CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	Hiệp hội ung thư Mỹ (American Joint Commitee on Cancer)
BC	Bạch cầu
BN	Bệnh nhân
CT	Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography)
DD	Dạ dày
ĐT	Điều trị
ECOG	Nhóm hợp tác ung thư học phía Đông (Eastern Cooperative Oncology Group)
EGF	Yếu tố tăng trưởng biểu bì (Epidermal growth factor)
ESMO	Hội Nội khoa Ung thư Châu Âu (European Society for Medical Oncology)
HT	Hoá trị
HMMD	Hóa mô miễn dịch
IARC	Cơ quan nghiên cứu ung thư Quốc tế (International Agency for Research on Cancer)
MBH	Mô bệnh học
MRI	Cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging)
NC	Nghiên cứu
NCCN	Mạng lưới ung thư quốc gia của Mỹ (National Comprehensive Cancer Network)
PET/CT	Chụp cắt lớp phát bức xạ positron (Positron emission tomography - computed tomography)
PS	Thể trạng bệnh nhân (Performance Status)
PT	Phẫu thuật
TLS	Tỷ lệ sống
UICC	Hiệp hội quốc tế phòng chống ung thư Quốc tế (International Union Against Cancer)
UT	Ung thư
UTBM	Ung thư biểu mô
UTDD	Ung thư Dạ dày
WHO	Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization)

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Lý do chọn đề tài:

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

PT là phương pháp chủ yếu điều trị UTBM dạ dày. Ở giai đoạn sớm, UT còn giới hạn tại chỗ và vùng, PT được lựa chọn là phương pháp ĐT triệt căn. Những trường hợp bệnh ở giai đoạn muộn, PT vẫn là phương pháp ĐT cơ bản. Các biện pháp hoá trị và xạ trị đóng vai trò bổ trợ hoặc ĐT triệu chứng. Chỉ định tuỳ thuộc vào mức độ xâm lấn u, di căn hạch, giai đoạn bệnh, xếp độ mô bệnh học …

Đã có nhiều thành tựu, tiến bộ trong chẩn đoán và ĐT nhưng tiên lượng bệnh chưa cải thiện nhiều, kết quả sống thêm thấp. Đa số BN được phát hiện ở giai đoạn muộn, tổn thương đã xâm lấn, lan rộng, nguy cơ tái phát, di căn cao mặc dù được PT triệt căn. Việc nghiên cứu tìm ra phác đồ hóa chất ĐT bổ trợ có hiệu quả, kéo dài thời gian sống thêm sau PT triệt căn đối với những BN này được tiến hành từ lâu. Đã có những bằng chứng rõ rệt cho thấy hóa trị bổ trợ mang lại lợi ích sống thêm cho UTDD. Phác đồ EOX là công thức phối hợp các thuốc mới như Oxaliplatin, Capecitabin được thử nghiệm REAL-II (2008) chứng minh có hiệu quả cao nhất khi điều trị UTDD giai đoạn muộn và đã được áp dụng hóa trị sau PT triệt căn cho bệnh nhân UTDD tiến triển tại chỗ có u xâm lấn.

Trong điều kiện Việt Nam các BN chủ yếu được phát hiện ở giai đoạn muộn. Phần lớn bệnh nhân UTDD có u đã xâm lấn thanh mạc, kết quả điều trị vẫn còn những hạn chế nhất định. Các nghiên cứu đã chỉ ra các yếu tố tiên lượng xấu do sự xâm nhập của tế bào UT vào tổ chức kế cận cũng như gieo rắc vào ổ bụng. Việc nghiên cứu điều trị bổ trợ rất được quan tâm. Phác đồ EOX đã được đưa vào điều trị thường quy nhưng chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của phác đồ đối với nhóm bệnh nhân có u xâm lấn thanh mạc (T4). Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài *"Đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày giai đoạn IIB-III (T4, N0-3, M0) bằng hóa chất bổ trợ EOX sau phẫu thuật tại bệnh viện K"*

2. Mục tiêu của đề tài:

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

3. Những đóng góp của luận án:

- Khẳng định được hiệu quả của phác đồ EOX điều trị bổ trợ cho UTDD giai đoạn IIB-III có u xâm lấn thanh mạc hoặc tạng lân cận, chưa di căn xa (T4, N0-3, M0), là nhóm gặp với tỷ lệ cao trong hoàn cảnh Việt nam. Phác đồ ít tác dụng phụ, dung nạp tốt. Thời gian sống thêm trung bình là 50,3 ± 2,0 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm, 4 năm và 5 năm tương ứng là 61,8%, 50,7% và 48,1%.

- Khi u xâm lấn tạng lân cận có tiên lượng sống thêm 5 năm kém hơn: T4a là 59,5% và T4b là 33,5% (p=0,001). Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ nhóm chưa di căn hạch là 78,0%; di căn hạch 36,6% (p<0,001). Theo mức độ di căn hạch: N0 là 78,0%; di căn hạch N1 là 44,1%; N2 là 38,2%; N3 là 20,8% (p<0,001). Tỷ lệ sống thêm 5 năm giảm dần theo giai đoạn IIB-IIIC: 84,6%, 51,3%, 42,0% và 24,4% (p<0,001).
- Các yếu tố tiên lượng có ý nghĩa liên quan với thời gian sống thêm: vị trí, hình thái tổn thương, độ biệt hóa mô học, xâm lấn của khối u, tình trạng và mức độ di căn hạch, giai đoạn bệnh. Các yếu tố tiên lượng xấu là: u ở 1/3 trên, thể thâm nhiễm, độ mô học kém biệt hóa, xâm lấn T4b, đã di căn hạch và mức độ di căn, giai đoạn IIIB và IIIC. Các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng độc lập ảnh hưởng thời gian sống thêm: hình thái đại thể tổn thương, độ biệt hóa mô học, tình trạng di căn hạch và giai đoạn bệnh.

4. Cấu trúc của luận án:

Luận án gồm 132 trang, với 4 chương chính: Đặt vấn đề 2 trang, Chương 1 (Tổng quan) 33 trang, Chương 2 (Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu) 16 trang, Chương 3 (Kết quả nghiên cứu) 39 trang, Chương 4 (Bàn luận) 39 trang, Kết luận và Khuyến nghị 3 trang.

Luận án có 48 bảng, 15 hình và 13 biểu đồ, 139 tài liệu tham khảo (32 tài liệu tiếng Việt, 107 tài liệu tiếng Anh).

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Giải phẫu, mô học dạ dày

1.2. Dịch tễ, bệnh sinh ung thư dạ dày

1.3. Giải phẫu bệnh và phân loại

1.4. Chẩn đoán

1.4.1. Triệu chứng lâm sàng

➢ Cơ năng

Triệu chứng nghèo nàn, không đặc hiệu do đó dễ nhầm lẫn với các thay đổi cơ năng lành tính. Khi các triệu chứng rõ ràng thì thường bệnh đã ở giai đoạn muộn.

- Nhóm các triệu chứng sớm và không đặc hiệu: chán ăn, ăn không tiêu, gày sút, da xanh, mệt mỏi.
- Nhóm các triệu chứng rõ rệt: đau bụng, khối u bụng, thể trạng suy kiệt, di căn hạch hay tạng hoặc các biến chứng như thủng dạ dày, xuất huyết tiêu hóa.

➢ Thực thể

- Giai đoạn sớm thường không phát hiện ra khối u nguyên phát. Khi bệnh tiến triển có thể phát hiện khối u tại vị trí dạ dày, có thể kèm khối hạch thượng vị.
- Giai đoạn muộn: có thể phát hiện hạch di căn xa hoặc các tổn thương tại các vị trí di căn.

1.4.2. Cận lâm sàng

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

Nhờ các tiến bộ trong nội soi như nội soi phóng đại, nội soi kết hợp nhuộm màu chỉ điểm vùng bấm sinh thiết…cho độ chính xác cao, phát hiện các tổn thương còn rất nhỏ, giúp cho chẩn đoán sớm UTDD.

1.4.3. Chẩn đoán giai đoạn: xếp giai đoạn theo phân loại TNM của Hiệp hội ung thư Mỹ (AJCC: American Joint Committee on Cancer) 2010

1.5. Điều trị

1.5.1. Phẫu thuật

Là phương pháp chủ yếu điều trị UTDD. PT triệt căn với những trường hợp còn khu trú, giới hạn tại chỗ và vùng. PT tạm thời, ĐT triệu chứng cho những trường hợp giai đoạn muộn. PT cắt tổ chức tái phát hoặc khối di căn đơn độc cho những trường hợp tái phát tại chỗ. PT với mục đích dự phòng áp dụng cho những thương tổn tiền UT như viêm loét, políp dạ dày. Nhờ phát triển PT cắt rộng tổn thương, đảm bảo diện cắt R0 và nạo vét hạch chặng 2 cho kết quả sống thêm ngày càng cải thiện.

1.5.2. Hóa trị

UTDD ở giai đoạn tiến triển tại chỗ, chưa di căn hạch có tới 50% số bệnh nhân có nguy cơ tử vong trong vòng 5 năm. Khi có di căn hạch tiên lượng càng xấu. Vì vậy, các nghiên cứu hóa trị bổ trợ đã được tiến hành từ lâu. Từ đầu những năm 2000, các bằng chứng cho thấy hiệu quả rõ rệt của hóa trị bổ trợ. Nhiều nghiên cứu bổ trợ cho các bệnh nhân UTDD bệnh tiến triển, nguy cơ cao. Có nhiều phác đồ phối hợp khác nhau, trong đó phác đồ EOX được dùng cho những trường hợp giai đoạn tiến triển, yếu tố tiên lượng xấu đạt tỷ lệ đáp ứng cao.

1.5.3. Xạ trị

1.5.4. Sinh học

1.6. Các hoá chất sử dụng trong nghiên cứu

1.7. Nghiên cứu trong và ngoài nước về điều trị ung thư dạ dày

1.7.1. Một số nghiên cứu trên thế giới về điều trị ung thư dạ dày xâm lấn

Nhờ các biện pháp điều trị PT triệt căn được hoàn thiện, các nghiên cứu gần đây chủ yếu đánh giá kết quả ĐT bổ trợ cho UTDD đã PT triệt căn cũng như các yếu tố liên quan sống thêm. Đặc biệt với u xâm lấn thanh mạc cũng rất được quan tâm. Fukuda (2011) điều trị bổ trợ UTDD T4 sống thêm 5 năm đạt 47,6%. Thử nghiệm CLASSIC của Bang (2012) chứng minh vai trò của hóa trị bổ trợ cho UTDD đã phẫu thuật triệt căn. Sống thêm toàn bộ 3 năm ở nhóm bổ trợ là 83% và 78% ở nhóm PT đơn thuần. Pecqueux (2015) phân tích hồi cứu 12.883 bệnh nhân thấy u T4 có tỷ lệ cao gieo cấy tế bào UT vào khoang màng bụng rất cao.

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

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

ĐT hóa chất trong UTDD tại Việt Nam cũng đã được áp dụng rộng rãi. Các phác đồ đa dạng từ ĐT tạm thời đơn chất 5-FU cho tới các phác đồ phối hợp và gần đây chuyển sang ĐT bổ trợ thường quy bằng các phác đồ cập nhật. Nghiên cứu của Nguyễn Bá Đức (2001) ĐT bao gồm cả bổ trợ và triệu chứng phác đồ ELF và FAM tại Bệnh Viện K. Vũ Hồng Thăng (2006) điều trị bổ trợ 45 bệnh nhân UTDD tại Bệnh viện K bằng phác đồ ELF. Sống thêm 3 năm toàn bộ đạt 63,4% và sống thêm không bệnh là 63,2%. Nguyễn Lam Hòa (2008) đánh giá hiệu quả điều trị hóa chất bổ trợ cho bệnh UTDD bằng 5-FU, FUFA, ELF cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm cao hơn ở nhóm điều trị bổ trợ. Vũ Hải (2009) nghiên cứu nhóm 504 bệnh nhân UTDD có 458 được phẫu thuật đơn thuần và 46 bệnh nhân được hóa trị bổ trợ phác đồ ELF. Sống 3 năm toàn bộ nhóm hóa trị bổ trợ tốt hơn so với nhóm phẫu thuật đơn thuần (65,2% so với 47,7%). Trịnh Thị Hoa (2009) ĐT bổ trợ UTDD bằng phác đồ ECX cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm là 98%, 3 năm là 81,8%. Lê Thành Trung (2011) ĐT bổ trợ UTDD có di căn hạch bằng phác đồ EOX. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 1 năm và 2 năm tương ứng là 98,6% và 90,6%. Sống thêm trung bình 35,2 tháng. Tô Như Hạnh (2012) đánh giá kết quả hóa trị EOX cho 68 bệnh nhân UTDD không còn khả năng phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K cho đáp ứng toàn bộ đạt 52,9%, chỉ có 14,7% BN bệnh tiến triển, thời gian sống trung bình 7,67 tháng. Đặng Hoàng An (2015) ĐT UTDD giai đoạn IIA-IIIB phẫu thuật cắt dạ dày kèm vét hạch D1 hoặc D2 bổ trợ bằng hóa - xạ trị và hóa chất phác đồ EOX. Sống thêm trung bình 34 ± 6,26 tháng.

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

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

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

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

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

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:

- Thể trạng yếu, không còn chỉ định điều trị hóa chất hoặc do có bệnh phối hợp.

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

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Phương pháp nghiên cứu là nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng

Cỡ mẫu tính theo công thức: $n = Z^2_{1-\alpha/2}\dfrac{P(1-P)}{d^2}$

2.2.2. Nội dung nghiên cứu

➢ **Đặc điểm lâm sàng**

- Tuổi và giới.
- Thời gian mắc: thời gian từ khi có triệu chứng cho đến khi khám phát hiện bệnh.
- Các triệu cơ năng khi vào viện: đau bụng - thượng vị, nuốt nghẹn, chán ăn đầy bụng, ợ hơi - ợ chua, nôn, xuất huyết tiêu hoá…

➢ **Đặc điểm tổn thương**

- Vị trí tổn thương: được đánh giá và mô tả của phẫu thuật viên. Sắp xếp theo từng vị trí cụ thể của dạ dày và theo 1/3 phần dạ dày: 1/3 trên, giữa và dưới.
- Hình thái tổn thương đại thể: thể loét, thể sùi, thể thâm nhiễm lan tỏa, loét - sùi, loét - thâm nhiễm.
- Thể mô bệnh học: xếp loại dựa trên bảng phân loại của WHO năm 2010.
- Xếp độ biệt hoá mô học: biệt hoá cao, biệt hoá vừa, biệt hoá thấp.
- Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh giúp chẩn đoán xác định và đánh giá mức độ xâm lấn của tổn thương nguyên phát.
- Xếp loại TNM, giai đoạn theo AJCC 2010.
- Đánh giá tình trạng, mức độ di căn hạch và sự liên quan của các yếu tố.

➢ **Đánh giá kết quả điều trị**

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

2.2.4. Cách thức tiến hành

- Thông tin của BN được thu thập và ghi nhận theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Sử dụng tư liệu trong hồ sơ bệnh án, phỏng vấn BN thu thập các thông tin: tuổi, giới, lý do vào viện, thời gian xuất hiện bệnh, các triệu chứng khi vào viện.
- Trực tiếp khám đánh giá ghi nhận tình trạng BN, các tổn thương trên lâm sàng.
- Tiến hành thực hiện và ghi nhận các xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị.
- Ghi nhận các đánh giá của phẫu thuật viên: mô tả vị trí, kích thước, mức độ xâm lấn và hình thái tổn thương đại thể trong phẫu thuật.
- Thể mô bệnh học và độ biệt hóa sau phẫu thuật.
- Điều trị hóa chất phác đồ EOX.
- Đánh giá độc tính của phác đồ hóa chất qua các đợt điều trị: dựa trên tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư của Tổ chức Y tế thế giới (WHO).
  + Đánh giá độc tính của phác đồ trên huyết học, chức năng gan - thận: dựa trên xét nghiệm công thức máu, sinh hóa sau mỗi đợt điều trị.
  + Buồn nôn: ghi nhận, đánh giá mức độ buồn nôn.
  + Nôn: nhận định số lần nôn trong từng ngày truyền.
  + Tiêu chảy: số lần đi ngoài, các dấu hiệu đi kèm, mất nước, co rút.
  + Nhiễm trùng: có sốt không, loét họng miệng không, nhiễm trùng thường kèm theo giảm bạch cầu hạt có sốt phải điều trị kháng sinh.
  + Hội chứng bàn tay - bàn chân: đánh giá độc tính cũng như mức độ ảnh hưởng tới chức năng sinh hoạt của bệnh nhân.
  + Ảnh hưởng thần kinh ngoại vi.
  + Ảnh hưởng của độc tính và các tác dụng phụ tới liệu trình điều trị hóa chất.
- Theo dõi bệnh nhân sau điều trị:
  + Dựa vào kết quả khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng qua các lần khám lại định kỳ, đánh giá tình trạng tái phát di căn.
  + Những trường hợp không đến khám lại: thu thập thông tin qua liên lạc điện thoại với bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân.

