

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

NGUYỄN QUANG BỘ

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
UNG THƯ DẠ DÀY 1/3 DƯỚI BẰNG PHẪU THUẬT
TRIỆT CĂN CÓ KẾT HỢP HÓA CHẤT**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2017

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

NGUYỄN QUANG BỘ

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
UNG THƯ DẠ DÀY 1/3 DƯỚI BẰNG PHẪU THUẬT
TRIỆT CĂN CÓ KẾT HỢP HÓA CHẤT**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Chuyên ngành: NGOẠI TIÊU HÓA

Mã số: 62.72.01.25

Người hướng dẫn:

PGS.TS PHẠM NHƯ HIỆP

PGS.TS LÊ MẠNH HÀ

HUẾ - 2017

Lời Cảm Ơn

Với tất cả tấm lòng và sự kính trọng, tôi xin chân thành cảm ơn:

Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Dược Huế

Ban giám đốc Bệnh viện Trung ương Huế

Ban chủ nhiệm cùng quý thầy cô và cán bộ viên chức Bộ môn Ngoại trường Đại học Y Dược Huế

Phòng đào tạo sau đại học trường Đại học Y Dược Huế

Ban giám đốc và cán bộ Trung Tâm đào tạo, Khoa Ngoại Tiêu Hóa, Khoa Ngoại Nhi - Cấp Cứu Bụng, Phòng kế hoạch tổng hợp, phòng Y lý, Trung tâm ung bướu-BVTW Huế đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt thời gian học tập.

Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến PGS.TS Phạm Như Hiệp, PGS.TS Lê Mạnh Hà là những người thầy đã tận tâm, tận tình, trực tiếp hướng dẫn, dìu dắt tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài này.

Tôi xin bày tỏ lòng cảm ơn đến Ban lãnh đạo Sở Y tế Quảng Trị, Huyện ủy, UBND huyện Đakrông, Ban lãnh đạo và cán bộ Bệnh viện đa khoa Đakrông đã tạo mọi điều kiện để tôi hoàn thành luận án này.

Cảm ơn tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đã hợp tác, giúp đỡ tôi hoàn thành đề tài này.

Xin bày tỏ lòng biết ơn đến các quý bạn bè, đồng nghiệp đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi hoàn thành khóa học.

Cuối cùng, tôi chân thành ghi nhớ tình cảm yêu thương nhất gia đình, vợ hai con, luôn luôn sát cánh đồng viên và giúp đỡ tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu vừa qua.

Xin gửi đến tất cả mọi người lòng chân thành biết ơn của tôi

*Tác giả luận án
Nguyễn Quang Bộ*

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi.
Các số liệu nêu trong luận án là trung thực, chính xác, chưa
từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.
Nếu sai tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

Tác giả luận án

Nguyễn Quang Bộ

DANH MỤC CÁC DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	(American Joint Committee on Cancer) Hiệp hội chống ung thư Mỹ
ACTS-GC	(Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer) Thử nghiệm điều trị bổ trợ thuốc TS-1 đối với ung thư dạ dày
CagA	(cytotoxin-associated gen A): Độc tố gây độc tế bào
CLASSIC	(Capecitabine and Oxaliplatin Adjuvant Study in Stomach Cancer) Nghiên cứu điều trị ung thư dạ dày bằng các thuốc mới: capcitabine và oxaliplatin
CT	(Computed Tomography): Chụp cắt lớp vi tính
DFS	(Disease-free survival): Sống thêm không bệnh
ECOG	(Eastern Cooperative Oncology Group): Chỉ số hoạt động cơ thể theo thang điểm ECOG
JGCA	(Japanese Gastric Cancer Association): Hiệp hội ung thư dạ dày Nhật Bản
JRSGC	(Japanese Research Society for gastric cancer) Hiệp hội nghiên cứu ung thư dạ dày Nhật Bản
NCCN	(National Comprehensive Cancer Network) Mạng lưới ghi nhận ung thư quốc gia
S-1(TS-1)	Thuốc Tegafur phối hợp với muối Kali - Oxonat
UICC	(Union Internationale Controle le Cancer) Ủy ban phòng chống ung thư thế giới
VagA	(Vacuolating cytotoxin): Độc tố tạo không bào
WHO	(World Health Organization): Tổ chức Y tế thế giới

MỤC LỤC

	Trang
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ DẠ DÀY	3
1.1.1. Tình hình ung thư dạ dày trên thế giới và trong nước	3
1.1.2. Yếu tố nguy cơ của bệnh lý ung thư dạ dày	6
1.2. SƠ LƯỢC GIẢI PHẪU DẠ DÀY	8
1.2.1. Hình thể, cấu tạo và liên quan đến dạ dày	8
1.2.2. Cấu tạo của dạ dày	9
1.2.3. Mạch máu của dạ dày	9
1.2.4. Hệ thống thống bạch huyết dạ dày	10
1.3. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ UNG THƯ DẠ DÀY PHẦN BA DƯỚI	11
1.3.1. Vị trí tổn thương	11
1.3.2. Đại thể	11
1.3.3. Vi thể	12
1.3.4. Phân loại giai đoạn của ung thư dạ dày	13
1.4. SỰ XÂM LẤN VÀ DI CĂN CỦA UNG THƯ DẠ DÀY	16
1.5. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ DẠ DÀY PHẦN BA DƯỚI	17
1.5.1 Chẩn đoán lâm sàng	17
1.5.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng	18
1.6. PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN UNG THƯ DẠ DÀY PHẦN BA DƯỚI	22
1.6.1. Nguyên tắc chung	22
1.6.2. Phẫu thuật điều trị triệt căn	22
1.6.3. Phẫu thuật xâm nhập tối thiểu	24
1.7. ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT TRONG UNG THƯ DẠ DÀY	24
1.7.1. Vài nét lịch sử điều trị hoá chất trong ung thư dạ dày	24
1.7.2. Vai trò hoá chất trong điều trị ung thư dạ dày	25
1.7.3. Các hóa chất điều trị ung thư dạ dày	28
1.7.4. Các đơn chất	29

1.7.5. Một số phác đồ phối hợp đa hoá chất	29
1.7.6 Một số tác dụng phụ của hoá chất.....	35
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	36
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:	36
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:	36
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36
2.2.1. Nghiên cứu đặc điểm chung.....	36
2.2.2. Nghiên cứu một số đặc điểm về tiền sử	37
2.2.3. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng	37
2.2.4. Nghiên cứu một số đặc điểm cận lâm sàng.....	38
2.2.5. Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật	39
2.2.6. Phương pháp phẫu thuật cắt bán phần xa dạ dày + vét hạch D2	41
2.2.7. Phương pháp điều trị hóa chất.....	45
2.2.8. Tác dụng phụ do điều trị hóa chất.....	46
2.2.9. Nghiên cứu tình trạng thể lực trước mỗi đợt điều trị hóa chất:	47
2.2.10. Đánh giá kết quả tái khám.....	49
2.2.11. Các biện pháp theo dõi	50
2.2.12. Đánh giá kết quả xa.....	50
2.2.13. Tiêu chuẩn đánh giá chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật.....	51
2.2.14. Xử lý số liệu	53
2.2.15. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu	53
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	54
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG	54
3.1.1. Tuổi và giới	54
3.1.2. Phân bố theo địa dư.....	54
3.1.3. Phân bố theo nghề nghiệp	55
3.2. ĐẶC ĐIỂM TIỀN SỬ	55
3.2.1. Lý do vào viện.....	55
3.2.2. Thời gian phát hiện bệnh.....	56

3.3. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG.....	56
3.3.1. Triệu chứng cơ năng.....	56
3.3.2. Triệu chứng thực thể	57
3.4. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG	57
3.4.1. Phân nhóm máu theo hệ ABO.....	57
3.4.2. Đặc điểm tổn thương trên siêu âm ổ bụng	57
3.4.3. Đặc điểm tổn thương trên CT ổ bụng	58
3.4.4. Đặc điểm tổn thương trên nội soi dạ dày	58
3.4.5. Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật	59
3.5. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHẪU THUẬT CẮT DẠ DÀY BÀN PHẪN XA + VẾT HẠCH D2	63
3.5.1. kết quả trong mổ.....	63
3.5.2. Kết quả sớm sau mổ	65
3.6. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BỔ TRỢ SAU PHẪU THUẬT.....	66
3.6.1. Một số tác dụng phụ hóa chất theo phác đồ ECX.....	66
3.6.2. Đánh giá tình trạng thể lực của bệnh nhân dựa vào chỉ số Karnofsky	67
3.6.3. Đánh giá thay đổi chất chỉ điểm khối u	67
3.7. Kết quả xa.....	68
3.7.1. Nghiên cứu tình hình tái phát và di căn	68
3.7.2. Nghiên cứu thời gian sống thêm sau điều trị	68
3.7.3. Đánh giá chất lượng cuộc sống theo thang điểm Spitzer.....	76
Chương 4. BÀN LUẬN	77
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG	77
4.1.1. Về tuổi và giới.....	77
4.1.2. Về địa dư và nghề nghiệp.....	78
4.1.3. Về lý do vào viện và thời gian khởi bệnh	79
4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG.....	80
4.2.1. Triệu chứng cơ năng.....	80
4.2.2. Triệu chứng thực thể	82

4.2.3. Xét nghiệm nhóm máu	83
4.2.4. Đặc điểm tổn thương trên siêu âm ổ bụng	83
4.2.5. Đặc điểm tổn thương dạ dày trên CT ổ bụng.....	84
4.2.6. Đặc điểm tổn thương trên nội soi dạ dày	85
4.3. KẾT QUẢ GIẢI PHẪU BỆNH SAU PHẪU THUẬT	86
4.3.1. Đặc điểm vi thể của ung thư hang môn vị dạ dày.....	86
4.3.2. Đối chiếu phù hợp giữa kết quả nội soi, nội soi sinh thiết và mô bệnh học sau phẫu thuật	87
4.3.3. Đặc điểm về xâm lấn của khối u	88
4.3.4. Đặc điểm di căn hạch vùng	89
4.3.5. Đặc điểm giai đoạn lâm sàng theo UICC (2009).....	90
4.3.6. Một số đặc điểm liên quan đến giải phẫu bệnh.....	90
4.4. ĐẶC ĐIỂM TRONG VÀ SAU PHẪU THUẬT	92
4.4.1. Các loại phẫu thuật được áp dụng.....	92
4.4.2. Đặc điểm nạo vét hạch trong mổ.....	94
4.4.3. Các phương pháp tái lập lưu thông tiêu hóa sau phẫu thuật	98
4.4.4. Vị trí tổn thương dạ dày trong phẫu thuật.....	99
4.4.5. Kích thước tổn thương dạ dày trong phẫu thuật	99
4.4.6. Tổn thương đại thể dạ dày trong phẫu thuật	99
4.4.7. Tình trạng tổn thương dạ dày trong phẫu thuật.....	100
4.4.8. Các tai biến, biến chứng trong và sau phẫu thuật	101
4.4.9. Thời gian phẫu thuật và thời gian hậu phẫu.....	103
4.5. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BỔ TRỢ SAU PHẪU THUẬT	105
4.5.1. Tác dụng phụ hóa trị toàn thân phác đồ ECX trên lâm sàng	105
4.5.2. Tác dụng phụ hóa trị toàn thân phác đồ ECX trên chức năng gan thận.....	106
4.5.3. Tác dụng phụ hóa trị toàn thân phác đồ ECX trên cơ quan tạo huyết	107
4.5.4. Tình trạng thể lực của bệnh nhân dựa vào chỉ số Karnofsky trước mỗi đợt điều trị hóa chất.....	108
4.5.5. Đánh giá thay đổi chất chỉ điểm khối u	109

4.6. KẾT QUẢ XA	111
4.6.1. Tái phát.....	111
4.6.2. Di căn	112
4.6.3. Thời gian sống thêm.....	113
KẾT LUẬN	121
KIẾN NGHỊ	123
DANH MỤC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

