

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**NGUYỄN TRỌNG HIẾU**

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN MUỘN  
BẰNG PHÁC ĐỒ TCX**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2021**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**NGUYỄN TRỌNG HIẾU**

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN MUỘN  
BẰNG PHÁC ĐỒ TCX**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. TRẦN ĐĂNG KHOA

2. TS. TRẦN THẮNG

**HÀ NỘI - 2021**

## LỜI CẢM ƠN

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến cố Phó giáo sư, Tiến sĩ Trần Đăng Khoa - Nguyên Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội và Tiến sĩ Trần Thắng - Trưởng khoa Nội 4, Bệnh viện K đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn Giáo sư, Tiến sĩ Trần Văn Thuán - Thứ trưởng Bộ Y tế, Chủ nhiệm bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y Hà Nội, Nguyên giám đốc Bệnh viện K đã giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn Phó giáo sư, Tiến sĩ Lê Văn Quảng đã đóng góp nhiều ý kiến quý báu giúp tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Ban giám đốc Bệnh viện K, Ban giám đốc Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, Bộ môn Ung thư, Phòng Đào tạo Sau đại học - Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện luận án.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn các thầy cô thuộc các Bộ môn Trường Đại học Y Hà Nội, các thầy cô tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội đã tận tình chỉ dạy giúp đỡ tôi hoàn thành luận án.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn Khoa Nội 2 - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội đã giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện luận án.*

*Tôi trân trọng những hy sinh, những đóng góp của những người thầy đặc biệt là những bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu trong quá trình thực hiện và hoàn thành luận án.*

*Tôi trân trọng biết ơn cha, mẹ, vợ, các con và gia đình, bạn bè, đồng nghiệp, những người luôn ở bên động viên, chia sẻ khó khăn và dành cho tôi những điều.*

Hà Nội, ngày      tháng      năm 2021

**Nghiên cứu sinh**

**NGUYỄN TRỌNG HIẾU**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là: **Nguyễn Trọng Hiếu** nghiên cứu sinh khóa 35 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của cố PGS.TS.Trần Đăng Khoa và TS.Trần Thắng.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

*Hà Nội, ngày      tháng      năm 2021*

**Người viết cam đoan**

**Nguyễn Trọng Hiếu**

## DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

<b>Chữ viết tắt</b>	<b>Tiếng Anh</b>	<b>Tiếng Việt</b>
AJCC	American Joint Committee on Cancer	Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ
ASIR	age – standardised incidence rate	Tỷ lệ mắc bệnh theo tuổi
BCTT		Bạch cầu trung tính
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
BN		Bệnh nhân
DCF	Docetaxel - Cisplatin - 5FU	
CLVT		cắt lớp vi tính
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	Tổ chức liên hiệp Ung thư Phương Đông
EGFR	epidermal growth factor receptor	Yếu tố tăng trưởng biểu mô
ESMO	European society for medical oncology	Hiệp hội nội khoa ung thư Châu Âu
5-FU	5-fluorouracil	
GPB		Giải phẫu bệnh
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	
HFS	Hand-foot syndrome	Hội chứng bàn tay-bàn chân
IARC	International Agency for Research on Cancer	Cơ quan nghiên cứu Ung thư Quốc tế
MSI	microsatellite instability	ổn định vi vệ tinh
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	Mạng lưới Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ
OS	Overall survival	Thời gian sống thêm toàn bộ
PD-L1	programmed death-ligand 1	
PFS	Progression-free survival	Thời gian sống thêm bệnh

		không tiến triển
PS	Performance status	Thể trạng chung
RECIST	Response Evaluation Criteria for Solid Tumors	Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho các khối u đặc
SGPT	Glutamic-pyruvic transaminase	Men gan
SGOT	Glutamic-oxaloacetic transamine	
UICC	Union for International Cancer Control	Hiệp hội kiểm soát Ung thư Quốc tế
UT		Ung thư
UTBM		Ung thư biểu mô
UTDD		UTDD
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới
TCX	Paclitaxel - Carboplatin - Capecitabine	

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
1.1. Dịch tễ và sinh bệnh học UTDD .....	3
1.1.1. Khái niệm.....	3
1.1.2. Đặc điểm dịch tễ UTDD .....	4
1.1.3. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ .....	5
1.2. Chẩn đoán UTDD .....	7
1.2.1. Lâm sàng.....	7
1.2.2. Cận lâm sàng.....	8
1.2.3. Chẩn đoán giai đoạn .....	18
1.3. Điều trị UTDD .....	21
1.3.1. Nguyên tắc điều trị.....	21
1.3.2. Các phương pháp điều trị UTDD .....	22
1.3.3. Điều trị UTDD giai đoạn muộn .....	25
1.3.4. Tiến triển và tiên lượng.....	35
1.4. Phác đồ TCX và một số nghiên cứu .....	37
1.4.1. Nguồn gốc.....	37
1.4.2. Tình hình nghiên cứu .....	38
1.4.3. Thành phần .....	41
1.5. Tình hình nghiên cứu UTDD giai đoạn muộn tại Việt Nam.....	43
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>47</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	47
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	47
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	48
2.2. Phác đồ sử dụng trong nghiên cứu.....	48
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	48
2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	49

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu .....	49
2.4.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu .....	49
2.4.3. Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập số liệu.....	49
2.4.4. Quy trình nghiên cứu .....	50
2.4.5. Các chỉ tiêu nghiên cứu .....	54
2.4.6. Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu .....	59
2.5. Sai số và cách khắc phục.....	65
2.6. Xử lý số liệu .....	66
2.7. Đạo đức trong nghiên cứu .....	67
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ.....</b>	<b>69</b>
3.1. Kết quả nghiên cứu .....	69
3.1.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu.....	69
3.1.2. Kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan .....	73
3.2. Tác dụng không mong muốn trong điều trị .....	84
3.2.1. Tác dụng không mong muốn của phác đồ hoá chất trên lâm sàng.....	84
3.2.2. Tác dụng không mong muốn của phác đồ hoá chất trên hóa sinh.....	84
3.2.3. Tác dụng không mong muốn của phác đồ hoá chất trên huyết học.....	85
3.2.4. Ảnh hưởng của tác dụng không mong muốn lên quá trình điều trị .....	86
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN .....</b>	<b>87</b>
4.1. Kết quả điều trị.....	87
4.1.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng UTDD.....	87
4.1.2. Kết quả điều trị .....	97
4.2. Tác dụng không mong muốn và tính an toàn của phác đồ .....	115
4.2.1. Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.....	115
4.2.2. Các tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết .....	120
4.2.3. Các tác dụng không mong muốn trên chức năng gan và thận.....	125
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>127</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>129</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1. Phác đồ TCX.....	48
Bảng 2.2. Phân loại tiên lượng theo mô bệnh học (Hệ thống phân loại Adachi)	55
Bảng 2.3. Phân nhóm UTDD giai đoạn muộn, không còn khả năng phẫu thuật triệt căn theo AJCC 2010 .....	55
Bảng 2.4. Bảng đánh giá toàn trạng bệnh nhân theo ECOG .....	59
Bảng 2.5. Đánh giá đáp ứng tổn thương đích với điều trị theo RECIST 1.1.....	61
Bảng 2.6. Đánh giá các tổn thương không phải đích theo RECIST 1.1 .....	61
Bảng 2.7. Bảng đánh giá đáp ứng tổng thể .....	62
Bảng 2.8. Tác dụng không mong muốn của hóa chất của viện ung thư quốc gia Mỹ (phiên bản v5.0) .....	64
Bảng 2.9. Đánh giá tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm của hóa chất theo Viện ung thư quốc gia Mỹ (phiên bản v5.0).....	65
Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi giới của đối tượng nghiên cứu .....	69
Bảng 3.2. Triệu chứng lâm sàng .....	70
Bảng 3.3. Chỉ số toàn trạng của bệnh nhân trước điều trị.....	70
Bảng 3.4. Số lượng vị trí di căn .....	71
Bảng 3.5. Phân loại mô bệnh học UTDD .....	72
Bảng 3.6. Đặc điểm giai đoạn bệnh của đối tượng nghiên cứu .....	72
Bảng 3.7. Đặc điểm các chất chỉ điểm u trước điều trị.....	73
Bảng 3.8. Liệu trình điều trị.....	73
Bảng 3.9. Đáp ứng chủ quan trước và sau điều trị.....	74
Bảng 3.10. Mức độ đáp ứng khách quan với điều trị hóa chất.....	75
Bảng 3.11. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị.....	76
Bảng 3.12. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị .....	77
Bảng 3.13. Mô hình hồi quy đơn biến COX đánh giá các yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS).....	80

Bảng 3.14. Mô hình hồi quy đa biến COX đánh giá các yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) .....	81
Bảng 3.15. Mô hình hồi quy đơn biến COX đánh giá các yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm toàn bộ (OS).....	82
Bảng 3.16. Mô hình hồi quy đa biến COX đánh giá các yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm toàn bộ (OS) .....	83
Bảng 3.17. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng .....	84
Bảng 3.18. Tác dụng không mong muốn chung trên chức năng gan -thận .....	84
Bảng 3.19. Tác dụng không mong muốn chung trên huyết học .....	85
Bảng 3.20. Ảnh hưởng của tác dụng không mong muốn lên quá trình điều trị..	86
Bảng 4.1. Các phác đồ được nghiên cứu trong UTDD giai đoạn muộn.....	105

## **DANH MỤC BIỂU ĐỒ**

Biểu đồ 3.1. Đặc điểm vị trí di căn của bệnh nhân UTDD.....	71
Biểu đồ 3.2. Cải thiện chỉ số toàn trạng (PS) .....	74
Biểu đồ 3.3. Sống thêm bệnh không tiên triển (PFS) .....	78
Biểu đồ 3.4. Sống thêm toàn bộ (OS) .....	79

## DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ, HÌNH VẼ

Hình 1.2. Khối u dạ dày trên nội soi dạ dày.....	9
Hình 1.3. Hình ảnh ung thư dạ dày di căn hạch trên CT và PET-CT .....	10
Hình 1.4. Phân loại Borrmann (1926).....	12
Hình 1.5. Phác đồ điều trị UTDD .....	21
Hình 1.6. Các vị trí tái phát của UTDD .....	36
Hình 1. Carcinoma tuyến nhú, HE x100.....	29
Hình 2. Carcinoma tuyến biệt hóa cao, HE x100. ....	29
Hình 3. Carcinoma tuyến biệt hóa vừa, HE x100.....	29
Hình 4. Carcinoma tuyến biệt hóa kém, HE x100.....	30
Hình 5. Carcinoma tuyến nhày, HE x100.....	30
Hình 6. Carcinoma tuyến nhày, .....	30
Hình 7. Carcinoma tế bào nhẵn, HE x 400. ....	30
Hình 8. Cận lâm sàng trước và sau điều trị của bệnh nhân Phạm Thị O.....	32
Hình 9. Cận lâm sàng trước và sau điều trị của bệnh nhân Nguyễn Văn D .....	33
Hình 10. Cận lâm sàng trước và sau điều trị của bệnh nhân Quách Thị S .....	33

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, ung thư dạ dày (UTDD) là ung thư xếp thứ 4 về tỷ lệ mắc bệnh và xếp thứ 3 về tỷ lệ tử vong [1]. Có tới 87% bệnh nhân UTDD đã tiến triển tới giai đoạn muộn (giai đoạn III/IV) [2]. Phẫu thuật triệt căn kết hợp hóa chất hỗ trợ là phương thức điều trị ở giai đoạn sớm, tuy nhiên bệnh nhân thường không còn chỉ định phẫu thuật khi bệnh đã tiến triển đến giai đoạn muộn [3]. Do đó, điều trị hóa chất đóng vai trò chủ đạo trong UTDD giai đoạn muộn. Bên cạnh việc cải thiện triệu chứng và nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, điều trị hóa chất còn giúp cải thiện thời gian sống. Trong một nghiên cứu tổng quan năm 2017 tiến hành dựa trên nhiều nghiên cứu ở bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn, nguy cơ tử vong ở nhóm điều trị hóa chất giảm bằng một phần ba so với nhóm bệnh nhân điều trị chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần [4].

Trong số nhiều phác đồ hóa chất được ứng dụng trên lâm sàng, DCF hoặc mDCF (Docetaxel, Cisplatin và 5-fluorouracil) từ lâu đã được xem là phác đồ tiêu chuẩn trong điều trị bước một ở các bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn [5], [6]. Tuy nhiên, phác đồ DCF có nhiều tác dụng không mong muốn, khả năng dung nạp thuốc kém, đặc biệt là các độc tính trên hệ tạo huyết, gây ra nhiều trở ngại trong việc sử dụng phác đồ DCF trong thực hành lâm sàng. TCX là một biến thể của phác đồ DCF với sự thay thế các thuốc trong cùng một nhóm hóa chất làm giảm độc tính trong khi vẫn giữ nguyên hiệu quả điều trị. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng sử dụng phác đồ có chứa Paclitaxel có ít nguy cơ xuất hiện các độc tính nặng hơn so với phác đồ có chứa Docetaxel, đặc biệt là các độc tính trên hệ tạo huyết [7], [8], [9]. Carboplatin, dù kém hiệu quả hơn Cisplatin, nhưng lại ít có nguy cơ gây ra các tác dụng không mong muốn mức độ nặng trên hệ tiêu hóa, đặc biệt là tình trạng buồn nôn/nôn, và do đó, giúp bệnh nhân dung nạp tốt hơn và tuân thủ điều trị tốt hơn [8]. Nhiều nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng, Capecitabine có hiệu quả tương đương 5-FU (5-

fluorouracil) trong các phác đồ kết hợp, nhưng tần suất xuất hiện các độc tính nặng và tần suất dừng điều trị liên quan đến độc tính nặng là thấp hơn so với 5-FU [10], [11], [12]. Việc sử dụng thuốc đường uống là một lợi thế rất lớn của Capecitabine so với 5-FU, khi giúp bệnh nhân giảm thời gian nằm viện, giảm chi phí, tạo thuận tiện và thoải mái, từ đó giúp bệnh nhân dễ dàng tuân thủ điều trị.

Một số thử nghiệm lâm sàng đơn trung tâm đã cho thấy kết quả khá khả quan khi áp dụng phác đồ TCX. Nghiên cứu của tác giả Hosein công bố năm 2015 đánh giá tác dụng của phác đồ TCX kết hợp xạ trị trên 34 bệnh nhân ung thư thực quản và ung thư đoạn nối dạ dày – thực quản cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm tiến triển tại chỗ được hóa xạ đồng thời là 29,5 tháng (17 bệnh nhân); ở nhóm di căn được điều trị hóa chất đơn thuần là 15,8 tháng (17 bệnh nhân); và thời gian sống thêm trung bình trong nghiên cứu là 18,8 tháng [13]. Nghiên cứu của tác giả Ruoff và cộng sự công bố năm 2013 đánh giá tác dụng của phác đồ TCX trên 35 bệnh nhân UTDD – thực quản cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu là 21 tháng [14].

Trong những năm gần đây, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội đã bắt đầu triển khai đưa phác đồ TCX áp dụng cho điều trị bước một UTDD giai đoạn muộn. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu chính thức nào đánh giá kết quả điều trị và độc tính của phác đồ TCX trong điều trị UTDD giai đoạn muộn. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu “**Đánh giá kết quả điều trị UTDD giai đoạn muộn bằng phác đồ TCX**” với mục tiêu:

- 1. Đánh giá kết quả điều trị UTDD giai đoạn muộn bằng phác đồ TCX và một số yếu tố liên quan.**
- 2. Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ TCX trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.**

# CHƯƠNG 1

## TỔNG QUAN

### 1.1. DỊCH TỄ VÀ SINH BỆNH HỌC UTDD

#### 1.1.1. Khái niệm

UTDD (UTDD) là một bệnh lý ác tính thuộc đường tiêu hóa với vị trí tổn thương có thể phát triển ở bất cứ phần nào của dạ dày, lan ra khắp dạ dày, xâm lấn và di căn đến các cơ quan khác và gây tử vong.

Nhìn chung, hiện nay không có định nghĩa cụ thể cho UTDD giai đoạn muộn. Trên thế giới, phân giai đoạn theo mức độ lan tràn của bệnh đưa ra định nghĩa về UTDD giai đoạn sớm (Early Gastric Cancer – EGC) rất rõ ràng. Đây là các trường hợp ung thư xâm lấn không sâu hơn lớp dưới niêm mạc, không phân biệt di căn hạch (T1 và N bất kỳ). Không có định nghĩa nào cho các trường hợp còn lại [15].

Khái niệm UTDD tiến triển (Advanced Gastric Cancer – AGC) được sử dụng rộng rãi, tuy nhiên cũng không có sự thống nhất trong việc định nghĩa. Phân tích năm 2013 của Angelo De Sol và cộng sự đã chỉ ra rằng, thuật ngữ UTDD tiến triển liên quan đến nhiều giai đoạn của bệnh, nó có thể là (1) Ung thư giai đoạn T2 hoặc sâu hơn theo phân loại của Nhật Bản (JGCA); (2) một khối u lớn với di căn hạch rộng hơn khi so với khối u giai đoạn đầu; (3) Khối u T4b (xâm lấn cơ quan lân cận) hoặc khối u không thể phẫu thuật do xâm lấn cơ quan lân cận hoặc hạch bạch huyết lớn, không di căn xa, thường gọi là UTDD tiến triển tại chỗ; (4) Ung thư M1 hoặc ung thư M0 không thể phẫu thuật được gọi là UTDD tiến triển xa; hoặc (5) UTDD tiến triển cục bộ [15].

Tương tự, khái niệm UTDD giai đoạn muộn cũng được sử dụng tương đối phổ biến và cũng chưa được định nghĩa rõ ràng. Khái niệm này đề cập nhiều đến tiên lượng của bệnh và khả năng áp dụng các phương pháp điều trị. Nhìn chung, có thể hiểu UTDD giai đoạn muộn bao gồm những trường hợp bệnh tiến triển tại chỗ, xâm lấn rộng không còn khả năng phẫu thuật triệt căn;

trường hợp đã có di căn; hoặc các trường hợp đã điều trị phẫu thuật triệt căn nhưng tái phát tại chỗ hoặc di căn. Ngoài những điểm chung với UTDD tiên triển, UTDD giai đoạn muộn còn đề cập tới khía cạnh tái phát sau điều trị [16], [17], [18], [19].

### **1.1.2. Đặc điểm dịch tễ UTDD**

Theo ước tính của GLOBOCAN, thế giới có 1.089.103 ca mắc ung thư mới với 768.793 trường hợp tử vong vào năm 2020. Việt Nam nằm trong nhóm các nước có tỷ lệ mắc bệnh cao. Số liệu thống kê năm 2020 cho thấy Việt Nam có khoảng 182562 ca ung thư mới mắc ở cả 2 giới, trong đó UTDD đứng thứ 4 sau ung thư phổi, gan và vú với 17.906 ca mắc mới (chiếm 9,8%) [20].

Trên thế giới cũng như tại Việt Nam, việc phát hiện sớm UTDD là tương đối khó khăn và phần lớn các trường hợp phát hiện ung thư đều đã ở giai đoạn muộn, không còn khả năng điều trị triệt căn. Việc phát hiện UTDD giai đoạn sớm phụ thuộc vào khu vực địa lý và mức độ quản lý và tầm soát ung thư. UTDD thường được chẩn đoán sớm hơn ở các quốc gia phát triển. Ở Nhật Bản, có từ 15 – 57% UTDD được phát hiện ở giai đoạn sớm nhờ sự phát triển của các chương trình sàng lọc ung thư [21], [22]. Tỷ lệ này ở Hàn Quốc là 25 – 30% [23]. Trong khi đó ở Hoa Kỳ và Châu Âu, UTDD giai đoạn sớm chiếm từ 15 – 21% ung thư biểu mô tuyến dạ dày [22], [24].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu trong cộng đồng và tại các bệnh viện đều ghi nhận về tỷ lệ phát hiện UTDD ở giai đoạn muộn là rất cao. Nghiên cứu về tỉ suất mắc mới UTDD trong cộng đồng dân cư tại Hà Nội giai đoạn 2009 – 2013 của Phan Văn Cương cho thấy chỉ có 519/6687 trường hợp UTDD ghi nhận được giai đoạn, trong đó 84,2% bệnh nhân ở giai đoạn III-IV. Theo Phạm Duy Hiên và cộng sự (2010), tỷ lệ bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn IIIA chiếm 71,4%, giai đoạn IIIB chiếm 28,6%. Theo Bùi Diệu và cộng sự (2016), UTDD giai đoạn III-IV chiếm 86,9% [25].

Sự phân bố về tỷ lệ mắc UTDD có sự khác biệt đáng kể về địa lý, dân tộc cũng như điều kiện kinh tế xã hội.



**Theo giới tính:** tỷ lệ mắc bệnh theo tuổi (ASIR: age – standardised incidence rate) ở nam xấp xỉ gấp hai lần ở nữ. Nguyên nhân có thể do nam giới có tiền sử nhiễm *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), hút thuốc, uống rượu,... nhiều hơn nữ giới [26], [27].

**Theo đặc điểm địa lý:** Khoảng 60% UTDD xuất hiện ở các nước đang phát triển, tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở Đông Á, Nam Mỹ và Đông Âu với ASIR > 20/100.000 dân trong khi tỷ lệ mắc thấp nhất là ở Bắc Mỹ, Bắc Âu, và hầu hết các nước ở Châu Phi và Đông Nam Á với ASIR < 10/ 100.000 dân [28], [29]. Những khác biệt này có thể liên quan đến các yếu tố nguy cơ gây bệnh trong đó phải kể đến tình trạng nhiễm *H.pylori*.

**Theo tuổi:** tỷ lệ mắc UTDD tăng theo tuổi với lứa tuổi mắc cao nhất là từ 50 – 70 [30].

### 1.1.3. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ

Nguyên nhân của UTDD hiện nay còn chưa rõ. Cơ chế bệnh sinh là sự kết hợp của các yếu tố có nguồn gốc từ môi trường với những biến đổi gen, di truyền.

#### 1.1.3.1. Yếu tố môi trường và chế độ ăn uống

**Nhiễm *H.pylori*:** được WHO xếp là yếu tố nguy cơ mạnh nhất trong các tác nhân gây UTDD [31]. Các nghiên cứu cho rằng nhiễm *H.pylori* gây viêm nhiễm mạc dạ dày dẫn tới teo niêm mạc và dị sản ruột, loạn sản và cuối cùng là ung thư. Nhiễm *H.pylori* làm tăng nguy cơ UTDD lên gấp 6 lần. Nhiễm *H.pylori* liên quan đến UTDD vùng hang vị, thân vị, đáy vị, ít liên quan tới ung thư vùng tâm vị [32].

**Hút thuốc lá:** Hút thuốc lá được cho là yếu tố nguy cơ của hơn 14 loại ung thư, trong đó có UTDD [33]. Theo Yoshikazu (2006), hút thuốc lá làm tăng nguy cơ UTDD lên 1,56 lần [34].

**Uống rượu:** Theo tổ chức nghiên cứu Ung thư Quốc tế (International Agency for Research on Cancer -IARC), rượu có thể làm tăng nguy cơ mắc

UTDD [35]. Nghiên cứu của Duell (2011) trên 444 đối tượng mắc UTDD cho thấy tiêu thụ nhiều rượu (trên 60g/ngày) tăng nguy cơ mắc UTDD 1,6 lần so với người không sử dụng rượu [36].

**Chế độ ăn:** Kết quả nghiên cứu của D'Elia (2012) cho thấy nguy cơ mắc UTDD tăng lên 1,68 lần ở nhóm người có chế độ ăn chứa lượng muối cao so với nhóm ăn lượng muối thấp [37].

### **1.1.3.2. Yếu tố di truyền**

UTDD có yếu tố di truyền chiếm 1-3% tổng số UTDD, bao gồm 3 hội chứng:

**UTDD lan tỏa di truyền (*hereditary diffuse gastric cancer -HDGC*):** khởi phát khi còn trẻ ( trung bình 38 tuổi), đặc điểm là những tế bào ung thư kém biệt hóa, xâm lấn loan tỏa lớp dưới niêm nên khó phát hiện, bệnh tiến triển nhanh, tỷ lệ tử vong cao [38].

**Ung thư biểu mô tuyến dạ dày và polyp đoạn gần dạ dày (*gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of stomach- GAPPs*):** Biểu hiện lâm sàng đặc trưng bởi > 100 polyp trong thân dạ dày, không polyp ở các vị trí khác trong cơ thể [39], [40]. Nguyên nhân là do đột biến trong vùng không mã hóa của gen APC (promoter 1B).

**Hội chứng UTDD ruột có tính chất gia đình (*familial intestinal gastric cancer- FIGC*):** cơ chế bệnh sinh chưa rõ ràng, chẩn đoán dựa vào khai thác tiền sử gia đình có nhiều người bị mắc UTDD mà không có polyp dạ dày và không có các bệnh lý di truyền khác [41].

### **1.1.3.3. Các yếu tố bệnh lý**

Các bệnh lý tại dạ dày cũng là nguyên nhân gây UTDD [30], [42]: Viêm loét dạ dày do *H.pylori*, viêm teo dạ dày, dạ dày vô toan,...; Thiếu máu ác tính Biermer; Di sản ruột; Polyp tuyến dạ dày với 30% nguy cơ tiến triển thành UTDD; Tiền sử phẫu thuật dạ dày với nguy cơ UTDD cao gấp 2 – 8 lần so với nhóm chứng; Bệnh béo phì.

#### **1.1.3.4. Các yếu tố khác**

**Nhiễm xạ:** Người có tiền sử xạ trị vùng bụng có cơ UTDD cao hơn [43].

**Virus Epstein- Barr (EBV):** 5-10% bệnh nhân UTDD có liên quan đến EBV [44], có đặc điểm lâm sàng riêng biệt bao gồm: nam giới, vùng tâm vị hoặc môn cắt, di căn hạch ít và tiên lượng tốt [45].

Ngoài ra nhóm máu A cũng liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc UTDD.

## **1.2. CHẨN ĐOÁN UTDD**

### **1.2.1. Lâm sàng**

#### **1.2.1.1. Triệu chứng cơ năng**

Ở giai đoạn sớm các triệu chứng lâm sàng thường mờ nhạt, dễ bỏ qua, bệnh nhân thường đến khám khi bệnh đã ở giai đoạn muộn. Các triệu chứng thường gặp là: đau bụng, cảm giác đầy bụng, khó tiêu, buồn nôn, nôn, ăn không ngon miệng, sụt cân, một số trường hợp gặp nôn máu, đi ngoài phân đen do xuất huyết tiêu hóa [46].

Ở giai đoạn muộn, triệu chứng của UTDD trở nên rõ ràng hơn, xuất hiện thường xuyên, liên tục và tăng dần. Trong một nghiên cứu lớn đánh giá trên 18.363 bệnh nhân tại Hoa Kỳ, các biểu hiện này gồm: sụt cân không rõ nguyên nhân (62%), đau bụng thượng vị (52%), đầy bụng (18%), chán ăn (32%), có thể gặp khó nuốt (26%) khi khối u ở tâm vị, buồn nôn hoặc nôn (34%) hay biểu hiện của hẹp môn vị khi khối u nằm ở hang môn vị dạ dày, có thể biểu hiện chảy máu tiêu hóa cao như nôn máu hay đi ngoài phân đen (20%) [47].

Theo tiến triển của bệnh, ung thư có thể xâm lấn và di căn theo đường kế cận, đường bạch huyết và đường máu đi đến nhiều cơ quan khác nhau trong cơ thể. Theo Matias R. và cộng sự (2016), có 2919/7559 bệnh nhân có di căn (38,6%), trong đó có 1945 bệnh nhân di căn tại 1 vị trí và 980 bệnh nhân di căn tại nhiều vị trí. Các vị trí di căn phổ biến nhất là gan (48%), phúc mạc (32%), phổi (15%) và xương (12%) [48].

### **1.2.1.2. Triệu chứng thực thể**

Tất cả các triệu chứng thực thể là đều biểu hiện khi bệnh đã ở giai đoạn muộn. Các dấu hiệu bệnh lan tràn đôi khi lại là các biểu hiện đầu tiên như hạch di căn, tổn thương lan tràn phúc mạc được thể hiện bằng dịch ổ bụng hay tắc ruột, di căn gan, di căn buồng trứng. Các triệu chứng có thể gặp:

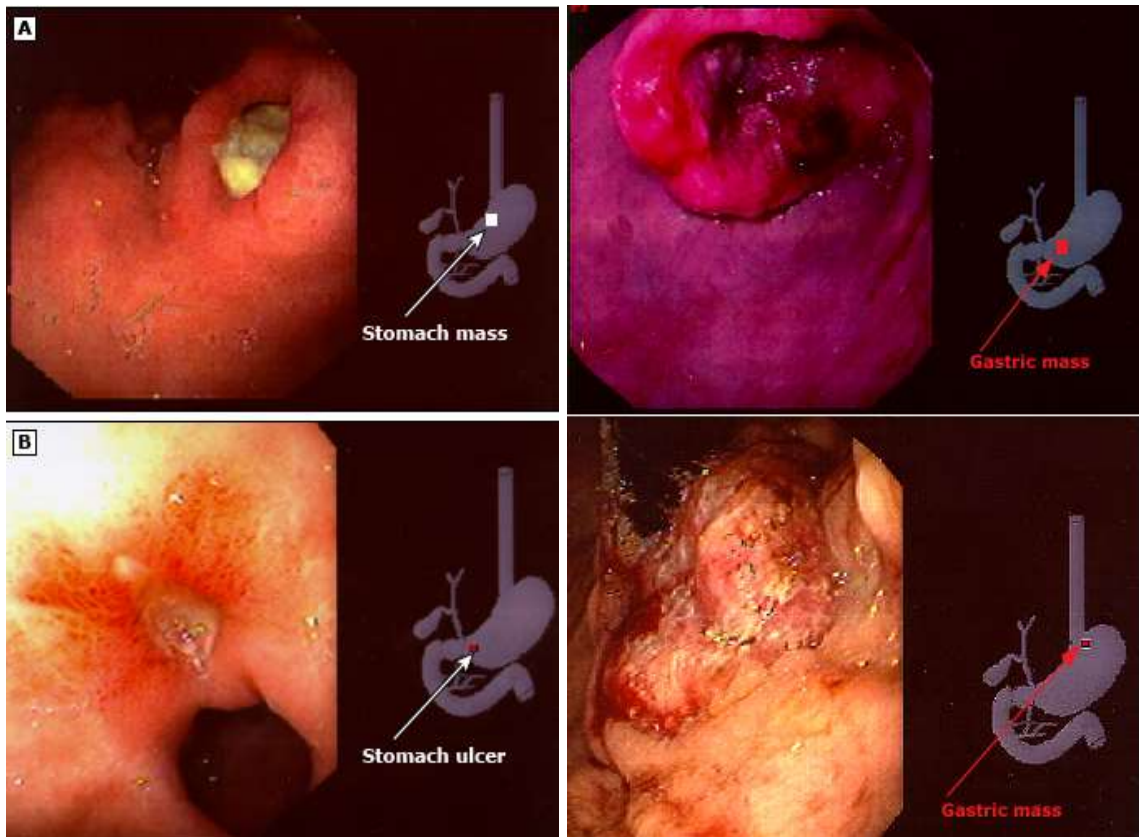
- Tự sờ thấy khối u bụng.
- Gan to khi có di căn gan, hội chứng hoàng đả khi u xâm lấn đường mật gây tắc mật.
- Dịch cổ trướng.
- Hạch thượng đòn trái (hạch Virchow), hạch quanh rốn (hạch Sister Mary Joseph) [49].

### **1.2.2. Cận lâm sàng**

#### **1.2.2.1. Nội soi dạ dày ống mềm + sinh thiết**

Nội soi dạ dày ống mềm kèm sinh thiết là phương tiện quan trọng nhất trong chẩn đoán UTDD, có vai trò:

- Đánh giá về đặc điểm đại thể của u: vị trí, bề mặt u cũng như xác định nguy cơ chảy máu, thủng dạ dày.
- Sinh thiết tổn thương nghi ngờ làm chẩn đoán giải phẫu bệnh. Sinh thiết nhiều vị trí, nhiều mảnh (8-10 mảnh), với bệnh phẩm phải đủ lớn [50].
- Kỹ thuật nội soi dải tần ánh sáng hẹp (Narrow Band Imaging - NBI): là một kỹ thuật tiến tiến. Nhật Bản là quốc gia đầu tiên (1994) đã phát minh ra kỹ thuật này. Nhờ có kỹ thuật này giúp phát hiện các tổn thương ở giai đoạn rất sớm của UTDD, phân biệt rõ ranh giới giữa vùng ung thư với vùng không ung thư, từ đó giúp bác sĩ nội soi lấy sinh thiết qua nội soi chính xác, tăng hiệu quả của chẩn đoán [51].



**Hình 1.2. Khối u dạ dày trên nội soi dạ dày [47]**

#### **1.2.2.2. Chụp X-quang dạ dày có uống thuốc cản quang**

Đây là kỹ thuật kinh điển giúp chẩn đoán UTDD. Tổn thương sẽ tồn tại thường xuyên trên các phim chụp hàng loạt. Ngày nay kỹ thuật này ít được sử dụng trong chẩn đoán do kỹ thuật nội soi ống mềm đã trở nên phổ biến [52].

#### **1.2.2.3. Chụp X-quang phổi, siêu âm ổ bụng**

Giúp phát hiện các tổn thương di căn phổi, di căn gan, đánh giá dịch ổ bụng trong di căn phúc mạc [52].

#### **1.2.2.4. Siêu âm nội soi**

Siêu âm nội soi là phương tiện quan trọng trong việc xác định:

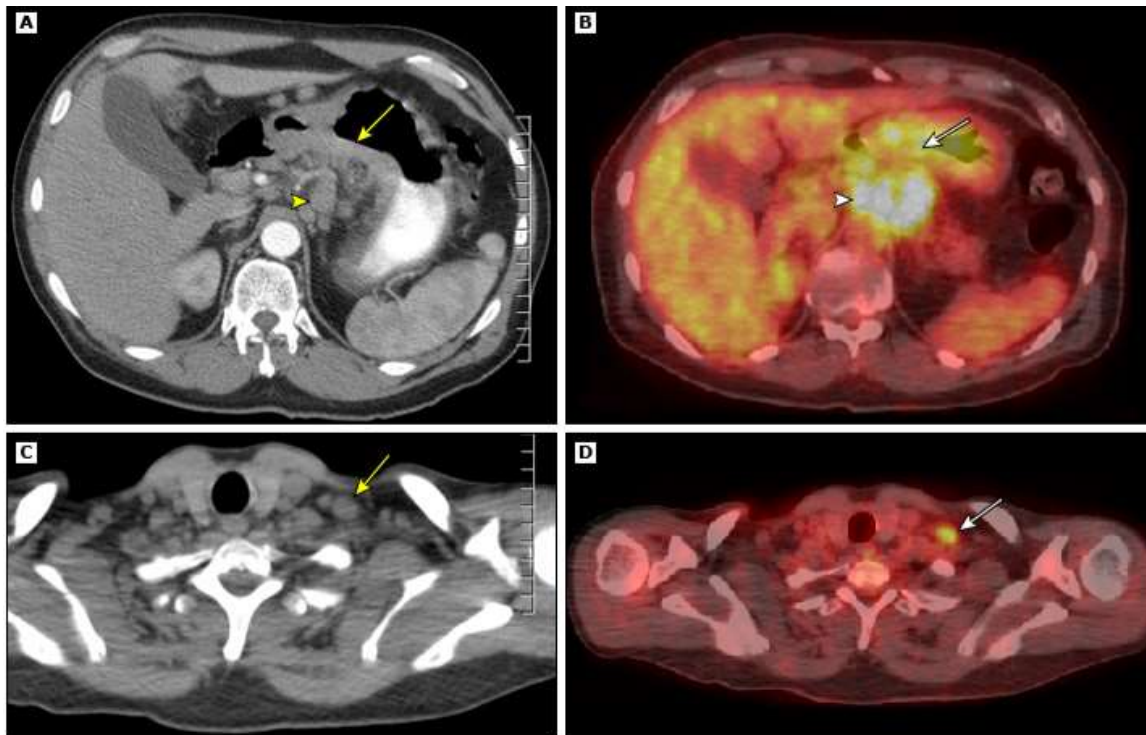
- Mức độ xâm lấn của u qua các lớp thành dạ dày, độ chính xác là 65-90%.
- Di căn hạch cạnh dạ dày, với độ chính xác từ 50-90%.
- Xâm lấn các tạng cạnh dạ dày, dịch ổ bụng.

Siêu âm nội soi kết hợp với kỹ thuật NBI kết hợp nội soi phóng đạo sẽ

giúp đánh giá mức độ xâm lấn của khối u và dựa trên kết quả này sẽ giúp thầy thuốc định hướng chiến lược điều trị: can thiệp qua nội soi (sử dụng kỹ thuật cắt hót niêm mạc (Endoscopic mucosal resection- EMR), cắt hót dưới niêm mạc dạ dày qua nội soi (endoscopic submucosal dissection-ESD) hay phẫu thuật cắt dạ dày [53], [54], [55], [56], [57].

#### ***1.2.2.5. Chụp cắt lớp vi tính.***

Chụp cắt lớp vi tính là một xét nghiệm cận lâm sàng phổ biến, ít xâm lấn và đánh giá được giai đoạn trong UTDD. Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) ngực, bụng, tiểu khung được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán UTDD để xác định giai đoạn trước điều trị. Tuy nhiên hạn chế của CLVT là bỏ sót các tổn thương di căn phúc mạc và di căn hạch < 5mm. CLVT đánh giá chính xác giai đoạn T của khối u nguyên phát trong khoảng 50-70%. Độ nhạy và độ đặc hiệu đối với di căn hạch lần lượt từ 65-97% và từ 49-90% [58].



**Hình 1.3. Hình ảnh ung thư dạ dày di căn hạch trên CT và PET-CT [59]**

### **1.2.2.6. Xạ hình xương**

Xạ hình xương chỉ định trong những trường hợp nghi ngờ có di căn xương, độ nhạy cao trong phát hiện các tổn thương xương thứ phát.

### **1.2.2.7. PET-CT**

PET-CT giúp phát hiện các tổn thương tại chỗ, di căn hạch và các tạng ở xa. PET có ưu việt trong việc phát hiện tổn thương di căn các tạng, hạch nhưng độ nhạy với nhữn tổn thương di căn phức tạp là 50%, vì vậy nó không thay thế cho nội soi ổ bụng chẩn đoán giai đoạn [60]. PET/CT chỉ hữu ích nếu các khối u có tăng chuyển hóa FDG, tuy nhiên hầu hết UTDD kiểu lan tỏa, tế bào nhân thì không tăng chuyển hóa FDG [59].

### **1.2.2.8. Nội soi ổ bụng**

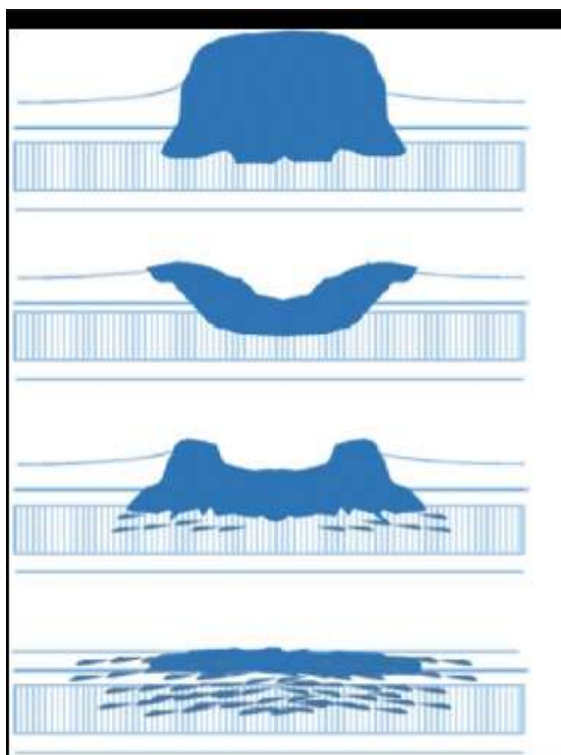
Nội soi ổ bụng có thể phát hiện các tổn thương xâm lấn, di căn hạch, di căn phức tạp, đặc biệt là trong các trường hợp không thấy trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh.

### **1.2.2.9. Giải phẫu bệnh**

Là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định bệnh ung thư, đồng thời việc phân nhóm mô bệnh học giúp cho việc điều trị cũng như tiên lượng bệnh [47].

#### **a. Đại thể**

Hình ảnh đại thể UTDD được mô tả từ rất sớm. Phân loại của Borrmann (1926) hiện vẫn đang được sử dụng rộng rãi, chia thành 4 typ [61]: Typ IV là typ có độ ác tính cao, tiên lượng xấu hơn so với các typ phân loại khác. Tỷ lệ sống sau 5 năm của typ IV là 27,6%, các typ khác là 61.2%. Tỷ lệ sống thêm 5 năm cho mỗi giai đoạn của UTDD typ IV so với các typ khác tương ứng như sau: giai đoạn IB là 61,0% và 88,8% ( $p < 0,0001$ ); giai đoạn II là 49,8% và 76,1% ( $p < 0,0001$ ); giai đoạn IIIa là 36,4% và 55,1% ( $p < 0,0001$ ); giai đoạn IIIb là 15,2% và 38,5% ( $p < 0,0001$ ), giai đoạn IV là 10,2% và 20,1% ( $p < 0,0001$ ) [62].



**Typ I:** thể sùi, u sùi vào lòng dạ dày, loét, dễ chảy máu.

**Typ II:** thể loét không xâm lấn, loét sâu vào thành dạ dày, bờ gờ cao.

**Typ III:** thể loét xâm lấn, không rõ giới hạn, đáy ổ loét thâm nhiễm cứng.

**Typ IV:** thể thâm nhiễm, tổn thương dạ dày thường lan rộng, giới hạn không rõ, có khi toàn bộ dạ dày bị thâm nhiễm cứng.

**Hình 1.4. Phân loại Borrmann (1926) [63]**

Phân loại của Hiệp hội Nội soi tiêu hóa Nhật Bản chia đại thể thành 6 typ: typ 0 (0I, 0IIa, 0IIb, 0IIc, 0III). Typ 1, 2, 3, 4 giống như Borrmann, thêm typ 5 không được xếp loại. Phân loại typ có thể chia thành hai giai đoạn rõ ràng [64]:

- Typ 0: các tổn thương ở giai đoạn sớm, khối u có kích thước  $\leq 3$  cm, xâm lấn giới hạn ở niêm mạc hoặc dưới niêm, chưa xâm lấn vào lớp cơ. Nhô lên, hoặc phẳng, hoặc lõm xuống nhẹ và được chia thành các dưới nhóm:

- Typ 0I: typ lồi u có dạng polyp. Dạng cục hay nhú nhưng mao phát triển nổi lên trên niêm mạc.

- Typ 0II: typ phẳng

- + 0IIa - phẳng gò: tổ chức u phát triển ở niêm mạc tạo thành một mảng nhỏ hơi gò lên, ranh giới rõ, cao hơn so với niêm mạc xung quanh.

- + 0IIb - phẳng dẹt: tổ chức u phát triển ở niêm mạc tạo thành mảng nhỏ, hơi chắc và tương đối phẳng so với niêm mạc xung quanh.



- + 0IIc - phẳng lõm: lõm nông so với niêm mạc xung quanh có thể thấy những vết xước bề mặt, có dịch phù mỏng bao phủ.
- Typ 0III - typ loét: loét có độ sâu khác nhau.
- Typ I - typ V: là các tổn thương ở giai đoạn muộn. Khối u thường có kích thước lớn, phát triển xâm nhập vào lớp cơ thành dạ dày, có thể tới thanh mạc và xâm lấn vào các tạng lân cận, di căn hạch.

### ***b. Vi thể***

Có nhiều hệ thống phân loại vi thể UTDD đang cùng tồn tại nhưng phân loại của Lauren (1965) và phân loại của Tổ chức y tế thế giới (WHO) được áp dụng rộng rãi hơn cả.

#### ➤ **Phân loại của Lauren:**

UTDD được phân thành 3 typ.

- **Typ ruột:** gồm các tuyến loại ruột tân sản, giống UTBM tuyến của đại tràng, u phát triển dính liền nhau theo kiểu lan rộng. Tế bào u thường chứa không bào nhày ở cực ngọn, có thể có cả chất nhày trong lòng tuyến.
- **Typ lan tỏa:** thường không tạo tuyến mà phân tán trong các lớp thành dạ dày tạo các đám tế bào hay đứng riêng lẻ từng tế bào. Mô đệm xơ hóa làm thành dạ dày bị dày lên rõ.
- **Typ hỗn hợp:** gồm hỗn hợp hai typ trên.

So sánh giữa typ ruột và typ lan tỏa có hình thái riêng, dịch tế học, cơ chế di truyền và sinh học phân tử khác nhau. Typ ruột thường ở nam giới, người lớn tuổi và tiên lượng tốt hơn. Typ lan tỏa mắc ở nam và nữ tương tự nhau và thường xảy ra ở người trẻ tuổi.

#### ➤ **Phân loại của WHO (2000)**

Đây là phân loại có sửa đổi của WHO đưa ra năm 2000 bao gồm cả phân loại của Lauren có bổ sung thêm typ mô học UTBM tế bào nhỏ.

#### ➤ **Phân loại của WHO (2010)**

Phân loại độ biệt hóa:

Độ 1 (Biệt hóa cao): > 95% biệt hóa cấu trúc tuyến

Độ 2 (Biệt hóa vừa): 50-95% biệt hóa cấu trúc tuyến

Độ 3 (Biệt hóa kém): <50 % biệt hóa cấu trúc tuyến.