2.2.5. Quy trình điều trị

- Các bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn cắt dạ dày kết hợp nạo vét hạch D2 theo quy chuẩn của phương pháp Nhật Bản.
- Bệnh nhân hậu phẫu ổn định sau 3-4 tuần chuyển điều trị bổ trợ phác đồ EOX.

Phác đồ EOX: ***Epirubicin*** 50 mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1
Oxaliplatin 130 mg/m^2 da, truyền tĩnh mạch ngày 1
Xeloda (Capecitabine) 1000mg/m^2 da, uống 2 lần/ngày từ ngày 1-21
Chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ.

- Liều lượng thuốc được tính và thay đổi theo diện tích da cơ thể.
- Tất cả các bệnh nhân được điều trị đủ liều theo phác đồ (≥85% liều hóa chất).

<u>Liệu trình điều trị:</u>

  + Trước khi truyền hóa chất bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch thuốc chống nôn Ondansetron 8mg và Dexamethasone 4mg.
  + Epirubicin pha trong 250 ml glucose 5% truyền tĩnh mạch tốc độ 40 giọt/phút. Tiếp theo dùng Oxaliplatin pha với 250 ml glucose 5% truyền tĩnh mạch tốc độ 40 giọt/phút.
  + Kết thúc truyền hóa chất BN được tráng tĩnh mạch bằng 100ml NaCl 0,9% và tiêm tĩnh mạch 1 ống Ondansetron 8mg.

+ Xeloda (capecitabine) dạng viên (500 mg/viên) chia làm 2 liều uống buổi sáng và tối hàng ngày từ ngày đầu tiên truyền hóa chất và được kéo dài trong 21 ngày.

- BN được đánh giá tổng thể trước mỗi đợt hóa trị: lâm sàng, xét nghiệm huyết học, chức năng gan, thận... xác định dung nạp để điều chỉnh liều thuốc phù hợp.
- Sau 3 chu kỳ, bệnh nhân được tiến hành khám kiểm tra trên lâm sàng, cận lâm sàng. Nếu bệnh ổn định sẽ điều trị tiếp 3 đợt. Nếu bệnh tiến triển, bệnh nhân được chuyển phác đồ khác hoặc điều trị triệu chứng.

<u>Xử trí các độc tính do hóa chất trong quá trình điều trị:</u>

- Nếu số lượng BC <3 x 10^9/l và/hoặc BC hạt <1,5 x 10^9/l, hoãn điều trị hóa chất và tiêm thuốc kích thích nâng bạch cầu hoặc chờ cho tới khi số lượng bạch cầu >3 x 10^9/l và bạch cầu hạt >1,5 x 10^9/l mới tiếp tục điều trị.
- Trường hợp bệnh nhân có sốt do hạ BC sẽ được điều trị kháng sinh và thuốc kích thích nâng bạch cầu.
- Nếu huyết sắc tố <90g/l sẽ trì hoãn điều trị, tiêm thuốc kích thích tạo hồng cầu hoặc truyền khối hồng cầu tới khi huyết sắc tố ≥100g/l. Tiểu cầu <80 x 10^9/l sẽ truyền khối tiểu cầu tới khi số lượng tiểu cầu ≥100 x 10^9/l sẽ tiếp tục điều trị.
- Nếu chỉ số chức năng gan - thận >2,5 lần bình thường, điều trị nội khoa cho tới khi các chỉ số này ≤2,5 mức bình thường mới tiếp tục điều trị hóa chất.
- Trường hợp xuất hiện hội chứng bàn tay - bàn chân mức độ nặng (độ 4) hoặc có tiêu chảy cần ngừng hóa chất và điều trị cho tới khi phục hồi và tùy thuộc mức độ có thể điều chỉnh liều Xeloda.
- Trường hợp xuất hiện độc tính thần kinh ngoại vi mức độ nặng ảnh hưởng chức năng, sinh hoạt cần ngừng điều trị và điều chỉnh liều Oxaliplatin.

2.2.6. Các tiêu chuẩn đánh giá

- Đánh giá TNM, giai đoạn bệnh theo AJCC 2010.
- Đánh giá thời gian sống thêm:
  + Thời điểm bắt đầu chọn BN vào nghiên cứu: từ ngày bắt đầu tiến hành điều trị. 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):
    * Ngày chết hoặc ngày xuất hiện tái phát, di căn do UT trước thời điểm kết thúc nghiên cứu quy ước.
    * Ngày mất theo dõi: ngày khám bệnh cuối cùng còn sống, không có biểu hiện tái phát di căn, sau đó không có thông tin nào khác (sự kiện mất theo dõi này xảy ra trước thời điểm kết thúc nghiên cứu quy ước).
    * Bị kiểm duyệt: do hết thời gian nghiên cứu.
  + Tái phát sau điều trị: được xác định khi tổn thương xuất hiện tại chỗ tại vùng ≥6 tháng sau điều trị. Chẩn đoán tái phát qua khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm tế bào và MBH (nếu có thể thực hiện được).
  + Di căn sau điều trị: chẩn đoán di căn dựa vào khám LS, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm tế bào và MBH (nếu có thể thực hiện được).
  + Những trường hợp không khám lại dựa trên chẩn đoán của y tế cơ sở thời điểm xuất hiện tái phát, di căn.

+ Thời gian sống thêm: là khoảng thời gian giữa thời điểm bắt đầu vào nghiên cứu và thời điểm kết thúc (rút khỏi) nghiên cứu.
+ Tình trạng người bệnh: sống hay chết; sống khoẻ mạnh hay tái phát - di căn.
+ Sự kiện nghiên cứu là sự kiện chết đối với các tính toán sống thêm toàn bộ và sự kiện tiến triển, tái phát - di căn.
+ Thời gian sống thêm toàn bộ: tính từ thời điểm bắt đầu can thiệp điều trị đến khi bệnh nhân tử vong hoặc có thông tin cuối cùng.
+ Thời gian sống thêm không bệnh: tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi bệnh có dấu hiệu tái phát, di căn trên lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và chỉ điểm u.

- Đánh giá thể trạng bệnh nhân theo thang của Tổ chức Y tế Thế giới ECOG Performance Status (PS).
- Phân độ độc tính dựa vào tiêu chuẩn của tổ chức Y tế thế giới (WHO).

2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0
- Các thuật toán thống kê: mô tả, kiểm định so sánh
- Ước lượng thời gian sống thêm: sử dụng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan - Meier để ước tính thời gian sống thêm.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

3.2.1. Tuổi và giới:

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

Bảng 3.1: Vị trí tổn thương

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

Bảng 3.2: Hình thái tổn thương

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

Bảng 3.3: Đặc điểm mô bệnh học

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

Bảng 3.4: Phân bố bệnh nhân theo mức độ xâm lấn u và di căn hạch

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

Bảng 3.5: Liên quan vị trí u với di căn hạch

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

Bảng 3.6: Liên quan kích thước u với di căn hạch

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

3.2. Điều trị

3.2.1. Điều trị hóa chất - độc tính phác đồ

Bảng 3.7: Độc tính chung trên huyết học qua 6 chu kỳ điều trị

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

Bảng 3.8: Độc tính chung trên chức năng gan - thận qua 6 chu kỳ

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

Bảng 3.9: Các tác dụng phụ trên lâm sàng chung qua 6 chu kỳ điều trị

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

Bảng 3.10: *Ảnh hưởng của độc tính lên quá trình điều trị*

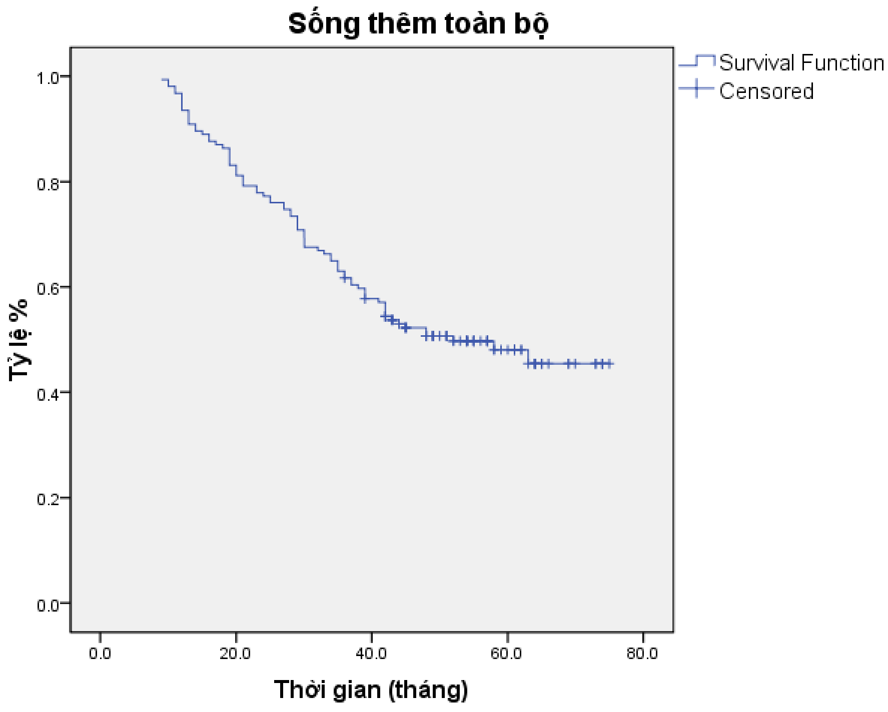
	Đợt 1	Đợt 2	Đợt 3	Đợt 4	Đợt 5	Đợt 6
Số lần dừng điều trị						
Do hạ huyết sắc tố	14	11	8	3	4	2
Do hạ tiểu cầu	0	1	0	0	1	1
Do hạ bạch cầu	3	5	7	4	2	0
Sốt hạ bạch cầu	0	0	1	0	0	0
Do tăng men gan	1	2	7	4	4	1
Số ngày dừng điều trị						
Do hạ huyết sắc tố	4	4	3	2	1	1
Do hạ tiểu cầu	0	1	0	0	1	6
Do hạ bạch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

3.2.3. Kết quả điều trị

3.2.3.1. Thời gian sống thêm

Bảng 3.11: *Sống thêm toàn bộ theo năm*

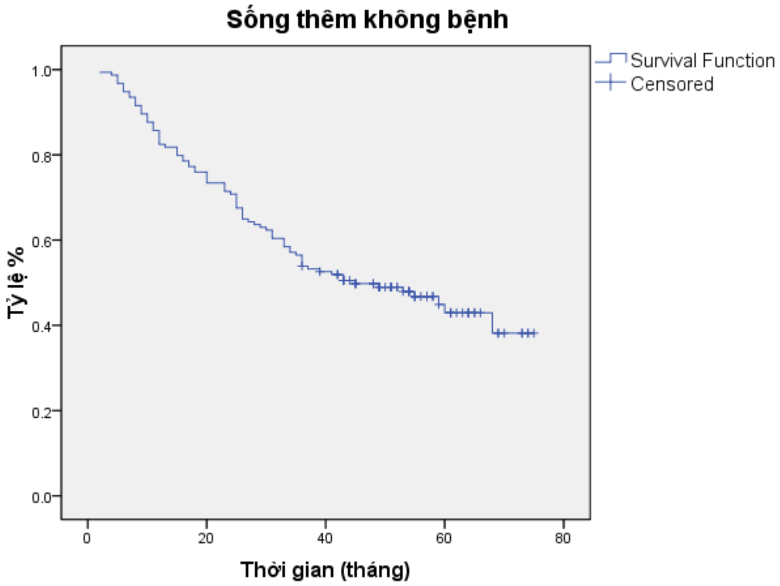
Sống thêm theo Kaplan - Meier	***3 năm***	***4 năm***	***5 năm***
Số tử vong tích lũy	***58***	***74***	***77***
Tỷ lệ sống thêm tích lũy (%)	61,8	50,7	48,1
Thời gian sống trung bình ± độ lệch chuẩn (tháng)	50,3 ± 2,0		



Biểu đồ 3.1: Sống thêm toàn bộ

Bảng 3.12: Sống thêm không bệnh theo năm

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

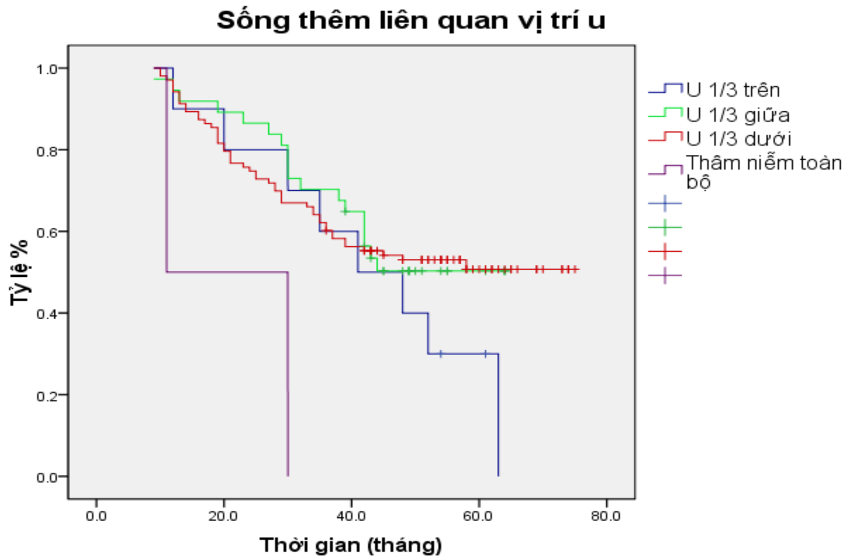


Biểu đồ 3.2: Thời gian sống thêm không bệnh

3.2.3.1. Các yếu tố liên quan thời gian sống thêm

Bảng 3.13: Sống thêm toàn bộ theo vị trí u

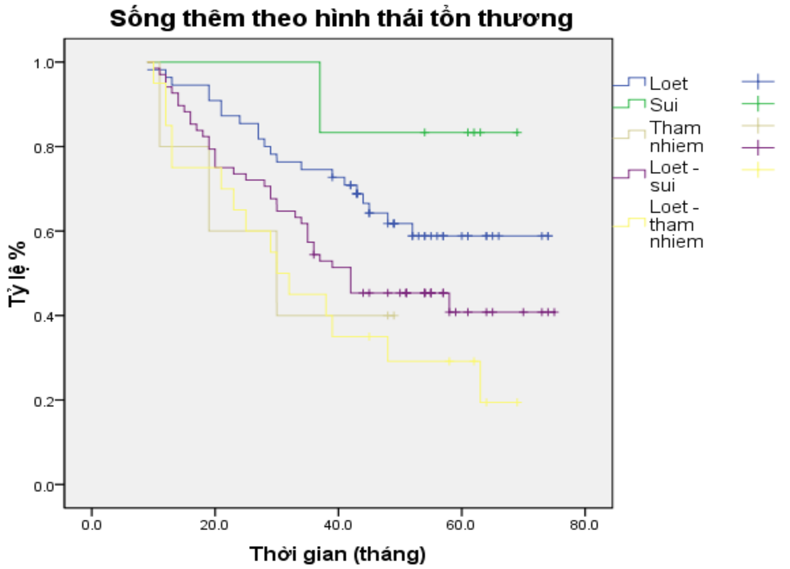
Vị trí u	**Số BN**	**Tử vong**	**5 năm (%)**	**χ^2 - p**
1/3 trên	10	8	30,0	χ^2 =7,949
1/3 giữa	**37**	18	50,3	p =0,047
1/3 dưới	**103**	49	50,7	
Thâm nhiễm toàn bộ	2	2	0	



