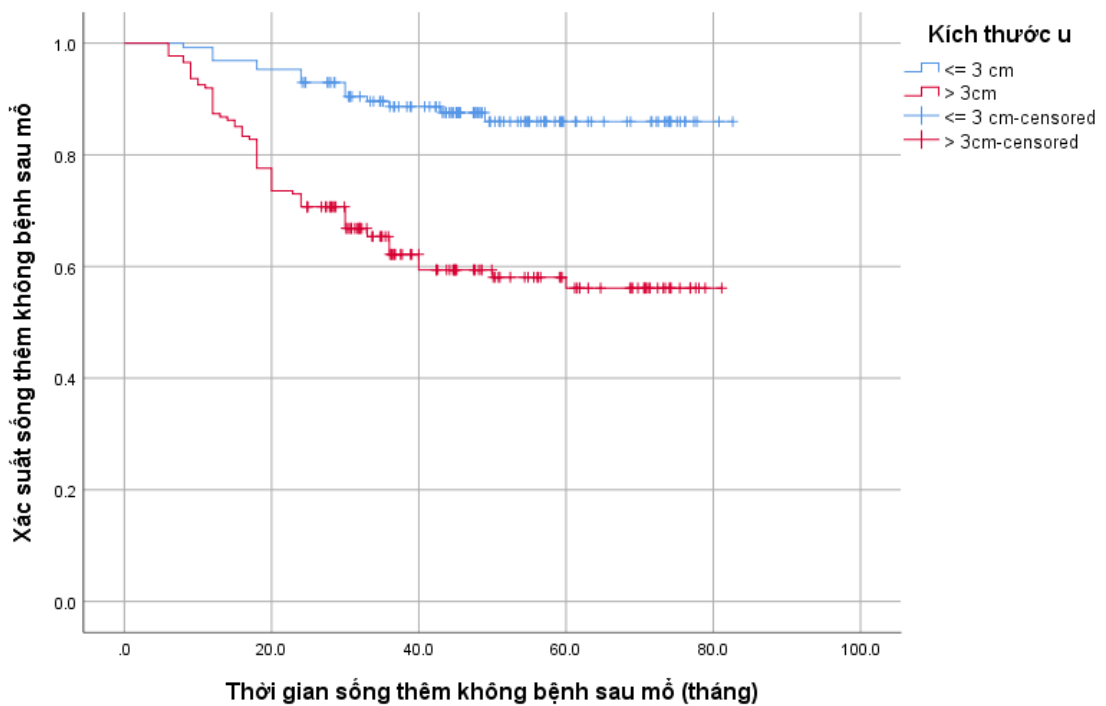
#### Nhận xét:

- Nhóm kích thước u  $> 3\text{ cm}$  có mức độ biệt hóa kém hơn ( $p = 0,045$ ), tỷ lệ xâm nhập mạch thần kinh ( $p < 0,001$ ) cao hơn, tỷ lệ giai đoạn muộn cao hơn theo mức độ xâm lấn thành dạ dày (pT) ( $p < 0,001$ ) và số hạch di căn ( $p < 0,001$ ), đồng thời, khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt ngắn hơn ( $p = 0,001$ ).

- Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh sau mổ của nhóm kích thước u  $> 3\text{cm}$  ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại.



**Biểu đồ 3.14: Kết quả sống thêm toàn bộ sau mổ và kích thước u**



**Biểu đồ 3.15: Kết quả sống thêm không bệnh sau mổ và kích thước u**

### 3.2.13. Khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt

**Bảng 3.20: Khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt và kết quả phẫu thuật (n=302)**

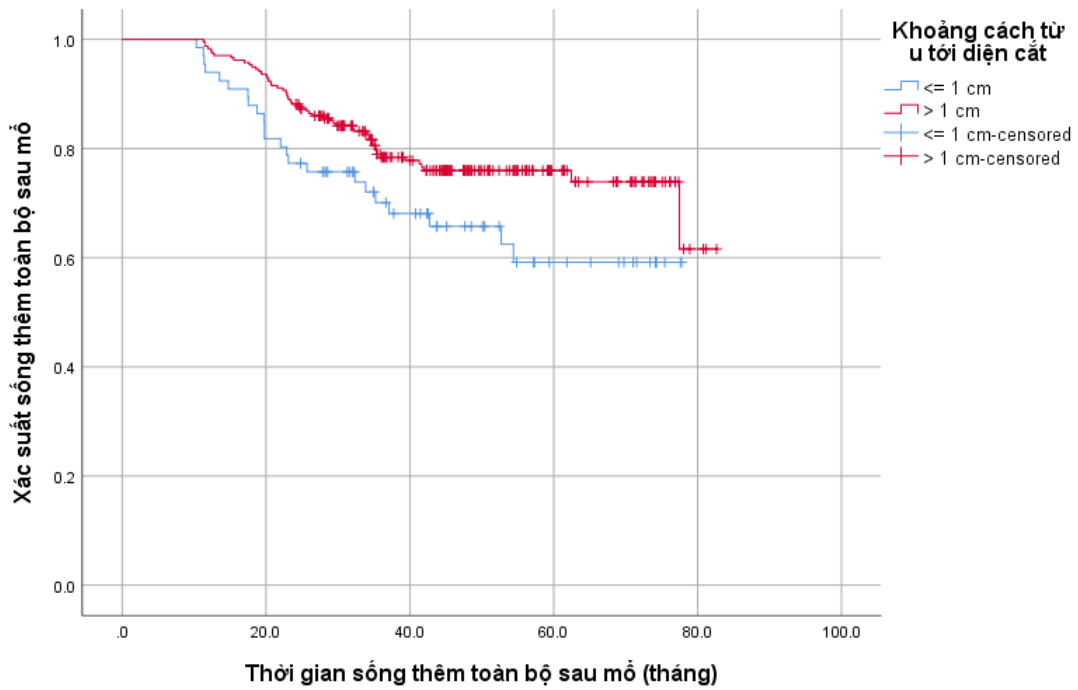
Khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt		<=1 cm	> 1 cm	p
Số bệnh nhân (%)		66 (21,9%)	236 (78,1%)	
Cắt dạ dày	Toàn bộ	57	186	0,219
	Cắt đoạn	9	50	
Phương pháp mổ	Nội soi	9	50	0,219
	Mổ mở	57	186	
OS [CI95%] (tháng)		57,4 [50,7-64,1]	67,9 [64,5-71,4]	<b>0,040</b>
DFS [CI95%] (tháng)		55,4 [48,2-62,6]	66,2 [62,5-69,8]	0,060

#### Nhận xét:

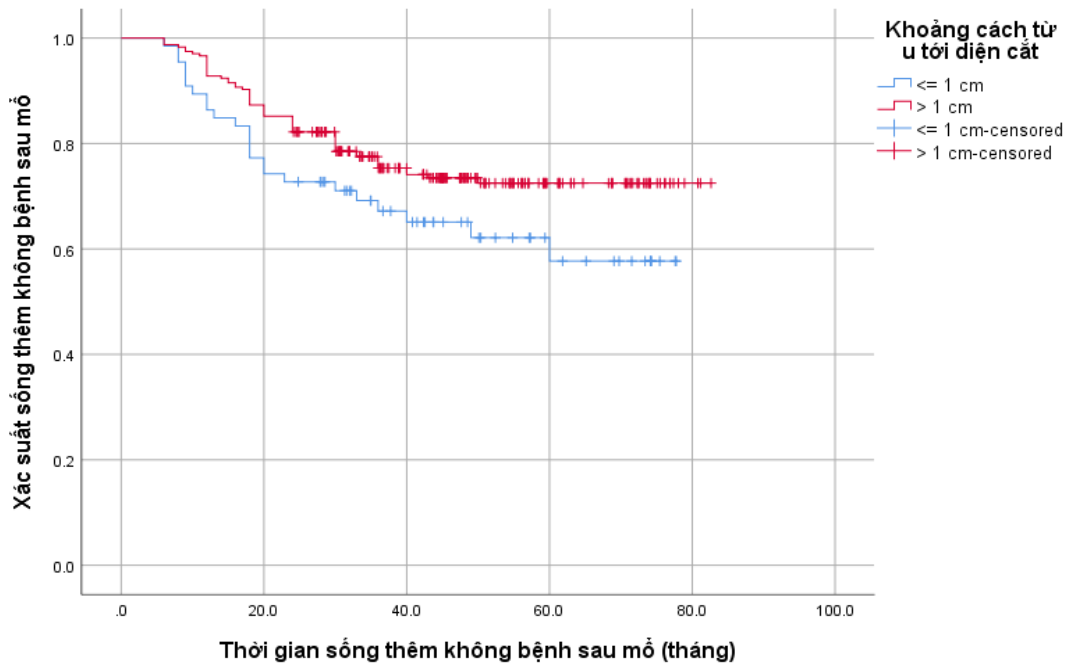
- Khoảng cách trung bình ngắn nhất từ u tới diện cắt là  $2,86 \pm 1,61$  cm. Đa số các trường hợp (78,1%) diện cắt cách u trên 1 cm.

- Không có sự khác biệt về khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt giữa các trường hợp mổ cắt đoạn hay cắt toàn bộ dạ dày ( $p=0,219$ ), mổ nội soi hay mổ mở ( $p=0,219$ ).

- Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt trên 1 cm dài hơn so với nhóm còn lại ( $p=0,04$ ) nhưng sự khác biệt này không quan sát thấy đối với thời gian sống thêm không bệnh ( $p=0,060$ ).



**Biểu đồ 3.16: Kết quả sống thêm toàn bộ và khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt**



**Biểu đồ 3.17: Kết quả sống thêm không bệnh và khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt**

## 3.2.14. Độ biệt hóa

Bảng 3.21: Độ biệt hóa và kết quả phẫu thuật (n=302)

Độ biệt hóa		Cao – Vừa	Kém	p
Số bệnh nhân (%)		96 (31,8%)	206 (68,2%)	
Mức độ xâm lấn thành	Tis-1-2	57	65	<0,001
	T3-4	39	141	
Di căn hạch	Không	65	89	<0,001
	Có	31	117	
OS [CI95%] (tháng)		72,8 [68,3-77,4]	61,2 [57,6-64,9]	<b>0,009</b>
DFS [CI95%] (tháng)		72,2 [67,4-77,1]	58,3 [54,4-62,3]	<b>0,002</b>

**Nhận xét:**

- Nhóm mức độ biệt hóa kém có tỷ lệ giai đoạn muộn hơn về mức độ xâm lấn thành (pT) và di căn hạch (pN) so với nhóm còn lại một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ )

- Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh sau mổ của nhóm mức độ biệt hóa kém ngắn hơn so với nhóm mức độ biệt hóa cao và vừa.

### 3.2.15. Xâm lấn mạch máu, bạch huyết, thần kinh

**Bảng 3.22: Xâm lấn mạch – thần kinh và kết quả phẫu thuật (n=302)**

Xâm lấn mạch – thần kinh		Không	Có	p
Số bệnh nhân (%)		120 (39,7%)	182 (60,3%)	
Tuổi	< 60	55	85	0,907
	≥60	65	97	
Giới	Nam	85	137	0,425
	Nữ	35	45	
Mức độ biệt hóa	Cao – Vừa	62	34	<0,001
	Kém	58	148	
Kích thước	≤ 3 cm	78	50	<0,001
	> 3 cm	42	132	
Xâm lấn thành	Tis-1-2	88	34	<0,001
	T3-4	32	148	
Di căn hạch	Không	111	43	<0,001
	Có	9	139	
OS [CI95%] (tháng)		78,0 [75,1 – 80,9]	56,3 [52,0 – 60,5]	<0,001
Cùng giai đoạn		HR = 0,934		0,877
DFS [CI95%] (tháng)		78,1 [75,2 – 81,0]	52,8 [48,3 – 57,4]	<0,001
Cùng giai đoạn		HR = 0,991		0,984

**Nhận xét:**

- 182/302 (60,3%) trường hợp có xâm lấn mạch – thần kinh
- Nhóm có xâm lấn mạch – thần kinh có mức độ biệt hóa kém hơn ( $p < 0,001$ ), kích thước u lớn hơn ( $p < 0,001$ ), giai đoạn muộn hơn về mức độ xâm lấn thành (pT) ( $p < 0,001$ ) và tình trạng di căn hạch (pN) ( $p < 0,001$ ) nhưng không có sự khác biệt về tuổi ( $p = 0,907$ ) và giới ( $p = 0,425$ ) giữa hai nhóm.
- Nhóm xâm lấn mạch – thần kinh có thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh sau mổ ngắn hơn ( $p < 0,001$ ) nhưng khi đối chiếu trên cùng giai đoạn bệnh, sự khác biệt này không còn ý nghĩa thống kê.

### 3.2.16. Mức độ xâm lấn thành (pT)

**Bảng 3.23: Mức độ xâm lấn thành (pT) và kết quả điều trị**

Mức độ xâm lấn thành (pT)		Tis-1-2	T3-4	p
Số bệnh nhân (%)		122 (40,4%)	180 (59,6%)	
Tuổi	< 60	61	79	0,347
	≥60	61	101	
Giới	Nam	87	135	0,508
	Nữ	35	45	
Biệt hóa	Cao – Vừa	57	39	<0,001
	Kém	65	141	
Kích thước	≤ 3 cm	88	40	<0,001
	> 3 cm	34	140	
Di căn hạch	Không	103	51	<0,001
	Có	19	129	
OS [CI95%] (tháng)		80,1 [77,9 – 82,2]	54,0 [49,9 – 58,0]	<0,001
		<b>HR = 15,934</b>		<0,001
DFS [CI95%] (tháng)		80,1 [78,0 – 82,3]	50,5 [46,2 – 54,9]	<0,001
		<b>HR = 14,082</b>		<0,001

**Nhận xét:**

- Nhóm tổn thương xâm lấn tới lớp thanh mạc (pT3-4) chiếm đa số với 180/302 trường hợp (59,6%), có mức độ biệt hóa kém hơn ( $p < 0,001$ ), kích thước u lớn hơn ( $p < 0,001$ ) và tỷ lệ di căn hạch cao hơn ( $p < 0,001$ ) nhưng không có khác biệt về tuổi ( $p = 0,347$ ) và giới ( $p = 0,508$ ) so với nhóm còn lại.

- Nhóm tổn thương xâm lấn tới lớp thanh mạc (pT3-4) có thời gian sống thêm toàn bộ sống thêm không bệnh ngắn hơn ( $p < 0,001$ ) với nguy cơ tử vong cao gấp 15,9 lần và nguy cơ tái phát gấp 14,1 lần so với nhóm chỉ xâm lấn tới lớp cơ (pTis-1-2).

### 3.2.17. Tình trạng di căn hạch

Trong nhóm nghiên cứu, 51,0% trường hợp không có di căn hạch.

Số hạch nạo vét được trung bình:  $17,7 \pm 9,86$ , [1 – 54]. Trong đó, 139/302 trường hợp nạo vét được dưới 15 hạch, chiếm 46,0%

Số hạch di căn trung bình:  $2,6 \pm 4,38$ , [0 – 28].

**Bảng 3.24: Tình trạng di căn hạch và thời gian sống thêm (n=302)**

Di căn hạch	Không	Có	P
Số bệnh nhân (%)	154 (51,0 %)	148 (49,0%)	
OS [CI95%] (tháng)	79,4 [77,2 – 81,6]	51,6 [47,0 – 56,2]	<0,001
	HR = 11,930		<0,001
DFS [CI95%] (tháng)	79,3 [77,1 – 81,6]	47,1 [42,2 – 52,1]	<0,001
	HR = 13,389		<0,001

#### Nhận xét:

- Nhóm bệnh nhân di căn hạch có tiên lượng sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh sau mổ kém hơn với nguy cơ tử vong cao gấp 11,9 lần và nguy cơ tái phát cao gấp 13,4 lần so với nhóm không di căn hạch.

**Bảng 3.25: Tỷ số hạch di căn và thời gian sống thêm (n=302)**

Tỷ số hạch di căn	< 40%	≥ 40%	P
Số bệnh nhân (%)	257 (85,1%)	45 (14,9%)	
OS [CI95%] (tháng)	69,9 [66,8 – 73,0]	46,7 [38,1 – 55,3]	<0,001
	HR = 3,862		<0,001
DFS [CI95%] (tháng)	68,1 [64,9 – 71,5]	39,1 [30,7 – 47,5]	<0,001
	HR = 3,910		<0,001

#### Nhận xét:

- Tỷ số hạch di căn ≥ 40% có giá trị tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh sau mổ với nguy cơ tử vong và nguy cơ tái phát cao gấp 3,9 lần so với nhóm có tỷ số hạch di căn <40%.



### 3.3. Môi trường quan giữa các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị phẫu thuật

Thông qua phân tích đơn biến và so sánh đánh giá môi trường quan của các biến độc lập, chúng tôi rút ra được một số yếu tố có ý nghĩa tiên lượng đối với mô hình đánh giá nguy cơ tử vong sau 5 năm (t=5) với quy ước như sau:

Giới:	0_nam	1_nữ
Tuổi:	0_<60	1_≥60
BMI:	0_<18,5	1_≥18,5
Bệnh nền:	0_ko	1_có
Lâm sàng:	0_ko	1_có
Biến chứng:	0_ko	1_có
CEA:	0_≤5	1_>5
CLVT u:	0_ko	1_có
CLVT hạch:	0_ko	1_có
Mổ:	0_nội soi	1_mở
Giai đoạn T:	0_Tis-1-2	1_T3-4
Giai đoạn N:	0_0	1_có di căn
Kích thước:	0_≤3	1_>3

Mô hình 1 gồm tất cả các biến liên quan được trình bày dưới dạng :

$$H(t) = 0,001916 * \exp (-0,46*Giới + 0,29*Tuổi - 0,6*BMI + 0,59*Bệnh nền + 0,87*Lâm sàng - 0,25*Biến chứng + 0,48*CEA + 0,21*CLVT u - 0,32 *CLVT hạch + 0,63*kích thước + 1,2*T + 2,1*N - 0,18*Mổ)$$

Mô hình 2: Chỉ các biến tương quan có ý nghĩa khi phân tích đơn biến

$$H(t) = 0,001916*\exp (0,64*CEA + 0,09*CLVT u - 0,33*CLVT hạch + 0,48*kích thước + 1,1*T + 2,0*N + 0,28*Mổ)$$

Tiếp tục rút từng biến để đánh giá tác động của từng biến lên mô hình chung, chúng tôi rút ra được mô hình có ý nghĩa nhất (p nhỏ nhất) gồm CEA, N và T dưới dạng:

$$H(t) = 0,001916 * \exp (1,72 * CEA + 1,9 * N + 1,7 * T)$$

Ví dụ:

Đối với trường hợp người bệnh ung thư biểu mô tuyến dạ dày được phẫu thuật triệt căn và có kết quả xét nghiệm nồng độ CEA trước mổ 15 ng/ml; kết quả giải phẫu bệnh sau mổ xác định giai đoạn pT3N1M0, thì nguy cơ tử vong sau 5 năm được tính theo công thức trên như sau:

$$H(5 \text{ năm}) = 0,001916 * \exp(1,72 * 1 + 1,9 * 1 + 1,7 * 1) = 39,2\%$$

Như vậy, nguy cơ tử vong sau 5 năm là 39,2%, tương đương với xác suất sống sót sau 5 năm là 60,8%.