➤ **Phân loại của WHO năm 2019**

Đây là phân loại mới nhất, chi tiết nhất trong các hệ thống phân loại bao gồm UTBM tuyến của dạ dày và các khối u khác ít gặp của dạ dày. Phân loại này bổ sung thêm mức độ biệt hóa tế bào và tính không đồng nhất của ung thư biểu mô kém kết dính bao gồm ung thư biểu mô tế bào nhẵn, kém kết dính và ung thư biểu mô kém kết dính và các loại khác [65].

**Bảng 1.1. Sự tương ứng phân loại của WHO (2010) , WHO (2019) và Lauren (1965) [66]**

<b>WHO (2010)</b>	<b>WHO (2019)</b>	<b>Lauren (1965)</b>
- UTBM tuyến nhú - UTBM tuyến ống nhỏ - UTBM tuyến nhày	- UTBM tuyến nhú - UTBM tuyến ống, biệt hóa cao - UTBM tuyến ống, biệt hóa vừa - UTBM tuyến ống, kém biệt hóa	Typ ruột
- UTBM tế bào nhẵn và các thể kém kết dính khác	- UTBM tế bào nhẵn, kém kết dính - UTBM kém kết dính và các tế bào khác - UTBM tế bào nhày	Typ lan tỏa
- UTBM hỗn hợp - UTBM tế bào vảy - UTBM tuyến dạng gan - UTBM với mô lympho - Carcinosarcoma - UTBM nguyên bào nuôi	- UTBM hỗn hợp  - Các kiểu mô học đặc biệt khác: - UTBM tuyến - UTBM tế bào vảy - UTBM không biệt hóa	Typ hỗn hợp

<ul style="list-style-type: none"> <li>- UTBM tuyến có biệt hóa nguyên bào nuôi</li> <li>- UTBM tế bào parietal, paneth</li> <li>- U tế bào que ác tính</li> <li>- UTBM không biệt hóa</li> <li>- UTBM hỗn hợp tuyến và thần kinh nội tiết</li> <li>- U xoang nội bì</li> <li>- UTBM phôi</li> <li>- U túi noãn hoàng dạ dày</li> <li>- UTBM tuyến nang</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UTBM với mô lympho</li> <li>- UTBM gan</li> <li>- UTBM tuyến có biệt hóa nguyên bào ruột</li> <li>- UTBM tuyến cơ bản</li> <li>- UTBM tuyến vi nhú</li> </ul>	
--	--	--

#### **1.2.2.10. Sinh học phân tử**

Nhờ các tiến bộ trong sinh học phân tử đã xác định những biến đổi gen cũng như các yếu tố phát triển của tế bào ung thư biểu mô dạ dày, bao gồm các yếu tố như human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), microsatellite instability (MSI), programmed death-ligand 1 (PD-L1), E-cadherin, epidermal growth factor receptor (EGFR), DNA thay đổi số lượng bản sao, mất ổn định di truyền.

**HER2** (*ErbB-2* hay *Her-2/neu*): là yếu tố tăng trưởng biểu mô - ERFG nằm trên mặt tế bào, giữ vai trò điều hòa sự phân bào, sự sống và biệt hóa của nhiều loại tế bào. Các kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bộc lộ HER2 ở khối u đoạn tiếp nối thực quản - dạ dày cao hơn (24% - 32%) so tại dạ dày (12% - 18%), khi biểu hiện bộc lộ quá mức HER2 làm gia tăng nguy cơ ung thư. Để phát hiện yếu tố này cần làm xét nghiệm nhuộm hóa mô miễn dịch hoặc kỹ thuật FISH (Fluorescent insitu hybridization), Dual ISH và giải trình tự gene. Với UTDD giai đoạn muộn có chỉ định điều trị đích trong những trường hợp có bộc lộ HER2.

**MSI** (*microsatellite instability* – mất ổn định vi vệ tinh) hoặc **dMMR**

(*deficient mismatch repair* – thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai): sự mất ổn định vi vệ tinh (MSI) là sự tích tụ các lỗi trong vùng vi vệ tinh của DNA dẫn đến sự tăng đột biến và do thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai DNA. Các trường hợp MSI biểu hiện cao hoặc có thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai là các yếu tố biểu hiện tiên lượng xấu của bệnh và là yếu tố chỉ điểm bệnh có đáp ứng với điều trị ức chế điểm miễn dịch. Xét nghiệm thực hiện qua nhuộm hóa mô miễn dịch hoặc kỹ thuật xét nghiệm khuếch đại chuỗi ADN polymerase (PCR), giải trình tự gene.

**PD-L1** (*programmed death-ligand 1*): thụ thể gây chết tế bào theo chương trình 1): khi các thụ thể này bộc lộ trên tế bào ung thư, nó sẽ gắn với tế bào T miễn dịch tại vị trí PD-1, nên sẽ làm cho tế bào T không nhận diện tế bào ác tính. Điều trị miễn dịch dựa trên cơ sở gắn ức chế thụ thể làm cho tế bào miễn dịch nhận diện được tế bào ung thư và gây chết theo chương trình. Xét nghiệm thực hiện qua nhuộm hóa mô miễn dịch hoặc kỹ thuật FISH, giải trình tự gene.

Nhiều nghiên cứu khác nhau đã tìm hiểu các cơ chế sinh học phân tử trong UTDD và tìm ra nhưng dấu ấn phân tử có giá trị trong tiên lượng và điều trị. Các nghiên cứu về bản đồ gen ung thư của tổ chức gen ung thư (The Cancer genome Atlas – TCGA) đã nhận thấy tần suất xuất hiện các đột biến ở các gen sinh ung thư như sau: nhóm gen 1: tần suất đột biến > 10% ở các gen TP53, PIK3CA, ARID1A; nhóm gen 2 tần suất đột biến 6-8%: SMAD4, RhoA, KRAS và APC. Dựa vào đặc điểm phân tử, các nhà nghiên cứu đã xác định 4 nhóm phân tử chính của UTDD [67]:

**UTDD ổn định về mặt di truyền** (*Genomic Stable- GS*): chiếm 20% trường hợp UTDD. Bệnh xuất hiện ở người trẻ (tuổi trung bình 59 tuổi), xuất hiện tỷ lệ đồng đều ở 2 giới, 73% mô bệnh học thuộc typ lan tỏa và thường xuất hiện ở đoạn xa dạ dày (môn vị). Sự thay đổi trong phân tử liên quan đến các đột biến ở các gen CDH1 ( gen ức chế khối u- mã hóa cho E-cadherin- phân

tử kết dính tế bào), ARID1A (gen ức chế khối u liên quan đến tái cấu trúc nhiễm sắc thể), RHOA (Rho-GTPase- phân tử điều hòa tín hiệu tế bào và khung xương tế bào, chu kỳ tế bào và khả năng vận động tế bào), gen CLDN18 và ARHGAP26- liên quan đến chuyển động tế bào [67].

**UTDD có nhiễm virus EBV:** chiếm tỷ lệ 9%, thường ở nam giới và xuất hiện ở đoạn trên dạ dày (vùng tâm vị và đáy vị), mô bệnh học thường là typ ruột, độ biệt hóa từ trung bình đến kém, tần suất di căn hạch thấp, tiên lượng tốt. Đặc điểm phân tử của nhóm này liên quan đến gen: gen JAK2 (Janus kinase2) - liên quan đến tăng sinh tế bào và chu trình chết tự nhiên, đột biến PIK3CA (liên quan đến sự tồn tại, tăng sinh, biệt hóa và di chuyển của tế bào, ARID1A (gen ức chế khối u liên quan đến tái cấu trúc nhiễm sắc thể) và tăng cường tín hiệu miễn dịch liên quan đến gen CD274 và PDCD1LG2 mã hóa cho PD-L1 và PD-L2. Nhóm bệnh này sẽ được hưởng lợi từ các thuốc điều trị miễn dịch.

**UTDD với không ổn định vi vệ tinh:** không ổn định vi vệ tinh là sự thiếu hụt gen sửa chữa ADN (dMMR), chiếm 15-30% UTDD, thường ở nữ giới, lớn tuổi, mô bệnh học: typ ruột. Đặc điểm phân tử là do tăng methyl hóa trong vùng promoter MLH1 hoặc MSH2. Tình trạng dMMR cũng đánh giá được khả năng đáp ứng với các liệu pháp miễn dịch

**UTDD không ổn định nhiễm sắc thể:** 50% UTDD, thường xuất hiện ở vị trí đoạn nối dạ dày- thực quản, mô bệnh học thường là typ ruột. Đột biến thường xảy ra do thay đổi cấu trúc nhiễm sắc thể và cả đột biến trong gen sinh ung thư và các gen ức chế khối u. Tỷ lệ đột biến TP53 là 70%. Các đột biến thường xảy ra trong nhóm này ở các gen CCNE1, MYC, ERBB2 (Her2) và KRAS. Thụ thể tăng trưởng biểu mô (HER2) là một họ của protein EGFR- là thụ thể Tyrosin kinase xuyên màng điều chỉnh sự tăng sinh, biệt hóa và tồn tại của tế bào, khoảng 10-20% bệnh nhân UTDD có HER2 dương tính và có khả năng đáp ứng với điều trị nhắm trúng đích HER2 (Trastuzamb).

*Ý nghĩa lâm sàng:* Các đặc điểm phân tử của các nhóm UTDD đã được mô tả chi tiết, tuy nhiên chỉ có 3 dấu ấn sinh học được liên quan đến điều trị là mức độ biểu hiện của HER2- cho phép những bệnh nhân mắc bệnh được hưởng lợi từ Trastuzumab và biểu hiện của PD-L1/dMMR- xác định được bệnh nhân có khả năng điều trị từ các liệu pháp miễn dịch.

#### **1.2.2.11. Các xét nghiệm khác:**

Công thức máu giúp xác định mức độ thiếu máu, xét nghiệm sinh hóa xác định chức năng gan, thiếu hụt dinh dưỡng, rối loạn điện giải... là những xét nghiệm cơ bản quan trọng trong đánh giá trước điều trị [49].

#### **1.2.3. Chẩn đoán giai đoạn**

Hiện nay, việc chẩn đoán xác định và phân chia giai đoạn bệnh được áp dụng theo thang phân loại TNM theo AJCC (American Joint Committee on Cancer)-2017. Hệ thống TNM của AJCC 2017 là phiên bản thứ 8 của hệ thống phân loại. Việc phân giai đoạn thường dựa vào sự xâm lấn của khối u vào thành dạ dày và các cơ quan lân cận (tumor), sự lan tràn của tế bào ung thư tới các hạch bạch huyết (node) và sự di căn của khối u tới các cơ quan khác trong cơ thể (metastasis) [68].

Có 5 giai đoạn: giai đoạn 0 (không) và giai đoạn I đến IV (1 đến 4), cung cấp mô tả chung về tình trạng UTDD.

##### **➤ Khối u (T)**

- Tx: Không thể đánh giá được khối u nguyên phát.
- T0: Không có bằng chứng về khối u nguyên phát trong dạ dày.
- Tis: ung thư biểu mô (ung thư) tại chỗ. U nội mô không có xâm nhập mô đệm.
- T1: U khu trú ở lớp niêm mạc hoặc lớp dưới niêm mạc
  - T1a: u khu trú ở lớp niêm mạc hoặc cơ niêm.
  - T1b: u xâm lấn lớp dưới niêm mạc
- T2: u xâm lấn lớp cơ.

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

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

T4a: Khối u xâm lấn tới thanh mạc.

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

➤ **Hạch (N): Hạch lympho vùng**

- Nx: Không đánh giá được hạch vùng.

- N0: không di căn hạch vùng

- N1: di căn 1-2 hạch vùng

- N2: di căn 3-6 hạch vùng

- N3: di căn  $\geq 7$  hạch vùng

N3a: di căn 7-15 hạch vùng.

N3b: di căn  $\geq 16$  hạch vùng

➤ **Di căn (M)**

- M0: Ung thư chưa di căn đến các bộ phận khác của cơ thể.

- M1: Ung thư đã di căn đến các bộ phận khác của cơ thể.

➤ **Phân nhóm giai đoạn ung thư**

**Bảng 1.2. Các giai đoạn bệnh theo AJCC 2017**

<b>Giai đoạn bệnh theo lâm sàng</b>			
<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Giai đoạn bệnh</b>
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1, N2, hoặc N3	M0	IIA
T2	N1, N2, hoặc N3	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB

T3	N1, N2, hoặc N3	M0	III
T4a	N1, N2, hoặc N3	M0	III
T4b	Bất kỳ N	M0	IVA
Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1	IVB
<b>Giai đoạn bệnh sau phẫu thuật</b>			
<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Giai đoạn bệnh</b>
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1	M0	I
T3	N0	M0	II
T2	N1	M0	II
T1	N2	M0	II
T4a	N0	M0	II
T3	N1	M0	II
T2	N2	M0	II
T1	N3	M0	II
T4a	N1	M0	III
T3	N2	M0	III
T2	N3	M0	III
T4b	N0	M0	III
T4b	N1	M0	III
T4a	N2	M0	III
T3	N3	M0	III
T4b	N2	M0	III
T4b	N3	M0	III
T4a	N3	M0	III
Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1	IV



### 1.3. ĐIỀU TRỊ UTDD

#### 1.3.1. Nguyên tắc điều trị

Điều trị UTDD dựa trên nguyên tắc phối hợp các phương pháp: phẫu thuật, xạ trị, hóa chất và ứng dụng điều trị sinh học. Việc điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, mục đích điều trị, tình trạng bệnh nhân để có thể phối hợp các phương pháp.

- Phẫu thuật là phương pháp đóng vai trò quan trọng và chủ đạo trong điều trị UTDD. Phẫu thuật có thể điều trị triệt căn trong giai đoạn sớm, là phương pháp điều trị chính trong giai đoạn còn phẫu thuật được và là biện pháp điều trị triệu chứng ở giai đoạn muộn

- Hóa trị, xạ trị đóng vai trò điều trị bổ trợ, tân bổ trợ trong giai đoạn còn chỉ định điều trị triệt căn và vai trò giảm nhẹ, kéo dài thời gian sống thêm khi bệnh ở giai đoạn muộn, tái phát, di căn.

Theo Hiệp hội UTDD Nhật Bản- Japanese gastric cancer (JGCA) năm 2014, và Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị UTDD của Bộ Y tế (2020), phác đồ điều trị UTDD được trình bày ở biểu đồ [52], [69]:



Hình 1.5. Phác đồ điều trị UTDD [52]

### 1.3.2. Các phương pháp điều trị UTDD

#### 1.3.2.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật điều trị UTDD có thể được lựa chọn ở mọi giai đoạn. Phẫu thuật triệt căn là phương pháp lựa chọn cho ung thư ở giai đoạn sớm hoặc giai đoạn tiến triển còn khu trú, chưa di căn xa. Ở giai đoạn muộn, phẫu thuật được lựa chọn là phẫu thuật tạm thời có giá trị trong điều trị triệu chứng [69], [70].

##### ➤ *Phẫu thuật triệt căn*

Phẫu thuật được cho là triệt căn khi đạt được các tiêu chuẩn sau:

- Cắt bỏ một phần hay toàn bộ dạ dày, không còn tế bào ung thư tại các diện cắt về đại thể cũng như vi thể.
- Lấy bỏ toàn bộ hệ thống bạch huyết di căn.
- Lấy bỏ hết tổ chức bị xâm lấn và di căn.

Năm 1987, Union for International Cancer Control (UICC) đã đưa ra định nghĩa R (Postgastrectomy Residual Tumor) để đánh giá tính triệt căn của phẫu thuật:

- R0: không còn hiện diện tế bào ung thư trên vi thể.
- R1: còn tế bào ung thư trên vi thể.
- R2: còn tổ chức ung thư trên đại thể.

##### ➤ *Phẫu thuật không triệt căn*

- Phẫu thuật tạm thời: dùng để điều trị các biến chứng như chảy máu, thủng hoặc hẹp môn vị, bao gồm nối vị tràng, mở thông hồng tràng nuôi ăn.
- Phẫu thuật giảm thiểu tế bào ung thư: được chỉ định khi không thể phẫu thuật triệt căn, nhằm kéo dài thời gian sống thêm, làm chậm các triệu chứng và giúp làm giảm thiểu tế bào ung thư.

##### ➤ *Phẫu thuật trong điều trị UTDD giai đoạn muộn*

Đối với UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn, nhiều tác giả khuyến cáo can thiệp tối thiểu thay vì phẫu thuật nặng nề, làm

tăng nguy cơ biến chứng sau mổ, kéo dài thời gian hậu phẫu và giảm cơ hội điều trị hóa chất sớm. Tuy nhiên cũng có một vài nghiên cứu gần đây chỉ ra phẫu thuật cắt dạ dày triệu chứng cũng đem lại lợi ích về sống thêm, nhưng lựa chọn đối tượng phù hợp còn là 1 thách thức lớn đối với các nhà lâm sàng. Những trường hợp UTDD giai đoạn muộn cần được tiến hành phẫu thuật bao gồm thủng, xuất huyết tiêu hóa không đáp ứng với các điều trị khác, hẹp môn vị [71], [72], [73].

Vấn đề lựa chọn giữa phẫu thuật tối thiểu nhằm giải quyết triệu chứng hay cắt dạ dày đem lại lợi ích sống thêm cho bệnh nhân, và trường hợp nào cắt dạ dày cải thiện tốt hơn vẫn được nhiều nghiên cứu tổng hợp và phân tích.

#### **1.3.2.2. Xạ trị**

Chỉ định xạ trị:

- Xạ trị đơn thuần chủ yếu điều trị triệu chứng như hẹp môn vị, chảy máu...
- Xạ trị phối hợp với hoá trị trong điều trị hỗ trợ, tân bổ trợ [74], [75], [76], [77], [78], [79].

#### **1.3.2.3. Hóa - xạ trị kết hợp**

- Hóa xạ trị đồng thời hỗ trợ sau mổ phối hợp với 5-FU được khuyến cáo cho những người bệnh giai đoạn từ IB trở đi.
- Hóa xạ trị đồng thời còn được chỉ định cho các UTDD tại chỗ không cắt bỏ được hoặc thể trạng người bệnh không cho phép phẫu thuật. Khi đó, mục đích điều trị có thể là triệt căn hay tạm thời tùy theo từng tình huống lâm sàng.
- Hóa xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật trong trường hợp diện cắt sau phẫu thuật còn tế bào u trên vi thể (R1) hoặc trên đại thể (R2). Những người bệnh được cắt dạ dày không triệt để hay có diện cắt dương tính cũng có thể được điều trị phối hợp đa mô thức sau mổ một cách phù hợp.

#### **1.3.2.4. Hóa trị**

##### **➤ Hóa trị trước mổ (hóa trị tân bổ trợ)**

##### **Mục tiêu:**

- Giảm giai đoạn (kích thước và sự xâm lấn của u, giảm di căn hạch), tăng khả năng phẫu thuật triệt căn.
- Giảm vi di căn trước phẫu thuật, giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ và di căn xa, cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ.
- Đánh giá được độ nhạy với hóa chất.

##### **Chỉ định:**

- Những trường hợp UTDD tiến triển tại chỗ còn khả năng phẫu thuật.
- Bệnh ở giai đoạn phẫu thuật được nhưng chưa có khả năng mổ ngay.
- Hướng dẫn thực hành của Mạng lưới Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ- Union for International Cancer Control (NCCN) và Hiệp hội nội khoa ung thư Châu Âu- European society for medical oncology guidelines (ESMO) đưa ra khuyến cáo về điều trị hóa chất trước mổ cho bệnh nhân UTDD tiến triển tại chỗ. Các phác đồ bao gồm: ECF và các biến thể (ECX, EOX...) hoặc gần nhất là FLOT [80], [81], [82], [83].

##### **➤ Hóa trị sau phẫu thuật (hóa trị bổ trợ)**

##### **Mục tiêu:**

- Diệt các tế bào ung thư còn sót lại.
- Giảm nguy cơ tái phát, cải thiện thời gian sống thêm

##### **Chỉ định:**

- UTDD giai đoạn II-III, được phẫu thuật triệt căn vét hạch D2, diện cắt không còn tế bào ung thư.
- UTDD giai đoạn T2N0 + vét không đủ 16 hạch hoặc giải phẫu bệnh kém biệt hóa, xâm nhập mạch máu, mạch bạch huyết, tuổi < 50 tuổi.
- Tùy theo tình trạng u nguyên phát và mức độ di căn hạch mà phác đồ có thể thay đổi bao gồm ECF hoặc các biến thể kết hợp với Oxalipaltin với Capecitabien và hoặc TS1 ở châu Á [83].

### **1.3.3. Điều trị UTDD giai đoạn muộn**

#### ***1.3.3.1. Vai trò của hóa trị***

Kết quả từ nhiều thử nghiệm lâm sàng cho thấy những người bệnh UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn mà có thể dung nạp được hóa trị sẽ đạt được lợi ích dù nhỏ nhưng rõ ràng về thời gian sống so với chỉ chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần. Bệnh nhân có KPS từ 60 điểm trở lên hoặc ECOG từ 2 điểm trở xuống có thể được chỉ định điều trị hóa chất [84].

Lợi ích sống còn của điều trị hóa chất so với chăm sóc triệu chứng đơn thuần đã được nghiên cứu trong một nhóm bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn [85], [86], [87], [88]. Nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên đã cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ (8 tháng so với 5 tháng), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (5 tháng so với 2 tháng) là dài hơn ở đối tượng có điều trị hóa chất [85]. Nhiều bệnh nhân điều trị hóa chất (45%) có chất lượng cuộc sống cải thiện hoặc ở mức cao kéo dài hơn là nhóm bệnh nhân không điều trị hóa chất (20%). Một nghiên cứu phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh nhóm điều trị hóa chất và nhóm chăm sóc giảm nhẹ cho thấy hóa chất làm tăng tỷ lệ sống thêm trung bình từ 4,3 tháng đến 11 tháng và tăng chất lượng cuộc sống [4].

Điều trị hóa chất toàn thân không những cải thiện thời gian sống thêm mà chất lượng cuộc sống ở những bệnh nhân được điều trị hóa trị cũng được cải thiện đáng kể so với nhóm chỉ CSGN đơn thuần. Các nghiên cứu gần đây khi sử dụng cisplatin hoặc các nhóm thuốc mới đã được chứng minh có hiệu quả cao trong điều trị UTDD: Oxaliplatin, Capecitabine, Docetaxel, Irinotecan... đã cho nhiều kết quả tích cực về việc điều trị hóa trị tốt hơn chỉ chăm sóc giảm nhẹ thông thường cho bệnh nhân UTDD giai đoạn này [4], [89].

#### **❖ Hóa chất điều trị UTDD**

Một số hóa chất thường được chỉ định trong điều trị UTDD bao gồm: 5-

fluorouracil, Capecitabine, TS-1, Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, Docetaxel, Paclitaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Irinotecan, trifluridine phối hợp tipiracil,...

#### ❖ Đơn hóa trị

Có 4 nhóm tác nhân hóa học có hoạt tính trong điều trị UTDD được sử dụng trong các phác đồ đơn trị liệu cũng như là thành phần chính trong các phác đồ phối hợp, bao gồm:

- **Nhóm Fluoropyrimidine:** là nhóm hóa chất có tác dụng ức chế chuyển hóa, được nghiên cứu và sử dụng rộng rãi nhất trong các nhóm thuốc điều trị UTDD cũng như nhiều bệnh lý ác tính đường tiêu hóa khác. Thuốc phổ biến nhất là 5-fluorouracil (5-FU) sử dụng dưới dạng truyền tĩnh mạch. Các nghiên cứu pha III đã chứng minh sự tương đương giữa ba thuốc dạng uống của nhóm này gồm capecitabine, UFT (tegafur và uracil), S-1 (tegafur và 2 tác nhân điều biến).

+ **5-FU:** tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 10-20% với thời gian đáp ứng trung bình là khoảng 4 tháng [90]. Độc tính chính là viêm niêm mạc, tiêu chảy, ức chế tủy xương mức độ nhẹ.

+ **Capecitabine:** Tỷ lệ đáp ứng cao tới 41% nhưng thời gian sống sót trung bình không quá 09 tháng trong tất cả các nghiên cứu [91], [92].

Hiệu quả của capecitabine khi thay thế cho 5-FU trong phác đồ điều trị đã được chứng minh qua hai nghiên cứu pha III lớn: nghiên cứu REAL-2 và nghiên cứu ML 17032. Kết quả của nghiên cứu REAL-2 cho thấy capecitabine uống cho hiệu quả tương đương 5-FU truyền tĩnh mạch và tác dụng phụ của hai nhóm là tương đương nhau [93]. Kết quả nghiên cứu pha III (ML 17032) công bố năm 2006 so sánh phác đồ có capecitabine và cisplatin (XP) và phác đồ có 5-FU và cisplatin (FP) trong điều trị bước một, được tiến hành trên 316 bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến xa. Kết quả cho thấy phác đồ có capecitabine cho tỷ

lệ đáp ứng cao hơn (41% so với 29%) tuy rằng OS (10.5 so với 9.3 tháng) và PFS (5.6 tháng so với 5.0 tháng) là tương đương giữa hai nhóm. Tác dụng phụ của hai phác đồ cũng tương tự nhau với tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3,4 tương ứng là 16% và 19% [94].

Một phân tích gộp từ hai nghiên cứu REAL-2 và ML 17032 được công bố năm 2009 cho thấy sự thay thế capecitabine cho 5-FU trong phác đồ cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn (OR 1.38,95% CI 1.10-1.73) và thời gian sống còn toàn bộ cao hơn (HR 0.87,95% CI 0.77-0.98) [94].

+ **S-1 (hay TS-1)** là thuốc chống ung thư fluoropyrimidine đường uống bao gồm tegafur (tiền chất của 5-FU), gimeracil và oteracil với tỷ lệ 1: 0,4: 1 [95]. Trong thử nghiệm JCOG 9912 giai đoạn III, S1 đơn trị không kém hơn irinotecan và Cisplatin ở 704 bệnh nhân UTDD giai đoạn tái phát di căn [96]. S-1 không kém hơn 5FU truyền với PFS trung bình 4,2 tháng so với 2,9 tháng. Tỷ lệ đáp ứng S1 cao hơn 5FU (28% so với 9%), thời gian sống thêm trung bình là 12,3 tháng so với 11,4 tháng.

- **Các taxane** là nhóm thứ ba trong các tác nhân độc tế bào có hoạt tính trong UTDD với cơ chế chính là ức chế sự hình thành thoi phân bào, ngăn chặn sự phân chia của tế bào ung thư. Cả đơn chất paclitaxel và docetaxel đều được nghiên cứu nhiều trong các ung thư thực quản, dạ dày.

+ **Paclitaxel:** Đơn trị liệu paclitaxel trong điều trị bước 1 và bước 2 UTDD tiến triển có tỷ lệ đáp ứng khoảng 15– 24% với thời gian sống thêm trung bình khoảng 8 tháng [9], [97].

+ **Docetaxel:** đơn trị liệu cho tỷ lệ đáp ứng 17 – 24% ở trị liệu bước một và 4,8 – 22% ở trị liệu bước hai trên bệnh nhân UTDD tiến triển [98], [99], [100].

- **Irinotecan:** tỷ lệ đáp ứng trong khoảng 14-20% [101].

- **Các anthracycline** cũng có hoạt tính trong UTDD. Dữ liệu từ những năm 1960-1970 cho thấy tỷ lệ đáp ứng của doxorubicin là 17%, của epirubicin cũng tương tự là khoảng 19% [102].

### ❖ Phác đồ bộ đôi

Điều trị bước một phối hợp hai thuốc được ưu tiên sử dụng. Có nhiều phác đồ được khuyến cáo như: fluoropyrimidine và cisplatin, fluoropyrimidine và oxaliplatin, paclitaxel với cisplatin hoặc carboplatin, docetaxel với cisplatin. Đồng thời trastuzumab cũng được khuyến cáo điều trị cùng với hóa trị liệu trong trường hợp có bằng chứng về sự bộc lộ quá mức Her2-neu.

- **Phác đồ Oxaliplatin:** Một loạt các nghiên cứu pha II (FOLFOX, EOF; XELOX/S1-oxaliplatin, docetaxel + oxaliplatin có hoặc không có 5FU truyền hoặc Capecitabine), tất cả đều có tỷ lệ đáp ứng trong khoảng 40-67% và thời gian sống thêm trung bình từ 8-15 tháng [103], [104], [105], [106], [107].

#### - **Phác đồ cisplatin**

##### *a/ Cisplatin và FU*

Kết hợp cisplatin với FU là một trong những phác đồ được sử dụng phổ biến nhất. Bleiberg và cộng sự trong một nghiên cứu ngẫu nhiên giai đoạn II trên 88 bệnh nhân bị ung thư thực quản tiến triển tại chỗ hoặc di căn được chỉ định dùng cisplatin đơn trị liệu (100 mg / m<sup>2</sup> mỗi 21 ngày) hoặc kết hợp với FU (1000 mg / m<sup>2</sup> mỗi ngày trước truyền liên tục ngày 1 đến ngày 5). Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao ở nhóm phối hợp hóa chất (35% so với 19% ở nhóm đơn trị liệu), tỷ lệ sống còn trong 1 năm không khác biệt, tỷ lệ tử vong cao hơn (chủ yếu do nhiễm trùng huyết và các cơn mạch máu não). Nghiên cứu khác do Warner và cộng sự sử dụng cisplatin liều chia nhỏ (20 mg / m<sup>2</sup> mỗi ngày vào các ngày 1 đến 5) kết hợp với leucovorin calci và liều bolus FU (300 mg / m<sup>2</sup> mỗi ngày trong 5 ngày) cho thấy hiệu quả điều trị tương tự, với mức độ tác dụng phụ ít hơn [108].

##### *b/ Cisplatin và capecitabine*

Thay thế FU bằng capecitabine cho hiệu quả tương đương khi phối hợp với cisplatin. Một phân tích tổng hợp của hai thử nghiệm này kết luận rằng, so với kết hợp FU, phối hợp capecitabine có liên quan đến tỷ lệ đáp ứng cao hơn



(OR = 1,38, 95% CI 1,10-1,73) và sống còn toàn bộ tốt hơn (HR = 0,87, 95% CI 0,77 -0,98) [109].

#### *c/ Cisplatine và TS-1 (S-1)*

Nghiên cứu SPIRITS do Koizumi và cộng sự đánh giá hiệu quả S-1+ cisplatin so với S-1 đơn trị liệu, cho thấy phác đồ phối hợp tốt hơn về cả tỷ lệ đáp ứng (54% so với 31%) và thời gian sống trung bình (13 so với 11 tháng,  $p = 0,04$ ) [110]. Mặc dù vậy, tỷ lệ giảm bạch cầu cấp độ 3 hoặc 4 (40% so với 11%), thiếu máu (26% so với 4%), buồn nôn (11% so với 1%) và chán ăn (30% so với 6%) cũng cao hơn đáng kể. Một thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn II tiếp theo từ Nhật Bản do Nishikawa và cộng sự đã chứng minh kết quả tương đương đối với cisplatin + S-1 so với cisplatin + capecitabine trong điều trị đối với UTDD tiến triển [111].

Nghiên cứu FLAGS điều trị ngẫu nhiên 1053 bệnh nhân điều trị Cisplatin kết hợp với FU hoặc S-1. Thời gian sống thêm trung bình của Cisplatin + S-1 và Cisplatin+ 5FU là 8,6 tháng và 7,9 tháng [112].

**Phác đồ chứa Irinotecan:** Một số thử nghiệm đã đánh giá lợi ích của Irinotecan kết hợp với Docetaxel, Cisplatin, 5FU nhưng không có thử nghiệm nào mang lại kết quả tốt. Vì vậy các phối hợp của nhóm irinotecan không được coi là lựa chọn thích hợp hơn nhóm Platinum và Taxan trong điều trị UTDD giai đoạn tiến triển di căn trong bước 1 [96], [113], [114].

#### ❖ **Phác đồ 3 thuốc**

##### - **Phác đồ có anthracycline/5-FU và phác đồ ECF**

Những năm 1980, phác đồ FAM (5-FU, doxorubicin, mitomycin) được coi là phác đồ chuẩn mực trong điều trị UTDD dạ dày giai đoạn tiến xa, di căn với tỷ lệ đáp ứng là 42% và thời gian sống thêm trung bình là 5.5 tháng.

Phác đồ ECF sau đó đã được Cungnningham và cộng sự so sánh với phác đồ FAMTX trong một nghiên cứu công bố năm 1997 trên 274 bệnh nhân cho thấy phác đồ ECF cho kết quả vượt trội so với phác đồ FAMTX về tỷ lệ

đáp ứng (45% so với 21%), thời gian sống trung bình (8.9 tháng so với 5.7 tháng) [115]. Tác dụng phụ chủ yếu của phác đồ ECF chủ yếu gây rụng tóc và nôn, trong khi phác đồ FAMTX có tác dụng phụ chủ yếu trên hệ tạo máu và nhiễm trùng. Trong nghiên cứu trên, phác đồ ECF yêu cầu đặt buồng tiêm truyền 5-FU, biến chứng liên quan đến đặt buồng tiêm chiếm gộp ở 15% các BN điều trị phác đồ ECF.

- ***Phác đồ có nhóm taxane***

Nhóm taxane (docetaxel, paclitaxel) là nhóm thuốc mới, được chấp nhận trong điều trị bước một UTDD giai đoạn muộn khi phối hợp với cisplatin và 5-FU và điều trị đơn hóa trị trong điều trị bước hai khi đã thất bại với điều trị bước một. Hướng dẫn thực hành lâm sàng của NCCN 2.2021 có hướng dẫn thuốc nhóm taxane phối hợp cisplatin hoặc carboplatin và 5-FU là sử dụng đầu tay và các lựa chọn điều trị khác cho điều trị bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn và điều trị bước hai. Trên thế giới cũng đã có nhiều nghiên cứu về sự phối hợp điều trị này cho bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn.

**Docetaxel, Cisplatin và 5FU (DCF và mDCF):**

V-325 là một nghiên cứu pha III được Van Cutsem và cộng sự công bố năm 2006 so sánh phác đồ CF (chỉ có cisplatin và 5-FU) và phác đồ DCF (có thêm docetaxel) tiến hành trên 445 bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến xa, di căn, kết quả cho thấy phác đồ DCF cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn (37% so với 25%), có thời gian sống cho tới khi bệnh tiến triển cao hơn (5.6 tháng so với 3.7 tháng) với  $p < 0.001$ . Sau thời gian theo dõi trung bình là 23.4 tháng, phác đồ DCF cho thời gian sống thêm trung bình cao hơn phác đồ CF (9.2 tháng so với 8.6 tháng) và cho chất lượng sống của người bệnh được cải thiện hơn. Tuy nhiên tác dụng phụ của phác đồ DCF là rất đáng kể với tỷ lệ cao hơn hẳn so với phác đồ CF về: hạ bạch cầu độ 3,4 (82% so với 57%), sốt hạ bạch cầu (29% so với 12%), tiêu chảy độ 3,4 (19% so với 8%) [5].

Một nghiên cứu pha II được Roth và cộng sự công bố năm 2007 so sánh

phác đồ DCF với phác đồ TC (docetaxel,cisplatin) và phác đồ ECF trên 119 bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến xa, di căn. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng phác đồ DCF (36.6%) cao hơn so với phác đồ TC (18%) và phác đồ ECF (25%), thời gian sống thêm trung bình tương ứng là 10.4, 11.0 và 8.3 tháng. Tuy nhiên phác đồ có nhóm taxane có tác dụng phụ cao hơn so với phác đồ ECF với tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3,4 tương ứng là 57%, 49% và 34% [116].

**Phác đồ mDCF** cải biên từ phác đồ DCF giúp hiệu quả được bảo toàn và cải thiện khả năng dung nạp [6]. Trong một nghiên cứu so sánh mDCF và DCF trên 85 bệnh nhân bị ung thư biểu mô tuyến dạ dày di căn chưa được điều trị trước đó, kết quả cho thấy mDCF có hiệu quả hơn (thời gian sống thêm trung bình là 18,8 so với 12,6 tháng) và ít tác dụng không mong muốn hơn [7].

Nghiên cứu tổng quan hệ thống đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ của mDCF do Petrelli và cộng sự thực hiện cho thấy, thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ gộp trung bình lần lượt là 7,2 tháng (95% CI: 5,9-8,8) và 12,3 tháng (95% CI: 10,6-14,3). Tỷ lệ giảm bạch cầu cấp độ 3/4, giảm tiểu cầu, thiếu máu, sốt giảm bạch cầu, viêm miệng, tiêu chảy, buồn nôn + nôn và ngộ độc thần kinh lần lượt là 29,1%, 5,6%, 8,9%, 7,6%, 6,6%, 4,9% và 9,9%. Hóa trị mDCF với lịch trình chia nhỏ hàng tuần hoặc hai tuần một lần, hoặc giảm liều 3 tuần một lần, là một phác đồ rất hiệu quả và được dung nạp tốt ở bệnh nhân UTDD di căn [76].

Như vậy phác đồ có Taxan đã được chứng minh hiệu quả lâm sàng rõ rệt và ưu việt trên bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến xa và di căn. Tuy nhiên trong các phác đồ có Docetaxel, kiểm soát tác dụng phụ là vấn đề quan trọng và nặng nề.

Nhìn chung các thử nghiệm lâm sàng đều nhấn mạnh về hiệu quả của phác đồ CF, ECF và DCF trong điều trị bước một UTDD giai đoạn tiến xa và di căn. Phác đồ DCF cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với CF và ECF (nghiên cứu pha II) nhưng tác dụng phụ nhiều hơn, trong khi thể trạng của bệnh nhân

UTDD giai đoạn tiến xa thường kém, khó có thể theo được liệu trình điều trị của phác đồ này. Một vấn đề nữa gặp phải khi điều trị những phác đồ trên là việc truyền 5-FU đòi hỏi phải đặt đường truyền tĩnh mạch trung tâm, công truyền hóa chất truyền liên tục trong 24 giờ, điều này kéo theo chi phí điều trị tăng lên và tác dụng phụ của truyền tĩnh mạch 5-FU. Capecitabine là các loại thuốc mới, đã khẳng định được vai trò của mình trong việc thay thế 5-FU trong phác đồ qua các thử nghiệm lâm sàng.

#### ❖ Điều trị sinh học

**Yếu tố có đích là EGFR:** khoảng 25% UTDD giai đoạn muộn có bộc lộ yếu tố phát triển biểu mô loại tủy II EGFR (Her 2/neu), có tỷ lệ tương tự trong UT vú, hay xảy ra ở tủy ruột hơn tủy lan tỏa. Trastuzumab là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp ADN gắn chọn lọc có nguồn gốc từ người, tác động chọn lọc lên ngoại bào thụ thể 2 của yếu tố phát triển biểu mô người (HER2). Ưc chế sự tăng sinh các tế bào khối u người có biểu hiện quá mức HER2.

Trong nghiên cứu pha III nhãn mở ToGa so sánh hiệu quả giữa hóa chất phối hợp trastuzumab và hóa chất đơn thuần trên bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn có bộc lộ quá mức Her-2. Tiến hành ngẫu nhiên trên 594 bệnh nhân tại 122 trung tâm của 24 quốc gia, phân chia ngẫu nhiên 1:1, kết quả cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm phối hợp trastuzumab cao hơn có ý nghĩa thống kê (13,8 tháng so với 11,1 tháng,  $p=0,0046$ ). Tỷ lệ tác dụng không mong muốn độ 3,4 của 2 nhóm tương đương nhau (68%), kể cả tác dụng không mong muốn trên tim mạch (6%), không khác biệt [117].

Hiện nay, một số tác giả đang tiến hành một số nghiên cứu pha III đối với lapatinib, một thuốc ức chế phân tử tyrosine kinase kháng lại cả EGFR type I và HER2, có lẽ qua cả con đường ATK và con đường MAPK như nghiên cứu LOGiC (Lapatinib Optimization Study in HER2- positive Gastric Cancer), có đánh giá sự khuếch đại HER2 để theo dõi hiệu quả điều trị. Trong nghiên cứu pha III TRIO-013/LOGiC-A trên 545 bệnh nhân, so sánh hiệu quả của

lapatinib phối hợp với phác đồ hóa chất trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn muộn có HER-2 dương tính. Kết quả cho thấy nhóm phối hợp lapatinib có thời gian sống thêm trung bình 12,2 tháng, cao hơn nhóm hóa chất đơn thuần là 10,5 tháng, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $HR=0,91$ ;  $95\%CI: 0,73-1,12$ . Thời gian PFS của nhóm lapatinib cũng cao hơn (6 tháng so với 5,4 tháng) với  $p=0,0381$ . Tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở nhóm lapatinib (53% so với 39%,  $p=0,0031$ ). Nghiên cứu kết luận rằng, tuy lapatinib kết hợp với phác đồ hóa chất CapeOx không làm tăng OS nhưng đã cải thiện PFS và tỷ lệ đáp ứng, mặt khác OS cao hơn ở nhóm thuộc Asian và bệnh nhân trẻ tuổi [118].

**Yếu tố có đích là VEGF:** việc tăng yếu tố phát triển nội mạch máu liên quan đến tiên lượng xấu trong UT dạ dày giai đoạn có thể mô được, bởi vì khi yếu tố phát triển nội mạch tăng lên, thì nhiều mạch máu tân tạo được hình thành, do vậy u sẽ phát triển nhanh hơn, mạnh hơn. Ramucirumab là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp của lớp IgG1 gắn với các VEGFR-2, ngăn chặn kích hoạt thụ thể. Thuốc được chỉ định sử dụng đơn trị liệu hoặc kết hợp với paclitaxel bước hai UTDD loại biểu mô tuyến giai đoạn di căn xa, tiến triển tại vùng không phẫu thuật được hoặc thất bại sau một phác đồ có 5-FU hoặc platin (bước 2 và các bước tiếp theo) [54].

Trong nghiên cứu pha III REGARD trên 355 bệnh nhân phân chia ngẫu nhiên điều trị ramucirumab hoặc chăm sóc triệu chứng, kết quả còn khiêm tốn, bệnh nhân mặc dù có cải thiện PFS nhưng không nhiều, cụ thể PFS của nhóm ramucirumab đạt 2,1 tháng so với 1,3 tháng và OS đạt 5,2 tháng so với 3,8 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê [119]. Một nghiên cứu pha III khác là RAINBOW so sánh hiệu quả của ramucirumab kết hợp paclitaxel hàng tuần so với nhóm placebo trên bệnh nhân thất bại hóa chất bước 1, kết quả cho thấy OS, PFS và tỷ lệ đáp ứng cải thiện ở nhóm có sử dụng ramucirumab mà tỷ lệ tác dụng không mong muốn không khác biệt nhiều [120]. Với kết quả nghiên

cứu REGARD, FDA đã công nhận ramucirumab sử dụng trên bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn tiến triển sau hóa chất bước 1.

Các thuốc điều trị ức chế VEGF khác như bevacizumab, apatinib, regorafenib, sunitinib, sorafenib, aflibercept vẫn đang được các thử nghiệm lâm sàng pha II tiến hành, tuy nhiên hiệu quả không được đáng chú ý.

#### ❖ Liệu pháp miễn dịch

**Pembrolizumab:** là kháng thể đơn dòng gắn trực tiếp vào thụ thể PD1 và được FDA chấp thuận trong điều trị UTDD, đoạn nối dạ dày thực quản và thực quản giai đoạn tiến xa có biểu hiện bộc lộ MSI cao hoặc sai lầm sửa chữa ghép cặp dMMR sau thất bại hóa trị bước 1 hoặc trường hợp PD-L1 dương tính (chỉ số CPS  $\geq 1$ ) trong trường hợp sau ít nhất 2 liệu pháp hóa trị trước đó.

Trong nghiên cứu KEYNOTE-062 giai đoạn III, trong đó 763 bệnh nhân bị ung thư biểu mô tuyến dạ dày hoặc ung thư biểu mô đoạn nối thực - quản dạ dày (EGJ) chưa được điều trị hoặc có tiến triển, trước đó có CPS  $\geq 1$  (281 với CPS  $\geq 10$ ) được chỉ định ngẫu nhiên chỉ dùng pembrolizumab, hóa trị liệu đơn thuần (cisplatin cộng với fluoropyrimidine), hoặc liệu pháp kết hợp [121]. Tại thời điểm theo dõi trung bình 29,4 tháng, pembrolizumab không thua kém hóa trị liệu đơn thuần về thời gian sống thêm (trung bình 10,6 so với 11,1 tháng, HR = 0,91, KTC 99% 0,69-1,18), và ít tác dụng không mong muốn cấp hơn, nhưng tỷ lệ đáp ứng khách quan thấp hơn (15% so với 37%). Sự cải thiện có ý nghĩa lâm sàng về thời gian sống trung bình toàn bộ khi dùng pembrolizumab so với chỉ dùng hóa trị liệu ở nhóm CPS  $\geq 10$  (17,4 so với 10,8 tháng, HR 0,69, KTC 95% 0,49-0,97). Ngoài ra, kết quả nghiên cứu khác của Smyth và cộng sự cho thấy, kết quả điều trị ở bệnh nhân châu Á tốt hơn so với bệnh nhân Bắc Mỹ, châu Âu và Úc khi điều trị bằng pembrolizumab (HR 0,54 so với 0,99) [122].