Biểu đồ 3.3: Sống thêm toàn bộ theo vị trí u

Bảng 3.14: Sống thêm toàn bộ theo hình thái tổn thương đại thể

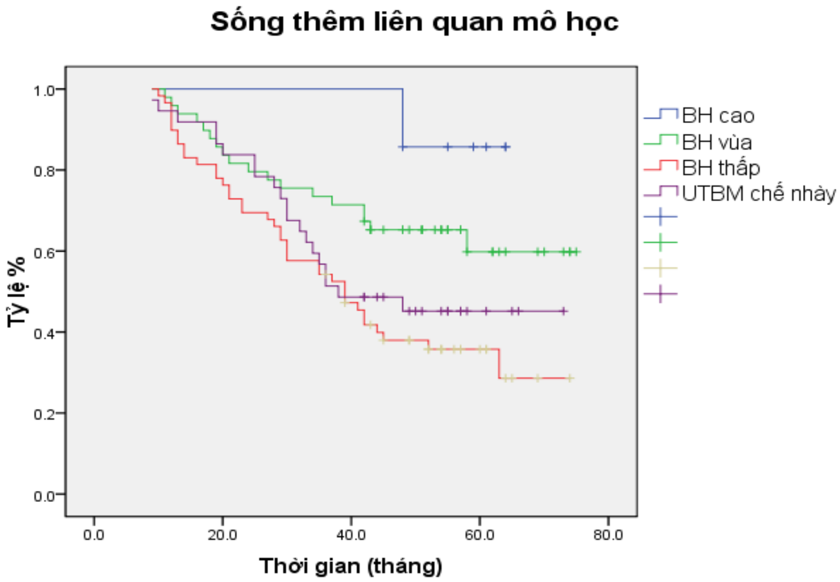
Hình thái tổn thương	Số BN	Tử vong	5 năm (%)	χ^2 - p
Sùi	6	1	83,3	
Loét	54	21	58,2	χ^2=12,049
Loét - Sùi	67	37	41,4	p =0,017
Thâm nhiễm	5	3	40,0	
Loét - Thâm nhiễm	20	15	29,2	



Biểu đồ 3.4: Sống thêm toàn bộ theo hình thái tổn thương đại thể

Bảng 3.15: Sống thêm toàn bộ theo độ biệt hóa mô học

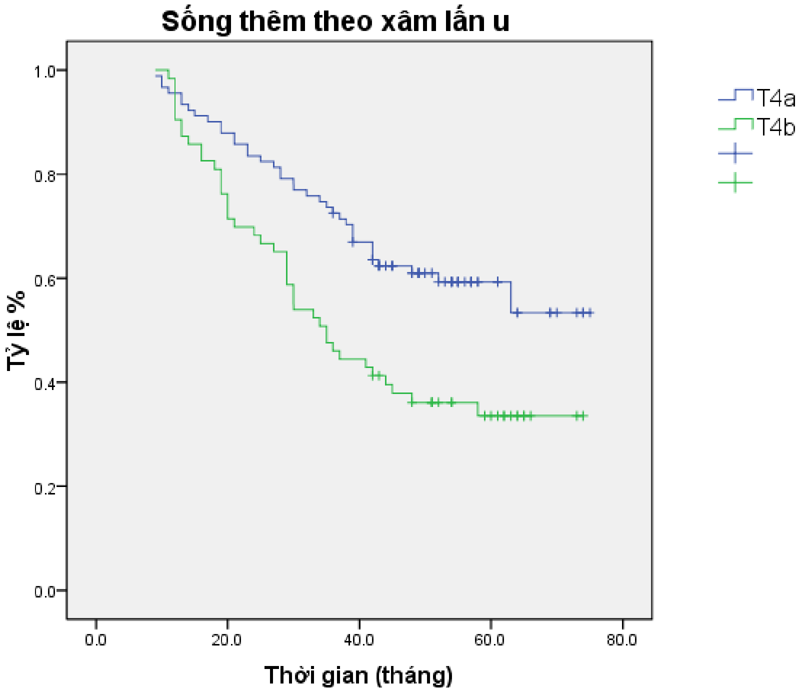
Loại mô học	Số BN	Tử vong	5 năm (%)	χ^2 - p
UTBM biệt hóa cao	7	1	85,7	χ^2=11,661
UTBM biệt hóa vừa	49	18	59,8	
UTBM kém biệt hóa	59	38	35,8	p =0,0009
UTBM TB nhẫn	37	20	45,2	



Biểu đồ 3.5: Sống thêm toàn bộ theo độ biệt hóa mô học

Bảng 3.16: Sống thêm toàn bộ theo xâm lấn u

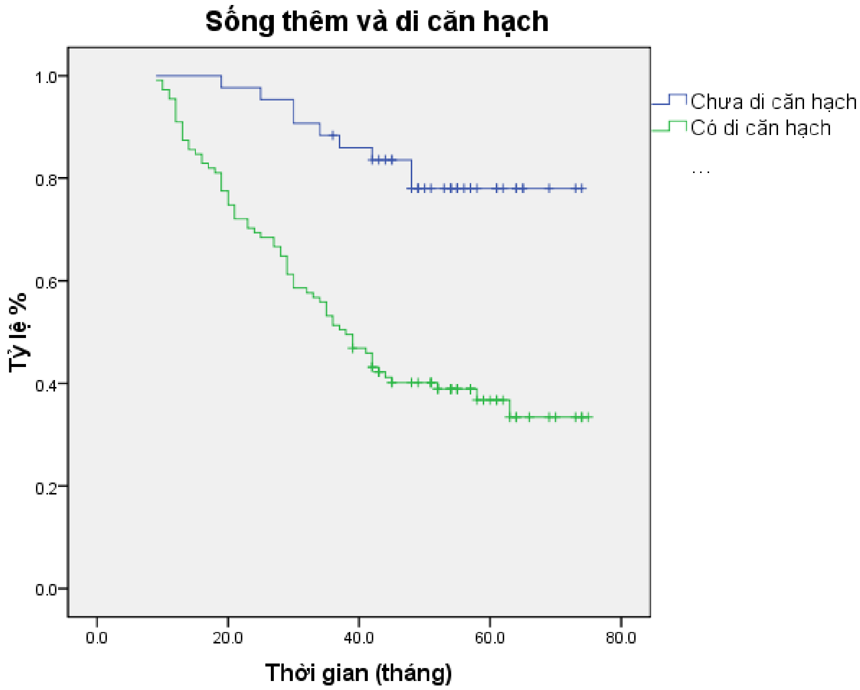
Xâm lấn u	**Số BN**	**Tử vong**	**5 năm (%)**	**χ^2 - p**
T4a	89	36	59,5	χ^2=9,657
T4b	63	41	33,5	p=0,002



Biểu đồ 3.6: Sống thêm toàn bộ theo xâm lấn u

Bảng 3.17: Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch

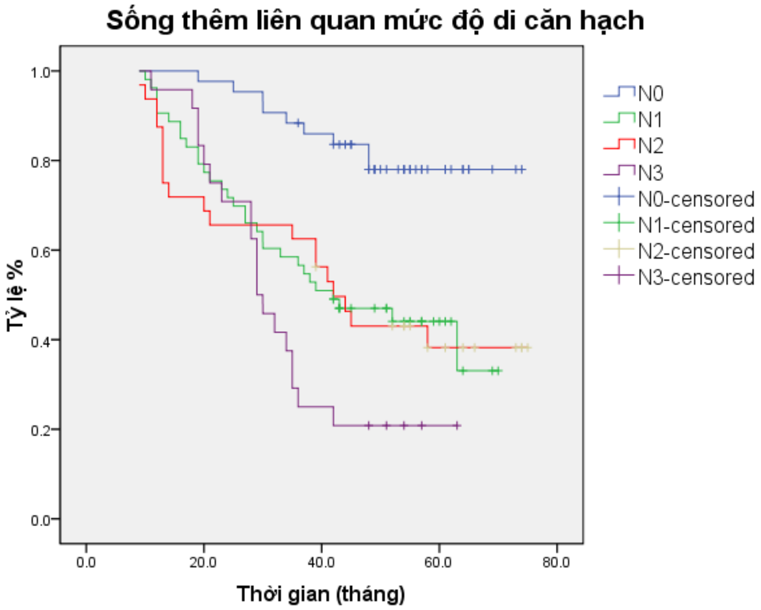
Di căn hạch	**Số BN**	**Tử vong**	**5 năm (%)**	**χ^2 - p**
Chưa di căn hạch	43	9	78,0	χ^2=19,985
Có di căn hạch	109	68	36,6	p=0,000



Biểu đồ 3.7: Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch

Bảng 3.18: Sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch

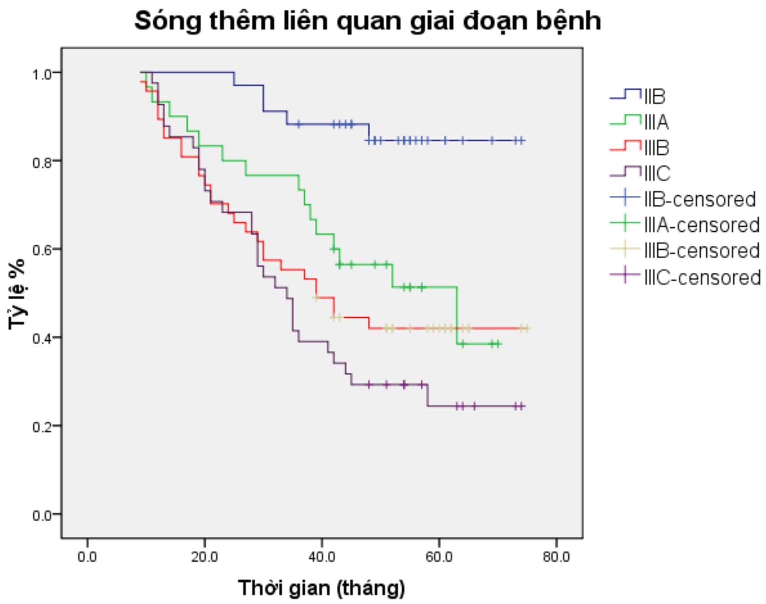
Mức độ di căn hạch	Số BN	Tử vong	5 năm (%)	χ^2 - p
N0	43	9	78,0	χ^2=24,907
N1	53	30	44,1	p=0,000
N2	32	19	38,2	
N3	24	19	20,8	



Biểu đồ 3.8: Sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch

Bảng 3.19: Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh

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



Biểu đồ 3.9: Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh

Bảng 3.20: Các biến có giá trị dự báo nguy cơ tử vong theo phân tích đa biến

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

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

4.1.1. Tuổi và giới

Tuổi mắc trung bình 53,3 ± 9,7; thấp nhất là 27, cao nhất 71. Tỷ lệ mắc bệnh theo tuổi tăng dần từ thấp đến cao, nhóm 51-60 có tỷ lệ mắc cao nhất là 48,0%. Số lượng bệnh nhân nam: 115 (75,6%), nữ: 37 (24,4%). Tỷ lệ nam/nữ là 3,1/1. Kết quả này phù hợp với hầu hết các nghiên cứu tại Việt Nam với độ tuổi mắc trung bình vào khoảng 50 tuổi trong đó nhóm tuổi 50-60 chiếm tỷ lệ cao nhất. Có sự khác biệt trong các nghiên cứu về tỷ lệ nhưng điểm chung là nam mắc nhiều hơn nữ.

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

4.1.3. Đặc điểm tổn thương

4.1.3.1. Vị trí u

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

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

Bang (2010) nghiên cứu trên nhóm BN UTDD tại Châu Á cũng gặp chủ yếu vị trí vùng hang - môn vị với 52%. Tâm vị gặp rất ít khoảng 3%. Sasako (2008) nghiên cứu 523 bệnh nhân UTDD tại Nhật Bản gặp tổn thương vị trí 1/3 dưới 42,3%, 1/3 giữa 39,6% và 1/3 trên ít gặp nhất 18,1%. Barreto (2014) trong nhóm 99 bệnh nhân UTDD tại Ấn Độ cũng chỉ gặp 17% ở vùng tâm vị.

4.1.3.2. Hình thái và kích thước tổn thương

Tổn thương đại thể dạng loét - sùi chiếm phần lớn với 44,1%. Thể loét chiếm 35,5%. Thể loét - thâm nhiễm là 13,2%. Thể sùi và thể thâm nhiễm ít gặp hơn cả. Kết quả này cũng gần tương đồng với các nghiên cứu trong nước khác.

Kích thước tổn thương u trung bình là 5cm, lớn nhất có trường hợp 10cm. U 5-<7cm chiếm phần lớn số trường hợp (48,7%). Nhóm u >3-<5 cm cũng thường gặp với 27,6%. Bùi Ánh Tuyết (2003) đánh giá kích thước tổn thương ở tất cả các giai đoạn thấy u 3-<5 cm là chủ yếu với 48,9%. Nhóm u 5-<7 cm đứng thứ 2 với 16,7%. Nguyễn Xuân Kiên (2005) gặp chủ yếu u >2-5cm 46,6%, tiếp đó nhóm >5-8cm là 31,9%. Sự khác biệt này có lẽ do các BN trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu phát hiện muộn, u xâm lấn sâu tới thanh mạc do đó kích thước tổn thương lớn hơn.

4.1.3.3. Mô bệnh học

Phân độ biệt hóa mô bệnh học cho thấy loại UTBM kém biệt hóa và biệt hóa trung bình gặp nhiều nhất với tỷ lệ lần lượt là 38,8% và 32,3%. Loại UTBM tế bào nhẫn cũng gặp nhiều với 24,3%. UTBM biệt hóa cao gặp rất ít. Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu trong nước.

4.1.3.2. Đặc điểm tổn thương theo TNM

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

Đánh giá sự di căn hạch cho thấy có 71,7% di căn hạch: 34,9% di căn hạch N1. 21,1% di căn hạch N2. 15,8% di căn hạch N3.

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

Đánh giá mối liên quan giữa vị trí u và di căn hạch cho thấy u ở vị trí 1/3 trên có 70% các trường hợp đã di căn hạch, 1/3 giữa là 70,3%, 1/3 dưới là 71,8% di căn hạch, BN u thâm nhiễm toàn bộ có 2/2 trường hợp di căn hạch. Tuy những trường hợp u ở 1/3 giữa và dưới có tỷ lệ di căn nhỉnh hơn nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Nguyên nhân có lẽ các BN trong nghiên cứu hầu hết đồng nhất về mức độ xâm lấn u tới hoặc qua thanh mạc nên tỷ lệ di căn hạch chung đều cao và sự khác biệt không đáng kể.

Liên quan kích thước u và di căn hạch thấy kích thước u ≤3cm có 52,9% các trường hợp di căn hạch, u >3-<5cm là 54,8%; u =5-<7cm có 79,7% di căn hạch, với u ≥7cm có 94,7% di căn hạch. Như vậy là mức độ di căn hạch tăng dần theo kích thước u. Sự khác biệt về di căn hạch là rõ rệt và có ý nghĩa thống kê với p=0,001. Trong hầu hết các nghiên cứu và tài liệu cho rằng kích thước u ≤3cm thường gặp ở UTDD sớm nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi thì một số trường hợp u chưa tới 3 cm đã xâm lấn tới thanh mạc. Tuy nhiên, có thể do u xâm lấn sâu nhưng chưa lan rộng, nguy cơ di căn thấp nên tỷ lệ di căn hạch trong nhóm này là thấp nhất.

Các BN trong nghiên cứu thuộc nhóm tiến triển tại chỗ, u xâm lấn thanh mạc nhưng chưa di căn xa thuộc các giai đoạn từ IIB-IIIC. Giai đoạn đoạn IIIB (T4a, N2 và T4b, N0-1) và IIIC (T4a, N3 và T4b, N2-3) nhiều hơn với tỷ lệ 30,9% và 27,0%. Giai đoạn IIB (T4a, N0) là 22,4% và IIIA (T4a, N1) ít nhất với 19,7%.

4.2. Điều trị

4.2.2. Tác dụng không mong muốn

Tính chung 6 chu kỳ hóa trị độc tính trên huyết sắc tố chiếm 52,4% các trường hợp. Tuy nhiên chủ yếu ở mức độ nhẹ 1: 35,5% và 2 là 15,4%. Chỉ gặp một tỷ lệ nhỏ giảm huyết sắc tố ở mức độ 3 (1,5%) trong những chu kỳ đầu do ảnh hưởng sau PT dạ dày nên hấp thu dinh dưỡng kém. Không có trường hợp nào gặp độc tính độ 4.