## Chương 4: BÀN LUẬN

### 4.1. Kết quả xa sau phẫu thuật triệt căn điều trị UTDD

#### 4.1.1. Thời gian sống thêm sau mổ

Thời gian sống thêm sau mổ là chỉ số cơ bản để đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật UTDD. Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ sống tính đến thời điểm dừng nghiên cứu là 74,5% (225/302 trường hợp). Xác suất sống thêm toàn bộ sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng là 97,4%, 85,8%, 77,0%, 73,7%, 72,0% (Bảng 3.1). Thời gian sống thêm toàn bộ ước tính là 66.3 tháng (Biểu đồ 3.1). Thời gian sống thêm không bệnh ước tính là 64.3 tháng (Biểu đồ 3.2). Tỷ lệ sống không bệnh tính tới thời điểm dừng nghiên cứu là 72,2% (218/302 trường hợp). Xác suất sống thêm không bệnh sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng là 95%, 82,5%, 75,7%, 71,6%, 70,2% (Bảng 3.1).

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kết quả đáng khích lệ so với các thống kê của Trịnh Hồng Sơn<sup>12</sup> đối với giai đoạn 1995 – 1997 với xác suất sống sau 5 năm là 59,4% với thời gian theo dõi từ 24 tháng tới 60 tháng, hay của Lê Nguyên Ngọc<sup>123</sup> đối với giai đoạn 1993 – 1998 với xác suất sống sau 5 năm là 37,5% hay của Nguyễn Công Hiếu<sup>7</sup> đối với giai đoạn 2002 – 2004 với xác suất sống sau 5 năm là 22,8%. Nhận xét này cũng được ghi tương tự đối với tỷ lệ tái phát hay thời gian sống thêm không bệnh như kết quả của Đặng Văn Thời<sup>19</sup> với ung thư bán phần trên dạ dày với xác suất sống thêm không bệnh 5 năm là 21,5%, xác suất sống thêm toàn bộ 5 năm là 32,1% và thời gian sống thêm trung bình dự đoán là  $40,23 \pm 3,35$  tháng. Bên cạnh những tiến bộ và phát triển về kỹ thuật, chăm sóc, theo dõi, cũng cần ghi nhận điều này là do chúng tôi chỉ tiến hành nghiên cứu trên nhóm phẫu thuật được coi là triệt căn nên tỷ lệ tái phát và tử vong sau 5 năm thấp hơn hẳn so với các thống kê của các tác giả khi gộp cả nhóm di căn xa và phẫu thuật được coi là không triệt căn. Ngoài ra, chúng tôi loại ra khỏi nghiên cứu các trường hợp mất liên lạc

hoặc tử vong do các nguyên nhân khác ngoài bệnh lý UTDD nên tỷ lệ tử vong trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là tỷ lệ đã chuẩn hóa theo bệnh. Điều này giúp làm giảm ảnh hưởng của các yếu tố nhiễu tới kết quả nghiên cứu nhưng cũng có thể là nguyên nhân góp phần làm cho kết quả điều trị có phân tích cục hơn so với một số nghiên cứu khác<sup>9, 12, 77</sup>.

Xác suất sống thêm toàn bộ và không bệnh sau mổ 5 năm của nhóm cắt toàn bộ dạ dày là 56,2% và 50,1%; của nhóm cắt bán phần dạ dày là 74,7%, 73,2%, của nhóm không di căn hạch là 94% và 94% và của nhóm có di căn hạch là 49,4% và 45%. Phân tích riêng trong nhóm cắt dạ dày bán phần có 8/259 trường hợp (3,1%) cắt cả các tạng xâm lấn gồm tụy (3), mạc treo đại tràng và đại tràng ngang (6), còn nhóm cắt toàn bộ dạ dày có 5/43 trường hợp (11,6%) gồm thùy gan trái (1), tụy (4), lách (1), tổ chức cạnh thực quản (1) đều có thời gian sống thêm sau mổ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại (Bảng 3.2). Nghiên cứu của chúng tôi chỉ tiến hành trên nhóm phẫu thuật triệt căn nên không có so sánh đối đầu. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi tốt hơn hẳn so với nhóm phẫu thuật không triệt căn trong các nghiên cứu trước đây<sup>6, 14, 123, 79</sup>. Đặc biệt, trong nhóm nghiên cứu có 01 trường hợp người bệnh Nguyễn Văn N. (số 102) được cắt toàn bộ dạ dày – thùy gan trái và bóc phúc mạc mặt trước tụy do ung thư dạ dày giai đoạn IIIB (pT4bN0) có thời gian sống thêm trên 72 tháng (6 năm) tính tới thời điểm kết thúc nghiên cứu. Như vậy, trong nhóm UTDD tiên triển tại chỗ, chưa di căn xa thì phẫu thuật cắt cả tạng lân cận bị xâm lấn một cách triệt căn có thể mang lại lợi ích về thời gian sống.

Nhận xét này của chúng tôi cũng tương đồng với Dong<sup>110</sup> khi nghiên cứu trên 2603 trường hợp cắt dạ dày do ung thư với 6% trường hợp cắt bỏ kèm theo các tạng lân cận do xâm lấn (cT4), có ghi nhận sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa nhóm cắt triệt căn và không triệt căn (35,6% so với 4,2%,  $p < 0,001$ ) hay của các tác giả khác tại Hoa Kỳ, Nhật Bản<sup>111, 112</sup> khi cho

ràng đối với những trường hợp UTDD tiến triển tại chỗ, cắt thành khối nên được thực hiện để cải thiện kết quả xa.

Xác suất sống thêm sau mổ 5 năm cũng khác nhau theo mức độ biệt hóa và tổn thương xâm lấn mạch – thần kinh (Bảng 3.3). Kết quả của chúng tôi cho thấy xác suất sống thêm toàn bộ và không bệnh sau mổ 5 năm giảm dần theo giai đoạn bệnh theo TNM. Trong đó, với mỗi giai đoạn tiến triển thêm thì nguy cơ tử vong tăng 1,97 lần (CI95% [1,7-2,29],  $p < 0,001$ ) và nguy cơ tái phát tăng 1,97 lần (CI95% [1,71–2,27],  $p < 0,001$ ). (Bảng 3.4). Điều phản ánh mối tương quan có ý nghĩa giữa giai đoạn bệnh và tiên lượng sống, kết quả của chúng tôi tương đương so với tác giả châu Á như Katai (Nhật Bản)<sup>5</sup>, Lee (Hàn Quốc)<sup>75</sup> hay Ji (Trung Quốc)<sup>76</sup> và tốt hơn so với các tác giả Châu Âu như Yaprak<sup>77</sup> hay Asplund<sup>78</sup> cũng như so với các thống kê trước đây tại Việt Nam như của Lê Minh Quang<sup>79</sup>.

**Bảng 4.1: Xác suất sống sau 5 năm tương ứng theo giai đoạn bệnh**

Giai đoạn	Chúng tôi	Quang <sup>79</sup>	Katai <sup>5</sup>	Lee <sup>75</sup>	Yaprak <sup>77</sup>	Ji <sup>76</sup>	Asplund <sup>78</sup>
	Việt 2020	Việt 2002	Nhật 2018	Hàn 2015	Thổ 2020	Trung 2018	Thụy Điển 2018
<b>IA</b>	96,7	58	99,1	96,1	90	94,5	65
<b>IB</b>	92,2		93		85	88,4	
<b>IIA</b>	93,2	28	78,3	80,9	74	78	39
<b>IIB</b>	74				62	70,6	
<b>IIIA</b>	48,4	18	57,8	49,7	48	53,8	16
<b>IIIB</b>	31,2		38,1		28	33,3	
<b>IIIC</b>	25,9		13		18,7		

Lý do của sự khác biệt nằm ở tỷ lệ chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm. Giai đoạn sớm chiếm đa số trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ các giai đoạn bệnh 0, Ia, Ib, Iia, Iib, IIIa, IIIb và IIIc tương ứng là 1,3%, 24,2%, 10,6%, 13,9%, 13,6%, 12,9%, 14,6% và 8,9%.

Nhóm nghiên cứu của tác giả Katai<sup>5</sup> thậm chí còn có tỷ lệ giai đoạn IA và IB tương ứng lên tới 44,0% và 14,7%. Bên cạnh đó, chúng tôi chỉ tiến

hành trên nhóm phẫu thuật triệt căn nên tỷ lệ giai đoạn sớm cao hơn so với các nghiên cứu lấy toàn bộ các giai đoạn (bao gồm cả giai đoạn IV).

Bên cạnh giá trị tiên lượng rõ ràng và được công nhận rộng rãi của phẫu thuật triệt căn và giai đoạn bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác mà chúng tôi sẽ phân tích ở phần tiếp theo của luận án này.

#### **4.1.2. Tổn thương tái phát**

Vị trí tái phát thường gặp nhất là di căn phúc mạc (63,5%) và gan (20,0%). Tổn thương tái phát tại chỗ ít gặp (2%). (Bảng 3.5). Kết quả này cũng tương tự nhận định của Yuji<sup>124</sup> khi theo dõi 503 trường hợp UTDD được phẫu thuật triệt căn chỉ ghi nhận 5 trường hợp tái phát tại chỗ. Maehara<sup>125</sup> thấy 43% di căn phúc mạc, tuy nhiên, 22% tái phát tại chỗ. Nghiên cứu của Trịnh Hồng Sơn ghi nhận 17/37 trường hợp tái phát miệng nổi khi phẫu thuật điều trị UTDD tái phát<sup>126</sup>. Tác giả cũng ghi nhận các trường hợp tái phát, di căn ở các vị trí ít gặp như tại niệu quản<sup>127</sup>, dương vật<sup>128</sup> hay lách<sup>129</sup>.

Về kết quả điều trị, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 84 trường hợp tái phát với thời gian sống thêm ước tính sau khi tái phát là 6,9 tháng. Kết quả không mấy khả quan này của điều trị phẫu thuật đối với UTDD tái phát cũng được phản ánh ở các nghiên cứu trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Nguyễn Hàm Hội<sup>130</sup> ghi nhận tỷ lệ tử vong 60,8% trong 6 tháng sau phẫu thuật điều trị ung thư dạ dày tái phát. Maehara<sup>125</sup> thống kê thời gian sống thêm trung bình sau khi tái phát là 24,3 tháng.

#### **4.1.3. Chất lượng cuộc sống**

Phẫu thuật là phương pháp điều trị cơ bản đối với UTDD, tuy nhiên, chính can thiệp phẫu thuật là một yếu tố làm giảm chất lượng cuộc sống. Mặc dù giá trị của phẫu thuật đối với giảm tỷ lệ tái phát và di căn có thể che lấp đi các mất mát đó, vấn đề ngày càng được quan tâm và dần trở nên quan trọng trong đánh giá kết quả xa ở nhóm người bệnh sống sót sau phẫu thuật

điều trị UTDD. Chất lượng cuộc sống được đánh giá về cả các khía cạnh thể chất lẫn tâm lý – tinh thần của người bệnh.

Đánh giá trên thang điểm ECOG, bên cạnh 77 trường hợp tử vong (ECOG 5), có tới 51,3% trường hợp có chất lượng cuộc sống gần như bình thường (ECOG 0 hoặc 1) với thời gian theo dõi trung bình 43 tháng bao gồm 110 trường hợp (36,4%) theo dõi trên 5 năm. (Bảng 3.6).

Đánh giá theo Bộ câu hỏi EORTC QLQ C30 – STO22 thông qua phỏng vấn, chúng tôi cho thấy chỉ số chất lượng cuộc sống tổng quát trung bình là 65,3 (Bảng 3.7), tương tự với kết quả nghiên cứu của Trần Thị Ngọc<sup>121</sup> trên 102 trường hợp UTDD được phẫu thuật mặc dù các chỉ số về thể chất (PF), xã hội (RF, SF), tâm lý (EF) và nhận thức (CF) đều cao hơn với điểm trung bình dao động từ 95 tới 98/100.

Munene<sup>131</sup> cho rằng chất lượng cuộc sống giảm nhiều ngay sau phẫu thuật rồi bình thường hóa sau khoảng 6 tháng và giảm sâu khoảng 4,4 tháng trước khi tử vong. Nghiên cứu của Karanicolas<sup>132</sup> trên 134 trường hợp cho thấy chất lượng cuộc sống giảm đáng kể ở 55% người bệnh ngay sau mổ, kéo dài khoảng 6 tháng và 20 – 35% các trường hợp còn tiếp tục giảm sau đó.

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi đánh giá chất lượng cuộc sống ở thời điểm xa phẫu thuật với thời gian từ khi mổ tới khi khám lại dao động từ 12 tháng tới 80 tháng. Việc đánh giá như vậy có thể mang lại một góc nhìn khác về kết quả xa sau phẫu thuật điều trị UTDD nhưng không thể tránh khỏi nhiều yếu tố nhiễu, gián tiếp ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của người bệnh cả về tâm lý, tài chính bên cạnh diễn biến bệnh lý.

## **4.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư dạ dày**

### **4.2.1. Tuổi**

Kết quả nghiên cứu không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh giữa các nhóm tuổi khi phân tích thô. Tuy nhiên, khi hiệu chỉnh theo giai đoạn bệnh bằng mô

hình hồi quy Cox, chúng tôi nhận được hệ số hồi quy với thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh tương ứng là 1,375 ( $p=0,006$ ) và 1,214 ( $p=0,049$ ). Điều đó có nghĩa là khi tăng lên 10 tuổi thì nguy cơ tử vong và tái phát tăng lên 37,5% và 21,4%, tương ứng (Bảng 3.8).

Giá trị tiên lượng của tuổi đối với UTDD vẫn còn có nhiều tranh cãi khi có tác giả cho rằng tiên lượng phụ thuộc chủ yếu vào giai đoạn bệnh và sự chậm trễ trong chẩn đoán bệnh ở người trẻ mới là nguyên nhân chính dẫn đến tiên lượng xấu<sup>133</sup>.

Tham khảo y văn về mối tương quan giữa tuổi và kết quả sống còn của người bệnh UTDD, chúng tôi thấy một số tác giả ghi nhận tiên lượng tốt hơn ở nhóm trẻ tuổi như của Trịnh Hồng Sơn<sup>18</sup>, Lai<sup>134</sup>, Wang<sup>135</sup> hay Zang<sup>136</sup> tương tự như kết quả của chúng tôi, nhưng cũng có nghiên cứu của Park<sup>137</sup> hay El Halabi<sup>138</sup> không thấy sự khác biệt.

Trịnh Hồng Sơn<sup>18</sup> nghiên cứu 306 trường hợp UTDD thấy khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống thêm sau mổ giữa các nhóm tuổi dưới 51, 51-57 và trên 57 tuổi, trong đó, nhóm tuổi trẻ có tiên lượng tốt hơn. Nguyễn Phúc Kiên<sup>139</sup> nghiên cứu 135 trường hợp UTDD sớm thấy ác sống thêm sau mổ ở nhóm dưới và trên 60 tuổi tương ứng là 81,8% và 88,6% với khác biệt có ý nghĩa.

Lai<sup>134</sup> nghiên cứu 6954 trường hợp, chia thành 3 nhóm theo lứa tuổi (<40 tuổi, 45-65 tuổi và trên 65 tuổi) thấy nhóm tuổi dưới 40 có tiên lượng sống tốt hơn so với nhóm còn lại. Wang<sup>135</sup> nghiên cứu trên 980 trường hợp phẫu thuật điều trị UTDD và cho rằng tuổi là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa.

Park<sup>137</sup> nghiên cứu trên 3362 trường hợp UTDD và nhận thấy nhóm trẻ tuổi có mức độ biệt hóa kém và tế bào nhân với nồng độ CA19-9 cao. Ở nhóm phẫu thuật triệt căn, xác suất sống sau 5 năm cao hơn ở nhóm dưới 45 tuổi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không thấy sự khác biệt về giai đoạn bệnh giữa các nhóm tuổi nhưng khi phân tích dưới nhóm có di căn hạch thì



nhóm tuổi cao có tỷ lệ chẩn đoán ở giai đoạn muộn cao hơn với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Khi so sánh về đặc điểm mô bệnh học, chúng tôi không thấy sự khác biệt về mức độ biệt hóa, thể lan tỏa giữa các lứa tuổi như một số nghiên cứu khác mặc dù nguyên nhân tại sao người bệnh trẻ tuổi thường có mức độ biệt hóa kém, thể lan tỏa, giai đoạn muộn..., những yếu tố có liên quan tới tiên lượng xấu, thời gian sống thêm ngắn và liệu rằng có hay không mối liên quan của những yếu tố di truyền hay tác động của môi trường với tính chất ác tính cao của các khối u ở nhóm tuổi trẻ hay không còn chưa được làm rõ<sup>136</sup>.

Một lý do có thể gặp là các thầy thuốc thường có xu hướng “mạnh tay” hơn trong điều trị cho các trường hợp người bệnh trẻ tuổi dù là phẫu thuật hay hóa trị, và có thể điều này mang lại khả năng sống cao hơn.

**Bảng 4.2: Một số nghiên cứu về tuổi và kết quả điều trị ung thư dạ dày**

Nghiên cứu	Năm	Quốc gia	Cỡ mẫu	Tiên lượng của NB trẻ tuổi
Trịnh Hồng Sơn <sup>12</sup>	2001	Việt Nam	306	Tốt hơn
Saito <sup>17</sup>	2006	Nhật Bản	1.473 Mổ triệt căn	Tốt hơn
Lai <sup>134</sup>	2008	Hàn Quốc	6.954 Mổ triệt căn	Tốt hơn
Park <sup>137</sup>	2009	Hàn Quốc	3.362	Không khác
Wang <sup>135</sup>	2010	Trung Quốc	980 Phẫu thuật	Tốt hơn
Nguyễn Phúc Kiên <sup>139</sup>	2015	Việt Nam	135 Phẫu thuật	Kém hơn
Zhang <sup>136</sup>	2018	Trung Quốc	16.856	Tốt hơn
El Halabi <sup>138</sup>	2019	Li Băng	156	Không khác
Chúng tôi	2021	Việt Nam	302 Mổ triệt căn	Tốt hơn cùng giai đoạn bệnh

#### 4.2.2. Giới

Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi khoảng 2,74/1, tương đương với các thống kê của Trịnh Hồng Sơn<sup>12</sup> (1,7/1), Nguyễn Phúc Kiên<sup>139</sup> (1,54/1), Lou<sup>140</sup> (1,86-2,20/1), Kim<sup>141</sup> (1,98/1) hay Li<sup>142</sup> (1,76/1). Chúng tôi không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai giới về thời gian sống thêm sau mổ cả phân tích thô lẫn sau khi hiệu chỉnh theo giai đoạn bệnh. (Bảng 3.9)

Kết quả của chúng tôi tương đồng với một số nghiên cứu trong nước như của Nguyễn Phúc Kiên<sup>139</sup> với xác suất sống sau 5 năm của nam và nữ tương ứng là 86,8% và 90,3% nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Trịnh Hồng Sơn<sup>12</sup> cũng kết luận tương tự khi nghiên cứu trên 306 trường hợp UTDD.