**Nivolumab:** Nghiên cứu pha III ONO-4538 và ATTRACTION-2 trên 493 bệnh nhân thất bại sau hóa chất bước 1 hoặc 2 được đưa vào nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả của nivolumab so với nhóm placebo. Tỷ lệ đáp ứng

của nhóm nivolumab đạt 11% với OS trung bình cải thiện hơn so nhóm placebo (5,3 tháng so với 4,1 tháng,  $p < 0,05$ ), PFS cũng cải thiện có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên tác dụng không mong muốn độ 3,4 cao hơn nhóm placebo (11,5% so với 5,5%). Hiệu quả của nivolumab cũng được nghiên cứu CheckMate 032 ghi nhận với hiệu quả kéo dài thời gian đáp ứng và OS [123].

**Avelumab:** được đánh giá trong nghiên cứu pha III Javelin Gastric 300, tuy nhiên avelumab không đem lại sự cải thiện cả OS và PFS [124].

### 1.3.4. Tiến triển và tiên lượng

#### 1.3.4.1. Tiến triển

##### ➤ *Tiến triển tự nhiên*

Từ tổn thương ban đầu tại khối u ở dạ dày, các tế bào ung thư phát triển, lan tràn theo hai hướng:

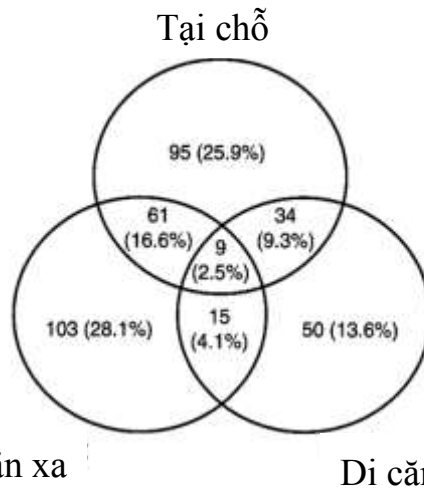
- U phát triển tại chỗ, xâm lấn các lớp của thành dạ dày, tới thanh mạc sau đó lan ra các tổ chức xung quanh liền kề với dạ dày. Giai đoạn muộn xâm lấn vào mạc nối, cuống gan, mạc treo đại tràng – đại tràng ngang, cuống lách, tụy hoặc cơ hoành.

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

Nhiều nghiên cứu cho thấy UTDD xâm lấn thanh mạc có tỷ lệ lớn xuất hiện tế bào ung thư gieo rắc vào ổ bụng.

##### ➤ *UTDD tái phát, tiến triển sau điều trị*

UTDD sau điều trị có thể tiến triển, tái phát và di căn. Bệnh có thể tái phát tại chỗ, tại vùng hoặc toàn thân. Trong một nghiên cứu đánh giá tái phát trên 1.038 BN được phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn kèm vét hạch D2, vị trí tái phát của UT tại chỗ tại vùng là 54%, trong ổ phúc mạc là 29%, hay di căn xa là 51% [46], [49].



**Hình 1.6. Các vị trí tái phát của UTDD[43]**

Trong các phân tích đa biến, tái phát trong ổ phúc mạc thường gặp ở giới nữ, giai đoạn T lớn, các khối u phần dưới dạ dày và khối u type lan tỏa. Tái phát tại chỗ, tại vùng lại thường gặp với các u ở phần trên dạ dày, giai đoạn T nhỏ, và các khối u type ruột. Các kết quả này giúp xác định những BN có nguy cơ tái phát cao, từ đó giúp phát triển các phương pháp điều trị hỗ trợ, tăng kiểm soát tại chỗ cũng như kiểm soát di căn từ đó cải thiện kết quả điều trị lâu dài.

#### **1.3.4.2. Tiên lượng**

Ung thư biểu mô dạ dày nói chung có tiên lượng xấu. Xác định các yếu tố tiên lượng cho phép lựa chọn biện pháp điều trị thích hợp. Các yếu tố tiên lượng được xếp thành ba nhóm: các yếu tố liên quan tới giai đoạn bệnh, các yếu tố liên quan tới người bệnh và các yếu tố liên quan đến điều trị bao gồm:

- **Tuổi:** Tuổi càng cao tiên lượng nhìn chung càng kém do các yếu tố thể trạng, bệnh lý đi kèm
- **Giai đoạn bệnh theo TNM:** Bệnh giai đoạn sớm chưa xâm lấn sâu có tiên lượng tốt.
- **Độ biệt hóa:** ung thư càng kém biệt hóa, mức độ ác tính càng cao đồng nghĩa tiên lượng càng kém.
- **Khả năng phẫu thuật:** bệnh nhân còn khả năng phẫu thuật triệt căn có tiên lượng tốt hơn các trường hợp không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn. Sau phẫu thuật, rìa diện cắt còn tế bào ung thư có tiên lượng xấu hơn.



- **Tổn thương còn lại sau phẫu thuật** (R0, R1 hoặc R2) cho biết nguy cơ bệnh tiến triển hoặc tái phát sau điều trị. Sau phẫu thuật, rìa diện cắt còn tế bào ung thư có tiên lượng xấu hơn.

## 1.4. PHÁC ĐỒ TCX VÀ MỘT SỐ NGHIÊN CỨU

### 1.4.1. Nguồn gốc

Phác đồ DCF được chấp nhận là một trong những phác đồ tiêu chuẩn trong điều trị UTDD giai đoạn muộn. Tuy nhiên phác đồ có tỷ lệ tác dụng không mong muốn cao, bệnh nhân dung nạp kém. Theo báo cáo, 69% bệnh nhân xuất hiện các tác dụng không mong muốn cấp độ 3 – 4, bao gồm giảm bạch cầu hạt (82%), sốt hoặc nhiễm khuẩn do giảm bạch cầu (29%), loét miệng (46%), hôn mê (47%) và tiêu chảy (45%) [93]. Do đó, phác đồ DCF đã được điều chỉnh theo nhiều cách như phác đồ mDCF với giảm liều Docetaxel, cisplatin và 5FU hay phối hợp Docetaxel giảm liều với Cisplatin kết hợp với Capecitabine đường uống (phác đồ DCX) [125], [126].

Phác đồ có Taxan đã được chứng minh hiệu quả lâm sàng rõ rệt và ưu việt trên bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến xa và di căn. Tuy nhiên trong các phác đồ có Docetaxel, kiểm soát tác dụng phụ là vấn đề quan trọng và nặng nề, Paclitaxel là taxan có chỉ định trong điều trị hóa trị UTDD, đã có một số nghiên cứu pha II về Paclitaxel kết hợp platinum hoặc Paclitaxel kết hợp 5FU, kết quả cho tỷ lệ đáp ứng 22% - 65% và thời gian sống thêm trung bình 10 tháng. Trong khi phác đồ sử dụng paclitaxel tác dụng phụ không nghiêm trọng và có thể kiểm soát tốt, đây cũng là vấn đề lưu tâm đối với đối tượng bệnh nhân giai đoạn muộn, thể trạng không còn tốt, chức năng dinh dưỡng kém [7], [8], [9].

Carboplatin là thế hệ sau của cisplatin có ưu điểm rõ rệt là giảm tác dụng không mong muốn hơn so với cisplatin, đặc biệt là trên thận và giảm tỷ lệ nôn buồn nôn. Bệnh nhân dung nạp được phác đồ tốt hơn.

Một vấn đề nữa gặp phải khi điều trị những phác đồ ECF, DCF, mDCF là

việc truyền 5-FU đòi hỏi phải đặt đường truyền TM trung tâm, buông tiêm truyền liên tục trong 24 giờ, kéo theo chi phí điều trị tăng lên và tác dụng phụ của truyền tĩnh mạch 5-FU. Capecitabine là các loại thuốc mới, đã khẳng định được vai trò của mình trong việc thay thế 5-FU trong phác đồ qua các thử nghiệm lâm sàng.

Do đó, nhằm cải thiện tình trạng tác dụng không mong muốn của liệu pháp ba thuốc, sự kết hợp giữa Paclitaxel, carboplatin và Capecitabine (phác đồ TCX) được đưa ra. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu áp dụng phác đồ này trên các bệnh nhân ung thư thực quản và cho kết quả khả quan [13], [14].

## **1.4.2. Tình hình nghiên cứu**

### **1.4.2.1. Phác đồ mDCF (doxetaxel, cisplatin và 5FU)**

Phác đồ mDCF cải tiến từ DCF. Phác đồ mDCF với lịch trình chia nhỏ hàng tuần hoặc hai tuần một lần, hoặc giảm liều 3 tuần một lần giúp hiệu quả được bảo toàn và cải thiện khả năng dung nạp [6], [76]. Trong một nghiên cứu so sánh mDCF và DCF trên 85 bệnh nhân bị ung thư biểu mô tuyến dạ dày di căn chưa được điều trị trước đó, kết quả cho thấy mDCF có hiệu quả hơn (thời gian sống thêm trung bình là 18,8 so với 12,6 tháng) và ít tác dụng không hơn [7]. Nghiên cứu tổng quan hệ thống đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ của mDCF do Petrelli và cộng sự thực hiện cho thấy, thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ gộp trung bình lần lượt là 7,2 tháng (95% CI: 5,9-8,8) và 12,3 tháng (95% CI: 10,6-14,3). Tỷ lệ giảm bạch cầu cấp độ 3/4, giảm tiểu cầu, thiếu máu, sốt giảm bạch cầu, viêm miệng, tiêu chảy, buồn nôn + nôn và ngộ độc thần kinh lần lượt là 29,1%, 5,6%, 8,9%, 7,6%, 6,6%, 4,9% và 9,9%.

### **1.4.2.2. Phác đồ DCX (doxetaxel, cisplatin và capecitabine)**

Năm 2010, Yoon – Koo K. và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu kết hợp capecitabine (đường uống từ ngày 1 – 14) và docetaxel, cisplatin (tiêm tĩnh mạch vào ngày 1) với liệu trình mỗi 3 tuần trong hóa trị bước 1 ở bệnh nhân UTDD tiến triển. Kết quả, trong nghiên cứu giai đoạn I, 15 bệnh nhân được

điều trị với 4 mức liều khác nhau. Suy nhược cơ thể và sốt giảm bạch cầu là những tác dụng không mong muốn giới hạn liều lượng. Với giai đoạn II của nghiên cứu, liều ban đầu sử dụng là 1125mg/m<sup>2</sup> capecitabine, 60mg/m<sup>2</sup> docetacel và 60mg/m<sup>2</sup> cisplatin. Liều lượng đã được thay đổi thường xuyên và liều tối ưu cuối cùng được lựa chọn là 937,5mg/m<sup>2</sup> capecitabine. Trong 40 bệnh nhân tham gia giai đoạn II, có 4 trường hợp đáp ứng hoàn toàn, 23 trường hợp đáp ứng một phần với tỷ lệ đáp ứng khách quan là 68%. Sau thời gian theo dõi trung bình 83,7 tháng (20,2 – 86,5 tháng), thời gian sống thêm trung bình là 14,4 tháng và thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình là 7,6 tháng. Tác dụng không mong muốn mức độ 3 – 4 thường gặp nhất là giảm bạch cầu (62,5%) và suy nhược (37,5%); 10% bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu và 1 trường hợp tử vong do nhiễm trùng huyết [126].

Một số nghiên cứu khác đã được tiến hành với việc hiệu chỉnh liều lượng các thuốc trong phác đồ và trên các đối tượng bệnh nhân khác, kết quả thu được cũng không có sự khác biệt rõ ràng: tỷ lệ đáp ứng cao với tác dụng ngoại ý thường gặp nhất là giảm bạch cầu độ 3 – 4 (40 – 76,5%) và sốt giảm bạch cầu (4 – 21,5%) [127], [128], [129]. Năm 2014, Bilici A. và cộng sự đã nghiên cứu đánh giá trên 54 bệnh nhân UTDD tiến triển âm tính với HER2 với phác đồ DCX (Docetaxel 60mg/m<sup>2</sup> + Cisplatin 60mg/m<sup>2</sup> trong ngày 1 kết hợp với Capecitabine 1650mg/m<sup>2</sup> từ ngày 1 đến ngày 14) với lộ trình 3 tuần 1 lần. Kết quả cho thấy, có 28/54 trường hợp đáp ứng một phần, 11/54 trường hợp đáp ứng hoàn toàn với tỷ lệ đáp ứng chung là 72%. Tại thời điểm theo dõi trung bình 10 tháng, thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) và sống toàn bộ (OS) trung bình của nhóm bệnh nhân là 7,4 và 12,1 tháng. Tác dụng không mong muốn huyết học phổ biến nhất là giảm bạch cầu mức độ 3 – 4 ở 10 bệnh nhân (27,7%), sốt giảm bạch cầu chỉ gặp ở 2 bệnh nhân. Điều chỉnh liều đã được thực hiện ở 12 bệnh nhân do tác dụng không mong muốn (8 bệnh nhân) và do kém tuân thủ điều trị (4 bệnh nhân). Nghiên cứu cho thấy phác đồ DCX có hiệu quả điều trị tốt và có thể được xem là điều trị đầu tay hiệu quả với tác

dụng không mong muốn có thể kiểm soát được trên những bệnh nhân UTDD tiến triển âm tính với HER2 [125].

Osamu M. và cộng sự (2017) đã tiến hành nghiên cứu bước đầu về tính khả thi của phác đồ DCX điều chỉnh cho UTDD giai đoạn IV tại Nhật Bản. Cụ thể, nghiên cứu sử dụng phác đồ DCX điều chỉnh với việc giảm liều docetaxel xuống 30 hoặc 40mg/m<sup>2</sup> vào ngày 1 kết hợp với cisplatin 60mg/m<sup>2</sup> vào ngày 1 và 2000mg/m<sup>2</sup> capecitabine trong 2 tuần với lộ trình mỗi 3 tuần. Kết quả 8 bệnh nhân được nhận vào nghiên cứu: 3 bệnh nhân sử dụng phác đồ với 30mg/m<sup>2</sup> docetaxel và 5 bệnh nhân với 40mg/m<sup>2</sup>. Đáp ứng một phần đạt được ở 4/8 bệnh nhân. 3 bệnh nhân được phẫu thuật cắt dạ dày, kết quả cắt bỏ R0 mà không có khối u còn sót lại trong các hạch bạch huyết được bóc tách. Một trong ba bệnh nhân này, các mẫu bệnh phẩm được cắt bỏ cho thấy đáp ứng hoàn toàn về mặt bệnh lý ở tổn thương nguyên phát và các hạch bạch huyết. Về tác dụng không mong muốn, giảm bạch cầu cấp độ 3 – 4 gặp ở 6/8 bệnh nhân và không có bệnh nhân nào biểu hiện sốt giảm bạch cầu [130].

#### ***1.4.2.3. Phác đồ TCX (paclitaxel, carboplatin và capecitabine)***

Dựa trên thực tế một số phác đồ hóa trị 3 thuốc như ECF (Epirubicin, cisplatin và 5 – FU), TCF (paclitaxel, cisplatin và 5 –FU) cho thấy hiệu quả cải thiện thời gian sống thêm trên bệnh nhân UTBM tuyến thực quản tiến triển so với các phác đồ khác nhưng lại cho thấy tác dụng không mong muốn đáng kể, Carl Alex R. và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu sử dụng phác đồ TCX (paclitaxel, carboplatin và capecitabine). Nghiên cứu trên 35 bệnh nhân UTBM tuyến thực quản tiến triển tại chỗ hoặc di căn được điều trị từ năm 2005 – 2012 sử dụng phác đồ đa hóa trị TCX (paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> ngày 1 và 8, carboplatin 5 UAC ngày 1 và capecitabine 750mg/m<sup>2</sup> x 2 lần/ngày trong 14 ngày). Thời gian sống thêm trung bình là 21 tháng (95%CI: 31 – 91 tháng), tỷ lệ sống thêm 1 năm là 72% (95%CI: 54 – 90%) cao hơn đáng kể so với ECF có thời gian sống thêm 1 năm là 36 – 40% trong các nghiên cứu trước. Tỷ lệ sống thêm 2 năm là 32% (95%CI; 10 – 54%) cao hơn so với 18% khi điều trị với TCF. Tác

dụng không mong muốn mức độ 3 – 4 xuất hiện trên lâm sàng bao gồm buồn nôn, nôn, giảm thính lực và giảm bạch cầu xuất hiện ở 4 bệnh nhân (11%) thấp hơn đáng kể so với tác dụng không mong muốn khi sử dụng phác đồ ECF (11%) [14].

Năm 2015, Peter Joel H. và cộng sự đã báo cáo về một khảo sát hồi cứu đơn trung tâm từ năm 2005 đến 2013 sử dụng phác đồ hóa trị ba thuốc tích cực TCX có hoặc không kết hợp xạ trị trên những bệnh nhân ung thư thực quản và ung thư đoạn nối thực quản dạ dày giai đoạn tiến triển và di căn. 34 bệnh nhân (17 bệnh nhân ung thư tiến triển cục bộ, 17 bệnh nhân có di căn) được điều trị bằng capecitabine (850mg/m<sup>2</sup> trong 7 hoặc 14 hoặc 21 ngày), carboplatin (5 AUC) và paclitaxel (175m/m<sup>2</sup>) vào ngày đầu trong mỗi 3 tuần. Ung thư giai đoạn tiến triển cục bộ được xạ trị đồng thời. Kết quả, thời gian sống thêm trung bình là 15,8 tháng, cao hơn so với các phác đồ DCF (9,2 tháng) và EOX (11,2 tháng). Chỉ có 2 bệnh nhân phải nhập viện vì sốt giảm bạch cầu và có tổng cộng 7 lần nhập viện. Điều này cho thấy tiềm năng của phác đồ TCX trong điều trị ung thư biểu mô dạ dày, thực quản giai đoạn muộn [13].

### **1.4.3. Thành phần**

#### ***1.4.3.1. Paclitaxel***

- *Công thức hóa học*: Công thức phân tử: [C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub>]. Trọng lượng phân tử: 853.906g/mol.

- *Cơ chế tác dụng*: paclitaxel gây ức chế sự phân rã mạng lưới vi thể của thoi nhiễm sắc, nó kích thích quá trình ghép các dimer của vi ống thành mạng lưới vi thể và ổn định mạng lưới vi thể bằng cách ngăn chặn quá trình tháo xoắn của chúng. Tính ổn định này ức chế sự tái tổ chức bình thường của mạng lưới vi thể, một hiện tượng chủ yếu của chức năng sống của tế bào trong thời kỳ gián phân. Ngoài ra, paclitaxel còn gây sự hình thành không bình thường các nhóm hay bó mạng lưới vi thể trong suốt chu kỳ tế bào.

- *Dược động học*: Thời gian tác dụng từ 3 đến 24 giờ. Thời gian bán hủy từ 5,3 đến 17,4 giờ. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương khoảng 89%. Thuốc chủ

yếu được chuyển hóa bởi gan và thanh thải qua mật, một phần thải trừ qua nước tiểu (1,9% - 12,7%).

- *Chỉ định:* UTDD; Các bệnh ung thư khác: buồng trứng, vú, phổi, đầu cổ, bàng quang, cổ tử cung, sarcom Kaposi, di căn chưa rõ nguyên phát.

- *Chống chỉ định:* Tiền sử quá mẫn với paclitaxel; Bạch cầu đa nhân trung tính giảm nặng.

- *Liều lượng và cách sử dụng:* Liều 135 – 225mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch chậm trong 3 giờ, chu kỳ 3 tuần; Liều 100 mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch chậm trong 3 giờ, chu kỳ 2 tuần (điều trị sarcom Kaposi); Liều 80-100mg/m<sup>2</sup>, 40-45mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, hàng tuần.

- *Tác dụng không mong muốn:* Úc chế tuỷ xương (hay gặp giảm bạch cầu là tác dụng không mong muốn giới hạn liều, ngoài ra còn gây giảm tiểu cầu, hồng cầu); buồn nôn, nôn, rụng tóc, viêm niêm mạc, phản ứng quá mẫn, rối loạn cảm giác, ỉa chảy, đau cơ khớp.

#### **1.4.3.2. Carboplatin**

- *Công thức phân tử:* [C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt], khối lượng phân tử 371.249 g/mol

- *Cơ chế tác dụng:* thuốc gắn với phân tử ADN qua liên kết alkyl. Qua đó ức chế quá trình tổng hợp qua sao chép hoặc tách đôi phân tử ADN, ức chế quá trình tổng hợp ADN và protein của tế bào.

- *Dược động học:* Thời gian bán hủy khoảng 30 phút. Trên 90% lượng platin trong máu liên kết đồng hóa trị với huyết tương. Chủ yếu thải trừ qua thận.

- *Chỉ định:* UTDD, UTDD thực quản. Các bệnh khác: ung thư đầu cổ, ung thư buồng trứng, ung thư tinh hoàn, ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư bàng quang, ung thư phổi.

- *Chống chỉ định:* Tiền sử quá mẫn với cisplatin và các hợp chất chứa platin; Bạch cầu đa nhân trung tính giảm nặng; Suy thận; Phụ nữ có thai và cho con bú.

- *Liều lượng và cách sử dụng:* Liều lượng tính theo diện tích dưới đường cong (AUC: area under the curve). Truyền tĩnh mạch trong 15- 60 phút.

- *Tác dụng không mong muốn:* Ức chế tủy xương: thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu thường gặp và là tác dụng không mong muốn giới hạn liều. Các tác dụng không mong muốn khác: buồn nôn, nôn (hay gặp nhưng mức độ thường nhẹ hơn cisplatin), rụng tóc, viêm niêm mạc, tăng creatinin huyết, tăng men gan, bệnh thần kinh ngoại biên.

#### **1.4.3.3. Capecitabine**

- *Công thức phân tử:* C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, trọng lượng phân tử 359,35g/mol.

- *Cơ chế tác dụng:* Capecitabine là dẫn xuất fluoropyrimidine carbamate được điều chế để dùng đường uống, là thuốc độc tế bào được hoạt hóa bởi khối u và chọn lọc trên khối u. Sự hình thành 5-FU tại khối u nhờ xúc tác một cách tối ưu của yếu tố tạo mạch liên quan tới khối u là thymidine phosphorylase, nhờ đó làm giảm tối đa mức độ của mô lành với 5-FU trong cơ thể. Sự biến đổi sinh học tuần tự của men từ capecitabine thành 5-FU dẫn tới nồng độ của 5-FU cao hơn trong mô khối u.

- *Dược động học:* Sau khi uống, capecitabine được hấp thu nhanh chóng và rộng khắp, sau đó được chuyển hoá mạnh thành chất chuyển hóa 5'-deoxy-5-18 fluorocytidine và 5'DFUR. Dùng cùng với thức ăn làm giảm tỷ lệ hấp thu capecitabine, nhưng chỉ ảnh hưởng rất ít tới diện tích dưới đường cong (AUC) của 5'DFUR và chất chuyển hóa tiếp theo của nó là 5-FU. Capecitabine được chuyển hóa đầu tiên bởi men carboxylesterase ở gan thành 5'-DFCR, chất này sau đó được chuyển thành 5'-FUR bởi cytidine deaminase, là men tập trung chủ yếu ở gan và mô khối u. Sự hình thành 5-FU xảy ra chủ yếu tại vị trí khối u bởi yếu tố tạo mạch có liên quan đến khối u là dThdPase, do đó làm giảm tối đa mức độ của mô lành với 5-FU trong cơ thể. Các chất chuyển hóa của capecitabine chỉ trở nên có tác dụng không mong muốn sau khi chuyển thành 5-FU và các chất đồng hóa của 5-FU. 5-FU được chuyển hóa tiếp thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính dihydro-5-fluoruracil, 5-fluoroureidopropionic acid thông qua dihydropyrimidine dehydrogenase. Sau

khi uống, các chất chuyển hóa của capecitabine được tìm thấy chủ yếu trong nước tiểu, 95.5% liều capecitabine đã dung được tìm thấy trong nước tiểu. Bài tiết trong phân rất ít (2,6%)

- *Chỉ định:* UTDD đại tràng, đại trực tràng tiến triển, ung thư vú trong cá phác đồ đơn trị liệu hoặc phác đồ phối hợp.

- *Chống chỉ định:* Bệnh nhân quá mẫn với capecitabine hay các dẫn xuất fluoropyrimidine khác; bệnh nhân suy thận nặng; bệnh nhân thiếu hụt men dihydropyrimidine dehydrogenase.

- *Tác dụng không mong muốn:* sử dụng capecitabine đường uống, gây ra các tác dụng không mong muốn như: khô miệng, đầy bụng, tiêu chảy, các tác dụng ngoại ý có liên quan đến viêm/ loét niêm mạc như viêm thực quản, dạ dày, viêm tá tràng, viêm đại tràng, chảy máu dạ dày. Một số ít gặp bất thường về thần kinh: rối loạn vị giác, mất ngủ và các dấu hiệu về tiểu não như thất điều tiểu não, loạn vận ngôn, giảm thăng bằng, phối hợp bất thường. Bất thường về máu và bạch huyết: thiếu máu, suy tủy (được ghi nhận là một tác dụng không mong muốn). Bất thường về da và tổ chức dưới da: ngứa, tróc da khu trú, các rối loạn móng, các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, hội chứng xuất hiện lại các tác dụng không mong muốn giống như khi xạ trị, bong móng, móng dễ gãy, loạn dưỡng móng. Suy gan và viêm gan ứ mật được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng.

### **1.5. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU UTDD GIAI ĐOẠN MUỘN TẠI VIỆT NAM**

Trong nghiên cứu của tác giả Phan Tấn Thuận tiến hành năm 2010 đánh giá kết quả điều trị các bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh, kết quả nghiên cứu cho thấy, nhóm được điều trị phẫu thuật tạm thời kết hợp hóa chất có kết quả sống thêm tốt nhất khi lần lượt so sánh với các nhóm điều trị hóa chất đơn thuần, phẫu thuật đơn thuần và điều trị chăm sóc đơn thuần. Các phác đồ lựa chọn cũng đa dạng tùy thuộc tình trạng bệnh nhân mà không đi sâu vào đánh giá hiệu quả của một phác đồ nhất định [131].



Trong nghiên cứu của tác giả Tô Như Hạnh (2012) tiến hành trên 152 bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn, sử dụng phác đồ hóa chất EOX, kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 52,9%; 14,7% bệnh nhân bệnh tiến triển. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình trong nghiên cứu này là 7,67 tháng [16].

Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Khánh Hà (2019) tiến hành trên 45 bệnh nhân UTDD tiến triển sử dụng phác đồ TCX, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 51,1%; thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 5,4 tháng [132].

Trần Mai Phương và cộng sự tiến hành năm 2020 trên đối tượng bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn sử dụng phác đồ XELOX, với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 50,1% [133].

Tác giả Nguyễn Minh Phương và cộng sự tiến hành nghiên cứu hiệu quả của phác đồ TS1-Cisplatin trên đối tượng bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của phác đồ là 54,8% [134].

Như vậy điều trị UTDD giai đoạn muộn ở Việt Nam, điều trị nội khoa đóng vai trò quan trọng để cải thiện triệu chứng cũng như chất lượng sống của bệnh nhân, trong đó có vai trò của hóa trị. Hiện nay có nhiều loại thuốc điều trị mới được phát hiện như điều trị đích, điều trị miễn dịch cũng như nhiều phác đồ phối hợp được điều trị để cải thiện thời gian sống thêm và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn. Điều trị đích với các thuốc kháng thụ thể Her2 (Trastuzumab) được coi là điều trị tiêu chuẩn và mang lại tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm toàn bộ trên bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn có bộc lộ quá mức Her-2 cho thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm phối hợp trastuzumab cao hơn có ý nghĩa thống kê (13,8 tháng so với 11,1 tháng,  $p=0,0046$ ). Tuy nhiên chỉ có 25% bệnh nhân UTDD dày có biểu hiện quá mức Her2. Các thuốc điều trị miễn dịch kháng thể đơn dòng gắn trực tiếp vào thụ thể PD1, được FDA chấp thuận trong điều trị UTDD, đoạn nối dạ dày thực quản và thực quản giai đoạn tiến xa có biểu hiện bộc lộ MSI cao hoặc sai lầm sửa chữa ghép cặp dMMR sau thất bại hóa trị bước 1 hoặc trường hợp PD-L1

dương tính (chỉ số CPS  $\geq 1$ ) trong trường hợp sau ít nhất 2 liệu pháp hóa trị trước đó. Mặt khác chi phí điều trị cho các phương pháp điều trị đích và điều trị miễn dịch khá cao so với thu nhập của đa số bệnh nhân tại Việt Nam, nhiều bệnh nhân không đủ kinh phí để theo đuổi điều trị. Như vậy hóa trị trong UTDD giai đoạn muộn đóng vai trò quan trọng trong điều trị nội khoa. Hóa trị bộ đôi có hiệu quả điều trị cao hơn đơn hóa trị, hóa trị bộ ba có hiệu quả điều trị hơn hóa chất bộ đôi tuy nhiên tác dụng không mong muốn cao. Phác đồ TCX cải biên từ phác đồ DCF, mDCF vừa mang lại hiệu quả điều trị mà giảm đáng kể các tác dụng không mong muốn, cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn nói chung và phù hợp điều trị trên nhóm UTDD giai đoạn muộn tại Việt Nam.

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTDD giai đoạn muộn, không còn khả năng phẫu thuật triệt căn tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ 01/2016 đến hết tháng 12/2019.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chỉ số toàn trạng ECOG  $\leq 2$ .
- Có chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học: Ung thư biểu mô tuyến dạ dày.
- Giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn theo tiêu chuẩn NCCN 2011 và của hiệp hội UTDD Nhật Bản dựa trên chẩn đoán hình ảnh và/hoặc mô bệnh học:

+ Tiến triển tại chỗ tại vùng: Khối u trực tiếp xâm lấn hoặc bao quanh các cấu trúc xung quanh như đầu tụy, đại tràng ngang hoặc mạch máu lớn như động mạch chủ bụng, động mạch gan chung, động mạch thân tạng – đầu gần của động mạch lách.

+ Di căn xa: Di căn tới các cơ quan bộ phận khác; Di căn hạch không phải là hạch vùng của dạ dày như hạch quanh tụy, hạch mạc treo tràng trên, hạch cạnh động mạch chủ bụng, hạch sau phúc mạc. hoặc UT lan tràn ổ phúc mạc (bao gồm cả những trường hợp có tế bào dịch ổ bụng dương tính) [135].

- Bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn đã phẫu thuật không triệt căn, còn tổn thương đại thể: phẫu thuật cắt dạ dày triệu chứng, hoặc nối vị tràng, mở thông dạ dày, hồng tràng, phẫu thuật thăm dò.

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.
- Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu.

### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTDD còn khả năng phẫu thuật triệt căn.
- Bệnh nhân điều trị phác đồ TCX dưới 3 chu kỳ.
- Bệnh nhân đã điều trị hóa trị ở cơ sở điều trị khác đến điều trị tiếp.
- Bệnh nhân mắc ung thư thứ 2.
- Có bệnh lý tim mạch kèm theo: bệnh van tim, đang điều trị rối loạn nhịp tim, chức năng tâm thu thất trái không trong giới hạn bình thường (LVEF < 54%).
- Chức năng tủy xương, gan, thận không trong giới hạn có thể cho phép điều trị hóa trị (bạch cầu hạt  $\leq 2$  G/l, tiểu cầu  $\leq 100$  G/l, AST và ALT  $\geq 1.5$  lần giới hạn bình thường cao, ure, creatinin không trong giới hạn bình thường).
- Bệnh nhân mất thông tin sau điều trị.

## 2.2. PHÁC ĐỒ SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

**Bảng 2.1. Phác đồ TCX**

<i>Tên thuốc</i>	<i>Tên biệt dược</i>	<i>Liều dùng, đường dùng</i>	<i>Ngày điều trị</i>
Paclitaxel	Anzatax	175mg/m <sup>2</sup> , truyền TM	Ngày 1
Carboplatin	Bocartin	AUC 5, truyền TM	Ngày 1
Capecitabine	Xalvobin	850 mg/m <sup>2</sup> /lần, uống 2 lần/ngày	Ngày 1 đến ngày 14

- Phác đồ: Ít nhất 3 chu kỳ, tối đa 6 chu kỳ, mỗi chu kỳ cách nhau 21 ngày.
- Tính liều Carboplatin với AUC (area under the curve) = 5, theo công thức:

$$\text{Liều (mg)} = \text{AUC} \times \left[ \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng}}{0,6372 \times \text{creatinin huyết}} + 25 \right]$$

## 2.3. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 1 năm 2016 đến tháng 12 năm 2019.
- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

## 2.4. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu theo phương pháp can thiệp lâm sàng không đối chứng.

### 2.4.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

**Công thức tính cỡ mẫu:**

$$\text{Cỡ mẫu được tính theo công thức } n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p(1-p)}{\varepsilon^2}$$

Trong đó n: cỡ mẫu.

Z: hệ số tin cậy, giá trị  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ , tương ứng với  $\alpha = 0,05$ .

p: tỷ lệ đáp ứng với phác đồ DCX ở những BN UTDD giai đoạn muộn theo các nghiên cứu gần đây với  $p = 0,72$  [125].

$\varepsilon$ : giá trị tương đối, chọn  $\varepsilon = 0,105$ .

Tính công thức trên  $n = 70,2$  bệnh nhân, chúng tôi lấy cỡ mẫu trong nghiên cứu là 71 bệnh nhân.

**Phương pháp chọn mẫu:** chọn mẫu không ngẫu nhiên, có chủ đích là bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn có điều trị hóa chất phác đồ TCX thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm tiêu chuẩn loại trừ.

### 2.4.3. Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập số liệu

- Các thông tin được thu thập qua bệnh án nghiên cứu đã thiết kế sẵn (Phụ lục 1).
- Phương pháp thu thập thông tin:
  - + Tham khảo hồ sơ bệnh án cũ (nếu có).
  - + Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng: trước điều trị, trước mỗi chu kỳ hóa chất hoặc khi có triệu chứng bất thường. Sau khi điều trị, bệnh nhân được hẹn tái khám sau 3 tháng /lần, theo dõi 2 năm sau kết thúc phác đồ điều trị.
  - + Viết thư tìm hiểu kết quả điều trị đối với các bệnh nhân không tái khám.
  - + Gọi điện trao đổi trực tiếp với bệnh nhân hoặc người thân bệnh nhân đối

với bệnh nhân không tái khám hoặc đã tử vong ngoài bệnh viện.

#### 2.4.4. Quy trình nghiên cứu

- Sàng lọc, tiếp cận các bệnh nhân đến khám và điều trị tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội được chẩn đoán UTDD giai đoạn muộn.

- Khám, đánh giá tình trạng lâm sàng, làm các cận lâm sàng cần thiết chọn bệnh nhân đáp ứng đủ các tiêu chuẩn, được tham gia vào nghiên cứu.

+ Đánh giá lâm sàng: khám toàn trạng đánh giá theo PS, đánh giá các triệu chứng cơ năng.

+ Đánh giá cận lâm sàng:

✓ Nội soi dạ dày: đánh giá tình trạng khối u dạ dày, sinh thiết giải phẫu bệnh chẩn đoán, tình trạng hẹp môn vị và xuất huyết tiêu hóa.

✓ Siêu âm ổ bụng, siêu âm hạch cổ, thượng đòn.

✓ X – Quang tim phổi thẳng: đánh giá tổn thương di căn phổi

✓ CLVT ổ bụng: đánh giá giai đoạn tại chỗ (T) và di căn hạch (N) và di căn trong ổ bụng: gan, phúc mạc, buồng trứng (nữ)...

✓ CLVT ngực đánh giá tình trạng di căn phổi, hạch thượng đòn, hạch trung thất

✓ MRI não: nếu có triệu chứng nghi ngờ đến thần kinh trung ương

✓ Xạ hình xương: nếu nghi ngờ di căn xương

✓ Xét nghiệm: công thức máu (Hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, bạch cầu hạt, hemoglobin); sinh hóa máu (Ure; creatinin; SGOT; SGPT); chất chỉ điểm u (CEA; CA 72.4).

- Chẩn đoán xác định, chẩn đoán mô bệnh học, chẩn đoán giai đoạn.

- Bệnh nhân được điều trị phác đồ TCX ít nhất trong 3 chu kỳ, tối đa là 6 chu kỳ, mỗi chu kỳ cách nhau 21 ngày.

- Các chỉ tiêu lâm sàng được đánh giá lần lượt ở các thời điểm trước khi bắt

đầu điều trị theo phác đồ; trước mỗi chu kỳ điều trị và kết thúc điều trị, theo dõi sau kết thúc điều trị mỗi 01 tháng 01 lần. Nếu bệnh tiến triển, đánh giá thời gian bệnh tiến triển. Theo dõi bệnh nhân trong ít nhất 24 tháng.

- Trong quá trình nghiên cứu cận lâm sàng được đánh giá ở thời điểm:

- + Trước mỗi chu kỳ điều trị tiếp theo bệnh nhân được đánh giá các cận lâm sàng gồm: Xét nghiệm huyết học (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, bạch cầu hạt, hemoglobin), sinh hóa (Ure; creatinin; SGOT; SGPT) và các xét nghiệm chỉ điểm u (CEA; CA 72.4). Đánh giá đáp ứng với điều trị, tác dụng không mong muốn để điều chỉnh liều lượng thuốc và điều trị tác dụng không mong muốn. Nếu bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng của bệnh tiến triển, bệnh nhân sẽ được chỉ định các xét nghiệm chụp CLVT ổ bụng, ngực để đánh giá đáp ứng của điều trị.

- + Sau 3 chu kỳ điều trị các bệnh nhân được đánh giá đáp ứng, tác dụng không mong muốn bằng các chỉ định cận lâm sàng: Xét nghiệm huyết học (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, bạch cầu hạt, hemoglobin), sinh hóa (Ure; creatinin; SGOT; SGPT) và các xét nghiệm chỉ điểm u (CEA; CA 72.4); Chụp CLVT ổ bụng, ngực; siêu âm ổ bụng; nội soi dạ dày. Nếu bệnh nhân có đáp ứng hoặc giữ nguyên và các tác dụng không mong muốn có thể chấp nhận được sẽ tiếp tục điều trị tiếp 06 chu kỳ điều trị, nếu bệnh tiến triển hoặc tác dụng không mong muốn quá nặng sẽ chuyển phác đồ hoặc điều trị chăm sóc giảm nhẹ triệu chứng.

- Các tác dụng không mong muốn được theo dõi trong suốt quá trình điều trị, điều trị các triệu chứng ảnh hưởng tới quá trình điều trị, tới chất lượng sống của bệnh nhân.

- Đánh giá đáp ứng điều trị: thời điểm sau kết thúc 03 chu kỳ điều trị và thời điểm sau kết thúc 6 chu kỳ điều trị hóa chất.

- Trong trường hợp bệnh nhân có dấu hiệu tiến triển nặng lên về lâm sàng và cận lâm sàng, xuất hiện các biến chứng như xuất huyết tiêu hóa hoặc hẹp

môn vị hoặc không đồng ý tiếp tục tham gia nghiên cứu, hoặc có các tác dụng không mong muốn không dung nạp được, chúng tôi sẽ dừng điều trị phác đồ TCX và chuyển phương pháp điều trị.

- **Theo dõi và tái khám bệnh nhân sau điều trị**

Hẹn tái khám mỗi 1 tháng 1 lần trong vòng ít nhất 2 năm sau kết thúc điều trị hoặc cho đến khi bệnh nhân tử vong, thông qua các hình thức sau:

- Giấy hẹn tái khám: Trực tiếp thăm khám và chỉ định các xét nghiệm nếu cần.
- Gửi thư hai chiều cho bệnh nhân: Trong đó, có phiếu điều tra ghi nhận một số thông tin về tái khám, thời điểm chết (nếu có).
- Tìm gặp trực tiếp bệnh nhân nếu bệnh nhân ở gần
- Điện thoại cho bệnh nhân hoặc người nhà: Thăm hỏi sức khỏe bệnh nhân, tình trạng tái phát, bệnh nhân còn sống hay đã chết, nếu đã chết thì vào thời điểm nào.

- **Quy trình điều trị phác đồ TCX**

- Chuẩn bị trước khi truyền: bệnh nhân được uống Dexamethason 20mg hoặc tiêm tĩnh mạch Dexamethasone 8mg trước điều trị hóa chất trước 12 giờ và 06 giờ.

- Trước khi truyền hóa chất bệnh nhân được: Đặt đường truyền tĩnh mạch Natriclorua 0,9% 500ml, truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút. Tiêm tĩnh mạch hoặc uống thuốc chống nôn đối kháng thụ thể 5-HT3 và tiêm tĩnh mạch Dexamethasone 12mg và Diphenhydramine 50mg trước truyền hóa chất 30 phút.

- Carboplatin AUC5 pha với 250ml glucose 5% truyền tĩnh mạch 80 giọt/phút. Natriclorid 0,9% 500ml truyền 60 giọt/phút để tráng dây truyền với lượng dịch 10ml. Paclitaxel pha trong 500ml Natriclorid 0,9% truyền tĩnh mạch tốc độ 60 giọt/phút trong 3 giờ qua bộ truyền dịch không PVC và bộ lọc 0,22 $\mu$ m.



- Kết thúc truyền hóa chất bệnh nhân được tráng tĩnh mạch bằng truyền hết dung dịch muối sinh lý Natriclorid 0,9% để phòng tác dụng viêm tĩnh mạch do hóa chất.

- Capecitabine (Xalvobin): dạng viên (500mg/viên) được chia là 2 liều uống buổi sáng và tối hàng ngày, uống sau ăn no. Liệu trình bắt đầu từ ngày đầu tiên truyền hóa chất và được kéo dài trong 14 ngày.

• **Tiêu chuẩn giảm liều hoặc tạm dừng điều trị**

- *Độc tính huyết học*: Có thể điều trị khi số lượng tiểu cầu  $\geq 75$  g/l, số lượng bạch cầu trung tính  $\geq 1.0$  G/L. Nếu huyết sắc tố  $< 10$  g/l và có triệu chứng thiếu máu thì có thể truyền hóa chất và kết hợp với truyền máu.

- *Độc tính ngoài hệ tạo huyết*: Trước khi điều trị hóa chất: Ure, Creatinin, chức năng gan có bất thường thì cần dừng điều trị và điều chỉnh trong khoảng 1 tuần để cân nhắc điều trị tiếp.

+ Chức năng gan: SGOT, SGPT  $> 2,5$  lần giới hạn bình thường.

+ Chức năng thận: Nếu Creatinin tăng 20% so với giới hạn bình thường thì cần tính lại mức lọc cầu thận và tính lại liều AUC. Ngừng điều trị khi mức lọc cầu thận  $< 15$  ml/ph/1,73m<sup>2</sup> da.

- *Thể trạng*: PS = 3 hoặc 4, các triệu chứng lâm sàng nặng lên và không cải thiện sau 02 tuần điều trị: ngừng điều trị [136].

• **Xử trí các tác dụng không mong muốn do hóa chất trong quá trình điều trị**

- Nếu số lượng bạch cầu  $< 3$  G/l và/hoặc bạch cầu hạt  $< 1,5$  G/l, điều trị hóa chất sẽ được hoãn lại và tiêm thuốc kích thích nâng bạch cầu hoặc chờ cho tới khi số lượng bạch cầu  $> 3$  G/l và bạch cầu hạt  $> 1,5$  G/l mới tiếp tục điều trị.

- Trường hợp bệnh nhân có sốt do hạ bạch cầu sẽ được điều trị kháng sinh và thuốc kích bạch cầu.

- Nếu chỉ số huyết sắc tố  $< 90$ g/l sẽ trì hoãn điều trị và tiêm thuốc kích thích tạo hồng cầu hoặc truyền khối hồng cầu cho tới khi huyết sắc tố  $\geq 100$ g/l. Trường hợp tiểu cầu  $< 75$  G/l sẽ truyền khối tiểu cầu cho tới khi số lượng tiểu

câu  $\geq 100$  G/l sẽ tiếp tục điều trị.

- Trường hợp các chỉ số chức năng gan - thận  $> 2,5$  lần mức bình thường, bệnh nhân sẽ được điều trị nội khoa cho tới khi các chỉ số này  $\leq 2,5$  mức bình thường mới tiếp tục điều trị hóa chất.

- Trường hợp xuất hiện hội chứng bàn tay - bàn chân mức độ nặng (độ 4) hoặc có tiêu chảy cần ngừng hóa chất và điều trị cho tới khi phục hồi và tùy thuộc mức độ có thể điều chỉnh liều Capecitabine.

- Trường hợp xuất hiện tác dụng không mong muốn thần kinh ngoại vi mức độ nặng ảnh hưởng chức năng, sinh hoạt cần ngừng điều trị và điều chỉnh liều Paclitaxel và Carboplatin.

## **2.4.5. Các chỉ tiêu nghiên cứu**

### **2.4.5.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu**

- *Tuổi:*

- Tính theo năm dương lịch, bằng số năm từ năm sinh đến thời điểm tham gia nghiên cứu.

- Chia làm các nhóm tuổi:  $\leq 49$ ; 50 – 59; 60 – 69;  $\geq 70$ .

- *Giới:* Nam, nữ.

- *Đánh giá chỉ số toàn trạng:* theo thang của Tổ chức Y tế Thế giới ECOG Performance Status (PS) các mức độ:

- PS = 0;

- PS = 1;

- PS = 2.

- *Triệu chứng cơ năng:* Ghi nhận các triệu chứng qua thăm khám lâm sàng trước khi điều trị hóa chất TCX chu kỳ đầu tiên, và thời điểm kết thúc chu kỳ hóa chất cuối cùng:

- Đau bụng thượng vị.

- Buồn nôn, nôn.

- Đầy bụng.

- Nôn máu, đi ngoài phân đen.

- Gầy sút cân.
- Mệt mỏi.
- Chán ăn.
- *Chẩn đoán mô bệnh học*: Theo phân loại mô bệnh học theo WHO 2010 [49].