	<i>Trang</i>
Bảng 1.1. Phân loại theo TNM của UICC (2009)	14
Bảng 1.2. Phân loại giai đoạn theo TNM của UICC(2009).....	15
Bảng 1.3. Vị trí của UTDD và tương ứng nhóm hạch di căn theo phân loại của hiệp hội nghiên cứu UTDD Nhật Bản	16
Bảng 1.4. Một số hoá chất và tác dụng phụ	35
Bảng 2.1. Phân độ một số tác dụng phụ biểu hiện trên lâm sàng	46
Bảng 2.2. Phân độ tác dụng phụ trên huyết học và chức năng gan - thận	47
Bảng 2.3. Chỉ số Karnofsky	48
Bảng 2.4. Bảng đánh giá chất lượng cuộc sống theo thang điểm spitzer	52
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi, giới tính.....	54
Bảng 3.2. Tỷ lệ bệnh nhân theo nghề nghiệp.....	55
Bảng 3.3. Tỷ lệ bệnh nhân theo lý do vào viện.....	55
Bảng 3.4. Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện	56
Bảng 3.5. Tỷ lệ xuất hiện triệu chứng cơ năng	56
Bảng 3.6. Tỷ lệ xuất hiện triệu chứng thực thể trên lâm sàng	57
Bảng 3.7. Tỷ lệ các nhóm máu.....	57
Bảng 3.8. Tổn thương dạ dày qua hình ảnh siêu âm ổ bụng.....	57
Bảng 3.9. Tổn thương dạ dày trên hình ảnh CT ổ bụng	58
Bảng 3.10. Hình ảnh đại thể tổn thương dạ dày trên nội soi	58
Bảng 3.11. Đặc điểm mô bệnh học ung thư hang - môn vị dạ dày	59
Bảng 3.12. Phân loại theo độ biệt hóa ung thư hang – môn vị dạ dày	59
Bảng 3.13. Đối chiếu kết quả nội soi với mô bệnh học sau mổ.....	60
Bảng 3.14. Đối chiếu kết quả nội soi kết hợp sinh thiết với mô bệnh học sau mổ....	60
Bảng 3.15. Phân loại theo TNM- UICC(2009).....	60
Bảng 3.16. Phân loại giai đoạn bệnh của ung thư dạ dày theo TNM- UICC(2009).....	61
Bảng 3.17. Liên quan giữa mức độ xâm lấn của khối u và di căn hạch vùng	61
Bảng 3.18. Liên quan giữa độ biệt hoá và vị trí tổn thương dạ dày.....	62
Bảng 3.19. Liên quan giữa độ biệt hoá và hình thái đại thể tổn thương.....	62
Bảng 3.20. Phương thức phẫu thuật được áp dụng	63
Bảng 3.21. Các loại phẫu thuật cắt đoạn phần xa dạ dày.....	63

Bảng 3.22. Tỷ lệ các nhóm hạch được vét trong mổ	63
Bảng 3.23. Phương pháp tái lập lưu thông tiêu hóa.....	64
Bảng 3.24. Vị trí tổn thương dạ dày trong phẫu thuật	64
Bảng 3.25. Kích thước tổn thương dạ dày trong phẫu thuật.....	64
Bảng 3.26. Tổn thương đại thể dạ dày trong phẫu thuật.....	65
Bảng 3.27. Tình trạng tổn thương dạ dày trong phẫu thuật.....	65
Bảng 3.28. Các biến chứng sau mổ.....	65
Bảng 3.29. Một số tác dụng phụ biểu hiện ngoài cơ quan tạo huyết	66
Bảng 3.30. Một số tác dụng phụ biểu hiện trên cơ quan tạo huyết.....	66
Bảng 3.31. Chỉ số Karnofsky trước mỗi đợt điều trị hóa chất	67
Bảng 3.32. So sánh thay đổi chất chỉ điểm khối u trước và sau điều trị hóa chất	67
Bảng 3.33. Thời gian di căn	68
Bảng 3.34. Kết quả theo dõi bệnh nhân qua từng năm	68
Bảng 3.35. Dự báo thời gian sống thêm không bệnh.....	69
Bảng 3.36. Dự báo thời gian sống thêm toàn bộ.....	70
Bảng 3.37. Sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi.....	71
Bảng 3.38. Sống thêm toàn bộ theo mức độ xâm lấn của u.....	72
Bảng 3.39. Sống thêm toàn bộ theo N	73
Bảng 3.40. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn lâm sàng	74
Bảng 3.41. Sống thêm toàn bộ 5 năm theo mức độ biệt hóa	75
Bảng 3.42. Kết quả 3 lần đánh giá sau mổ với thang điểm Spitzer	76
Bảng 4.1. Đánh giá mức độ xâm lấn khối u qua các nghiên cứu.....	89
Bảng 4.2. Giai đoạn ung thư dạ dày qua các nghiên cứu.....	90
Bảng 4.3. Số lượng hạch vét được trung bình trong phẫu thuật UTDD qua các nghiên cứu.	95
Bảng 4.4. Tỷ lệ biến chứng chung phẫu thuật	102
Bảng 4.5. Thời gian phẫu thuật cắt bán phần xa dạ dày	104
Bảng 4.6. Số bệnh nhân tái phát, di căn tích lũy theo thời gian sống không bệnh.....	114

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

	<i>Trang</i>
Biểu đồ 3.1. Phân bố theo địa dư	54
Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo lý do vào viện.....	55
Biểu đồ 3.3. Sống thêm không bệnh	69
Biểu đồ 3.4. Sống thêm toàn bộ	70
Biểu đồ 3.5. Sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi.....	71
Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ xâm lấn của u.....	72
Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch vùng.....	73
Biểu đồ 3.8. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn lâm sàng.....	74
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ biệt hóa	75

DANH MỤC CÁC HÌNH

	<i>Trang</i>
Hình 1.1: Ba vùng dạ dày và bốn phần của dạ dày.....	8
Hình 1.2: Các nhóm hạch dạ dày theo Hội nghiên cứu ung thư dạ dày Nhật Bản ...	10
Hình 2.1: Đường mổ	41
Hình 2.2: Kỹ thuật cắt và đóng mồm tá tràng.....	42
Hình 2.3. Tư thế bệnh nhân.....	43
Hình 2.4. Vị trí trocar trong mổ	44
Hình 3.1: Ung thư biểu mô tuyến nhầy.....	59
Hình 3.2: Ung thư biểu mô tuyến ống	59

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là bệnh lý thường gặp trên thế giới cũng như ở Việt Nam và đứng hàng đầu trong các ung thư đường tiêu hóa. Mặc dù tỷ lệ mắc có giảm trong những thập niên gần đây nhưng cho đến nay vẫn còn là nguyên nhân thứ 2 gây tử vong do ung thư trên toàn cầu [67], [100], [106], [108], [129]. Trong số các bệnh ung thư xuất hiện khắp thế giới, ung thư dạ dày chiếm 10% số trường hợp mới mắc và 12% tổng số tử vong do ung thư [84], [114]. Theo ghi nhận ung thư tại Việt Nam năm 2010, ung thư dạ dày xếp hàng thứ 2 sau ung thư phổi ở nam, và đứng thứ 3 ở nữ sau ung thư vú và ung thư cổ tử cung [11].

Vị trí hay gặp nhất của ung thư dạ dày là 1/3 dưới, tức ung thư vùng hang môn vị. Tỷ lệ này ở Mỹ là 45% và ở Việt Nam theo nhiều thống kê có tới hơn 80% [1], [7], [38] [73], [109],.

Cho đến nay phẫu thuật vẫn giữ vai trò quyết định trong điều trị ung thư dạ dày. Theo hướng dẫn điều trị ung thư dạ dày của Hiệp hội Ung thư dạ dày Nhật Bản năm 2010 [98] với phẫu thuật triệt căn theo chuẩn bao gồm cắt ít nhất 2/3 dạ dày kết hợp vét hạch D2. Khái niệm cắt bán phần xa dạ dày là thuật ngữ thường sử dụng [5]. Tuy nhiên khi khối u lan lên phần đứng bờ cong vị nhỏ thì thuật ngữ cắt 3/4 hoặc 4/5 vẫn được sử dụng tại một số trung tâm vì phải cắt dạ dày cách 6 cm cực trên khối u. Các nghiên cứu ở nước ta đa số bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn - ung thư dạ dày tiến triển tại chỗ và ung thư dạ dày đã di căn hạch, thường xuất hiện tái phát, di căn sau khi đã được phẫu thuật [13], [15], [19]. Mặc dù kỹ thuật phẫu thuật ung thư dạ dày ngày càng tiến bộ, nhưng kết quả sống thêm toàn bộ của bệnh nhân ung thư dạ dày thể tiến triển vẫn thấp, tỷ lệ sống 5 năm chỉ đạt 10-40% [33], [66], [71]. Tái phát tại vùng sau phẫu thuật chiếm 40-90% trường hợp ung thư dạ dày và gần 80% trong số đó tử vong, đặc biệt tử vong cao nhất ở nhóm ung thư dạ dày tiến triển [3], [86].

Chính vì vậy, để cải thiện tiên lượng các ung thư dạ dày tiến triển, ngoài hoàn thiện các phương pháp phẫu thuật điều trị triệt căn cổ điển, gần đây các nghiên cứu tập trung điều trị đa mô thức sau mổ như hóa chất đơn thuần, hóa-xạ phối hợp, miễn dịch-sinh học... đặc biệt phương pháp điều trị hóa trị toàn thân là rất cần thiết [3], [15], [39], [106], [129].

Ngày nay, với sự ra đời các thuốc mới, một số nghiên cứu về điều trị hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật trong ung thư dạ dày đã cho thấy có vai trò nhất định trong việc hạ thấp tỷ lệ tái phát, cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân, làm giảm triệu chứng và làm tăng thêm thời gian sống sau phẫu thuật cho người bệnh [15], [22], [32], [106]. Evan và cộng sự tại nước Anh đã tiến hành nghiên cứu pha I thành công về phác đồ ECX, bao gồm Epirubicin, Cisplatin và Capecitabin (Xeloda) [91]. Hiện nay trên thế giới, phác đồ ECX là một trong các phác đồ bổ trợ được lựa chọn trong điều trị ung thư dạ dày tiến triển [81].

Hóa trị liệu sau phẫu thuật cắt dạ dày do ung thư đã được thực hiện tại Bệnh viện Trung ương Huế theo phác đồ áp dụng cho các UTDD tiến triển đã được phẫu thuật cắt đoạn dạ dày hoặc cắt toàn bộ dạ dày. Tuy nhiên, ít có nghiên cứu nào đầy đủ và có hệ thống để đánh giá kết quả điều trị cắt bán phần xa dạ dày có kết hợp hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư dạ dày tại bệnh viện Trung ương Huế. Xuất phát từ tình hình thực tiễn đó, chúng tôi thực hiện đề tài “Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư dạ dày 1/3 dưới bằng phẫu thuật triệt căn có kết hợp hóa chất” nhằm mục tiêu:

1. Xác định đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giải phẫu bệnh của ung thư dạ dày 1/3 dưới.
2. Đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày 1/3 dưới bằng phẫu thuật triệt căn có kết hợp hóa chất bổ trợ theo phác đồ ECX.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ DẠ DÀY

1.1.1. Tình hình ung thư dạ dày trên thế giới và trong nước

Các nước có tỷ lệ mắc bệnh ung thư dạ dày cao thuộc vùng Đông Á (Nhật Bản, Trung Quốc, Hàn Quốc), Liên Xô cũ, Nam Mỹ, vùng Caribe, và Nam Âu. Các nước có tỷ lệ mắc bệnh thấp thuộc vùng Nam Á (Ấn Độ, Pakistan, Thái Lan), Bắc Mỹ, Úc, và Châu Phi [131].

Tỷ lệ mắc UTDD còn tùy thuộc vào các yếu tố khác nhau bên cạnh yếu tố địa dư. Ung thư dạ dày thay đổi theo từng nước khác nhau ngay cả từng vùng khác nhau trong cùng một nước. Theo Parkin và cộng sự, các nước có tỷ lệ ung thư dạ dày cao khi tần suất gặp từ 30-80/100.000 dân như các nước thuộc vùng Đông Á (Nhật Bản, Trung Quốc, Hàn Quốc)...., các nước có tỷ lệ trung bình khi tần suất gặp từ 16-19/100.000 dân như các nước Châu Âu và Nam Mỹ, và các nước có tỷ lệ thấp khi tần suất ung thư dạ dày từ 0-15/100.000 dân như các nước Bắc Mỹ, Úc, và Châu Phi.

Tần suất ung thư dạ dày thay đổi theo thời gian. Ở Mỹ tỷ lệ tử vong do bệnh ung thư dạ dày vào năm 1930 là 30/100.000 dân đối với nam; 22/100.000 dân đối với nữ, sau hơn 50 năm, tỷ lệ này giảm hẳn xuống còn 7,5/100.000 dân ở nam so với 3,7/100.000 dân ở nữ. Ở Pháp, tỷ lệ tử vong do bệnh ung thư dạ dày vào năm 1954 là 54,8/100.000 dân ở nam so với 31,2/100.000 dân ở nữ, sau 20 năm, tỷ lệ này giảm xuống còn 28,6/100.000 dân ở nam so với 14,1/100.000 dân ở nữ [53].