Trong khi đó, nghiên cứu của một số tác giả khác lại cho thấy nữ có tiên lượng tốt hơn nam như của Song<sup>143</sup> trên hơn 150 bệnh viện lớn tại Hàn Quốc từ năm 1975 tới 1999 với 189 853 nam và 90 902 nữ hay của Li<sup>142</sup> trên 96 501 trường hợp UTDD với 34 862 nữ ghi nhận thời gian sống thêm của nữ dài hơn nam một cách có ý nghĩa thống kê. Một nghiên cứu của Kim<sup>141</sup> trên 4722 trường hợp UTDD được phẫu thuật triệt căn gồm 3 136 nam và 1 586 nữ cho thấy người bệnh nữ, trẻ tuổi có tỷ lệ ung thư tế bào nhân cao hơn và tiên lượng sống kém hơn nam. Trái lại, một nghiên cứu tại Nhật Bản lại cho thấy tiên lượng sống của nữ tốt hơn so với nam nếu các yếu tố tiên lượng khác tương đồng<sup>144</sup>.

#### 4.2.3. Triệu chứng lâm sàng

Trong nhóm nghiên cứu, chỉ có 3,3% trường hợp được phát hiện tình cờ, không có triệu chứng. Do đây là nghiên cứu trên các trường hợp được phẫu thuật triệt căn, vốn là nhóm thiểu số trong các trường hợp UTDD nên tỷ lệ này còn thấp hơn nữa khi tính trên quần thể và chỉ tương đương với các thống kê tại Hàn Quốc<sup>145</sup> năm 1996 hay Nhật Bản<sup>146</sup> năm 1980.

Nguyên nhân có lẽ là do chưa có chương trình sàng lọc, tầm soát hệ thống có hiệu quả.

Kong<sup>145</sup> thấy rằng nhóm UTDD không triệu chứng chủ yếu ở giai đoạn sớm với khả năng điều trị triệt căn tốt hơn và thời gian sống dài hơn. Matsukuma<sup>146</sup> thấy trong nhóm người bệnh UTDD không triệu chứng, có 75% ở giai đoạn sớm và 84% không di căn hạch. Trong khi con số này với nhóm có triệu chứng tương ứng là 33% và 57%. Tỷ lệ phẫu thuật triệt căn là 97% ở nhóm không triệu chứng và 75% ở nhóm còn lại. Xác suất sống thêm sau 5 và 10 năm tương ứng là 85,2% và 72,2% đối với nhóm không triệu chứng là 66,8% và 55,4% đối với nhóm có triệu chứng.

Trong khi đó, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng trong nhóm không triệu chứng có tới 4/10 trường hợp ở giai đoạn III và 2/10 trường hợp ở giai đoạn II, chỉ có 4/10 trường hợp ở giai đoạn I. Thời gian sống thêm của nhóm không triệu chứng có xu hướng dài hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê (72,4 tháng so với 66,0 tháng,  $p = 0,306$ ). Trong nhóm có triệu chứng, biểu hiện lâm sàng khá đa dạng, thường gặp nhất là đau bụng thượng vị hoặc quanh rốn (88,4%), gày sút (46,7%), ăn kém, đầy bụng, khó tiêu (34,4%), xuất huyết tiêu hóa cao – nôn máu, đi ngoài phân đen (11,3%), chít hẹp – hẹp môn vị hoặc tâm vị trên lâm sàng hoặc khi ống soi mềm không qua được (11,3%)... Trong đó, triệu chứng: sút cân, hẹp môn vị và xuất huyết tiêu hóa có giá trị tiên lượng với khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống thêm và xác suất sống thêm 5 năm sau mổ. (Bảng 3.10)

Nhận xét này tương tự với kết quả của nghiên cứu hồi cứu ở 92 trường hợp UTDD dưới 45 tuổi của Maconi<sup>147</sup> đánh giá mối liên hệ của các triệu chứng cảnh báo với đặc điểm giải phẫu bệnh học và thấy rằng nhóm có triệu chứng thường gặp ở ung thư đoạn xa, ở giai đoạn tiến triển hơn và tiên lượng sống kém hơn với xác suất sống sau 5 năm là 49% so với 76% ( $p=0,01$ ) ở nhóm không triệu chứng. Stephens<sup>148</sup> nghiên cứu 300 trường hợp UTDD thấy xác suất sống sau 5 năm của nhóm có triệu chứng là 15% so với 38%

( $p < 0,001$ ) của nhóm còn lại. Các tác giả này<sup>147,148</sup> cũng cho rằng sự biểu hiện các triệu chứng cảnh báo có thể làm giảm xác suất sống sau 5 năm.

Giá trị tiên lượng độc lập và ý nghĩa thống kê của các triệu chứng cảnh báo ở người bệnh UTDD không phải là vấn đề mới với nhiều báo cáo trong y văn, tuy nhiên, để so sánh và mô tả vai trò tiên lượng của từng triệu chứng là không dễ do sự khác nhau về tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu, định nghĩa của các triệu chứng và đa số nghiên cứu là hồi cứu. Tuy nhiên, trong số các triệu chứng cảnh báo được công nhận rộng rãi như ăn kém, gày sút, sờ thấy khối u bụng, xuất huyết tiêu hóa, thiếu máu, nôn kéo dài thì ăn kém, gày sút và sờ thấy khối u bụng được coi là các yếu tố tiên lượng độc lập<sup>148</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các yếu tố tiên lượng độc lập là sút cân, hẹp môn vị và xuất huyết tiêu hóa theo thứ tự thường gặp tương ứng.

Sút cân đã được công nhận là yếu tố tiên lượng trong nhiều nghiên cứu<sup>147,148,149</sup> ở phương Tây với xác suất sống sau 5 năm chỉ từ 13,5 đến 31%. Tỷ lệ này ở thống kê của chúng tôi là 60,5%. Sự khác biệt có thể đến từ 20 năm khoảng cách giữa các nghiên cứu. Giá trị tiên lượng của triệu chứng này khá dễ hiểu vì sút cân đi liền với suy dinh dưỡng và suy giảm đáp ứng miễn dịch, từ đó, không chỉ làm tăng tỷ lệ biến chứng sau mổ mà giảm cả khả năng đáp ứng với điều trị hỗ trợ.

Xuất huyết tiêu hóa được coi là triệu chứng có giá trị tiên lượng trong nhiều nghiên cứu<sup>147-149</sup> nhưng không thấy được ảnh hưởng có ý nghĩa tới kết quả xa. Kết quả của chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống thêm sau mổ giữa hai nhóm có và không có xuất huyết tiêu hóa ( $p = 0,005$ ). (Bảng 3.10). Điều này có thể do hạn chế của nghiên cứu hồi cứu khi mà chỉ những xuất huyết lớn, có thể đánh giá qua quan sát đại thể mới được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án.

Mối tương quan giữa thời gian từ khi bắt đầu triệu chứng tới khi phẫu thuật hay còn được cho là khoảng trễ của chẩn đoán với giai đoạn bệnh và tiên lượng sống của người bệnh cũng là vấn đề gây tranh cãi. Đã có nhiều tác

giá<sup>147,148</sup> nghiên cứu về giá trị tiên lượng của khía cạnh này nhưng không thấy được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, mặc dù, có vẻ như hiển nhiên là người bệnh được chẩn đoán sớm sẽ có tiên lượng tốt hơn. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự với thời gian trễ trung bình là 13 tuần với khoảng dao động khá lớn [0-162] và không có ảnh hưởng có ý nghĩa tới tiên lượng sống còn ( $p = 0,901$ ). Điều này có thể do giá trị này chưa được đo lường một cách chính xác khi mà các triệu chứng nhẹ và không đặc hiệu ở giai đoạn đầu dễ bị người bệnh cũng như thầy thuốc bỏ qua. Tuy nhiên, điều không thể tranh cãi là cải thiện chất lượng chẩn đoán UTDD để chẩn đoán sớm khi chưa có các triệu chứng cảnh báo và biến chứng có thể mang lại tiên lượng tốt hơn<sup>150</sup>.

#### **4.2.4. Mức độ thiếu máu**

Trong nhóm nghiên cứu, tỷ lệ thiếu máu trước phẫu thuật là 48,7%, bao gồm 3% ở mức độ nặng, 8,3% ở mức độ vừa và 37,4% ở mức độ nhẹ. Kết quả phân tích hồi quy theo mô hình Cox cho thấy thiếu máu trước mổ là yếu tố tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm toàn bộ. Cùng giai đoạn bệnh, yếu tố tiên lượng xấu vẫn có ý nghĩa đối với thời gian sống thêm ( $HR=1,356$ ,  $p=0,025$ ) và sống thêm không bệnh ( $HR=1,384$ ,  $p=0,012$ ). (Bảng 3.11)

Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với nhiều tác giả trên thế giới. Trong một đa phân tích gộp 17 nghiên cứu của các tác giả Italy, Czech, Austria, Trung Quốc, Nhật, Hàn Quốc và Thái Lan<sup>151</sup> với cỡ mẫu tổng 13 154 trường hợp, thiếu máu trước mổ được công nhận là yếu tố tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm sau mổ ( $HR=1,33$  [CI95% 1,21-1,45]) và thời gian sống thêm không bệnh sau mổ ( $HR=1,62$  [CI95% 1,13-2,32]). Shen<sup>152</sup> nghiên cứu 1688 trường hợp và thấy rằng thiếu máu trước mổ gặp ở 39,9% với xác suất sống sau 10 năm là 48,2% thấp hơn nhóm còn lại (62,6%,  $p<0,001$ ). Thiếu máu thường gặp ở nhóm kích thước u lớn, xâm lấn thành, di căn hạch và giai đoạn tiến triển. và được công nhận là yếu tố tiên lượng độc lập về thời

gian sống thêm sau mổ với giai đoạn I và II (HR=1,47 [CI95% 1,11 – 1,94], p=0,007).

Thiếu máu trước mổ có thể được sử dụng như một dấu hiệu sinh học phản ánh gián tiếp tính chất xâm lấn, chảy máu và suy dinh dưỡng do khối u kích thước lớn và ở giai đoạn tiến triển, từ đó, tiên lượng về thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh<sup>153</sup>. Một số báo cáo cho thấy thiếu máu trước mổ là yếu tố nguy cơ có ý nghĩa đối với các biến chứng sau mổ UTDD và tương quan ngược với toàn trạng và tình trạng dinh dưỡng<sup>152,154</sup>. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi không cho thấy mối tương quan này.

#### **4.2.5. Chỉ số khối cơ thể**

Chỉ số khối cơ thể (BMI) của người bệnh trước phẫu thuật trung bình  $20,8 \pm 2,68$ , trong đó, 18,9% ở nhóm thiếu cân và 19,9% thừa cân và béo phì độ I. Nhóm thiếu cân có thời gian sống thêm toàn bộ (57,7 tháng) và không bệnh (55,9 tháng) ngắn hơn so với các nhóm còn lại nhưng khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. (Bảng 3.12).

Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu về mối tương quan giữa chỉ số khối cơ thể và thời gian sống thêm sau phẫu thuật điều trị UTDD, tuy nhiên, kết quả không nhất quán. Kim<sup>155</sup> báo cáo rằng BMI thấp thường gặp ở nhóm bệnh tiến triển. Nghiên cứu của Feng<sup>156</sup> cho thấy BMI có tương quan ngược với mức độ xâm lấn thành, di căn hạch và giai đoạn bệnh. Chen<sup>157</sup> nhận thấy rằng nhóm BMI thấp có tỷ lệ hạch di căn cao hơn nhưng không liên quan tới mức độ xâm lấn thành nhưng thống kê của Wada<sup>158</sup> lại không cho thấy mối tương quan có ý nghĩa giữa BMI và giai đoạn bệnh tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Lee<sup>159</sup> thấy giai đoạn tiến triển ít gặp ở nhóm BMI cao nhưng trái lại, Ojima<sup>160</sup> đã báo cáo về tỷ lệ di căn phúc mạc cao của nhóm UTDD có béo phì. Có nhiều lý do có thể dẫn đến kết quả không tương đồng như vậy như sự khác biệt về tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ của mỗi nghiên cứu, cỡ mẫu, giá trị ngưỡng... Tuy nhiên, cũng giống như các bệnh lý đường tiêu hóa khác, UTDD thường đi kèm với sút cân và

chán ăn, do đó, trường hợp giai đoạn muộn thường có triệu chứng suy mòn với BMI thấp.

Mối tương quan giữa BMI và tiên lượng xa sau mổ cắt dạ dày triệt căn do ung thư cũng được nghiên cứu rộng rãi. Chen<sup>157</sup> nhận xét BMI có tương quan ngược với tiên lượng bệnh, trong khi Tokunaga<sup>161</sup> báo cáo rằng nhóm thừa cân có tiên lượng tốt hơn. Theo nghiên cứu của Feng<sup>156</sup>, nhóm BMI thấp có tiên lượng xấu hơn, tuy nhiên, tương đương giữa nhóm BMI bình thường và cao. Nghiên cứu của Struecker<sup>162</sup> thấy nhóm béo phì (BMI  $\geq$  30) có thời gian nằm viện dài hơn, thời gian mổ kéo dài hơn, tỷ lệ biến chứng và tử vong sau mổ cao hơn nhưng không khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ, tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

#### **4.2.6. Chỉ điểm u**

Trong đa số các trường hợp được xét nghiệm CEA và CA19-9 trước mổ, kết quả nằm trong giới hạn bình thường với tỷ lệ tương ứng là 85,3% và 86,7%. Chỉ số CEA cao ( $\geq$  5 ng/l) có giá trị tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh, trong khi CA19-9 cao ( $\geq$  37 U/mL) không có tương quan với thời gian sống thêm. (Bảng 3.13)

Trong y văn, đã có nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước đánh giá về vai trò và giá trị tiên lượng của CEA và CA 19-9 đối với bệnh lý UTDD. Nghiên cứu đa phân tích của Shimada<sup>163</sup> năm 2012 thấy tỷ lệ CEA và CA 19-9 cao là 21,1% và 27,8%, tương ứng. Thống kê của chúng tôi thấp hơn có thể do nghiên cứu chỉ đánh giá trên nhóm điều trị phẫu thuật triệt căn nên không có các trường hợp di căn xa và tỷ lệ giai đoạn sớm cao. Chúng tôi thấy tỷ lệ tăng của CEA và CA 19-9 khá thấp ở giai đoạn sớm (giai đoạn 0: 0% và 0%, giai đoạn I: 22,4% và 14,4%, tương ứng) nên không có nhiều giá trị trong sàng lọc, tuy nhiên, phần nào có giá trị tiên lượng bệnh. Kết quả này tương đồng với báo cáo của Liang<sup>164</sup> có tỷ lệ CEA cao ở mức 15,4% và CA19-9 ở mức 11,7% đối với nhóm UTDD sớm. Nghiên cứu của Feng<sup>165</sup> cho thấy CA19-9 cao không có giá trị tiên lượng với thời gian sống thêm trong khi đó,

CEA cao là yếu tố tiên lượng xấu của UTDD sớm, tương tự với nhận xét của chúng tôi.

Nghiên cứu đa phân tích của Deng và cộng sự<sup>166</sup> trên 14 651 trường hợp UTDD chỉ ra CEA cao là yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm toàn bộ (HR=1,900, CI95% [1,441 - 2,505]) và thời gian sống thêm không bệnh (HR=2,579, CI95% [1,935 - 3,436]). Nghiên cứu đa phân tích của Song và cộng sự<sup>167</sup> trên 11 408 trường hợp UTDD chứng minh được giá trị tiên lượng xấu của tăng CA 19-9 đối với thời gian sống thêm toàn bộ (HR=1,33; CI95% [1,10-1,60]) và sống thêm không bệnh (HR=1,85; CI95% [1,16-2,95]).

Ikeda<sup>168</sup> nhận xét nhóm CEA cao có kích thước u lớn, xâm lấn mạch thần kinh, di căn hạch và di căn gan nhiều hơn. Một số tác giả cho rằng CA 19-9 cao có tương quan với mức độ xâm lấn thành<sup>169</sup>, di căn hạch<sup>170</sup> và di căn phúc mạc<sup>171</sup>, trong đó, giá trị tiên lượng di căn hạch được đề cập nhiều nhất. Qua đó, có thể thấy việc nồng độ các chỉ điểm u tăng lên thường đi kèm với tiến triển của khối u và từ đó tác động tiêu cực lên tiên lượng sống của người bệnh. Kim<sup>172</sup> đưa ra nhận định bộ ba CEA, CA 19-9 và CA 72-4 trước mổ tăng là yếu tố nguy cơ độc lập với tiên lượng tái phát với độ nhạy tương ứng là 100%, 68,2% và 51,3% và khuyến cáo sử dụng để xét điều trị hóa chất hỗ trợ sau mổ. Trong đó, CEA nhạy hơn với các di căn gan còn CA 19-9 nhạy với di căn phúc mạc.

Takahashi<sup>173</sup> báo cáo về tỷ lệ tăng nồng độ CEA và CA 19-9 khá cao ở thời điểm chẩn đoán tái phát (54,7% và 40% tương ứng). Độ nhạy của của CEA, CA 19-9 và kết hợp 2 chất chỉ điểm tương ứng là 65,8%, 55,0% và 85%, trong đó, hơn 90% các trường hợp có tăng CEA và CA 19-9 trước mổ cũng có tăng hai chỉ điểm này khi tái phát. Do đó, kiểm tra chỉ điểm u thường quy sau mổ có thể đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện tái phát, di căn xa, đặc biệt là các trường hợp đã có tăng chỉ điểm u trước mổ.



#### **4.2.7. Chụp cắt lớp vi tính**

Kết quả chụp cắt lớp vi tính trước mổ trong nghiên cứu cho thấy giá trị tiên lượng của phương pháp này đối với thời gian sống thêm sau mổ cả với đánh giá tổn thương thành dạ dày và hạch lân cận (Bảng 3.14).

Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Park<sup>174</sup> trên 394 trường hợp UTDD với tổn thương thâm nhiễm ra ngoài lớp cơ và kích thước 5 – 10 cm được coi là yếu tố tiên lượng độc lập với khả năng tái phát và thời gian sống thêm không bệnh ngăn, trong khi đó, hình ảnh hạch to trên cắt lớp vi tính lại không có mối liên hệ có ý nghĩa với kết quả điều trị.

Việc đánh giá chính xác tình trạng di căn hạch trước mổ bằng cắt lớp vi tính dựa trên kích thước cũng khó khăn do việc phân biệt các hạch nhỏ nhưng có vi di căn và các hạch viêm phản ứng có kích thước lớn là rất khó.

#### **4.2.8. Phương pháp mổ**

Trong nghiên cứu, nhóm mổ mở chiếm đa số với 243 trường hợp (80,5%). Trong số 59 trường hợp (19,5%) mổ nội soi, có 03 trường hợp chuyển mổ do u đã xâm lấn phúc mạc mặt trước tụy và 1 trường hợp phát hiện tổn thương nghi ngờ di căn gan hạ phân thùy 7 không có khả năng lấy bỏ qua phẫu thuật nội soi, tuy nhiên, kết quả giải phẫu bệnh cuối cùng là tổn thương lành tính nên vẫn đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu. (Bảng 3.15).

Nhóm mổ nội soi có số hạch nạo vét được ít hơn khoảng 6,4 hạch (CI95% [3,6-9,2],  $p < 0,001$ ) nhưng khoảng cách trung bình từ bờ khối u tới diện cắt lớn hơn khoảng 0,5 cm (CI95% [0,35–0,965],  $p = 0,037$ ) so với nhóm mổ mở. Điều này có thể là do tỷ lệ giai đoạn sớm ở nhóm mổ nội soi cao hơn so với nhóm mổ mở truyền thống ( $p < 0,001$ ). Như vậy, nhóm mổ nội soi không thua kém so với mổ mở về tiêu chuẩn ung thư học.