**Bảng 2.2. Phân loại tiên lượng theo mô bệnh học (Hệ thống phân loại Adachi) [137]**

Mô bệnh học theo WHO 2010	Tiên lượng
Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao	Ác tính thấp (tiên lượng tốt)
Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa	
Ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa	Ác tính cao (tiên lượng xấu)
Ung thư biểu mô tế bào nhân, kém kết dính	
Ung thư biểu mô tế bào nhày	
Ung thư biểu mô kém kết dính và các tế bào khác	

- *Chẩn đoán giai đoạn theo phân loại TNM theo AJCC 2010*

Hệ thống TNM của AJCC 2010 được ban hành vào ngày 1/1/2010, là phiên bản thứ 7 của hệ thống phân loại [138]. Chẩn đoán giai đoạn T, N, M dựa trên chẩn đoán hình ảnh và/hoặc mô bệnh học.

- Phân loại T: T1, T2, T3, T4.
- Phân loại N: N0, N1, N2, N3.
- Phân loại M: M0, M1.

**Bảng 2.3. Phân nhóm UTDD giai đoạn muộn, không còn khả năng phẫu thuật triệt căn theo AJCC 2010**

Giai đoạn bệnh	T	N	M
IIIB	T4b	N0 - 1	M0
IIIC	T4b	N2 – N3	M0
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

- *Tổn thương di căn:*

Dựa vào kết quả chẩn đoán hình ảnh, mô bệnh học đã có trước đây, được ghi nhận trong bệnh án, hoặc mới phát hiện khi làm các cận lâm sàng chẩn đoán trước điều trị để chẩn đoán di căn:

- Gan;
- Phức mạc;
- Phổi;
- Buồng trứng;
- Hạch thượng đòn, hạch ổ bụng.
- Khác.

- *Đặc điểm vị trí di căn:* Dựa vào các tổn thương di căn xác định được chia thành các nhóm:

- Một vị trí di căn
- Hai vị trí di căn
- Di căn > 2 vị trí
- Tiến triển tại chỗ, chưa di căn xa

- *Chất chỉ điểm khối u:*

- CEA: chia làm 2 nhóm (1)  $\leq 5\text{ng/ml}$  và (2)  $> 5\text{ng/ml}$ .
- CA 72.4: chia làm 2 nhóm (1)  $\leq 5\text{UI/ml}$  và (2)  $> 5\text{UI/ml}$

#### **2.4.5.2. Kết quả điều trị**

- *Liệu trình điều trị:* là số chu kỳ TCX bệnh nhân hoàn thành điều trị

- 3 chu kỳ
- 4-6 chu kỳ

- *Đánh giá đáp ứng:*

**Đánh giá thay đổi toàn trạng:**

+ Thời điểm đánh giá: trước và sau điều trị

+ Phương pháp đánh giá: Hỏi bệnh nhân và người nhà, quan sát BN khi

thăm khám và ghi nhận theo hồ sơ bệnh án.

+ Đánh giá theo thang điểm PS.

**Thay đổi các triệu chứng cơ năng:**

+ Thời điểm đánh giá: Đánh giá có hay không có các triệu chứng cơ năng tại thời điểm trước và sau điều trị hết phác đồ hóa chất

+ Các triệu chứng đánh giá:

- ✓ Đau thượng vị.
- ✓ Đầy bụng.
- ✓ Chán ăn.
- ✓ Sụt cân.

+ Phương pháp đánh giá: Hỏi bệnh nhân và người nhà, quan sát BN khi thăm khám và ghi nhận theo hồ sơ bệnh án.

**Đánh giá đáp ứng thực thể:**

+ Thời điểm đánh giá: sau 03 chu kỳ và 06 chu kỳ điều trị hóa chất TCX

+ Phương pháp đánh giá: dựa trên các tổn thương đích, đánh giá bằng thăm khám lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, CT-scan, nội soi) theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

Tiêu chuẩn RECIST năm 2009 dựa trên các tổn thương đích, đánh giá đáp ứng điều trị sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ điều trị phân thành các nhóm:

- Đáp ứng hoàn toàn;
  - Đáp ứng một phần;
  - Bệnh ổn định;
  - Bệnh tiến triển.
- *Phân tích mối liên quan giữa đáp ứng điều trị và một số yếu tố:*
- Tuổi: Nhóm  $\leq 60$  tuổi và  $> 60$  tuổi.
  - Giới.
  - Chỉ số toàn trạng trước điều trị: PS  $\leq 1$  và PS = 2.
  - Di căn phúc mạc.
  - Di căn gan.
  - Mô bệnh học: Độ ác tính cao và độ ác tính thấp.

- Giai đoạn theo TNM (T3 vs T4; N12 và N3; M0 và M1).
- *Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị:* Tuổi, giới, PS, giai đoạn T; giai đoạn N; giai đoạn M; tình trạng di căn phúc mạc; tình trạng di căn gan; mô bệnh học.
- *Kết quả sống thêm:*
  - Thời gian sống thêm không tiến triển (Progression-free survival – PFS): là khoảng thời gian từ lúc bắt đầu điều trị hóa chất TCX tới khi bệnh tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST (đánh giá trên nhóm bệnh nhân không phẫu thuật triệt căn sau điều trị).
  - Thời gian sống thêm toàn bộ (Overall survival – OS).
  - Thời gian theo dõi được tính theo công thức:  

$$OS \text{ (tháng)} = (\text{ngày chết} - \text{ngày bắt đầu điều trị}) / 30,42$$

$$PFS \text{ (tháng)} = (\text{ngày tiến triển} - \text{ngày bắt đầu điều trị}) / 30,42$$
  - Xác định các giá trị trung vị, các xác suất sống thêm không tiến triển/sống thêm toàn bộ tại thời điểm 6 tháng, 1 năm, 2 năm sau điều trị.
- *Mô hình hồi quy COX đánh giá các yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm không tiến triển/sống thêm toàn bộ:* tuổi, giới, chỉ số toàn trạng trước điều trị, giai đoạn TNM, tình trạng di căn phúc mạc; tình trạng di căn gan; mô bệnh học; đáp ứng điều trị.

#### **2.4.5.3. Các tác dụng không mong muốn**

Ghi nhận tác dụng không mong muốn trước mỗi đợt điều trị hóa chất tiếp theo dựa trên các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm.

Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng, và sự ảnh hưởng lên quá trình điều trị theo phân loại tiêu chuẩn Thông dụng để đánh giá các biến cố bất lợi (Common Terminology Criteria for Adverse Events-CTCAE) phiên bản 5.0

- *Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng*

Đánh giá mức độ (Độ 1 đến độ 4) các triệu chứng ở từng chu kỳ điều trị/trong cả quá trình điều trị:

- Tiêu hóa: nôn, tiêu chảy;
- Thần kinh ngoại vi;
- Hội chứng bàn tay – bàn chân.
- *Tác dụng không mong muốn trên một số chỉ số huyết học và sinh hóa*
  - Xét nghiệm huyết học: hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu.
  - Xét nghiệm sinh hóa: Ure, creatinin, SGOT, SGPT.
  - Đánh giá mức độ: Độ 1 đến độ 4.
- *Ảnh hưởng của tác dụng không mong muốn lên quá trình điều trị*
  - Số lần/số ngày hoãn điều trị ở mỗi đợt điều trị do nguyên nhân:
    - + Hạ huyết sắc tố.
    - + Hạ tiểu cầu.
    - + Hạ bạch cầu.
    - + Sốt hạ bạch cầu.
    - + Tăng men gan.

#### 2.4.6. Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu

- *Đánh giá toàn trạng chỉ số toàn trạng theo ECOG*

**Bảng 2.4. Bảng đánh giá toàn trạng bệnh nhân theo ECOG [139]**

PS	ECOG
0	Hoạt động bình thường, có thể thực hiện được tất cả các hoạt động thông thường không hạn chế, không cần trợ giúp của thuốc giảm đau
1	Hạn chế các hoạt động gắng sức nhưng có thể đi lại được và thực hiện được các công việc nhẹ, công việc không đòi hỏi đi lại nhiều. Nhóm này cũng gồm cả những bệnh nhân hoạt động bình thường như độ 0 nhưng với trợ giúp của thuốc giảm đau
2	Có thể đi lại được và tự chăm sóc bản thân nhưng không thể làm

	việc được. Có thể ngồi hoặc đi lại khoảng > 50% thời gian thức
3	Chỉ chăm sóc bản thân một cách hạn chế, nghỉ tại giường hoặc ghế > 50% thời gian thức
4	Mất khả năng hoàn toàn không thể thực hiện bất kỳ thao tác chăm sóc bản thân nào và hoàn toàn nằm nghỉ tại giường hoặc ghế

- *Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) [140]*

Tiêu chuẩn RECIST năm 2009 dựa trên các tổn thương đích, đánh giá bằng thăm khám lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, CT-scan, nội soi).

*Một số quy ước:*

- + **Tổn thương đo được:** Là tổn thương có thể đo được chính xác ít nhất một đường kính với đường kính lớn nhất  $\geq 20$  mm theo các phương pháp thông thường hoặc  $\geq 10$  mm bằng chụp CT.
- + **Tổn thương không đo được:** Là các tổn thương khác các tổn thương nói trên gồm các tổn thương nhỏ (đường kính lớn nhất  $< 20$  mm theo các phương pháp thông thường hoặc  $< 10$  mm bằng chụp CT).
- + **Tổn thương đích:** Là tổn thương đo được trên lâm sàng hoặc trên chẩn đoán hình ảnh, mỗi tổn thương có kích thước tối thiểu  $\geq 20$  mm bằng các phương pháp thông thường hoặc trên 10 mm bằng chụp CT xoắn ốc, mỗi cơ quan lấy tối đa 5 tổn thương là tổn thương đích, tổng cộng 10 tổn thương trên cơ thể và tất cả các cơ quan có tổn thương có đại diện, lấy tổng đường kính của các tổn thương chọn làm tổn thương đích để làm cơ sở đánh giá đáp ứng, các tổn thương đã được tia xạ trước đó không được xem là tổn thương đích. Các tổn thương này được ghi lại lúc trước điều trị.
- + **Tổn thương không phải đích:** Tất cả các tổn thương, vị trí bệnh còn lại được coi là các tổn thương không phải đích. Các tổn thương này không cần đo đạc nhưng ghi nhận có hoặc không trong suốt quá trình theo dõi.



Đánh giá đáp ứng điều trị dựa vào đánh giá đáp ứng tổn thương cơ quan đích; đánh giá đáp ứng tổn thương không phải đích từ đó đưa ra đánh giá đáp ứng tổng thể.

**Bảng 2.5. Đánh giá đáp ứng tổn thương đích với điều trị theo RECIST 1.1**

<b>Đánh giá</b>	<b>RECIST guideline, version 1.1</b>
Đáp ứng hoàn toàn	Biến mất toàn bộ tổn thương đích và giảm đường kính ngắn các hạch di căn xuống $\leq 10$ mm. Kéo dài trong 4 tuần, không xuất hiện tổn thương mới.
Đáp ứng một phần	Giảm $\geq 30\%$ tổng đường kính lớn nhất của tổn thương đích so với ban đầu trong thời gian ít nhất 4 tuần, không xuất hiện tổn thương di căn mới, không có tổn thương tiến triển ở bất kỳ vị trí nào.
Tiến triển	Tăng $\geq 20\%$ hoặc ít nhất 5 mm tổng đường kính lớn nhất của tổn thương đích so với kích thước nhỏ nhất của tổng đường kính lớn nhất ghi nhận được kể từ lúc bắt đầu điều trị hoặc xuất hiện một hoặc nhiều tổn thương mới.
Bệnh giữ nguyên	Không có đủ tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng một phần và cũng không đủ tiêu chuẩn đánh giá bệnh tiến triển so với tổng đường kính lớn nhất ở mức thấp nhất từ lúc bắt đầu điều trị trong thời gian ít nhất 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới.

**Bảng 2.6. Đánh giá các tổn thương không phải đích theo RECIST 1.1**

<b>Đánh giá</b>	<b>RECIST guideline, version 1.1</b>
Đáp ứng hoàn toàn	Biến mất tất cả các tổn thương không phải đích và chất chỉ điểm u trở về bình thường.
Đáp ứng một phần/bệnh giữ nguyên	Vẫn tồn tại một hoặc nhiều tổn thương không phải đích hoặc/ và các chất chỉ điểm u vẫn cao hơn giới hạn bình thường.
Tiến triển	Xuất hiện một hoặc nhiều tổn thương mới hoặc/ và các tổn thương không phải đích vốn có trước đó tiến triển rõ ràng.

**Bảng 2.7. Bảng đánh giá đáp ứng tổng thể**

<b>Tổn thương đích</b>	<b>Các tổn thương không phải đích</b>	<b>Tổn thương mới</b>	<b>Đáp ứng tổng thể</b>
Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng hoàn toàn	Không	Đáp ứng hoàn toàn
Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần, hoặc giữ nguyên	Không	Đáp ứng một phần
Đáp ứng một phần	Bệnh giữ nguyên	Không	Đáp ứng một phần
Bệnh giữ nguyên	Bệnh giữ nguyên	Không	Bệnh giữ nguyên
Bệnh tiến triển	Bất kỳ	Có/Không	Bệnh tiến triển
Bất kỳ	Bệnh tiến triển	Có/Không	Bệnh tiến triển
Bất kỳ	Bất kỳ	Có	Bệnh tiến triển

- *Đánh giá thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan – Meier hay đường cong Kaplan – Meier:* Trong nghiên cứu đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển, sống thêm toàn bộ dựa vào các mốc thời gian:

- + Thời điểm bắt đầu chọn bệnh nhân vào nghiên cứu: Ngày bắt đầu tiến hành truyền hóa chất TCX. Thông tin về tình trạng bệnh nhân sau điều trị thu thập qua những lần khám lại hoặc qua điện thoại.
- + Thời điểm kết thúc nghiên cứu (ngày rút khỏi nghiên cứu): Bệnh nhân được rút khỏi nghiên cứu khi:
  - Ngày tử vong hoặc ngày xuất hiện tái phát, di căn do ung thư trước thời điểm kết thúc nghiên cứu quy ước.
  - Ngày mất theo dõi: Ngày khám bệnh cuối cùng còn sống, không có biểu hiện tái phát di căn, sau đó không có thông tin nào khác (sự kiện mất theo dõi này xảy ra trước thời điểm kết thúc nghiên cứu quy ước).
  - Bị kiểm duyệt: do hết thời gian nghiên cứu.

+ Thời điểm tái phát sau điều trị: được xác định khi tổn thương xuất hiện tại chỗ, tại vùng  $\geq 6$  tháng sau điều trị. Chẩn đoán tái phát qua khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm tế bào, mô bệnh học (nếu có thể thực hiện được).

+ Thời điểm di căn sau điều trị: các tổn thương di căn xa xuất hiện sau điều trị, chẩn đoán di căn dựa vào khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm tế bào và mô bệnh học (nếu có thể thực hiện được).

+ Những trường hợp không tái khám, thời điểm xuất hiện tái phát/di căn dựa vào chẩn đoán của y tế cơ sở.

Trong đó:

+ Thời gian sống thêm: là khoảng thời gian giữa thời điểm bắt đầu vào nghiên cứu và thời điểm kết thúc (rút khỏi) nghiên cứu.

+ Sống thêm không tiến triển (PFS): là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển khi đánh giá đáp ứng khách quan.

➤ Đối với bệnh nhân tử vong mà không có bệnh tiến triển được xem như có bệnh tiến triển tại thời điểm tử vong.

➤ Đối với bệnh nhân mất thông tin: sử dụng thông tin ở lần theo dõi cuối.

+ Sống thêm toàn bộ (OS): Là khoảng thời gian tính từ ngày bắt đầu điều trị đến thời điểm theo dõi có thông tin cuối cùng hoặc bệnh nhân tử vong.

- *Đánh giá tác dụng không mong muốn trong điều trị theo Tiêu chuẩn CTCAE phiên bản 5.0*

Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng được đánh giá suốt quá trình điều trị, và xử lý theo phác đồ theo tiêu chuẩn CTCAE. Ghi nhận tại các thời điểm bắt đầu/kết mỗi chu kỳ hóa chất.

Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng được ghi nhận vào trước mỗi chu kỳ điều trị hóa chất và kết thúc điều trị.

**Bảng 2.8. Phân độ đánh giá tác dụng không mong muốn trên lâm sàng theo tiêu chuẩn – CTCAE (phiên bản v5.0) [141]**

<b>Triệu chứng</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
Nôn	1 lần /ngày	2 – 5 lần/ngày	6 - 10 lần/ngày	> 10 lần/ngày
Tiêu chảy	2 - 3 lần/ngày	4 - 6 lần/ngày, chuột rút mức nhẹ	7 - 9 lần /ngày, đại tiện són hoặc chuột rút mức nặng	≥10 lần/ngày đại tiện máu đại thể
Thần kinh ngoại vi	Dị cảm không có triệu chứng, mất phản xạ gân sâu hoặc dị cảm (bao gồm cảm giác kim châm) nhưng không ảnh hưởng đến chức năng.	Thay đổi cảm giác hoặc dị cảm bao gồm kim châm, ảnh hưởng đến chức năng nhưng không ảnh hưởng đến sinh hoạt	Thay đổi cảm giác hoặc dị cảm cản trở đến sinh hoạt	Tàn tật
Hội chứng bàn tay - bàn chân	Không hoặc rối loạn cảm giác nhẹ, ban đỏ nhẹ	Rối loạn cảm giác nhẹ, ban đỏ nặng hoặc sung da	Rối loạn cảm giác kèm đau, ban đỏ nặng hoặc sung da	Đau, ảnh hưởng hoạt động hàng ngày, da bong vảy, phỏng rộp hoặc loét

**Bảng 2.9. Đánh giá tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm của hóa chất theo Tiêu chuẩn-CTCAE (phiên bản v5.0) [141]**

Chỉ số	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu (G/l)	3 - 3,9	2- 2,9	1 - 1,9	< 1
Bạch cầu hạt (G/l)	1,5 - 1,9	1 - 1,4	0,5 - 30,9	< 0,5
Huyết sắc tố (g/l)	100 - 120	80 - 99	65 - 79	< 65
Tiểu cầu (G/l)	75 - 150	50-74,9	25 - 49,9	< 25
SGOT (U/l/37°C)	< 2,5 lần BT	2,6 - 5 lần BT	5,1 - 20 lần BT	> 20 lần BT
SGPT (U/l/37°C)	< 2,5 lần BT	2,6 - 5 lần BT	5,1-20 lần BT	> 20 lần BT
Creatinine (mmol/l)	<1,5 lần BT	1,5-3 lần BT	3,1-6 lần BT	> 6 lần BT
Urê (mmol/l)	7,6 - 10,9	11 - 18	> 18	> 18

\*: Giá trị bình thường của các chỉ số

- SGOT/SGPT: 20 – 40 UI/l.
- Ure: 2,5 – 7,5 mmol/l.
- Creatinine ở Nam 53 – 106 mmol/l; ở Nữ 44 – 97 mmol/l.

## 2.5. SAI SỐ VÀ CÁCH KHẮC PHỤC

**Sai số chọn:** Bệnh án không đủ thông tin; Bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn.

**Sai số đo lường:**

- Đo sai kích thước, số lượng u và hạch trên MRI do máy hoặc người đọc.
- Sai số trong xét nghiệm máu: do người lấy bệnh phẩm, công cụ lấy máu, do máy xét nghiệm.

- Thông tin lâm sàng chưa chính xác do bệnh nhân khai hoặc bác sỹ khai thác thông tin chưa chính xác.

**Sai số do chẩn đoán:** chẩn đoán nhầm bệnh, chẩn đoán sai giai đoạn bệnh.

**Các biện pháp hạn chế sai số:**

- Xây dựng mẫu bệnh án, chọn biến số phù hợp, đầy đủ.
- Liên lạc với bệnh nhân hoặc người nhà để bổ sung, đối chiếu thông tin.
- Đào tạo các nghiên cứu viên về phương pháp thu thập số liệu.

## 2.6. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các thông tin thu thập được mã hóa và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

Các thuật toán thống kê:

- Mô tả: trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị max, min.
- Kiểm định so sánh:
  - + So sánh tỷ lệ: sử dụng test so sánh  $\chi^2$ , các so sánh có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test  $\chi^2$  có hiệu chỉnh Fisher.
  - + So sánh các giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng test t ghép cặp với kiểm định Wilcoxon
- Tính các giá trị sống thêm bằng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan Meier. Đây là phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát (theo dõi) chưa hoàn tất. Xác suất sống thêm tích lũy được tính toán dựa trên tính xác suất các sự kiện thành phần mỗi khi xuất hiện sự kiện nghiên cứu. Công thức tính xác suất sống thêm theo phương pháp Kaplan - Meier như sau:

Xác suất sống thêm tại thời điểm xảy ra sự kiện nghiên cứu (chết, tái phát, di căn):  $P_i = (N_i - D_i)/N_i$

Trong đó:

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

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

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

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

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

- Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log-rank khi so sánh đường cong sống thêm giữa các nhóm.

- Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ( $p = 0,05$ ). Kết quả kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê với giá trị  $p < 0,005$ .

## 2.7. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

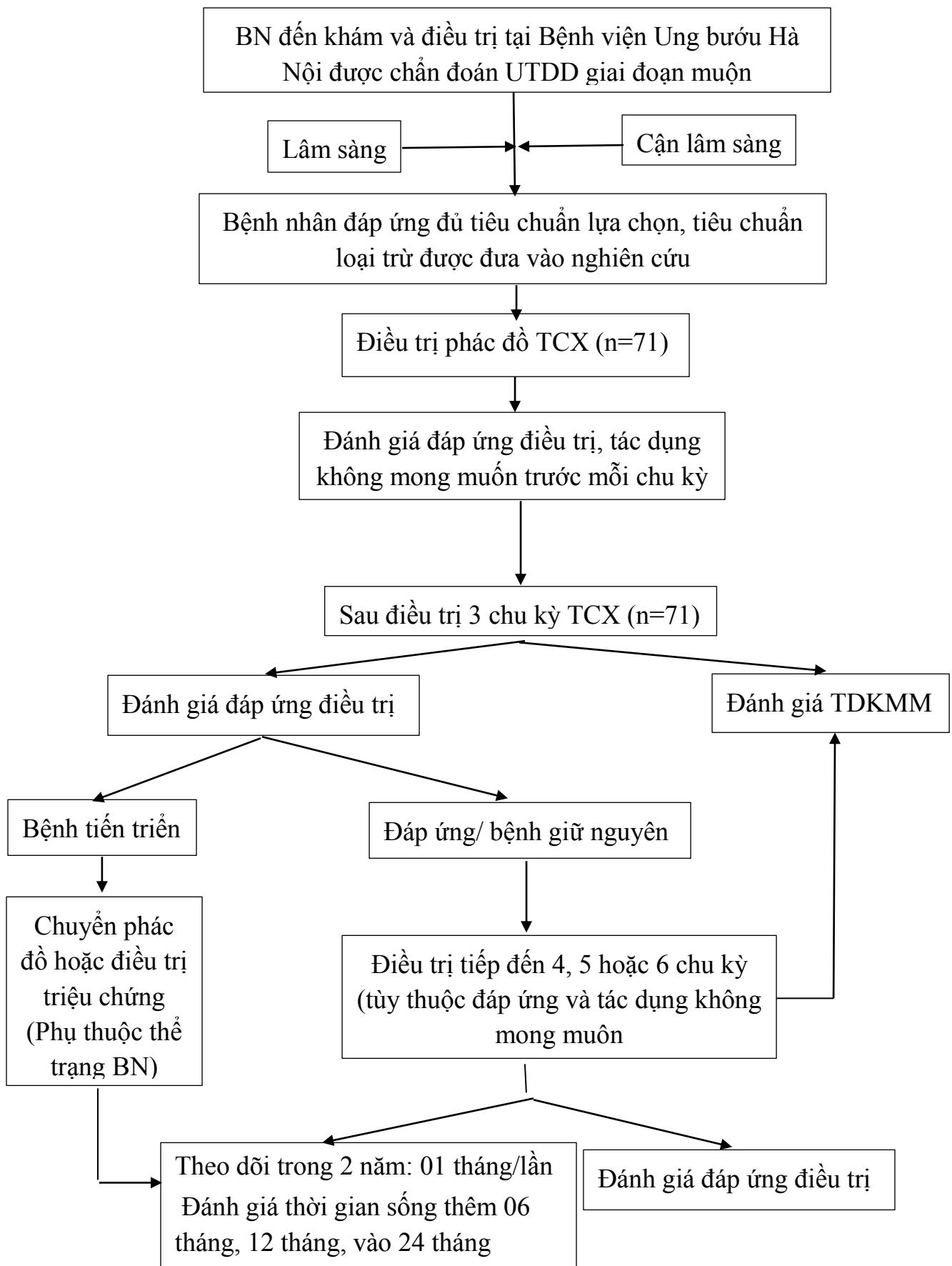
Nghiên cứu thực hiện được sự đồng ý của ban lãnh đạo bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, thông qua hội đồng đạo đức của Trường Đại Học Y Hà Nội. Nghiên cứu này chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, chất lượng cuộc sống cho người bệnh, không nhằm mục đích nào khác.

Tất cả các bệnh nhân trước khi tham gia nghiên cứu đều được giải thích đầy đủ, rõ ràng về quy trình điều trị, các ưu nhược điểm của phương pháp và rủi ro có thể xảy ra. Bệnh nhân và gia đình hoàn toàn tự nguyện tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào nếu không đồng ý tham gia tiếp. Những bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu không bị phân biệt trong điều trị.

Các thông tin về kết quả nghiên cứu của bệnh nhân phải được giữ kín.

Tuân thủ hồ sơ đạo đức nghiên cứu y khoa.

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU





## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ

Từ tháng 1/2016 đến tháng 12/2019 nghiên cứu 71 bệnh nhân điều trị tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn, tham gia vào nghiên cứu. Chúng tôi thu được kết quả như sau:

#### 3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

##### 3.1.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

##### 3.1.1.1. Đặc điểm tuổi giới của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi giới của đối tượng nghiên cứu (n =71)**

<b>Đặc điểm chung</b>	<b>Số bệnh nhân (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Tuổi</b>	$\leq 49$	9 12,7
	<b>50 - 59</b>	37 52,1
	<b>60 - 69</b>	23 32,4
	$\geq 70$	2 2,8
	<b>Trung bình</b> <b>(Min – Max)</b>	$57,6 \pm 7,1$ (38-73)
<b>Giới</b>	<b>Nam</b>	52 73,2
	<b>Nữ</b>	19 26,8
<b>Tổng</b>	71	100

*Nhận xét:*

- Tuổi trung bình của bệnh nhân là  $57,6 \pm 7,1$  tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm 50 - 59 tuổi (32,4%).
- Tỷ lệ nam/nữ = 2,7/1.

### 3.1.1.2. Triệu chứng lâm sàng

**Bảng 3.2. Triệu chứng lâm sàng (n = 71)**

Triệu chứng lâm sàng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Đau bụng thượng vị	56	78,9
Buồn nôn, nôn	17	23,9
Đầy bụng	18	25,4
Nôn máu, đi ngoài phân đen	5	7,0
Gầy sút cân	33	46,5
Mệt mỏi	56	78,9
Chán ăn	36	50,7

*Nhận xét:*

- Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là đau bụng, mệt mỏi, đều chiếm đến 78,9%.

### 3.1.1.3. Chỉ số toàn trạng trước điều trị

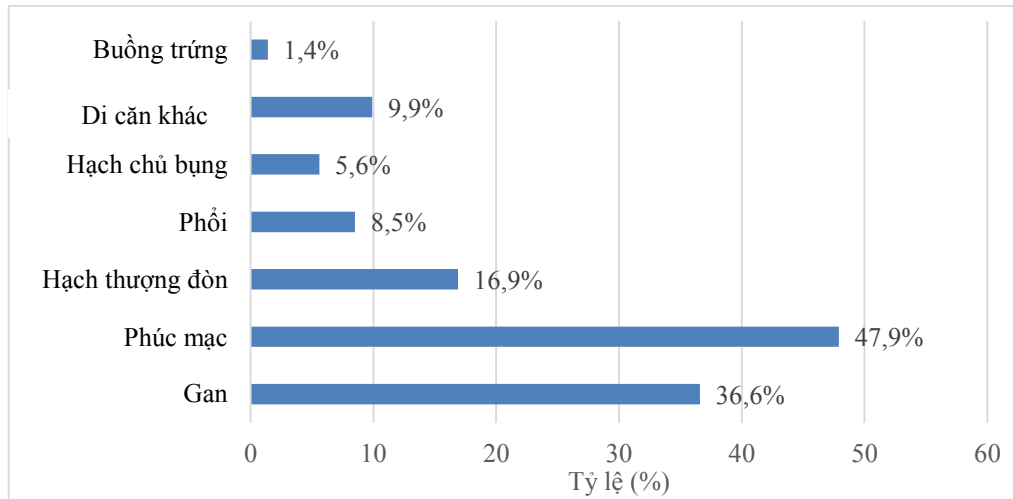
**Bảng 3.3. Chỉ số toàn trạng của bệnh nhân trước điều trị (n = 71)**

Chỉ số toàn trạng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
0	6	8,5
1	44	62,0
2	21	29,5
<b>Tổng</b>	71	100
<b>Trung bình (<math>\bar{x} \pm SD</math>)</b>	1,21 $\pm$ 0,58	

*Nhận xét:*

Trong nghiên cứu, chủ yếu các đối tượng có PS = 1, chiếm 62,0%.

### 3.1.1.4. Đặc điểm tổn thương di căn



**Biểu đồ 3.1. Đặc điểm vị trí di căn của bệnh nhân UTDD**

*Nhận xét:*

Trong nghiên cứu, bệnh nhân có di căn phúc mạc chiếm tỷ lệ cao nhất là 47,9%; tiếp đó là di căn gan chiếm tỷ lệ 36,6%.

**Bảng 3.4. Số lượng vị trí di căn**

Số vị trí tổn thương	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Một vị trí di căn	36	50,7
Hai vị trí di căn	13	18,3
Di căn > 2 vị trí	4	5,6
Tiền triển tại chỗ, chưa di căn xa	18	25,4
Tổng	71	100

*Nhận xét:*

- Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương tiền triển tại chỗ, chưa xuất hiện di căn xa, chiếm 25,4%. Bệnh nhân có di căn xa chủ yếu là một vị trí, chiếm 50,7%.

### 3.1.1.5. Đặc điểm mô bệnh học

**Bảng 3.5. Phân loại mô bệnh học UTDD**

Đặc điểm mô bệnh học		Số lượng	Tỷ lệ
Độ ác tính	Phân loại	n	%
Thấp	UTBM tuyến biệt hóa vừa	31	43,7
Cao	UTBM tuyến kém biệt hóa	23	32,4
	UTBM tế bào nhẵn	17	23,9
Tổng		71	100

*Nhận xét:* Trong nghiên cứu, ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 43,7%; tiếp đó là ung thư biểu mô tuyến biệt hoá thấp với 32,4%, và ung thư biểu mô tế bào nhẵn với 23,9%. Tiên lượng độ ác tính thấp chiếm 43,7% và tiên lượng độ ác tính cao là 56,3%.

### 3.1.1.6. Đặc điểm giai đoạn bệnh của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.6. Đặc điểm giai đoạn bệnh của đối tượng nghiên cứu (n = 71)**

Giai đoạn	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	
<b>T</b>	<b>T3</b>	20	28,2
	<b>T4a</b>	20	28,2
	<b>T4b</b>	31	43,6
<b>N</b>	<b>N1</b>	10	14,1
	<b>N2</b>	23	32,4
	<b>N3</b>	38	53,5
<b>M</b>	<b>M0</b>	18	25,4
	<b>M1</b>	53	74,6
<b>Tổng</b>	71	100	

*Nhận xét:* Kết quả nghiên cứu cho thấy, phân loại giai đoạn bệnh theo TNM có 71,8% bệnh nhân giai đoạn T4; 53,3% giai đoạn N3; tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn M1 chiếm đa số là 74,6%.

### 3.1.1.7. Đặc điểm chất chỉ điểm u trước điều trị

**Bảng 3.7. Đặc điểm các chất chỉ điểm u trước điều trị (n = 71)**

Chất chỉ điểm u	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
CEA	≤ 5ng/ml	37
	> 5ng/ml	34
CA 72-4	≤ 5UI/ml	42
	> 5UI/ml	29
<b>Tổng</b>	<b>71</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:*

- Có 47,9% bệnh nhân có giá trị CEA > 5ng/ml.
- Có 40,1% bệnh nhân có CA 72-4 > 5UI/ml.

### 3.1.2. Kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan

#### 3.1.2.1. Liệu trình điều trị

**Bảng 3.8. Liệu trình điều trị**

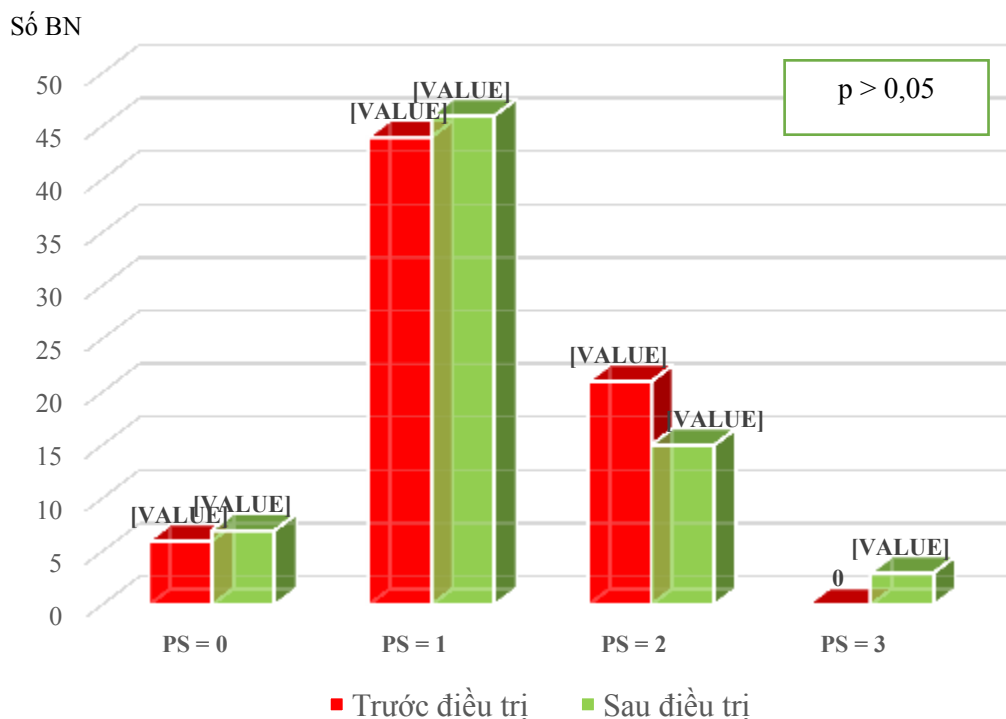
Đợt điều trị	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
3 chu kỳ	05	7,0
4-6 chu kỳ	66	93,0
<b>Tổng</b>	<b>71</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:*

- Chủ yếu các bệnh nhân điều trị 4 – 6 chu kỳ chiếm 93%; điều trị 3 chu kỳ chỉ chiếm 7,0%.
- Tổng số chu kỳ là 401, số chu kỳ trung bình là  $401/71 = 5,6$  chu kỳ.

### 3.1.2.2. Đáp ứng điều trị

#### a. Đáp ứng chủ quan



**Biểu đồ 3.2. Cải thiện chỉ số toàn trạng (PS)**

*Nhận xét:*

PS = 0 trước điều trị có 6 BN sau tăng lên 7 BN, PS = 1 trước điều trị có 44 BN sau điều trị tăng lên 46 BN, PS = 2 trước điều trị có 21 BN sau giảm xuống 15 BN. Điểm PS trung bình của bệnh nhân trước điều trị là  $1,21 \pm 0,58$ ; sau điều trị là  $1,2 \pm 0,67$ . Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.9. Đáp ứng chủ quan trước và sau điều trị**

Triệu chứng cơ năng		Trước ĐT		Sau ĐT		p
		Số BN	%	Số BN	%	
Đau thượng vị	Có	56	78,9	27	38,0	< 0,0001
	Không	15	21,1	44	62,0	

<b>Đầy bụng</b>	Có	18	25,4	9	12,7	< 0,0001
	Không	53	74,6	62	87,3	
<b>Chán ăn</b>	Có	36	50,7	18	25,4	< 0,0001
	Không	35	49,3	53	74,6	
<b>Sụt cân</b>	Có	33	46,5	12	16,9	< 0,0001
	Không	38	53,5	59	83,1	

*Nhận xét*

- Đau thượng vị là triệu chứng cơ năng hay gặp nhất chiếm 78,9% trường hợp. Triệu chứng này cũng cải thiện đáng kể sau khi điều trị còn 38%. Các triệu chứng đầy bụng, chán ăn, sụt cân ít gặp hơn chiếm 25,4%; 50,7% và 46,5%.

- Tất cả các triệu chứng cơ năng đều có sự cải thiện đáng kể giữa trước và sau điều trị và khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ .

**b. Đáp ứng khách quan**

**Bảng 3.10. Mức độ đáp ứng khách quan với điều trị hóa chất**

<b>Đặc điểm đáp ứng điều trị</b>		<b>Số BN (n)</b>	<b>%</b>	<b>Tổng (%)</b>
<b>Có đáp ứng</b>	Đáp ứng hoàn toàn	2	2,8	53,5
	Đáp ứng một phần	36	50,7	
<b>Không đáp ứng</b>	Bệnh ổn định	28	39,5	46,5
	Bệnh tiến triển	5	7,0	

*Nhận xét:*

Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng với điều trị là 53,5%; trong đó tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn chiếm 2,8%.

Bệnh ổn định ở 39,5% trường hợp.

Bệnh tiến triển đối với 7% bệnh nhân.

*c. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị*

**Bảng 3.11. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị**

Yếu tố		Phân tích đơn biến	
		%	p
Tuổi	≤ 60	52,2	0,477
	> 60	56	
Giới	Nam	51,9	0,431
	Nữ	57,9	
PS	0 - 1	56	0,349
	2	47,6	
T	T3	75	<b>0,021</b>
	T4	45,1	
N	N1,N2	81,8	<b>&lt; 0,0001</b>
	N3	28,9	
M	M0	66,7	0,154
	M1	49,1	
M phúc mạc	Không	75,7	<b>&lt; 0,0001</b>
	Có	29,4	
M gan	Không	57,8	0,242
	Có	46,2	
MBH	Độ ác tính thấp	100	<b>&lt; 0,0001</b>
	Độ ác tính cao	13,2	

*Nhận xét:*

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy, mức độ xâm lấn khối u (T) thấp, số lượng di căn hạch (N) thấp (N1,N2), chưa có di căn xa, không di căn phúc mạc và mô bệnh học có độ ác tính thấp (ung thư biểu mô độ biệt hóa vừa) là các yếu tố liên quan tới có đáp ứng điều trị ở đối tượng nghiên cứu. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



**Bảng 3.12. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị**

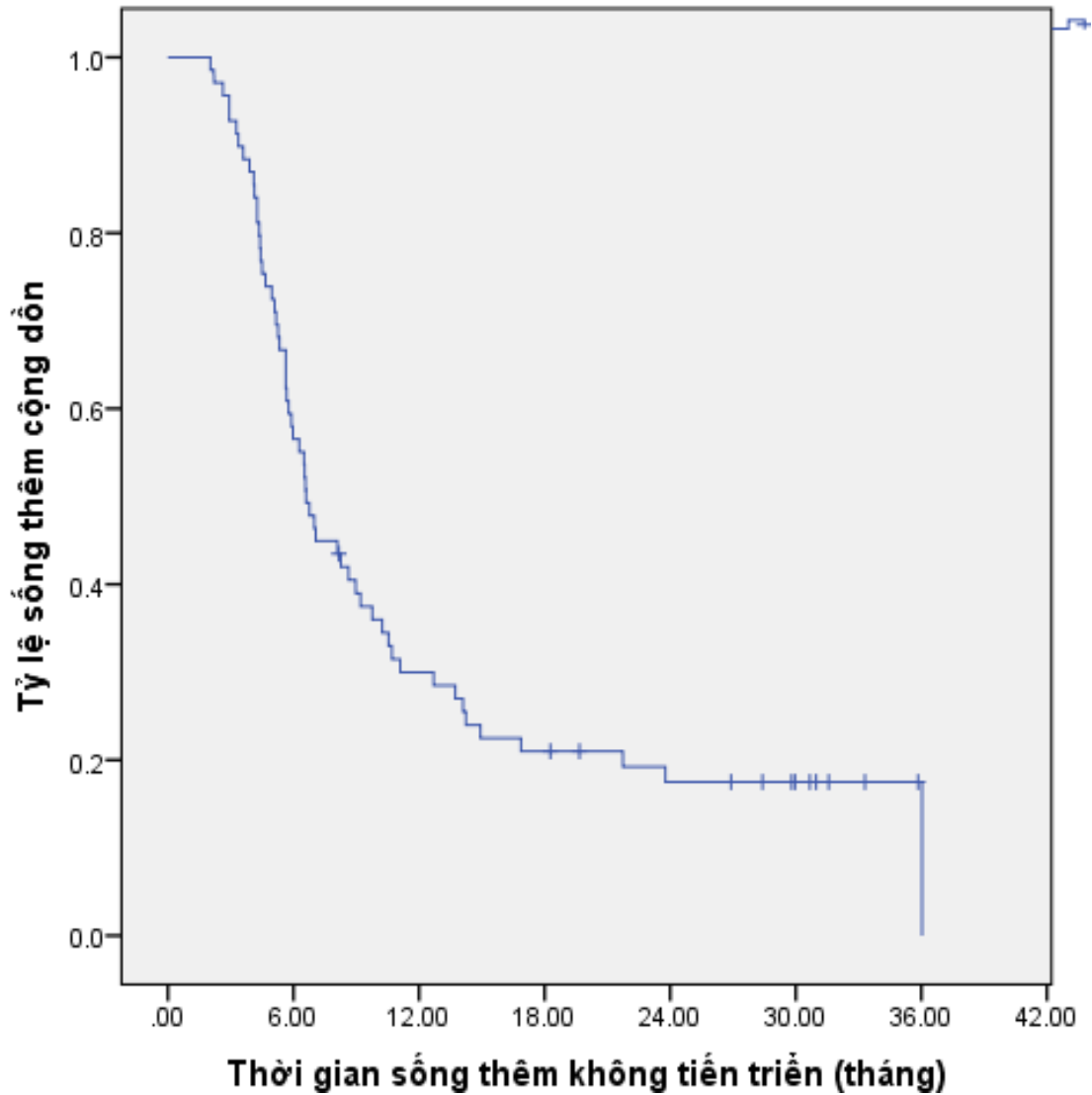
Yếu tố	Phân tích đa biến	
	OR (95%CI)	p
Tuổi > 60	0,69 (0,05 - 9,88)	0,79
Giới nữ	3,27 (0,15 - 70,74)	0,45
PS = 2	0,89 (0,06 - 13,15)	0,93
T3	0,55 (0,02 - 16,34)	0,73
<b>N1,N2</b>	<b>3,31 (1,24 - 8,85)</b>	<b>0,017</b>
M0	0,41 (0,03 - 4,84)	0,41
<b>Không M phức mạc</b>	<b>13,7 (1,25 - 90,91)</b>	<b>0,043</b>
Không M gan	1,23 (0,09 - 15,41)	0,872
<b>Độ ác tính thấp</b>	<b>201,86 (10,55 - 3861)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

Nhận xét:

Mô hình phân tích hồi quy đa biến cho thấy: các yếu tố không có di căn phức mạc, số lượng di căn hạch (N) thấp (N1,N2) và độ ác tính mô bệnh học thấp là các yếu tố có liên quan tới đáp ứng điều trị ở đối tượng nghiên cứu với OR lần lượt là 13,7; 3,31 và 201,86. Sự liên quan là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.1.2.3. Kết quả sống thêm

#### a. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

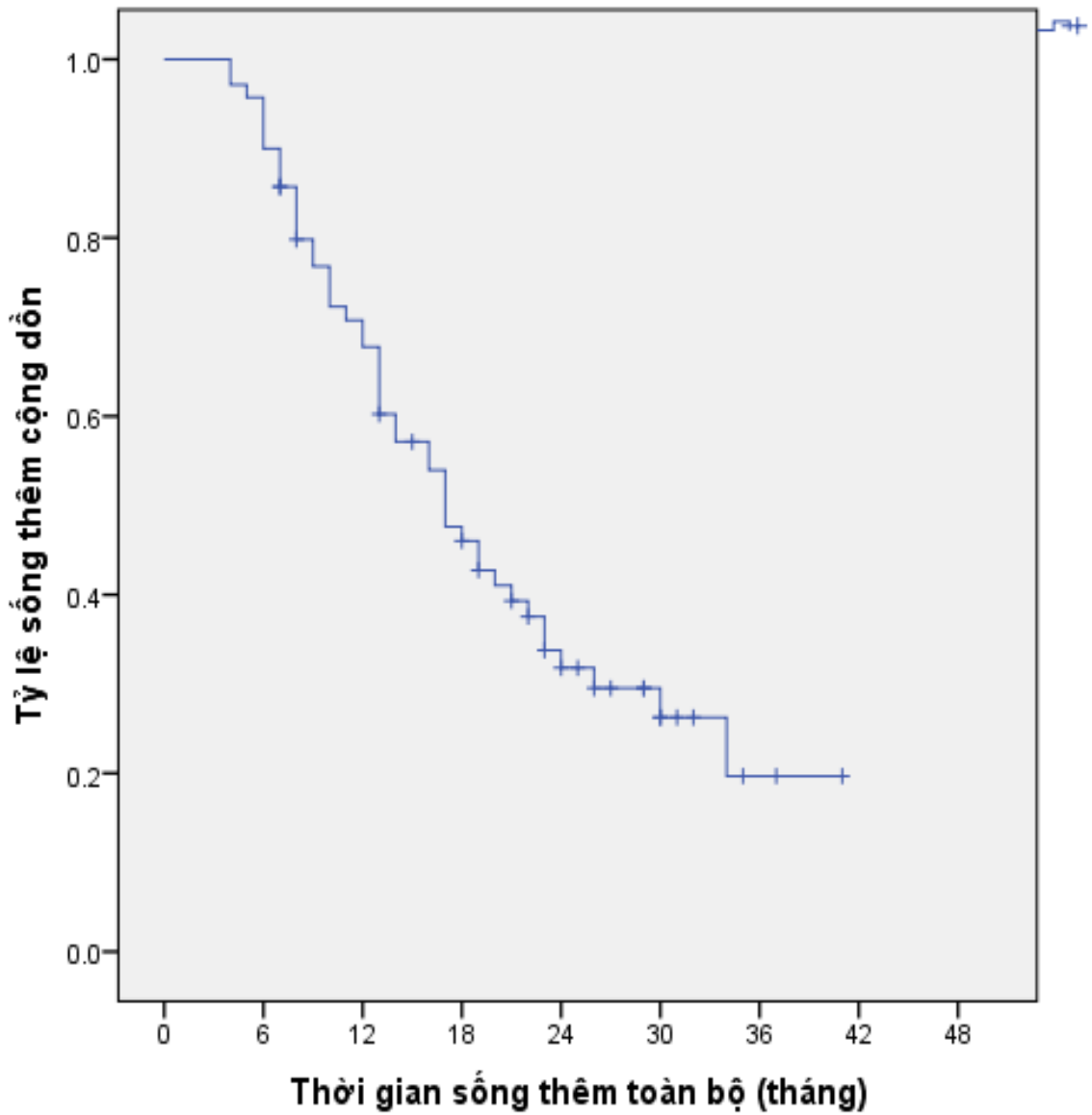


**Biểu đồ 3.3. Sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)**

*Nhận xét:*

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trung vị ước tính là  $6,6 \pm 0,5$  tháng (CI 95% là 5,7 - 7,5 tháng).
- Ước lượng sống thêm bệnh không tiến triển vào thời điểm 6 tháng, 1 năm, 2 năm lần lượt là 55,1%; 28,5%; 17,5%.