Trong nghiên cứu của khối các nước ASEAN (Association of Southeast Asian Nation) năm 2008, theo Kimman và cộng sự, tỷ lệ ung thư dạ dày mới phát hiện là 43.238 trường hợp và 35.320 tử vong [104]. Ung thư dạ dày được xếp hàng thứ 7 trong các loại ung thư phổ biến, ung thư vú, ung thư gan và ung thư đại-trực tràng [77].

Tỷ lệ ung thư dạ dày cao nhất ở Việt Nam chiếm 24,4/100.000 dân ở nam so với 14,6/100.000 dân ở nữ. Tỷ lệ tử vong do ung thư dạ dày cũng cao nhất ở Việt Nam là 14/100.000 dân, tiếp theo Myanmar 9/100.000 và Campuchia 8,4/100.000 dân. Các nước có tỷ lệ tử vong ít hơn khoảng bốn lần so với Việt Nam là Philippines 3,5/100.000 dân, Lào 3,4/100.000, và Thái Lan 2,5/100.000, trong đó tỷ lệ ung thư dạ dày mới mắc khá thấp ở Thái Lan là 4,2/100.000 dân ở nam so với 3/100.000 dân ở nữ. Tỷ lệ ung thư dạ dày khác nhau tùy theo từng vùng địa lý của các nước ASEAN do sự khác nhau về tỷ lệ nhiễm vi khuẩn H.pylori, trong đó hơn 60% ung thư dạ dày trên thế giới do nhiễm vi khuẩn này [49], [102], [104].

Ở Việt Nam ung thư dạ dày đang là một vấn đề y tế trong cộng đồng, đặc biệt là nam giới trên 40 tuổi, ước tính mỗi năm có khoảng 15000- 20000 người mắc ung thư dạ dày [49]. Tại Hà Nội giai đoạn 1993-1995, theo Đoàn Hữu Nghị, tỷ lệ mắc ung thư dạ dày ở nam chiếm 25,7/100.000 dân so với 12,5/100.000 dân ở nữ. Tại thành phố Hồ Chí Minh năm 1997, theo Nguyễn Chấn Hùng và cộng sự, tỷ lệ mắc ung thư dạ dày ở nam là 18,8/100.000 dân và ở nữ 7,3/100.000 dân [53].

Theo tài liệu của Tổ chức Y Tế thế giới năm 2008, tỷ lệ hiện mắc bệnh ung thư dạ dày ở người Việt Nam nói chung là 18,9/100.000 dân. Như vậy mỗi năm ước tính có từ 15.068-16.114 người mắc bệnh, trong số này có từ 11.327-12.098 người tử vong do ung thư dạ dày [54].

Về phân bố UTDD ở Việt Nam, UTDD Hà Nội chiếm 33,2%, các tỉnh miền Trung 14% và ở Thành phố Hồ Chí Minh thấp hơn nhiều với 2,2% [17]. Trong khi đó ở Thừa Thiên Huế UTDD chiếm 14,7%% và đứng hàng thứ 2 trong tổng số các loại ung thư ở Huế [55]

Tỷ lệ UTDD ở nam nhiều hơn nữ, ở hầu hết các báo cáo đã được công bố. Bệnh ít thấy ở lứa tuổi dưới 40, tỷ lệ UTDD tăng dần sau tuổi 40 và đạt đỉnh cao ở độ tuổi 70 [104]. Nhiều nghiên cứu về dịch tễ cho thấy tỷ lệ mắc UTDD cao thường xảy ra ở tầng lớp dân cư có điều kiện kinh tế xã hội thấp [3], [48].

Tỷ lệ mắc UTDD ở đa số các quốc gia đã giảm rõ rệt trong những năm nửa sau của thế kỷ 20. Tuy nhiên tỷ lệ này vẫn còn đang ở mức cao 755.000 ca mới phát hiện mỗi năm và vẫn giữ vị trí thứ 2 trong các bệnh ung thư của thế giới. Còn ở Việt Nam thì UTDD đứng hàng thứ 2 ở cả 2 giới (sau ung thư phổi ở nam và ung thư vú ở nữ) [15].

Sự phân bố bệnh theo vị trí khối u: Các nghiên cứu gần đây cho thấy sự tăng nhanh tỷ lệ ung thư tâm vị, trong khi các vị trí khác đang giảm đi. Có giả thuyết cho rằng UTDD 1/3 dưới và 1/3 giữa liên quan đến vi khuẩn H.Pylori, mà thời gian gần đây do áp dụng công thức 3 thuốc kháng sinh điều trị H.Pylori hiệu quả làm giảm đáng kể số lượng bệnh nhân nhiễm H.Pylori, nên ung thư ở vùng này cũng giảm đi. Ung thư 1/3 trên hay gặp ở các nước phát triển hơn là các nước đang phát triển, có thể liên quan đến chế độ ăn nhiều năng lượng béo phì và cũng tương đương với tỷ lệ bệnh lý trào ngược dạ dày, thực quản [31].

Dân tộc: Một dân tộc này di cư sang ở một nơi khác, sau nhiều thế hệ tỉ lệ ung thư dạ dày thay đổi, giống như tỉ lệ dân ở địa phương. người ta nhận thấy rằng những người dân di cư từ nơi có nguy cơ cao đến nơi nguy cơ thấp thì nguy cơ mắc UTDD cũng giảm đi dần dần [52].

Gia đình : Khoảng 8-10% trường hợp UTDD liên quan đến yếu tố gia đình. Nguy cơ UTDD ở những người có tiền sử gia đình có UTDD là 13,3 lần so với người bình thường, Chủ yếu tỳp lan tỏa hơn tỳp ruột. Gia đình của Napoleon Bonaparte thì cha và ông nội đều chết vì UTDD [73].

Giới : Tỉ lệ mắc bệnh nói chung nam gấp hai lần nữ (2:1). Ung thư hang vị có tỉ lệ ngang nhau ở nam nữ, ở vùng tâm vị thì nam nhiều hơn nữ 9 lần. Ở người dưới 30 tuổi, nữ mắc bệnh nhiều hơn nam [25].

Tuổi: thường gặp ở người nhiều tuổi từ 40 trở lên. Ở Việt Nam hay gặp ở độ tuổi 40 - 60. Hiếm ở người trẻ, thỉnh thoảng gặp ở tuổi thiếu niên. Ở người trẻ, ung thư tiến triển nhanh hơn người nhiều tuổi [25].

Chế độ ăn: Chế độ ăn nhiều muối, thức ăn hun khói hoặc thực phẩm bảo quản kém, chế độ ăn ít rau quả tươi, thức ăn nhiều chất bột, giàu Nitrit, Nitrat làm tăng nguy cơ UTDD [48], [102].

Nhóm máu: Có mối liên quan giữa tỉ lệ mắc bệnh UTDD cao với người có nhóm máu A so với các nhóm máu khác; theo Arid (1953) thì nhóm máu A gấp 1,2 lần nhóm O, còn 16-20% với lý do không rõ [73].

1.1.2. Yếu tố nguy cơ của bệnh lý ung thư dạ dày

* Nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori* (HP): nhiều tài liệu đã xác định vi khuẩn HP là nguyên nhân chính có thể gây viêm loét dạ dày, loét sản, dị sản, từ đó làm tăng nguy cơ UTDD. Trong nghiên cứu của Nguyễn Xuân Vinh cho thấy nguy cơ mắc UTDD khi nhiễm HP là 5 lần và nếu nhiễm HP với kiểu gen CagA (cytotoxin-associated gen A) thì nguy cơ này còn cao hơn nữa, khoảng 10 lần. Năm 1994, Tổ chức Y tế thế giới đã thông báo HP là yếu tố gây UTDD nhóm I. Tuy vậy, tỷ lệ nhiễm HP ở những bệnh nhân viêm dạ dày mãn (30-50%) và UTDD (80-97,6%) nếu có CagA và VagA (Vacuolating cytotoxin) dương tính. Một số tác giả cho rằng con đường từ nhiễm HP đến UTDD như sau: Nhiễm trùng lâu dài HP gây ra viêm dạ dày mãn tính, tiến triển theo hướng viêm dạ dày teo, chuyển sản ruột, loạn sản và cuối cùng là biến đổi ác tính niêm mạc dạ dày [49]. Ngoài HP là yếu tố nguy cơ chính còn có các yếu tố nguy cơ khác làm tăng nguy cơ trở thành UTDD.

* Viêm dạ dày mạn tính: Quá trình viêm mạn tính dạ dày kéo dài nhiều năm làm niêm mạc dạ dày thay đổi từ loạn sản đến dị sản và cuối cùng là ung thư. Viêm niêm mạc dạ dày mạn tính thường do môi trường, độc tố hoặc vi khuẩn hay gặp ở vùng hang vị và thân vị. Trước một bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính điều trị kéo dài cần phải nghĩ tới tiền ung thư và 80-90% các trường hợp UTDD có tổn thương viêm mạn tính. Tần suất mắc trong dân chúng liên quan chặt chẽ đến tuổi, viêm dạ dày mạn tính rất ít gặp ở trẻ em nhưng tần suất này gia tăng theo tuổi. Xấp xỉ một nửa dân số bị mắc bệnh viêm dạ dày mạn tính ở lứa tuổi 50- 60 và tỷ lệ xấp xỉ 100% ở những người trên 70 tuổi [19].

* Loét dạ dày: Loét dạ dày mãn tính nhất là phân ngang bờ cong nhỏ rất dễ bị ung thư hóa với tỉ lệ nào đó (5-10%). Vấn đề loét dạ dày ung thư hóa hay UTDD thể loét tiến triển chậm vẫn chưa được chứng minh rõ ràng, song giữa loét và UTDD có liên quan mật thiết với nhau [49].

* Tình trạng vô toan của dạ dày: Dạ dày thiếu toan, vô toan là môi trường thuận lợi cho môi trường cho vi khuẩn hoạt động, niêm mạc dạ dày trực tiếp tiếp xúc với vi khuẩn, các độc tố của vi khuẩn trong thời gian dài là điều kiện thuận lợi cho quá trình loạn sản, dị sản, đột biến gen và gây ung thư. Theo Phạm Gia Khánh nếu thiếu toan kèm theo thiếu máu thì nguy cơ UTDD hơn người bình thường là 21,3 lần [23].

* Thiếu máu ác tính (Biermer anemia) : Còn gọi là bệnh thiếu máu ác tính do thiếu vitamin B12, là một bệnh lý tự miễn do dạ dày thiếu yếu tố nội tại trong dịch tiết nên không có khả năng hấp thu B12. Các nghiên cứu giải phẫu bệnh học trong những năm trước đã phát hiện có sự gia tăng tỉ lệ mắc UTDD ở bệnh nhân thiếu máu ác tính. Các nghiên cứu lâm sàng cũng khẳng định mối liên quan này với tỉ lệ mắc UTDD 5-10%. Người ta thấy tỉ lệ UTDD cao gấp 18-20 lần ở nhóm bệnh nhân thiếu máu ác tính so với nhóm đối chứng cùng tuổi [25].

* Polyp dạ dày: Thường gặp ở lứa tuổi 50-60. Sang thương này làm tăng tỉ lệ UTDD lên 10-20%. Có 2 loại polyp là polyp tăng sản (hyperplastic polyp) và Polyp tuyến (Adenomatous polyp). Theo Tomasulo những polyp có đường kính nhỏ dưới 2 cm thường không liên quan đến ung thư dạ dày. càng lớn tỉ lệ càng cao. Những polyp có đường kính trên 2 cm có tỉ lệ phát triển thành UTDD là 28% [47], [53].

* UTDD sau cắt đoạn dạ dày: Trong những năm gần đây, nhiều tác giả thống kê ung thư mòm cụt dạ dày sau cắt đoạn trong bệnh loét dạ dày thời gian từ 15-20 năm tỉ lệ khoảng 0,5-17%. Nguyên nhân có lẽ do sự trào ngược dịch mật vào dạ dày gây tình trạng viêm dạ dày teo loét mãn tính, hoặc có thể

do thay đổi làm gia tăng độ pH dạ dày sau phẫu thuật. Cũng có ý kiến giải thích là do phẫu thuật thúc đẩy sự phát triển của loại vi khuẩn sinh nitrit trong dạ dày và dẫn đến hậu quả phát triển dị sản ruột, từ đó dễ hình thành UTDD. Tỷ lệ ung thư môn vị dạ dày sau phẫu thuật cắt đoạn theo Billroth II cao hơn Billroth I [23].