Giảm BC và bạch cầu hạt là những độc tính thường gặp nhất với tỷ lệ cao. Tính chung qua 6 chu kỳ độc tính giảm BC chiếm 27,1% trong đó chủ yếu là hạ BC ở mức độ nhẹ (độ 1, 2) với tỷ lệ 20,2%. Độc tính độ 3 chỉ rất ít với 1,4% và không có trường hợp nào hạ BC độ 4. Dòng BC hạt bị ảnh hưởng nhiều nhất qua 6 chu kỳ hóa trị với 53,3%. Tuy nhiên chủ yếu ở mức độ nhẹ với tỷ lệ 39,6% gồm độ 1 là 22,4% và độ 2 là 17,2%. Có tỷ lệ nhỏ hạ BC hạt độ 3 và 4 (13,8%) nhưng sau khi dùng thuốc kích thích tập trung dòng hạt thì ổn định, không cần dùng kháng sinh và điều trị nâng đỡ. Lê Thành Trung (2011) cũng thấy kết quả tương tự khi gặp hạ BC hạt là nhiều nhất với 40,5%. Cunningham (2006) gặp hạ BC rất phổ biến với tỷ lệ 62,9% trong đó hạ độ 3-4 chiếm 27,6%.

Tác động gây hạ tiểu cầu gặp rất ít ở mức độ nhẹ. Tính chung 6 chu kỳ chỉ có 2,7% hạ tiểu cầu chủ yếu ở mức độ nhẹ và không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Độ 1 là 2,3%, chỉ có 2 trường hợp độ 2 (0,2%) và 2 trường hợp độ 3 (0,2%), không có hạ tiểu cầu độ 4.

Nghiên cứu thấy độc tính trên gan thấp: tính chung qua 6 chu kỳ tăng GOT là 11,6% và tăng GPT là 8,4%, chỉ có 0,3% tăng độ 3. Không gặp độ 4. Với chức năng thận chỉ có 0,2% tăng Creatinin ở độ 2. Không có trường hợp nào biểu hiện tăng Ure.

Trong phác đồ có sử dụng Epirubicin là thuốc gây nôn mạnh nên tỷ lệ gặp cao. Tính chung qua 6 chu kỳ các bệnh nhân gặp tỷ lệ biểu hiện buồn nôn và nôn với 34,2% và 20,1%. Các biểu hiện chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa, một số ít trường hợp ở mức độ nặng ảnh hưởng đến khả năng ăn uống của người bệnh (3,7% buồn nôn và 0,6% nôn). Cunningham (2006) gặp buồn nôn và nôn với tỷ lệ rất cao 78,9%; độ 3-4 gặp ít với 11,4%.

Tiêu chảy là một trong số những tác dụng phụ thường gặp khi điều trị hóa chất phác đồ có Fluorouracin. Các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu sử dụng Xeloda nhưng chỉ gặp ở 13,6% các trường hợp, phần lớn ở mức độ nhẹ không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị (7,3% độ 1, độ 2 là 4,3% và độ 3 là 1,9%).

Hội chứng bàn tay – bàn chân là một trong những tác dụng phụ đặc trưng và thường gặp khi điều trị bằng thuốc Xeloda. Qua 6 chu kỳ biểu hiện gặp ở 21,7% số trường hợp và chủ yếu ở độ 1, 2. Xuất hiện tăng lên ở những chu kỳ sau và hầu hết không ảnh hưởng điều trị. Lê Thành Trung (2011) gặp biểu hiện này ở 41,4% số đợt điều trị. Nghiên cứu REAL-2 gặp 39,3% các trường hợp với 3,1% ở độ 3-4.

Độc tính thần kinh ngoại vi thường gặp liên quan tới liều điều trị Oxaliplatin. Độc tính cấp xuất hiện ngay trong hoặc sau quá trình truyền thuốc. Độc tính mãn thường biểu hiện trên thần kinh cảm giác liên quan tới liều tích lũy của thuốc và thường gặp ở mức liều 780-850 mg/m2. Tuy nhiên thì 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. Tính chung cả 6 chu kỳ hóa chất gặp 34,4% các trường hợp và thường tăng lên ở những chu kỳ cuối. Chủ yếu ở mức độ 1 và 2, chỉ có một số rất nhỏ biểu hiện độ 3 (1,7%) gây tê đầu chi nặng, ảnh hưởng phần nào tới sinh hoạt của người bệnh.

Cunningham (2008) gặp tới 82,7%, chủ yếu ở độ 1-2 và độ 3-4 chỉ có 4,4%. Bang gặp 56% và cũng có rất ít biểu hiện ở độ 3-4 với 2%. Nguyên nhân có lẽ do các tác giả trên điều trị cho BN 8 chu kỳ hóa chất nên liều tích lũy của Oxaliplatin cao hơn, tỷ lệ gặp các độc tính nhiều hơn. Baek (2010) thấy độc tính tích lũy biểu hiện tăng lên rõ rệt ở các chu kỳ sau. Sau điều trị 1,5 tháng thì ở khoảng >10% tăng đến 30% sau điều trị 4 tháng. Đã có nhiều nghiên cứu nhưng cho tới nay vẫn chưa có biện pháp hoặc loại thuốc nào có thể cải thiện trở ngại này trong điều trị bằng các phác đồ có Oxaliplatin.

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

Do ảnh hưởng độc tính và các tác dụng phụ khác thì quá trình điều trị phải dừng lại để xử trí cho tới khi ổn định. Thường những chu kỳ đầu do ảnh hưởng của bệnh cũng như PT cắt DD làm giảm khả năng hấp thu nên hạ huyết sắc tố thường xuyên xảy ra. Những trường hợp nặng phải dừng lại để truyền khối hồng cầu. Tuy nhiên, số ngày dừng điều trị không nhiều, trung bình là 4 ngày trong những chu kỳ đầu. Giảm dần ở những chu kỳ sau và chu kỳ 5, 6 chỉ dừng 1 ngày để truyền khối hồng cầu sau đó BN có thể tiếp tục điều trị được.

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

Số lần dừng điều trị do tăng men gan cũng tương ứng với số lượt tăng men gan độ 2 trở lên do ở mức độ đó các bệnh nhân phải dừng để điều trị hạ men gan. Trong đó số lần dùng ở chu kỳ 1 và 6 là 1, chu kỳ 2 là 2, chu kỳ 4 và 5 là 4 và nhiều nhất ở chu kỳ 3 là 7. Số ngày dừng do phải điều trị hạ men gan lâu ngày nên hầu hết là ở mức 6 hoặc 7 ngày.

Chỉ có 1 lần dừng điều trị do hạ tiểu cầu kéo dài 6 ngày do hạ độ 2, phải đợi cho số lượng tiểu cầu trở lại bình thường bệnh nhân mới tiếp tục điều trị được. Còn 2 trường hợp hạ độ 3 được truyền khối tiểu cầu và chỉ phải dừng 1 ngày, sau xét nghiệm số lượng tiểu cầu ổn định được điều trị tiếp theo liệu trình.

Các độc tính và tác dụng phụ khác đều ở mức độ nhẹ và vừa, quá trình điều trị kết hợp dùng thuốc xử trí các tác dụng phụ đó cũng như kết hợp điều chỉnh liều thuốc trong giới hạn cho phép nên đã kiểm soát được.

Phác đồ EOX tiện dụng do chỉ điều trị 6 chu kỳ, chủ yếu ảnh hưởng lên số lượng BC nhưng vẫn dễ dàng kiểm soát được. Các độc tính và tác dụng phụ khác đều ở mức độ nhẹ và vừa, không ảnh hưởng tới bệnh nhân cũng như làm gián đoạn nhiều tới liệu trình điều trị.

4.2.3. Kết quả điều trị

4.2.3.1. Thời gian sống thêm

Nghiên cứu thực hiện trên 152 bệnh nhân UTDD giai đoạn IIB-III có u xâm lấn tới thanh mạc hoặc tạng lân cận (T4a và T4b) thuộc nhóm có tỷ lệ gặp cao trong điều kiện Việt Nam. Các bệnh nhân sau khi được PT cắt dạ dày triệt căn được hóa trị bổ trợ phác đồ EOX liệu trình 6 chu kỳ. Thời gian theo dõi bệnh nhân sau điều trị từ 36 tháng đến 75 tháng, trung bình 52 tháng. Số BN còn sống là 75, có 77 BN đã tử vong, số BN tái phát là 82 (chẩn đoán tử vong do bệnh hoặc tái phát một phần qua khám và điều trị lại tại bệnh viện. Số còn lại qua khám và điều trị tại y tế cơ sở). Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 50,3 ± 2,0 tháng, sống thêm không bệnh trung bình là 46,2 ± 2,2 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ước tính theo Kaplan - Meier sau 3 năm, 4 năm và 5 năm tương ứng là 61,8%; 50,7% và 48,1%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 3 năm, 4 năm và 5 năm tương ứng là 53,9%, 49,8% và 42,9%.

Bảng 4.1: Sống thêm sau điều trị triệt căn ung thư dạ dày

Tác giả	Năm	n	Điều trị	Sống thêm 3 năm (%)	Sống thêm 5 năm (%)
Đỗ Đức Vân	1993	1908	PT đơn thuần	29,0	18,0
Trịnh Hồng Sơn	2001	306	PT đơn thuần	37,3	
Nguyễn Xuân Kiên	2005	144	PT đơn thuần		33,7
Vũ Hồng Thăng	2006	45	PT + Hóa trị ELF	63,4	
Cunningham	2006	253	PT đơn thuần		23
		250	PT + Hóa trị ECX		36
Vũ Hải	2008	458	PT đơn thuần	47,7	
		46	PT + Hóa trị ELF	65,2	
Sasako (2001-2004)	2008	530	PT đơn thuần		61,1
		529	PT + Hóa trị TS-1		71,7
Trịnh Thị Hoa	2009	106	PT + Hóa trị ECX	81,8	
Bang (2006-2009)	2012	515	PT đơn thuần	78	
		520	PT + Hóa trị Xelox	83	
Xiang Hu (2000-2008)	2014	212	PT đơn thuần (T4)		31,1
Fukuda (2001-2009)	2011	71	PT + Hóa trị (T4)		47,6
Nghiên cứu này	2015	152	PT + Hóa trị EOX	61,8	48,1

So với các tác giả khác (bảng 4.1) thì các BN trong nhóm nghiên cứu có u đã xâm lấn tới thanh mạc hoặc tạng lân cận được điều trị bổ trợ bằng phác đồ hóa trị EOX đã có sự cải thiện tỷ lệ sống thêm đáng khích lệ. So sánh với trong nước thì trước đây chưa có nghiên cứu nào tập trung riêng vào nhóm BN này. Mặc dù vậy, kết quả điều trị của nghiên cứu này đã cải thiện rõ rệt, nhất là với những nghiên cứu PT đơn thuần trên nhóm bệnh nhân thuộc nhiều giai đoạn và mức độ xâm lấn u có phần thấp hơn. So sánh với các nghiên cứu về hóa trị bổ trợ thì kết quả điều trị của nghiên cứu này với các BN có yếu tố nguy cơ cao hơn cũng cho thấy những bước tiến tích cực. Sống thêm 5 năm của nghiên cứu là 48,1% so với Fukuda (2011) là 47,1% và Xiang Hu (2014) 31,1% cùng trên nhóm u xâm lấn T4 cũng đã chứng minh vai trò hóa trị bổ cải thiện sống thêm rõ rệt so với PT đơn thuần.

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

➢ **Sống thêm liên quan vị trí u**

Theo các nghiên cứu về điều trị phẫu thuật đều cho thấy đối với những bệnh nhân UTDD tại 1/3 trên thường khó khăn trong PT triệt căn do phải cắt DD toàn bộ và vét nhóm hạch vùng tương ứng nên tỷ lệ sống thêm thường kém hơn. TLS 5 năm các bệnh nhân có u ở 1/3 trên trong nghiên cứu là 30,0%. Nhóm u ở 1/3 giữa là 50,3%. Nhóm u ở 1/3 dưới là 50,7%. Nhóm u thâm nhiễm toàn bộ DD là 0,0% (p=0,047). Sự khác biệt về TLS giữa các nhóm vị trí u có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Nhiều tác giả khi so sánh sự khác biệt sống thêm giữa các vị trí UTDD cũng ghi nhận u vị trí vùng tâm vị, 1/3 trên có tiên lượng xấu hơn, TLS thấp hơn do nguy cơ lan rộng nhanh cũng như khả năng di căn hạch cao. Harrison (1997) thấy TLS 5 năm nhóm UTDD tâm vị là 42%, nhóm UTDD vùng hang - môn vị là 61%. Vũ Hải (2008) thấy UTDD 1/3 dưới TLS 5 năm là 19,2%; 1/3 giữa là 28,9%; 1/3 trên là 0%.

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

So sánh sống thêm của bệnh nhân theo hình thái đại thể u thấy tổn thương dạng sùi TLS 5 năm 83,3%, thể loét là 58,2%, thể thâm nhiễm 40,0%, thể loét - sùi 41,4%, thể loét - thâm nhiễm 29,2%. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa các nhóm theo hình thái tổn thương đại thể là rõ rệt với $p<0,05$ ($p=0,013$). Nguyễn Xuân Kiên (2005) và Zhi Zhu (2014) cũng thấy thể sùi có tiên lượng tốt nhất, thể loét - thâm nhiễm và thể thâm nhiễm đều xấu hơn.

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

Theo phần lớn các tài liệu và nghiên cứu nếu phân loại theo Lauren cho thấy típ lan tỏa có tiên lượng xấu hơn và theo độ biệt hóa típ kém biệt hóa thường xấu hơn. Kết quả nghiên cứu cũng thấy típ kém biệt hóa có tỷ lệ sống thêm 5 năm thấp nhất 35,8%; sống thêm trung bình 42,9 ± 3,2 tháng. Típ tế bào nhẫn là 45,2%; sống thêm trung bình 48,1 ± 3,9 tháng. Típ biệt hóa vừa là 59,8%; sống thêm trung bình 56,7 ± 3,5 tháng. Típ biệt hóa cao có tỷ lệ sống thêm toàn bộ tốt nhất với 85,7%; sống thêm trung bình 61,7 ± 2,1 tháng. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa các nhóm theo mô học là rõ rệt với $p<0,05$ ($p=0,0009$). Zhi Zhu (2014) khi phân tích yếu tố liên quan sống thêm theo độ biệt hóa mô học cao, vừa, thấp và không biệt hóa cho TLS 5 năm khác biệt rất rõ rệt, tương ứng là 82,5%; 62,0%; 26,2% và 6,8% với $p<0,001$.

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

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

Vũ Hải (2008) cũng thấy độ xâm lấn của u càng sâu, tiên lượng sống thêm càng kém. TLS 5 năm của u xâm lấn T4a là 21,7% và T4b là 4,7%. Zhi Zhu (2014) cũng thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm giảm rõ theo độ xâm lấn của u từ T1-T4 là 82,2%; 50,8%; 36,5% và 19,0% với $p<0,001$.

- **Sống thêm liên quan di căn hạch**

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

Nhóm bệnh nhân chưa di căn hạch có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 78,0%; thời gian sống thêm trung bình 66,5 ± 2,5 tháng. Nhóm đã di căn hạch sống thêm 5 năm 36,6%; thời gian sống thêm trung bình 44,1 ± 2,4 tháng. Sự khác biệt là rõ rệt với $p <0,001$. Tình trạng di căn hạch có liên quan chặt chẽ với thời gian sống thêm và là yếu tố tiên lượng quan trọng trong UTDD. Vũ Hải (2008) thấy UTDD không di căn hạch có TLS 5 năm 62,9% trong khi với nhóm có di căn hạch TLS 5 năm chỉ là 9,8%.

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

Nguyễn Xuân Kiên (2005) thấy TLS 5 năm của nhóm BN không di căn hạch (N0) là 72,23%; di căn hạch N1 là 15,24%; N2 là 13,33%; N3 là 0,0%. Fujii (1999) nghiên cứu các yếu tố tiên lượng của UTDD thấy tỷ lệ sống 5 năm của nhóm N0 là 89%; N1 66%; N2 34% và N3 là 0,0%.

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

Giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng quan trọng trong bệnh UT nói chung và UTDD. Các BN trong nghiên cứu thuộc các giai đoạn IIB, IIIA, IIIB, IIIC có TLS thêm 5 năm lần lượt tương ứng: 84,6%; 51,3%; 42,0%; 24,4%. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm giữa các nhóm BN theo giai đoạn bệnh là rõ rệt với p<0,001.

Nguyễn Xuân Kiên (2005) thấy TLS 5 năm giai đoạn I là 78,36%; giai đoạn II 32,6%; giai đoạn III 18,08% và giai đoạn IV 0%. Vũ Hải (2008) đánh giá sống thêm 5 năm sau mổ theo giai đoạn bệnh I đến IV lần lượt là 79,3%; 59,5%; 13,5% và 2,0%.