Về kết quả xa, chúng tôi ghi nhận nhóm mổ nội soi có thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh dài hơn so với mổ mở ( $p = 0,005$  và  $0,0002$ , tương ứng). Tuy nhiên, khác biệt này không còn ý nghĩa

thống kê khi tiến hành phân tích trên cùng giai đoạn bệnh theo mô hình hồi quy của Cox. (Bảng 3.15)

Tương tự như nhận định của chúng tôi, Zeng<sup>175</sup> tiến hành nghiên cứu đa phân tích trên 17 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với 5 204 trường hợp và thấy mổ cắt dạ dày nội soi do ung thư không thua kém mổ mở về hiệu quả điều trị bệnh và có độ an toàn cao hơn. Một số tác giả khác như Jiang<sup>176</sup> và Cheng<sup>177</sup> cũng cho rằng mổ nội soi có thể cải thiện kết quả gần sau mổ, đặc biệt là thời gian điều trị hậu phẫu.

Tuy nhiên, kết quả thử nghiệm Cochrane<sup>178</sup> cho thấy cần nghiên cứu sâu hơn về nhận định này và không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ tử vong gần và xa sau mổ, biến chứng nặng, tỷ lệ tái phát trong vòng 6 tháng, lượng máu mất hay số lượng hạch nạo vét được giữa hai nhóm nội soi và mổ.

Beyer<sup>179</sup> phân tích trên 5 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với 2 157 trường hợp để so sánh mổ nội soi và mổ mở cắt dạ dày đồng thời nạo vét hạch D2 điều trị UTDD tiến triển tại chỗ nhưng không thấy khác biệt về xác suất sống thêm 3 năm sau mổ giữa hai nhóm. Tác giả đi đến kết luận mổ nội soi không thua kém mổ mở và không phải là trở ngại đối với việc nạo vét hạch D2, một tiêu chuẩn quan trọng trong phẫu thuật triệt căn.

Tuy nhiên, cũng cần lưu ý rằng các tiêu chuẩn được đặt ra đối với phẫu thuật viên là khác nhau ở các nghiên cứu, đặc biệt là đối với nạo vét hạch và tái lập lưu thông tiêu hóa. Do đó, cần xây dựng được một quy trình chi tiết thống nhất về các kỹ thuật được chuẩn hóa cũng như cơ chế kiểm soát chất lượng trong thao tác. Hạn chế của chúng tôi là do thiết kế hồi cứu nên một số thông tin liên quan tới số lượng máu mất trong mổ, mức độ đau, chất lượng cuộc sống gần sau mổ và cả chi phí điều trị... không thống kê được để có đánh giá toàn diện hơn khi so sánh giữa mổ nội soi và mổ mở.

#### **4.2.9. Phương pháp cắt dạ dày**

Nghiên cứu gồm 43 trường hợp (14,2%) cắt toàn bộ dạ dày và 259 trường hợp (85,8%) cắt đoạn dạ dày. Chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê về số hạch nạo vét được và khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt nhưng thấy nhóm cắt toàn bộ dạ dày có tỷ lệ giai đoạn muộn cao hơn ( $p < 0,001$ ) và thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh sau mổ đều ngắn hơn so với nhóm cắt đoạn dạ dày (50,0 và 47,9 tháng so với 68,3 và 66,3 tháng,  $p < 0,001$  và  $p = 0,002$ , tương ứng). Tuy nhiên, sau khi hiệu chỉnh theo giai đoạn bệnh, khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. (Bảng 3.16).

Nhận xét này cũng tương đồng với một số tác giả trên thế giới như nghiên cứu đa phân tích của Kong<sup>180</sup> trên 6 thử nghiệm lâm sàng với 1 364 trường hợp UTDD được phẫu thuật triệt căn thấy tỷ lệ biến chứng sau mổ của nhóm cắt toàn bộ không cao hơn so với cắt đoạn và không có khác biệt về xác suất sống thêm 5 năm sau mổ. Nghiên cứu đa phân tích của Zhao<sup>181</sup> trên 25 báo cáo gồm 1 nghiên cứu ngẫu nhiên tiền cứu, 1 thử nghiệm lâm sàng pha III và 23 nghiên cứu so sánh hồi cứu, với 2 896 trường hợp cũng có chung nhận định khi thấy nhóm cắt toàn bộ dạ dày có tỷ lệ giai đoạn muộn hơn ( $p < 0,001$ ) và xác suất sống thêm sau mổ 5 năm tốt hơn so với cắt đoạn dạ dày (OR=1,35, CI95% [1,03–1,77],  $p = 0,03$ ), tuy nhiên, sau khi hiệu chỉnh theo giai đoạn bệnh thì không có khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR=1,35 CI95% [0,59–2,45],  $p = 0,62$ ). Về số lượng hạch nạo vét, nhóm cắt toàn bộ trội hơn (MD=-10,46, CI95% [-12,76,-8,17],  $p < 0,001$ ), trong khi ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt này nhỏ hơn và không có ý nghĩa thống kê.

#### **4.2.10. Mức độ nạo vét hạch**

Nhóm bệnh nhân được tiến hành nạo vét hạch D2 mở rộng chiếm chủ yếu với 166 trường hợp (55,0%). Số hạch nạo vét được của nhóm D2 mở rộng cao hơn đáng kể so với D2 tiêu chuẩn (MD=6,1 CI95% [4,0–8,3],  $p < 0,001$ ). Điều này cho phép chẩn đoán giai đoạn chính xác hơn và cũng hạn chế bỏ sót những hạch di căn nhảy cóc như Trịnh Hồng Sơn<sup>18</sup> đã mô tả. Mặc dù mức độ an toàn của kỹ thuật còn phụ thuộc vào trình độ và kinh nghiệm của phẫu thuật viên cũng như phương tiện kèm theo như chỉ mạch máu, dao siêu

âm..., kết quả nghiên cứu cho thấy rằng nạo vét hạch D2 mở rộng có thể tiến hành một cách an toàn mà không làm tăng nguy cơ, rủi ro so với nạo vét hạch D2 tiêu chuẩn. Tuy nhiên, chúng tôi chưa thấy được sự vượt trội về thời gian sống thêm toàn bộ (HR=0,755, p=0,234) và sống thêm không bệnh (HR=0,928, p=0,739) ở nhóm nạo vét D2 mở rộng. (Bảng 3.17)

Đánh giá mức độ an toàn của nạo vét hạch D2 mở rộng, một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đa trung tâm tại Ba Lan<sup>182</sup> đã phân tích các hiệu quả của nạo vét hạch D2 mở rộng trong phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn trên 275 trường hợp và thấy rằng hai nhóm nạo vét hạch D2 và D2 mở rộng tương đương nhau về tỷ lệ biến chứng (27,7 so với 21,6% tương ứng, p=0,248) và tỷ lệ tử vong sau mổ (4,9 so với 2,2%, p=0,376). Trong khi đó, thử nghiệm JCOG 9501<sup>80</sup> lại thất bại trong việc chứng minh hiệu quả về mặt ung thư học của nạo vét D2 mở rộng khi không có sự khác biệt giữa hai nhóm về thời gian sống thêm không bệnh (HR=1,08, p=0,56). Nghiên cứu của Yonemura và cộng sự<sup>85</sup> đánh giá hiệu quả của nạo vét hạch dọc động mạch chủ đối với thời gian sống thêm của nhóm UTDD được phẫu thuật triệt căn và nạo vét hạch D2 không thấy được sự khác biệt có ý nghĩa về xác suất sống thêm 5 năm sau mổ (52,6 so với 55,0%, p=0,80) nên tác giả khuyến cáo không thực hiện nạo vét hạch dọc động mạch chủ thường quy.

Trái lại, Liang<sup>183</sup> nghiên cứu 394 trường hợp cắt đoạn dạ dày do ung thư đã ra thanh mạc và thấy nhóm người bệnh nạo vét hạch D2 mở rộng có xác suất sống thêm sau mổ 5 năm cao hơn nhóm D2 tiêu chuẩn (55,3% so với 43,9%, p=0,042) và khuyến cáo nạo vét thêm các hạch nhóm 12b, 12p, 14v và 13 sau khi nạo vét hạch D2 tiêu chuẩn đối với trường hợp tổn thương ra thanh mạc.

Các nhận định này tương đồng với chúng tôi khi cho rằng nạo vét hạch D2 mở rộng có thể được tiến hành một cách an toàn nhưng không cần thực hiện thường quy ở tất cả các trường hợp.

#### 4.2.11. Vị trí u

Quan sát trên 302 trường hợp của nghiên cứu thấy có 19 trường hợp (6,3%) có u ở cực trên dạ dày, 185 trường hợp (61,3%) u ở cực dưới dạ dày, còn lại 98 trường hợp (32,4%) tổn thương ở 1/3 giữa dạ dày hoặc chồng lấn. So sánh riêng hai nhóm theo vị trí u ở cực trên (tâm – phình vị) và cực dưới (hang-môn vị), nghiên cứu ghi nhận khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt ở nhóm u tâm phình vị ngắn hơn, kích thước u lớn hơn, tỷ lệ có độ biệt hóa kém thấp hơn và ở giai đoạn muộn hơn so với nhóm u hang môn vị nhưng không thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê về xâm lấn mạch – thần kinh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh sau mổ. (Bảng 3.18)

Tìm hiểu trong y văn, chúng tôi thấy rằng trừ các trường hợp u tại chỗ nổi thực quản – dạ dày, kết quả các nghiên cứu về tiên lượng theo vị trí u vẫn chưa thống nhất. Năm 2017, Petrelli<sup>16</sup> tiến hành phân tích trên 50 nghiên cứu với 128 268 trường hợp UTDD và thấy rằng không kể đến các tổn thương khúc nối thực quản – dạ dày thì tổn thương phần trên dạ dày có tỷ lệ tử vong cao hơn 25% so với phần dưới và thậm chí là 40% với riêng nhóm tổn thương ở tâm vị. Trong khi đó, Costa<sup>63</sup> lại không thấy sự khác biệt giữa nhóm tổn thương phần trên và dưới dạ dày về xác suất sống thêm 5 năm sau mổ, mặc dù tổn thương phần trên có kích thước lớn hơn, di căn hạch nhiều hơn và kém biệt hóa hơn. Năm 2021, Xue<sup>184</sup> công bố kết quả nghiên cứu đa phân tích trên 10 báo cáo về kết quả sống thêm sau mổ giữa hai nhóm UTDD cực trên và dưới và thấy rằng nhóm tổn thương phần trên dạ dày có xác suất sống thêm 3 năm và 5 năm sau mổ thấp hơn so với nhóm tổn thương phần dưới (RR=0,85, CI95% [0,77-0,93], p<0,001 và RR=0,80, CI95% [0,72-0,89], p<0,001, tương ứng) ở các nghiên cứu tại những nước phương Đông nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa ở phương Tây (p=0,348 và 0,054, tương ứng).

Nguyên nhân tiên lượng xấu của nhóm người bệnh ung thư phần trên có thể do triệu chứng lâm sàng mờ nhạt hơn, khó chẩn đoán hơn qua nội soi và thậm chí sinh thiết cũng khó khăn hơn nên thường được chẩn đoán ở giai

đoạn muện. Yonemura<sup>85</sup> thấy rằng tổn thương phân trên dạ dày từ mức T2 trở lên đi kèm với tỷ lệ di căn hạch cao. Martin và cộng sự<sup>185</sup> cho rằng đột biến gen p53, một yếu tố tiên lượng độc lập đối với kết quả điều trị UTDD, được tìm thấy nhiều hơn ở ung thư phần trên dạ dày có thể là lý do cho tiên lượng xấu của nhóm này. Bên cạnh đó, do đặc điểm giải phẫu, phẫu thuật cắt dạ dày điều trị ung thư phần trên thường phức tạp hơn so với phần dưới cũng có thể là một yếu tố ảnh hưởng.

#### **4.2.12. Kích thước u**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành phân tích theo mô hình hồi quy của Cox với một loạt các giá trị của kích thước u ghi nhận được theo mô tả tổn thương đại thể tại kết quả giải phẫu bệnh học với khoảng cách 1 cm và lựa chọn điểm ngưỡng là 3 cm với lý do đây là điểm đầu tiên có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về các tiêu chí đánh giá kết quả sau mổ. Từ đó, chúng tôi chia thành hai nhóm: kích thước nhỏ ( $\leq 3$ cm) gồm 128 trường hợp (42,4%) và lớn ( $> 3$ cm) gồm 174 trường hợp (57,6%). Về kết quả điều trị, nhóm u kích thước nhỏ có tỷ lệ giai đoạn sớm hơn theo mức độ xâm lấn thành, khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt ngắn hơn (MD=0,6 cm CI95% [0,2–1,0],  $p=0,001$ ), số hạch di căn ít hơn (MD=-2,6 CI95% [-3,6 – -1,6],  $p<0,001$ ), thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh dài hơn. (Bảng 3.19).

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với nhiều tác giả khác. Guo<sup>66</sup> khi nghiên cứu trên 2379 trường hợp với điểm ngưỡng là 4 cm và thấy nhóm kích thước nhỏ có kết quả xa tốt hơn hẳn với xác suất sống sau 5 năm là 68,7% so với 40,2% của nhóm kích thước lớn ( $p<0,001$ ). Im<sup>67</sup> tiến hành nghiên cứu hồi cứu trên 1697 trường hợp được phẫu thuật triệt căn điều trị UTDD được chia thành 4 nhóm theo kích thước u với 2 điểm ngưỡng là 3 và 6 cm và thấy rằng kích thước u là yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm sau mổ UTDD tiến triển. Tương tự như vậy, nghiên cứu của Yokota<sup>68</sup> về ảnh hưởng của kích thước khối u tới kết quả phẫu thuật triệt căn điều trị UTDD cho 697

trường hợp tại Nhật Bản với hai điểm ngưỡng là 2 và 7cm thấy xác suất sống thêm sau 5 năm ở nhóm u kích thước nhỏ (<2 cm) lớn hơn có ý nghĩa so với hai nhóm còn lại (2–7 cm và > 7 cm). Tuy nhiên, kết quả phân tích đa biến nhận định di căn hạch, mức độ xâm lấn thành và vị trí u có giá trị quan trọng hơn kích thước u đối với thời gian sống thêm. Nghiên cứu của Hu<sup>15</sup> trên 716 trường hợp UTDD được phẫu thuật thấy rằng kích thước khối u là yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng đối với thời gian sống thêm. Nguyên nhân được lý giải là do kích thước khối u càng to thì khả năng cắt bỏ thành khối càng thấp và yêu cầu về trình độ và kinh nghiệm của phẫu thuật viên càng cao. Bên cạnh đó, Yokota<sup>68</sup> cho rằng kích thước u có thể phản ánh mức độ xâm lấn thành và di căn hạch, các yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm.

#### **4.2.13. Khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt**

Diện cắt không còn tế bào ung thư là một tiêu chuẩn chính đảm bảo cho tính triệt căn của phẫu thuật. Siewert<sup>186</sup> đã chỉ ra đây là yếu tố tiên lượng độc lập đối với tái phát và tử vong. Ngày nay, sinh thiết tức thì trong mổ để đảm bảo diện cắt sạch giúp đảm bảo được tính triệt căn của phẫu thuật. Tuy nhiên, khi không có sinh thiết tức thì, khoảng cách từ bờ ngoài khối u tới diện cắt có phải là yếu tố tiên lượng đối với UTDD hay không thì còn tranh cãi.

Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt trung bình là  $2,9 \pm 1,61$  cm với đa số các trường hợp hơn 1cm (78,1%). So sánh giữa nhóm có khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt trên và dưới 1 cm không cho thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm mổ nội soi và mổ mở; giữa nhóm cắt toàn bộ hay cắt đoạn dạ dày hay giữa các phương pháp tái lập lưu thông tiêu hóa. Về kết quả xa, khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt có ý nghĩa tiên lượng với thời gian sống thêm toàn bộ ( $p=0,04$ ) còn thời gian sống thêm không bệnh thì không ( $p=0,060$ ) (Bảng 3.20).

Tương đồng với nhận định của chúng tôi, nhiều tác giả cho rằng khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt không phải là một yếu tố tiên lượng

độc lập đối với kết quả điều trị UTDD. Kim A.<sup>187</sup> khi nghiên cứu 1 518 trường hợp phẫu thuật triệt căn điều trị UTDD để xác định diện cắt tối ưu đối với trường hợp UTDD tiến triển nhưng không thấy khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ tiến triển, tái phát tại chỗ, đồng thời, khi phân tích đa biến thì không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh giữa các nhóm. Tại Hoa Kỳ, nghiên cứu của Lauren<sup>188</sup> đi đến kết luận rằng khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt không có mối liên hệ với tỷ lệ tái phát tại chỗ hay thời gian sống thêm. Tác giả cho rằng nên bỏ khuyến cáo về khoảng cách tới diện cắt, đặc biệt với các trường hợp phải cắt rộng rãi về phía thực quản. Tương tự như vậy, Lee<sup>189</sup> cho rằng khoảng cách ngắn nhất từ u tới diện cắt không có mối tương quan với tỷ lệ tái phát tại chỗ và thời gian sống thêm với phẫu thuật triệt căn (R0).

Trái lại, Squires<sup>190</sup> nghiên cứu 465 trường hợp phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư phần xa dạ dày và thấy rằng diện cắt cách u trên 3 cm có ý nghĩa tiên lượng tốt với các trường hợp ở giai đoạn I nhưng không có ý nghĩa với giai đoạn II hoặc III. Bissolati<sup>191</sup> nghiên cứu 974 trường hợp và cho rằng khoảng cách dưới 2 cm đối với T1 và dưới 3 cm đối với T2-4 có mối liên quan với tỷ lệ diện cắt còn tế bào ung thư, một yếu tố tiên lượng xấu đã được công nhận.

#### **4.2.14. Độ biệt hóa**

Nghiên cứu của chúng tôi thấy nhóm người bệnh UTDD biệt hóa kém thường ở giai đoạn muộn cả với mức độ xâm lấn thành và tình trạng di căn hạch với thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh ngắn hơn so với nhóm còn lại. (Bảng 3.21). Xem lại y văn, chúng tôi nhận thấy rằng giá trị tiên lượng của mức độ biệt hóa là vấn đề còn tranh cãi. Nghiên cứu của Feng<sup>72</sup> trên 3 090 trường hợp UTDD được phẫu thuật triệt căn thấy biệt hóa kém có mối liên quan có ý nghĩa với các đặc điểm: tuổi trẻ (dưới 60 tuổi), giới (nam), vị trí u (1/3 giữa), kích thước u (>5cm), mức độ xâm lấn thành (T4), di căn hạch (N3) ( $p < 0,001$ ), đồng thời, thời gian sống thêm toàn bộ



giảm dần theo mức độ biệt hóa, tuy nhiên, sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê với nhóm giai đoạn III (theo phân loại TNM), còn phân tích gộp thì không có sự khác nhau về tiên lượng giữa các mức độ biệt hóa. Ngược lại, báo cáo của Adachi<sup>73</sup> trên 504 trường hợp lại có kết quả tương đồng với chúng tôi. Tác giả thấy rằng xác suất sống thêm toàn bộ sau 5 năm của nhóm biệt hóa cao tốt hơn so với kém (76% so với 67%;  $p=0,058$ ), đặc biệt là ở nhóm u lớn hơn 10cm (42% so với 14%;  $p=0,017$ ). Trong nhóm không di căn hạch, biệt hóa cao có giá trị tiên lượng tốt hơn (83% so với 59%;  $p=0,086$ ) trong khi ở nhóm di căn hạch thì ngược lại (63% so với 88%;  $p=0,008$ ).