1.2. SƠ LƯỢC GIẢI PHẪU DẠ DÀY

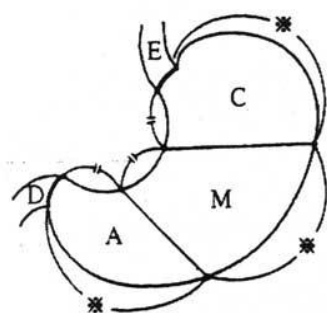
1.2.1. Hình thể, cấu tạo và liên quan đến dạ dày

Dạ dày là đoạn phình to nhất của ống tiêu hóa, nối giữa thực quản và tá tràng, nằm sát dưới vòm hoành trái, ở sau cung sườn trái và vùng thượng vị trên. Dạ dày có hình chữ J có 4 vùng giải phẫu và 2 bờ cong.

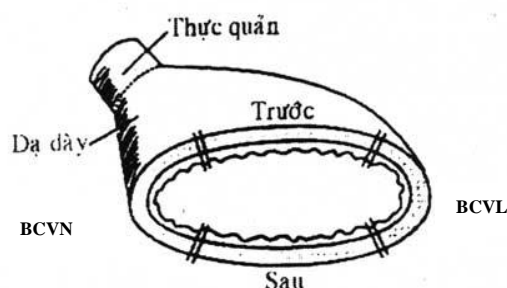
4 vùng gồm: tâm vị, phình vị, thân vị và hang môn vị.

2 bờ cong gồm: bờ cong vị nhỏ (BCVN), bờ cong vị lớn (BCVL).

Để xác định khối u, hiệp hội nghiên cứu UTDD Nhật Bản chia dạ dày làm 3 vùng (Hình 1.1), 1/3 trên, 1/3 giữa, 1/3 dưới bằng cách nối giữa các điểm chia đều 2 bờ cong.



C: một phần ba trên
M: một phần ba giữa
A: một phần ba dưới
E: thực quản
D: tá tràng



BCVN: bờ cong vị nhỏ
BCVL: bờ cong vị lớn
Trước: thành trước
Sau: thành sau

Hình 1.1: Ba vùng dạ dày và bốn phần của dạ dày [99]

1.2.2. Cấu tạo của dạ dày

Dạ dày được cấu tạo bởi 5 lớp kể từ ngoài vào trong:

- Lớp thanh mạc
- Lớp dưới thanh mạc
- Lớp cơ: cơ dọc, cơ vòng, cơ chéo
- Lớp dưới niêm mạc
- Lớp niêm mạc

1.2.3. Mạch máu của dạ dày

Bắt nguồn từ động mạch thân tạng gồm có các nhánh sau: động mạch vị trái, động mạch lách, động mạch gan chung.

- Vòng động mạch bờ cong vị bé:

Tạo nên bởi hai động mạch: Động mạch vị phải (hay động mạch môn vị) Xuất phát từ động mạch gan riêng và động mạch vị trái (hay động mạch vành vị) phát sinh từ động mạch thân tạng.

- Vòng động mạch bờ cong vị lớn:

Do hai động mạch vị mạc nối phải và động mạch vị mạc nối trái là 2 nhánh của động mạch vị tá tràng và động mạch lách tạo nên.

- Những động mạch vị ngắn: Phát sinh từ động mạch lách hay một nhánh của nó, khoảng 5-6 nhánh qua mạc nối vị lách phân phối cho phần trên bờ cong vị lớn.

- Động mạch vùng đáy vị và tâm vị:

- + Các nhánh thực quản phát sinh từ động mạch vị trái đi ngược lên phân phối cho mặt trước và sau vùng tâm vị và đáy vị.

- + Động mạch đáy vị sau bất thường sinh ra từ động mạch vị lách trong dây chằng vị hoành phân phối cho đáy vị và mặt sau thực quản.

- + Các động mạch hoành dưới trái cho nhánh đến mặt sau tâm vị.

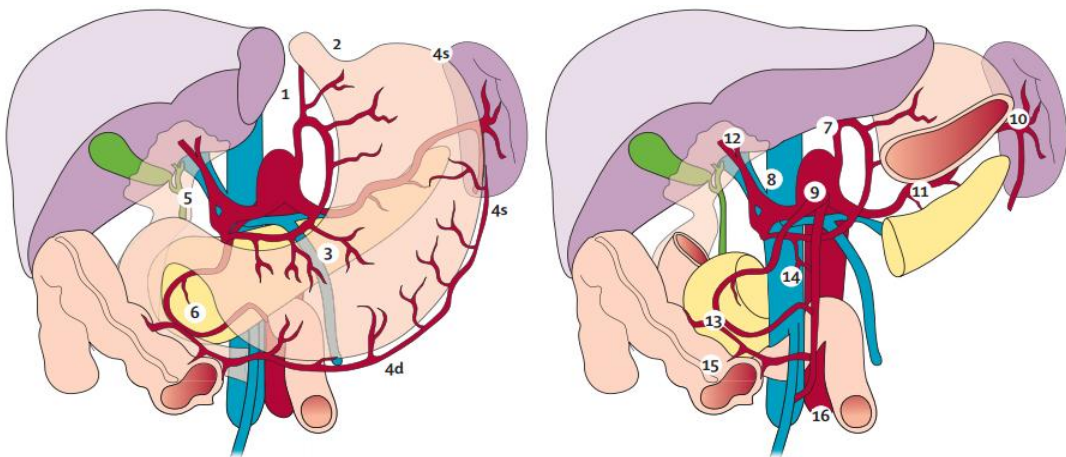
- Tĩnh mạch dạ dày: Thường đi song song với động mạch. Tĩnh mạch dẫn lưu về hệ cửa nên vị trí di căn đầu tiên của khối ung thư thường là gan.

1.2.4. Hệ thống bạch huyết dạ dày

Phân loại hệ thống bạch huyết của dạ dày theo Hiệp hội nghiên cứu ung thư dạ dày Nhật Bản [97].

Năm 1981, Hiệp hội nghiên cứu ung thư dạ dày Nhật Bản đã đưa ra hệ thống hạch của dạ dày chia làm 16 nhóm hạch với 4 chặng như sau:

1. Các hạch bên phải tâm vị.
2. Các hạch bên trái tâm vị.
3. Các hạch dọc bờ cong vị bé.
4. Các hạch dọc bờ cong vị lớn.
5. Các hạch trên môn vị.
6. Các hạch dưới môn vị.
7. Các hạch dọc động mạch vị trái.
8. Các hạch dọc động mạch gan chung.
9. Các hạch dọc động mạch thân tạng.
10. Các hạch tại rốn lách.
11. Các hạch dọc động mạch lách.
12. Các hạch dọc dây chằng gan tá tràng.
13. Các hạch ở mặt sau đầu tụy.
14. Các hạch tại gốc mạc treo ruột non.
15. Các hạch dọc theo các nhánh mạch máu động mạch đại tràng giữa.
16. Các hạch xung quanh động mạch chủ.



Hình 1.2: Các nhóm hạch dạ dày theo Hội nghiên cứu ung thư dạ dày Nhật Bản [88]

* Các hạch này xếp làm 4 chặng:

- Chặng N1: gồm những nhóm hạch từ 1 đến nhóm hạch thứ 6. Những hạch này nằm cạnh dạ dày dọc theo BCVN và BCVL.

- Chặng N2: gồm những nhóm hạch từ 7 đến nhóm hạch thứ 11. Những hạch này nằm dọc theo các bó mạch chính (động mạch gan chung, vị trái, thân tạng, động mạch lách).

- Chặng N3: Gồm những nhóm từ 12, 13, 14, 15 (nằm ở cuống gan, quanh động mạch, tĩnh mạch mạc treo tràng trên, sau đầu tụy, các hạch dọc theo các nhánh của động mạch đại tràng giữa).

- Chặng N4: Các hạch xung quanh động mạch chủ bụng (nhóm hạch 16)

Việc xác định các chặng hạch này quan trọng và nó giúp các nhà phẫu thuật ở các nước khác nhau để đánh giá mức độ mô triệt căn và mức độ nạo vét hạch. Phẫu thuật nạo hạch nói một cách khái quát cũng tương tự với việc lấy đi một hay nhiều hạch nói trên [13].

1.3. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ UNG THƯ DẠ DÀY PHẦN BA DƯỚI

1.3.1. Vị trí tổn thương

Ung thư dạ dày vùng 1/3 dưới dạ dày tức là vùng hang môn vị thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 45-82% [1], [7], [15], [73], [109].

1.3.2. Đại thể

Phân loại hình ảnh đại thể UTDD theo Borrmann (1926) như sau [15], [98], [99]:

- Dạng 1: thể sùi - tổn thương sùi lồi vào trong lòng dạ dày, cứng, mặt không đều, loét, dễ chảy máu khi chạm vào u.

- Dạng 2: Thể loét không xâm lấn - loét đào sâu vào thành dạ dày, hình đĩa bờ có thể lồi cao, nền ổ loét có màu sắc loang lổ, thành lỗ loét có thể nhẵn.

- Dạng 3: Thể loét xâm lấn - loét không rõ giới hạn do bờ ổ loét lấn

niêm mạc bên cạnh, xâm lấn niêm mạc xung quang do đáy ổ loét xâm nhiễm cứng xung quanh.

- Dạng 4: thể thâm nhiễm - tổn thương không rõ giới hạn, niêm mạc có thể không đều sản loét nhỏ, trên bề mặt mất nhẵn bóng, ít khi tổn thương khu trú ở vùng dạ dày mà thường lan rộng. Có khi toàn bộ dạ dày bị xâm lấn: thành dày, cứng, co lại như một ống cứng. Nhiều khi nội soi dạ dày phải sinh thiết nhiều mảnh và nhắc lại nhiều lần để xác định chẩn đoán vi thể. Dạng u có tiên lượng nặng nhất, cách phân chia này có tính chất hình thể học nhiều hơn là cấu trúc tế bào.

1.3.3. Vi thể

Hình ảnh vi thể ung thư biểu mô dạ dày đa dạng và phức tạp. Có 2 cách phân loại cơ bản: phân loại của Lauren năm 1965 và của tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2000 được áp dụng rộng rãi nhất [94], [102].

- Phân loại của Lauren: Ung thư biểu mô dạ dày có 2 loại chính:

+ Ung thư biểu mô dạng ruột: các tế bào gắn kết nhau, có xu hướng sắp xếp thành ống tuyến giống như các ung thư biểu mô tuyến đường tiêu hóa khác (biệt hóa cao).

+ Ung thư biểu mô dạng lan tỏa: các tế bào u thiếu sự gắn kết, không tạo ống tuyến, xâm lấn mạnh vào tổ chức xung quanh (không biệt hóa). Loại này có xu hướng phát triển rộng, có tiên lượng xấu hơn dạng ruột.

- Phân loại của WHO (2000) [94].

+ Ung thư biểu mô tuyến nhú.

+ Ung thư biểu mô tuyến ống.

+ Ung thư biểu mô tuyến nhầy.

+ Ung thư biểu mô tế bào nhẵn.

+ Ung thư biểu mô không biệt hóa.

Ung thư biểu mô tuyến dạ dày được các nhà giải phẫu bệnh xếp loại theo mức độ biệt hóa, biệt hóa càng kém thì mức độ ác tính càng cao [65], [127]:

- + Biệt hóa cao.
- + Biệt hóa vừa.
- + Biệt hóa kém.
- + Không biệt hóa.

1.3.4. Phân loại giai đoạn của ung thư dạ dày

Có rất nhiều cách phân loại giai đoạn UTDD khác nhau [52], [125]:

Từ năm 1954, hệ thống TNM đã được áp dụng để phân loại ung thư dạ dày bởi Ủy ban phòng chống ung thư thế giới - UICC (Union Internationale Contre le cancer).

Năm 1962, Hiệp hội nghiên cứu ung thư dạ dày Nhật Bản - JRSGC (Japanese Research Society for Gastric Cancer) đã đề nghị phân loại giai đoạn của Nhật Bản.

Năm 1972 phân loại tương tự được chấp nhận bởi Hiệp hội chống ung thư Mỹ - AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Năm 1984, một cuộc họp quốc tế giữa ba tổ chức trên đã được tiến hành tại Hawaii - Mỹ đã thống nhất áp dụng phân loại ung thư dạ dày theo TNM.