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

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

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

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

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

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

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

Nguyễn Xuân Kiên (2005) đánh giá kết quả sau mổ ở 144 bệnh nhân UTDD thuộc nhiều giai đoạn khác nhau khi phân tích đa biến cho thấy độ biệt hóa mô học, mức độ xâm lấn u, tình trạng di căn hạch, số lượng di căn hạch và giai đoạn bệnh là những yếu tố tiên lượng độc lập. Vũ Hải (2008) đa phân tích nhóm bệnh UTDD thuộc các giai đoạn khác nhau điều trị phẫu thuật và kèm theo nhóm được hóa trị bổ trợ cho thấy mức độ xâm lấn u, di căn hạch, giai đoạn bệnh, loại phẫu thuật là những yếu tố tiên lượng độc lập. Ming-zhe Li (2014) đa phân tích 94 bệnh nhân UTDD xâm lấn thanh mạc (T4) điều trị phẫu thuật đơn thuần thấy độ biệt hóa u và di căn hạch là các yếu tố tiên lượng độc lập. Zhi Zhu (2014) khi đa phân tích 932 bệnh nhân UTDD trong thời gian 1980-2005 cho thấy hình thái tổn thương đại thể, độ biệt hóa mô học, mức độ xâm lấn u, số lượng hạch di căn là những yếu tố tiên lượng độc lập.

KẾT LUẬN

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

1. Đặc điểm bệnh học

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

2. Kết quả điều trị

- Hóa trị bổ trợ phác đồ EOX cho hiệu quả điều trị cao, ít tác dụng phụ. Sống thêm toàn bộ trung bình 50,3 ± 2,0 tháng. TLS thêm toàn bộ 3 năm, 4 năm và 5 năm là 61,8%, 50,7% và 48,1%.
- Khi u xâm lấn tạng lân cận có tiên lượng sống thêm 5 năm kém hơn: T4a là 59,5% và T4b là 33,5% (p=0,001).
- Chưa di căn hạch sống thêm 5 năm 78,0%; di căn hạch 36,6% (p<0,001). Theo mức độ di căn hạch: N0 là 78,0%; di căn hạch N1 là 44,1%; N2 là 38,2%; N3 là 20,8% (p<0,001).
- Tỷ lệ sống thêm 5 năm giảm dần theo giai đoạn IIB-IIIC: 84,6%, 51,3%, 42,0% và 24,4% (p<0,001).
- Các yếu tố tiên lượng có ý nghĩa liên quan với thời gian sống thêm: vị trí, hình thái tổn thương, độ biệt hóa mô học, xâm lấn của khối u, tình trạng và mức độ di căn hạch, giai đoạn bệnh.
- Các yếu tố tiên lượng xấu là: u ở 1/3 trên, thể thâm nhiễm, độ mô học kém biệt hóa, u xâm lấn T4b, đã di căn hạch và mức độ di căn, giai đoạn IIIB và IIIC.
- Các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng độc lập ảnh hưởng thời gian sống thêm: hình thái tổn thương, độ biệt hóa mô học, tình trạng di căn hạch và giai đoạn bệnh.

KIẾN NGHỊ

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

ABBREVIATIONS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CT	Computed Tomography
DFS	Disease free survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal growth factor
ESMO	European Society for Medical Oncology
GC	Gastric Cancer
IARC	International Agency for Research on Cancer
IV	Intravenous
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Overall survival
PET/CT	Positron emission tomography - computed tomography
PS	Performance Status
UICC	International Union Against Cancer
WHO	World Health Organization

INTRODUCTION

1. Scientific aims

Gastric cancer (GC) is one of the most common cancers in many countries around the world as well as in Vietnam. According to the IARC (Globocan 2012), this is the 6^{th} common cancers in the world, ranked 4^{th} cancers in men and women 6^{th}. GC is the areas featured cancer, unevenly distributed according to geographical area and time. The disease has two types according to the type of cells: carcinomas and not carcinomas. Carcinomas of gastric cancer is the most common type, accounting for 90% of these types of GC and most studied.

Surgery is the main therapy of GC treatment. In the early stages, surgery is the selection of radical treatment. In advanced stages, surgery is still the basic treatment. Including partial or total gastrectomy. Depending on tumor invasion, stage and treatment purpose can do adjacent organs resection and lymph node metastatic risk areas dissection. The roles of chemotherapy and radiotherapy are adjuvant or symptoms treatment.

There have been many achievements, advances in diagnosis and treatment but have not improved much in prognosis, low rate of survival. Most of patients were diagnosis at advanced stages, invasive lesions, spreading, the risks of recurrence and/ or metastasis were high despite radical surgery. The researches to find the adjuvant chemotherapy regimen effective, prolong survival after radical surgery for these patients have been carried out for quite a long time. EOX regimen is the combination regimen between new drugs like oxaliplatin, capecitabine in REAL-II trial (2008) demonstrated the highest efficiency in advanced stages treatment and adjuvant after radical surgery in patients with locally advanced tumor invasion was applied.

In Vietnam, most patients were diagnosed at advanced stages, invasive lesions, spreading. GC patients with invasive serosa tumors (T4) having a high percentage, treatment outcome is still limited. Researches are now focusing on evaluating treatment results of these patients. EOX regimen was put into routine treatment, but no studies have evaluated the effectiveness of therapy on patients with serosa invasive tumors (T4). Therefore, we conducted the thesis "*Evaluation on treatment results in stages IIB-III (T4, N0-3, M0) of gastric cancer with EOX regimen adjuvant chemotherapy after surgery at K hospital*"

2. Objectives

2.1. Reviews on some clinical, sub-clinical characteristics of gastric cancer at stages IIB-III (T4, N0-3, M0).

2.2. Evaluation on the treatment results in stages IIB-III (T4, N0-3, M0) of gastric cancer with EOX regimen adjuvant chemotherapy after surgery at K hospital.

3. The contributions of the thesis

The thesis confirms the efficacy of EOX regimen adjuvant chemotherapy for gastric cancer at stage IIB-III with tumors invading serosa or adjacent structures, no distant metastasis (T4, N0-3, M0) - the high rate group in Vietnam nowadays. The regimen has few side effects but good tolerability. Average survival time was 50.3 ± 2.0 (months). The 3-year, 4-year and 5-year overall survival rates were 61.8%, 50.7% and 48.1%, respectively.

When tumor invaded adjacent structures, 5-year OS prognosis is worse: T4a - 59.5% and T4b - 33.5% ($p = 0.001$). The 5-year OS rate was 78.0% in no lymph node metastasis group; 36.6% in lymph node metastasis group ($p <0.001$). According to lymph node metastasis: N0 - 78.0%; N1 - 44.1%; N2 - 38.2%; N3 - 20.8% ($p <0.001$). The 5-year OS rate decreased from IIB to IIIC stage : 84.6%, 51.3%, 42.0% and 24.4% ($p <0.001$).

Prognostic factors are significant with survival time: location, lesions morphology, the histopathology differentiation, invasion of tumor, status and the extent of lymph node metastasis, disease stage. The adverse prognostic factors are: 1/3 upper tumor, infiltrate tumor, poorly differentiated histopathology, T4b invasion, lymph node metastasis and the extent of metastatic, stages IIIB and IIIC. Independent prognostic significant factors influence survival time: lesions morphology, the histological differentiation, lymph node metastasis status and disease stage.

4. The structure of the thesis

The thesis consists of 132 pages, with 4 main chapters: Introduction: 2 pages; Chapter 1 (Overview): 33 pages; Chapter 2 (Subjects and Methods): 16 pages; Chapter 3 (results): 39 pages; Chapter 4 (discussion): 39 pages, Conclusion and recommendation: 3 pages.

The thesis has 48 tables, 15 pictures and photos, 13 diagrams, and 139 references (32 Vietnamese and 107 English).

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. Anatomy, gastric histopathology

1.2. Epidemiology, pathogenesis of gastric cancer

1.3. Surgery and classification

1.4. Diagnosis

1.4.1. Clinical symptoms

➢ Functional symptoms

- Poor, nonspecific symptoms are so it is easy to confuse with benign functional changes. Symptoms are normally apparent in advanced stage
- Early and nonspecific symptoms: anorexia, weight loss, pale skin, fatigue.
- Apparent symptoms: abdominal pain, abdominal tumor, physical exhaustion, organs or lymph node metastasis or complications such as gastric perforation, gastrointestinal bleeding…

➢ Entity

- At early stages, it is unable to detect primary tumor. As the disease progresses, tumors in the stomach position can be detected; and at that stage, the disease may include epigastric ganglion block.
- At advanced stage: distant metastasis or lesions at metastatic locations can be detected.

1.4.2. Sub - clinical symptoms:

Endoscopic biopsy plays an important role in the diagnosis of gastric cancer. Endoscopy shows the location and characteristics of the tumor. The accuracy rates are over 95% with advanced cancer and 98% with 6 to 8 - piece endoscopic biopsy.

Due to advances in endoscopy as magnification endoscopy, laparoscopy combining staining biopsy marker ... the results provide high accuracy as well as very small lesions detection, that helps to diagnose gastric cancer at early stage.

1.4.3. Staging: according to the TNM classification of the AJCC 2010.

1.5.1. Surgery

Surgery is the main therapy of GC treatment. Radical surgery is applied to localized cases with local and regional limits. Palliative surgery, symptoms treatment are applied to the advanced stage. Recurrent tumor or single metastasis surgery is applied to the local recurrence. Preventive surgery is applied to premalignant such as ulcers, stomach polyp. Advances of wide-cut surgery of lesion ensures R0 surgical margins and D2 lymphadenectomy; thus survivals can be improved more and more.

1.5.2. Chemotherapy

50% of patients at locally advanced stage of no lymph node metastasis GC are faced with a death risk within five years. The prognosis is worse with lymph node metastasis patients. Therefore, adjuvant chemotherapy studies have been conducted for a long time. Since early 2000s, the evidences have showed clearly effectiveness of adjuvant chemotherapy. Many adjuvant studies on GC at advanced stage and high risk of recurrence have been conducted. There are many different combined regimens, in which EOX regimen has been applied to advanced stage cases with worse prognosis and has got high responsive result.

1.5.3. Radiotherapy

1.5.4. Biology

1.6. Chemicals used in trail

1.7. Studies on gastric cancer treatment in the world and domestic

1.7.1. Studies on invasive gastric cancer treatment in the world

1.7.2. Recent studies on gastric cancer treatment in Vietnam

In Vietnam, the application of Japan’s radical surgery combining with D2 lymphadenectomy procedure for gastric cancer treatment have had good results: improving survival time, complication rate low. The recent studies on surgical treatment of Trinh Hong Son (2001), Le Nguyen Ngoc (2004), Nguyen Xuan Kien (2005) have shown the improvement of survival time. The comparison between lymphadenectomy groups in non-radical surgery by Trinh Hong Son (2001) has no difference in survival time; in the radical treatment groups: D1 - 27 months, D2 - 32.45 months and D3 - 41.40 months. Nguyen Xuan Kien’s study (2005) showed that 5-year survival rate - 29.2%, of which those whose early stage reached 79.5%.

Chemotherapy for gastric cancer in Vietnam has also been applying widely with varied regimens from single agent 5-FU for advanced stage or recurrence, metastasis, to combined regimen, and recently to routine adjuvant treatment with updated regimens. In Nguyen Ba Duc’s study (2001), the treatment included adjuvant and symptoms used FAM and ELF regimen at K Hospital. In Vu Hong Thang (2006), applied the adjuvant treatment for 45 gastric cancer patients at Hospital K with ELF regimen. 3-year OS rate - 63.4%, 3-year DFS - 63.2%. Nguyen Lam Hoa (2008) with evaluation on the effectiveness of adjuvant chemotherapy with 5-FU, FUFA, ELF showed that 5-year OS rate was higher than adjuvant treatment group. Vu Hai (2009) carried out a study on the group of 504 GC, in which 458 got only surgery and 46 received adjuvant chemotherapy with ELF regimens and found that 3-year OS rate in adjuvant chemotherapy group is higher than those in surgery only: 65.2% and 47.7%, respectively. Trinh Thi Hoa's study (2009) showed that GC adjuvant chemotherapy with ECX regimen have 1-year and 3-year OS rate were 98% and 81.8%. Le Thanh Trung (2011) carried out study adjuvant chemotherapy EOX regimen for lymph node metastasis GC. 1-year and 2-years OS rate were 98.6% and 90.6%. The average survival time was 35.2 months. To Nhu Hanh (2012) made evaluation on the results of EOX regimen for 68 advanced stage GC unresectable at K hospital. The study showed that 52.9% were totally responsive to the treatment; only 14.7% progressed; the average survival time was 7.67 months. Dang Hoang An's study (2015) on the treatment for the group of GC at stage IIA-IIIB with gastrectomy with D1 or D2 lymphadenectomy adjuvant by chemoradiation and chemotherapy EOX regimen found that the survival time was 34 ± 6.26 months.

Like most of the researches in the world, Vietnam has no standard regimen with outstanding results for invasive gastric cancer. Regimen selection is based mainly on NCCN and ESMO's treatment guidelines and on actual status of the patients so that combined regimens between two or three drugs can be chosen appropriately.

Chapter 2: SUBJECTS AND METHODS OF STUDY

2.1. Subjects of study

152 gastric cancer patients with tumors invading serosa or adjacent structures, no distant metastasis, being treated with EOX regimen adjuvant chemotherapy after surgery at K hospital from 1/2009 to 12/2011:

2.1.1. Criteria for choosing patients

- The patients diagnosis gastric cancer with tumors invading serosa or adjacent structures, no distant metastasis (T4, N0-3, M0).
- Histopathology of gastric carcinoma.
- The patients must have a performance status 0-2, according to ECOG scale.
- Radical gastrectomy, Japan's D2 lymphadenectomy.
- Sufficient 6 cycles of chemotherapy EOX regimen.
- No contraindications to chemotherapy.
- Adequate records of treatment.
- Reliable follow-up information after treatment through the re-examination and/ or through responses from patients and their family, or by phone.

2.1.2. Exclusion criteria

- Bad health, contraindications to chemotherapy or other combined disease.
- Giving up or inadequate therapy.

- Preoperative chemotherapy or surgery did not guarantee radical.
- Metastasis.
- Incomplete profile, misplaced information.

2.2. Methods of Study

2.2.1. Design of study

Randomized un-controlled clinical trial.

The sample size was calculated by the formula: $n = Z^2_{1-\alpha/2}\dfrac{P(1-P)}{d^2}$

2.2.2. Research contents

➢ **Clinical characteristics**
- Age and sex.
- Disease time: since symptoms until detection of the disease.
- Functional symptoms on admission: abdominal-epigastric pain, hard swallowing, loss of appetite, heartburn, vomiting, gastrointestinal bleeding ...

➢ **Lesion characteristics**
- Lesion location: to be assessed and described by the surgeon; anatomic location in gastric and according to a third of gastric: 1/3 upper, middle and under.
- Macroscopic morphology: Ulcerated, Fungating, Infiltrating, Ulcerated - fungating, Ulceroinfiltrating.
- Histopathology: according to WHO's classification in 2010.
- Histopathology differentiation: well, moderate and poor differentiation.
- Image tests evaluation on invading level of primary lesions.
- TNM classification and staging according to the AJCC 2010.
- Status evaluation, extent of lymph node metastasis and relevance of factors.

➢ **Evaluation on treatment results**
- Chemotherapy regimen and dose.
- Evaluation on side effects of chemotherapy:
  + Evaluation on toxicity of regimen in hematology.
  + Evaluation on toxicity of regimen in liver – kidney function.
  + Some clinical side effects: loss of appetite, nausea and vomiting, diarrhea, hand-foot syndrome, peripheral sensory neuropathy.
- Evaluation on overall survival and disease-free survival rate.
- Analysis of overall survival factors:
  + Age and sex.
  + Location and tumor size.
  + Macroscopic morphology. Histopathology.
  + Tumor invasion.
  + Status and level of lymph node metastasis.
  + Staging.

2.2.4. Methods
- Patients' information was collected and recorded in medical research form. Study, use of medical records, patient interview to collect information: age,

gender, reason for admission, the time since the first symptoms until admission, symptoms on admission.

- Examination, assessment and recording of patient status, clinical symptoms.
- Sub - clinical test before treatment.
- Recognition of the surgeon's evaluation: location, size, degree of invasion and macroscopic morphology during surgery.
- Histopathology and differentiation after the surgery.
- Chemotherapy EOX regimen
- Evaluation on regimen toxicity through cycles: according to toxicity grading of anti-cancer drugs of World Health Organization (WHO).
- Evaluation on the toxicity of therapy in hematology, liver – kidney function based on blood tests, biochemical after each treatment.
- Nausea: recording and evaluating nausea levels.
- Vomiting: the number of vomiting in each day during chemical treatment.
- Diarrhea: the number of diarrhea, additional symptoms.
- Hand-foot syndrome: Ulcerated level assessment, the hurt feeling in hand and foot skin; and the influence on patient's living performance.
- Peripheral sensory neuropathy.
- Influence of toxicity and side effects on chemotherapy process.
- Follow-up after treatment:
  + Basing on clinical examination and sub-clinical tests through periodical re-examination to evaluate recurrence of metastasis.
  + Those who did not reexamine: collecting information by telephoning patients and their family members.