**b. Thời gian sống thêm toàn bộ**



**Biểu đồ 3.4. Sống thêm toàn bộ (OS)**

*Nhận xét:*

- Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung vị ước tính là  $17,9 \pm 1,5$  tháng (CI 95% là 14,9 - 20,8 tháng).
- Sống thêm bệnh toàn bộ vào thời điểm 6 tháng, 1 năm, 2 năm lần lượt là 94,3%; 67,8% và 31,8%.

*c. Một số yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển*

**Bảng 3.13. Mô hình hồi quy đơn biến COX đánh giá các yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)**

Yếu tố	Phân tích đơn biến		
	Trung vị (95%CI)	p	
Tuổi	≤ 60	5,9 (4,3 - 7,4)	0,128
	> 60	8,3 (5,1 - 11,5)	
Giới	Nam	5,6 (3,6 - 7,6)	0,367
	Nữ	7,1 (4,7 - 9,4)	
PS	0-1	6,8 (4,1 - 9,5)	0,114
	2	6,5 (5,2 - 7,8)	
T	T3	7,0 (3,6 - 10,4)	0,914
	T4	6,6 (5,2 - 7,9)	
N	<b>N1,N2</b>	<b>10,5 (2,5 - 18,5)</b>	<b>0,004</b>
	<b>N3</b>	<b>5,8 (4,5 - 7,0)</b>	
M	M0	5,6 (0 - 16,4)	0,097
	M1	6,6 (5,8 - 7,4)	
M phúc mạc	Không	7,0 (3,9 - 10,1)	0,413
	Có	6,5 (5,6 - 7,4)	
M gan	Không	6,6 (5,2 - 7,9)	0,632
	Có	6,6 (3,6 - 9,6)	
<b>MBH</b>	<b>Độ ác tính thấp</b>	<b>10,7 (5,1 - 16,3)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
	<b>Độ ác tính cao</b>	<b>5,3 (3,7 - 6,8)</b>	
<b>Đáp ứng điều trị</b>	<b>Có</b>	<b>10,7 (5,4 - 16,0)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
	<b>Không</b>	<b>4,8 (4,0 - 5,9)</b>	

*Nhận xét:*

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy, giai đoạn N thấp, có đáp ứng với điều trị và độ mô bệnh học ác tính thấp là các yếu tố liên quan tới có khả năng kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở đối tượng nghiên cứu. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.14. Mô hình hồi quy đa biến COX đánh giá các yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)**

Yếu tố	Phân tích đa biến	
	HR (95%CI)	p
Tuổi <60	0,72 (0,39 - 1,31)	0,29
<b>Giới nữ</b>	<b>2,48 (1,08 - 5,69)</b>	<b>0,03</b>
PS 0-1	1,61 (0,88 - 2,95)	0,12
T3	1,26 (0,62 - 2,58)	0,53
N1,N2	1,06 (0,84 - 1,32)	0,65
M0	2,36 (0,88 - 6,38)	0,09
<b>Không M phức mạc</b>	<b>2,78 (1,25 - 6,19)</b>	<b>0,01</b>
Không M gan	1,09 (0,59 - 2,04)	0,77
MBH độ ác tính thấp	1,27 (0,41 - 3,92)	0,67
<b>Có đáp ứng điều trị</b>	<b>6,19 (2,83 - 13,55)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

*Nhận xét:*

Mô hình phân tích hồi quy đa biến Cox cho thấy, các yếu tố giới nữ, không có di căn phức mạc, có đáp ứng với điều trị là các yếu tố có liên quan tới khả năng kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển ở đối tượng nghiên cứu với HR lần lượt là 2,48; 2,78 và 6,19. Sự liên quan là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.15. Mô hình hồi quy đơn biến COX đánh giá các yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm toàn bộ (OS)**

Yếu tố	Phân tích đơn biến		
	Trung vị	p	
Tuổi	≤ 60	17,7 (11,3 - 24,0)	0,414
	> 60	18,1 (12,8 - 23,4)	
Giới	Nam	17,4 (12,6 - 22,7)	0,706
	Nữ	18,8 (16,9 - 20,6)	
PS	0 - 1	18,8 (11,9 - 25,6)	0,099
	2	17,4 (10,2 - 24,6)	
T	T3	23,7 (8,6 - 38,8)	0,572
	T4	17,9 (14,9 - 20,8)	
N	<b>N1,N2</b>	<b>30,9 (10,9 - 50,8)</b>	<b>0,001</b>
	<b>N3</b>	<b>14,2 (10,0 - 17,4)</b>	
M	M0	19,3 (8,1 - 30,5)	0,126
	M1	16,6 (12,9 - 20,4)	
M phúc mạc	Không	17,7 (9,9 - 25,5)	0,540
	Có	17,9 (14,9 - 20,8)	
M gan	Không	15,1 (10,5 - 19,8)	0,632
	Có	19,3 (16,4 - 22,2)	
MBH	<b>Độ ác tính thấp</b>	<b>30,9 (21,4 - 40,3)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
	<b>Độ ác tính cao</b>	<b>12,6 (8,7 - 16,5)</b>	
Đáp ứng điều trị	<b>Có</b>	<b>26,8 (18,5 - 35,1)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
	<b>Không</b>	<b>10,4 (14,9 - 20,8)</b>	

*Nhận xét:*

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy, giai đoạn N 1-2, độ mô bệnh học ác tính thấp và có đáp ứng với điều trị là các yếu tố liên quan tới có khả năng kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ ở đối tượng nghiên cứu. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.16. Mô hình hồi quy đa biến COX đánh giá các yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm toàn bộ (OS)**

Yếu tố	Phân tích đa biến	
	HR (95%CI)	p
Tuổi $\leq 60$	0,76 (0,40 - 1,44)	0,402
Giới Nữ	1,04 (0,51 - 2,13)	0,91
<b>PS = 0 - 1</b>	<b>2,18 (1,14 - 4,16)</b>	<b>0,019</b>
T3	0,97 (0,42 - 2,38)	0,998
N1,N2	1,19 (0,91 - 1,57)	0,188
M0	2,25 (0,84 - 6,05)	0,107
<b>Không M phúc mạc</b>	<b>5,19 (1,93 - 13,99)</b>	<b>0,001</b>
Không M gan	0,55 (0,26 - 1,20)	0,135
<b>Độ ác tính thấp</b>	<b>3,35 (1,14 - 9,84)</b>	<b>0,028</b>
<b>Có đáp ứng điều trị</b>	<b>2,58 (2,86 - 7,37)</b>	<b>0,048</b>

*Nhận xét:*

Mô hình phân tích hồi quy đa biến Cox cho thấy, các yếu tố thể trạng tốt, không có di căn phúc mạc, độ ác tính mô bệnh học thấp và có đáp ứng với điều trị là các yếu tố có liên quan tới khả năng kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ ở đối tượng nghiên cứu với HR lần lượt là 2,18; 5,19; 3,35 và 2,58. Sự liên quan là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN TRONG ĐIỀU TRỊ

#### 3.2.1. Tác dụng không mong muốn của phác đồ hoá chất trên lâm sàng

**Bảng 3.17. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng**

Các chỉ số	Tác dụng không mong muốn ( n= 71)			
	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 - 4 (%)	Tổng số
Nôn	53,5	16,9	4,2	74,6
Tiêu chảy	14,1	4,2	1,4	19,7
HC Bàn tay-chân	25,3	2,8	5,6	33,8
TK ngoại vi	32,4	8,5	7,0	47,9

*Nhận xét:*

Kết quả của nghiên cứu cho thấy trong 71 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân nôn là thường gặp nhất với 74,6%, tuy nhiên, tỷ lệ này đa số chỉ ở mức độ nhẹ và vừa, chỉ có một ít trường hợp bệnh nhân nôn nhiều gây ảnh hưởng đến khả năng ăn uống (4,2% bệnh nhân nôn ở mức độ 3-4).

Tiêu chảy chỉ gặp ở 19,7%, đa số ở mức độ nhẹ (14,1%). Chỉ có 1,4% các trường hợp điều trị xuất hiện tiêu chảy ở mức độ nặng.

Hội chứng bàn tay – chân và biến chứng về thần kinh ngoại vi cũng là một tác dụng không mong muốn hay gặp trong quá trình điều trị với lần lượt là 33,8% và 47,9%. Đa phần các trường hợp mắc phải đều ở mức độ nhẹ.

#### 3.2.2. Tác dụng không mong muốn của phác đồ hoá chất trên hóa sinh

**Bảng 3.18. Tác dụng không mong muốn chung trên chức năng gan -thận**

Các chỉ số	Tác dụng không mong muốn (n = 71)			
	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 (%)	Tổng
SGOT	35,2	9,9	2,8	47,9
SGPT	25,4	7,0	1,4	33,8
Ure	11,3	5,6	0	16,9
Creatinin	9,9	5,6	0	15,5

*Nhận xét:*



- Độc tính trên gan gặp: 47,9% số trường hợp có tăng men gan SGOT, 33,8% tăng SGPT. Trong đó, tăng men gan SGOT, SGPT độ 1 chiếm đa số 25—35%, không có bệnh nhân nào tăng men gan độ 4.

- Phác đồ điều trị rất ít gây ảnh hưởng tới chức năng thận do các sản phẩm chuyển hóa khi qua thận là chất không độc với cơ thể. Không có bệnh nhân nào độc tính trên thận độ 3 — 4, dưới 20% bệnh nhân có thay đổi chỉ số ure, creatinin độ 1 - 2.

### 3.2.3. Tác dụng không mong muốn của phác đồ hoá chất trên huyết học

**Bảng 3.19. Tác dụng không mong muốn chung trên huyết học**

Các chỉ số	Tác dụng không mong muốn (n = 71)			
	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3-4 (%)	Tổng số
Huyết sắc tố	57,7	18,3	4,2	80,2
Bạch cầu	23,9	7,0	4,2	35,1
BC hạt	36,6	2,8	11,3	50,7
Tiểu cầu	11,3	0	0	11,3

*Nhận xét:*

- Trong 71 bệnh nhân nghiên cứu, độc tính giảm huyết sắc tố gặp nhiều nhất 80,2% trong đó chủ yếu ở mức độ nhẹ (độ 1, 2) với tỷ lệ 76%.

- Dòng BC có 35,1% giảm, độ 3 là 4,2%, không có giảm BC độ 4.

- Độc tính với bạch cầu hạt xảy ra ở 50,7% trường hợp chủ yếu ở mức độ nhẹ 1, 2.

- Độc tính với TC rất ít với chỉ 11,3%. Không có biểu hiện hạ TC mức độ nặng.

### 3.2.4. Ảnh hưởng của tác dụng không mong muốn lên quá trình điều trị

**Bảng 3.20. Ảnh hưởng của tác dụng không mong muốn lên quá trình điều trị**

Đặc điểm	Chu kỳ	Chu kỳ	Chu kỳ	Chu kỳ	Chu kỳ	Chu kỳ
	01	02	03	04	05	06
<b>Số lần hoãn điều trị</b>						
Do hạ huyết sắc tố	4	3	2	2	2	1
Do hạ tiểu cầu	0	0	0	0	1	1
Do hạ bạch cầu	2	1	3	3	2	1
Do sốt hạ bạch cầu	0	0	1	0	0	1
Do tăng men gan	1	1	0	1	0	1

*Nhận xét:*

- Trong 401 lượt điều trị hóa chất và ở 06 chu kỳ điều trị, số lần dừng điều trị do thiếu máu gặp nhiều nhất và chủ yếu ở những chu kỳ đầu.
- Có 2 lần dừng điều trị do hạ tiểu cầu.
- Số lần hạ bạch cầu gây ngừng điều trị nhiều nhất là 03 lần, chỉ có 2 trường hợp sốt do hạ bạch cầu gây ngừng điều trị.
- Số lần hạ men gan gây ngừng điều trị trung bình là 01 lần/ 06 chu kỳ điều trị.

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

##### 4.1.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng UTDD

###### 4.1.1.1. Tuổi và giới

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 71 bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn. Trong đó có 52 bệnh nhân nam (chiếm 73,2%), 19 bệnh nhân nữ (chiếm 26,8%). Tỷ lệ nam/nữ = 2,7. Tuổi trung bình các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 57,6 tuổi, trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 38 tuổi, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 73 tuổi. Nhóm tuổi 50 - 59 chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả 2 giới (52,1%). Số bệnh nhân dưới 50 tuổi và trên 70 tuổi là ít ở cả 2 giới.

Theo các nghiên cứu về UTDD trong nước, nhóm tuổi thường gặp nhất vào khoảng 50 - 60 tuổi. Theo nghiên cứu Nguyễn Thị Vượng (2013) tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là  $56,36 \pm 8,372$  tuổi [142]. Trịnh Thị Hoa (2009) ghi nhận tuổi trung bình  $50,3 \pm 9,7$  tuổi (dao động từ 24-69 tuổi) [143]. Các nghiên cứu khác cũng có kết quả tương đồng như: nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quang Thái (2010) cho thấy tuổi trung bình  $51,7 \pm 10,8$  (tuổi dao động từ 22-82 tuổi) [144]; Tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Trịnh Hồng Sơn (2001) là  $54,6 \pm 24,5$ , nhóm tuổi từ 41-70 chiếm đa số (74,51%) [145]. Nguyễn Thị Nguyệt Phương (2008) nhận thấy nhóm bệnh nhân UTDD có độ tuổi trung bình  $53 \pm 10,5$ ; trong đó nhóm tuổi 46-60 chiếm đa số (53,7%) [146]. Tác giả Tô Như Hạnh (2012) tuổi trung bình 52,7 [16]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của Phạm Duy Hiền là 53,7 [147]. Trong nghiên cứu của Bùi Ánh Tuyết (2003) đánh giá nội soi các bệnh nhân UTDD được điều trị tại Bệnh viện K từ 9/2002-6/2003 cho thấy tuổi mắc trung bình là 56,26 tuổi [148]. Tác giả Vũ Hải (2009) đánh giá điều trị trên 504 bệnh nhân UTDD các giai đoạn cho thấy tuổi mắc trung bình là  $56,5 \pm 11,6$  [149]. Đặng Hoàng An (2013) tuổi trung bình  $56,46 \pm 10,048$  [150]. Trần Mai Phương

(2020) tuổi trung bình là 63,8 tuổi; Nguyễn Minh Phương (2020) độ tuổi trung bình là 58,8 tuổi; Lê Anh Tuấn (2016) độ tuổi trung bình là 57,22 tuổi [133], [134], [151].

Các nghiên cứu nước ngoài về UTDD cũng cho kết quả nhóm tuổi tương tự. Furukawa K và cộng sự (2011) tuổi trung bình  $66,4 \pm 10,5$ ; Chiao-Yun Chen (2007) tuổi hay gặp 37 đến 84, trung bình 63 tuổi; Ajani và cộng sự (2005) tuổi trung bình 57 tuổi [152], [153], [154]. Barreto (2014) nghiên cứu các bệnh nhân UTDD tại Ấn Độ cũng ghi nhận tuổi trung bình 51 tuổi [155]. Nghiên cứu của Bang (2010) trên 1035 bệnh nhân UTDD tại Hàn Quốc, Trung Quốc và Đài Loan cho thấy tuổi trung bình khoảng 56 tuổi [156]. Nghiên cứu của David Cunningham (2008) trên 1002 bệnh nhân UTDD, thực quản được điều trị phác đồ 3 hoá chất: ECF (epirubicin, cisplatin và 5FU) và ECX (thay 5FU bằng capecitabin) có tuổi trung bình 65 tuổi (khoảng từ 22 - 83 tuổi), tỷ lệ nam giới chiếm 81,1% [157]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác, phù hợp về mặt dịch tễ học UTDD. Phần lớn các ung thư, đặc biệt là những ung thư có nguồn gốc biểu mô trong đó có UTDD, có tỷ lệ mắc gia tăng liên quan đến yếu tố tuổi. Theo thời gian, các phơi nhiễm tiêu cực tới nhiều yếu tố nguy cơ ung thư như chế độ ăn, tiêu thụ cồn, hút thuốc lá, vi khuẩn *Helicobacter pylori* và virus Epstein Barr ngày càng gia tăng. Đồng thời, sự gia tăng về lứa tuổi cũng dẫn tới các tích lũy cộng dồn theo thời gian của một loạt các thay đổi bệnh lý ở mức độ sinh học phân tử như đột biến gene, thay đổi di truyền biểu sinh do yếu tố môi trường và các rối loạn chức năng telomrer. Nhận thức được sự phân bố rõ rệt theo tuổi của các bệnh lý ung thư nói chung và UTDD nói riêng, các chương trình tầm soát ung thư nên được thiết kế đặc hiệu theo tuổi để vừa gia tăng hiệu quả tầm soát, vừa tránh được những tổn kém không đáng có về mặt thời gian và chi phí [158].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ nam/nữ của các đối tượng trong nghiên cứu là 2,7/1. Kết quả này cao hơn kết quả nghiên cứu của

Nguyễn Thị Vượng (1,25/1), Nguyễn Khánh Toàn (2,05/1), Trịnh Hồng Sơn (2/1), Nguyễn Lam Hòa (2,5/1), Trần Mai Phương (1,9/1), Lê Anh Tuấn (1,92/1) nhưng lại thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Vũ Quang Toàn (3,2/1), Nguyễn Minh Phương (3,2/1) [133], [134], [142], [145], [151], [159], [160], [161]. Tuy nhiên, các nghiên cứu này đều chỉ ra rằng nam giới là đối tượng hay gặp UTDD hơn so với nữ giới. Kết luận này phù hợp với kết quả của các nghiên cứu dịch tễ học khác trên thế giới về UTDD [162], [163]. Lý giải khả dĩ cho vấn đề này có lẽ là do hiệu quả bảo vệ của hormone estrogen giúp làm giảm nguy cơ UTDD ở phụ nữ. Các nguyên nhân khác như sự khác biệt về chế độ ăn và các phơi nhiễm nguy cơ khác như uống rượu, hút thuốc lá cũng có thể góp phần làm gia tăng tỷ lệ mắc UTDD ở nam giới [162]. Sự gia tăng tỷ lệ thụ thai và trì hoãn quá trình mãn kinh giúp làm giảm nguy cơ, trong khi đó các thuốc kháng estrogen như tamoxifen lại làm gia tăng nguy cơ mắc UTDD [164], [165]. Sau thời kỳ mãn kinh, tỷ lệ mắc UTDD ở nữ giới đi theo mô hình tương tự như ở nam giới, nhưng với độ trễ khoảng 10 đến 15 năm [162].

#### ***4.1.1.2. Triệu chứng lâm sàng***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là đau bụng và mệt mỏi, đều chiếm đến 78,9%; kế tiếp là chán ăn với 50,7%, sút cân với 46,5%, 25,4% bệnh nhân có triệu chứng đầy bụng; 23,9% bệnh nhân có biểu hiện buồn nôn, nôn; 7,0% có biểu hiện xuất huyết tiêu hoá.

UTDD là một bệnh lý có biểu hiện lâm sàng rất phong phú, với những triệu chứng không điển hình như sút cân, chán ăn, đầy bụng và ợ hơi, bệnh nhân thường chủ quan không đi khám, hoặc nếu có đi khám thì đôi khi thầy thuốc cũng bỏ sót vì cho đó là triệu chứng của viêm dạ dày. Hầu hết, trong những trường hợp đó, bệnh nhân ít nghĩ rằng mình bị UTDD mà cho rằng có thể bị viêm dạ dày [166]. Các triệu chứng cơ năng thường gặp nhất trong bệnh UTDD là đau thượng vị, sút cân, nôn, đầy bụng khó tiêu và chán ăn. Ở giai đoạn sớm, UTDD thường rất mơ hồ, không đặc hiệu, giai đoạn muộn thường là

đau thượng vị, nôn ra máu, đại tiện phân đen... Theo các tác giả trong và ngoài nước, thì triệu chứng đau vùng thượng vị luôn là triệu chứng cơ năng thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ trên 75% đến 100% [3], [167]. Nghiên cứu về UTDD sớm của Lê Minh Sơn, thì tỷ lệ đau bụng vùng thượng vị có tỷ lệ 92,7% [168]; Đỗ Trọng Quyết đau bụng thượng vị đối với UTDD là 93,3% [169]. Đối với các nghiên cứu được tiến hành trên đối tượng UTDD giai đoạn muộn: tỷ lệ này trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh Phương (2020) là 76,2%; trong nghiên cứu của Lê Anh Tuấn (2016) là 66,9% [134], [151]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng đau vùng thượng vị chiếm 78,9%, tỷ lệ này tương đồng với các nghiên cứu trên.

Chán ăn là triệu chứng có thể gặp ở nhiều bệnh lý khác nhau. Đối với UTDD, chán ăn có thể là hậu quả của tình trạng đầy bụng, khó tiêu hoặc do tình trạng suy kiệt, dẫn đến mệt mỏi và chán ăn. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ xuất hiện triệu chứng chán ăn là 50,7%; thấp hơn so với các nghiên cứu khác như Đỗ Trọng Quyết gặp tỷ lệ này là 78% [169], Nguyễn Lam Hòa là 97,5% [159]. Lý giải cho sự khác biệt này, chúng tôi cho rằng sở dĩ có kết quả như vậy có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn.

Triệu chứng sụt cân chiếm tỷ lệ 46,5%, triệu chứng này thường ít được bệnh nhân quan tâm vì cho rằng đây có thể là dấu hiệu bình thường. Theo một số tác giả, sụt cân chiếm tỷ lệ khá cao, nghiên cứu của Nguyễn Lam Hòa tỷ lệ này lên đến 98% [159]; nghiên cứu của Đỗ Trọng Quyết là 93,3% [169]; nghiên cứu của Vũ Hải là 80,1% [149]; nghiên cứu của Nguyễn Minh Phương (2020) là 57,1% [134]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác trong nước lại cho thấy tỷ lệ này cũng dưới 50% như: Nguyễn Văn Lượng chiếm 47,5%, của Lê Anh Tuấn (2016) là 21,4% [151], [170]. Như vậy, tỷ lệ triệu chứng sụt cân trong nghiên cứu của chúng tôi và nhiều tác giả khác là không tương đồng, điều này có thể được giải thích do các đặc điểm nghiên cứu khác nhau như vị trí thương tổn của ung thư, thời điểm bệnh nhân vào viện, cỡ mẫu nghiên cứu...

Chúng tôi cho rằng, triệu chứng sụt cân là một trong những đánh giá cơ năng mang ít tính khách quan nhất, do rất ít khi bệnh nhân có thói quen theo dõi cân nặng thường xuyên một cách có hệ thống, bởi thế, triệu chứng này rất dễ bị sai lệch do các sai số nhớ lại. Nhiều tác giả đã cho rằng, mức độ sụt cân tỷ lệ với giai đoạn của bệnh, khi bệnh phát hiện càng muộn, thì thể trạng bệnh nhân càng suy kiệt, đây cũng là yếu tố tiên lượng trong và sau phẫu thuật.

Một nghịch lý đã xảy ra trong thực tế lâm sàng của UTDD: khi bệnh chưa có triệu chứng thì chẩn đoán thường gặp nhiều khó khăn, nhưng thuận lợi trong điều trị và khả năng chữa khỏi bệnh cao. Ngược lại, khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng rõ ràng thì đồng nghĩa với việc bệnh đã ở giai đoạn muộn, chẩn đoán dễ dàng hơn, nhưng ít có cơ hội điều trị triệt để, tỷ lệ tái phát cao và tỷ lệ khỏi bệnh thấp [171], [172], [173], [174], [175]. Từ thực tế trên, chúng tôi nhận thấy rằng muốn phòng ngừa và điều trị tốt UTDD, cần phải có biện pháp phòng bệnh cũng như phát hiện UTDD ở giai đoạn sớm, bằng cách xây dựng chiến lược khám sàng lọc trong cộng đồng. Đến năm 2014, ngoài việc điều trị tốt bệnh viêm dạ dày do nhiễm H.P, một số quốc gia đã tiến hành sản xuất vaccine chủng ngừa H.P [176]. Ở Việt Nam, để thực hiện được mục tiêu này thì việc tiến hành còn gặp nhiều khó khăn, vì còn phụ thuộc vào các yếu tố như nguồn kinh phí của quốc gia, sự phối hợp chặt chẽ giữa các cấp, các ngành... Trên thế giới một số quốc gia đã rất thành công trong lĩnh vực này, đứng đầu là Nhật Bản, quốc gia có tỷ lệ mắc UTDD rất cao, với sự đầu tư lớn từ nguồn ngân sách quốc gia, kết hợp với việc xây dựng chiến lược tầm soát trong cộng đồng, những người dân trên 40 tuổi trong vùng có nguy cơ đều được chụp X quang dạ dày, trường hợp có dấu hiệu nghi ngờ được chỉ định nội soi sinh thiết dạ dày. Nhờ vậy, tỷ lệ phát hiện UTDD sớm chiếm trên 50%, bệnh nhân được điều trị ở giai đoạn sớm, tỷ lệ sống 5 năm sau phẫu thuật đạt trên 90% [177], [178].

#### **4.1.1.3. Chỉ số toàn trạng**

Đánh giá toàn trạng trước điều trị là rất quan trọng, giúp đánh giá khả năng điều trị hóa chất, lựa chọn phác đồ phù hợp, lựa chọn liều lượng thuốc phù hợp với tình trạng bệnh nhân và là một yếu tố tiên lượng quan trọng đối với bệnh nhân. Đánh giá toàn trạng của bệnh nhân tốt là một trong các yếu tố quyết định thành công của chiến lược điều trị. Theo khuyến cáo của NCCN, chăm sóc giảm nhẹ luôn được chỉ định cho các bệnh nhân tái phát, còn việc có điều trị hóa chất hay không được chỉ định liên quan đến điểm ECOG hoặc Karnofsky của bệnh nhân. Bệnh nhân có KPS từ 60 điểm trở lên hoặc ECOG từ 2 điểm trở xuống có thể được chỉ định điều trị hóa chất [135].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu các đối tượng có PS = 1, chiếm 62%; PS = 2 chiếm 29,5%; PS = 0 chiếm 8,5%. Nghiên cứu của Vũ Văn Thế cho thấy hầu hết các BN có thể trạng tương đối tốt. Tỷ lệ BN có chỉ số đánh giá thể trạng theo ECOG PS = 0 - 1 là 93,8%; chỉ có 6,2% BN có chỉ số toàn trạng PS = 2 [179]. Nghiên cứu của Nguyễn Khánh Toàn (2013) PS = 0 - 1 là 96,1%; nghiên cứu của Trần Mai Phương là 84,6%; nghiên cứu của Nguyễn Minh Phương là 81% [133], [134], [160].

Các nghiên cứu nước ngoài cũng tập trung vào các đối tượng có chỉ số toàn trạng tốt. Nghiên cứu của David Cunningham (2008) trên 1002 BN UTDD, thực quản được điều trị phác đồ 3 hoá chất: ECF (epirubicin, cisplatin và 5FU) và ECX (thay 5FU bằng capecitabin), bệnh nhân đa phần có chỉ số toàn trạng 0 - 1, chiếm hơn 85%, còn lại là PS = 2 [157]. Nghiên cứu của L Di Lauro năm 2007 về vai trò của hoá chất irinotecan, docetaxel và oxaliplatin trên bệnh nhân UTDD giai đoạn di căn, chỉ số toàn trạng đa phần PS = 1 (65%), tiếp đến PS = 0 (20%), còn lại PS = 2 (15%) [180]. Nghiên cứu của B Neri năm 2007 về vai trò của hoá chất oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin và epirubicin trên bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn, chỉ số toàn trạng chủ yếu PS = 1 (chiếm 56%), tiếp theo PS = 0 (25%) và PS = 2 chiếm 17% [107]. Nghiên



cứ của E Van Meerten năm 2007 về phác đồ bước 1 oxaliplatin và capecitabin trên 51 bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn, chỉ số toàn trạng chủ yếu PS = 1 chiếm 59%, PS = 0 chiếm 39% [105]. Như vậy, có thể thấy rằng, trong các nghiên cứu lâm sàng ung thư, tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu đa số BN có chỉ số PS từ 0 - 1, tuy nhiên PS = 2 cũng được chấp nhận trong nhiều NC mặc dù thể trạng BN kém hơn so với ECOG từ 0 - 1 [181].

Trong nghiên cứu này, do sự liên quan đến phác đồ hóa trị 3 thuốc với nguy cơ tác dụng không mong muốn cao, nên chúng tôi chỉ đưa vào nghiên cứu những trường hợp thể trạng còn khá tốt với chỉ số PS từ 0 - 2 để BN có đủ sức khỏe tuân thủ 3 - 6 chu kỳ điều trị hóa chất. Điều này hoàn toàn phù hợp với quan điểm của các nghiên cứu lớn đã được tiến hành trên thế giới ở bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn nói chung.

Bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có thể trạng PS = 2 chiếm tỷ lệ cao hơn các nghiên cứu trên, nguyên nhân chủ yếu là do nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào những trường hợp giai đoạn muộn có tiến triển tại chỗ hoặc di căn xa; thể trạng của bệnh nhân đã được điều trị triệt căn trước đó (cắt dạ dày gần toàn bộ hoặc cắt dạ dày toàn bộ kèm nạo vét hạch) thường kém hơn so với những trường hợp bệnh nhân di căn ngay từ đầu chưa qua điều trị trước đó. Tuy nhiên, chúng tôi cũng chỉ lựa chọn những bệnh nhân có thể trạng tương đối tốt, có đủ tiêu chuẩn để dùng hóa chất vì đây cũng là mục tiêu của điều trị: hóa chất triệu chứng, giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

#### **4.1.1.4. Đặc điểm tổn thương di căn**

UTDD có thể tái phát tại chỗ tại vùng hoặc tái phát di căn các vị trí xa, tỷ lệ tái phát thay đổi giữa các nghiên cứu [165], [182]. Các số liệu về đặc điểm tổn thương UTDD giai đoạn muộn cũng được công bố trong nhiều nghiên cứu khác: Trong nghiên cứu của Vũ Văn Thế, gan là vị trí di căn hay gặp nhất chiếm 41,7% sau đó là phúc mạc chiếm 27,1% ngoài ra các vị trí khác ít gặp như buồng trứng, phổi [179]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Đức Huân thì vị

trí di căn hay gặp nhiều nhất là di căn gan và phúc mạc chiếm 12,5% [183]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Khánh Toàn tỷ lệ di căn gan là 40,4% trường hợp, tiếp đến là phúc mạc với 34,0% [160]. Trong nghiên cứu về UTDD giai đoạn muộn của Tô Như Hạnh cho thấy: Trong các bệnh nhân UTDD di căn 77,4% bệnh nhân có di căn 1 vị trí, 14,5% bệnh nhân có di căn 2 vị trí và 8,1% bệnh nhân có tới 3 vị trí di căn xa. Trong các vị trí di căn, gan là vị trí di căn hay gặp nhất, chiếm 41,9%, đứng thứ hai là di căn phúc mạc chiếm 35,5%, những vị trí như phổi, da, tuyến thượng thận, buồng trứng ở nữ... chiếm tỷ lệ thấp hơn [16]. Trong nghiên cứu của Trần Mai Phương về UTDD giai đoạn muộn, di căn gan là vị trí hay gặp nhất với tỷ lệ 34,6%; tiếp đó là di căn phúc mạc với tỷ lệ là 30,8% [133]. Di căn phúc mạc và di căn gan cũng là những vị trí di căn thường gặp ở bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh Phương và cộng sự với tỷ lệ lần lượt là 47,6% và 31% [134]. Kết quả này tương tự với kết quả của nghiên cứu của Lê Anh Tuấn với tỷ lệ di căn phúc mạc và di căn gan lần lượt là 64,2% và 36,8% [151].

Các nghiên cứu UTDD trên thế giới ghi nhận tỷ lệ di căn xa tại gan chiếm đại đa số, tiếp theo là phúc mạc. Nghiên cứu của David Cunningham (2008) trên 1002 BN UTDD, thực quản giai đoạn muộn, vị trí di căn đa phần di căn 1 vị trí (chiếm trên 60%) [157]. Nghiên cứu của L Di Lauro năm 2007 về bệnh nhân UTDD giai đoạn di căn, đặc điểm di căn xa, chủ yếu di căn gan (70%), tiếp đến di căn phúc mạc (25%), di căn phổi ít gặp hơn (5%). Số lượng cơ quan di căn đa phần di căn 2 vị trí (45%), tiếp đến di căn 1 vị trí (30%) và 3 vị trí trở lên (25%) [180]. Nghiên cứu của B Neri năm 2007 các bệnh nhân đa phần có di căn 1 vị trí cơ quan (50%); di căn 2 vị trí chiếm 33%, và 3 cơ quan là 17%. Cơ quan di căn chủ yếu là gan, tiếp đến là phúc mạc và hạch ổ bụng, di căn phổi, xương và buồng trứng ít gặp hơn [107]. Nghiên cứu của Al-Batran năm 2004 chủ yếu di căn 1 cơ quan (chiếm 46,3%); tiếp đến di căn 2 cơ quan (29,3%); di căn 3 - 4 cơ quan ít gặp hơn. Cơ quan thường di căn đó là gan và phúc mạc, chiếm lần lượt 48,9% và 29,3%; di căn phổi chỉ gặp 9,8% trường

hợp [184]. Nghiên cứu của C. Louvet năm 2002, tỷ lệ di căn cơ quan trung bình 3 cơ quan (dao động từ 1-5 cơ quan), trong đó di căn 2 cơ quan chiếm 35%; di căn 3 cơ quan 31%; di căn trên 3 cơ quan là 19%; di căn 1 cơ quan chỉ chiếm 15%. Đa phần các bệnh nhân có di căn gan (61%); tiếp đến di căn phúc mạc (17%), và di căn phổi (chiếm 15%), di căn màng phổi và buồng trứng chỉ gặp lần lượt 6% và 4% [185]. Nghiên cứu của E Van Meerten năm 2007, vị trí di căn chủ yếu là di căn gan chiếm 23%, tiếp theo là di căn phổi 16%, tái phát tại chỗ 8% [105].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Trong các vị trí di căn, di căn phúc mạc đứng hàng đầu với tỷ lệ cao là 47,9%, tiếp đó là di căn gan với tỷ lệ là 36,6%. Di căn hạch thượng đòn chiếm 16,9%, phổi 8,5%. Ngoài ra còn có những vị trí di căn khác (16,9%) như hạch chủ bụng, buồng trứng. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có chút ít khác biệt với các nghiên cứu của các tác giả trong nước và trên thế giới: gan và phúc mạc vẫn là hai vị trí di căn hàng đầu, tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ di căn phúc mạc lại cao hơn so với tỷ lệ di căn gan. Trong nghiên cứu của tác giả Nobuhiro Kurita và cộng sự công bố năm 2010 tiến hành đánh giá các yếu tố tiên lượng di căn phúc mạc, tác giả cho rằng yếu tố giai đoạn T cao, di căn nhiều hạch, và độ biệt hóa mô học kém là các yếu tố tiên lượng dự báo nguy cơ di căn phúc mạc khá cao [186]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các đối tượng bệnh nhân có giai đoạn T4, N3 và có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa và tế bào nhẵn đều chiếm tỷ lệ khá cao, lần lượt là 71,8%; 53,5% và 56,3%. Chúng tôi cho rằng đây là nguyên nhân chính dẫn đến sự gia tăng tỷ lệ bệnh nhân có di căn phúc mạc trong nghiên cứu.

#### **4.1.1.5. Mô bệnh học**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 43,7%; tiếp đó là ung thư biểu mô tuyến biệt hoá thấp và ung thư biểu mô tế bào nhẵn đều chiếm tỷ lệ 32,4% và 23,9%. Tỷ lệ tiên lượng

độ ác tính thấp chiếm 43,7% và tiên lượng độ ác tính cao là 56,3%. Không có đối tượng nào có độ biệt hoá cao và không biệt hoá trong nghiên cứu.

Theo nghiên cứu của Vũ Văn Thế, tất cả các bệnh nhân đều có mô bệnh học thuộc loại UTBM tuyến. Trong đó loại biệt hóa thấp và không biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất (72,9%), sau đó đến loại biệt hóa trung bình 25%, biệt hóa cao chiếm 2,1% [179]. Tác giả Nguyễn Đức Huân khi nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học của UTDD tại Bệnh viện K cũng cho kết quả loại kém biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất 41,1%, biệt hóa vừa 38,4%, biệt hóa cao 19,5% [183]. Trong khi đó, tác giả Trịnh Hồng Sơn, Nguyễn Khánh Toàn nghiên cứu thấy loại biệt hóa cao chiếm tỷ lệ cao nhất (20,7%; 18%; 19,7%) còn loại kém biệt hóa chiếm tỷ lệ thấp (55,8%; 42,3%; 1,9%) [145], [160]. Tác giả Nguyễn Văn Hiếu khi nghiên cứu đặc điểm bệnh học ở những BN UTDD sớm được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện K thấy độ biệt hóa cao chiếm tỷ lệ cao nhất là 47,37% còn thể biệt hóa thấp chiếm tỷ lệ thấp hơn 36,84% [181].

Trịnh Thị Hoa (2009) cũng gặp loại kém biệt hoá nhiều nhất chiếm 62,3% tổng số BN. Những loại khác ít gặp hơn lần lượt là biệt hoá vừa 20,8%; biệt hoá cao 12,3% và 4,7% thuộc không biệt hoá [143]. Bùi Ánh Tuyết (2003) thường gặp nhất là ung thư biểu mô tuyến ống nhỏ (49%), ung thư tế bào nhân 15,6%; ung thư biểu mô không biệt hoá 14,6%; ung thư biểu mô tuyến nhày 12,5% và còn lại các thể ung thư biểu mô tuyến nhú, tế bào nhỏ, tuyến vảy, tế bào vảy chiếm khoảng 5% [148]. Nguyễn Xuân Kiên (2005) gặp ung thư biểu mô tuyến ống và ung thư biểu mô kém biệt hoá với tỷ lệ lần lượt 40,3% và 33,3%. Ung thư biểu mô tế bào nhân và nhày chiếm ít hơn, lần lượt 9,7% và 8,3% [187]. Tuy nhiên, Trịnh Hồng Sơn (2001) gặp loại biệt hoá cao nhiều nhất 40,85%; loại biệt hoá vừa 26,8% và loại kém biệt hoá 19,61%, trong khi loại không biệt hoá là 12,47% [145]. Kết quả nghiên cứu của Trần Mai Phương (2020) cho thấy, thể kém biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,8%; thể biệt hóa vừa chiếm 42,3%; thể biệt hóa cao chiếm tỷ lệ rất thấp 3,9% [133]. Tỷ lệ biệt

hóa thấp/vừa/cao trong nghiên cứu của Nguyễn Minh Phương lần lượt là 76,2/23,8/0%, trong nghiên cứu của Lê Anh Tuấn là 74/25/1% [134], [151].

Kết quả nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới về UTDD giai đoạn muộn như sau: Nghiên cứu của David Cunningham (2008), thể giải phẫu bệnh đa phần là ung thư biểu mô tuyến (chiếm hơn 95%), tiếp đến là thể vảy, còn ít gặp ung thư biểu mô không biệt hoá (dưới 2%) [157]. Nghiên cứu của L Di Lauro năm 2007, thể mô bệnh học chủ yếu là thể lan toả (45%) và typ ruột (40%), thể không xếp loại chiếm 15% [180]. Nghiên cứu của C. Louvet năm 2002, thể mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến biệt hoá vừa (48%), tiếp đến là biệt hoá cao (26%), không biệt hoá (20%) và không xếp loại 6% [185]. Nghiên cứu của E Van Meerten năm 2007, thể mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến chiếm 88%, tiếp đến là ung thư biểu mô vảy 8% và ung thư biểu mô không biệt hoá chiếm 4% [105].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ UTBM tuyến kém biệt hóa và ung thư tế bào nhẵn cao hơn so với các nghiên cứu khác. Lý do có thể là bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là những trường hợp được chẩn đoán tái phát, di căn; do đó thường liên quan đến những thể mô bệnh học có độ ác tính cao có độ biệt hoá thấp hoặc ung thư biểu mô tế bào nhẵn; khác với các nghiên cứu về mô bệnh học UTDD giai đoạn sớm, thường là độ biệt hoá cao chiếm tỷ lệ cao nhất. Thể mô bệnh học độ ác tính cao liên quan nhiều đến tiên lượng bệnh, trong đó những thể tế bào nhẵn, kém biệt hoá có khả năng xâm lấn và di căn cao, nguy cơ tái phát cao.

#### **4.1.2. Kết quả điều trị**

##### **4.1.2.1. Đặc điểm phác đồ điều trị**

Trong nghiên cứu này, phác đồ được chúng tôi lựa chọn cụ thể như sau: Paclitaxel liều 175mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch ngày 1, Carboplatin AUC 5 ngày 1, Capecitabine liều 850 mg/m<sup>2</sup>, đường uống ngày 1 đến ngày 14, chu kỳ 21 ngày. Nhóm nghiên cứu đã tiến hành so sánh phác đồ này với các phác đồ tương tự

khác trong các nghiên cứu tiến hành trên các đối tượng bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn tiến triển tại chỗ/di căn, cũng dựa trên sự kết hợp các thuốc thuộc 3 nhóm Taxane, Platin và Dihydropyrimidine. Chúng tôi nhận thấy, các phác đồ phổ biến nhất trong điều trị UTDD giai đoạn muộn có di căn lan tràn/tiến triển tại chỗ trong các nghiên cứu này là DCF và các biến thể của nó bao gồm mDCF, DCX và TCX.

Khi tiến hành so sánh giữa phác đồ TCX với phác đồ gần tương đương nhất là DCX, nhóm nghiên cứu nhận thấy hai điểm khác biệt nhất là việc cân nhắc lựa chọn Paclitaxel/Docetaxel và Carboplatin/Cisplatin trong phác đồ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi quyết định lựa chọn Paclitaxel thay vì Docetaxel, sau khi đã cân nhắc về hiệu quả điều trị và các tác dụng không mong muốn thường gặp trên lâm sàng của hai loại thuốc này. Paclitaxel và Docetaxel là hai thuốc đại diện phổ biến nhất trên lâm sàng thuộc nhóm Taxane. Cấu trúc hóa học và cơ chế tác dụng của chúng khá tương đồng. Tuy nhiên, vẫn có thể kể đến vài điểm khác biệt, ví dụ như sự khác nhau trong việc sản sinh các polymer tubulin, hay việc Docetaxel có hoạt tính ức chế khử polymer cao gấp hai lần Paclitaxel. [188]. Các nghiên cứu lâm sàng chưa hoàn toàn khẳng định ưu thế của Paclitaxel so với Docetaxel về mặt tác dụng không mong muốn, tuy nhiên đã chỉ ra sự khác biệt giữa các phác đồ kết hợp có sử dụng 2 thuốc này. Park và cộng sự khi tiến hành so sánh hiệu quả của 2 phác đồ Paclitaxel kết hợp 5-FU/Docetaxel kết hợp 5FU trên 77 bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến triển đã cho thấy phác đồ PF xuất hiện ít tác dụng không mong muốn nặng hơn DF, tuy sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê. Chất lượng cuộc sống là tương đương nhau giữa 2 nhóm, tuy nhiên các khác biệt về triệu chứng tiêu chảy, sốt hạ bạch cầu của phác đồ DF lớn hơn PF. Nghiên cứu này cũng đồng thời chỉ ra rằng, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hiệu quả điều trị của hai phác đồ PF và DF dựa trên các tiêu chí tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ [7]. Tác giả

Hong và cộng sự khi tiến hành so sánh hiệu quả của 2 phác đồ Paclitaxel/Docetaxel kết hợp 5-FU và Leucovorin cho thấy tác dụng không mong muốn hạ bạch cầu hạt gặp thường xuyên hơn ở phác đồ DFL so với PFL (71% so với 62%) [8].