Cho đến nay phân loại UTDD của Hệ thống TNM của Ủy ban phòng chống ung thư thế giới (UICC) lần thứ 7 năm 2009 [127], và của Hiệp hội chống ung thư Mỹ lần thứ 7 năm 2010 [137], cùng với Hệ thống phân loại UTDD của Hiệp hội Ung thư dạ dày Nhật Bản xuất bản lần thứ 3 bằng tiếng Anh năm 2011 [98] đã đi đến thống nhất như sau:

Bảng 1.1. Phân loại theo TNM của UICC (2009)

-
- + T: U nguyên phát
 - Tx: Không đánh giá được u nguyên phát.
 - T_{is}: U chỉ khu trú ở lớp niêm mạc, chưa tới lớp dưới niêm mạc.
 - T1: U xâm lấn lớp niêm mạc, lớp cơ niêm mạc, hoặc lớp dưới niêm mạc.
 - T1a: U xâm lấn lớp niêm mạc hoặc cơ niêm mạc.
 - T1b: U xâm lấn lớp dưới niêm mạc.
 - T2: U xâm lấn lớp cơ.
 - T3: U xâm lấn đến lớp dưới thanh mạc.
 - T4: U xâm lấn qua khỏi lớp thanh mạc hoặc vào cấu trúc lân cận.
 - T4a: U xâm lấn qua khỏi lớp thanh mạc
 - T4b: U xâm lấn vào cấu trúc lân cận.
 - + N: Hạch vùng
 - Không đánh giá được di căn hạch vùng.
 - N0: Không có di căn hạch vùng
 - N1: Di căn 1 - 2 hạch vùng.
 - N2: Di căn 3 - 6 hạch vùng.
 - N3: Di căn ≥ 7 hạch vùng.
 - . N3a: 7 - 15 hạch vùng di căn.
 - . N3b: ≥ 16 hạch vùng di căn.
 - + M: Di căn xa
 - M0: Không có di căn xa.
 - M1: Có di căn xa.
-

Bảng 1.2. Phân loại giai đoạn theo TNM của UICC(2009)

- Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
- Giai đoạn IA	T1	N0	M0
- Giai đoạn IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
- Giai đoạn IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
- Giai đoạn IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
- Giai đoạn IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
- Giai đoạn IIIB	T4b	N0,N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
- Giai đoạn IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2,N3	M0
Giai đoạn IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

Phân loại giai đoạn hạch theo UICC đánh giá dựa vào số lượng hạch vùng di căn nên mức phải trở ngại là không đánh giá đến mức độ di căn hạch ở gần hay xa so với tổn thương nguyên phát. Cũng trên nghiên cứu lâm sàng, các nhà ung thư học Nhật bản nhận thấy vị trí các nhóm hạch di căn phụ thuộc vào vị trí của u nguyên phát. Hạch di căn càng xa u nguyên phát càng có tiên lượng nặng. Hiệp hội nghiên cứu UTDD Nhật Bản phân định mối liên quan giữa vị trí ung thư nguyên phát và các chặng hạch bạch huyết cùng 16 nhóm hạch vùng của dạ dày như sau :

Bảng 1.3. Vị trí của UTDD và tương ứng nhóm hạch di căn theo phân loại của hiệp hội nghiên cứu UTDD Nhật Bản [23], [102]

	N1	N2	N3	N4
Ung thư 1/3 dưới (hàng môn vị)	3,4,5,6	1,7,8,9	11,12,13,14,2,10	15,16
Ung thư 1/3 giữa	3,4,5,6,1	7,8,9,11,2,10	12,13,14	15,16
Ung thư 1/3 trên (tâm phình vị)	1,2,3,4	5,6,7,8,9,10,11	12,13,14	15,16

Phân loại Nhật Bản dựa theo vị trí 16 nhóm hạch được xếp thành 4 loại từ N1 đến N4, mỗi loại tương ứng mỗi loại vét hạch D1, D2, D3 không phải tương ứng với hoàn toàn các chặng 1, chặng 2 hay chặng 3 mà tùy thuộc vào vị trí khối u 1/3 trên, 1/3 giữa hay 1/3 dưới. Ví dụ hạch nhóm 1 (cạnh bờ phải tâm vị) được xếp vào N1 đối với ung thư 1/3 trên, 1/3 giữa nhưng lại là N2 đối với ung thư vùng hàng môn vị.

1.4. SỰ XÂM LẤN VÀ DI CĂN CỦA UNG THƯ DẠ DÀY

Ung thư dạ dày xâm lấn và di căn theo các đường sau đây [13]:

- Xâm lấn trực tiếp: tụy, rốn lách, đại tràng ngang, rốn gan, mạc nối, cơ hoành, thành bụng, thực quản.

- Di căn theo đường bạch huyết: đến các nhóm hạch của dạ dày, đôi khi di căn hạch trên đòn thông qua ống ngực.

- Di căn theo đường phúc mạc: rơi vãi tế bào ung thư trong ổ phúc mạc, di căn buồng trứng 2 bên (u Krukenberg).

- Di căn theo đường máu: gan, thận, xương, da.

1.5. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ DẠ DÀY PHẦN BA DƯỚI

UTDD 1/3 dưới là ung thư với vị trí u nằm ở vùng hang môn vị. Theo cách phân chia của Hiệp hội Ung thư dạ dày Nhật Bản chủ yếu dựa vào chụp X quang cản quang, siêu âm bụng, siêu âm qua nội soi, sinh thiết làm giải phẫu bệnh, CT-Scan, PET-CT, mô bệnh học...

1.5.1 Chẩn đoán lâm sàng

Các dấu hiệu lâm sàng ở hai giai đoạn sớm và tiến triển biểu hiện khác nhau. Trong giai đoạn sớm bệnh nhân chưa biểu hiện rõ rệt, còn trong giai đoạn muộn thì các dấu hiệu rất điển hình. Do vậy, cần chú ý những dấu hiệu mà bệnh nhân phải đến khám.

* Chẩn đoán sớm UTDD thường rất khó vì có tới trên 80% bệnh nhân UTDD hầu như không có triệu chứng gì hoặc triệu chứng rất mơ hồ [13], [31], [48].

- Sút cân và đau bụng dai dẳng là những triệu chứng phổ biến thường gặp khi bệnh nhân đến khám và được chẩn đoán. Sút cân có thể do ăn uống kém, do đau, buồn nôn, nôn.

- Đau bụng vùng thượng vị là triệu chứng hay gặp nhất, có thể đau do thần kinh phế vị, đau nhẹ nếu bệnh ở giai đoạn sớm, đau nhiều khi ở giai đoạn muộn hơn.

- Buồn nôn, đầy hơi, nôn gặp ở một số bệnh nhân u lan rộng, hoặc tổn thương ở vùng môn vị gây cản trở lưu thông thức ăn.

- Chảy máu dạ dày kín đáo có thể dẫn đến tình trạng thiếu máu thiếu sắt, hiếm khi chảy máu nặng. Đôi khi bệnh nhân vào viện vì đau bụng dữ dội do u gây thủng dạ dày, nôn do hẹp môn vị hoặc ỉa phân đen, nôn ra máu...

Chẩn đoán xác định UTDD dựa vào kết quả nội soi sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học và tế bào học.

Khám lâm sàng trong giai đoạn ung thư dạ dày sớm thường không thấy gì, các triệu chứng thường nghèo nàn, dễ nhầm với các bệnh lý khác và dễ bỏ qua. Vì vậy, chẩn đoán chắc chắn UTDD thường nhờ vào cận lâm sàng.

1.5.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng

1.5.2.1. Chụp dạ dày hàng loạt có thuốc cản quang

Đây là phương pháp kinh điển để chẩn đoán UTDD. Hình ảnh Xquang điển hình của UTDD là: hình khuyết, hình cụt thường tương ứng với thể sùi; hình ổ đọng thuốc tương ứng với thể loét; hình ống cứng thuôn nhỏ, mất nhu động tương ứng với thể thâm nhiễm; hình dạ dày giãn to, thuốc cản quang không lưu thông xuống tá tràng trong hẹp môn vị. Chụp dạ dày bằng đôi quang kép có giá trị nhất định trong đánh giá khả năng cắt được hay không của khối u, nó có độ chính xác trên 70% - 90% [92]. Tuy nhiên nó có thể bỏ sót các thương tổn niêm mạc dạ dày nông và phân biệt giữa một ổ loét lành tính và ung thư dạng loét có khó khăn. Tuy vậy, dùng đôi quang kép giúp chẩn đoán dương tính tổn thương từ 5-10mm trong 75% bệnh nhân. Chụp Xquang cho biết kích thước, vị trí định khu giúp phẫu thuật viên có kế hoạch lựa chọn mức cắt dạ dày trước mổ. Tuy nhiên hạn chế của Xquang là không chẩn đoán được giai đoạn sớm của UTDD [41].

1.5.2.2. Nội soi dạ dày ống mềm và sinh thiết

Đây là phương pháp chẩn đoán UTDD dạ dày chính xác và được sử dụng rộng rãi nhất hiện nay. Tính ưu việt là quan sát trực tiếp tổn thương và sinh thiết để chẩn đoán mô bệnh học. Ở nước ta, theo nghiên cứu của Bùi Văn Lạc và cộng sự tại khoa Tiêu hóa-Viện Quân Y 108 cho tỉ lệ chẩn đoán nội soi phù hợp với mô bệnh học là 82,23%. Tại Nhật Bản nhờ có nội soi dạ dày ống mềm kết hợp sinh thiết đã nâng tỉ lệ UTDD sớm được chẩn đoán từ 9,7% (giai đoạn 1956-1965) đến hiện nay lên trên 40%, ở các nước phương Tây tỉ lệ này dao động từ 10-20% [28], [43].

Trong các thể bệnh thì thâm nhiễm là khó được phát hiện hơn cả khi nội soi dạ dày chẩn đoán. Các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ chẩn đoán đúng bằng

nội soi từ 61-76%, khi kết hợp sinh thiết tỉ lệ này đạt 90%. Vị trí và số lượng mẫu sinh thiết là rất quan trọng. Vị trí hay gặp ung thư nhất là bờ tổn thương, Theo Mai Hồng Bằng là 80%. Ngô Quang Dương nhận thấy khi sinh thiết 3 mảnh, tỉ lệ chẩn đoán đúng là 67,4%; 4 mảnh là 71,4% và 5 mảnh tỉ lệ chẩn đoán đúng 76,9%. Có thể làm tăng khả năng phát hiện UTDD khi nội soi sinh thiết bằng các kỹ thuật nhuộm màu như nghiệm pháp Tetracyclin, tiêm xanh Metylen vào khối u, nhuộm Indigocamin [4], [8], [37].

1.5.2.3. Chụp cắt lớp vi tính (CT-Scan)

Phương pháp chụp cắt lớp vi tính giúp ích cho việc đánh giá sự xâm lấn xung quanh của u và các di căn hệ thống. Tuy nhiên, khi so sánh kết quả với mổ bụng thám sát thì có đến 50-70% bệnh nhân có xâm lấn nhiều hơn dự kiến từ kết quả CT-Scan. Theo NCCN (2012) chẩn đoán đúng giai đoạn T có tỷ lệ 43-82% [64], chụp cắt lớp vi tính đánh giá di căn hạch trong khoảng 25%-86% [53]. Hiện nay, nhờ tiến bộ của trong ngành chẩn đoán hình ảnh, CT- Scan ngày càng được ứng dụng rộng rãi để chẩn đoán UTDD. Các hình ảnh CT- Scan của UTDD giúp xác định tổn thương giải phẫu học, vị trí cũng như tính chất khu trú hay lan tràn của tổn thương, sự xâm lấn các cơ quan lân cận, đánh giá tình trạng di căn gan, hạch vùng và dịch ổ bụng. Với máy CT-Scan đa lát cắt chất lượng cao, các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh giàu kinh nghiệm có thể phát hiện được hạch $\geq 5\text{mm}$. Tuy nhiên hạn chế của CT - Scan là không thể đánh giá sự xâm lấn của tổn thương theo chiều sâu cũng như chẩn đoán chính xác tổn thương nhỏ dưới 5mm [53].

1.5.2.4. Siêu âm ổ bụng

Siêu âm ổ bụng là phương tiện chẩn đoán hình ảnh được sử dụng thường qui trong tầm soát và chẩn đoán ung thư dạ dày. Siêu âm ổ bụng thông thường khi có chẩn đoán UTDD bằng Xquang dạ dày hàng loạt, nội soi ống mềm, sinh thiết nhằm tìm các dấu hiệu khác như dịch ổ bụng, di căn gan, hạch cuống gan. Tại Việt Nam, phương pháp này có lợi thế là có thể làm phổ cập như một xét nghiệm, bi- lan trước mổ do máy siêu âm được trang bị ở hầu

hết các bệnh viện từ tuyến huyện, tỉnh đến trung ương, nhưng bất lợi là độ nhạy và độ đặc hiệu không cao. Tuy vậy siêu âm có thể xác định di căn gan và dịch ổ bụng, hạch cuống gan phần nào giúp phẫu thuật viên tiên lượng được cuộc mổ [3], [53].