2.2.5. Treatment plan

- Japan's radical gastric surgery combining with D2 lymphadenectomy procedure
- Adjuvant treatment with 6-cycle EOX regimen.
- 3-4 weeks after done surgery, start chemotherapy.

EOX regimen:

Epirubicin	50 mg/m^2, IV day 1
Oxaliplatin	130 mg/m^2, IV day 1
Xeloda (Capecitabine)	1000mg/m^2, oral days 1-21
21-day cycle	

- Dose is calculated and changed according to body surface area.
- All patients were treated with full dose of the regimen (≥85% dose).

Treatment process:

+ Before chemotherapy, patients are IV injection with anti-vomiting medicine: Ondansetron 8mg & Dexamethasone 4mg.
+ Epirubicin is diluted with 250 ml glucose 5% IV infusion 40 drops/m. Next Oxaliplatin is diluted with 250 ml glucose 5% IV infusion 40 drops/m.
+ 100 ml 0.9% Natriclorid IV infusion and Ondansetron 8 mg IV injection after chemotherapy to prevent side effect.
+ Oral Xeloda (capecitabine) tablets (500 mg/tablet) twice a day: every morning and evening. From the first day of chemotherapy and lasts 21 days.

+ All cases are clinically assessed before each cycle, including clinical examination, sub-clinical tests to make assessment on hematology, liver & kidney function… in order to know responsive ability so that dose can be adjusted appropriately.
+ After 3 cycles, patients will be clinically and sub-clinically examined. If the disease is stable, continue 3 cycles. If the disease is worse, change the regimen or treat the symptoms.
+ If neutrophils count <2.0 x 109/l or platelets count <100 x 109/l or the other grade 2-3 toxicities (except anemia), chemotherapy should be delayed to treat the toxicity or until recovering.

2.2.6. Evaluation criteria

- Evaluate TNM, disease stages according to AJCC 2010.
- Evaluate survival time:
  + Starting time to select patients to do research: since the starting date of treatment.
  + Finishing research (the date research stops):

  The date of death, recurrence, metastasis resulted from cancer before estimated finishing time of research.
    * Loss of follow-up date: the alive final examination, no metastasis symptom, after that there is no more information (this event happens before estimated finishing time of research).
    * Being controlled: due date of research.
  + Recurrence after treatment: when lesion appears locally and regionally ≥6 months after treatment. Recurrence Diagnosis through clinical examination, image diagnosis, cytology and histopathology (if possible).
  + Metastasis after treatment: metastasis diagnosis through clinical examination, image diagnosis, cytology and histopathology (if possible).
  + No re-examination based on diagnosis of local medical organization when recurrence or metastasis appears.
  + OS time: period of time from starting treatment to finishing research.
  + Patient’s status: alive or died, healthy or recurrence, metastasis.
  + Research event is the death prior to overall survival and progress of disease, recurrence – metastasis.
  + Overall survival time: since treatment till death or last information
  + Disease-free survival time: since treatment till symptoms of recurrence, clinical metastasis, image diagnosis and tumor point.
  + Patient’s status evaluation according to ECOG Performance Status (PS).
- Toxicity classification according to WHO’s toxicity classification standard of anticancer drugs.

2.3. Data Processing

- The information is encoded and processed by SPSS 16.0 software.
- The statistical algorithms: description, comparative tests
- Analysis of survival time: using Kaplan-Meier estimator to estimate survival time.

CHAPTER 3: RESULTS OF STUDY

3.1. Clinical and sub-clinical characteristics

3.1.1 Age and gender

- Average age was 53,3 $\pm$ 9,7. Youngest patient was 27, oldest was 74.
- Popular age group 50-59 accounted for the highest rate (48,0%). The research was carried out on 152 patients, in which 115 were males (75,6%) and 37 were females (24,4%); the proportion between male and female was: 115/37 =3,1/1

Table 3.1: Tumor location

Tumor location		**No of patients**	**%**
Epigastric - cardia		5	3,3
Body		5	3,3
Lesser curve		**33**	**21,7**
Greater curve		4	2,6
Antrum - pylorus		**103**	**67,8**
Whole gastric infiltrating		2	1,3
Total		**152**	**100**
According the third sections	1/3 upper	10	6,6
	1/3 middle	**37**	**24,3**
	1/3 lower	**103**	**67,8**
Whole gastric infiltrating		2	1,3
Total		**152**	**100**

Table 3.2: Lesion morphology

Macroscopic characteristics	**No of patients**	**Percentage (%)**
Ulcerated	**54**	**35,5**
Fungating	6	3,9
Infiltrating	5	3,3
Ulcerated – Fungating	**67**	**44,1**
Ulcerated – Infiltrating	**20**	13,2
Total	**152**	**100**

Table 3.3: Histopathological characteristics

Characteristics	No of patients	Percentage (%)
Adenocarcinoma	**115**	**75,7**
- Well differentiation	***7***	***4,6***
- Moderate differentiation	***49***	***32,3***
- Poor differentiation	***59***	***38,8***
Signet ring cell carcinoma	**37**	**24,3**
Total	**152**	**100**

Table 3.4: Patient classification according to tumors invasion and lymph node metastasis

Lesion Level	Tumors invasion				Total	%
	T4a		T4b			
	No of patients	%	No of patients	%		
lymph node metastasis						
N0	34	22,4	9	5,9	43	28,3
N1	**30**	**19,7**	**23**	**15,1**	**53**	**34,9**
N2	15	9,9	17	11,2	32	21,1
N3	10	6,6	14	9,2	24	15,8
Total χ^2=12,159	**89**	***58,6***	**63**	***41,4***	**152**	***100*** p=0,007

Table 3.5: Relation between tumor position and lymph node metastasis

Tumor position	No lymph node metastasis		Lymph node metastasis		Total	%
	No of patients	%	No of patients	%		
1/3 upper	3	30,0	7	70,0	10	100
1/3 middle	**11**	**29,7**	**26**	**70,3**	**37**	100
1/3 under	29	**28,2**	74	**71,8**	103	100
Infiltrating whole gastric	0	0	2	100	2	100
Total χ^2=0,842	**43**	***28,3***	**109**	***71,7***	**152**	***100*** p=0,839

Table 3.6: Relation between tumor size and lymph node metastasis

Lesion size	No lymph node metastasis		Lymph node metastasis		Total	%
	Patients	%	Patients	%		
u ≤3cm	8	47,1	9	52,9	17	100
u >3-<5cm	19	45,2	23	54,8	42	100
u = 5-<7cm	15	20,3	59	**79,7**	74	100
u ≥7cm	1	5,3	18	94,7	19	100
Total χ^2=16,211	**43**	***28,3***	**109**	***71,7***	**152**	***100*** p=0,001

3.2. Treatment

3.2.1. Chemotherapy – regimen toxicity

Table 3.7: General toxicity on hematology through 6 cycles

Index	Grade 1		Grade 2		Grade 3-4		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Hemoglobin	324	35,5	141	15,4	14	1,5	479	52,4
Leukocytes	184	20,2	50	5,5	13	1,4	247	27,1
Neutrophils	204	22,4	157	17,2	126	13,8	487	53,3
Platelets	21	2,3	1	0,1	2	0,2	24	2,6

Table 3.8: General toxicity on liver-kidney function through 6 cycles

Index	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
SGOT	84	9,2	14	1,5	3	0,3	101	11,0
SGPT	61	6,7	13	1,4	3	0,3	77	8,4
Ure	19	2,0	4	0,4	0	0	23	2,5
Creatinine	16	1,7	2	0,2	0	0	18	1,9

Table 3.9: General clinical side effects through 6 cycles

Index	Grade 1		Grade 2		Grade 3-4		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Nausea	187	20,5	91	9,8	34	3,7	312	34,2
Vomiting	112	12,3	65	7,1	6	0,6	183	20,1
Diarrhea	67	7,3	39	4,3	18	1,9	124	13,6
Hand-foot syndrome	135	14,8	56	6,1	14	1,5	205	22,5
Peripheral neuropathy	192	21,0	115	12,6	16	1,7	323	35,4

Table 3.10: Influence of toxicity on treatment process

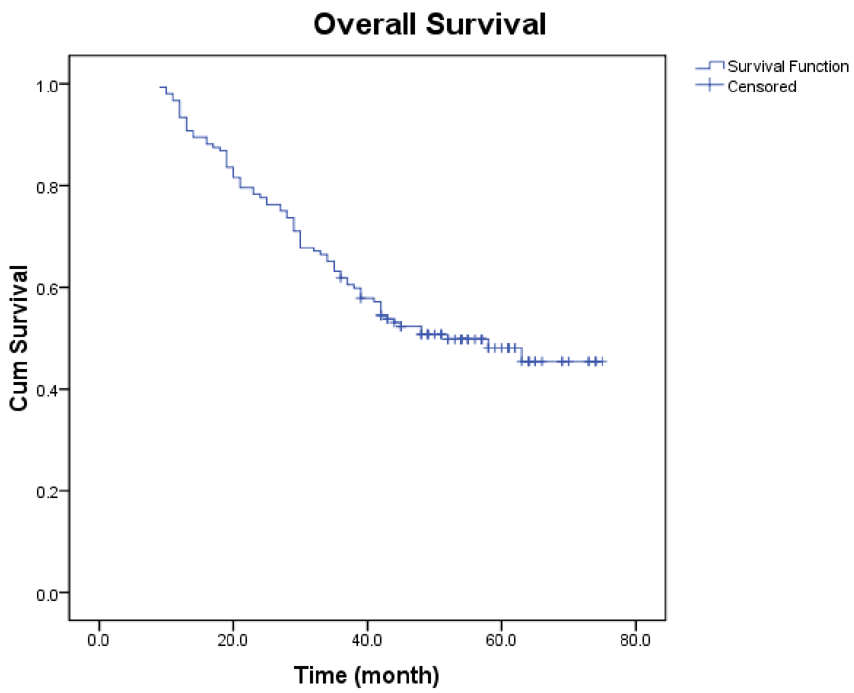
	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6
Treatment delay times						
Anemia	14	11	8	3	4	2
Platelet toxicities	0	1	0	0	1	1
Neutropenia	3	5	7	4	2	0
Neutropenia fever	0	0	1	0	0	0
Liver toxicities	1	2	7	4	4	1
Treatment delay days						
Anemia	4	4	3	2	1	1
Platelet toxicities	0	1	0	0	1	6
Neutropenia	2	2	3	1	1	0
Neutropenia fever	0	0	3	0	0	0
Liver toxicities	6	7	7	6	6	6

3.2.3. Treatment results

3.2.3.1. Survival time

Table 3.11: Overall Survival

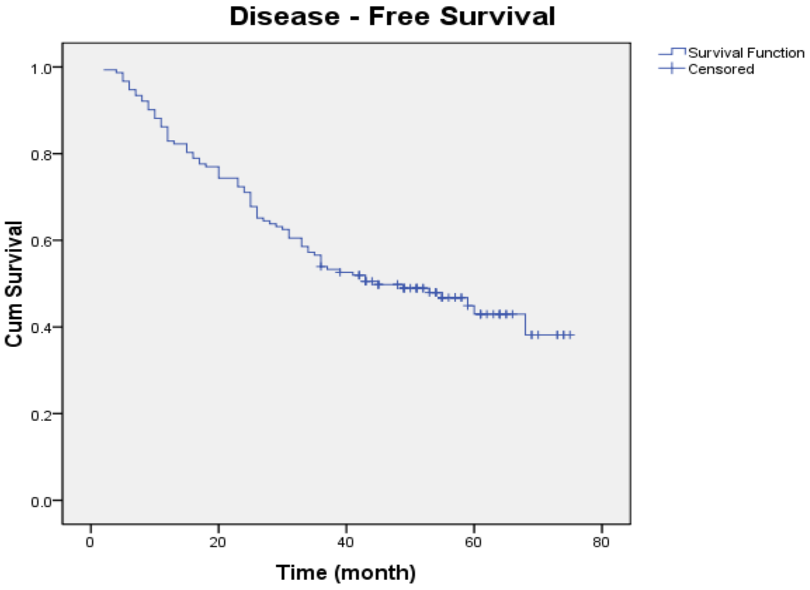
Kaplan - Meier Survival	*3 years*	*4 years*	*5 years*
Cumulative mortality	***58***	***74***	***77***
Cumulative survival ratio (%)	61,8	50,7	48,1
Average survival time ± standard deviation (months)	50,3 ± 2,0		



Graph 3.1: Overall Survival

Table 3.12: Disease-free survival

Kaplan - Meier Survival	***3 years***	***4 years***	***5 years***
Accumulated recurrence	***70***	***76***	***82***
Accumulated survival ratio (%)	53,9	49,8	42,9
Average survival time ± standard deviation (months)	46,2 ± 2,2		

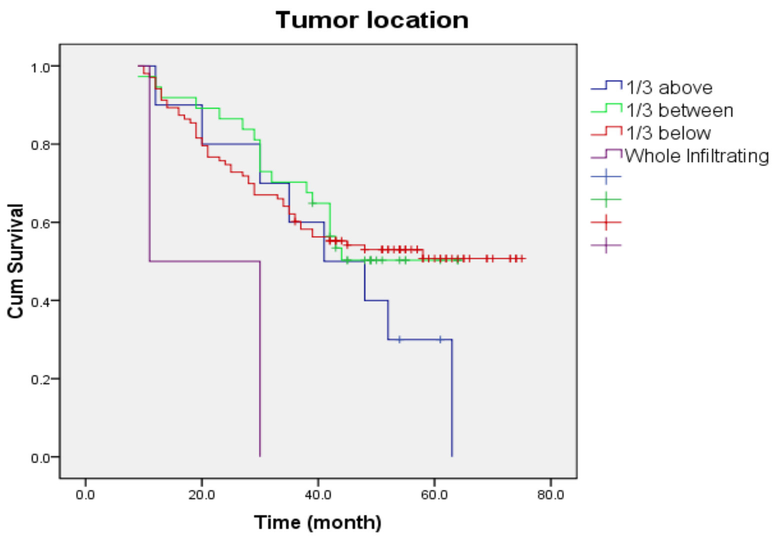


Graph 3.2: Disease-free survival

3.2.3.1. Factors related to survival time

Table 3.13: Overall survival time according to tumor location

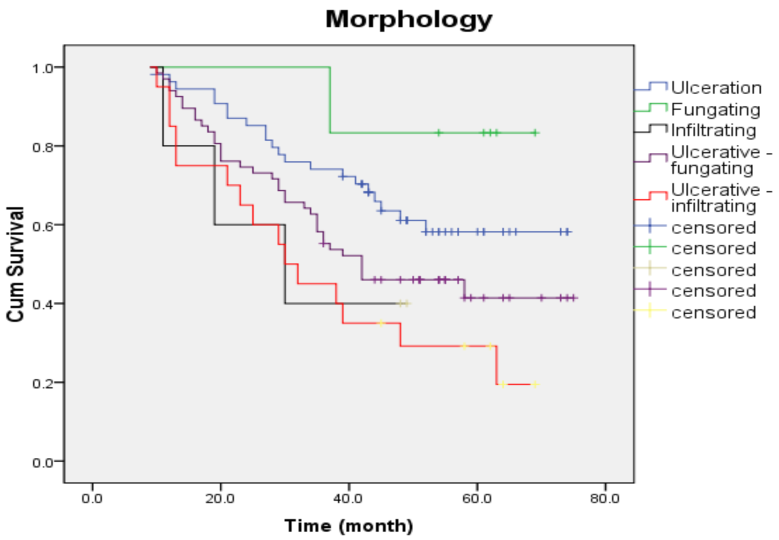
Tumor location	**Patients**	**Mortality**	**5 years (%)**	**χ^2 - p**
1/3 upper	10	8	30,0	χ^2 =7,949
1/3 middle	**37**	18	50,3	p =0,047
1/3 under	**103**	49	50,7	
Whole gastric infiltrating	2	2	0	