#### **4.2.15. Xâm lấn mạch máu, bạch huyết, thần kinh**

Kết quả nghiên cứu ghi nhận tổn thương xâm lấn mạch – thần kinh chiếm đa số trong nhóm nghiên cứu (60,3%) và có giá trị tiên lượng đối với tử vong do bệnh và tái phát với thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 56,3 tháng (CI95% [52,0–60,5]) và thời gian sống thêm không bệnh trung bình 52,6 tháng (CI95% [48,1–57,1]) ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không xâm lấn (78,0 tháng CI 95% [75,1-80,9] và 78,1 tháng CI95% [75,2–81,0], tương ứng). Phân tích hồi quy cho thấy nhóm xâm nhập mạch thần kinh có nguy cơ tử vong cao gấp 6,68 lần [CI95% 3,33 – 13,40] ( $p<0,001$ ) và nguy cơ tái phát gấp 7,29 lần [CI95% 3,65–14,59] ( $p<0,001$ ) so với nhóm còn lại. Bên cạnh đó, nhóm xâm lấn mạch – thần kinh có mức độ biệt hóa kém hơn, kích thước u lớn hơn, tổn thương xâm lấn thành sâu hơn, di căn hạch nhiều hơn và giai đoạn bệnh muộn hơn đáng kể. (Bảng 3.22)

Kết quả này tương đồng với nhận xét của Li<sup>192</sup> cho rằng tổn thương xâm lấn mạch – thần kinh là yếu tố tiên lượng độc lập đối với di căn hạch và tiên lượng xấu của người bệnh UTDD, cả về thời gian sống không bệnh và thời gian sống toàn bộ. Tác giả cũng ghi nhận mối liên hệ có ý nghĩa với kích thước u, mức độ biệt hóa, tổn thương xâm lấn thành, di căn hạch và giai đoạn bệnh và không có ý nghĩa với tuổi, giới ( $p>0,05$ ). Tuy nhiên, sự khác biệt chỉ có ý nghĩa ở nhóm có di căn hạch. Choi<sup>193</sup> nghiên cứu 398 trường hợp thấy

xác suất sống thêm 5 năm sau mổ thấp ở nhóm xâm lấn mạch – thần kinh ở giai đoạn pN0 (73,6% so với 87,8%,  $p=0,048$ ) và N1 (50,0% so với 87,2%,  $p=0,007$ ). Ngược lại, Kim<sup>194</sup> cho rằng xâm lấn mạch – thần kinh không phải là yếu tố tiên lượng độc lập đối với UTDD mà việc phát hiện muôn mới là nguyên nhân của tiên lượng xấu này.

Nghiên cứu của chúng tôi và Li<sup>192</sup> đều cho rằng sự xâm lấn mạch – thần kinh là một chỉ điểm cho tính chất xâm lấn của tế bào u, làm tăng nguy cơ tái phát và tử vong sau phẫu thuật. Do vậy, việc kết hợp đánh giá đặc điểm này vào hệ thống phân giai đoạn TNM hiện tại có thể giúp xác định chính xác hơn nguy cơ và hỗ trợ trong đưa ra quyết định điều trị, đặc biệt ở giai đoạn sớm.

Kunisaki<sup>195</sup> nghiên cứu 1 880 trường hợp UTDD được phẫu thuật và ghi nhận sự khác biệt về xác suất sống thêm sau mổ 5 và 10 năm giữa nhóm không và có xâm lấn mạch (94,7% và 92,6% so với 83,5% và 68,8%, tương ứng,  $p=0,0005$ ) trong khi không thấy sự khác biệt về xác suất sống thêm 5 năm sau mổ ở giai đoạn pT2N0 có xâm lấn mạch và giai đoạn II. Từ đó, tác giả khuyến cáo điều trị hóa trị bổ trợ ở nhóm pT2N0 có xâm nhập mạch.

Zhang<sup>196</sup> theo dõi xa 596 trường hợp phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn và nạo vét hạch D2, nhận định xâm lấn mạch - thần kinh là yếu tố tiên lượng độc lập với di căn hạch (RR= 1,413, CI95% [1,282-1,558],  $p < 0,001$ ) và xác suất sống sau 5 năm (37,7% so với 59,9%,  $p < 0,001$ ). Tác giả khuyến cáo cân nhắc đặc điểm này trong quyết định điều trị bổ trợ, đặc biệt ở nhóm không di căn hạch hoặc không lấy đủ số hạch cần thiết.

#### **4.2.16. Mức độ xâm lấn thành (pT)**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổn thương giai đoạn tiến triển xâm lấn ra tới thanh mạc và dưới thanh mạc (T3 và T4) chiếm đa số với 180/302 trường hợp (59,6%) và có thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh ngắn hơn đáng kể so với nhóm còn lại (Tis – T1 – T2) với nguy cơ tử vong và tái phát cao gấp 12,9 lần và 14,2 lần so với nhóm còn lại. Nhóm pT3-

4 có mức độ biệt hóa kém hơn ( $p < 0,001$ ), kích thước u lớn hơn ( $p < 0,001$ ), tỷ lệ di căn hạch cao hơn ( $p < 0,001$ ) và giai đoạn bệnh muộn hơn ( $p < 0,001$ ). (Bảng 3.23).

Nghiên cứu của Yaprak<sup>77</sup> cũng cho kết quả tương đồng với nhận định mức độ xâm lấn thành là yếu tố tiên lượng đối với thời gian sống thêm với xác suất sống thêm sau mô 5 năm ở giai đoạn pT1, pT2, pT3 và pT4 tương ứng là 84,3%, 64,8%, 48,9% và 29,2%.

Phân tích riêng nhóm pT2 được coi là nhóm trung gian giữa nhóm UTDD sớm và tiến triển, chúng tôi thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ giữa pT2 và pT3 (77,6 tháng CI95% [73,4 – 81,8] so với 60,1 tháng CI95% [55,0 – 65,2],  $p = 0,005$ ) nhưng không thấy khác biệt giữa pT2 và pT1 (77,6 tháng CI95% [73,4 – 81,8] so với 80,2 tháng, CI95% [77,6 – 82,9],  $p = 0,701$ ). Trong nhóm di căn hạch, nhóm pT2 có tỷ lệ di căn cao hơn pT1 ( $p = 0,03$ ) và thấp hơn pT3 ( $p = 0,001$ ). Một số tác giả khác cũng đánh giá cao giá trị tiên lượng của tổn thương giai đoạn pT2 như Lu<sup>197</sup> hay Park<sup>198</sup>. Các tác giả này thậm chí khuyến cáo chia nhóm này thành pT2a và pT2b để có tiên lượng chính xác hơn.

Tổn thương xâm lấn tạng lân cận (pT4b) được ghi nhận ở 09 trường hợp bao gồm: 01 trường hợp xâm lấn thùy gan trái, cắt thùy gan trái kèm theo u cả khối, 04 trường hợp xâm lấn mạc treo đại tràng ngang và đại tràng ngang, 04 trường hợp xâm lấn phúc mạc mặt trước tụy bao gồm 2 trường hợp phải cắt lách – đuôi tụy kèm u cả khối. Trong đó, tới thời điểm kết thúc nghiên cứu có 7/9 trường hợp có tái phát và 6/9 trường hợp đã tử vong.

Tiên lượng xấu và thái độ điều trị đối với các trường hợp bệnh tiến triển xâm lấn tạng lân cận như mạc nối, cơ hoành, đại tràng ngang, tá tràng và gan trái là một chủ đề gây tranh cãi trong y văn từ lâu. Shchepotin<sup>111</sup> nghiên cứu trên 353 trường hợp cắt dạ dày mở rộng: đại tràng ngang 45%, lách – tụy

42,5%, thùy gan trái 28,5% và đầu tụy 10,5% kèm theo nạo vét hạch tiêu chuẩn ở tất cả các trường hợp và ghi nhận xác suất sống thêm sau mổ 5 năm là 25% (37% ở nhóm không di căn hạch và 15% ở nhóm có di căn hạch). Nghiên cứu đa trung tâm của Pacelli<sup>199</sup> với 206 trường hợp pT4b trên tổng số 2 208 trường hợp UTDD được phẫu thuật triệt căn ghi nhận xác suất sống thêm sau mổ 5 năm là 27,2%. Tác giả cho rằng yếu tố tiên lượng là diện cắt sạch chứ không phải số lượng hay loại tạng cắt bỏ kèm theo.

Báo cáo của Jagric<sup>200</sup> về kết quả điều trị phẫu thuật cắt UTDD và khối di căn gan cùng một thì ghi nhận xác suất sống thêm sau mổ 5 năm thấp nhưng vẫn khác biệt có ý nghĩa so với nhóm không cắt gan (14,3 so với 0%,  $p=0,002$ ).

#### **4.2.17. Tình trạng di căn hạch**

Trong nghiên cứu, số hạch nạo vét được trung bình  $17,7 \pm 9,86$ , [1 – 54], trong đó, 139 trường hợp (46%) có số hạch nạo vét được dưới 15. (Bảng 3.24). Để đánh giá về mức độ di căn hạch, Hướng dẫn điều trị của Hoa Kỳ (NCCN) và Nhật Bản đều khuyến cáo nạo vét ít nhất 15 hạch khi tiến hành phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn. Tuy vậy, số hạch tối ưu cần nạo vét để xác định giai đoạn bệnh vẫn còn chưa thống nhất.

Bouvier<sup>201</sup> khuyến cáo rằng cần nạo vét tối thiểu 10 hạch (so sánh nạo vét trên và dưới 10 hạch: OR 0,57,  $p<0,001$ ). Kim<sup>202</sup> thậm chí cho rằng nạo vét 15 hạch là không đủ để đảm bảo tính triệt căn và khuyến cáo nạo vét tới 25 và thậm chí là 40 hạch đối với ung thư giai đoạn tiến triển để đạt được sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống thêm. Huang<sup>203</sup> đưa ra khuyến cáo cần nạo vét ít nhất 15 hạch đối với giai đoạn I, 25 hạch với giai đoạn II và 30 hạch với giai đoạn III để cải thiện được thời gian sống sau mổ của các trường hợp được phẫu thuật cắt đoạn dạ dày triệt căn. Tác giả này cũng ghi nhận mối tương quan giữa số hạch di căn và số hạch được nạo vét với  $r = 0,252$  ( $p<0,001$ ), tương tự như kết quả của chúng tôi.

Bên cạnh số lượng hạch thì vị trí giải phẫu của hạch di căn là một yếu tố tiên lượng quan trọng tương ứng với vị trí, kích thước và mức độ xâm lấn thành của tổn thương. Trịnh Hồng Sơn<sup>12</sup> đã nghiên cứu chi tiết từng nhóm hạch được nạo vét và khẳng định giá trị tiên lượng này, đồng thời ghi nhận hiện tượng “di căn nhảy cóc” vốn không thể phát hiện nếu chỉ tập trung vào số lượng hạch nạo vét. Cũng nhờ kết quả này, tác giả đưa ra khuyến cáo về việc sinh thiết tức thì hạch nhóm 8-12 và hạch nhóm 16 như một đánh giá về mức độ tiến triển và về tiên lượng ngay trong mổ để có thái độ điều trị phù hợp. Zhao<sup>204</sup> nghiên cứu 1451 trường hợp phẫu thuật triệt căn điều trị UTDD và thấy rằng bên cạnh số lượng hạch di căn thì vị trí giải phẫu cũng là yếu tố tiên lượng độc lập ( $p < 0,01$ ). Trong đó, nhóm người bệnh di căn hạch chặng 2 có tiên lượng xấu hơn so với chặng 1. Rất tiếc trong nghiên cứu của chúng tôi, do hạn chế của thiết kế hồi cứu nên vị trí giải phẫu của các hạch di căn không được mô tả đầy đủ, chi tiết nên không đủ dữ liệu để đánh giá.

Di căn hạch đã được công nhận một cách rộng rãi là một trong những yếu tố quan trọng nhất có giá trị tiên lượng đối với UTDD. Trong nghiên cứu, số hạch di căn trung bình là  $2,6 \pm 4,38$ , [0 – 28] với 154 trường hợp (51%) không có di căn hạch (N0). So sánh với nhóm di căn hạch thì nhóm không di căn hạch có thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh tốt hơn rõ ràng. Phân tích hồi quy cho thấy nhóm di căn hạch có nguy cơ tử vong cao gấp 11,9 lần và nguy cơ tái phát cao gấp 13,5 lần so với nhóm không di căn hạch (Bảng 3.28).

Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu của nhiều tác giả khác, đặc biệt là ở nhóm giai đoạn sớm. Chen<sup>205</sup> nghiên cứu trên 1033 trường hợp UTDD được phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn và ghi nhận tỷ lệ di căn hạch là 16,7%. Mpallas<sup>206</sup> tổng kết y văn và khẳng định giá trị tiên lượng của di căn hạch đối với UTDD, đặc biệt đối với nguy cơ tái phát và khuyến

cáo cần nhắc vấn đề này khi đưa ra quyết định điều trị hỗ trợ. Tuy nhiên, tác giả cho rằng, đối với giai đoạn tiến triển, di căn hạch chỉ ảnh hưởng tới tiên lượng trong trường hợp không nạo vét hạch đạt tiêu chuẩn.

Khái niệm về tỷ lệ hạch di căn trên tổng số hạch nạo vét đã được đề xuất và nghiên cứu về giá trị tiên lượng để thay thế cho số lượng hạch di căn đơn thuần. Tuy nhiên, ý nghĩa của chỉ số này vẫn còn chưa thống nhất. Huang<sup>207</sup> nghiên cứu giá trị tiên lượng của tỷ lệ hạch di căn / nạo vét trên 634 trường hợp UTDD được phẫu thuật triệt căn và nhận định chỉ số này có giá trị tiên lượng tốt hơn so với số hạch di căn đơn thuần. Tác giả cho rằng việc tăng số lượng hạch nạo vét sẽ giúp là giảm chỉ số này và cải thiện tiên lượng sống. Trong khi đó, nghiên cứu của Kulig<sup>208</sup> trên 738 trường hợp cho rằng chỉ số này không thể thay thế được việc phân loại giai đoạn theo số hạch di căn (pN) mà chỉ có giá trị gợi ý tiên lượng trong trường hợp không nạo vét đủ số hạch cần thiết (15 hạch) dẫn đến nguy cơ đánh giá giai đoạn không đầy đủ. Nghiên cứu so sánh đối đầu của Espin<sup>209</sup> nhận định số hạch di căn phản ánh chính xác hơn tỷ số hạch di căn đối với khả năng sống còn của người bệnh UTDD. Kết quả nghiên cứu ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống thêm toàn bộ (69,9 so với 46,7 tháng,  $p < 0,001$ ) và sống thêm không bệnh (68,1 so với 39,1 tháng,  $p < 0,001$ ) với giá trị ngưỡng được lựa chọn là 40%. Giá trị tiên lượng này vẫn được giữ được ý nghĩa thống kê cả với nhóm nạo vét được dưới 15 hạch. (Bảng 3.29). Từ đó, chúng tôi cho rằng tỷ số hạch di căn có thể được xem xét như một giá trị tiên lượng thay thế trong trường hợp không nạo vét được đủ số hạch theo khuyến cáo (15 hạch) để giảm thiểu nguy cơ đánh giá sai giai đoạn bệnh và có thái độ điều trị phù hợp tương ứng. Thử nghiệm lâm sàng với cỡ mẫu lớn, đa trung tâm với sự tham gia của chuyên gia về giải phẫu bệnh trong đánh giá tổn thương hạch là cần thiết để khẳng định được giá trị tiên lượng này.

### 4.3. Mối tương quan giữa các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị phẫu thuật

Thông qua phân tích đơn biến và so sánh đánh giá mối tương quan của các biến độc lập, chúng tôi rút ra được mô hình đánh giá nguy cơ tử vong sau 5 năm với một số yếu tố có ý nghĩa tiên lượng.

Mô hình này được xây dựng căn cứ vào kết quả điều trị ghi nhận được trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi và có thể sử dụng để ngoại suy đối với các quần thể rộng hơn, tuy nhiên, cần đảm bảo các tiêu chuẩn đầu vào tương tự với nhóm nghiên cứu. Trong đó, phẫu thuật triệt căn là quan trọng hàng đầu.

Trên thế giới, năm 2003, Kattan<sup>57</sup> đã nghiên cứu trên 1.039 trường hợp UTDD được phẫu thuật triệt căn và xây dựng mô hình dự đoán tỷ lệ sống sau 5 năm với các biến độc lập: tuổi, giới, vị trí u, phân loại của Lauren, số hạch di căn, số hạch nạo vét và mức độ xâm lấn thành. Mặc dù có tương đồng về các biến đưa vào mô hình nhưng kết quả của chúng tôi ghi nhận được ít biến tương quan có ý nghĩa hơn. Tuy vậy, tỷ lệ sống thêm trong nghiên cứu của ông chỉ ở mức 50%. Năm 2005, Peeters<sup>58</sup> ứng dụng mô hình này trên 459 trường hợp và kết luận rằng mô hình này có ý nghĩa hơn so với phân loại của AJCC đơn thuần. Sau đó, các nghiên cứu phân tích đa biến được tiến hành để đánh giá ngày càng toàn diện hơn các đặc điểm của người bệnh như nghiên cứu của Hui<sup>59</sup> đánh giá cả tình trạng dinh dưỡng, tình trạng mất khối lượng cơ xương bên cạnh các đặc điểm bệnh lý khác như giai đoạn T, N hay xâm lấn mạch – thần kinh... và kết luận đây cũng là một yếu tố tiên lượng quan trọng sau phẫu thuật triệt căn cho dù chưa được quan tâm đúng mức.

Ở Việt Nam, từ năm 2001, Trịnh Hồng Sơn<sup>12</sup> đã đưa ra mô hình đánh giá xác suất sống thêm 2 năm sau phẫu thuật với các biến được ghi nhận gồm phẫu thuật triệt căn, giai đoạn bệnh theo Dukes, mức độ nạo vét hạch và tuổi. Tuy vậy, sau đó, hầu như không có các nghiên cứu về xây dựng mô hình này. Điều này có thể do chưa có được một quy trình thống nhất giữa các phẫu

thuật viên, giữa các trung tâm Ngoại khoa lớn trên toàn quốc. Trong khi đó, như đã trình bày ở trên, các mô hình này được xây dựng và ngoại suy trên quần thể với tính đồng nhất tương đối, do vậy, cần có các nghiên cứu theo dõi dọc thời gian dài đa trung tâm để kết quả có ý nghĩa và ứng dụng trên thực tiễn lâm sàng.



## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 302 trường hợp ung thư biểu mô tuyến dạ dày được điều trị phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ ngày 01/01/2014 tới ngày 31/12/2018, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

### **1. Kết quả phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức:**

- Thời gian sống thêm toàn bộ ước tính là 66,3 tháng [63,1 - 69,4]. Xác suất sống thêm toàn bộ sau mổ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng là 97,4%, 85,8%, 77,0%, 73,7% và 72,0%.

- Thời gian sống thêm không bệnh ước tính là 64,3 tháng [61,0 – 67,7]. Xác suất sống thêm không bệnh sau mổ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm và 5 năm tương ứng là 95%, 82,5%, 75,7%, 71,6% và 70,2%.