1.5.2.5. Siêu âm nội soi

Siêu âm nội soi được sử dụng từ những năm đầu của thập kỷ 80, đây là một trong những phương pháp có giá trị nhất trong việc chẩn đoán mức độ xâm lấn của khối u và di căn hạch, tỷ lệ chính xác đạt 79-92% [16]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh sự chính xác vượt trội của siêu âm nội soi hơn hẳn chụp cắt lớp dao động từ 71-92% (đối với sự xâm lấn T) và 77%-95% (đối với di căn hạch N) [34], [64]. Ngoài ra, siêu âm nội soi cũng là phương pháp dùng để chẩn đoán và hướng dẫn chọc hút tế bào bằng kim nhỏ, có thể giúp thầy thuốc lựa chọn chỉ định điều trị phẫu thuật triệt căn, hoặc tạm thời, hoặc điều trị hóa chất [16]. Do đó, siêu âm qua nội soi là phương tiện chẩn đoán hình ảnh cần thiết giúp lượng giá bệnh nhân trước mổ [53]. Tuy nhiên, hạn chế của phương pháp này là không đánh giá được các trường hợp di căn ở các vị trí xa như buồng trứng, phúc mạc, tiểu khung... Hơn nữa, giá thành của phương tiện này còn cao, nên tại Việt Nam việc triển khai chưa được thực hiện rộng rãi.

1.5.2.6. Nội soi ổ bụng

Gần đây, phương pháp nội soi ổ bụng nhất là khi phát triển đầu dò siêu âm qua nội soi ổ bụng đã được nhiều tác giả sử dụng, là một xét nghiệm xâm nhập hơn so với siêu âm qua nội soi. Soi ổ bụng cũng là một phương pháp có khả năng chẩn đoán tình trạng xâm lấn và di căn của UTDD trong ổ bụng, ngoài xác định tổn thương ở dạ dày, phương pháp này còn cho biết tình trạng xâm lấn u vào cơ quan lân cận, di căn gan, di căn phúc mạc. Hơn nữa nội soi ổ bụng có thể sinh thiết tức thì tổn thương, giúp cho phẫu thuật viên chỉ định phẫu thuật và làm tiền đề cho các can thiệp bằng nội soi đối với UTDD. Phương pháp này có thể tránh được cuộc mổ thăm dò không cần thiết trong

một số các trường hợp [41]. Lê Thanh Sơn và cộng sự đã thực hiện 70 trường hợp soi ổ bụng cho số bệnh nhân bị UTDD 1/3 dưới có hẹp môn vị nhằm xác định tình trạng di căn của UTDD với độ nhạy và độ đặc hiệu và tỷ lệ chính xác trong phân loại di căn gan, di căn phúc mạc, di căn hạch lần lượt là: 87,5%, 98,4%, 97,2%; 100%, 100%, 100%. Tỷ lệ chẩn đoán chính xác mức xâm lấn u đạt 92,9%. Tỷ lệ tiên lượng về khả năng cắt được dạ dày đạt 93,3%, giúp phẫu thuật viên lựa chọn phương pháp mổ hợp lý [45].

1.5.2.7. Chụp cắt lớp phát xạ (PET-Scan)

Đây là xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh chuyển hóa, với độ nhạy rất cao nhưng độ đặc hiệu còn thấp [3]. Nguyên lý dựa trên cơ sở là mô ung thư có mức độ chuyển hóa glucose cao hơn mô bình thường, nên khi người ta sử dụng chất FDG (2-18F- fluoro - 2 - deoxy-D-glucose) để tiêm vào cơ thể bệnh nhân thì FDG sẽ đi vào trong tế bào ung thư, gốc photpho hóa bị giữ lại bên trong tế bào, phát xạ và được ghi hình bằng đầu dò gamma.

PET-Scan rất có giá trị trong việc đánh giá giai đoạn bệnh và đặc biệt phát hiện các ổ tái phát, di căn rất nhỏ ngay cả khi các phương tiện chẩn đoán khác chưa thể phát hiện được. Theo NCCN (2012) thì tỷ lệ phát hiện khối u và di căn hạch của chụp PET-Scan có độ nhạy và độ đặc hiệu đạt 56% và 92%. PET-Scan có tỷ lệ chẩn đoán chính xác về giai đoạn TNM trước mổ (68%) cao hơn PET (47%), CT (53%) [64]. Tuy nhiên, giá thành đắt đỏ nên nó chỉ mới được sử dụng ở một số trung tâm ung thư lớn.

1.5.2.8. Chất chỉ điểm ung thư

CEA, CA, AFP là những kháng nguyên bào thai, chúng giảm nhanh sau khi sinh các công trình nghiên cứu cho thấy tỷ lệ chất chỉ điểm khối u (Tumor marker) dương tính trong bệnh UTDD không cao, không có ý nghĩa thực hành trong lâm sàng, tuy nhiên khi đã cao thì nó là một yếu tố tiên lượng có giá trị [21], [35]. Cùng với sự tiến bộ của các ngành khoa học như vật lý, hoá học, sinh học phân tử, miễn dịch di truyền... đóng góp đáng kể trong việc chẩn đoán

sớm UTDD, một loạt chất chỉ điểm khối u thuộc nhóm kháng nguyên liên kết ung thư như CA19-9, CEA, CA 72-4, AFB ... được các tác giả người Thổ Nhĩ Kỳ nghiên cứu trên 95 bệnh nhân UTDD được phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn từ 2001-2004 trong vòng 5 năm. Các xét nghiệm cho kết quả tỉ lệ dương tính gồm CA19-9: 41%, CA 72-4: 32,6%, CEA: 24,2%, AFB: 8,4%. Các tác giả cũng nhận thấy nồng độ các chất chỉ điểm khối u đối với UTDD cho những thông tin có giá trị tiên lượng trong bệnh lý UTDD [46], [132].

1.5.2.9. Mô bệnh học

Xét nghiệm mô học giúp chẩn đoán phân biệt giữa loét lành tính và ung thư và những tổn thương tiền ung thư phối hợp. Sinh thiết còn giúp tìm vi khuẩn *Helicobacter Pylori* qua nhận dạng, qua xét nghiệm mô học, qua nuôi cấy. Áp dụng phương pháp này sau khi phẫu thuật còn giúp xác định giai đoạn bệnh. Để chẩn đoán chính xác cần sinh thiết nhiều mảnh. Trong đó chẩn đoán mô bệnh học được coi là giá trị nhất, có nghĩa là tiêu chuẩn vàng. Tại Nhật bản, Hàn Quốc là những nước chẩn đoán UTDD rất sớm, và điều trị cắt ung thư qua nội soi, thời gian sống 5 năm sau mổ đạt tỉ lệ rất cao 90-100% [8], [15], [16], [63].

1.6. PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN UNG THƯ DẠ DÀY PHẦN BA DƯỚI

1.6.1. Nguyên tắc chung

Cho đến nay điều trị UTDD chủ yếu vẫn bằng phẫu thuật. Các phương pháp khác như hóa trị, xạ trị, miễn dịch học... chỉ là điều trị phối hợp và có tính chất hỗ trợ hoặc áp dụng những trường hợp không có khả năng phẫu thuật [63].

Việc lựa chọn phương pháp phẫu thuật phụ thuộc vào nhiều yếu tố: giai đoạn bệnh, sức khỏe của bệnh nhân, các bệnh lý đi kèm, khả năng của thầy thuốc cũng như trang thiết bị của bệnh viện.

1.6.2. Phẫu thuật điều trị triệt căn

Phẫu thuật điều trị triệt căn phải tuân thủ các nguyên tắc sau đây [13], [90]

- Đường cắt dạ dày: Ở phía dưới nói chung nên cách môn vị 2-3 cm.

Trong ung thư vùng hang môn vị, giới hạn dưới cũng chỉ cần như vậy vì UTDD rất ít khi lan xuống tá tràng quá giới hạn này. Ở phía trên, nên cắt xa tổn thương ít nhất là 6 cm vì UTDD có xu hướng phát triển lên trên. Tùy theo kích thước và vị trí của khối u phần dạ dày phải cắt bỏ có thể chia ra các mức: 2/3; 3/4; 4/5; dưới tâm vị (subcardia gastrectomy) hoặc toàn bộ dạ dày [23].

- Lấy bỏ hết mạc nối lớn, mạc nối nhỏ cùng với lá trên của mạc treo đại tràng ngang.

- Lấy bỏ hệ thống hạch di căn: Phạm vi vét hạch di căn và hiệu quả điều trị thực sự của việc vét hạch rộng rãi đang còn là vấn đề được tranh luận. Trong khi tại Nhật Bản phạm vi vét hạch ngày càng được mở rộng [123], phẫu thuật cắt dạ dày vét hạch D2 được coi là phẫu thuật chuẩn, phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn mở rộng và siêu mở rộng (cắt kết hợp nhiều cơ quan và vét hạch mức D3) được thực hiện ngày một nhiều thì tại nhiều nước phương Tây, người ta không thể chứng minh được bất cứ một lợi ích nào của việc mở rộng phạm vi vét hạch mà chỉ thấy làm tăng tỷ lệ tử vong phẫu thuật và biến chứng sau phẫu thuật [23].

- Cắt triệt để các tạng bị xâm lấn hay di căn: các tạng bị xâm lấn như đại tràng, đuôi tụy, gan hoặc di căn như buồng trứng, cần phải được lấy bỏ cùng khối u dạ dày.

Các loại phẫu thuật triệt căn:

- Phẫu thuật cắt niêm mạc qua nội soi:

Chỉ được áp dụng khi ung thư còn khu trú ở lớp niêm mạc (Tis), và phải có các phương tiện chẩn đoán hỗ trợ đáng tin cậy như siêu âm nội soi, nội soi ổ bụng [83], [116].

- Cắt bán phần xa dạ dày: là phẫu thuật lấy bỏ đi 2/3; 3/4; 4/5 hoặc nhiều hơn nữa phần dưới dạ dày cùng với khối u và môn vị [5]. Chỉ định phẫu thuật này là ung thư vùng môn vị và hang vị. Đây là loại phẫu thuật phổ biến

nhất vì UTDD phần lớn ở vị trí này. Phẫu thuật này bao giờ cũng kèm theo vét hạch D1 hoặc D2. Việc phục hồi lưu thông tiêu hóa thường theo kiểu Billroth II (Polya hay Finsterer) hay kiểu Roux-en-Y.

1.6.3. Phẫu thuật xâm nhập tối thiểu

Phẫu thuật cắt dạ dày nội soi có phối hợp hiện lần đầu tiên vào năm 1991 bởi Kitano. S đối với UTDD sớm. Phẫu thuật nội soi tỏ ra là một phương pháp an toàn và làm giảm tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật so với phẫu thuật mở. Với những tiến bộ gần đây, đặc biệt là sự ra đời của dao siêu âm và sự tích lũy kinh nghiệm của các phẫu thuật viên đã khiến cho phẫu thuật nội soi là một chọn lựa nghiêm túc cho bệnh nhân UTDD.

Mặc dù chưa có đủ bằng chứng để khẳng định vị trí của cắt dạ dày nội soi nhưng có lẽ trong tương lai nó sẽ là một lựa chọn cho hầu hết trung tâm phẫu thuật chuyên sâu về UTDD [102].

1.7. ĐIỀU TRỊ HOÁ CHẤT TRONG UNG THƯ DẠ DÀY

1.7.1. Vài nét lịch sử điều trị hoá chất trong ung thư dạ dày

Điều trị hoá chất (chemotherapy) là phương pháp sử dụng các thuốc gây độc tế bào nhằm tiêu diệt các tế bào ác tính trong cơ thể người bệnh ung thư.

Hoá chất trong ung thư được áp dụng từ năm 1860 khi Asenic Kali được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu, lúc đó kết quả điều trị còn hạn chế nên chưa gây được sự chú ý. Từ sau chiến tranh thế giới lần thứ II, mặc dù khái niệm này còn khá đơn giản, có nghĩa là “giết chết tế bào ung thư”. Sự trang bị hoá trị liệu cho điều trị ung thư còn khá giới hạn. Lúc bấy giờ thuốc điều trị ung thư chỉ biết dùng một số tính chất cây cỏ, nấm và đáng chú ý cùng với sự xuất hiện của Actinomycin, Nitrogen mustart, các Corticosteroid, điều trị hoá chất đã trở thành một vũ khí quan trọng để điều trị ung thư [10], [22], [94]. Trong những năm 60 của thế kỷ trước, 5-FU là hoá chất duy nhất được đánh giá là có tác dụng trong điều trị ung thư dạ dày cùng với việc thiết lập các tiêu chuẩn đánh giá chỉ số hoạt động cơ thể theo WHO, ECOG, Karnofsky; Chỉ số đáp ứng cho hệ búu đặc và tác dụng phụ của hoá trị (WHO) [22], [24].