Graph 3.3: Overall survival according to tumor location

Table 3.14: Overall survival according to macroscopic morphology

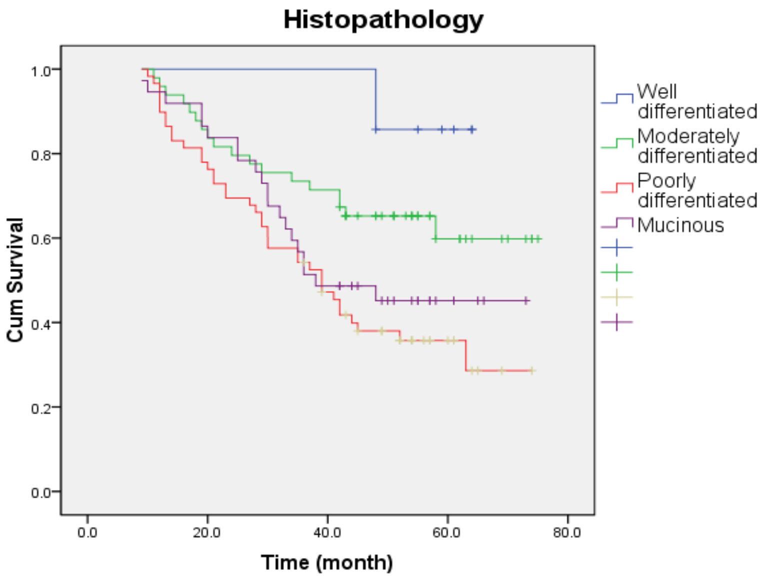
Lesion morphology	Patients	Mortality	5 years (%)	χ^2 - p
Fungating	6	1	83,3	
Ulcerated	54	21	58,2	χ^2=12,049
Ulcerated - fungating	67	37	41,4	p =0,017
Infiltrating	5	3	40,0	
Ulceroinfiltrating	20	15	29,2	



Graph 3.4: ***Overall survival with macroscopic morphology***

Table 3.15: Overall survival according to histopathology differentiation

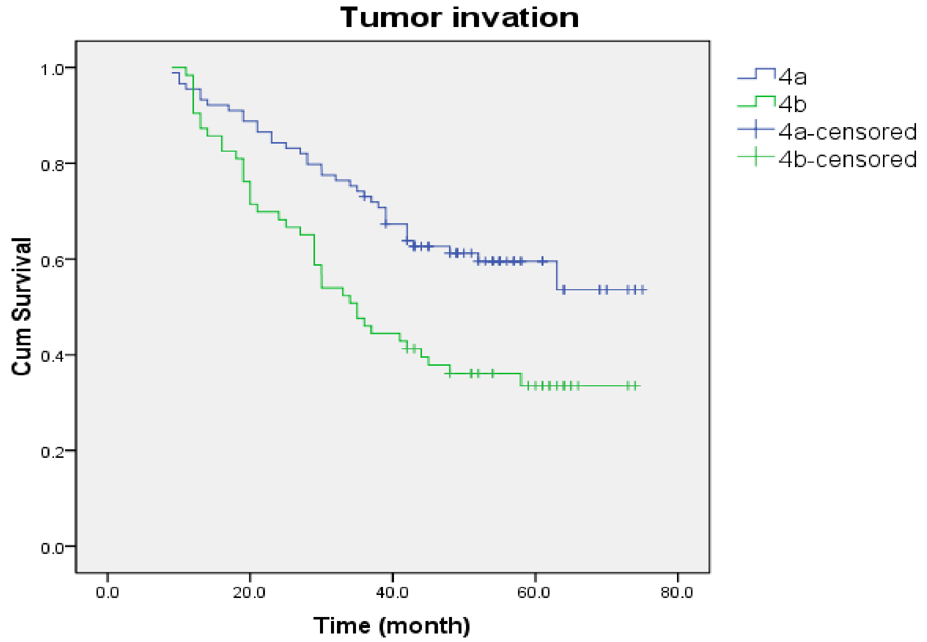
Histopathology	Patients	Mortality	5 years (%)	χ^2 - p
Highly differentiated	7	1	85,7	χ^2=11,661
Moderately differentiated	49	18	59,8	
Poor differentiated	59	38	35,8	p =0,0009
Signet ring cell carcinoma	37	20	45,2	



Graph 3.5: Overall survival and histopathological differentiation

Table 3.16: Overall survival according to tumor invasion

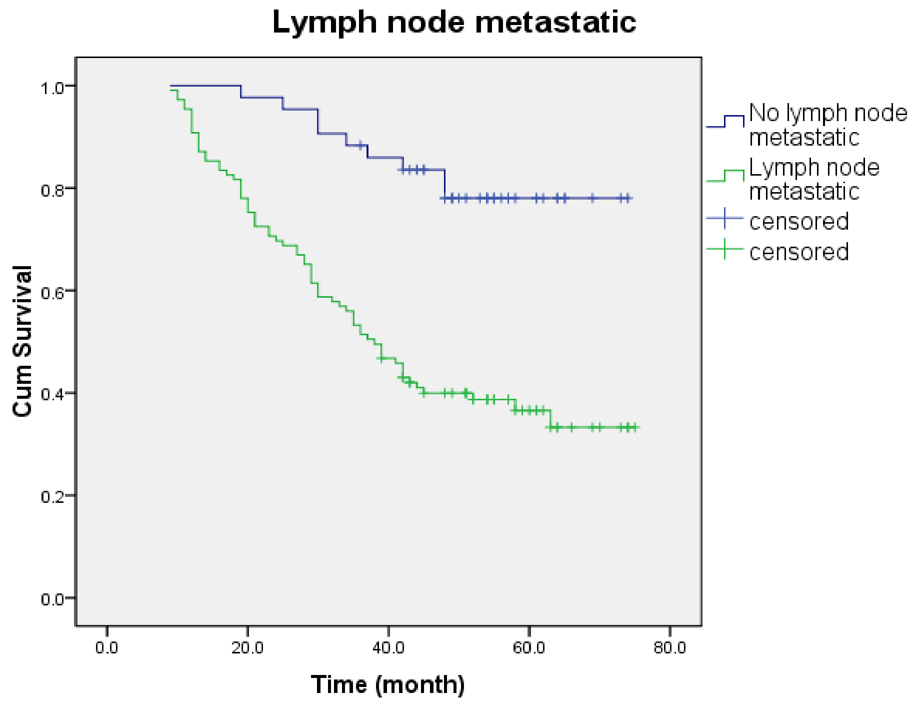
Tumor invasion	Patients	Mortality	5 years (%)	χ^2 p
T4a	89	36	59,5	χ^2=9,657
T4b	63	41	33,5	p=0,002



Graph 3.6: Overall survival and tumor invasion

Table 3.17: Overall survival according to lymph node metastasis

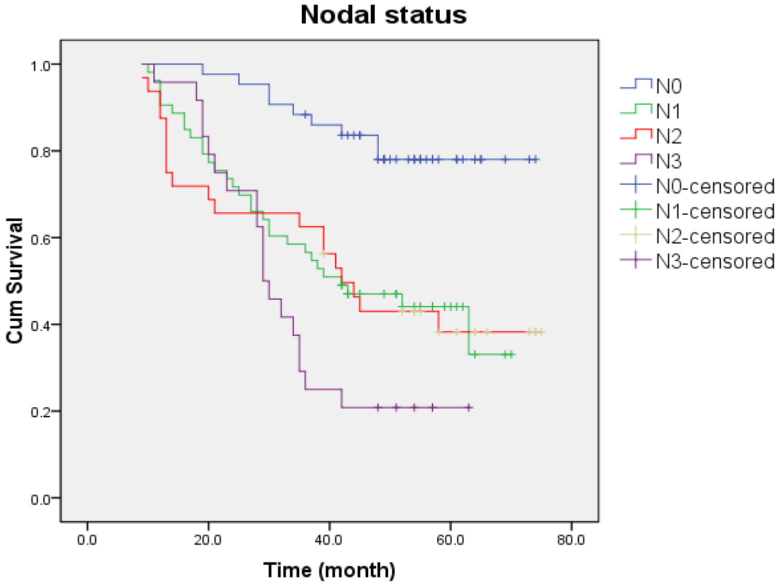
Lymph node metastasis	Patients	Mortality	5 years (%)	χ^2 - p
No Lymph node metastasis	43	9	78,0	χ^2=19,985
Lymph node metastasis	109	68	36,6	p=0,000



Graph 3.7: Overall survival and lymph node metastasis status

Table 3.18: Survival time according to Lymph node metastasis status

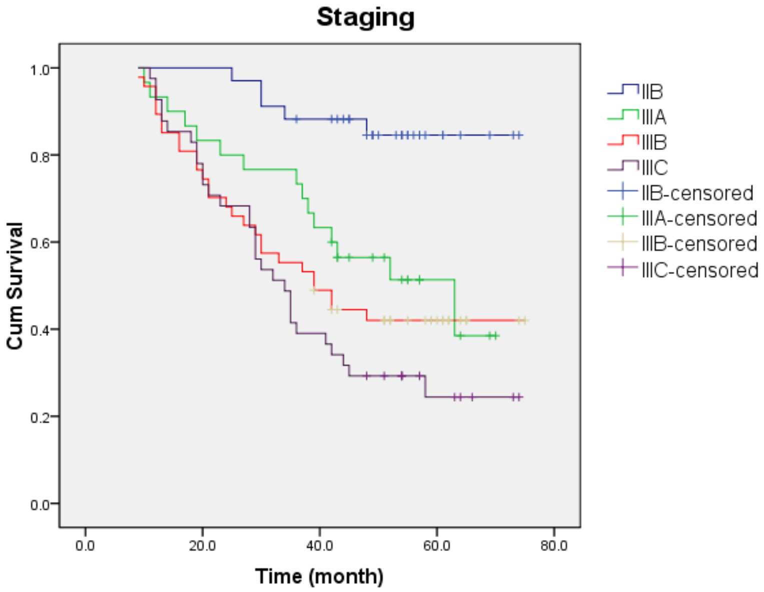
Lymph node status	Patients	Mortality	5 years (%)	χ^2 - p
N0	43	9	78,0	χ^2=24,907
N1	53	30	44,1	p=0,000
N2	32	19	38,2	
N3	24	19	20,8	



Graph 3.8: Overall survival according to lymph node metastasis status

Table 3.19: Overall survival according to disease stages

Stages	Patients	Mortality	5 years (%)	χ^2 - p
IIB	34	5	84,6	χ^2=23,857
IIIA	30	15	51,3	p=0,000
IIIB	47	27	42,0	
IIIC	41	30	24,4	



Graph 3.9: Overall survival and disease stages

Table 3.20: Variables estimating mortality risk according to multi analysic

Factors	OR	(95% CI)	P
Macroscopic Lesion	1,289	1,104-1,504	0,001
Histopathological differentiation	1,460	1,111-1,918	0,007
Lymph node metastasis	3,004	1,331-6,962	0,008
Stages	1,365	1,033-1,803	0,029

CHAPTER 4: DISCUSSIONS

4.1. Clinical, sub-clinical Characteristics

4.1.1. Age and Gender

The average age was 53,3 ± 9,7. Youngest patient was 27, the oldest was 71. The age had upward trend; 51-60 age group accounted for the highest proportion: 48,0%. Males was 115 (75,6%) and females was 37 (24,4%). Male /female was 3,1/1. This result is suitable for most of researches in Vietnam with the average age of 50, in which 50-60 age group accounts for the highest proportion. More male than female gets gastric cancer, in general.

According to researches in developed countries, the average age was older. The average age was 62 years old in Cunningham's study (2006), male /female was 3,7/1. The average age was 63 years old in REAL-2's study (2009), male /female was 4,1/1. In the USA, according to statistics between 1992-1999, the patient's age and gender proportion was similar to Asia, but the disease rate was lower.

4.1.3. Lesion characteristics

4.1.3.1. Tumor position

The most popular lesion location was antrum - pylorus, accounted for 67,8%. The second was lesser curve (21,7%). Other positions were rare: epigastric - cardia - 5, body -5, greater curve -4. Whole gastric infiltrating -2.

According to researches, there are differences in the lesion location between regions in the world. In European and America, the popular location is cardia and esophagus - gastric whereas in Asian countries, the popular position is antrum - pylorus. The researches in Vietnam give the simiar outcomes as ours.

According to Bang's a research on gastric cancer patients in Asia in 2010, the major position was antrum - pylorus (52%). Cardia was rare with only 3%. Sasako (2008) did a study on 523 GC patients in Japan and the result was 42,3% with 1/3 under, 39,6% with 1/3 middle and 18,1% with 1/3 upper. Barreto (2014) pointed out that among 99 patients in India, 17% was resulted from cardia.

4.1.3.2. Morphology and lesion size

The major morphology was ulcerated - fungating with 44.1%. Ulcerated was 35,5%. Ulcerated – Infiltrating was 13,2%. Fungating and Infiltrating were rare. This result is similar to other researches in Vietnam.

The average lesion size was 5cm, the biggest one was 10cm. The major tumors (48.7%) were 5-<7cm. 27.6% of tumors were >3-<5 cm. Bùi Ánh Tuyết (2003) evaluated lesion size at all stages and found that 48.9% of tumors were 3-<5 cm;

16.7% were 5-<7 cm. Nguyen Xuan Kien (2005) discovered 46,6% were >2-5cm and 31.9% were >5-8cm. This difference may be because most patients were diagnosed at advanced stages, invasive serosa lesions, spreading.

4.1.3.3. Histopathology

Histopathological differentiation showed that poor and moderate differentiated carcinoma had the highest proportions: 38.8% and 32.2%, respectively. Signet ring cell carcinoma was quite popular with 24,3%. Well differentiated carcinoma was quite rare. This result is similar to other domestic researches.

4.1.3.2. Lesion characteristics according to TNM

The invasive serosa lesion tumors (T4a) group accounted for the highest proportion (58.6%). 63 (41,4%) with tumors invading to adjacent organs (T4b).

The evaluation on lymph node metastasis showed that 71,7% had been lymph node metastasis: 34,9% lymph node metastasis N1. 21,1% -N2. 15,8% - N3.

The relation between tumor invasion and lymph node metastasis showed that 55/89 patients of T4a group had lymph node metastasis (61,8%), mainly N1. 54/63 patients of T4b group had lymph node metastasis (85,7%), distributed equally from N1-N3. Therefore, patients with tumors invading to adjacent organs suffered from more possibility of lymph node metastasis. The differences were clear and statistical with p = 0,007.

According to the evaluation on relation between tumor position and lymph node metastasis, at position 1/3 upper there were 70% , 1/3 middle: 70,3%; 1/3 lower: 71.8% (2/2 patients). Although tumors at 1/3 middle and lower has slightly higher metastasis rates, the difference is not statistically significant (p>0,05). The reasons might be that there is a similarity in the level of tumor invasion to serosa among all patients, so the lymph node metastasis rate, in general, is high and the difference is not clear.

The relation between tumor size and lymph node metastasis showed that 52.9% tumors ≤3cm had lymph node metastasis; 54.8% with >3-<5cm tumors; 79.7% with =5-<7cm; and 94.7% with ≥7cm tumors. Therefore, the lymph node metastasis rate increases upon tumor size. The difference is clear and statistically significant with p=0,001. Most of researches and documents show that ≤3cm tumors can be found in early stage gastric cancer, but our research revealed that some cases with ≤3 cm tumors invasion to serosa. However, tumors may invade deeply but not spreadily, and low metastasis risk; that is the reason why lymph node metastasis rate in this group is very low.

The patients in study were locally advance stage, tumors invading serosa but no distant metastasis belonged to stages IIB-IIIC. More cases were at stages IIIB (T4a, N2 and T4b, N0-1) and IIIC (T4a, N3 and T4b, N2-3) with 30,9% and 27,0%, respectively. Stage IIB (T4a, N0) accounted for 22,4% and IIIA (T4a, N1) was the lowest (19,7%).

4.2. Treatment

4.2.2. Side effects

In general, 6 cycles of chemotherapy, toxicity on Hemoglobin accounted for 52.4% of all cases; however, it was at low grade: grade 1 was 35.5% and grade 2 was 15.4%. Only a small reduction of Hemoglobin at grade 3 (1.5%) during first cycles occurred due to influence after gastric surgery, which made nutritional absorbtion worse. No cases had toxicity grade 4.

Leukopenic and neutropenia was the most frequent toxicity with high rate. On average, through 6 cycles, leukopenic accounted for 27.1%, in which mainly slight reduction (grade 1, 2) was 20,2%. Toxicity grade 3 was only 1,4% and no grade 4. Neutropenia was affected mostly through 6 cycles with 53,3% but mainly at low grade with 39,6%, including grade 1 (22,4%) and grade 2 (17,2%). There was a small proportion of neutropenia grade 3 and 4 (13,8%), however after using G-CSF, it became stable, it was not necessary to use antibiotics. Lê Thành Trung (2011) discovered the similar results when finding major proportion of neutropenia (40,5%). Cunningham (2006) found the popularity of Leukopenic (62,9%), in which reduction grades 3-4 accounted for 27,6%.