Nhóm nghiên cứu cũng lựa chọn Carboplatin thay vì Cisplatin được sử dụng phổ biến trong các phác đồ DCF, mDCF và DCX. Cisplatin và Carboplatin thuộc nhóm platinum tái tổ hợp. Cả hai loại thuốc này đều có cơ chế tác dụng tương đồng thông qua việc ức chế quá trình chết tế bào u theo chương trình. Tuy nhiên, Cisplatin là nhóm thuốc có tỷ lệ gây nôn, buồn nôn rất cao nên khả năng dung nạp thuốc kém, Carboplatin là sự lựa chọn thay thế an toàn và hiệu quả [8].

Đã có nhiều nghiên cứu tiến hành so sánh hiệu quả của Capecitabine đường uống so với 5-FU đường truyền tĩnh mạch. Một phân tích tổng hợp tiến hành đánh giá trên 6171 bệnh nhân, trong đó có 316 bệnh nhân UTDD tiến triển cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm phác đồ có chứa Capecitabine là cao hơn nhóm sử dụng phác đồ có chứa 5-FU (HR = 0,94; 95%CI: 0,89-1; p = 0,0489) [10]. Hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tiến hành so sánh hiệu quả của 2 phác đồ capecitabine/cisplatin (XP) và 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin (FP) trên đối tượng bệnh nhân UTDD tiến triển cũng cho thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là cao hơn rõ rệt ở nhóm đối tượng sử dụng phác đồ có Capecitabine (7,2 tháng so với 4,5 tháng – Chen và cộng sự [11]; 5,6 tháng so với 5 tháng – Kang và cộng sự [12]). Thêm vào đó, trong các nghiên cứu này, Capecitabine cũng tỏ ra ưu việt hơn 5-FU thể hiện ở tần suất xuất hiện các độc tính mức độ nặng và tần suất dừng điều trị liên quan đến độc tính mức độ nặng thấp hơn so với 5-FU. Một vấn đề nữa gặp phải khi điều trị 5-FU đòi hỏi phải đặt đường truyền TM trung tâm, bùồng tiêm truyền liên tục trong 24 giờ, điều này kéo theo sự gia tăng chi phí điều trị và tác dụng không mong muốn của 5-FU truyền tĩnh mạch. Việc sử dụng thuốc

đường uống là một lợi thế rất lớn của Capecitabine so với 5-FU, khi giúp bệnh nhân giảm thời gian nằm viện, giảm chi phí, tạo thuận tiện và thoải mái, từ đó giúp bệnh nhân dễ dàng tuân thủ điều trị hơn.

#### **4.1.2.2. Đáp ứng điều trị**

##### **a. Cải thiện toàn trạng và triệu chứng cơ năng**

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: toàn trạng của BN trước và sau điều trị có những tiến triển tốt. PS = 0 trước điều trị có 6 BN sau tăng lên 7 BN, PS = 1 trước điều trị có 44 BN sau điều trị tăng lên 46 BN, PS = 2 trước điều trị có 21 BN sau giảm xuống 15 BN, tuy nhiên có 3 bệnh nhân nặng lên (PS = 3). Đau là triệu chứng cơ năng hay gặp nhất chiếm 78,9% trường hợp. Triệu chứng này cũng cải thiện đáng kể sau khi điều trị còn 38%. Các triệu chứng đầy bụng, chán ăn, sụt cân ít gặp hơn chiếm 25,4%; 50,7% và 46,5%. Hầu hết các triệu chứng cơ năng như đầy bụng, chán ăn, sụt cân đều có sự cải thiện đáng kể giữa trước và sau điều trị và khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với kết quả của tác giả Trần Mai Phương tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn sử dụng phác đồ XELOX, với sự cải thiện tỷ lệ bệnh nhân PS = 2 từ 15,4% xuống còn 9,6%; các triệu chứng phổ biến trên lâm sàng đều có sự cải thiện (đau bụng giảm từ 76,9% xuống còn 28,9%; đầy bụng giảm từ 55,8% xuống còn 19,2%; sụt cân giảm từ 51,9% xuống còn 17,3%; ăn kém giảm từ 53,9% xuống còn 19,2%, nôn giảm từ 28,9% xuống còn 11,5%) [133].

Sau điều trị, hầu hết BN đều thấy có sự cải thiện rõ rệt về mặt chức năng, mang lại lợi ích thực sự cho người bệnh. Cụ thể, tỷ lệ giảm, hết triệu chứng cao hơn so với giữ nguyên triệu chứng hoặc tiến triển nặng hơn. Các triệu chứng cơ năng đều có đáp ứng với điều trị, tuy nhiên mức độ đáp ứng và thời gian duy trì hiệu quả của điều trị khác nhau tùy thuộc mức độ tiến triển cũng như những biến chứng do bệnh gây ra. Những tổn thương có mức độ nhẹ, chức năng cơ quan còn chưa bị ảnh hưởng nhiều thì triệu chứng thuyên giảm nhanh sau điều



trị và thời gian duy trì hiệu quả kéo dài. Nếu tổn thương sâu rộng và ảnh hưởng tới nhiều cơ quan trong cơ thể thì mức độ giảm triệu chứng chỉ ở mức tương đối và thời gian duy trì hiệu quả không lâu. Như vậy mức độ đáp ứng tỷ lệ nghịch với mức độ lan tràn của bệnh. Nhờ sự cải thiện rõ rệt của các triệu chứng cơ năng, thể trạng chung của người bệnh cũng có những tiến triển tốt.

Chỉ số toàn trạng không phải là một chỉ tiêu đánh giá một dấu hiệu đáp ứng cụ thể, nhưng nó giúp cho việc đánh giá một cách tổng thể sức khỏe của BN có thay đổi hay không sau điều trị, có thể coi là một phép tính nhanh ảnh hưởng của việc điều trị đến với người bệnh. Việc cải thiện chỉ số toàn trạng và triệu chứng cơ năng giúp cho BN là các yếu tố rất quan trọng để giúp bệnh nhân duy trì đủ số chu kỳ điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống của họ.

#### ***b. Đáp ứng khách quan***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 53,5%, tỷ lệ bệnh ổn định chiếm 39,5%, tỷ lệ tiến triển chiếm 7%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng lớn với kết quả nghiên cứu của tác giả trong nước. Trần Mai Phương và cộng sự tiến hành năm 2020 trên đối tượng bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn sử dụng phác đồ XELOX, với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 50,1% [133]. Tác giả Nguyễn Minh Phương và cộng sự tiến hành nghiên cứu hiệu quả của phác đồ TS1-Cisplatin trên đối tượng bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của phác đồ là 54,8% [134].

Dựa vào thống kê về các nghiên cứu sử dụng các phác đồ hóa chất khác nhau trên bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn thể hiện ở bảng 4.1, có thể dễ dàng nhận thấy phác đồ của chúng tôi đạt tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với tất các phác đồ hóa chất một thuốc (với tỷ lệ đáp ứng dao động từ 9% đến 36%), và hầu hết các phác đồ hóa chất hai thuốc (với tỷ lệ đáp ứng dao động từ 35,4 đến 54%). Điều này hoàn toàn tương đồng với kết quả từ nhiều nghiên cứu lớn trên thế giới, khi chỉ ra sự vượt trội của phác đồ hóa chất 3 thuốc, đặc biệt là các

phác đồ có Taxane trong điều trị UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật. Năm 2019, Guo và cộng sự đã tiến hành một phân tích tổng hợp dựa trên 23 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với tổng số 4540 bệnh nhân, kết quả nghiên cứu cho thấy sự vượt trội trong tỷ lệ đáp ứng khách quan ở phác đồ 3 thuốc khi so sánh với phác đồ 2 thuốc [189].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan cao hơn so với các phác đồ hóa chất 3 thuốc khác thường được áp dụng trong UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật. V-325 là một nghiên cứu pha III được Van Cutsem và cộng sự công bố năm 2006, tiến hành trên 445 bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến xa, di căn, kết quả cho thấy phác đồ DCF cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 37% [190]. Nghiên cứu của Sadighi và cộng sự năm 2006 tiến hành trên 86 bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn cũng cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tương tự là 37% [191]. Một phân tích tổng hợp tiến hành trên 12 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm tại Trung Quốc được công bố năm 2013, bao gồm 549 bệnh nhân được điều trị phác đồ DCF, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 38,8% [6]. Như vậy, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là khá tương đồng giữa các nghiên cứu trên thế giới. Giải thích cho sự khác biệt giữa nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu này, chúng tôi cho rằng, các nghiên cứu trên đều là các nghiên cứu đa trung tâm quy mô lớn, được thiết kế chặt chẽ để không chế sai số. Trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đơn trung tâm, cỡ mẫu tương đối nhỏ so với các nghiên cứu trên, lại chưa có sự tách biệt rõ ràng giữa bác sĩ điều trị (là người tiến hành can thiệp) và người đọc kết quả, do đó kết quả đáp ứng điều trị nhiều khi có thể xuất hiện các nhiễu do thiên kiến chủ quan. Đáp ứng điều trị trên mô bệnh học vẫn là tiêu chuẩn vàng để đánh giá đáp ứng điều trị, tuy nhiên, trong điều kiện nghiên cứu là các bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn, mục tiêu điều trị là hóa chất triệu chứng chứ không phải hóa chất triệt căn, do đó chúng tôi buộc phải giới hạn việc đánh giá đáp ứng dựa vào các phương tiện chẩn đoán hình ảnh

trên lâm sàng. Nhóm nghiên cứu cũng cần nhắc đánh giá chỉ tiêu này chỉ là một kết cục phụ, và hiệu quả điều trị của phác đồ vẫn phải đánh giá dựa vào các kết cục chính là thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tác dụng không mong muốn của phác đồ, tương tự như các nghiên cứu lâm sàng ung thư khác.

TCX là một phác đồ chưa phổ biến trong các nghiên cứu trên thế giới. Trong quá trình tìm kiếm tài liệu chuẩn bị cho nghiên cứu, nhóm nghiên cứu chỉ ghi nhận duy nhất 2 nghiên cứu sử dụng phác đồ TCX, đó là nghiên cứu của tác giả Hosein công bố năm 2015 đánh giá tác dụng của phác đồ TCX trên 34 bệnh nhân ung thư thực quản và ung thư đoạn nối dạ dày – thực quản và nghiên cứu của tác giả Ruoff và cộng sự công bố năm 2013 đánh giá tác dụng của phác đồ TCX trên 35 bệnh nhân UTDD – thực quản [13], [192]. Đánh giá đáp ứng toàn bộ không được công bố trong 2 nghiên cứu trên. Nhằm đánh giá một cách khách quan hơn, chúng tôi quyết định so sánh kết quả của nghiên cứu này với các nghiên cứu khác sử dụng phác đồ DCX – phác đồ mang tính tương đồng cao nhất với phác đồ TCX trên bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn. Nghiên cứu của tác giả Ahmet Bilici công bố năm 2014 đánh giá tác dụng của phác đồ DCX trên 44 bệnh nhân UTDD Her2 âm tính giai đoạn tiến triển tại chỗ và di căn xa đã cho thấy đáp ứng toàn bộ đạt tỷ lệ 72% [125]. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của tác giả Osamu Maeda công bố năm 2017 đánh giá tác dụng của phác đồ DCX trên 8 bệnh nhân UTDD giai đoạn IV là 60% [130]. Tỷ lệ này cũng tương đương với kết quả được công bố năm 2007 bởi tác giả Devon Evans và cộng sự tiến hành trên 25 bệnh nhân UTDD thực quản đã có di căn xa [193]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả trên. Chúng tôi cho rằng nguyên nhân nằm ở sự khác biệt giữa 2 phác đồ (Docetaxel+Cisplatin/Paclitaxel+Carboplatin). Hiệu quả tương đương của Paclitaxel và Docetaxel đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu so sánh hai thuốc này, cả dưới dạng đơn hóa trị lẫn phác đồ kết hợp. Cisplatin tỏ ra là một

lựa chọn có hiệu quả hơn Carboplatin trong điều trị UTDD, cũng như nhiều loại ung thư khác, tuy nhiên có nhiều tác dụng không mong muốn của nó trên các cơ quan (thận, tim, thính giác, thần kinh ngoại vi) và tỷ lệ gây nôn và buồn nôn cao. Carboplatin ít tác dụng không mong muốn, tuy nhiên, hiệu quả của nó trong điều trị UTDD-thực quản lại khá giới hạn với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ khoảng 5 - 10% [194], [195], [196]. Thêm vào đó, liều Capecitabine được sử dụng trong phác đồ DCX ở các nghiên cứu của các tác giả trên cũng cao hơn trong phác đồ TCX thuộc nghiên cứu của chúng tôi (1150mg/m<sup>2</sup> da so với 850mg/m<sup>2</sup> da). Những yếu tố này có thể góp phần lý giải cho sự khác biệt về kết quả nghiên cứu của chúng tôi so với các kết quả nghiên cứu nêu trên.

#### ***4.1.2.3. Một số yếu tố liên quan đến tỷ lệ đáp ứng***

Khi tiến hành phân tích đơn biến, chúng tôi nhận thấy mức độ xâm lấn khối u (giai đoạn T) thấp, tình trạng di căn hạch thấp (N1 và N2), không di căn phúc mạc và mô bệnh học có độ ác tính thấp (ung thư biểu mô độ biệt hóa vừa) là các yếu tố liên quan tới có đáp ứng điều trị ở đối tượng nghiên cứu. Mô hình phân tích hồi quy đa biến chỉ ra rằng, các yếu tố không có di căn phúc mạc, tình trạng di căn hạch thấp (N1 và N2) và độ ác tính mô bệnh học thấp là các yếu tố có liên quan tới đáp ứng điều trị ở đối tượng nghiên cứu với OR lần lượt là 13,7; 3,31 và 201,86 với  $p < 0,05$ .

Các nghiên cứu trên thế giới cũng tập trung phân tích nhằm tìm ra các yếu tố khách quan dự báo đáp ứng với các phác đồ hoá trị trên bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn, tuy nhiên với cỡ mẫu của các nghiên cứu còn khá khiêm tốn nên việc so sánh chưa đem lại nhiều ý nghĩa. Nghiên cứu của L Di Lauro năm 2007 về vai trò của hoá chất irinotecan, docetaxel và oxaliplatin trên bệnh nhân UTDD giai đoạn di căn, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ gặp 2/40BN, đạt 5%; đáp ứng một phần gặp 18/40BN, chiếm 45%, bệnh ổn định là 35% và bệnh tiến triển 15%. Đáp ứng chủ yếu tại các vị trí di căn như di căn gan 16/28BN (đạt 57%); di căn phúc mạc 3/10BN (đạt 30%); di căn phổi 1/2BN (đạt 50%), tuy

nhiên chưa có sự so sánh giữa các nhóm với nhau [180]. Nghiên cứu của Al-Batran năm 2004 về phác đồ fluorouracil, acid folinic và oxaliplatin trên bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn, BN di căn gan có xu hướng đáp ứng thấp hơn với hoá chất. BN di căn gan có tỷ lệ đáp ứng là 37,5%; bệnh giữ nguyên 37,5% và tiến triển 25%. BN di căn phúc mạc có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 70%; bệnh tiến triển 30%. Không khác biệt tỷ lệ đáp ứng giữa di căn 1 cơ quan hay nhiều cơ quan. BN di căn 1 cơ quan có tỷ lệ đáp ứng 42,1%; bệnh giữ nguyên 31,6% và tiến triển 26,3%. BN di căn nhiều cơ quan có tỷ lệ đáp ứng 43,7%; giữ nguyên 31,3% và bệnh tiến triển 25% [184].

Như vậy, chưa có sự thống nhất về các yếu tố tiên lượng đáp ứng điều trị hóa chất trên bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn. Hầu hết các dữ liệu hiện tại đều tập trung vào việc phân tích ý nghĩa của các chỉ điểm hóa mô miễn dịch trong đáp ứng điều trị đối với các thuốc điều trị sinh học, trong khi các yếu tố dự báo lâm sàng lại thường được sử dụng vào phân tích các kết cục chính như thời gian sống thêm, thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Hi vọng trong tương lai, kết quả của các thử nghiệm lâm sàng lớn sẽ cung cấp đủ dữ kiện cho việc dự báo tiên lượng đáp ứng điều trị hóa chất, bởi đây cũng là những thông tin quan trọng giúp các nhà lâm sàng có những cân nhắc nhằm chọn ra phác đồ điều trị phù hợp nhất với bệnh nhân.

**Bảng 4.1. Các phác đồ được nghiên cứu trong UTDD giai đoạn muộn**

Tác giả	n	Phác đồ	Tỷ lệ đáp ứng (%)	PFS (tháng)	OS (tháng)
Sakamoto 2006 [197]	55	X	25,5	3,4	10
Hong 2004 [91]	44	X	34	3,2	9,5
Lee 2008 [198]	42/44	X/S-1	27,2/28,9	4,7/4,2	9,5/8,2
Ohtsu [199]	105	5-FU	11,4	1,9	7,1
BoKu 2007 [200]	23	5-FU	9	2,7	11,4

Koizumi 2008 [110]	150	S-1	31	4	11
Abbrederis 2008	46	D	9	-	7
Katsaounis 2018 [201]	39	P	23,1	3	6,8
Kodera 2007 [202]	45	P	16	2,6	7,8
Nguyễn Mai Phương 2020 [133]	42	CS	54,8	6,56	13,4
Yun 2009 [8]	45/44	CX/ECX	38/37	6,4/6,5	-
Mochiki 2006 [203]	24	PS	54	-	15,5
Kim 2007 [202]	52	PC	36,5	6	10,8
Kang 2009 [12]	139	CX	46	5,6	10,5
Cunningham 2006 [204]	239	EOX	47,9	-	11,2
Van cutsem 2006 [190]	221	DCF	37	5,6	9,2
Sadighi 2006 [191]	86	DCF	37	-	-
Roth 2007 [116]	119	TCF	36,6	-	10,4
Bilici 2014 [125]	44	DCX	72	7,4	12,1
Maeda 2017 [130]	8	mDCX	60	-	-

#### ***4.1.2.4. Thời gian sống thêm***

##### ***a. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ***

Việc cân nhắc lựa chọn phác đồ hoá chất trên từng đối tượng bệnh nhân đóng vai trò quyết định chất lượng điều trị và cần được xem xét trên nhiều phương diện. Đối với bệnh nhân ung thư, đặc biệt là các bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn, yếu tố sống còn là một yếu tố cực kỳ quan trọng, cần được cân nhắc với ưu tiên hàng đầu. Cũng bởi nguyên nhân này, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ luôn được coi là các kết cục chính (primary endpoint) trong hầu hết các nghiên cứu lâm sàng đánh giá tác dụng của các phác đồ điều trị trên bệnh nhân ung thư.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi sử dụng phác đồ TCX trong điều trị UTDD giai đoạn muộn, thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ có trung vị lần lượt là 6,6 tháng và 17,9 tháng, tỷ lệ sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ tại thời điểm 6 tháng, 1 năm, 2 năm lần lượt là 55,1%/94,3%; 28,5%/67,8% và 17,5%/31,8%. Kết quả này cao hơn đáng kể so với kết quả nghiên cứu khác về điều trị hóa chất trong UTDD giai đoạn muộn.

So sánh với các phác đồ đơn trị liệu, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự vượt trội của phác đồ TCX trong cải thiện thời gian sống thêm không bệnh/thời gian sống toàn bộ. PFS/OS trong nghiên cứu của chúng tôi là 6,6/17,9 tháng, trong khi các phác đồ đơn trị liệu khác (kết quả thể hiện ở bảng 4.1) chỉ từ 1,9 - 4,7/6,8/11,4 tháng. Điều này đồng thuận với luận điểm đã được chứng minh trong nhiều phân tích tổng hợp rằng đa trị liệu tốt hơn đơn trị liệu trong cải thiện sống còn ở BN ung thư giai đoạn cuối, với kỳ vọng rằng việc kết hợp nhiều thuốc với các cơ chế ức chế/tiêu diệt tế bào ung thư khác nhau sẽ giúp gia tăng khả năng hiệu quả triệt u, tăng khả năng đáp ứng điều trị, cải thiện chất lượng cuộc sống và từ đó gia tăng khả năng sống còn của bệnh nhân. Tuy nhiên, sự gia tăng tác dụng không mong muốn của các phác đồ đa hóa chất kết hợp so với các phác đồ đơn trị liệu cũng là điều đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu lớn, đặc biệt là những tác dụng không mong muốn nặng gây ảnh hưởng tính mạng như hạ bạch cầu hạt, thiếu máu nặng, hạ tiểu cầu, suy gan và suy thận. Đây cũng là những yếu tố cần phải cân nhắc khi áp dụng các phác đồ đa hóa chất trên bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối, vốn có thể trạng suy yếu và có thể có nhiều bệnh kết hợp.

Khi tiến hành so sánh với các phác đồ 3 hóa chất tiêu chuẩn khác như EOX, DCF, mDCF, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn rõ rệt (6,6/17,9 so với chỉ từ 5,6 - 6/9,2 - 15,5). Các phác đồ DCF, TCF, mDCF, EOX là phác đồ có hiệu quả trong điều trị UTDD giai đoạn muộn, tuy nhiên phác đồ này có tác dụng không mong muốn khá đáng kể, ảnh hưởng đến thể trạng bệnh

nhân UTDD giai đoạn muộn, do đó đã có nhiều nghiên cứu và hướng dẫn thực hành lâm sàng trên thế giới đã sử dụng điều trị các phác đồ Paclitaxel kết hợp nhóm Platinum và Capecitabin (TCX) điều trị cho bệnh nhân, ngoài cho những kết quả khả quan trong điều trị, tính dung nạp của phác đồ cũng tốt hơn, thể hiện số chu kỳ hóa trị bệnh nhân được điều trị, các tác dụng không mong muốn nhẹ nhàng hơn và kiểm soát tốt, phù hợp với thể trạng của bệnh nhân Việt Nam nói chung và của bệnh nhân giai đoạn muộn nói riêng. Paclitaxel và Docetaxel là hai thuốc đại diện phổ biến nhất trên lâm sàng thuộc nhóm Taxane. Các nghiên cứu lâm sàng chưa hoàn toàn khẳng định ưu thế của Paclitaxel so với Docetaxel về mặt tác dụng không mong muốn, tuy nhiên đã chỉ ra sự khác biệt giữa các phác đồ kết hợp có sử dụng 2 thuốc này. Park và cộng sự khi tiến hành so sánh hiệu quả của 2 phác đồ Paclitaxel kết hợp 5-FU/Docetaxel kết hợp 5FU trên 77 bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến triển đã cho thấy phác đồ PF xuất hiện ít tác dụng không mong muốn nặng hơn DF [7]. Tác giả Hong và cộng sự khi tiến hành so sánh hiệu quả của 2 phác đồ Paclitaxel/Docetaxel kết hợp 5-FU và Leucovorin cho thấy tác dụng không mong muốn hạ bạch cầu hạt gặp thường xuyên hơn ở phác đồ DFL so với PFL (71% so với 62%) [8]. Cisplatin tỏ ra là một lựa chọn có hiệu quả hơn Carboplatin trong điều trị UTDD tuy nhiên Cisplatin gây nôn, buồn nôn nhiều, khả năng dung nạp thuốc kém, bệnh nhân bỏ dở điều trị nhiều. Phác đồ DCF và mDCF, 5-FU gây ra khá nhiều tác dụng không mong muốn trên lâm sàng như nôn, buồn nôn, viêm ven truyền, thời gian nằm viện kéo dài trong khi capecitabine đường uống thuận tiện, an toàn và dung nạp tốt hơn, giảm thời gian nằm viện. Mặt khác thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm Real-2 đã chứng minh hiệu quả tương đương giữa 5FU truyền và Capecitabine [204]. Chính vì những nguyên nhân này, nhóm nghiên cứu đã quyết định sử dụng các thuốc ít tác dụng không mong muốn hơn (Paclitaxel thay cho Docetaxel, Carboplatin thay cho Cisplatin và Capecitabine thay cho 5-FU), nhằm đảm bảo 2 ưu tiên hàng đầu là an toàn và



dung nạp tốt, qua đó duy trì được hiệu quả của phác đồ điều trị, từ đó cải thiện thời gian sống thêm ở các đối tượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

Khi tiến hành so sánh về các chỉ số sống thêm với các nghiên cứu khác cũng sử dụng phác đồ TCX, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt khá rõ rệt. Nghiên cứu của tác giả Hosein công bố năm 2015 đánh giá tác dụng của phác đồ TCX kết hợp xạ trị trên 34 bệnh nhân ung thư thực quản và ung thư đoạn nối dạ dày – thực quản cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm tiến triển tại chỗ được hóa xạ đồng thời là 29,5 tháng (17 bệnh nhân); ở nhóm di căn được điều trị hóa chất đơn thuần là 15,8 tháng (17 bệnh nhân); và thời gian sống thêm trung bình trong nghiên cứu là 18,8 tháng [13]. Nghiên cứu của tác giả Ruoff và cộng sự công bố năm 2013 đánh giá tác dụng của phác đồ TCX trên 35 bệnh nhân UTDD – thực quản cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu là 21 tháng [14]. Như vậy, có thể thấy thời gian sống thêm toàn bộ được công bố trong nghiên cứu trên là cao hơn kết quả của chúng tôi (17,9 tháng). Lý giải cho sự khác biệt này, chúng tôi cho rằng ở các nghiên cứu của 2 tác giả trên, đối tượng bệnh nhân tiến triển tại chỗ và chưa có di căn xa chiếm tỷ lệ khá cao (lần lượt là 50% trong nghiên cứu của Hosein và 42,8% trong nghiên cứu của Ruoff); trong khi đó, đối tượng này trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ chiếm 1 tỷ lệ khiêm tốn là 25,3% (18/71 bệnh nhân) [13], [192]. Các đối tượng chưa có di căn xa thường có thể trạng tốt hơn, dung nạp và tuân thủ hơn với điều trị, cũng như ít khả năng xuất hiện các tác dụng không mong muốn buộc phải dừng điều trị hơn, do đó, trên lâm sàng có thể kết hợp các phương thức điều trị khác (VD hóa xạ đồng thời như phác đồ được áp dụng trên 17 bệnh nhân UT miệng nối dạ dày-thực quản tiến triển tại chỗ trong nghiên cứu của tác giả Hosein), từ đó hướng đến mục tiêu là điều trị triệt căn, thay vì hóa chất triệu chứng như trong nghiên cứu của chúng tôi [13]. Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu cũng cho rằng, cỡ mẫu của các nghiên cứu trên còn tương đối nhỏ, thêm vào đó, đối tượng nghiên cứu cũng có nhiều khác biệt so

với nghiên cứu của chúng tôi về nhiều điểm (mô hình bệnh tật, thể trạng, giai đoạn bệnh...), nên việc so sánh có thể chưa thỏa đáng và chưa hoàn toàn chính xác.

***b. Các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ***

*Tuổi:* Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan cả trên phân tích đơn biến lẫn mô hình hồi quy đa biến giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ với tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Fanotto báo cáo tại hội nghị ASCO 2016 khi nghiên cứu yếu tố tiên lượng sống thêm của 868 bệnh nhân UTDD tiến triển. Tác giả cũng nhận thấy tuổi không phải là một yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với cả PFS và OS [205]. Việc điều trị bệnh nhân cao tuổi vẫn luôn là một vấn đề thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng. Tuy nhiên hiện nay có khá nhiều nghiên cứu điều trị hoá chất trên đối tượng người cao tuổi cho kết quả khả quan, thậm chí còn nhận thấy PFS cũng không khác biệt so với đối tượng trẻ.

*Giới:* Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nữ giới là yếu tố tiên lượng tốt đối với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với HR: 2,48; 95%CI: 1,08 - 5,69; p = 0,03. Vấn đề vai trò của giới trong tiên lượng UTDD giai đoạn muộn còn nhiều ý kiến khác biệt. Theo Baba và cộng sự, nghiên cứu trên 123 bệnh nhân UTDD giai đoạn IV, tác giả đưa nhiều yếu tố như tuổi, giới, PS, đặc điểm khối u, mô bệnh học vào mô hình hồi quy Cox, nhận thấy giới không là một yếu tố tiên lượng quan trọng [206]. Trong khi đó Liang khi nghiên cứu các yếu tố tiên lượng của bệnh nhân UTDD trên 70 tuổi, lại nhận thấy giới là yếu tố tiên lượng sống thêm độc lập trong cả hồi quy đơn biến và đa biến, nữ giới có tỷ lệ sống thêm cao hơn so với nam giới [207]. Lý giải khả dĩ cho vấn đề này có lẽ là do hiệu quả bảo vệ của hormone estrogen giúp làm giảm nguy cơ tiến triển ung thư ở phụ nữ.

*Chỉ số toàn trạng:* Chỉ số toàn trạng PS là một trong những thông số quan trọng nhất để đánh giá đáp ứng với điều trị cũng như tỷ lệ sống còn của bệnh nhân. Chỉ số PS có sự liên quan mật thiết với nhiều yếu tố tiên lượng khác bao gồm tuổi, bệnh đồng mắc và tình trạng dinh dưỡng [208], [209]. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy, chỉ số PS = 2 có tác động tiêu cực rất lớn tới tỷ lệ sống còn, và do đó, phân loại PS thành 2 nhóm 0-1 và 2-3 thường được sử dụng để phân tầng bệnh nhân trong các nghiên cứu pha 3 tiến hành trên các đối tượng UTDD tiến triển [96], [210]. Đối với các đối tượng bệnh nhân UTDD di căn hoặc tái phát, thể trạng suy kiệt là một vấn đề thường gặp do buồn nôn, nôn, gầy sút cân thường là hậu quả của tình trạng di căn phức tạp. Tác giả Kang khi nghiên cứu điều trị FOLFIRI cho 158 đối tượng UTDD tái phát, di căn đã phân tích hồi quy Cox để đánh giá các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân. Kết quả cho thấy PS là một yếu tố tiên lượng độc lập, trong đó đối tượng PS = 0-1 có thời gian PFS và OS dài hơn có ý nghĩa thống kê so với các đối tượng có PS = 2 [211]. Trong nghiên cứu của tác giả Hwang và cộng sự tiến hành trên 125 bệnh nhân UTDD giai đoạn cuối được điều trị 1 trong 4 phác đồ hóa chất đơn độc. Kết quả nghiên cứu cho thấy, ECOG PS 3 là một trong những yếu tố dự báo rút ngắn thời gian sống thêm toàn bộ (HR, 38.10; 95% CI, 13.72–105.78; p = 0.001) [212]. Nghiên cứu của Fuchs và cộng sự công bố năm 2017 cũng cho thấy kết quả tương tự với chỉ số PS = 1 (nghiên cứu chỉ lựa chọn các bệnh nhân có PS = 0-1) là một trong 12 yếu tố độc lập dự báo rút ngắn thời gian sống thêm toàn bộ [119]. Những kết quả nghiên cứu này là tương đồng với ghi nhận của chúng tôi. Trên mô hình hồi quy đa biến Cox, chỉ số PS = 0 - 1 là một trong những yếu tố dự báo kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ với HR: 2,48; 95%CI: 1,14 – 4,16, và p = 0,019. Rõ ràng, bệnh nhân có thể trạng tốt sẽ dễ dung nạp, ít nguy cơ phải dừng điều trị hơn, do đó có đáp ứng tốt hơn với điều trị và dẫn tới việc kéo dài tỷ lệ sống còn sau điều trị.

*Tình trạng di căn xa:* Trong một nghiên cứu của Hàn Quốc tiến hành điều trị FOLFIRI đối với 52 bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn đã thất bại với phác đồ hoá chất FOLFOX-4, tác giả nhận thấy bệnh nhân có ít cơ quan bị di căn thì liên quan đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, đáp ứng điều trị và tình trạng di căn xa. Sự khác biệt này có thể được giải thích do đối tượng của chúng tôi khác với nghiên cứu trước đây. Đối tượng của chúng tôi là những bệnh nhân UTDD tái phát di căn, chủ yếu tổn thương tái phát tại chỗ không còn khả năng phẫu thuật, đồng thời số lượng vị trí di căn của nhóm bệnh nhân chúng tôi từ 2 vị trí trở lên khá ít (chỉ có 4 bệnh nhân di căn 2 vị trí, 2 bệnh nhân di căn 3 vị trí), do đó không thực sự đánh giá được trong những trường hợp bệnh nhân di căn nhiều hơn 2 vị trí thì tiên lượng có khác biệt so với chỉ di căn 1 vị trí đơn thuần hay không như nghiên cứu trên. Cần một nghiên cứu lớn hơn với đối tượng bệnh nhân di căn nhiều vị trí hơn để xác định rõ hơn ý nghĩa tiên lượng của yếu tố này.

*Thể mô bệnh học:* Có nhiều nghiên cứu về tiên lượng và đáp ứng điều trị của UTDD giai đoạn muộn ở các tít mô bệnh học ác tính như ung thư tế bào nhân, ung thư biểu mô tuyến có độ biệt hóa thấp hoặc không biệt hóa, nhìn chung thường tiên lượng thường xấu. Trong báo cáo của Piesen, khi phân tích thời gian sống thêm trung bình ở nhóm đối tượng UTDD không còn khả năng phẫu thuật, tác giả ghi nhận ung thư biểu mô tế bào nhân là một yếu tố tiên lượng xấu, có thời gian sống thêm trung bình thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các thể mô bệnh học khác (5 tháng so với 7 tháng) [213]. Trong các nghiên cứu tập trung về mức độ nhạy cảm với hoá chất của nhóm ung thư biểu mô tế bào nhân dạ dày, các nghiên cứu này cho thấy mức độ nhạy cảm hoá chất của ung thư biểu mô tế bào nhân dạ dày có những đặc điểm khác biệt so với những loại ung thư biểu mô tuyến khác [214]. Theo nghiên cứu của Rougier và cộng

sự phối hợp giữa 5-FU và cisplatin trong điều trị UTDD giai đoạn tiên triển, khi phân tích mức độ đáp ứng giữa các thể mô bệnh học, mức độ đáp ứng với hoá chất của ung thư biểu mô tế bào nhẵn là kém hơn hẳn so với các mô bệnh học khác [215]. Tuy nhiên, có những báo cáo nhận thấy hiệu quả của taxan đối với thể mô bệnh riêng biệt này. Trong một vài báo cáo về điều trị docetaxel với những trường hợp UTDD di căn, việc phối hợp với 5-FU và oxaliplatin (DOF) cho kết quả khả quan hơn với ung thư biểu mô tế bào nhẵn, mức độ đáp ứng hơn 65% và không kém hơn so với các thể mô bệnh học khác. Một nghiên cứu được tiến hành từ năm 2008 đến năm 2015 trên 3090 bệnh nhân UTDD tại Trung Quốc cũng cho thấy, tình trạng mô bệnh học ác tính (ung thư biểu mô tuyến có độ biệt hóa thấp hoặc không biệt hóa, cùng với ung thư biểu mô tế bào nhẵn) là các yếu tố có tác động bất lợi đến thời gian sống thêm toàn bộ [216]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, bệnh nhân ở các thể mô bệnh học có độ ác tính thấp như ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa là yếu tố có liên quan đến sự kéo dài thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ ( $p < 0,05$ ).

*Tình trạng di căn phúc mạc:* Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có di căn phúc mạc là một yếu tố dự báo kéo dài cả thời gian sống thêm bệnh không tiên triển và thời gian sống thêm toàn bộ. Kết quả này phù hợp với 1 phân tích hệ thống được tiến hành bởi tác giả Ian Chau và cộng sự dựa trên 3 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm được tiến hành từ năm 1992 đến năm 2001 trên 1080 bệnh nhân UTDD - thực quản, trong nghiên cứu này, có di căn phúc mạc là một trong bốn yếu tố tiên lượng xấu rút ngắn thời gian sống thêm toàn bộ với HR: 1,58; 95%CI: 1.25-198 [210]. Di căn phúc mạc, cùng với di căn gan, là một trong những vị trí di căn phổ biến nhất trong UTDD giai đoạn muộn. Nhiều nghiên cứu khác cũng đã chỉ ra tiên lượng dự báo xấu nếu những vị trí di căn này xuất hiện [217], với nguyên nhân chủ yếu là do đáp ứng rất kém với điều trị. Đây cũng là điểm tương đồng với nghiên cứu của chúng

tôi, khi mô hình phân tích hồi quy đa biến và phân tích đơn biến đều chỉ ra rằng có di căn phúc mạc là một yếu tố tiên lượng xấu đến đáp ứng điều trị. Kết quả của một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được tiến hành gần đây đã cho thấy rằng, phẫu thuật cắt u tích cực kết hợp hóa chất màng bụng nhiệt độ cao đã làm cải thiện tỷ lệ sống còn ở các bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn phúc mạc [218], và phương pháp điều trị đa mô thức này cũng đang dần được áp dụng trong UTDD [219]. Do đó, trong tương lai, các phương pháp điều trị tích cực trực tiếp hướng tới các tổn thương di căn tại phúc mạc có thể giúp làm cải thiện tỷ lệ sống còn ở một số đối tượng bệnh nhân UTDD nhất định.

*Đáp ứng với điều trị:* Trong nghiên cứu của chúng tôi, đáp ứng điều trị là một yếu tố tiên lượng tích cực đối với cả thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (HR: 6,19; 95%CI: 2,83 - 13,55;  $p < 0,0001$ ) và thời gian sống thêm toàn bộ (HR: 2,58; 95%CI: 2,86 - 7,37;  $p = 0.048$ ). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với một phân tích tổng hợp của tác giả Tsujino tiến hành trên 24 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha 2 và 4 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha 3 với tổng số 6171 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ [220]. Về mặt lý thuyết, đáp ứng điều trị dẫn tới kết quả thu nhỏ khối u, cải thiện tình trạng bệnh, và từ đó dẫn tới cải thiện tỷ lệ sống còn của bệnh nhân. Tuy nhiên, trên thực tế, tỷ lệ sống thêm còn phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố khác như thể trạng, khả năng dung nạp điều trị, các bệnh phối hợp...; và do đó, tỷ lệ đáp ứng bệnh rất ít khi là kết cục chính thay cho các chỉ số sống thêm. Các chỉ số sống thêm, tuy mang tính khách quan cao, rất có giá trị nhưng lại khiến cho các nghiên cứu lâm sàng, đặc biệt là các nghiên cứu lâm sàng pha III trở nên tốn kém về cả mặt thời gian lẫn chi phí. Tỷ lệ đáp ứng với điều trị có thể là một biến kết cục thay thế khác với khoảng đánh giá thấp hơn nhiều, từ đó cho phép nhiều thử nghiệm lâm sàng có thể được hoàn thiện với tốc độ nhanh hơn. Đúng trên quan điểm này, có lẽ nên có nhiều nghiên cứu được thiết kế chặt chẽ nhằm mục tiêu đánh giá về mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng điều trị với các chỉ số

sống thêm, qua đó khẳng định độ tin cậy và tính chính xác của yếu tố này trong đánh giá hiệu quả điều trị của một phác đồ điều trị ung thư.

## **4.2. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA PHÁC ĐỒ**

Tác dụng chính của hóa chất điều trị ung thư là tiêu diệt các tế bào ác tính trong cơ thể người bệnh. Tuy nhiên việc điều trị hoá chất cũng gây tổn thương tới các tế bào lành. Thường các tế bào lành ở các cơ quan có nhiều tế bào non hoặc mức độ sinh sản nhân đôi cao chịu ảnh hưởng sớm nhất trong đó hay gặp ở hệ tạo huyết và biểu mô đường tiêu hoá. Đồng thời, do thuốc chuyển hoá và đào thải chủ yếu qua gan, thận nên cũng gây ảnh hưởng tới chức năng của hai cơ quan này. Các tác dụng phụ đó đôi khi có thể ảnh hưởng đến cả tính mạng người bệnh. Trong điều trị ung thư, hầu hết các phác đồ điều trị hóa chất đều có tác dụng phụ. Do đó, thầy thuốc lâm sàng cần nắm được các tác dụng phụ này để phòng ngừa và kiểm soát sớm, từ đó sẽ giảm thiểu được sự mệt mỏi, suy sụp về thể chất, tinh thần và tính mạng của bệnh nhân, đồng thời duy trì được liệu trình điều trị cho bệnh nhân.

### **4.2.1. Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng**

- *Nôn*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nôn là một tác dụng không mong muốn phổ biến với tỷ lệ là 74,6%. Tuy nhiên, phần lớn các trường hợp chỉ gặp ở mức độ nhẹ, có 4,2% bệnh nhân nôn, buồn nôn ở mức độ nặng, gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống hàng ngày. Phần lớn tác dụng không mong muốn này xảy ra ngay ở những chu kỳ đầu khi bắt đầu tiến hành điều trị và có xu hướng giảm ở các chu kỳ sau.

So sánh với các phác đồ hóa chất đơn trị liệu của các tác giả khác, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện triệu chứng nôn trong nghiên cứu của chúng tôi là cao hơn. Hong (2004) sử dụng phác đồ đơn hóa chất Capecitabine trong điều trị bước 1 trên 44 bệnh nhân UTDD tiến triển/di căn cho thấy tỷ lệ

xuất hiện triệu chứng nôn là 23% [91]; tỷ lệ này ở nghiên cứu của Lee (2008) là 27% [198]. Khi tiến hành so sánh với các nghiên cứu sử dụng các phác đồ đơn hóa chất không có Capecitabine, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ này còn thấp hơn nữa. Koizumi (2008) sử dụng phác đồ đơn hóa chất S-1 trên 150 bệnh nhân UTDD tiến triển cho kết quả tỷ lệ xuất hiện triệu chứng nôn là 14%, trong đó tỷ lệ xuất hiện mức độ nặng là 2% [110]. Emi (2008) sử dụng phác đồ điều trị đơn hóa chất Paclitaxel trên 68 bệnh nhân UTDD tiến triển cho kết quả tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện triệu chứng nôn rất thấp chỉ với 7%, không ghi nhận trường hợp nào nôn mức độ nặng (mức 3 - 4) [221].

Nhìn chung, điều này có thể được lý giải do 3 hóa chất được sử dụng trong phác đồ của chúng tôi là Paclitaxel, Carboplatin và Capecitabine, đây đều là những nhóm hóa chất gây ra tình trạng buồn nôn và nôn, đặc biệt là ở nhóm Platin. Trong các khuyến cáo gần đây; bao gồm các khuyến cáo của Hiệp hội Lâm sàng Ung thư Hòa Kỳ, Hiệp hội Chăm sóc giảm nhẹ Ung thư châu Âu và Hiệp hội lâm sàng Ung thư Nhật Bản, việc sử dụng Carboplatin ở liều từ AUC 4mg/ml/phút trở lên đã được khẳng định là yếu tố nguy cơ mạnh nhất đối với việc xuất hiện tình trạng buồn nôn và nôn. Tất cả các khuyến cáo này đều đề xuất việc sử dụng phác đồ chống nôn 3 thuốc với dexamethasone (DEX), thuốc kháng receptor neurokinin- 1 và thuốc kháng receptor 5- hydroxytryptamine- 3 trong dự phòng nôn ở các phác đồ có sử dụng Platin [222].

So với các phác đồ 3 hóa chất khác, tỷ lệ của chúng tôi là thấp hơn hoặc tương đương, tuy nhiên tỷ lệ nôn nặng thì thấp hơn rõ rệt. Với các phác đồ hóa chất kết hợp 3 thuốc phổ biến trong điều trị bệnh nhân UTDD tiến triển/giai đoạn muộn như DCF, mDCF, DCX, EOX, ECF, EOF tỷ lệ xuất hiện nôn/buồn nôn dao động từ 70,4% đến 87,5%; trong đó tỷ lệ triệu chứng mức độ nặng dao động từ 7,7% đến 18% [5], [93], [116], [117], [125], [130], [193]. Lý giải cho vấn đề này, chúng tôi cho rằng khác biệt nằm ở việc các tác giả trên sử dụng Cisplatin thay cho Carboplatin, đồng thời, một số tác giả sử dụng 5-FU đường



truyền tĩnh mạch thay cho Capecitabine đường uống trong phác đồ của chúng tôi. Một nghiên cứu của tác giả Werner Vach và cộng sự công bố năm 2009 cho thấy, triệu chứng nôn, buồn nôn do Cisplatin gây ra nặng nề hơn so với Carboplastin cả về tỷ lệ, số lần, mức độ và thời gian kéo dài triệu chứng. Hầu hết các bệnh nhân được điều trị bằng Cisplatin đều cảm thấy buồn nôn, nôn nhiều trong vòng 24 giờ sau khi uống thuốc nếu không được sử dụng thuốc chống nôn, thậm chí, cảm giác này còn tồn tại vài ngày sau đó [223]. Năm 2004, tác giả Van Cutsem và cộng sự đã công bố một thử nghiệm lâm sàng pha III tiến hành so sánh giữa hai phác đồ Capecitabine đường uống và 5-FU đường truyền tĩnh mạch trong điều trị ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển, kết quả cho thấy Capecitabine an toàn hơn 5-FU đối với các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa như nôn, tiêu chảy, viêm dạ dày [224].