- Xác suất sống thêm toàn bộ và không bệnh 5 năm sau mổ của nhóm giai đoạn I theo phân loại TNM (96,7% và 95,3%) tương tự như giai đoạn 0 (100% và 100%); cao hơn giai đoạn II (84,1% và 83,4%) và III (38,2% và 34,4%).

- Xác suất sống thêm toàn bộ và không bệnh sau mổ 5 năm của nhóm cắt toàn bộ dạ dày (56,2% và 50,1%) thấp hơn nhóm cắt đoạn dạ dày (74,7% và 73,2%); của nhóm cắt dạ dày đơn thuần (73,6% và 72,4%) cao hơn nhóm cắt kèm theo tạng lân cận (36,9% và 25,6%); của nhóm độ biệt hóa cao – vừa (82,8% và 83,4%) cao hơn nhóm biệt hóa kém (67,1% và 76,7%); của nhóm có xâm lấn mạch thần kinh (57,4% và 55,1%) thấp hơn nhóm không xâm lấn mạch thần kinh (92,5% và 91,7%); của nhóm không di căn hạch (94% và 94,2%) cao hơn nhóm di căn hạch (49,4% và 45%), tương ứng.

- Đánh giá theo thang điểm ECOG, 51,3% các trường hợp có chất lượng cuộc sống tương đương với người bình thường (ECOG 0 hoặc 1).

- Điểm chất lượng cuộc sống trung bình theo Bộ công cụ EORTC-QLQ C30 – STO22 là  $65,3 \pm 13,6$  [17-83].

## **2. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức**

- Triệu chứng lâm sàng: sút cân, hẹp môn vị và xuất huyết tiêu hóa, thiếu máu, CEA cao ( $>5$  ng/l), tổn thương ghi nhận được trên phim chụp cắt lớp vi tính trước mổ, mức độ xâm lấn qua lớp cơ của thành dạ dày theo giai đoạn pT, di căn hạch, tỷ số hạch di căn trên 40% là các yếu tố tiên lượng xấu.

- Đối chiếu trên cùng giai đoạn bệnh theo phân loại TNM bằng mô hình phân tích hồi quy đa biến, nguy cơ tử vong và tái phát tăng 38% và 24% khi tăng thêm 10 tuổi, tăng 35,6% và 38,4% khi mức độ thiếu máu tăng lên. Nguy cơ tử vong tăng 97% khi CEA tăng (trên 5 ng/l).

- Nhóm mổ nội soi, cắt đoạn dạ dày, kích thước u nhỏ ( $\leq 3$ cm), độ biệt hóa cao và vừa, tổn thương xâm nhập mạch-thần kinh có thời gian sống thêm ước tính dài hơn so với nhóm đối chứng tương ứng nhưng sự khác biệt này mất ý nghĩa thống kê sau khi đối chiếu trên cùng giai đoạn bệnh.

- Nguy cơ tử vong sau mổ 5 năm dựa trên các yếu tố nguy cơ có thể được ước tính dựa vào công thức:

$$H(t=5) = 0,001916 * \exp (1,72 * CEA + 1,9 * N + 1,7 * T)$$

## **KHUYẾN NGHỊ**

- Mô hình dự đoán tỷ lệ sống thêm sau 5 năm cần được nghiên cứu thêm và phát triển để có thể đưa vào ứng dụng trong thực tế lâm sàng như một giá trị tham khảo khi ra quyết định điều trị.

- Mặc dù kết quả điều trị ung thư dạ dày có nhiều tiến bộ, mang lại hy vọng cho người bệnh nhưng cần xây dựng các Hội đồng đa chuyên khoa để tiến hành hội chẩn một cách thường quy để đảm bảo quyền lợi và an toàn của người bệnh và chất lượng chuyên môn của điều trị.

## CÁC BÀI BÁO VÀ CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

1. **Bui Trung Nghia, Trinh Hong Son** (2019). Early outcomes of surgical treatment with perioperative chemotherapy for gastric cancer. *Journal of Medical Research. Hanoi Medical University*. Vol. 118 E4, No 2.
2. **Bùi Trung Nghĩa, Trịnh Hồng Sơn** (2021). Kết quả điều trị phẫu thuật triệt để điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức và mối tương quan với một số đặc điểm giải phẫu bệnh học. *Y học Việt Nam*. Số 2 tháng 8 Tập 505.
3. **Bùi Trung Nghĩa, Trịnh Hồng Sơn** (2023). Đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. *Y học Việt Nam*. Số 1B tháng 6 Tập 527.
4. **Bùi Trung Nghĩa, Trịnh Hồng Sơn** (2023). Đánh giá kết quả xa sau phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. *Y học Việt Nam*. Số Chuyên đề Tháng 6 – Tập 527

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* May 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Dicken B. J., Bigam D. L., Cass C., Mackey J. R., Joy A. A., Hamilton S. M. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg.* Jan 2005;241(1):27-39. doi:10.1097/01.sla.0000149300.28588.23
3. Trịnh Hồng Sơn, Nguyễn Phúc Cường, Đỗ Đức Vân. Đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh, các phương pháp điều trị ung thư dạ dày không thuộc ung thư biểu mô tuyến. *Y học thực hành.* 1998;4:43 - 46.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017 based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020*, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/). 2020. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/)
5. 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.* Jan 2018;21(1):144-154. doi:10.1007/s10120-017-0716-7
6. Đỗ Đức Vân. Điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày tại Bệnh viện Việt Đức (1970-1992). *Y học Việt Nam.* 1993;(7):45-50.
7. Nguyễn Công Hiếu. *Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức giai đoạn 2000-2004.* Luận văn Thạc sỹ y học. Đại học Y Hà Nội; 2013.

8. Trịnh Hồng Sơn, Nguyễn Quang Nghĩa. Đánh giá thời gian sống thêm sau mổ ung thư dạ dày bằng phương pháp Kaplan Meier. *Y học Thực hành*. 1998;7:44-48.
9. Vũ Hồng Thăng, Nguyễn Thị Hảo. Thời gian sống thêm bệnh nhân ung thư dạ dày sau phẫu thuật triệt căn kết hợp hóa trị hỗ trợ phác đồ XELOX. *Y học Thực hành*. 2018;1666(1):59-61.
10. Nguyễn Thị Hằng, Trịnh Lê Huy, Lê Văn Thành. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và thời gian sống thêm không bệnh ung thư biểu mô tuyến chế nhày dạ dày giai đoạn II, III. *Y học Việt Nam*. 2020;496(2):214-217.
11. Nguyễn Thị Hương. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày sớm tại Bệnh viện K*. Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ nội trú Bệnh viện Đại học Y Hà Nội; 2006.
12. Trịnh Hồng Sơn. *Nghiên cứu nạo vét hạch trong điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày*. Luận văn tiến sỹ y học. Đại học Y Hà Nội; 2001.
13. Đỗ Văn Tráng. *Nghiên cứu kỹ thuật nạo vét hạch bằng phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư dạ dày vùng hang môn vị*. Luận văn tiến sỹ y học. Đại học Y Hà Nội; 2012.
14. Phạm Như Hiệp. Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày tại Bệnh viện Trung ương Huế. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2006;2:34-40.
15. Hu K., Wang S., Wang Z., et al. Clinicopathological risk factors for gastric cancer: a retrospective cohort study in China. *BMJ Open*. Sep 20 2019;9(9):e030639. doi:10.1136/bmjopen-2019-030639
16. Petrelli F., Ghidini M., Barni S., et al. Prognostic role of primary tumor location in non-metastatic gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of 50 studies. *Ann Surg Oncol*. Sep 2017;24(9):2655-2668. doi:10.1245/s10434-017-5832-4

17. Saito H., Osaki T., Murakami D., et al. Effect of age on prognosis in patients with gastric cancer. *ANZ J Surg.* Jun 2006;76(6):458-61. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03756.x
18. Trịnh Hồng Sơn, Đỗ Đức Vân. Đặc điểm di căn hạch bạch huyết của ung thư dạ dày. *Y học Thực hành.* 1997;11:11-15.
19. Đặng Văn Thời. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, thương tổn và đánh giá kết quả lâu dài phẫu thuật triệt căn ung thư phần trên dạ dày.* Luận án Tiến sỹ Y học. Trường Đại học Y Dược Huế; 2017.
20. Sano T., Coit D. G., Kim H. H., et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer.* Mar 2017;20(2):217-225. doi:10.1007/s10120-016-0601-9
21. Japanese Gastric Cancer A. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* Jun 2011;14(2):101-12. doi:10.1007/s10120-011-0041-5
22. Rouvière H. *Anatomie des lymphatiques de l'homme.* Masson; 1932.
23. Đỗ Xuân Hợp. *Giải phẫu Bụng.* Nhà xuất bản Y học và Thể dục thể thao; 1968.
24. Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* Jan 2021;24(1):1-21. doi:10.1007/s10120-020-01042-y
25. Scarpellini E., Arts J., Karamanolis G., et al. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* Aug 2020;16(8):448-466. doi:10.1038/s41574-020-0357-5
26. Phạm Đình Lự. Tiêu hóa ở dạ dày. *Sinh lý học y khoa.* Nhà xuất bản Y học; 2008:302 - 311.

27. Network N. C. C. Gastric Cancer (Version 2.2022). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)
28. Nguyễn Anh Tuấn, Hoàng Công Đắc. Ung thư dạ dày: Kết quả lâu dài trên 149 trường hợp cắt toàn bộ dạ dày triệt căn. *Y học Thực hành*. 2001;1:39-44.
29. Hermanek P., Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol*. Jan-Feb 1994;10(1):12-20. doi:10.1002/ssu.2980100105
30. Biondi A., Persiani R., Cananzi F., et al. R0 resection in the treatment of gastric cancer: room for improvement. *World J Gastroenterol*. Jul 21 2010;16(27):3358-70. doi:10.3748/wjg.v16.i27.3358
31. Đỗ Mai Lâm. *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư tâm vị*. Luận án Thạc sỹ y học. Đại học Y Hà Nội; 2001.
32. Lê Đình Roanh, Đặng Thế Căn, Tạ Văn Tò, và cộng sự. Phân loại mô bệnh học của ung thư dạ dày. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2002;11(278):10-15.
33. Kurokawa Y., Doki Y., Mizusawa J., et al. Bursectomy versus omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG1001): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Jul 2018;3(7):460-468. doi:10.1016/S2468-1253(18)30090-6
34. Hoff P. M. C. J., Schmoll, H. J. The evolution of fluoropyrimidine therapy: from intravenous to oral. *Oncologist*. 2001;6 Suppl 4:3-11.
35. Blum M. S. A., Ajani J. A. A comprehensive review of S-1 in the treatment of advanced gastric adenocarcinoma. *Future Oncol*. Jun 2011;7(6):715-26. doi:10.2217/fon.11.50
36. Lee J. L. K. Y. K. Capecitabine in the treatment of advanced gastric cancer. *Future Oncol*. Apr 2008;4(2):179-98. doi:10.2217/14796694.4.2.179



37. Bang Y. J. K. W. K., Kang Y. K., et al., . Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> is active and well tolerated in patients with metastatic or recurrent gastric cancer: a phase II trial. *Jpn J Clin Oncol*. Jul 2002;32(7):248-54.
38. Wagner A. D. U. S., Grothe W., et al., . Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD004064. doi:10.1002/14651858.CD004064.pub3
39. Macdonald J. S., Smalley S. R., Benedetti J., et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. Sep 6 2001;345(10):725-30. doi:10.1056/NEJMoa010187
40. Cunningham D., Allum W. H., Stenning S. P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. Jul 6 2006;355(1):11-20. doi:10.1056/NEJMoa055531
41. Smyth E. C., Verheij M., Allum W., et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Sep 2016;27(suppl 5):v38-v49. doi:10.1093/annonc/mdw350
42. 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*. Nov 20 2011;29(33):4387-93. doi:10.1200/JCO.2011.36.5908
43. Noh S. H., Park S. R., Yang H. K., 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*. Nov 2014;15(12):1389-96. doi:10.1016/S1470-2045(14)70473-5
44. Kim I. H., Park S. S., Lee C. M., 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*. May 2018;25(5):1176-1183. doi:10.1245/s10434-018-6375-z

45. Yoon J., Kim T. Y., Oh D. Y. Recent Progress in Immunotherapy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. Jan 2023;23(1):207-223. doi:10.5230/jgc.2023.23.e10
46. Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg*. Aug 1987;11(4):418-25.
47. Nguyễn Xuân Kiên. *Nghiên cứu một số yếu tố giải phẫu bệnh liên quan đến thời gian sống thêm sau phẫu thuật ung thư dạ dày*. Luận án Tiên sỹ Y học. Học viện Quân Y; 2005.
48. Vũ Hải. *Nghiên cứu chỉ định các phương pháp phẫu thuật, hóa chất hỗ trợ và đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày tại bệnh viện K*. Luận án Tiên sỹ Y học. Học viện Quân Y; 2009.
49. Spitzer W. O., Dobson A. J., Hall J., et al. Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *J Chronic Dis*. 1981;34(12):585-97. doi:10.1016/0021-9681(81)90058-8
50. Tyrvainen T., Sand J., Sintonen H., Nordback I. Quality of life in the long-term survivors after total gastrectomy for gastric carcinoma. *J Surg Oncol*. Feb 1 2008;97(2):121-4. doi:10.1002/jso.20925
51. Oken M. M., Creech R. H., Tormey D. C., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. Dec 1982;5(6):649-55.
52. Fayers P., Bottomley A., Group E. Q. o. L., Quality of Life U. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer*. Mar 2002;38 Suppl 4:S125-33. doi:10.1016/s0959-8049(01)00448-8

53. Scott N. W., Fayers, P., Aaronson, N. K. & EORTC Quality of Life Group. *EORTC QLQ-C30 Reference Values Manual*. 2nd Edition. EORTC Quality of Life Group; 2008.
54. Ma Y. M., Ba C. F., Wang Y. B. Analysis of factors affecting the life quality of the patients with late stomach cancer. *J Clin Nurs*. May 2014;23(9-10):1257-62. doi:10.1111/jocn.12311
55. Lee S. S., Chung H. Y., Yu W. Quality of life of long-term survivors after a distal subtotal gastrectomy. *Cancer Res Treat*. Sep 2010;42(3):130-4. doi:10.4143/crt.2010.42.3.130
56. Bùi Vinh Quang, Lê Đại Minh, Lê Thị Lệ Quyên, và cộng sự. Quality of life among newly admitted patients to cancer hospital in Vietnam and associated factors. *Health Psychol Open*. Jul-Dec 2020;7(2):2055102920953049. doi:10.1177/2055102920953049
57. Kattan M. W., Karpeh M. S., Mazumdar M., Brennan M. F. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. Oct 1 2003;21(19):3647-50. doi:10.1200/JCO.2003.01.240
58. Peeters K. C., Kattan M. W., Hartgrink H. H., et al. Validation of a nomogram for predicting disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *Cancer*. Feb 15 2005;103(4):702-7. doi:10.1002/cncr.20783
59. Zheng H., Zhu W., Niu Z., et al. A novel nutrition-based nomogram to predict prognosis after curative resection of gastric cancer. *Front Nutr*. 2021;8:664620. doi:10.3389/fnut.2021.664620
60. Breaux J. R. B. W., Chappuis C., et al.,. Adenocarcinoma of the stomach: a review of 35 years and 1,710 cases. *World J Surg*. Sep-Oct 1990; 14(5):580-6.

61. Maehara Y. E. Y., Moriguchi S., et al.,. Postoperative chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. *Am J Surg.* Jun 1992;163(6):577-80.
62. Đỗ Đức Vân. Điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày tại Bệnh viện Việt Đức (1970 - 1992). *Y học Việt Nam.* 1993;VII:45-50.
63. Costa L. B., Toneto M. G., Moreira L. F. Do proximal and distal gastric tumours behave differently? *Arq Bras Cir Dig.* Nov-Dec 2016;29(4):232-235. doi:10.1590/0102-6720201600040005
64. Ngô Quang Dương. *Nghiên cứu giá trị một số phương pháp hình thái học chẩn đoán ung thư dạ dày.* Luận án Tiến sỹ y học. Học viện Quân Y; 1996.
65. Trịnh Hồng Sơn. *Nghiên cứu nạo vét hạch trong điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày.* Đại học Y Hà Nội; 2001.
66. Guo P., Li Y., Zhu Z., et al. Prognostic value of tumor size in gastric cancer: an analysis of 2,379 patients. *Tumour Biol.* Apr 2013;34(2):1027-35. doi:10.1007/s13277-012-0642-6
67. Im W. J., Kim M. G., Ha T. K., Kwon S. J. Tumor size as a prognostic factor in gastric cancer patient. *J Gastric Cancer.* Sep 2012;12(3):164-72. doi:10.5230/jgc.2012.12.3.164
68. Yokota T., Ishiyama S., Saito T., et al. Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? *Anticancer Res.* Nov-Dec 2002;22(6B):3673-7.
69. Song X. H., Zhang W. H., Kai L., et al. Prognostic impact of Borrmann classification on advanced gastric cancer: a retrospective cohort from a single institution in western China. *World J Surg Oncol.* Aug 13 2020;18(1):204. doi:10.1186/s12957-020-01987-5

70. Trịnh Quốc Hoàn. Nghiên cứu hình ảnh Giải phẫu bệnh học của Ung thư dạ dày. presented at: Hội thảo lần 2 - Trung tâm hợp tác nghiên cứu của Tổ chức y tế thế giới về ung thư dạ dày; 2001; Bệnh viện K, Hà Nội.
71. Petrelli F., Berenato R., Turati L., et al. Prognostic value of diffuse versus intestinal histotype in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol*. Feb 2017;8(1):148-163. doi:10.21037/jgo.2017.01.10
72. Feng F., Liu J., Wang F., et al. Prognostic value of differentiation status in gastric cancer. *BMC Cancer*. Sep 3 2018;18(1):865. doi:10.1186/s12885-018-4780-0
73. Adachi Y., Yasuda K., Inomata M., Sato K., Shiraishi N., Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer*. Oct 1 2000;89(7):1418-24.
74. Zhao S., Lv L., Zheng K., Tian Y., Zheng J. C., Jiang C. G. Prognosis and biological behavior of gastric signet-ring cell carcinoma better or worse: A meta-analysis. *Front Oncol*. 2021;11:603070. doi:10.3389/fonc.2021.603070
75. Lee J. W., Ali B., Yoo H. M., Park C. H., Song K. Y. Conditional survival analysis in Korean patients with gastric cancer undergoing curative gastrectomy. *BMC Cancer*. Dec 23 2015;15:1005. doi:10.1186/s12885-015-2022-2
76. Ji X., Bu Z. D., Yan Y., et al. The 8th edition of the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis staging system for gastric cancer is superior to the 7th edition: results from a Chinese mono-institutional study of 1663 patients. *Gastric Cancer*. Jul 2018;21(4):643-652. doi:10.1007/s10120-017-0779-5