The effect platelet reduction was small at low grades. On average, 6 cycles had only 2.7% of platelet reduction at low grade and didn't affect the treatment process: grade 1 accounted for 2,3%, grade 2 and grade 3 included 2 cases each one (0,2%), no grade 4.

Toxicity on liver was low: on average through 6 cycles 11,6% of GOT and 8,4% of GPT increased, only 0,3% increased in grade 3, no grade 4. About kidney function, only 0,2% increased Creatinin grade 2. No case had symptoms of increasing Ure.

Nausea and vomiting are popular side effects. In the regimen, Epirubicin was used so high rates. On average, through 6 cycles, the number of patients with symptoms of nausea and vomiting accounted for 34,2% and 20,1%. The symptoms were mainly at low and medium grades, only a few cases were at high grade, which affected eating ability of patients (3,7% nausea and 0,6% vomiting). Cunningham (2006) found that nausea and vomiting symptoms were very high (78,9%); grade 3-4 was low (11,4%).

Diarrhea is one of popular side effects when applying chemotherapy with Fluorouracin regimen. This symptom could be found in the patients using Xeloda with 13,6%, the major case was at low grade, which did not affect the treatment process (7,3% level 1; 4,3% grade 2 and 1,9% grade 3).

Hand-foot syndrome is the featured side effects and popular when using Xeloda. Through 6 cycles, this symptom could be found in 21.7% of patients and mainly at grades 1, 2. This symptom increased in next cycles and it did not affect the treatment. Lê Thành Trung (2011) found this symptom in 41,4% of treatment processes. Research REAL-2 found 39,3% of the cases, in which 3,1% was at grades 3-4.

Peripheral sensory neuropathy toxicity is popular with Oxaliplatin treatment. Acute toxicity appears during or after chemotherapy. Chronic toxicity appears on sensory neuropathy related to accumulated dose and normally when using 780-850 mg/m^2. However, most researches find out acute toxicity while accumulated toxicity appears after therapy and it takes long time for patients to recover. On average after 6 cycles, this symptom could be found in 34.4% of patients and often increased in last cycles, mainly grades 1 and 2; 1.7% at grade 3 which affecting partly the patient's living activities.

Cunningham (2008) found 82.7% at levels 1-2 and 4.4% at grades 3-4. Bang found 56% and 2% at grades 3-4. The cause may be that the above researchers use 8 cycles of chemotherapy so accumulated dose of Oxaliplatin is higher, toxicity rate is much more. Baek (2010) found that accumulated dose increased clearly in late cycles. After 1.5 –month treatment was about >10%, and increased up to 30% after 4-month treatment. A lot of researches have been carried out but up to now, there has been still no method or medicines to improve this obstacles during treatment with Oxaliplatin.

Toxicity effect and side effect on treatment process

Due to toxicity effect and other side effects, the treatment must be halted to adjust until stability. Normally during the first cycles, effects of disease as well as gastric surgery reduce tolerability, so reduction in hemoglobin often occurs. The heavy cases should be halted to blood infution. However, the number of halted days was not many, on average 4 days during first cycles. If the reduction occurs in next cycles and cycles 5, 6, 1 day delay should be applied to blood infution, then patients can continue the treatment.

Effect due to leukopenic reduction occurs in all cycles, mainly in cycles 2 and 3. Specifically, the number of cases halted due to leukopenic reduction was 3, cycles 2 was 5, cycle 3 was 7, cycle 4 was 5, cycle 5 was 2. In cycle 6, patients did not have to halt, mainly light cases, use medicine to increase leukopenic, patients became stable and could continue chemotherapy. During first cycles, although the effect of leukopenic reduction, especially neutropenia was much, only serious cases had to be halted, the light cases after medicine became stable immediately, so it was not necessary to delay treatment. Therefore, the number of days delaying treatment was not many. Cycles 1 and 2 were 2 days, cycles 3 was 3 days, cycles 4 and 5 were 1 day, cycle 6 was not halted; in which in cycle 3, 1 case had to delay because of leukopenic reduction fever and time using antibiotics and leukopenic increasing medicine did not last long because patients recovered fast (4 days).

The number of times delaying treatment due to liver function is relevant to the number of times increasing GOT and GPT from grade 2 and patients must delay treatment to use medicine to reduce to level <2.5 times as much as normal cases, then chemotherapy can be continued; in which the number of times delaying in cycle 1 and 6 was 1, cycle 2 was 2, cycles 4 and 5 were 4, annd cycle 3 was 7. The number of days delaying due to treatment of side effect mostly 6 and 7 days.

Only 1 case delaying treatment due to platelet reduction lasted 6 days, it was necessary to wait until the amount of platelet became normal, the patients could continue treatment. 2 cases reducing level 3 were platelet infution and were delayed for 1 day.

Toxicity and other side effects are at low and medium grades, the treatment combining curing these side effects as well as dose adjustment in limitation help to control the problem.

EOX regimen is convenient because there are only 6 cycles of treatment, this regimen affects mainly neutropenia but it is easy to control. The toxicity and other side effects are at low and medium levels, they do not affect patients as well as treatment halt much.

4.2.3. Treatment results

4.2.3.1. Survival time

The study was carried out on 152 gastric cancer patients stage IIB-III with tumor invading serosa (T4, M0), a high rate group in Việt Nam. Patients after radical gastrectomy would continue with adjuvant chemotherapy with EOX regimen in 6 cycles. The follow-up time after treatment was from 36 months to 75 months, on average 52 months. The number of patients still being alive was 75, 77 patients died, 82 patients recurred. The overall survival time was 50,3 ± 2,0 months on average, disease free survival was 46,2 ± 2,2 months. The estimated overall survival rate (Kaplan - Meier estimator) after 3 years, 4 years and 5 years were 61,8%; 50,7% and 48,1%, respectively. The survival time without disease after 3 years, 4 years and 5 years were 53,9%, 49,8% and 42,9%, respectively.

Table 4.1: Survival after GC radical treatment

Researcher	**Treatment**	3 year OS **(%)**	5 year OS **(%)**
Do Duc Van (1993)	Surgery	29,0	18,0
Trinh Hong Son (2001)	Surgery	37,3	
Nguyen Xuan Kien (2005)	Surgery		33,7
Vu Hong Thang (2006)	Surgery + ELF	63,4	
Cunningham (2006)	Surgery		23
	Surgery + ECX		36
Vu Hai (2008)	Surgery	47,7	
	Surgery + ELF	65,2	
Trinh Thi Hoa (2009)	Surgery + ECX	81,8	
Sasako (2008)	Surgery		61,1
	Surgery + TS-1		71,7
Bang (2012)	Surgery	78	
	Surgery + Xelox	83	
Xiang Hu (2014)	Surgery (T4)		31,1
Fukuda (2011)	Surgery + Chemo (T4)		47,6
Vu Quang Toan (2015)	Surgery + EOX	61,8	48,1

As compared to other researchers (table 4.1), the patients with tumors invading serosa (T4a and T4b) - high proportion in VN - who were treated adjuvant chemotherapy EOX regimen including 3 medicines – have improved survival time. No researches before have been concentrated specifically on this group. Even though, compared to other researches on gastric cancer treatment in general, the treatment result of this group has been improved clearly. Especially with surgery only on groups of patients at many stages and invasive tumors. Compared to researches on adjuvant chemotherapy, the result of this research to high-risk patients has also shown positive progress.

4.2.3.2. Factors related to survival time

➢ **Survival related to tumor position**

According to researches on surgery treatment, gastric cancer patients at 1/3 upper were difficult in radical surgery so survival rate was lower. 5-year survival in patients with tumors at 1/3 upper in this research was 30,0%; with tumors at 1/3 middle was 50,3%; with tumors at 1/3 lower was 50,7%. Group of tumor invading the whole gastric was 0% (p=0,047). The difference about survival time between tumor positions was statistically meaningful p<0,05.

Many researchers when comparing differences between gastric cancer position also find out that cardia tumor, 1/3 upper has worse prognosis, the survival rate is low. Harrison (1997) found that 5-year survival rate of cardia gastric cancer was 42%, antrum - pylorus gastric cancer was 61%. Vũ Hải (2008) found that 5 year survival rate of gastric cancer at 1/3 lower was 19,2%; 1/3 middle was 28,9%; 1/3 upper was 0%.

- **Survival related to macroscopic lesion morphology**

Comparisons between survivals upon morphology, Fungating 5-year survival was 83,3%, Ulcerated was 58,2%, invasive was 40,0%, Ulcerated - Fungating was 41,4%, Ulcerated - invasive was 29,2%. The difference about overall survival between group upon morphology was p<0,05 (p=0,013).

- **Survival related to histopathology differentiation**

According to most of documents and researches, infiltrating has worse prognosis and according to differentiation, poor differentiated type is worse. The study result revealed poor differentiated with 5-year OS was lowest (35,8%); average survival time was 42,9 ± 3,2 months. Signet ring cell was 45,2%; average survival time was 48,1 ± 3,9 months. Moderate was 59,8%; average survival time was 56,7 ± 3,5 months. Well differentiate had OS rate highest (85,7%); average survival time was 61,7 ± 2,1 months. The difference about OS time was clear with p<0,05 (p=0,0009). Zhi Zhu (2014) analysed factors related to survival time according to well, moderate, poor and no differentiations and found that 5-year survival difference was very clear: 82,5%; 62,0%; 26,2% and 6,8%, respectively with p<0,001.

- **Survival according to primary tumor invasion**

Tumor invasion level (T) is an important prognosis factor. The patients in the study were in locally progressive stage, deep invasive tumor. Those who had serosa invasive tumors (T4a) had 5 year overall survival (59,5%), and tumor invading through serosa (T4b) was 33,5%. The difference about overall survival between 2 groups was clear and statistically meaningful with p=0,002.

Vu Hai (2008) found that the deeper tumor invaded, the worse survival prognosis was. 5-year survival of T4a was 21,7% and T4b was 4,7%. Zhi Zhu (2014) found that 5-year survival reduced clearly according to tumor invasion from T1 to T4: 82,2%; 50,8%; 36,5% and 19,0%, respectively, with p<0,001.

- **Survival related to lymph node metastasis**

Lymph node metastasis is an important prognosis factor in gastric cancer. Metastasis or not, levels of metastasis affect greatly the patient's survival time. Documents and researches showed that survival prognosis reduced significantly in lymph node metastasis patients as compared to non-lymph node metastasis patients.

Non-lymph node metastasis patients in this research had 78% 5-year OS with average survival time of 66.5 ± 2.5 months. Lymph node metastasis group had 36,6% 5-year OS with average survival time of 44,1 ± 2,4 months. The difference was clear with p <0,001. Lymph node metastasis had close relation with survival time and was an important prognosis. Vũ Hải (2008) found that non-lymph node metastasis GC had 62,9% of 5-year OS while lymph node metastasis had only 9,8% lymph node metastasis.

Lymph node metastasis is also an important prognosis related to survival time. In this study, non-lymph node metastasis patients (N0) had 78,0% 5-year survival; lymph node group N1 was 44,1%; N2 was 38,2%; N3 was 20,8%. The relation between lymph node metastasis and survival time was clear with p<0,001.

Nguyen Xuan Kien (2005) found that 5-year OS of non-lymph node metastasis patients (N0) was 72,23%; of lymph node metastasis was 15,24%; N2 was 13,33%; N3 was 0,0%. Fujii (1999) studied prognosis factors of gastric cancer and found that 5-year survival of N0 was 89%; N1 was 66%; N2 was 34% and N3 was 0,0%.

- **Survival related to disease stage**

Disease stage is an important prognosis factor in cancer, in general, and particular gastric cancer. The patients in stages IIB, IIIA, IIIB, IIIC with 5 – year survival time accounted for 84,6%, 51,3%, 42,0%, and 24,4%, respectively. The difference about survival rate between different stages was clear with p<0,001.

Nguyen Xuan Kien (2005) found that 5-year OS in stage I accounted for 78,36%; stage II accounted for 32,6%; stage III was 18,08% and stage IV was 0%. Vũ Hải (2008) found that 5-year survival after surgery according to stages from I to IV were 79,3%, 59,5%, 13,5%, and 2,0%, respectively.

- **Prognosis factors according to multivariables**

According to analysis, lesion positions, tumor invasion, lymph node metastasis and stage related closely to survival time after treatment. When making analysis according to regression Cox method, overall lesion morphology factors, histological differentiation levels, lymph node metastasis status and disease stages are independent prognosis factors affecting survival time (p<0,05).

Macroscopic morphology had risk rate of 1,289; 95% credibility was 1,104-1,504 (p=0,001). Thus, morphology from fungating, ulcerated, ulcerated-fungating, infiltrating, ulceroinfiltrating, mortality rate increased 1,287 times.

Histopathology differentiation had risk ratio of 1,460; 95% credibility was 1,111-1,918 (p=0,007). Differentiation decreased from well to moderate, signet ring cell and poor differentiation, mortality risk increased 1,460 times.

Lymph node metastasis had risk ratio 3,004; 95% credibility was 1,331-6,962 (p=0,008). When having lymph node metastasis, mortality risk increased 3,004 times as compared to non-lymph node metastasis.

Disease stage had risk ratio 1,365; 95% credibility was 1,033-1,803 (p=0,029). Gastric cancer patients in the research increased each stage from IIB-IIIC, mortality rate increased 1,365 times.

Thus, in the group of patients in the study (invasive tumor T4, M0), overall lesion morphology, histopathological differentiation, lymph node metastasis and disease stages are independent prognosis factors.

Nguyen Xuan Kien (2005) evaluated results after surgery in 144 GC patients in different stages when analyzing multivariable and found that histopathology differentiation factors, tumor invasive, lymph node metastasis, the amount of lymph node metastasis and stages were independent prognosis factors. Vũ Hải (2008) analyzed GC patients at different stages getting surgery and group of patients having adjuvant chemotherapy and found that tumor invasion, lymph node metastasis, stages, surgery type were independent prognosis factors. Zhi Zhu (2014) after analyzing 932 GC patients during 1980-2005 found that morphology, hostopathology differentiation, tumor invasive, the amount of lymph node metastasis were independent prognosis factors.

CONCLUSION

The study was carried out on 152 cases of gastric cancer patients stages IIB-III (T4, M0) being treated with EOX regimen adjuvant chemotherapy at K Hospital from 1/2009 to 12/2011, follow-up information to 6/2015, the results are as follow:

1. Pathology characteristics

- Patients' average age was 53.3 ± 9,7 months. male / female: 3.1 / 1.
- Common lesion site was antrum - pylorus (67.8%).
- Macroscopic morphology was mainly ulcerated - fungating (44.1%), and ulcerated (35.5%).
- The poorly differentiated histology was most frequent (38.8%), average differentiation was 32.3%, mucinous carcinoma was 24.3%.
- 41.4% tumors invaded to adjacent organs (T4B). 71.7% had lymph node metastasis. The extent of lymph node metastasis increases upon the size and extent of tumor invasion.

2. Treatment results

- EOX regimen Adjuvant chemotherapy had high efficiency, few side effects. The average survival was 50.3 ± 2.0 months. Overall survival at 3 years, 4 years and 5 years were 61.8%, 50.7% and 48.1%, respectively.
- When tumors invaded serosa, 5-year overall survival prognosis was worse: T4a was 59.5%, and T4b was 33.5% (p = 0.001).
- 5-year overall survival rate was 78.0% in no-lymph node metastasis group; 36.6% in lymph node metastasis group (p <0.001). According to level of lymph node metastasis: N0 was 78.0%; N1 lymph node metastasis was 44.1%; N2 was 38.2%; N3 was 20.8% (p <0.001).
- 5-year overall survival rate decreases from stages IIB to IIIC: 84.6%, 51.3%, 42.0% and 24.4% (p <0.001), respectively.
- Prognostic factors was significant with survival time: location, lesion morphology, histopathology differentiation, invasion of tumor, condition and the extent of lymph node metastasis, and staging.
- Adverse prognostic factors were: tumor at 1/3 upper, tumor infiltration, poorly differentiated histopathology, tumor invasion T4b, lymph node metastasis and the extent of lymph node metastasis, stages IIIB and IIIC.
- Independent prognostic factors influenced survival time: lesion morphology, histopathology differentiation, lymph node metastasis status and disease stage.

RECOMMENDATIONS

EOX regimen adjuvant chemotherapy should be considered for gastric cancer patients with high risk factors.