Mặt khác, liều Capecitabine ở các nghiên cứu trên phần lớn dao động >1000mg/m<sup>2</sup> x 2 lần/ngày x 21 ngày, trong khi nghiên cứu của chúng tôi chỉ sử dụng liều thấp hơn là 850mg/m<sup>2</sup> x2 lần/ngày x 14 ngày, do đó, gây ít tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa hơn, trong đó có triệu chứng nôn và buồn nôn. Ngoài ra, một lí do nữa khiến cho tỷ lệ nôn, buồn nôn trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn là do chúng tôi đã chủ động cho bệnh nhân sử dụng Ondansetron và Dexamethasone, Diphenylhydramine ngay trước mỗi chu kỳ hóa chất theo đúng khuyến cáo trong các hướng dẫn mới nhất nhằm làm hạn chế tình trạng nôn và buồn nôn xảy ra khi điều trị hóa chất, đặc biệt là nhóm hóa chất Platin [222]. Chúng tôi nhận thấy rằng nôn và buồn nôn là những tác dụng không mong muốn hay gặp, tuy không gây nguy hiểm đến tính mạng nhưng lại làm ảnh hưởng nghiêm trọng tới chất lượng cuộc sống, đặc biệt là tình trạng dinh dưỡng và thể trạng của bệnh nhân. Đây là những yếu tố quan trọng giúp bệnh nhân duy trì sự tin tưởng, tuân thủ điều trị và hoàn thành đầy đủ chu kỳ hóa chất.

- *Tiêu chảy*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân tiêu chảy sau các chu kì điều trị là 19,7%, trong đó, chỉ có 1,4% số trường hợp mắc tiêu chảy ở mức độ nặng. So sánh với kết quả nghiên cứu được tiến hành trên đối tượng bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn/tiến triển sử dụng các phác đồ hóa chất tiêu chuẩn như X, CX, DCX, mDCF..., chúng tôi nhận thấy tỷ lệ xuất hiện tiêu chảy và tiêu chảy mức độ 3-4 ở các nghiên cứu này là cao hơn hẳn so với chúng tôi, dao động lần lượt từ 2,3% đến 24% và từ 27% đến 77,5% [8], [91], [93], [117], [125], [130], [193], [197], [198].

Tiêu chảy là một tác dụng không mong muốn tương đối phổ biến khi sử dụng Capecitabine. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng Capecitabine với liều 850 mg/m<sup>2</sup>/lần x 2 lần/ngày, trong vòng 14 ngày từ ngày bắt đầu chu kì điều trị, trong khi đó, các tác giả khác sử dụng Capecitabine với liều cao hơn và dài ngày hơn (dao động từ 850-1250mg/m<sup>2</sup>/lần x 2 lần/ngày, đa số trong 21 ngày). Đây có thể là một nguyên nhân khả dĩ lý giải tại sao tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện tình trạng tiêu chảy trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác và đa số các bệnh nhân mắc phải đều ở mức độ nhẹ.

- *Hội chứng bàn tay – chân*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân mắc hội chứng bàn tay - chân sau các chu kì điều trị là 33,8%, trong đó, chỉ có 5,6% số trường hợp mắc hội chứng bàn tay – chân ở mức độ nặng.

Tương tự như tiêu chảy, hội chứng bàn tay – chân là một tình trạng rất thường gặp và gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống ở những bệnh nhân được điều trị bởi Capecitabine, với triệu chứng thường gặp là rối loạn cảm giác, ngứa ran ở lòng bàn tay, chân, phát ban đỏ, phỏng rộp, có thể gây đau. Mặc dù các triệu chứng của bệnh không đe dọa đến tính mạng của bệnh nhân, nhưng nó có thể gây khó chịu và suy giảm chức năng bàn tay, chân, đặc biệt là ở người cao tuổi và có thể khiến cho chất lượng cuộc sống của bệnh nhân bị ảnh hưởng nghiêm trọng. Capecitabine là dẫn xuất fluoropyrimidine carbamate

được điều chế để dùng đường uống, có phổ hoạt động chống ung thư rộng. Có nhiều giả thiết về cơ chế bệnh sinh của việc sử dụng Capecitabine gây ra hội chứng bàn tay – chân như phản ứng viêm dạng cyclooxygenase (COX), sự tích lũy các chất chuyển hóa của Capecitabine cũng như các enzyme và các chất vận chuyển có liên quan đến quá trình hấp thụ và chuyển hóa Capecitabine, tuy nhiên các cơ chế này vẫn chưa được minh chứng rõ ràng [225].

Trong nghiên cứu của các tác giả nói trên, Capecitabine được sử dụng với liều cao hơn và dài ngày (dao động từ 850-1250mg/m<sup>2</sup>/lần x 2 lần/ngày, đa số trong 21 ngày). Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chỉ sử dụng Capecitabine với liều thấp và ngắn ngày hơn với liều 850 mg/m<sup>2</sup>/lần x 2 lần/ngày, trong vòng 14 ngày từ ngày bắt đầu chu kỳ điều trị. Tương tự như tình trạng tiêu chảy, đây có thể là nguyên nhân khả dĩ lý giải tại sao tỷ lệ bệnh nhân mắc hội chứng bàn tay - chân trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác và đa số các bệnh nhân mắc phải đều ở mức độ nhẹ.

- *Bệnh lý thần kinh ngoại vi*

Bệnh lý thần kinh ngoại vi do hóa trị là một tác dụng phụ thường gặp và có thể gây ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [226]. Bệnh lý thần kinh ngoại vi có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị do có thể phải giảm liều điều trị hoặc dừng điều trị. Tỷ lệ mắc bệnh lý thần kinh ngoại vi tùy theo loại hóa chất, liều, thời gian điều trị. Nhóm hóa chất gây bệnh cao nhất là nhóm Platin, nhóm Taxanes. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện các biểu hiện nhiễm độc thần kinh ngoại vi là 47,9%, tuy nhiên chủ yếu ở mức độ nhẹ, tỷ lệ bệnh nhân mắc ở mức độ nặng chỉ chiếm 7,0%.

Bệnh lý thần kinh do Paclitaxel gây ra liên quan đến các sợi thần kinh cảm giác. Biểu hiện chủ yếu là dị cảm bàn tay, chân nóng rát và mất phản xạ. Yếu tố nguy cơ chủ yếu là liều tích lũy theo thời gian, ngưỡng độc thần kinh xấp xỉ 1000mg/m<sup>2</sup> [227]. Mặt khác sự kết hợp giữa Paclitaxel và platinum làm tăng tỷ lệ bệnh lý thần kinh trong nghiên cứu của chúng tôi [226].

Khi so sánh với các nghiên cứu trên thế giới sử dụng các phác đồ hóa chất không có platin, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn trên thần kinh ngoại vi của các tác giả này là thấp hơn rõ rệt [110]. Ohtsu (2003) nghiên cứu các phác đồ 5-FU, FP, UFTM trên bệnh nhân UTDD là các phác đồ không kết hợp với nhóm platin, kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh về thần kinh ngoại vi chỉ từ 4 – 10% [199]. Năm 2017, Vasiliki Brozou và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu đánh giá hệ thống và phân tích gộp về bệnh lý thần kinh ngoại vi do tác dụng không mong muốn khi điều trị bằng phác đồ sử dụng Platin. Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ xuất hiện bệnh lý thần kinh ngoại vi được báo cáo do Oxaliplatin ước tính ở khoảng 85-95%, tỷ lệ này ở Cisplatin là 49 – 100%, trong khi đó, Carboplatin được thống kê là ít gây tác dụng không mong muốn lên hệ thống thần kinh ngoại vi hơn với tỷ lệ xuất hiện triệu chứng dao động từ 13 – 42% [228]. Các báo cáo gần đây cho thấy, trong các thuốc thuộc nhóm platin, Carboplatin có ít nguy cơ gây độc lên thần kinh ngoại vi nhất với tỷ lệ chỉ từ 4-6% bệnh nhân mắc phải [229]. Đây có thể là nguyên nhân lý giải tại sao các nghiên cứu sử dụng phác đồ có chứa Oxaliplatin/Cisplatin có tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng thần kinh ngoại vi cao hơn chúng tôi.

Tuy nhiên trong phần lớn các nghiên cứu, thường chủ yếu ghi nhận độc tính cấp trong khi độc tính tích lũy, kéo dài sau khi kết thúc điều trị và phải mất một thời gian bệnh nhân mới hồi phục. Nhiều bệnh nhân chịu tác dụng phụ do độc tính tích lũy không có biểu hiện hồi phục gây ảnh hưởng tới lao động, sinh hoạt hàng ngày.

#### **4.2.2. Các tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết**

- *Thiếu máu:*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, thiếu máu là một biểu hiện rất thường gặp. Tính chung qua 6 chu kỳ hóa trị, có đến 80,2% các trường hợp có biểu hiện thiếu máu; tuy nhiên mức độ 1 chiếm tỷ lệ lớn (57,7%); chỉ gặp

một tỷ lệ nhỏ thiếu máu ở mức độ 3 (4,2%); không có trường hợp nào thiếu máu mức độ 4. Khi tiến hành so sánh với kết quả của các tác giả khác, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ thiếu máu trong nghiên cứu này cao hơn rõ rệt so với các nghiên cứu sử dụng phác đồ đơn trị liệu như Capecitabine, S-1 (dao động từ 0% đến 31,8%) [91], [110], [198] nhưng lại thấp hơn các phác đồ đa hóa chất như DCF, CF, EXC, DXC... (dao động từ 47,3 đến 96%) [5], [8], [117], [125], [130], [199].

Biểu hiện thiếu máu thường gặp với bệnh nhân UTDD tái phát, di căn. Bên cạnh tác dụng không mong muốn do hóa chất, chúng tôi cho rằng tình trạng này còn do nhiều yếu tố như tình trạng xuất huyết tiêu hóa trước khi nhập viện do khối u hoặc viêm loét miệng nổi, do tình trạng thiếu dưỡng, thiếu vitamin B12 do thiếu yếu tố nội. Đây là những yếu tố gây nhiều đến biến kết cục thiếu máu do tác dụng không mong muốn của phác đồ và do đó, sự so sánh về kết quả giữa các nghiên cứu khác nhau sẽ không thực sự chính xác. Để làm rõ về ưu điểm về tác dụng không mong muốn trên dòng hồng cầu của phác đồ TCX khi so với những phác đồ khác, chúng tôi cho rằng nên có những nghiên cứu so sánh đối đầu giữa hai nhóm bệnh nhân tương đồng về đặc điểm lâm sàng, hoặc cần có những phân tích dưới nhóm sâu hơn nhằm ghép cặp tương đồng giữa các nhóm bệnh nhân trong các nghiên cứu khác nhau. Trong những trường hợp bệnh nhân thiếu máu nặng, chúng tôi đã kịp thời xử trí bằng cách kích thích tăng hồng cầu, truyền khối hồng hoặc truyền máu toàn phần, từ đó giúp bệnh nhân hồi phục nhanh chóng, đủ khả năng tiếp tục liệu trình hóa trị. Mặt khác, chúng tôi cũng quan sát thấy những trường hợp thiếu máu do chảy máu từ khối u, do đáp ứng tốt với điều trị hóa chất nên chỉ sau 1-2 chu kỳ, tình trạng chảy máu dừng lại và bệnh nhân phục hồi nhanh chóng mà không cần thêm bất cứ xử trí gì khác

- *Bạch cầu:*

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tính chung qua 6 chu kỳ độc tính giảm bạch cầu chiếm 35,1% trong đó chủ yếu là hạ BC ở mức độ nhẹ (độ 1, 2) với tỷ lệ lần lượt là 23,9% và 7,0%. Độc tính độ 3 chỉ rất ít với 4,2% và không có trường hợp nào hạ BC độ 4. Dòng BC hạt bị ảnh hưởng nhiều qua 6 chu kỳ hóa trị với tỷ lệ gặp là 50,7%; tuy nhiên chỉ có một tỷ lệ nhỏ hạ bạch cầu hạt mức độ 3 và 4 (11,3%) nhưng sau khi dùng thuốc kích thích tập trung dòng hạt thì ổn định, không cần dùng kháng sinh và điều trị nâng đỡ.

Khi tiến hành so sánh với các nghiên cứu khác sử dụng phác đồ đơn trị liệu khác sử dụng Capecitabine hoặc S-1, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3-4 và hạ bạch cầu hạt toàn bộ là thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, với khoảng dao động lần lượt là từ 0 đến 7,1% và 0 đến 30,9% [110], [198], [200]. Điều này tương đối dễ hiểu, bởi độ an toàn của Capecitabine và S-1 lên hệ tạo huyết, đặc biệt là lên dòng bạch cầu đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu so sánh hai loại thuốc này với các phác đồ đơn trị liệu khác trong điều trị nhiều loại ung thư khác nhau [10], [73], [230], [231]. Tuy nhiên, khi so sánh với phác đồ đơn trị liệu có Taxane (Paclitaxel/Docetaxel), chúng tôi nhận thấy tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3-4 trong của chúng tôi là gần như tương đương với các phác đồ này (13,8% so với 13,4 – 20,6%) có lẽ là do tác dụng không mong muốn rất thấp của Capecitabine và Carboplatin trên hệ tạo huyết, đặc biệt là trên dòng bạch cầu và bạch cầu hạt, do đó, chúng không gây thêm quá nhiều ảnh hưởng kết hợp với Taxane [201], [202].

Khi đối chiếu kết quả nghiên cứu với các tác giả khác sử dụng các phác đồ tiêu chuẩn khác như DCF, ECF, ECX..., chúng tôi ghi nhận tỷ lệ hạ bạch cầu hạt ở các nghiên cứu này là cao hơn kết quả của chúng tôi rất nhiều, dao động từ trên 60% tới trên 80% [8], [93], [117], [199]; cá biệt có những nghiên cứu có tỷ lệ hạ bạch cầu hạt lên tới 95% (nghiên cứu của Van Cutsem và cộng sự tiến hành trên phác đồ DCF năm 2006); trong đó, tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3-

4 cũng ở ngưỡng cao báo động từ 40-80%. Sự kết hợp của nhiều nhóm thuốc có tác dụng không mong muốn mạnh trên hệ tạo máu như Taxane, Platin và Fluorouracil có lẽ là nguyên nhân chính dẫn tới việc gia tăng tỷ lệ hạ bạch cầu và bạch cầu hạt cao như vậy.

Để đảm bảo tính khách quan, chúng tôi đã tiến hành so sánh tỷ lệ hạ bạch cầu trong nghiên cứu này với các nghiên cứu khác cũng sử dụng phác đồ TCX hoặc DCX-phác đồ gần tương tự nhất. Kết quả nghiên cứu của tác giả Ruoff và cộng sự công bố năm 2013 đánh giá hiệu quả và tác dụng không mong muốn của phác đồ TCX trên 35 bệnh nhân UTDD thực quản tiến triển cho thấy sự tương đồng với kết quả của chúng tôi, khi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân hạ bạch cầu hạt độ 3-4 là 11,1 % [192]. Các kết quả nghiên cứu về phác đồ DCX đều cho thấy tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3-4 và toàn bộ là cao hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi với khoảng dao động lần lượt là từ 27,7 đến 75% và từ 48 đến 87,5% [125], [130], [193].

Như vậy, có thể thấy TCX là một phác đồ tương đối an toàn xét trên phương diện tác dụng không mong muốn gây hạ bạch cầu và bạch cầu hạt, nhất là khi so sánh với các phác đồ tiêu chuẩn đa hóa trị khác trong điều trị UTDD giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần mức độ hạ bạch cầu hạt chỉ ở mức độ nhẹ và vừa, rất ít ghi nhận tỷ lệ cao mức độ hạ bạch cầu 3-4. Tuy nhiên, đây vẫn là là yếu tố nguy cơ xảy ra các biến chứng trong khi hóa trị như viêm nhiễm đường hô hấp, nhiễm trùng đường tiết niệu, tiêu hóa...và cần được lưu ý theo dõi sát để có xử trí kịp thời, giúp bệnh nhân không bị gián đoạn điều trị. Trong nghiên cứu này, chúng tôi luôn tiến hành xét nghiệm công thức máu trước và sau mỗi chu kỳ hoặc ngay khi bệnh nhân có biểu hiện nghi ngờ (sốt, nhiễm trùng...). Quá trình điều trị không xảy ra các trường hợp độc tính nặng nề, kéo dài gây ảnh hưởng tới liệu trình. Các bệnh nhân sau khi dùng thuốc kích thích tập trung dòng hạt (G-CSF) thì nhanh chóng được điều trị theo đúng liệu trình. Chỉ có duy nhất một trường hợp phải dùng kháng sinh và thuốc

nâng bạch cầu trong 3 ngày thì ổn định. Các bệnh nhân khác không phải dùng điều trị để dùng kháng sinh và thuốc nâng bạch cầu kéo dài.

- *Tiểu cầu:*

Hạ tiểu cầu có thể gây ra rất nhiều biến chứng nguy hiểm như: Xuất huyết dưới da, niêm mạc, nội tạng và đặc biệt xuất huyết não, có thể dẫn đến tử vong cho người bệnh.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ hạ tiểu cầu chỉ là 11,3%; trong đó không có bệnh nhân nào xuất hiện tình trạng hạ tiểu cầu độ 3-4. Kết quả này hoàn toàn tương đồng với kết quả nghiên cứu trong nước sử dụng các phác đồ khác nhau. Lê Thành Trung (2011) ghi nhận tình trạng hạ tiểu cầu rất ít gặp, với tỷ lệ chỉ 6,5% tính chung cả 6 chu kỳ, trong đó độ 3-4 là 0,96% [232]. Tô Như Hạnh (2012) gặp hạ tiểu cầu ở 14,7% (n=10) các trường hợp, trong đó chủ yếu là độ 1-2, chiếm tỷ lệ 11,8%, có 2 BN hạ tiểu cầu mức độ nặng phải ngừng điều trị [16]. Đặng Hoàng An (2015) gặp tỷ lệ nhỏ hạ tiểu cầu độ 1 (16,67%); không gặp trường hợp nào hạ tiểu cầu độ 3-4 [150]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng có sự tương đồng với các kết quả nghiên cứu quốc tế đã được công bố, với tỷ lệ hạ tiểu cầu nói chung dao động trong khoảng từ 0%-25%; trong đó tỷ lệ hạ tiểu cầu độ 3-4 cũng chỉ dao động trong khoảng từ 0 đến 13% [5], [93], [110], [116], [193], [201], [202], [221].

Hạ tiểu cầu nặng là một tình trạng nguy hiểm có thể gây đe dọa tính mạng do biến chứng gây xuất huyết nội tạng, đặc biệt là xuất huyết não. Tình trạng hạ tiểu cầu dẫn tới việc các bác sĩ lâm sàng buộc phải điều chỉnh lại liều và chu kỳ điều trị, hoặc dừng điều trị, hoặc thậm chí phải truyền tiểu cầu. Điều này làm gia tăng đáng kể chi phí điều trị, ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị và chất lượng cuộc sống, do đó rút ngắn thời gian sống thêm của bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, chúng tôi luôn theo dõi sát tình trạng hạ tiểu cầu của bệnh nhân thông qua việc xét nghiệm máu trước và sau mỗi chu kỳ điều trị, để từ đó phát hiện kịp thời và có những bước xử trí, tiên lượng phù hợp nêu xảy ra tình trạng này.



### 4.2.3. Các tác dụng không mong muốn trên chức năng gan và thận

Tác dụng không mong muốn đối với chức năng gan, thận chủ yếu biểu hiện trên các xét nghiệm men gan (SGOT, SGPT) và xét nghiệm đánh giá mức lọc cầu thận (Ure, Creatinin). Nghiên cứu của chúng tôi thấy độc tính trên gan với tỷ lệ thấp: biểu hiện tăng SGOT là 33,8% và tăng SGPT là 47,9%; trong đó chỉ có dưới 3% tăng men gan ở mức độ 3; không có bệnh nhân nào ở mức độ 4. Đối với chức năng thận, kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng chỉ có 9,9 - 11,3% bệnh nhân có tác dụng không mong muốn ở mức độ 1 và 5,6% ở mức độ 2.

Chúng tôi nhận thấy sự tương đồng về tác dụng không mong muốn trên chức năng gan thận khi so sánh với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước. Nghiên cứu của Lê Thành Trung (2011) cho thấy tỷ lệ tăng men gan GOT là 20,7% và GPT là 13,9% tính chung 6 chu kỳ, hầu hết chỉ ở độ 1 (lần lượt là 20,7% và 12,0%) [232]. Nghiên cứu của Tô Như Hạnh (2012) cũng cho thấy độc tính trên gan thường gặp hơn, đặc biệt là tăng men gan với tỷ lệ 29,3%-35,5%, nhưng cũng chỉ gặp 1 trường hợp xuất hiện tăng men gan độ 3 [16]. Độc tính trên thận ít gặp và chỉ ở mức độ nhẹ, không có trường hợp nào xuất hiện độc tính nặng. Các nghiên cứu ngoài nước không đề cập đến mức độ gây ảnh hưởng trên chức năng thận của phác đồ.

Các nghiên cứu khác trên thế giới rất ít công bố về tác dụng không mong muốn của phác đồ nghiên cứu trên chức năng gan thận. Nghiên cứu của tác giả Maeda và cộng sự công bố năm 2017 cho thấy, có tới có tới 75% bệnh nhân tăng GOT; 85% bệnh nhân tăng GPT và 37,5% tăng creatinine; tuy nhiên tất cả đều ở độ 1 [130]. Nghiên cứu của Bilici năm 2014 cho thấy, tác dụng không mong muốn trên chức năng thận chỉ khiêm tốn ở tỷ lệ 15% và tất cả đều ở độ 1 [125]. Nghiên cứu của Bong và cộng sự công bố năm 2007 cho thấy, chỉ có 3% bệnh nhân trong nghiên cứu có tác dụng không mong muốn trên chức năng gan và thận [200].

Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện tác dụng không mong muốn trên chức năng gan và thận có thể dao động tùy từng nghiên cứu, tuy nhiên, các mức độ nặng

mang tính chất nguy hiểm gây ảnh hưởng tính mạng, hoặc khiến bệnh nhân phải dừng chu kỳ hóa chất, hoặc buộc phải giảm liều điều trị là rất hiếm khi xảy ra.

Nhiều nghiên cứu gần đây đã chứng minh tính an toàn của các thuốc trong phác đồ TCX trên chức năng gan. Một nghiên cứu tiến hành trên 14 bệnh nhân nhằm khảo sát dược động học và tính an toàn của Capecitabine trên bệnh nhân có suy gan, kết quả nghiên cứu cho thấy, thuốc cho thấy tính an toàn trên các bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ và vừa [233]. Kết quả này cũng tương đồng với một nghiên cứu khác tiến hành khảo sát độ an toàn của gemcitabine/capecitabine trên bệnh nhân ung thư mật-tụy tiến triển, khi chỉ ra rằng các bệnh nhân đều dung nạp tốt với phác đồ điều trị, và tình trạng suy gan không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với độc tính của thuốc [234]. Trong một nghiên cứu về Paclitaxel trên 81 bệnh nhân có ung thư và bất thường chức năng gan, kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng, độc tính trên gan rất hiếm khi xuất hiện và thường chỉ ở mức độ nhẹ với nhóm bệnh nhân bất thường chức năng gan mức độ vừa và nhẹ [235]. Một tổng quan hệ thống gần đây đã chỉ ra rằng, tăng men gan mức độ vừa và nhẹ có thể xuất hiện ở tỷ lệ lên tới 1/3 số bệnh nhân dùng Carboplatin, tuy nhiên, rất hiếm khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng của tổn thương gan cấp [236].

Tương tự như vậy, nhiều nghiên cứu gần đây cũng đã chỉ ra tính an toàn của các thuốc trong phác đồ TCX trên chức năng thận. Một nghiên cứu gần đây tiến hành trên 68 bệnh nhân u tế bào mầm có tình trạng suy thận (mức lọc cầu thận < 60 mL/phút/1.73 m<sup>2</sup>) được điều trị bởi phác đồ kết hợp paclitaxel, ifosfamide và nedaplatin, kết quả nghiên cứu cho thấy, không quan sát thấy sự suy giảm mức lọc cầu thận ở bất cứ bệnh nhân nào trong nghiên cứu [237]. Kết quả từ nghiên cứu của Carlo và cộng sự trên 23 bệnh nhân ung thư buồng trứng sử dụng Carboplatin cho thấy, thuốc chỉ gây độc tính thận khi sử dụng liều cao và trên các bệnh nhân đã có suy thận từ trước [238]. Trong khi đó, một nghiên cứu thậm chí còn chỉ ra rằng, Capecitabine cho thấy sự an toàn khi sử dụng trên các bệnh nhân ung thư suy thận nặng có chỉ định lọc máu [239].

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 71 bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn điều trị bằng phác đồ TCX tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 1 năm 2016 đến tháng 12 năm 2019, chúng tôi rút ra một số kết quả như sau:

### 1. Kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan

- Các triệu chứng cơ năng: đau thượng vị, đầy bụng, chán ăn, sụt cân đều có sự cải thiện giữa trước và sau điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 53,5% trong đó: 2,8% đáp ứng hoàn toàn; 50,7% đáp ứng một phần.

- Yếu tố liên quan với đáp ứng điều trị: Không có di căn phúc mạc, số lượng di căn hạch (N) thấp và độ ác tính mô bệnh học thấp với OR lần lượt là 13,7; 3,31 và 201,86 với  $p < 0,05$ .

- Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị ước tính là 6,6 tháng (CI95% là 5,7 – 7,5 tháng). Ước lượng sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 6 tháng, 1 năm, 2 năm lần lượt là 55,1%; 28,5%; 17,5%.

- Yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm không tiến triển: Giới nữ, không có di căn phúc mạc và có đáp ứng với điều trị với HR lần lượt là 2,48; 2,78 và 6,19 ( $p < 0,05$ ).

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị ước tính là 17,9 tháng (CI 95% là 14,9 – 20,8 tháng). Ước lượng sống thêm toàn bộ tại thời điểm 6 tháng, 1 năm, 2 năm là 94,3%, 67,8%; 31,8%.

- Yếu tố liên quan với gian sống thêm toàn bộ: thể trạng tốt, không có di căn phúc mạc, độ ác tính thấp và có đáp ứng với điều trị với HR lần lượt là 2,18; 5,19; 3,35 và 2,58 ( $p < 0,05$ ).

## **2. Tác dụng không mong muốn và tính an toàn**

- Tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa bao gồm: nôn là 74,6% (độ 3-4 là 4,2%); tiêu chảy là 19,7% (độ 3-4 là 1,4%).
- Tác dụng không mong muốn hội chứng bàn tay chân là 33,8% (độ 3-4 là 5,6%).
- Tác dụng không mong muốn thần kinh ngoại vi là 47,9% (độ 3-4 là 7,0%).
- Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết gồm: mức độ nhẹ chiếm đa số, tỷ lệ, độ 3 – 4 cao nhất ở hạ bạch cầu hạt là 11,3%.
- Tác dụng không mong muốn trên gan: tăng men gan SGOT là 47,9% (độ 3 là 2,8%), tăng SGPT là 33,8% (độ 3 là 1,4%). Không gặp tăng men gan độ 4.
- Tác dụng không mong muốn trên thận là 16,9%, không gặp độ 3-4.

## **KIẾN NGHỊ**

Dựa trên các kết quả nghiên cứu, chúng tôi đưa ra một số kiến nghị sau:

1. Phác đồ TCX cho thấy có hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn. Phác đồ có thể áp dụng điều trị tại các bệnh viện và các cơ sở y tế có chuyên khoa ung bướu.

2. Cần có những nghiên cứu về việc kết hợp hóa chất với các biện pháp hỗ trợ trong quá trình điều trị để giảm thiểu tối đa tác dụng không mong muốn của phác đồ.

## **DANH MỤC CÁC BÀI BÁO CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. **Nguyễn Trọng Hiếu, Trần Thắng** (2019). Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ TCX trong UTDD giai đoạn muộn tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội và một số yếu tố liên quan. *Tạp chí Y học thực hành*. 1(1088): 38 – 43.
2. **Nguyễn Trọng Hiếu, Trần Thắng** (2021). Đánh giá tính an toàn và một số tác dụng không mong muốn của điều trị UTDD giai đoạn muộn bằng phác đồ TCX tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. *Tạp chí Y học lâm sàng*. (121): 108 – 115.
3. **Nguyễn Trọng Hiếu, Trần Thắng** (2021). Đánh giá kết quả điều trị UTDD giai đoạn muộn bằng phác đồ TCX tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 2016 đến 2019. *Tạp chí Y học lâm sàng*. (120): 115 – 125.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pham T., Bui L., Kim G. et al. (2019). Cancers in Vietnam-Burden and Control Efforts: A Narrative Scoping Review. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*, **26(1)**, 1073274819863802.
2. Cancer Control in Vietnam: Where are we? - Cancer Control.
3. Jung J.J., Cho J.H., Shin S. et al. (2014). Surgical treatment of anastomotic recurrence after gastrectomy for gastric cancer. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, **47(3)**, 269–274.
4. Wagner A.D., Syn N.L., Moehler M. et al. (2017). Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, **2017(8)**.
5. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. (2006). Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **24(31)**, 4991–4997.
6. Chen X.-L., Chen X.-Z., Yang C. et al. (2013). Docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, **8(4)**, e60320.
7. Park S.H., Lee W.K., Chung M. et al. (2006). Paclitaxel versus docetaxel for advanced gastric cancer: a randomized phase II trial in combination with infusional 5-fluorouracil. *Anticancer Drugs*, **17(2)**, 225–229.
8. Chon H.J., Rha S.Y., Im C.K. et al. (2009). Docetaxel versus paclitaxel combined with 5-FU and leucovorin in advanced gastric cancer: combined analysis of two phase II trials. *Cancer Res Treat*, **41(4)**, 196–204.
9. Kato K., Tahara M., Hironaka S. et al. (2011). A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, **67(6)**, 1265–1272.
10. Cassidy J., Saltz L., Twelves C. et al. (2011). Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of

individual data from 6171 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, **22(12)**, 2604–2609.

11. Chen J., Xiong J., Wang J. et al. (2018). Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin in Chinese patients with advanced and metastatic gastric cancer: Re-analysis of efficacy and safety data from the ML17032 phase III clinical trial. *Asia Pac J Clin Oncol*, **14(5)**, e310–e316.
12. Kang Y.-K., Kang W.-K., Shin D.-B. et al. (2009). Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*, **20(4)**, 666–673.
13. Hosein P.J., Ray N., Anthony L.B. et al. (2015). Paclitaxel, carboplatin, and capecitabine (TCX) with and without radiation in locally advanced and metastatic distal esophageal and esophagogastric junction cancer: A single-center retrospective review. *J Clin Oncol*, **33(3\_suppl)**, 197–197.
14. Ruoff C.A., Hong B., Kaplan B.H. et al. (2013). Single-center experience with paclitaxel (T), carboplatin (C), and capecitabine (X) in the treatment of advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*, **31(4\_suppl)**, 116–116.
15. De Sol A., Trastulli S., Grassi V. et al. (2014). Requirement for a standardised definition of advanced gastric cancer. *Oncol Lett*, **7(1)**, 164–170.
16. Tô Như Hạnh (2012), *Đánh giá kết quả hóa trị liệu phác đồ EOX cho UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn*, Luận văn bác sĩ nội trú, Đại học Y Hà Nội.
17. Nguyễn Khánh Toàn (2013), *Đánh giá kết quả hoá trị triệu chứng phác đồ XELOX cho UTDD giai đoạn muộn*, Luận văn thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội.
18. Vũ Văn Thê (2015), *Đánh giá kết quả hoá trị phác đồ Docetaxel-Cisplatin bệnh UTDD giai đoạn muộn tại Bệnh viện K*, Luận văn thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội.
19. Nguyễn Văn Hùng, Vũ Hồng Thăng, và Đỗ Hải Đăng (2017). Đánh giá kết quả điều trị UTDD giai đoạn muộn bằng phác đồ FOLFIRI. *Tạp Chí Học Việt Nam*, **12**, 459–456.



20. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, **71(3)**, 209–249.
21. Shimizu S., Tada M., và Kawai K. (1995). Early Gastric Cancer: Its Surveillance and Natural Course. *Endoscopy*, **27(1)**, 27–31.
22. Noguchi Y., Yoshikawa T., Tsuburaya A. et al. (2000). Is gastric carcinoma different between Japan and the United States?. *Cancer*, **89(11)**, 2237–2246.
23. Gastric cancer in Korea - ProQuest.
24. Early gastric cancer in Europe | Gut.
25. Phan Văn Cường (2018), *Nghiên cứu tỷ suất mới mắc UTDD trong cộng đồng dân cư Hà Nội giai đoạn 2009 - 2013*, Luận án tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
26. Lu Y., Chen J., Ding Y. et al. (2010). Genetic variation of PSCA gene is associated with the risk of both diffuse- and intestinal-type gastric cancer in a Chinese population. *Int J Cancer*, **127(9)**, 2183–2189.
27. Lochhead P., Frank B., Hold G.L. et al. (2011). Genetic Variation in the Prostate Stem Cell Antigen Gene and Upper Gastrointestinal Cancer in White Individuals. *Gastroenterology*, **140(2)**, 435–441.
28. Ferlay J., Shin H.-R., Bray F. et al. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, **127(12)**, 2893–2917.
29. Pisani P., Bray F., và Parkin D.M. (2002). Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*, **97(1)**, 72–81.
30. Crew K.D. và Neugut A.I. (2006). Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol WJG*, **12(3)**, 354–362.
31. Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis | SpringerLink.
32. Parsonnet J., Vandersteen D., Goates J. et al. (1991). Helicobacter pylori Infection in Intestinal- and Diffuse-Type Gastric Adenocarcinomas. *JNCI J Natl Cancer Inst*, **83(9)**, 640–643.

33. Doll R., Peto R., Boreham J. et al. (2005). Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer*, **92**(3), 426–429.
34. Nishino Y., Inoue M., Tsuji I. et al. (2006). Tobacco Smoking and Gastric Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol*, **36**(12), 800–807.
35. (2010). Alcohol consumption and ethyl carbamate. *Iarc Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, **96**, 3–1383.
36. Duell E.J., Travier N., Lujan-Barroso L. et al. (2011). Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr*, **94**(5), 1266–1275.
37. D'Elia L., Rossi G., Ippolito R. et al. (2012). Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr*, **31**(4), 489–498.
38. Oliveira C., Pinheiro H., Figueiredo J. et al. (2015). Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*, **16**(2), e60–e70.
39. Worthley D.L., Phillips K.D., Wayte N. et al. (2012). Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut*, **61**(5), 774–779.
40. Yanaru-Fujisawa R., Nakamura S., Moriyama T. et al. (2012). Familial fundic gland polyposis with gastric cancer. *Gut*, **61**(7), 1103–1104.
41. Corso G., Roncalli F., Marrelli D. et al. (2013). History, Pathogenesis, and Management of Familial Gastric Cancer: Original Study of John XXIII's Family. *BioMed Res Int*, **2013**.
42. Ang T.L. và Fock K.M. (2014). Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J*, **55**(12), 621–628.
43. Henderson T.O., Oeffinger K.C., Whitton J. et al. (2012). SECONDARY GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES IN CHILDHOOD CANCER SURVIVORS: A COHORT STUDY. *Ann Intern Med*, **156**(11), 757–260.

44. Lee J.-H., Kim S.-H., Han S.-H. et al. (2009). Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein–Barr virus-associated gastric carcinoma: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, **24(3)**, 354–365.
45. Zhao J., Jin H., Cheung K.F. et al. (2012). Zinc finger E-box binding factor 1 plays a central role in regulating Epstein-Barr virus (EBV) latent-lytic switch and acts as a therapeutic target in EBV-associated gastric cancer. *Cancer*, **118(4)**, 924–936.
46. Govindan R. và DeVita V.T. (2009), *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology Review*, Lippincott Williams & Wilkins.
47. Washington K. (2010). 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. *Ann Surg Oncol*, **17(12)**, 3077–3079.
48. Riihimäki M., Hemminki A., Sundquist K. và cộng sự. (2016). Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget*, **7(32)**, 52307–52316.
49. Nguyễn Văn Hiếu (2015), *Ung thư học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
50. Pruitt R.E. và Truss C.D. (1993). Endoscopy, gastric ulcer, and gastric cancer. *Dig Dis Sci*, **38(2)**, 284–288.
51. Ezoe Y., Muto M., Horimatsu T. et al. (2010). Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc*, **71(3)**, 477–484.
52. Bộ Y tế (2020). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị UTDD. .
53. Feussner H., Omote K., Fink U. et al. (1999). Pretherapeutic Laparoscopic Staging in Advanced Gastric Carcinoma. *Endoscopy*, **31(5)**, 342–347.
54. National Comprehensive Cancer Network (2021). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. *NCCN*, **3.2021**.
55. Nguyễn Văn Hiếu (2012). UTDD. *Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 256–268.
56. Waddell T., Verheij M., Allum W. et al. (2014). Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*, **40(5)**, 584–591.

57. Tsendsuren T., Jun S.-M., và Mian X.-H. (2006). Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol*, **12**(1), 43–47.
58. Yan C., Zhu Z.-G., Yan M. et al. (2009). Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol*, **100**(3), 205–214.
59. Smyth E., Schöder H., Strong V.E. et al. (2012). A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18) F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer*, **118**(22), 5481–5488.
60. Yoshioka T., Yamaguchi K., Kubota K. et al. (2003). Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*, **44**(5), 690–699.
61. Biondi G., Henke F., Lubarsch O. và et al. (2013), *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Springer-Verlag.
62. Luo Y., Gao P., Song Y. et al. (2016). Clinicopathologic characteristics and prognosis of Borrmann type IV gastric cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*, **14**.
63. Fig. 1 Borrmann types. ResearchGate,  
<[https://www.researchgate.net/figure/Borrmann-types\\_fig1\\_318220181](https://www.researchgate.net/figure/Borrmann-types_fig1_318220181)>,  
accessed: 20/05/2021.
64. Ma G. (2011). Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*, **14**, 101–112.
65. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. (2020). The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, **76**(2), 182–188.
66. Odze R.D., Montgomery E.A., Wang H.H. et al. (2019), *Tumors of the Esophagus and Stomach*, American Registry of Pathology.
67. Alessandrini L., Manchi M., De Re V. et al. (2018). Proposed Molecular and miRNA Classification of Gastric Cancer. *Int J Mol Sci*, **19**(6), 1683.
68. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a

- population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*, **67(2)**, 93–99.
69. (2017). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*, **20(1)**, 1–19.
  70. Trần Thiện Trung (2014), *UTDD. Bệnh sinh Chẩn đoán Điều trị*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
  71. Shridhar R., Almhanna K., Hoffe S.E. et al. (2013). Increased survival associated with surgery and radiation therapy in metastatic gastric cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*, **119(9)**, 1636–1642.
  72. Mariette C., Bruyère E., Messager M. et al. (2013). Palliative resection for advanced gastric and junctional adenocarcinoma: which patients will benefit from surgery?. *Ann Surg Oncol*, **20(4)**, 1240–1249.
  73. Zhang J.-Z., Lu H.-S., Huang C.-M. et al. (2011). Outcome of palliative total gastrectomy for stage IV proximal gastric cancer. *Am J Surg*, **202(1)**, 91–96.
  74. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer - *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*.
  75. Harvey J.A., Bessell J.R., Beller E. et al. (2004). Chemoradiation therapy is effective for the palliative treatment of malignant dysphagia. *Dis Esophagus*, **17(3)**, 260–265.
  76. Burmeister B.H., Denham J.W., O’Brien M. et al. (1995). Combined modality therapy for esophageal carcinoma: Preliminary results from a large Australasian multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **32(4)**, 997–1006.
  77. Hashimoto K., Mayahara H., Takashima A. et al. (2009). Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. *J Cancer Res Clin Oncol*, **135(8)**, 1117–1123.
  78. Asakura H., Hashimoto T., Harada H. et al. (2011). Palliative radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer: is a schedule of 30 Gy in 10 fractions adequate?. *J Cancer Res Clin Oncol*, **137(1)**, 125–130.

79. Tey J., Choo B.A., Leong C.N. et al. (2014). Clinical Outcome of Palliative Radiotherapy for Locally Advanced Symptomatic Gastric Cancer in the Modern Era. *Medicine (Baltimore)*, **93(22)**, e118.
80. Ychou M., Boige V., Pignon J.-P. et al. (2011). Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **29(13)**, 1715–1721.
81. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. (2006). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, **355(1)**, 11–20.
82. Waddell T., Verheij M., Allum W. et al. (2014). Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol*, **40(5)**, 584–591.
83. Smyth E.C., Verheij M., Allum W. et al. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*, **27**, v38–v49.
84. NCCN - Evidence-Based Cancer Guidelines, Oncology Drug Compendium, Oncology Continuing Medical Education.
85. Glimelius B., Ekström K., Hoffman K. et al. (1997). Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*, **8(2)**, 163–168.
86. Casaretto L., Sousa P.L.R., và Mari J.J. (2006). Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica Al*, **39(4)**, 431–440.
87. Thuss-Patience P.C., Kretzschmar A., Bichev D. et al. (2011). Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*, **47(15)**, 2306–2314.
88. Kang J.H., Lee S.I., Lim D.H. et al. (2012). Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing

- chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **30(13)**, 1513–1518.
89. Wagner A.D., Grothe W., Haerting J. et al. (2006). Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Aggregate Data. *J Clin Oncol*, **24(18)**, 2903–2909.
  90. Wagner A.D., Syn N.L., Moehler M. et al. (2017). Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, **8**, CD004064.
  91. Hong Y.S., Song S.Y., Lee S.I. et al. (2004). A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol*, **15(9)**, 1344–1347.
  92. Koizumi W., Saigenji K., Ujiie S. et al. (2003). A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer. *Oncology*, **64(3)**, 232–236.
  93. Cunningham D., Rao S., Starling N. et al. (2006). Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *J Clin Oncol*, **24(18\_suppl)**, LBA4017–LBA4017.
  94. Okines A.F.C., Norman A.R., McCloud P. et al. (2009). Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, **20(9)**, 1529–1534.
  95. Sanford M. (2013). S-1 (Teysuno®): a review of its use in advanced gastric cancer in non-Asian populations. *Drugs*, **73(8)**, 845–855.
  96. Boku N., Yamamoto S., Fukuda H. et al. (2009). Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*, **10(11)**, 1063–1069.
  97. Ilson D.H., Wadleigh R.G., Leichman L.P. et al. (2007). Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, **18(5)**, 898–902.
  98. Sulkes A., Smyth J., Sessa C. et al. (1994). Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group. *Br J Cancer*, **70(2)**, 380–383.

99. Mavroudis D., Kourousis C., Androulakis N. et al. (2000). Frontline treatment of advanced gastric cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a phase II trial. *Am J Clin Oncol*, **23(4)**, 341–344.
100. Muro K., Hamaguchi T., Ohtsu A. et al. (2004). A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, **15(6)**, 955–959.
101. Enzinger P.C., Kulke M.H., Clark J.W. et al. (2005). A phase II trial of irinotecan in patients with previously untreated advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*, **50(12)**, 2218–2223.
102. Arai H. và Nakajima T.E. (2020). Recent Developments of Systemic Chemotherapy for Gastric Cancer. *Cancers*, **12(5)**, E1100.
103. Van Cutsem E., Boni C., Tabernero J. et al. (2015). Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, **26(1)**, 149–156.
104. Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Probst S. et al. (2008). Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **26(9)**, 1435–1442.
105. van Meerten E., Eskens F. a. L.M., van Gameren E.C. et al. (2007). First-line treatment with oxaliplatin and capecitabine in patients with advanced or metastatic oesophageal cancer: a phase II study. *Br J Cancer*, **96(9)**, 1348–1352.
106. Jatoi A., Murphy B.R., Foster N.R. et al. (2006). Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol*, **17(1)**, 29–34.
107. Neri B., Pantaleo P., Giommoni E. et al. (2007). Oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin and epirubicin as first-line treatment in advanced gastric carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer*, **96(7)**, 1043–1046.



108. Warner E., Jensen J.L., Cripps C. et al. (1999). Outpatient 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin in patients with advanced esophageal carcinoma. *Acta Oncol Stockh Swed*, **38(2)**, 255–259.
109. Okines A.F.C., Norman A.R., McCloud P. et al. (2009). Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, **20(9)**, 1529–1534.
110. Koizumi W., Narahara H., Hara T. et al. (2008). S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, **9(3)**, 215–221.
111. Nishikawa K., Tsuburaya A., Yoshikawa T. et al. (2018). A randomised phase II trial of capecitabine plus cisplatin versus S-1 plus cisplatin as a first-line treatment for advanced gastric cancer: Capecitabine plus cisplatin ascertainment versus S-1 plus cisplatin randomised PII trial (XParTS II). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*, **101**, 220–228.
112. Ajani J.A., Rodriguez W., Bodoky G. et al. (2010). Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **28(9)**, 1547–1553.
113. Wagner A.D., Unverzagt S., Grothe W. et al. (2010). Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, (**3**), CD004064.
114. Guimbaud R., Louvet C., Ries P. et al. (2014). Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **32(31)**, 3520–3526.
115. Webb A., Cunningham D., Scarffe J.H. et al. (1997), *Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric, .*

116. Roth A.D., Fazio N., Stupp R. et al. (2007). Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **25(22)**, 3217–3223.
117. Bang Y.-J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*, **376(9742)**, 687–697.
118. Hecht J., Bang Y., Qin S. et al. (2016). Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*.
119. Fuchs C.S., Muro K., Tomasek J. et al. (2017). Prognostic Factor Analysis of Overall Survival in Gastric Cancer from Two Phase III Studies of Second-line Ramucirumab (REGARD and RAINBOW) Using Pooled Patient Data. *J Gastric Cancer*, **17(2)**, 132–144.
120. Wilke H., Van Cutsem E., Oh S.C. et al. (2014). RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE). *J Clin Oncol*, **32(3\_suppl)**, LBA7–LBA7.
121. Shitara K., Van Cutsem E., Bang Y.-J. et al. (2020). Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, **6(10)**, 1571–1580.
122. Smyth E.C. và Moehler M. (2020). Pembrolizumab in First-line Gastric Cancer: Win, Lose, or Draw?. *JAMA Oncol*, **6(10)**, 1539–1541.