Những năm sau đó các công thức đa hoá trị được áp dụng như FAM (5FU, Doxorubicin, Mitomycin C) được coi là công thức điều trị chuẩn mực. Các công thức kết hợp đa hoá trị này trong những năm 90 còn tiếp tục được phát triển như công thức như công thức FAMTX (5FU, Doxorubicin, Methotrexate), EAP (Etoposide, Doxorubicin, Ciplastin) và ELF (Etoposide, Leucovorin, 5FU). Vai trò của hoá trị bổ trợ (adjuvant chemotherapy) được xác lập, đề cập vai trò hoá trị tân bổ trợ (neoadjuvant chemotherapy). Các phác đồ đa hoá trị liệu có Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan đang được nghiên cứu cho ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển với kết quả ban đầu có nhiều hứa hẹn. Cho đến nay nhiều loại thuốc điều trị ung thư ra đời kéo theo sự xuất hiện các phác đồ điều trị mới góp phần trong việc cải thiện chất lượng sống và thời gian sống thêm cho bệnh nhân [24], [77], [85].

1.7.2. Vai trò hoá chất trong điều trị ung thư dạ dày

Phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn luôn giữ vai trò hàng đầu trong điều trị bệnh ung thư dạ dày, hoá chất và xạ trị thường chỉ định điều trị phối hợp khi điều trị phẫu thuật có tính chất không triệt để, ung thư đã có di căn hạch và xâm lấn các tạng lân cận (cụ thể là ung thư đã ở giai đoạn II-III) hoặc trong những trường hợp UTDD tiến triển không còn khả năng phẫu thuật [42]. Mặc dù trong những thập niên qua, khi đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và phẫu thuật nhưng vẫn còn khoảng 50-70% bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát và tử vong trong vòng 5 năm sau phẫu thuật triệt để tại các nước phương Tây. Những tiến bộ trong lĩnh vực hoá trị cùng với những hiểu biết ngày càng sâu sắc về sinh học phân tử, các đặc điểm về gen học, chu kỳ tế bào đối với tế bào ung thư sẽ đem đến những hy vọng cải thiện tiên lượng đối bệnh lý ác tính thường gặp này [16].

Từ hơn 30 năm qua hoá chất bổ trợ ngày càng được quan tâm của nhiều tác giả.

Hoá trị bổ trợ có cơ sở lý luận để tồn tại đó là phẫu thuật chỉ là một biện pháp hay mô thức điều trị có hiệu lực nhưng cũng không phải cho tất cả các bệnh nhân. Mặc dù kỹ thuật phẫu thuật UTDD ngày càng hoàn thiện nhưng một mình nó không cải thiện tình hình thêm nữa. Trong vài thập kỷ gần đây vấn đề đó đã thúc giục các nhà nghiên cứu phải tìm ra một sự phối hợp nào đó với các phương pháp sẵn có và cũng phải đòi hỏi nghiên cứu những thuốc mới có hiệu lực thực sự trong điều trị UTDD. Như vậy vấn đề đặt ra rõ ràng, không thể chỉ phẫu thuật đơn thuần mà điều trị khỏi được UTDD tiến triển.

Hơn nữa, nghiên cứu của MAGIC(the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) hiệp hội chống ung thư hoa kỳ (ASCO: American Society of Clinical Oncology) báo cáo tại hội nghị ung thư Châu á - Thái Bình Dương lần thứ 18 (Asia Pacific cancer conference - 18th APCC) ở Seoul - Hàn Quốc được coi là một cú hích để hoá trị liệu được chấp nhận như là một biện pháp điều trị thích hợp trong UTDD, và được xem hóa trị liệu bổ trợ UTDD là một bước điều trị chuẩn với các kết quả khả quan hơn và đầy hứa hẹn [16]. Một số nghiên cứu với sự phát triển áp dụng các thuốc mới, các kỹ thuật phối hợp điều trị đa mô thức đã có vai trò nhất định trong việc cải thiện chất lượng sống bệnh nhân, làm giảm triệu chứng và làm tăng thêm thời gian sống sau phẫu thuật cho người bệnh.

Nhược điểm của hóa chất điều trị ung thư là chúng không có khả năng lựa chọn hay không thể phân biệt được đâu là tế bào ung thư, đâu là tế bào lành. Ví dụ thuốc có tác dụng rất mạnh lên tế bào ung thư có đặc tính phân bào nhanh thì các tế bào lành trong cơ thể có hoạt động phân bào nhanh như tuỷ xương, niêm mạc đường tiêu hoá... sẽ bị ảnh hưởng tác dụng phụ rất nhanh. Trong điều trị UTDD, bản thân UTDD nhất là sau phẫu thuật đã gây nhiều rối loạn tiêu hóa, rối loạn hấp thu trầm trọng. Vì vậy việc nghiên cứu áp dụng phối hợp thuốc để có hiệu quả điều trị cao nhất với tế bào ung thư và

giảm đến mức chấp nhận được độc tính với các tế bào lành đã mở ra những triển vọng mới sáng sủa cho điều trị hóa chất hỗ trợ UTDD. Năm 2009 tại Bệnh viện K nhóm nghiên cứu của Nguyễn Tuyết Mai và cộng sự thực hiện trên 106 bệnh nhân UTDD được phẫu thuật triệt căn bằng phác đồ ECX. Kết quả thu được rất đáng khích lệ, tỉ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ là 72,4% [15]. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, hóa chất có một số tác dụng phụ thường gặp như mệt mỏi, rụng tóc, giảm bạch cầu, thiếu máu...nhưng các tác dụng phụ này thường ở mức độ nhẹ và dễ dàng kiểm soát [32]

Một số nghiên cứu đã chỉ ra vai trò điều trị hoá chất có thể làm giảm bớt sự tiến triển của u, thậm chí làm tiêu u để sau đó có thể thực hiện cuộc phẫu thuật có tính chất triệt để. Ngày nay, vai trò điều trị hoá chất bổ trợ sau mổ một số lớn bệnh ung thư ngày càng được áp dụng rộng rãi và cũng mang lại nhiều kết quả rất đáng khích lệ. Song đối với ung thư dạ dày, vai trò của hoá trị liệu hiện nay đang được đặt ra rất cấp thiết, bởi kết quả điều trị chung chưa cao, chất lượng sống sau mổ còn nhiều điều phải bàn luận và giá trị của mỗi loại phác đồ cũng chưa thật sự khẳng định được trong quá trình điều trị căn bệnh này.

Các nghiên cứu có tính chất khoa học hơn, rộng rãi hơn, đặc biệt là nhiều trung tâm điều trị ung thư đã phối hợp với nhau để cùng giải quyết. Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cũng đã được tiến hành tại một số trung tâm và có sự theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ của thuốc. Các công thức điều trị hoá chất đã được đưa ra hoặc dùng đơn hoá chất (5- Fluorouracil đơn thuần) hoặc kết hợp nhiều hoá chất.

Hiện có một số nghiên cứu đa quốc gia đang được tiến hành nhằm đánh giá vai trò của xạ trị và hoá trị (5FU+ Leucovorin) bổ sung sau phẫu thuật. Một số tác giả như Rocco de Vivo, Sindro Pignata xem hoá trị liệu sau phẫu thuật cắt dạ dày do ung thư như là một bước điều trị chuẩn trong điều trị ung thư dạ dày với các kết quả khả quan, đầy hứa hẹn [6], [10], [82], [133].

1.7.3. Các hóa chất điều trị ung thư dạ dày

Thuốc dùng trong hoá trị liệu ung thư dạ dày [62], [77], [82], có thể chia làm 6 nhóm,:

- Nhóm Alkyl hóa: là nhóm gồm nhiều thuốc có khả năng tạo các liên kết phân tử với các nucleic acid, protein và nhiều phân tử trọng lượng thấp khác, chúng tác dụng trên DNA với các phản ứng thay thế, phản ứng liên kết chéo hoặc các phản ứng làm gãy chuỗi, các thông tin mã hóa trên DNA bị thay đổi dẫn đến ức chế sự sao mã hoặc sao mã không chính xác gây đột biến hay chết tế bào. Các thuốc trong nhóm này có Cisplatin, Oxaliplatin; tác dụng phụ của các thuốc này là gây suy tủy, buồn nôn - nôn, viêm thần kinh ngoại vi, tổn thương thận, thính giác.

- Nhóm chống chuyển hóa: để chỉ các thuốc có cấu trúc hoặc chức năng tương tự như các chất chuyển hóa bình thường của quá trình tổng hợp acid nucleic; khi vào cơ thể thuốc gây ức chế các enzyme quan trọng của quá trình tổng hợp acid nucleic hoặc kết hợp với acid nucleic tạo nên các mã sai lạc, cả hai quá trình đều dẫn đến ức chế tổng hợp DNA và cuối cùng là làm chết tế bào. Các thuốc trong nhóm này có Metrotrexate, Fluorouracil, Capecitabin; tác dụng phụ của các thuốc này là gây suy tủy, xơ gan, suy thận, viêm miệng, buồn nôn - nôn, viêm thực quản, loét ống tiêu hóa, tiêu chảy, xơ phổi, đỏ da, loãng xương, kích thích rễ thần kinh, co giật, đau thắt ngực, rối loạn vận động do tiểu não và đặc biệt là chất làm tăng nhạy xạ được dùng trong các phác đồ xạ - hóa đồng thời.

- Nhóm kháng sinh chống u: là các kháng sinh ban đầu được dùng để chống vi khuẩn nhưng về sau được phát hiện có tác dụng gây độc tế bào. Cơ chế tác dụng của các kháng sinh chống u là ức chế sự tổng hợp và chức năng của các acid nucleic. Các thuốc trong nhóm này có Bleomycin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin; tác dụng phụ của các thuốc này là gây sốt, phản ứng phản vệ, tăng sắc tố da, rụng tóc, suy tủy, viêm phổi, xơ phổi, nhồi máu cơ tim, viêm miệng, biếng ăn, buồn nôn - nôn.

- Nhóm các taxan: là sản phẩm tự nhiên hay bán tổng hợp từ cây Thông đỏ (có nơi gọi là cây Thủy tùng), có tác dụng làm ổn định quá trình polymer thành các vi quản, ức chế sự gián phân tế bào. Các thuốc trong nhóm này có Paclitaxel, Docetaxel, chúng gây phản ứng phản vệ, phản ứng tăng cảm hoặc dị cảm, nổi mẩn, rụng tóc, giữ nước, đau cơ, viêm thần kinh ngoại vi, viêm miệng, khó thở, suy tủy.

- Nhóm các chất ức chế topoisomerase I: Các thuốc trong nhóm này được chiết xuất từ cây *Camptotheca accuminata* có tác dụng ức chế topoisomerase I, một men cần thiết trong quá trình tháo chuỗi DNA, tiền đề cho quá trình phiên mã và sao chép. Irinotecan là thuốc thuộc nhóm này; gây suy tủy, tiêu chảy, nôn ói, chán ăn, sụt cân.

- Nhóm các chất ức chế topoisomerase II: Các thuốc trong nhóm này là các podophyllotoxin bán tổng hợp có nguồn gốc từ cây *Podophyllum peltatum*. Men topoisomerase II cũng cần thiết trong quá trình sao chép của DNA, các thuốc nhóm này có tác dụng làm gãy chuỗi DNA. Etoposid là thuốc thuộc nhóm này; gây suy tủy, sốt, buồn nôn - nôn, hội chứng giả cúm.

1.7.4. Các đơn chất

Hóa chất kinh điển: được áp dụng từ những năm 1990, thường đạt được sự lui bệnh dưới 6 tháng, hiếm khi đạt được sự lui bệnh hoàn toàn. Các thuốc thông thường được dùng: Bleomycin, Mitomicin-C, Methotrexate, 5-FU, Etoposide, Cisplatin, Doxorubicin, Epiubicin, Doxorubicin v.v... các đơn chất kể trên có tác tỉ lệ đáp ứng khi dùng đơn thuần dao động trong khoảng 0 - 45% [74].

1.7.5. Một số phác đồ phối hợp đa hoá chất

Các phác đồ phối hợp đa hoá trị liệu thường được dùng hơn so với đơn chất do tỉ lệ đáp ứng cao hơn và theo lý thuyết kéo dài được thời gian sống thêm hơn. Cũng như đối với tất cả các ung thư đường tiêu hoá, thuốc cơ bản sử dụng 5-Fluorouracil (5-FU) với tỷ lệ đáp ứng khách quan (Objective response: OR) khoảng 20%. Những thuốc khác như Mitomycine C, Adriamixin,

Phamorubicin và Cisplatine cũng có thể được dùng phối hợp với 5-FU. Dưới đây là một số phác đồ điều trị đa hoá chất ung thư dạ dày cơ bản có tỷ lệ đáp ứng và thường được áp dụng trên lâm sàng:

*** Công thức đa hoá chất không có Cisplatine**

- Công thức FAM: kết hợp 5-Fluorouracil, Mitomycine C và Adriamixin. Công thức này đã loé lên tia hy vọng trong điều trị ung thư dạ dày thể di căn những năm 1980 sau công bố của Mac Donald J.S và cộng sự với OR đạt tới 40% tuy thời gian sống trung bình chỉ có 7 tháng. Thời gian về sau, các kết quả thu được từ những công trình tiếp theo đã làm người ta thất vọng với OR chỉ đạt 30%. Một số công trình nghiên cứu đã thay bằng Adriamixin bằng Epiadriamycin để làm giảm tính nhiễm độc tim, tuy nhiên kết quả vẫn không có khả quan [42], [71].