77. Yaprak G., Tataroglu D., Dogan B., Pekyurek M. Prognostic factors for survival in patients with gastric cancer: Single-centre experience. *North Clin Istanb.* 2020;7(2):146-152. doi:10.14744/nci.2019.73549
78. Asplund J., Kauppila J. H., Mattsson F., Lagergren J. Survival Trends in Gastric Adenocarcinoma: A Population-Based Study in Sweden. *Ann Surg Oncol.* Sep 2018;25(9):2693-2702. doi:10.1245/s10434-018-6627-y
79. Lê Minh Quang. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị phẫu thuật ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện K 1995-1999.* Luận văn Thạc sỹ. Trường Đại học Y Hà Nội; 2002.
80. Sasako M., Sano T., Yamamoto S., et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* Jul 31 2008;359(5):453-62. doi:10.1056/NEJMoa0707035
81. Smith D. D., Schwarz R. R., Schwarz R. E. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol.* Oct 1 2005;23(28):7114-24. doi:10.1200/JCO.2005.14.621
82. Degiuli M., Sasako M., Ponti A., Italian Gastric Cancer Study G. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br J Surg.* May 2010;97(5):643-9. doi:10.1002/bjs.6936
83. Wu C. W., Hsiung C. A., Lo S. S., et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* Apr 2006;7(4):309-15. doi:10.1016/S1470-2045(06)70623-4
84. Mocellin S., McCulloch P., Kazi H., Gama-Rodrigues J. J., Yuan Y., Nitti D. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev.* Aug 12 2015;(8):CD001964. doi:10.1002/14651858.CD001964.pub4

85. Yonemura Y., Wu C. C., Fukushima N., et al. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol*. Apr 2008;13(2):132-7. doi:10.1007/s10147-007-0727-1
86. Maeta M., Yamashiro H., Saito H., et al. A prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy. *Surgery*. Mar 1999;125(3):325-31.
87. Csendes A., Burdiles P., Rojas J., Braghetto I., Diaz J. C., Maluenda F. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery*. Apr 2002;131(4):401-7.
88. Yu W., Choi G. S., Chung H. Y. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg*. May 2006;93(5):559-63. doi:10.1002/bjs.5353
89. Kitano S., Iso Y., Moriyama M., Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc*. Apr 1994;4(2):146-8.
90. Huscher C. G., Mingoli A., Sgarzini G., et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg*. Feb 2005;241(2):232-7.
91. Kim Y. W., Baik Y. H., Yun Y. H., et al. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg*. Nov 2008;248(5):721-7. doi:10.1097/SLA.0b013e318185e62e
92. Kitano S., Shiraishi N., Uyama I., Sugihara K., Tanigawa N., Japanese Laparoscopic Surgery Study G. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg*. Jan 2007;245(1):68-72. doi:10.1097/01.sla.0000225364.03133.f8

93. Song J., Lee H. J., Cho G. S., et al. Recurrence following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a multicenter retrospective analysis of 1,417 patients. *Ann Surg Oncol*. Jul 2010;17(7):1777-86. doi:10.1245/s10434-010-0932-4
94. Kitano S., Shiraishi N., Fujii K., Yasuda K., Inomata M., Adachi Y. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery*. Jan 2002;131(1 Suppl):S306-11.
95. Lee J. H., Han H. S., Lee J. H. A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: early results. *Surg Endosc*. Feb 2005;19(2):168-73. doi:10.1007/s00464-004-8808-y
96. Kim W., Kim H. H., Han S. U., et al. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg*. Jan 2016;263(1):28-35. doi:10.1097/SLA.0000000000001346
97. Hwang S. H., Park D. J., Jee Y. S., et al. Actual 3-year survival after laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer. *Arch Surg*. Jun 2009;144(6):559-64; discussion 565. doi:10.1001/archsurg.2009.110
98. Pak K. H., Hyung W. J., Son T., et al. Long-term oncologic outcomes of 714 consecutive laparoscopic gastrectomies for gastric cancer: results from the 7-year experience of a single institute. *Surg Endosc*. Jan 2012;26(1):130-6. doi:10.1007/s00464-011-1838-3
99. Katai H., Mizusawa J., Katayama H., et al. Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912. *Gastric Cancer*. Jul 2017;20(4):699-708. doi:10.1007/s10120-016-0646-9



100. Kim H. H., Han S. U., Kim M. C., et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: The KLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* Apr 1 2019;5(4):506-513. doi:10.1001/jamaoncol.2018.6727
101. Hu Y., Huang C., Sun Y., et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* Apr 20 2016;34(12):1350-7. doi:10.1200/JCO.2015.63.7215
102. Trịnh Hồng Sơn, Nguyễn Xuân Hùng, Phạm Thế Anh. Kết quả bước đầu cắt dạ dày với nội soi hỗ trợ trong điều trị tổn thương loét và ung thư dạ dày. *Y học Thực hành.* 2007;8:14-17.
103. Phạm Đức Huân, Trịnh Hồng Sơn, Đỗ Văn Tráng. Kết quả phẫu thuật cắt đoạn dạ dày nạo vét hạch D2 nội soi. *Tạp chí Phẫu thuật Nội soi và Nội soi Việt Nam.* 2012;1(2):29-33.
104. Lê Mạnh Hà. Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật cắt dạ dày nội soi hỗ trợ trong điều trị ung thư dạ dày. *Y học Thực hành.* 2013;5(869):37-39.
105. Hồ Chí Thanh. *Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi hỗ trợ điều trị triệt căn ung thư biểu mô 1/3 dưới dạ dày tại Bệnh viện Quân y 103.* Luận án Tiến sĩ y học. Học viện quân y; 2016.
106. Phạm Văn Nam. *Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi cắt dạ dày, vét hạch D2, D2 mở rộng điều trị ung thư biểu mô dạ dày.* Luận án Tiến sĩ y học. Đại học Y Hà Nội; 2019.
107. Parisi A., Nguyen N. T., Reim D., et al. Current status of minimally invasive surgery for gastric cancer: A literature review to highlight studies limits. *Int J Surg.* May 2015;17:34-40. doi:10.1016/j.ijssu.2015.02.021

108. Suda K., Man I. M., Ishida Y., Kawamura Y., Satoh S., Uyama I. Potential advantages of robotic radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma in comparison with conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective comparative cohort study. *Surg Endosc.* Mar 2015;29(3):673-85. doi:10.1007/s00464-014-3718-0
109. Hendriksen B. S., Brooks A. J., Hollenbeak C. S., Taylor M. D., Reed M. F., Soybel D. I. The Impact of Minimally Invasive Gastrectomy on Survival in the USA. *J Gastrointest Surg.* May 2020;24(5):1000-1009. doi:10.1007/s11605-019-04263-4
110. Shin D. W., Yoo C. H., Noh S. H., Min J. S. Combined resection in advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat.* 6 1999;31(3):448-457.
111. Shchepotin I. B., Chorny V. A., Nauta R. J., Shabahang M., Buras R. R., Evans S. R. Extended surgical resection in T4 gastric cancer. *Am J Surg.* Feb 1998;175(2):123-6. doi:10.1016/S0002-9610(97)00268-7
112. Kitamura K., Tani N., Koike H., et al. Combined resection of the involved organs in T4 gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* Nov-Dec 2000;47(36):1769-72.
113. Martin R. C., 2nd, Jaques D. P., Brennan M. F., Karpeh M. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg.* Aug 2002;236(2):159-65. doi:10.1097/01.SLA.0000022023.28027.5C
114. Piso P., Bellin T., Aselmann H., Bektas H., Schlitt H. J., Klempnauer J. Results of combined gastrectomy and pancreatic resection in patients with advanced primary gastric carcinoma. *Dig Surg.* 2002;19(4):281-5. doi:10.1159/000064581

115. Shiraishi N., Sato K., Yasuda K., Inomata M., Kitano S. Multivariate prognostic study on large gastric cancer. *J Surg Oncol*. Jul 1 2007;96(1):14-8. doi:10.1002/jso.20631
116. Papadakos J., Urowitz S., Olmstead C., Jusko Friedman A., Zhu J., Catton P. Informational needs of gastrointestinal oncology patients. *Health Expect*. Dec 2015;18(6):3088-98. doi:10.1111/hex.12296
117. Butow P. N., Maclean M., Dunn S. M., Tattersall M. H., Boyer M. J. The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support. *Ann Oncol*. Sep 1997;8(9):857-63. doi:10.1023/a:1008284006045
118. Brenkman H. J. F., Tegels J. J. W., Ruurda J. P., et al. Factors influencing health-related quality of life after gastrectomy for cancer. *Gastric Cancer*. May 2018;21(3):524-532. doi:10.1007/s10120-017-0771-0
119. Spector N. M., Hicks F. D., Pickleman J. Quality of life and symptoms after surgery for gastroesophageal cancer: a pilot study. *Gastroenterol Nurs*. May-Jun 2002;25(3):120-5. doi:10.1097/00001610-200205000-00007
120. Kobayashi D., Kodera Y., Fujiwara M., Koike M., Nakayama G., Nakao A. Assessment of quality of life after gastrectomy using EORTC QLQ-C30 and STO22. *World J Surg*. Feb 2011;35(2):357-64. doi:10.1007/s00268-010-0860-2
121. Trần Thị Ngọc. *Chất lượng cuộc sống và một số yếu tố ảnh hưởng của người bệnh ung thư dạ dày sau phẫu thuật tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức năm 2018*. Luận văn Thạc sỹ Quản lý Bệnh viện. Đại học Y tế Công cộng; 2018.

122. Pacific. W. H. O. R. O. f. t. W. *The Asia-Pacific perspective : redefining obesity and its treatment*. Health Communications Australia; 2000:55.
123. Lê Nguyên Ngọc. *Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện Việt Đức giai đoạn 1993 - 1998*. Luận văn Thạc sỹ y học. Đại học Y Hà Nội; 2004.
124. Ichiyoshi Y., Toda T., Minamisono Y., Nagasaki S., Yakeishi Y., Sugimachi K. Recurrence in early gastric cancer. *Surgery*. May 1990; 107(5):489-95.
125. Maehara Y., Hasuda S., Koga T., Tokunaga E., Kakeji Y., Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg*. Mar 2000;87(3):353-7. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01358.x
126. Trịnh Hồng Sơn, Phạm Văn Bình, Cao Độc Lập, Đỗ Đức Vân. Chẩn đoán và điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày tái phát. *Y học Thực hành*. 1999;5:8-10.
127. Trịnh Hồng Sơn, Phạm Hoàng Hà, Phạm Thế Anh. Thông báo một trường hợp tạo hình niệu quản phải do ung thư dạ dày xâm lấn bằng ruột thừa. *Y học Thực hành*. 2006;544(5)
128. Trịnh Hồng Sơn. Ung thư dạ dày di căn dương vật. *Tuyển tập các bài viết thông báo lâm sàng*. NXB Giáo dục Việt Nam; 2017:chap 344-350.
129. Trịnh Hồng Sơn. Thông báo ca lâm sàng ung thư biểu mô dạ dày di căn lách. *Tuyển tập các Thông báo lâm sàng*. NXB Giáo dục Việt Nam; 2017:423 - 425.
130. Nguyễn Hàm Hội. *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị phẫu thuật bệnh nhân ung thư dạ dày được mổ lại tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức giai đoạn 2000 - 2007*. Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ nội trú. Đại học Y Hà Nội; 2009.

131. Munene G., Francis W., Garland S. N., Pelletier G., Mack L. A., Bathe O. F. The quality of life trajectory of resected gastric cancer. *J Surg Oncol*. Mar 15 2012;105(4):337-41. doi:10.1002/jso.22139
132. Karanicolas P. J., Graham D., Gonen M., Strong V. E., Brennan M. F., Coit D. G. Quality of life after gastrectomy for adenocarcinoma: a prospective cohort study. *Ann Surg*. Jun 2013;257(6):1039-1046. doi:10.1097/SLA.0b013e31828c4a19
133. Lopez-Basave H. N., Morales-Vasquez F., Ruiz-Molina J. M., et al. Gastric cancer in young people under 30 years of age: worse prognosis, or delay in diagnosis? *Cancer Manag Res*. 2013;5:31-6. doi:10.2147/CMAR.S40377
134. Lai J. F., Kim S., Li C., et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis for young gastric adenocarcinoma patients after curative resection. *Ann Surg Oncol*. May 2008;15(5):1464-9. doi:10.1245/s10434-008-9809-1
135. Wang W., Li Y. F., Sun X. W., et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chin J Cancer*. Nov 2010;29(11):923-30. doi:10.5732/cjc.010.10290
136. Zhang J., Gan L., Xu M. D., et al. The prognostic value of age in non-metastatic gastric cancer after gastrectomy: a retrospective study in the U.S. and China. *J Cancer*. 2018;9(7):1188-1199. doi:10.7150/jca.22085
137. Park J. C., Lee Y. C., Kim J. H., et al. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: an analysis of 3,362 consecutive gastric cancer patients. *J Surg Oncol*. Jun 1 2009;99(7):395-401. doi:10.1002/jso.21281
138. El Halabi M., Horanieh R., Tamim H., et al. The impact of age on prognosis in patients with gastric cancer: experience in a tertiary care centre. *J Gastrointest Oncol*. Dec 2020;11(6):1233-1241. doi:10.21037/jgo-20-139

139. Nguyễn Phúc Kiên. *Đánh giá kết quả phẫu thuật ung thư dạ dày sớm tại Bệnh viện Việt Đức*. Luận văn Bác sỹ chuyên khoa II. Trường Đại học Y Hà Nội; 2015.
140. Lou L., Wang L., Zhang Y., et al. Sex difference in incidence of gastric cancer: an international comparative study based on the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ Open*. Jan 26 2020;10(1):e033323. doi:10.1136/bmjopen-2019-033323
141. Kim H. W., Kim J. H., Lim B. J., et al. Sex disparity in gastric cancer: female sex is a poor prognostic factor for advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. Dec 2016;23(13):4344-4351. doi:10.1245/s10434-016-5448-0
142. Li H., Wei Z., Wang C., Chen W., He Y., Zhang C. Gender Differences in Gastric Cancer Survival: 99,922 Cases Based on the SEER Database. *J Gastrointest Surg*. Aug 2020;24(8):1747-1757. doi:10.1007/s11605-019-04304-y
143. Song M., Kang D., Yang J. J., et al. Age and sex interactions in gastric cancer incidence and mortality trends in Korea. *Gastric Cancer*. Jul 2015;18(3):580-9. doi:10.1007/s10120-014-0411-x
144. Sato N., Ito Y., Ioka A., Tanaka M., Tsukuma H. Gender differences in stomach cancer survival in Osaka, Japan: analyses using relative survival model. *Jpn J Clin Oncol*. Oct 2009;39(10):690-4. doi:10.1093/jjco/hyp084
145. Kong S. H., Park D. J., Lee H. J., et al. Clinicopathologic features of asymptomatic gastric adenocarcinoma patients in Korea. *Jpn J Clin Oncol*. Jan 2004;34(1):1-7. doi:10.1093/jjco/hyh009

146. Matsukuma A., Furusawa M., Tomoda H., Seo Y. A clinicopathological study of asymptomatic gastric cancer. *Br J Cancer*. Nov 1996;74(10): 1647-50. doi:10.1038/bjc.1996.603
147. Maconi G., Kurihara H., Panizzo V., et al. Gastric cancer in young patients with no alarm symptoms: focus on delay in diagnosis, stage of neoplasm and survival. *Scand J Gastroenterol*. Dec 2003;38(12):1249-55. doi:10.1080/00365520310006360
148. Stephens M. R., Lewis W. G., White S., et al. Prognostic significance of alarm symptoms in patients with gastric cancer. *Br J Surg*. Jul 2005;92(7):840-6. doi:10.1002/bjs.4984
149. Sanchez-Bueno F., Garcia-Marcilla J. A., Perez-Flores D., et al. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg*. Feb 1998; 85(2): 255-60. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00558.x
150. Stephens M. R., Blackshaw G. R., Lewis W. G., et al. Influence of socio-economic deprivation on outcomes for patients diagnosed with gastric cancer. *Scand J Gastroenterol*. Nov 2005;40(11):1351-7. doi:10.1080/00365520510023666
151. Huang X. Z., Yang Y. C., Chen Y., et al. Preoperative anemia or low hemoglobin predicts: poor prognosis in gastric cancer patients: A meta-analysis. *Dis Markers*. 2019;2019:7606128. doi:10.1155/2019/7606128
152. Shen J. G., Cheong J. H., Hyung W. J., Kim J., Choi S. H., Noh S. H. Pretreatment anemia is associated with poorer survival in patients with stage I and II gastric cancer. *J Surg Oncol*. Aug 1 2005;91(2):126-30. doi:10.1002/jso.20272
153. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. Oct 2004;40(15):2293-306. doi:10.1016/j.ejca.2004.06.019

154. Liu X., Qiu H., Huang Y., et al. Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single-institution retrospective analysis of 2163 Chinese patients. *Cancer Med.* Feb 2018;7(2):360-369. doi:10.1002/cam4.1309
155. Kim J. M., Park J. H., Jeong S. H., et al. Relationship between low body mass index and morbidity after gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Treat Res.* Apr 2016;90(4):207-12. doi:10.4174/astr.2016.90.4.207
156. Feng F., Zheng G., Guo X., et al. Impact of body mass index on surgical outcomes of gastric cancer. *BMC Cancer.* Feb 6 2018;18(1):151. doi:10.1186/s12885-018-4063-9
157. Chen H. N., Chen X. Z., Zhang W. H., et al. The Impact of Body Mass Index on the Surgical Outcomes of Patients With Gastric Cancer: A 10-Year, Single-Institution Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* Oct 2015;94(42):e1769. doi:10.1097/MD.0000000000001769
158. Wada T., Kunisaki C., Ono H. A., Makino H., Akiyama H., Endo I. Implications of BMI for the Prognosis of Gastric Cancer among the Japanese Population. *Dig Surg.* 2015;32(6):480-6. doi:10.1159/000440654
159. Lee J. H., Park B., Joo J., et al. Body mass index and mortality in patients with gastric cancer: a large cohort study. *Gastric Cancer.* Nov 2018;21(6):913-924. doi:10.1007/s10120-018-0818-x
160. Ojima T., Iwahashi M., Nakamori M., et al. Influence of overweight on patients with gastric cancer after undergoing curative gastrectomy: an analysis of 689 consecutive cases managed by a single center. *Arch Surg.* Apr 2009;144(4):351-8; discussion 358. doi:10.1001/archsurg.2009.20
161. Tokunaga M., Hiki N., Fukunaga T., Ohyama S., Yamaguchi T., Nakajima T. Better 5-year survival rate following curative gastrectomy in overweight patients. *Ann Surg Oncol.* Dec 2009;16(12):3245-51. doi:10.1245/s10434-009-0645-8



162. Struecker B., Biebl M., Dadras M., et al. The impact of obesity on outcomes following resection for gastric cancer. *Dig Surg.* 2017;34(2):133-141. doi:10.1159/000449043
163. Shimada H., Noie T., Ohashi M., Oba K., Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer.* Jan 2014;17(1):26-33. doi:10.1007/s10120-013-0259-5
164. Liang Y., Wang W., Fang C., et al. Clinical significance and diagnostic value of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with gastric cancer. *Oncotarget.* Aug 2 2016;7(31):49565-49573. doi:10.18632/oncotarget.10391
165. Feng F., Tian Y., Xu G., et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer. *BMC Cancer.* Nov 9 2017;17(1):737. doi:10.1186/s12885-017-3738-y
166. Deng K., Yang L., Hu B., Wu H., Zhu H., Tang C. The prognostic significance of pretreatment serum CEA levels in gastric cancer: a meta-analysis including 14651 patients. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124151. doi:10.1371/journal.pone.0124151
167. Song Y. X., Huang X. Z., Gao P., et al. Clinicopathologic and prognostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in gastric cancer: A meta-analysis. *Dis Markers.* 2015;2015:549843. doi:10.1155/2015/549843
168. Ikeda Y., Oomori H., Koyanagi N., et al. Prognostic value of combination assays for CEA and CA 19-9 in gastric cancer. *Oncology.* Nov-Dec 1995;52(6):483-6. doi:10.1159/000227515