123. Kang Y.-K., Boku N., Satoh T. et al. (2017). Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, **390(10111)**, 2461–2471.
124. Bang Y.-J., Ruiz E.Y., Van Cutsem E. et al. (2018). Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol*, **29(10)**, 2052–2060.
125. Bilici A., Selcukbiricik F., Demir N. et al. (2014). Modified docetaxel and cisplatin in combination with capecitabine (DCX) as a first-line treatment in HER2-negative advanced gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*, **15(20)**, 8661–8666.
126. Kang Y.-K., Ryu M.-H., Yoo C. et al. (2011). Phase I/II study of a combination of docetaxel, capecitabine, and cisplatin (DXP) as first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, **67(6)**, 1435–1443.
127. Sym S.J., Chang H.M., Ryu M.-H. et al. (2010). Neoadjuvant Docetaxel, Capecitabine and Cisplatin (DXP) in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*, **17(4)**, 1024–1032.
128. Modified Docetaxel-cisplatin in Combination with Capecitabine as First-line Treatment in Metastatic Gastric Cancer. A Phase II Study | Anticancer Research.
129. Yoon S., Yoo C., Ryu M.-H. et al. (2017). Phase 2 study of adjuvant chemotherapy with docetaxel, capecitabine, and cisplatin in patients with curatively resected stage IIIB–IV gastric cancer. *Gastric Cancer*, **20(1)**, 182–189.
130. Maeda O., Matsuoka A., Miyahara R. et al. (2017). Modified docetaxel, cisplatin and capecitabine for stage IV gastric cancer in Japanese patients: A feasibility study. *World J Gastroenterol*, **23(6)**, 1090–1097.

131. Phan Tấn Thuận (2010). Điều trị carcinoma dạ dày giai đoạn tiến xa III-IV. *Luận Văn Thạc Sĩ Học - Trường Đại Học Dược Thành Phố Hồ Chí Minh*.
132. Nguyễn Khánh Hà (2019). Đánh giá kết quả điều trị UTDD tái phát - di căn bằng phác đồ TCX. *Luận Văn Thạc Sĩ Học - Trường Đại Học Hà Nội*.
133. Trần Mai Phương (2020), *Đánh giá kết quả điều trị bệnh UTDD giai đoạn muộn bằng phác đồ xelox tại bệnh viện K*, Luận án Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.
134. Nguyễn Minh Phương (2020), *Đánh giá kết quả phác đồ TS1-cisplatin trong điều trị bước một UTDD giai đoạn muộn tại bệnh viện K*, Luận văn thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội.
135. Burt R.W., Barthel J.S., Dunn K.B. et al. (2010). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*, **8(1)**, 8–61.
136. Baxter K. và Stockley I.H., btv. (2008), *Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance, and management*, Pharmaceutical Press, London ; Chicago.
137. Adachi Y., Yasuda K., Inomata M. et al. (2000). Pathology and prognosis of gastric carcinoma. *Cancer*, **89(7)**, 1418–1424.
138. Edge S.B. và American Joint Committee on Cancer, btv. (2010), *AJCC cancer staging manual*, Springer, New York.
139. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, **5(6)**, 649–655.
140. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E. et al. (2016). RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer Oxf Engl* **1990**, **62**, 132–137.
141. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP.
142. Nguyễn Thị Vượng (2013), *Đánh giá hiệu quả phác đồ XELOX trong điều trị hỗ trợ UTDD*, Luận văn thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

143. Trịnh Thị Hoa (2009), *Đánh giá hiệu quả của hóa trị bổ trợ ECX trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày sau phẫu thuật tại bệnh viện K*, Luận văn thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
144. Nguyễn Quang Thái và Nguyễn Văn Hiếu (2010). Nhận xét kết quả sớm điều trị phẫu thuật UTDD tại khoa phẫu thuật tổng hợp bệnh viện K năm 2010. *Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam*, **1**, 314–319.
145. Trịnh Hồng Sơn (2001), *Nghiên cứu nạo vét hạch trong điều trị phẫu thuật UTDD*, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
146. Nguyễn Thị Nguyệt Phương (2008), *Nhận xét giá trị của nội soi thường và nội soi nhuộm màu trong chẩn đoán UTDD sớm tại bệnh viện K*, Luận văn thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
147. Phạm Duy Hiền và Nguyễn Anh Tuấn (2001). Tình hình phẫu thuật điều trị UTDD tại Bệnh viện 108 từ 1994 - 2000. .
148. Bùi Ánh Tuyết (2003), *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học của UTDD điều trị tại bệnh viện K từ tháng 9/2002 – 6/2003*, Luận văn thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
149. Vũ Hải (2009), *Nghiên cứu chỉ định các phương pháp phẫu thuật, hóa chất bổ trợ và đánh giá kết quả điều trị UTDD tại bệnh viện K*, Luận án tiến sỹ Y học, Học viện Quân Y, Hà Nội.
150. Đặng Hoàng An, Nguyễn Thanh Ái, và Phạm Như Hiệp (2015). Đánh giá kết quả điều trị bổ trợ UTDD giai đoạn II-III bằng xạ trị và hóa trị với phác đồ EOX tại Bệnh viện trung ương Huế. *Tạp Chí Học Lâm Sàng*, **29**, 258–269.
151. Lê Anh Tuấn (2016), *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sống thêm của UTDD giai đoạn IV và tái phát di căn tại khoa ung bướu bệnh viện Đại học Y Hà Nội*, Luận văn thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội.
152. Furukawa K., Miyahara R., Itoh A. et al. (2011). Diagnosis of the invasion depth of gastric cancer using MDCT with virtual gastroscopy: comparison with staging with endoscopic ultrasound. *AJR Am J Roentgenol*, **197**(4), 867–875.
153. Chen C.-Y., Hsu J.-S., Wu D.-C. et al. (2007). Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT--correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology*, **242**(2), 472–482.

154. Ajani J.A., Fodor M.B., Tjulandin S.A. et al. (2005). Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **23(24)**, 5660–5667.
155. Sirohi B., Barreto S.G., Singh A. et al. (2014). Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine is just as “MAGIC” as epirubicin, cisplatin, and fluorouracil perioperative chemotherapy for resectable locally advanced gastro-oesophageal cancer. *J Cancer Res Ther*, **10(4)**, 866–870.
156. Bang Y.-J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*, **376(9742)**, 687–697.
157. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. (2006). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, **355(1)**, 11–20.
158. Eybpoosh S., Talebkhan Y., Saberi S. et al. (2015). Age-Specific Gastric Cancer Risk Indicated by the Combination of Helicobacter pylori Sero-Status and Serum Pepsinogen Levels. *Iran Biomed J*, **19(3)**, 133–142.
159. Nguyễn Lam Hòa (2008). Nghiên cứu kết quả điều trị phẫu thuật kết hợp hóa chất bổ trợ UTDD tại Hải Phòng giai đoạn 2001-2007. *Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam*, **1**, 165–170.
160. Nguyễn Khánh Toàn (2013), *Đánh giá kết quả hoá trị triệu chứng phác đồ XELOX cho UTDD giai đoạn muộn*, Luận văn thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
161. Vũ Quang Toàn (2017), *Đánh giá kết quả điều trị UTDD giai đoạn IIB-III (T4, N0-3, M0) bằng hóa chất bổ trợ EOX sau phẫu thuật tại bệnh viện K*, Luận án tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
162. Freedman N.D., Chow W.-H., Gao Y.-T. et al. (2007). Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut*, **56(12)**, 1671–1677.

163. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, **68**(6), 394–424.
164. Sheh A., Ge Z., Parry N.M.A. et al. (2011). 17 $\beta$ -estradiol and tamoxifen prevent gastric cancer by modulating leukocyte recruitment and oncogenic pathways in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS male mice. *Cancer Prev Res Phila Pa*, **4**(9), 1426–1435.
165. Wang Z., Butler L.M., Wu A.H. et al. (2016). Reproductive factors, hormone use and gastric cancer risk: The Singapore Chinese Health Study. *Int J Cancer*, **138**(12), 2837–2845.
166. Hoàng Việt Dũng và Trịnh Hồng Sơn (2013). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật UTDD tại bệnh viện Hữu Nghị (Giai đoạn 1/2008 – 6/2011). *Tạp Chí Học Việt Nam*, **2**, 66–70.
167. Karanicolas P.J., Graham D., Gönen M. et al. (2013). Quality of life after gastrectomy for adenocarcinoma: a prospective cohort study. *Ann Surg*, **257**(6), 1039–1046.
168. Lê Minh Sơn (2008), *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị phẫu thuật UTDD sớm*, Luận án tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y.
169. Đỗ Trọng Quyết (2010), *Nghiên cứu điều trị UTDD bằng phẫu thuật có kết hợp với hóa chất FLE và miễn dịch trị liệu ASLEM*, Luận văn thạc sĩ, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
170. Nguyễn Văn Lượng (2007), *Nghiên cứu ứng dụng miệng nối Roux – En – Y cải tiến sau cắt đoạn dạ dày cực dưới để điều trị loét dạ dày, tá tràng và UTDD*, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y dược Huế.
171. Nguyễn Thị Lua, Lê Thị Tài, và Lê Trần Ngoan (2007). Nghiên cứu thực trạng UTDD và giải pháp phòng bệnh ở một tỉnh Miền Bắc Việt Nam. *Tạp Chí Học Việt Nam*, **50**(4), 130–136.
172. Lê Nguyên Ngọc (2004), *Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện Việt Đức 1993 - 1998*, Luận văn thạc sĩ, Đại học Y Hà Nội.
173. Đỗ Trọng Quyết, Đỗ Đức Vân, và Trịnh Hồng Sơn (2011). Kết quả điều trị và yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm sau mổ UTDD tiến triển

tại bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình từ 1/2006 đến 4/2009. *Tạp Chí Học Việt Nam*, (7), 38–46.

174. CLAVIEN P.-A., Sarr M.G., Fong Y. et al. (2015), *Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery*, Springer.
175. Lin Y.-S., Chen M.-J., Shih S.-C. et al. (2014). Management of *Helicobacter pylori* infection after gastric surgery. *World J Gastroenterol*, **20(18)**, 5274–5282.
176. Anderl F. và Gerhard M. (2014). *Helicobacter pylori* vaccination: is there a path to protection?. *World J Gastroenterol*, **20(34)**, 11939–11949.
177. Nagini S. (2012). Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol*, **4(7)**, 156–169.
178. Saghier A.A., Kabanja J.H., Afreen S. et al. (2013). Gastric Cancer: Environmental Risk Factors, Treatment and Prevention. .
179. Vũ Văn Thê (2015), *Đánh giá kết quả hoá trị phác đồ Docetaxel-Cisplatin bệnh UTDD giai đoạn muộn tại Bệnh viện K*, Luận văn thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
180. Di Lauro L., Nunziata C., Arena M.G. et al. (2007). Irinotecan, docetaxel and oxaliplatin combination in metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Br J Cancer*, **97(5)**, 593–597.
181. Nguyễn Văn Hiếu và Nguyễn Thị Hương (2008). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị phẫu thuật UTDD sớm tại bệnh viện K từ 2000-2006. *Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam*, **7**, 176–181.
182. D'Angelica M., Gonen M., Brennan M.F. et al. (2004). Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*, **240(5)**, 808–816.
183. Nguyễn Đức Huân (2006), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và hoá mô miễn dịch của UTDD tại Bệnh viện K*, Luận văn thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
184. Al-Batran S.-E., Atmaca A., Hegewisch-Becker S. et al. (2004). Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **22(4)**, 658–663.



185. Louvet C., André T., Tigaud J.M. et al. (2002). Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **20(23)**, 4543–4548.
186. Kurita N., Shimada M., Utsunomiya T. et al. (2010). Predictive factors of peritoneal metastasis in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, **57(101)**, 980–983.
187. Nguyễn Xuân Kiên (2005), *Nghiên cứu một số yếu tố giải phẫu bệnh liên quan đến thời gian sống thêm sau phẫu thuật UTDD*, Luận án tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y, Hà Nội.
188. Verweij J., Clavel M., và Chevalier B. (1994). Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, **5(6)**, 495–505.
189. Guo X., Zhao F., Ma X. et al. (2019). A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, **19(1)**, 1125.
190. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. (2006). Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **24(31)**, 4991–4997.
191. Sadighi S., Mohagheghi M.A., Montazeri A. et al. (2006). Quality of life in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial comparing docetaxel, cisplatin, 5-FU (TCF) with epirubicin, cisplatin, 5-FU (ECF). *BMC Cancer*, **6(1)**, 274.
192. Ruoff C.A., Hong B., Kaplan B.H. et al. (2013). Single-center experience with paclitaxel (T), carboplatin (C), and capecitabine (X) in the treatment of advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*, **31(4\_suppl)**, 116–116.
193. Evans D., Miner T., Iannitti D. et al. (2007). Docetaxel, capecitabine and carboplatin in metastatic esophagogastric cancer: a phase II study. *Cancer Invest*, **25(6)**, 445–448.

194. Sternberg C., Kelsen D., Dukeman M. et al. (1985). Carboplatin: a new platinum analog in the treatment of epidermoid carcinoma of the esophagus. *Cancer Treat Rep*, **69(11)**, 1305–1307.
195. Queisser W., Preusser P., Mross K.B. et al. (1990). Phase II evaluation of carboplatin in advanced esophageal carcinoma. A trial of the Phase I/II Study Group of the Association for Medical Oncology of the German Cancer Society. *Onkologie*, **13(3)**, 190–193.
196. Mannell A. và Winters Z. (1989). Carboplatin in the treatment of oesophageal cancer. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde*, **76(5)**, 213–214.
197. Sakamoto J., Chin K., Kondo K. et al. (2006). Phase II study of a 4-week capecitabine regimen in advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Drugs*, **17(2)**, 231–236.
198. Lee J.-L., Kang Y.-K., Kang H.J. et al. (2008). A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer*, **99(4)**, 584–590.
199. A O., Y S., K S. et al. (2003). Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **21(1)**.
200. Boku N., Yamamoto S., Shirao K. et al. (2007). Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *J Clin Oncol*, **25(18\_suppl)**, LBA4513–LBA4513.
201. Katsaounis P., Kotsakis A., Kentepozidis N. et al. (2018). Nab-paclitaxel as second-line treatment in advanced gastric cancer: a multicenter phase II study of the Hellenic Oncology Research Group. *Ann Gastroenterol*, **31(1)**, 65–70.
202. Kodaera Y., Ito S., Mochizuki Y. et al. (2007). A Phase II Study of Weekly Paclitaxel as Second-line Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer (CCOG0302 Study). *Anticancer Res*, **27(4C)**, 2667–2671.

203. Mochiki E., Ohno T., Kamiyama Y. et al. (2006). Phase I/II study of S-1 combined with paclitaxel in patients with unresectable and/or recurrent advanced gastric cancer. *Br J Cancer*, **95**(12), 1642–1647.
204. Cunningham D., Rao S., Starling N. et al. (2006). Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *J Clin Oncol*, **24**(18\_suppl), LBA4017–LBA4017.
205. Fanotto V., Cordio S., Pasquini G. et al. (2017). Prognostic factors in 868 advanced gastric cancer patients treated with second-line chemotherapy in the real world. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*, **20**(5), 825–833.
206. Baba H., Kuwabara K., Ishiguro T. et al. (2013). Prognostic factors for stage IV gastric cancer. *Int Surg*, **98**(2), 181–187.
207. Liang Y.-X., Deng J.-Y., Guo H.-H. et al. (2013). Characteristics and prognosis of gastric cancer in patients aged  $\geq 70$  years. *World J Gastroenterol*, **19**(39), 6568–6578.
208. Lavin P.T., Bruckner H.W., và Plaxe S.C. (1982). Studies in prognostic factors relating to chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cancer*, **50**(10), 2016–2023.
209. Wilson D., Hiller L., và Geh J.I. (2005). Review of second-line chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*, **17**(2), 81–90.
210. Chau I., Norman A.R., Cunningham D. et al. (2004). Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **22**(12), 2395–2403.
211. Kang E.J., Im S.-A., Oh D.-Y. et al. (2013). Irinotecan combined with 5-fluorouracil and leucovorin third-line chemotherapy after failure of fluoropyrimidine, platinum, and taxane in gastric cancer: treatment outcomes and a prognostic model to predict survival. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*, **16**(4), 581–589.

212. Hwang J.-E., Kim H.-N., Kim D.-E. et al. (2012). First-line single-agent chemotherapy for patients with recurrent or metastatic gastric cancer with poor performance status. *Exp Ther Med*, **4(4)**, 562–568.
213. Piessen G., Messager M., Leteurtre E. et al. (2009). Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg*, **250(6)**, 878–887.
214. Pernot S., Voron T., Perkins G. et al. (2015). Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol*, **21(40)**, 11428–11438.
215. Rougier P., Ducreux M., Mahjoubi M. et al. (1994). Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990, **30A(9)**, 1263–1269.
216. Feng F., Liu J., Wang F. et al. (2018). Prognostic value of differentiation status in gastric cancer. *BMC Cancer*, **18(1)**, 865.
217. Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O. et al. (2000). Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*, **88(2)**, 358–363.
218. Verwaal V.J., van Ruth S., de Bree E. et al. (2003). Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **21(20)**, 3737–3743.
219. Glehen O., Mithieux F., Osinsky D. et al. (2003). Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **21(5)**, 799–806.
220. Tsujino K., Kawaguchi T., Kubo A. et al. (2009). Response rate is associated with prolonged survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*, **4(8)**, 994–1001.

221. Emi Y., Yamamoto M., Takahashi I. et al. (2008). Phase II study of weekly paclitaxel by one-hour infusion for advanced gastric cancer. *Surg Today*, **38(11)**, 1013–1020.
222. Iihara H., Shimokawa M., Hayashi T. et al. (2020). A Nationwide, Multicenter Registry Study of Antiemesis for Carboplatin-Based Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Japan. *The Oncologist*, **25(2)**, e373–e380.
223. Bois A. du, Vach W., Thomssen C. et al. (1994). Comparison of the Emetogenic Potential Between Cisplatin and Carboplatin in Combination with Alkylating Agents. *Acta Oncol*, **33(5)**, 531–535.
224. Van Cutsem E., Hoff P.M., Harper P. et al. (2004). Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer*, **90(6)**, 1190–1197.
225. Lou Y., Wang Q., Zheng J. et al. (2018). Identification of the Novel Capecitabine Metabolites in Capecitabine-Treated Patients with Hand-Foot Syndrome. *Chem Res Toxicol*, **31(10)**, 1069–1079.
226. Hershman D.L., Lacchetti C., Dworkin R.H. et al. (2014). Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **32(18)**, 1941–1967.
227. Grisold W., Cavaletti G., và Windebank A.J. (2012). Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-Oncol*, **14 Suppl 4**, iv45-54.
228. Brozou V., Vadalouca A., và Zis P. (2018). Pain in Platin-Induced Neuropathies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Ther*, **7(1)**, 105–119.
229. Hartmann J.T. và Lipp H.-P. (2003). Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother*, **4(6)**, 889–901.
230. Saif M.W. (2005). Capecitabine versus continuous-infusion 5-fluorouracil for colorectal cancer: a retrospective efficacy and safety comparison. *Clin Colorectal Cancer*, **5(2)**, 89–100.

- 231.Saif M.W., Hashmi S., Zelterman D. et al. (2008). Capecitabine vs continuous infusion 5-FU in neoadjuvant treatment of rectal cancer. A retrospective review. *Int J Colorectal Dis*, **23(2)**, 139–145.
- 232.Lê Thành Trung (2011), *Đánh giá hiệu quả điều trị UTDD di căn hạch bằng phẫu thuật triệt căn kết hợp hoá chất hỗ trợ tại Bệnh viện K*, Luận văn thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội.
- 233.Doria M.I., Shepard K.V., Levin B. et al. (1986). Liver pathology following hepatic arterial infusion chemotherapy. Hepatic toxicity with FUDR. *Cancer*, **58(4)**, 855–861.
- 234.Joerger M., Huitema A.D.R., Koeberle D. et al. (2014). Safety and pharmacology of gemcitabine and capecitabine in patients with advanced pancreatico-biliary cancer and hepatic dysfunction. *Cancer Chemother Pharmacol*, **73(1)**, 113–124.
- 235.Joerger M., Huitema A.D.R., Huizing M.T. et al. (2007). Safety and pharmacology of paclitaxel in patients with impaired liver function: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol*, **64(5)**, 622–633.
- 236.(2012). Carboplatin. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda (MD).
- 237.Shiraishi T., Nakamura T., Takamura T. et al. (2020). Less nephrotoxicity of paclitaxel and ifosfamide plus nedaplatin for refractory or relapsed germ cell tumors in patients with impaired renal function. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*, **27(2)**, 134–139.
- 238.Donadio C., Lucchesi A., Ardini M. et al. (2009). Dose individualization can minimize nephrotoxicity due to carboplatin therapy in patients with ovarian cancer. *Ther Drug Monit*, **31(1)**, 63–69.
- 239.Jhaveri K.D., Flombaum C., Shah M. et al. (2012). A retrospective observational study on the use of capecitabine in patients with severe renal impairment (GFR <30 mL/min) and end stage renal disease on hemodialysis. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*, **18(1)**, 140–147.



**Các triệu chứng thực thể, các xét nghiệm cận lâm sàng và diễn biến trong quá trình điều trị:**

Đánh giá các triệu chứng:- Trước ĐT: 1. Không có triệu chứng 2. Có triệu chứng  
- Sau ĐT: 1. Giảm/hết TC 2. Không thay đổi 3. Tăng

Triệu chứng	Trước ĐT	Lần đánh giá 1	Lần đánh giá 2	Ghi chú
Khối u:..... - Kích thước - Di động				
Hạch:..... - Kích thước - Di động				
SÂ,CT bụng (di căn) - Vị trí - Kích thước				
XQ,CT ngực (di căn) - Vị trí - Kích thước				
CEA (ng/mL)				
CA19.9 (UI/mL)				
CA 72.4 (UI/mL)				
Khác:..... ..... .....				

Mô bệnh học:..... Độ mô học: 1. Độ 1  2. Độ 2  3. Độ 3

Chẩn đoán giai đoạn: T.....N..... M..... Giai đoạn:.....

**Thông tin điều trị**

Các phương pháp ĐT trước đây: 1. Chưa ĐT  2. PT triệu chứng  3. Khác

Các phương pháp ĐT phối hợp: 1. Không  2. PT   
3. TX  4. CSGN

ĐT hóa chất:

Phác đồ:..... Số đợt ĐT:.....



Liều: .....% so với liều chuẩn      1. <85%     2. ≥85%    3. 100%

Đánh giá đáp ứng của ĐT:                      1. CR     2. PR     3. SD    4. PD

Ghi chú:.....

Dừng ĐT do: 1. Dung nạp kém, do tác dụng không mong muốn    2. Không đáp ứng    3. BN từ chối

4. Chuyển điều trị phác đồ khác    5. Theo chỉ định của BS

**Một số tác dụng không mong muốn của điều trị**

Mức độ:    0. Không có (độ 0)    1. Độ 1    2. Độ 2    3. Độ 3    4. Độ 4

Tác dụng không mong muốn	Sau ck1	Sau ck2	Sau ck3	Sau ck4	Sau ck5	Sau ck6	Sau ck7	Sau ck8	Ghi chú
Bnôn, nôn									
Mệt mỏi									
Viêm miệng									
Tiêu chảy									
Dị ứng									
Viêm TM									
HFS									
TK ngoại vi									

**Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết**

Chi số	Trước ĐT	Sau ck1		Sau ck2		Sau ck3		Sau ck4		Sau ck5		Sau ck6		Sau ck 7		Sau ck 8	
		Giá trị	Độ	Giá trị	Độ	Giá trị	Giá trị	Độ	Độ	Giá trị	Độ	Giá trị	Độ	Giá trị	Độ	Giá trị	Độ
BC (G/L)																	
BCTT																	
HC (T/L)																	
Hb (g/L)																	
TC (G/L)																	

**Tác dụng không mong muốn gan, thận**

Chỉ số	Trước ĐT	Sau ck1		Sau ck2		Sau ck3		Sau ck4		Sau ck5		Sau ck6		Sau ck 7		Sau ck 8	
		Giá trị	Độ	Giá trị	Độ	Giá trị	Giá trị	Độ	Độ	Giá trị	Độ	Giá trị	Độ	Giá trị	Độ	Giá trị	Độ
Ure																	
Creatinin																	
AST																	
ALT																	
Bilirubin																	

Theo dõi sau điều trị:

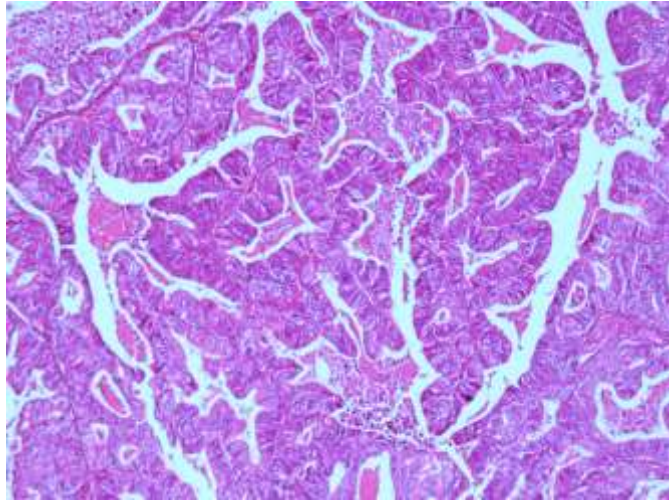
Tử vong (hoặc nhận được thông tin sống cuối cùng) ngày:.....

Ghi chú:.....

## PHỤ LỤC 2

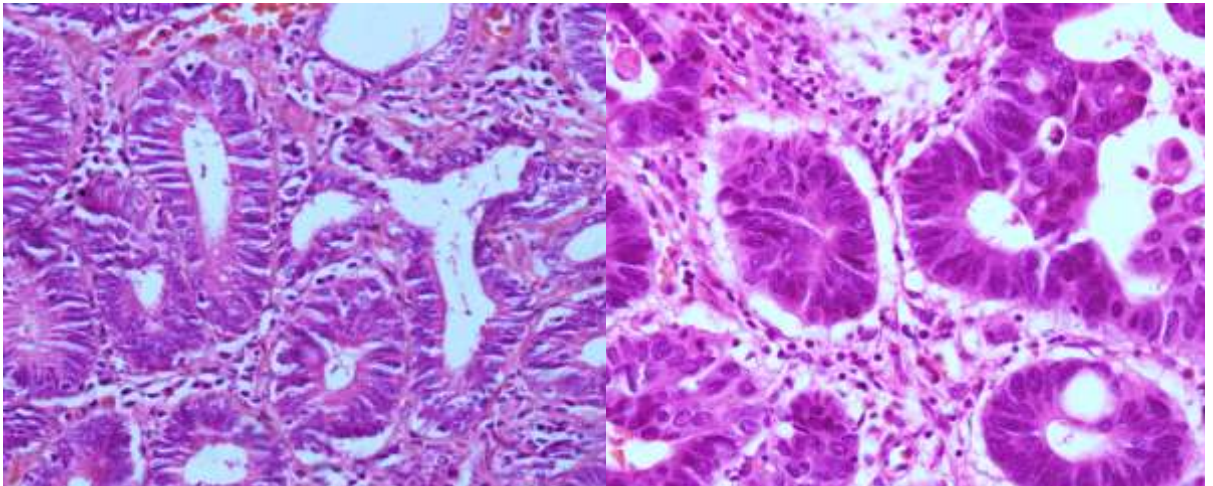
### PHÂN LOẠI GIẢI PHẪU BỆNH UNG THƯ BIỂU MÔ DẠ DÀY THEO WHO – 2010

#### 1. Ung thư biểu mô tuyến nhú



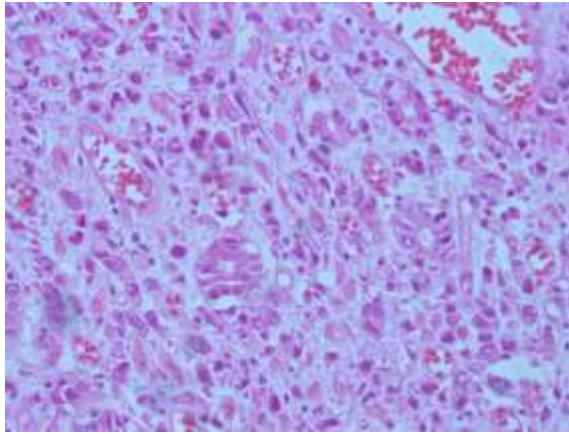
Hình 1. Carcinoma tuyến nhú, HE x100.

#### 2. Ung thư biểu mô tuyến ống



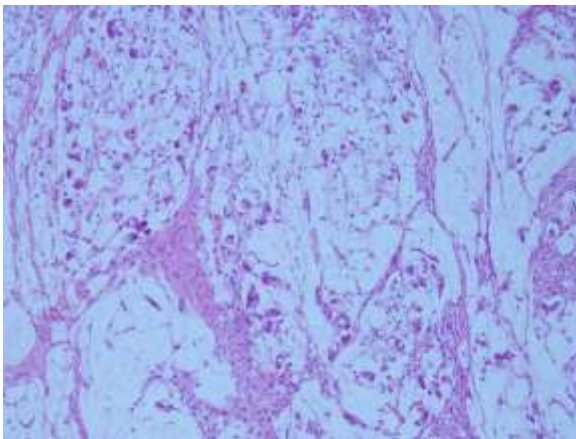
Hình 2. Carcinoma tuyến biệt hóa cao, HE x100.

Hình 3. Carcinoma tuyến biệt hóa vừa, HE x100.

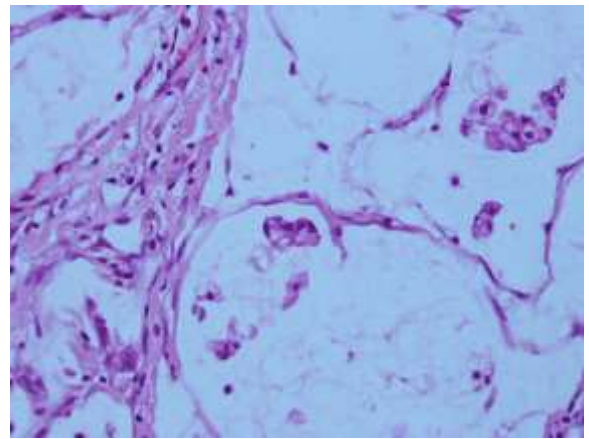


**Hình 4. Carcinoma tuyến biệt hóa kém, HE x100.**

### **3. Ung thư biểu mô tuyến nhày**

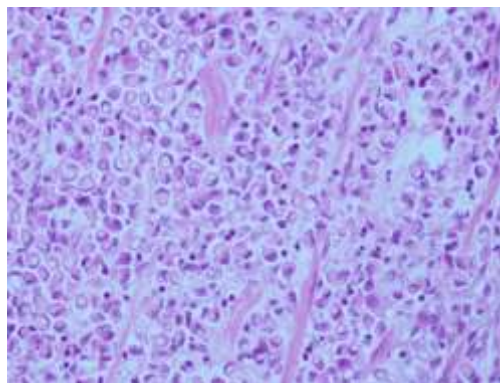


**Hình 5. Carcinoma tuyến nhày,  
HE x100.**



**Hình 6. Carcinoma tuyến nhày,  
HE x 400.**

### **4. Ung thư biểu mô tế bào nhẵn**



**Hình 7. Carcinoma tế bào nhẵn, HE x 400.**

## PHỤ LỤC 3

### HÌNH ẢNH MINH HỌA

#### 1. Bệnh nhân: Phạm Thị O sinh năm: 1951

Số hồ sơ bệnh án: 17038467

Chẩn đoán: K dạ dày cT4bN1M0

Điều trị hóa chất phác đồ TCX x 06 chu kỳ

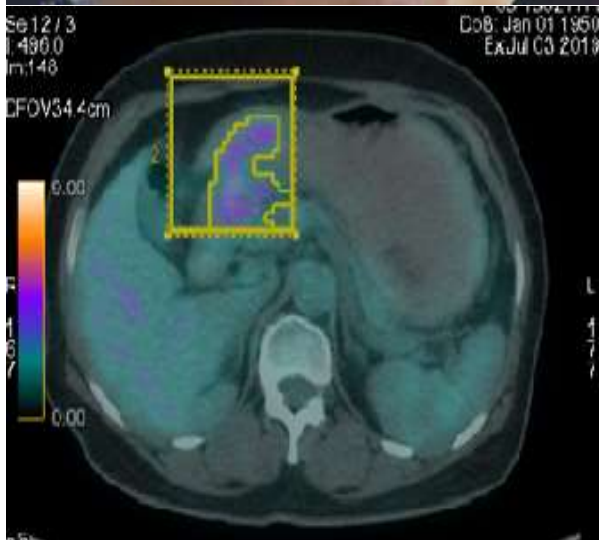
Lâm sàng: bệnh nhân tăng cân, ăn uống tốt

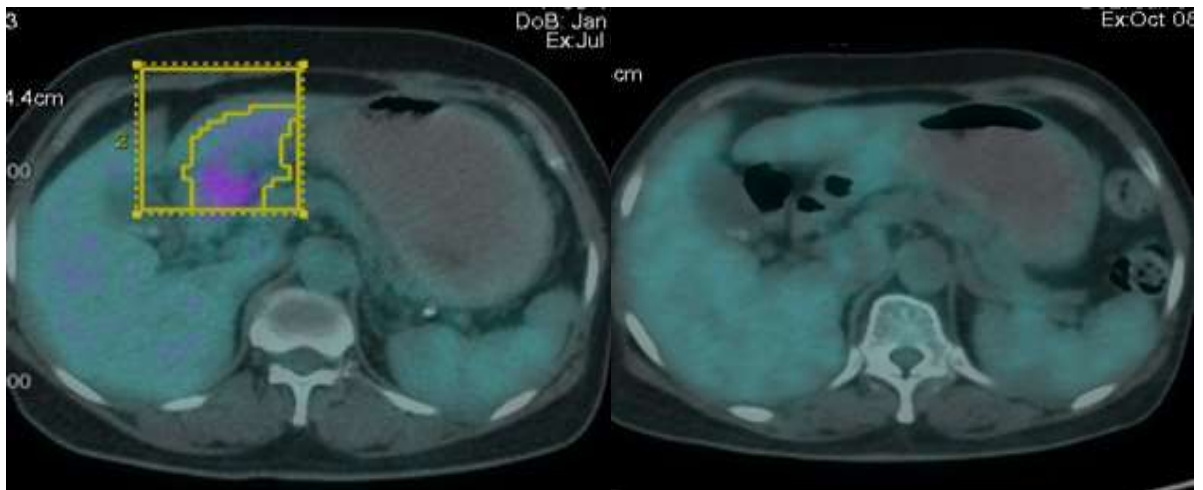
CLS: Tổn thương đáp ứng 1 phần => phẫu thuật cắt dạ dày + vét hạch

GPB sau mổ: UT biểu mô tuyến biệt hóa vừa xâm nhập lớp cơ, N :20/20 (-)

Trước điều trị

Sau điều trị





**Hình 8. Cận lâm sàng trước và sau điều trị của bệnh nhân Phạm Thị O**

**2. Bệnh nhân: Nguyễn Văn D Sinh năm: 1963**

Số hồ sơ: 19000434

Chẩn đoán: K dạ dày cT4N3M1(hạch ổ bụng)

Điều trị hóa chất TCX x 06 chu kỳ

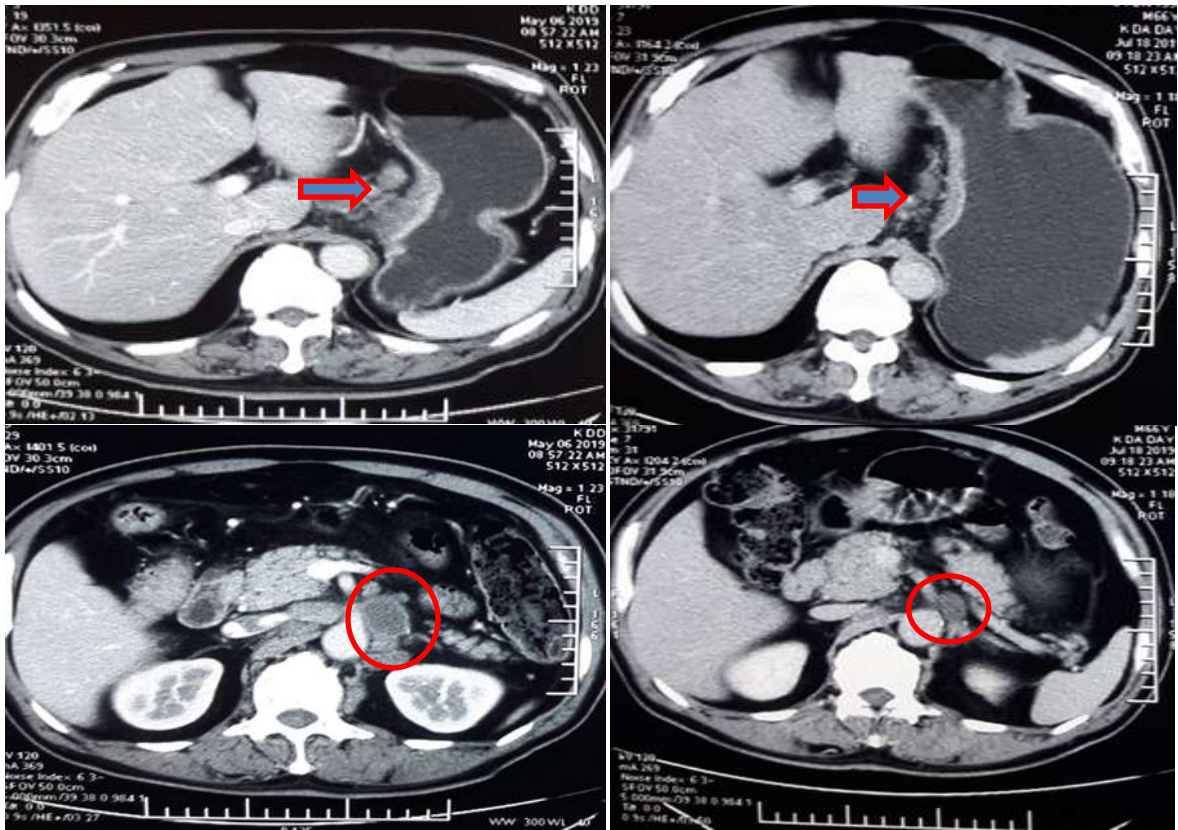
Lâm sàng: Bệnh nhân cải thiện nuốt nghẹn, tăng cân

Cận lâm sàng:

**Trước điều trị**

**Sau điều trị**





**Hình 9. Cận lâm sàng trước và sau điều trị của bệnh nhân Nguyễn Văn D**

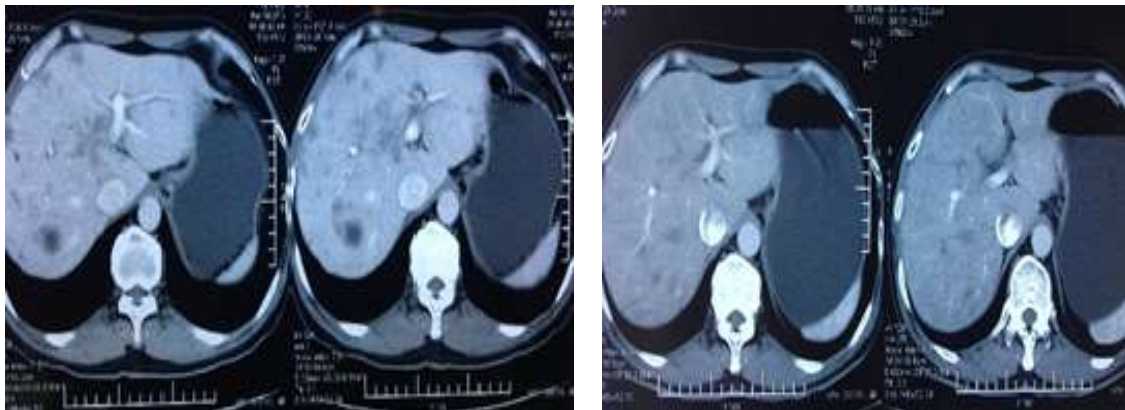
**3. Bệnh nhân: Quách Thị S - sinh năm: 1962**

Số hồ sơ: 18017148

Chẩn đoán: K dạ dày cT3N1M1(gan)

Tổn thương gan trước điều trị

Tổn thương gan sau 06 chu kỳ TCX



**Hình 10. Cận lâm sàng trước và sau điều trị của bệnh nhân Quách Thị S**

## DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Họ và tên	Năm sinh	Địa chỉ	Mã bệnh án
1	Nguyễn Văn C	1966	Hà Nội	19007307
2	Đỗ Trọng Đ	1954	Hà Nội	19040143
3	Đặng Văn Q	1957	Hà Nội	19036445
4	Nguyễn Thanh T	1954	Hà Nội	19002186
5	Nguyễn Văn T	1951	Hà Nội	17035052
6	Nguyễn Thị Bích N	1958	Hà Nội	17031745
7	Đào Văn Tr	1966	Hà Nội	18007800
8	Nguyễn Huy T	1946	Hà Nội	18004263
9	Nguyễn Văn C	1967	Hà Nội	18023992
10	Bùi Thị M	1966	Hà Nội	18002782
11	Nguyễn Thị Th	1959	Hà Nội	17005745
12	Bùi Thị L	1950	Hà Nội	17033795
13	Nguyễn Thị Ch	1965	Hà Nội	17002422
14	Nguyễn Minh Đ	1962	Hà Nội	16001034
15	Nguyễn Đăng Đ	1960	Hà Nội	18019836
16	Chu Văn Ng	1948	Hà Nội	16018537
17	Kiều Văn Tr	1962	Hà Nội	17003727
18	Nguyễn Thị Ngọc Q	1978	Hà Nội	16028077
19	Nguyễn Văn M	1964	Hà Nội	18010500
20	Nguyễn Văn X	1956	Hà Nội	18025450
21	Đinh Văn X	1960	Hà Nội	18037080
22	Lưu Ngọc Th	1950	Hà Nội	18043193
23	Nguyễn Văn D	1963	Hà Nội	19000434
24	Lê Duy D	1974	Hà Nội	19001004
25	Hoàng Văn H	1959	Thanh Hóa	17024635
26	Nguyễn Văn H	1953	Hà Nội	17023286
27	Trịnh Duy Ch	1959	Hà Nội	16008100
28	Nguyễn Mạnh T	1945	Hà Nội	18025290
29	Đặng Th	1962	Hà Nội	18017520
30	Đào Thị B	1954	Hà Nội	18030198
31	Phạm Thị X	1965	Hà Nội	18016748
32	Nguyễn Danh T	1956	Hà Nội	18002777
33	Nguyễn Thị Th	1962	Hà Nội	17001421
34	Dương Đức X	1957	Hà Nội	18002886
35	Phạm Đức H	1973	Hà Nội	18003319
36	Bùi Ngọc B	1956	Hà Nội	18000625



37	Nguyễn Trung Th	1972	Hà Nội	16034301
38	Trần Kim H	1958	Hà Nội	17019003
39	Hoàng Văn B	1960	Hà Nội	17017971
40	Trương Văn Q	1967	Hà Nội	16011644
41	Nguyễn Thị V	1957	Hà Nội	16004159
42	Đỗ Xuân Kh	1959	Hà Nội	16007669
43	Khuất Quang O	1959	Hà Nội	18004397
44	Nguyễn Quốc Tr	1947	Hà Nội	16016952
45	Nguyễn Văn T	1962	Hà Nội	16018856
46	Nguyễn Văn Ch	1970	Hà Nội	16016110
47	Hoàng Duy M	1957	Hà Nội	16013056
48	Dương Hữu Đ	1955	Hà Nội	16005686
49	Nguyễn Thị R	1953	Thái Bình	16019445
50	Dương Ngọc T	1961	Hà Nội	16022008
51	Nguyễn Thị Bích Th	1973	Hà Nội	19001125
52	Nguyễn Năng T	1965	Hà Nội	17012211
53	Đỗ Văn L	1957	Hà Nội	16005098
54	Bùi Thị Nh	1960	Hà Nội	17012498
55	Đào Văn M	1961	Hà Nội	18007435
56	Nguyễn Hữu H	1973	Hà Nội	18005332
57	Nguyễn Thị V	1949	Hà Nội	17035475
58	Phùng Tiến C	1954	Hà Nội	14003797
59	Trần Văn Th	1954	Hà Nội	16023443
60	Hà Huy V	1963	Hà Nội	17006252
61	Vũ Thị M	1961	Hà Nội	18011785
62	Đỗ Văn Th	1962	Hà Nội	18007652
63	Quách Thị S	1962	Hà Nội	18017148
64	Phạm Hồng V	1966	Hà Nội	17022372
65	Đình Văn T	1963	Hà Nội	17032226
66	Phương Thị Nh	1955	Hải Dương	17020013
67	Ngô Văn H	1955	Hà Nội	16024251
68	Nguyễn Hoàng Đ	1970	Hà Nội	16028505
69	Phạm Thị O	1951	Hà Nội	17038467
70	Nguyễn Văn Th	1966	Hải Dương	18005500
71	Đỗ Ngọc V	1948	Hà Nội	17039727