169. Duraker N., Celik A. N. The prognostic significance of preoperative serum CA 19-9 in patients with resectable gastric carcinoma: comparison with CEA. *J Surg Oncol.* Apr 2001;76(4):266-71. doi:10.1002/jso.1044
170. Dilege E., Mihmanli M., Demir U., et al. Prognostic value of preoperative CEA and CA 19-9 levels in resectable gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* May-Jun 2010;57(99-100):674-7.
171. Ucar E., Semerci E., Ustun H., Yetim T., Huzmeli C., Gullu M. Prognostic value of preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4, and AFP levels in gastric cancer. *Adv Ther.* Oct 2008;25(10):1075-84. doi:10.1007/s12325-008-0100-4
172. Kim D. H., Oh S. J., Oh C. A., et al. The relationships between perioperative CEA, CA 19-9, and CA 72-4 and recurrence in gastric cancer patients after curative radical gastrectomy. *J Surg Oncol.* Nov 1 2011;104(6):585-91. doi:10.1002/jso.21919
173. Takahashi Y., Takeuchi T., Sakamoto J., et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer.* 2003;6(3):142-5. doi:10.1007/s10120-003-0240-9
174. Park C. J., Seo N., Hyung W. J., et al. Prognostic significance of preoperative CT findings in patients with advanced gastric cancer who underwent curative gastrectomy. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202207. doi:10.1371/journal.pone.0202207
175. Zeng F., Chen L., Liao M., et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg Oncol.* Jan 27 2020;18(1):20. doi:10.1186/s12957-020-1795-1
176. Jiang L., Yang K. H., Guan Q. L., et al. Laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for resectable gastric cancer: an update meta-analysis based on randomized controlled trials. *Surg Endosc.* Jul 2013;27(7):2466-80. doi:10.1007/s00464-012-2758-6

177. Cheng Q., Pang T. C., Hollands M. J., et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open distal gastrectomy. *J Gastrointest Surg.* Jun 2014;18(6):1087-99. doi:10.1007/s11605-014-2519-z
178. Best L. M., Mughal M., Gurusamy K. S. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* Mar 31 2016;3:CD011389. doi:10.1002/14651858.CD011389.pub2
179. Beyer K., Baukloh A. K., Kamphues C., et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *World J Surg Oncol.* Apr 15 2019;17(1):68. doi:10.1186/s12957-019-1600-1
180. Kong L., Yang N., Shi L., Zhao G., Wang M., Zhang Y. Total versus subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Onco Targets Ther.* 2016;9:6795-6800. doi:10.2147/OTT.S110828
181. Zhao L., Ling R., Chen J., et al. Clinical Outcomes of Proximal Gastrectomy versus Total Gastrectomy for Proximal Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg.* 2021;38(1):1-13. doi:10.1159/000506104
182. Kulig J., Popiela T., Kolodziejczyk P., Sierzega M., Szczepanik A., Polish Gastric Cancer Study G. Standard D2 versus extended D2 (D2+) lymphadenectomy for gastric cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, clinical trial. *Am J Surg.* Jan 2007;193(1):10-5. doi:10.1016/j.amjsurg.2006.04.018
183. Liang Y., Cui J., Cai Y., et al. "D2 plus" lymphadenectomy is associated with improved survival in distal gastric cancer with clinical serosa invasion: a propensity score analysis. *Sci Rep.* Dec 16 2019;9(1):19186. doi:10.1038/s41598-019-55535-7

184. Xue J., Yang H., Huang S., Zhou T., Zhang X., Zu G. Comparison of the overall survival of proximal and distal gastric cancer after gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. Jan 19 2021;19(1):17. doi:10.1186/s12957-021-02126-4
185. Martin H. M., Filipe M. I., Morris R. W., Lane D. P., Silvestre F. p53 expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer*. Apr 1 1992;50(6):859-62. doi:10.1002/ijc.2910500604
186. Siewert J. R., Bottcher K., Stein H. J., Roder J. D. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. Oct 1998;228(4):449-61. doi:10.1097/00000658-199810000-00002
187. Kim A., Kim B. S., Yook J. H., Kim B. S. Optimal proximal resection margin distance for gastrectomy in advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. May 14 2020;26(18):2232-2246. doi:10.3748/wjg. v26. i18.2232
188. Postlewait L. M., Squires M. H., 3rd, Kooby D. A., et al. The importance of the proximal resection margin distance for proximal gastric adenocarcinoma: A multi-institutional study of the US Gastric Cancer Collaborative. *J Surg Oncol*. Aug 2015;112(2):203-7. doi:10.1002/jso. 23971
189. Lee C. M., Jee Y. S., Lee J. H., et al. Length of negative resection margin does not affect local recurrence and survival in the patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol*. Aug 14 2014;20(30):10518-24. doi:10.3748/wjg.v20.i30.10518
190. Squires M. H., 3rd, Kooby D. A., Poultides G. A., et al. Is it time to abandon the 5-cm margin rule during resection of distal gastric adenocarcinoma? A multi-institution study of the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol*. Apr 2015;22(4):1243-51. doi:10.1245/ s10434-014-4138-z

191. Bissolati M., Desio M., Rosa F., et al. Risk factor analysis for involvement of resection margins in gastric and esophagogastric junction cancer: an Italian multicenter study. *Gastric Cancer*. Jan 2017;20(1):70-82. doi:10.1007/s10120-015-0589-6
192. Li P., He H. Q., Zhu C. M., et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with resectable gastric cancer: a large retrospective study from Southern China. *BMC Cancer*. May 7 2015;15:370. doi:10.1186/s12885-015-1370-2
193. Choi W. H., Kim M. J., Park J. H., et al. Lymphatic Invasion Might Be Considered as an Upstaging Factor in N0 and N1 Gastric Cancer. *J Clin Med*. Apr 28 2020;9(5)doi:10.3390/jcm9051275
194. Kim J. H., Park S. S., Park S. H., et al. Clinical significance of immunohistochemically-identified lymphatic and/or blood vessel tumor invasion in gastric cancer. *J Surg Res*. Aug 2010;162(2):177-83. doi:10.1016/j.jss.2009.07.015
195. Kunisaki C., Makino H., Kimura J., et al. Impact of lymphovascular invasion in patients with stage I gastric cancer. *Surgery*. Feb 2010;147(2):204-11. doi:10.1016/j.surg.2009.08.012
196. Zhang C. D., Ning F. L., Zeng X. T., Dai D. Q. 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*. May 2018;53:214-220. doi:10.1016/j.ijsu.2018.03.073
197. Lu Y., Liu C., Zhang R., et al. Prognostic significance of subclassification of pT2 gastric cancer: a retrospective study of 847 patients. *Surg Oncol*. Dec 2008;17(4):317-22. doi:10.1016/j.suronc.2008.05.005

198. Park D. J., Kong S. H., Lee H. J., et al. Subclassification of pT2 gastric adenocarcinoma according to depth of invasion (pT2a vs pT2b) and lymph node status (pN). *Surgery*. Jun 2007;141(6):757-63. doi:10.1016/j.surg.2007.01.023
199. Pacelli F., Cusumano G., Rosa F., et al. Multivisceral resection for locally advanced gastric cancer: an Italian multicenter observational study. *JAMA Surg*. Apr 2013;148(4):353-60. doi:10.1001/2013.jamasurg.309
200. Jagric T., Horvat M. Surgical resection of synchronous liver metastases in gastric cancer patients. A propensity score-matched study. *Radiol Oncol*. Nov 10 2020;55(1):57-65. doi:10.2478/raon-2020-0067
201. Bouvier A. M., Haas O., Piard F., Roignot P., Bonithon-Kopp C., Faivre J. How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study. *Cancer*. Jun 1 2002;94(11):2862-6. doi:10.1002/cncr.10550
202. Kim Y. I. Does the retrieval of at least 15 lymph nodes confer an improved survival in patients with advanced gastric cancer? *J Gastric Cancer*. Jun 2014;14(2):111-6. doi:10.5230/jgc.2014.14.2.111
203. Huang C. M., Lin J. X., Zheng C. H., Li P., Xie J. W., Wang J. B. Impact of the number of dissected lymph nodes on survival for gastric cancer after distal subtotal gastrectomy. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:476014. doi:10.1155/2011/476014
204. Zhao B., Zhang J., Zhang J., et al. Anatomical location of metastatic lymph nodes: an indispensable prognostic factor for gastric cancer patients who underwent curative resection. *Scand J Gastroenterol*. Feb 2018;53(2):185-192. doi:10.1080/00365521.2017.1415371

205. Chen J., Zhao G., Wang Y. Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: a single institutional experience from China. *World J Surg Oncol*. Mar 20 2020;18(1):57. doi:10.1186/s12957-020-01834-7
206. Mpallas K. D., Lagopoulos V. I., Kamaroudis A. G. Prognostic Significance of Solitary Lymphnode Metastasis and Micrometastasis in Gastric Cancer. *Front Surg*. 2018;5:63. doi:10.3389/fsurg.2018.00063
207. Huang C. M., Lin J. X., Zheng C. H., et al. Prognostic impact of metastatic lymph node ratio on gastric cancer after curative distal gastrectomy. *World J Gastroenterol*. Apr 28 2010;16(16):2055-60. doi:10.3748/wjg.v16.i16.2055
208. Kulig J., Sierzega M., Kolodziejczyk P., Popiela T., Polish Gastric Cancer Study G. Ratio of metastatic to resected lymph nodes for prediction of survival in patients with inadequately staged gastric cancer. *Br J Surg*. Aug 2009;96(8):910-8. doi:10.1002/bjs.6653
209. Espin F., Bianchi A., Llorca S., et al. Metastatic lymph node ratio versus number of metastatic lymph nodes as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. Jun 2012;38(6):497-502. doi:10.1016/j.ejso.2012.01.012

# BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Mã số:.....

## BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU “ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT TRIỆT ĐỂ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY TẠI BỆNH VIỆN HN VIỆT ĐỨC”

### I - HÀNH CHÍNH:

1. Họ và tên: ..... 2. Giới: nam / nữ 3.NS:.....  
4. Địa chỉ:.....  
5. Điện thoại:.....  
6. Email:.....  
7. Ngày vào viện:..... 8. Ngày ra viện:.....  
9. Mã số bệnh án:.....

### II – TIỀN SỬ

10. Nội khoa :.....  
Điều trị: .....  
.....  
11. Ngoại khoa: .....  
Điều trị: .....  
.....

12. Gia đình: .....

### III – PHẪU THUẬT

13. Ngày phẫu thuật: .....  
14. Kíp mổ: .....  
.....  
.....  
15. Thời gian mổ: .....  
16. Cách thức phẫu thuật: .....  
.....  
.....  
.....  
.....

. Động tác Kocher :  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)

. Giải phóng mạc nối lớn :  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)



- . Thất tận gốc mạch vị mạc nối phải:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)
- . Nạo vét hạch nhóm 6:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)
- . Mở mạc nối nhỏ:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)
- . Thất tận gốc mạch vị phải:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)
- . Đóng mỏm tá tràng:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....  
 Không  Một lớp  Hai lớp  Cuộn hình sên  Khác.....)
- . Nạo vét hạch nhóm 8:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)
- . Nạo vét hạch nhóm 12:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)
- . Nạo vét hạch nhóm 7:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)
- . Nạo vét hạch nhóm 9, 11:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)
- . Thất tận gốc mạch vị trái:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)
- . Nạo vét hạch nhóm 1:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)
- . Nạo vét hạch nhóm 13:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)
- . Nạo vét hạch nhóm 16:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)
- . Nạo vét hạch nhóm 14:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....)
- . Cắt dạ dày:  Không  Có, thuận lợi  Có, ko thuận lợi (Lý do.....  
 hình chêm  bán phần  toàn bộ  
 kèm các tạng khác (ghi rõ): .....
- . Lắp lại lưu thông tiêu hoá (đối với cắt bán phần):  
 Péan  Finsterer  Roux en Y  Khác:.....
- . Sinh thiết tức thì diện cắt trên: :  Không  Có: .....
- . Sinh thiết tức thì diện cắt dưới:  Không  Có: .....
- . Sinh thiết tức thì hạch:  Không  Có: .....
- . Tai biến trong mổ: .....
- . Biến chứng sau mổ .....

**IV – GIẢI PHẪU BỆNH: giai đoạn bệnh (TNM) : .....**

**17. Đại thể:**

- . Chiều dài bệnh phẩm:.....
- . U cách diện cắt trên:..... / diện cắt dưới:.....
- . Kích thước u: :.....
- . Màu sắc: :.....
- . Ranh giới: :.....
- . Độ xâm lấn: :.....

18. Vi thể :

. Tế bào:.....

. Biệt hoá: .....

. Diện cắt: .....

. Hạch: .....

19. Hạch :

. Tổng số lượng: .....

. Số hạch di căn: .....

Ghi rõ: .....

.....

.....

## V – ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ

20. Hoá trị tân bổ trợ:

- Protocol: .....

- Thời gian: .....

- Diễn biến : .....

.....

.....

- Bs phụ trách: .....

21. Hoá trị bổ trợ:

- Protocol: .....

.....

- Diễn biến: .....

.....

- Bs phụ trách: .....

22. Xạ trị:

- Liều / thời gian: .....

- Bs phụ trách: .....

## VI – KẾT QUẢ

23. Phương tiện liên lạc:

Có:     Điện thoại                       Điện tín                       Tới tận nơi

Không (lý do: .....

24. Kết quả tại thời điểm nghiên cứu

Còn sống                       Đã tử vong                       Không liên lạc được (lý do:.....

25. Đối với trường hợp tử vong

- Thời gian: .....

- Nguyên nhân:     Tai nạn                       Bệnh lý UTDD                       Bệnh lý khác

- Tuân thủ điều trị:                       Có                       Không (lý do:.....

- Tái phát:  Có  Không  Không biết

Nếu có:.. Nơi điều trị:

. Phương pháp điều trị: .....

. Bs phụ trách: .....

26. Đối với trường hợp còn sống

- Có thể đến khám lại trực tiếp:  Có  Không (lý do: .....

- Sức khỏe bn hiện tại:..... Cân nặng.....

Hiện đang điều trị / theo dõi định kỳ tại Bệnh viện:.....

TT	Câu hỏi	Không	Ít	Nhiều	Rất nhiều
1	Bạn có thấy khó khăn khi thực hiện những công việc gắng sức, ví dụ như xách một túi nặng hay một vali?	1	2	3	4
2	Bạn có thấy khó khăn khi đi bộ một khoảng dài?	1	2	3	4
3	Bạn có thấy khó khăn khi đi bộ một khoảng ngắn bên ngoài nhà mình?	1	2	3	4
4	Bạn có cần nằm nghỉ trên giường hay ghế suốt ngày?	1	2	3	4
5	Bạn có cần giúp đỡ khi ăn, mặc, tắm rửa hay vệ sinh?	1	2	3	4
6	Bạn đã có bị hạn chế thực hiện trong việc làm của bạn hoặc trong các công việc hàng ngày khác?	1	2	3	4
7	Bạn đã có bị hạn chế trong theo đuổi các sở thích của bạn hay trong các hoạt động giải trí khác?	1	2	3	4
8	Bạn đã có bị thở nhanh không?	1	2	3	4
9	Bạn đã bị đau gì không?	1	2	3	4
10	Bạn đã cần phải nghỉ ngơi không?	1	2	3	4
11	Bạn có bị mất ngủ?	1	2	3	4
12	Bạn có cảm thấy yếu sức?	1	2	3	4
13	Bạn có bị ăn mất ngon?	1	2	3	4
14	Bạn có cảm giác buồn nôn?	1	2	3	4
15	Bạn có bị nôn?	1	2	3	4
16	Bạn có bị táo bón?	1	2	3	4
17	Bạn có bị tiêu chảy?	1	2	3	4
18	Bạn đã có bị mệt không?	1	2	3	4
19	Cơn đau có cản trở sinh hoạt hàng ngày của bạn?	1	2	3	4
20	Bạn đã có bị khó khăn khi tập trung vào công việc như khi đọc báo hay xem truyền hình?	1	2	3	4
21	Bạn đã có cảm thấy căng thẳng?	1	2	3	4
22	Bạn đã có lo lắng?	1	2	3	4
23	Bạn đã có cảm thấy dễ bực tức?	1	2	3	4
24	Bạn đã có cảm thấy buồn chán?	1	2	3	4
25	Bạn đã gặp khó khăn khi phải nhớ lại một sự việc?	1	2	3	4
26	Tình trạng thể lực của bạn hoặc việc điều trị bệnh gây cản trở cuộc sống gia đình của bạn?	1	2	3	4
27	Tình trạng thể lực của bạn hoặc việc điều trị bệnh gây cản trở cho các hoạt động xã hội của bạn?	1	2	3	4
28	Tình trạng thể lực của bạn hoặc việc điều trị bệnh tạo ra khó khăn tài chính của bạn?	1	2	3	4

29	Bạn tự đánh giá như thế nào về sức khỏe tổng quát của bạn trong tuần qua?	1	2	3	4	5	6	7
		Rất kém						Rất tốt
30	Bạn tự đánh giá như thế nào về chất lượng cuộc sống tổng quát của bạn trong tuần qua?	1	2	3	4	5	6	7
31	Bạn có gặp khó khăn khi ăn đồ ăn cứng không?	1	2	3	4			
32	Bạn có gặp khó khăn khi ăn đồ ăn lỏng không?	1	2	3	4			
33	Bạn có gặp khó khăn khi uống không?	1	2	3	4			
34	Bạn có thấy khó chịu khi ăn không?	1	2	3	4			
35	Bạn có đau thượng vị không?	1	2	3	4			
36	Bạn có khó chịu vùng thượng vị không?	1	2	3	4			
37	Bạn có thấy trướng bụng không?	1	2	3	4			
38	Bạn có thấy trào ngược dịch mật hoặc acid không?	1	2	3	4			
39	Bạn có cảm giác nóng rát sau xương ức không?	1	2	3	4			
40	Bạn có bị ợ hơi, chua không?	1	2	3	4			
41	Bạn có bị no nhanh chóng ngay sau khi ăn không?	1	2	3	4			
42	Bạn ăn có ngon miệng không?	1	2	3	4			
43	Bạn ăn có lâu không? (trung bình 30'/bữa)	1	2	3	4			
44	Bạn có bị khô miệng không?	1	2	3	4			
45	Bạn có bị thay đổi khẩu vị không?	1	2	3	4			
46	Bạn có gặp vấn đề khi ăn cùng người khác không?	1	2	3	4			
47	Bạn có phải suy nghĩ nhiều về bệnh của mình không?	1	2	3	4			
48	Bạn có lo lắng về cân nặng của mình không?	1	2	3	4			
49	Bạn có thấy cơ thể mình yếu, kém hấp dẫn không?	1	2	3	4			
50	Bạn có lo lắng về sức khỏe trong tương lai không?	1	2	3	4			
51	Bạn có bị rụng tóc không?	1	2	3	4			
52	Nếu có, bạn có lo lắng về vấn đề này không?	1	2	3	4			

....., ngày.....tháng.....năm.....

Nghiên cứu viên