- Công thức FAMTX:

5- Fluorouracil $1.500\text{mg}/\text{m}^2$, TM, ngày 1 (1 giờ sau MTX)

Doxorubicin $30\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{TM}$, ngày thứ 15.

Methotrexate (MTX) $500\text{mg}/\text{m}^2$, TM, ngày 1

Leucovorin $15\text{mg}/\text{m}^2$ uống 6 giờ/lần x 12 lần (bắt đầu uống 24h sau dùng MTX)

Chu kỳ 28 ngày/đợt trong 6 đợt

Chống chỉ định dùng công thức này khi có tràn dịch màng phổi hoặc giảm Albumin máu.

Công thức này đạt được ở phase II với OR đạt 33% trong một số nghiên cứu trên 67 bệnh nhân, 9 trong số này đạt được đáp ứng hoàn toàn (Complete Response : CR), tuy nhiên có 4 bệnh nhân chết vì nhiễm độc mà trong đó nguyên nhân chủ yếu là do không tôn trọng công thức. Một nghiên cứu khác của Roland T.Scho thấy thay thế Adriamycin bằng Epirubicine không làm thay đổi hiệu quả công thức [42].

- Công thức kết hợp 5- Fluorouracil với Acide Folinique (công thức FUFA): vai trò kết hợp giữa 5- Fluorouracil với Acide Folinique đã được y văn khẳng định trong điều trị ung thư đại trực tràng, công thức này đã được áp dụng trong ung thư dạ dày. Công bố của Machover ở 27 bệnh nhân được áp dụng công thức này cho thấy 13 bệnh nhân có OR (48%) với thời gian sống trung bình 5,5 tháng. Sự kết hợp Etoposide với 5- Fluorouracil và Acide Folinique có OR cao khoảng 53% trong một nghiên cứu công bố bước đầu ở 51 bệnh nhân ung thư dạ dày trên 65 tuổi vào năm 1991. Lợi thế của công thức 5-FU -FA là ít độc tính hơn so với các phác đồ điều trị khác [42].

- Công thức ELF (Leucovorin, Etoposide và 5 FU):

Leucovorin $300\text{mg}/\text{m}^2$, TM trong 10 phút

Etoposide $120\text{mg}/\text{m}^2$, TM trong 50 phút

5- Fluorouracil $500/\text{m}^2$, TM trong 10 phút.

Cả 3 loại trên được dùng vào ngày 1,2,3. Lặp lại mỗi đợt sau 21-28 ngày.

Phác đồ này đã được chứng minh có hiệu quả tương đương với EAP (etoposide, doxorubicin và ciplastin) nhưng độc tính ít hơn. Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ này là 50%. Thời gian sống thêm trung bình là 11 tháng [15], [63].

*** Công thức đa hoá chất có Cisplatine:**

Có một số công thức nổi bật được nêu trong y văn:

- Công thức EAP:

Etoposide $120\text{mg}/\text{m}^2$ · TM, ngày 4-6

Doxorubicin $20\text{mg}/\text{m}^2$ · TM, ngày 1,7

Cisplatine $40\text{mg}/\text{m}^2$ · TM, ngày 2-8

Chu kỳ 21 -28 ngày/đợt trong 6 đợt

Công thức này được coi là có tác dụng nhất sau nghiên cứu của Preusser. P và cộng sự [6], [42] tỷ lệ đáp ứng OR là 51% trong đó CR (đáp ứng hoàn toàn: Complete Response) là 15% ở 55 trường hợp ung thư dạ dày di căn. Tuy nhiên, những nghiên cứu về sau không khẳng định kết quả khích

lệ này. Những nghiên cứu cho thấy độc tính của công thức này khá cao, nhưng theo nghiên cứu của Lerner và cộng sự năm 1992 cho thấy tỷ lệ OR đạt 33% trong đó CR 8% nhưng có 4 trường hợp tử vong (chiếm 11%) do ngộ độc, đặc biệt là ngộ độc tuỷ [42].

Công thức FP: Kết hợp Cisplatin và 5- Fluorouracil, truyền liên tục trong 5 ngày (chu kỳ 28 ngày). Công thức này hiện nay được áp dụng rộng rãi nhất là sau một số loạt nghiên cứu ở nhiều quốc gia do thuốc tỏ ra có hiệu quả lại ít độc tính. Các nghiên cứu của các tác giả Lacave, Ohtsu và Rougier trên tổng số 124 bệnh nhân ung thư dạ dày áp dụng công thức này đã cho kết quả khả quan đạt tỷ lệ OR lần lượt 42%, 43% và 48%. Tuy nhiên, nhiễm độc thường biểu hiện ở cơ quan tạo huyết, tiêu hoá (nôn, ỉa chảy), thận; nhưng nhìn chung thuốc dung nạp tốt [42], [101].

- Công thức DCF kết hợp từ 3 loại hoá chất: Docetaxel, Ciplastin và 5- fluorouracil truyền tĩnh mạch liên tục 5 ngày, nhắc lại mỗi đợt sau 21 ngày. Vào năm 2006 công thức này được cơ quan FDA (Food and Drug Administration) ở Mỹ phê chuẩn đối với điều trị ung thư dạ dày. Trong nghiên cứu pha III ở đa quốc gia so sánh giữa DCF (Docetaxel, Ciplastin, 5- Fluorouracil) và CF(Ciplastin, 5- Fluorouracil) tỉ lệ sống sót 2 năm lần lượt là 18%, 9%, nghiên cứu này thực hiện trên 445 bệnh nhân [63].

- Công thức ECF: Đây là một trong những công thức mới nhất hiện nay kết hợp 5- Fluorouracil, Epirubicine và Cisplatin. Theo kết quả nghiên cứu của Findlay và cộng sự, công thức này đã tỏ ra hiệu quả nhất so với các công bố từ trước đến nay. Cụ thể trên 128 bệnh nhân ung thư dạ dày di căn xa được điều trị bằng công thức ECF cho thấy: tỷ lệ OR đạt 71% trong đó 12% CR với cách thức: 5- Fluorouracil truyền tĩnh mạch liên tục trong 21 tuần, liều 200mg/m² /ngày. Epirubicine và Cisplatin truyền tĩnh mạch ngắt cứ 21 ngày một lần với liều 50 và 60mg/m² [42].

- Công thức: Cisplatin + S-1 (Tegafur phối hợp với Potassium Oxonate): là công thức mới hiện được sử dụng ở Nhật Bản để điều trị UTDD, đại-trực tràng, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư vú và tụy di căn. Ngoài ra Cisplatin + S-1 hiện đang được dùng điều trị ở các nước châu Âu và một số ít nước châu Á. Một thử nghiệm SPIRITS (S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer: Thử nghiệm so sánh hiệu quả điều trị bước 1 trong UTDD giữa nhóm thuốc S-1 + Cisplatin với thuốc S-1 đơn thuần) đã chứng minh nhóm điều trị S-1+ Cisplatin cho tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống trung bình cao hơn so với nhóm chỉ điều trị S-1 đơn thuần (54% > 31%); 11 tháng > 13 tháng) [12], [53]

Hiện nay vẫn chưa có một công thức điều trị hoá chất là thống nhất trên toàn thế giới với bệnh nhân ung thư dạ dày sau phẫu thuật triệt căn. Tại Trung tâm Ung bướu của Bệnh viện Trung ương Huế hiện nay đang điều trị hoá chất hỗ trợ đối với bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư dạ dày chủ yếu theo phác đồ kết hợp Epirubicin, Ciplastin và Xeloda (Capecitabine) đây là công thức ECX:

Epirubicin 50mg/m², TM, ngày 1

Ciplastin 60mg/m², TM, ngày 1

Xeloda 625mg/m², uống liên tục 21 ngày

Chu kỳ 21 ngày/đợt, gồm 6 đợt.

Xeloda là tên thương mại của Capecitabine, tiền chất của 5-Fluorouracil. Một thử nghiệm REAL-2 ngẫu nhiên pha III của nhiều trung tâm nghiên cứu ở Mỹ so sánh giữa ECF và ECX tỉ lệ đáp ứng lần lượt 41%, 46%. Thời gian sống sót trung bình là 17,1 tháng, nhưng không có sự khác biệt về ý nghĩa thống kê giữa 2 loại phác đồ này trong điều trị bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển. Theo các tác giả Jaffer.A, Tanios B.S, Han G, StephenG.S nhóm NCCN (National Comprehensive Cancer Network) đánh giá công thức ECX có hiệu lực cao hơn và độc tính thấp hơn ECF và nó được xem một phương thức hàng đầu trong điều trị ung thư dạ dày tiến triển tại Mỹ [63].

***Công thức có Oxaliplatin:**

- EOF (Epirubicin, Oxaliplatin và 5-FU): tỷ lệ đáp ứng 42%. Thời gian sống thêm trung bình là 9,3 tháng.

- EOX (Epirubicin, Oxaliplatin và Xeloda): tỷ lệ đáp ứng 48%. thời gian sống thêm trung bình 11,2 tháng

Theo REAL-2 thì EOF, EOX cùng với ECF, ECX là 4 phác đồ được xem là những phác đồ chuẩn được khuyến cáo ở Mỹ, Châu Âu và Đông Nam Á [12], [106], [116], [129].

*** Công thức có Taxan**

- Paclitaxel, Cisplatin và 5FU: tỷ lệ đáp ứng 43 - 49%, thời gian sống thêm trung bình là 9 - 13 tháng [12].

- Docetaxel, Cisplatin và 5FU: tỷ lệ đáp ứng là 51%, thời gian sống thêm trung bình 9,3 tháng, Phác đồ được áp dụng điều trị chuẩn cho UTDD giai đoạn muộn ở Mỹ và Châu Âu [133].

- Docetaxel và Xeloda: tỷ lệ đáp ứng 43,8%, thời gian sống thêm trung bình là 8,4 tháng [95].

***Công thức có Irinotecan**

- Irinotecan + Cisplatin: tỷ lệ đáp ứng 58%, sống thêm trung bình 9 tháng [12], [133].

- Irinotecan + Cisplatin + 5-FU: tỷ lệ đáp ứng 51%, thời gian sống thêm trung bình là 9,3 - 10,7 tháng [86].

- Irinotecan + Xeloda: tỷ lệ đáp ứng 44%, thời gian sống thêm trung bình 11 tháng [12].

- Irinotecan + Oxaliplatin (FOLFOXIRI): (Irinotecan, Oxaplatin, leucovorin, 5-fluorouracil), đây là một phác đồ cho kết quả ấn tượng với tỷ lệ đáp ứng 67%, thời gian sống trung bình không bệnh và toàn bộ là 9,6 tháng và 14,8 tháng [12].

Tuy nhiên, trong khoảng thời gian gần đây việc nghiên cứu về hoá chất và các điều trị hỗ trợ khác sau phẫu thuật ung thư dạ dày vẫn còn chưa có những tài liệu chính thống và những nghiên cứu có tính khách quan để đưa ra

một kết quả cụ thể [53]. Vì vậy, nghiên cứu về hoá chất trong ung thư dạ dày là một vấn đề hết sức quan tâm, đặc biệt là việc đánh giá tiên lượng xa trong điều trị hoá chất đối với ung thư dạ dày mà trước đây là một vấn đề mà các tác giả cũng như các phẫu thuật viên có kinh nghiệm vẫn còn phải tìm hiểu.

1.7.6 Một số tác dụng phụ của hoá chất

Tác dụng phụ của hoá chất đã được nhiều tác giả đánh giá đối với bệnh nhân như buồn nôn, nôn mửa, mệt mỏi, rụng tóc, viêm niêm mạc miệng, ăn uống kém, hội chứng bàn tay - chân.v.v... Tuỳ theo từng phác đồ mà có những tác dụng phụ nổi trội khác nhau. Bảng 1.4 dưới đây là một số dấu hiệu hay gặp ở bệnh nhân điều trị hoá chất [10].

Bảng 1.4. Một số hoá chất và tác dụng phụ [10]

Thuốc	Tủy xương	Viêm niêm mạc miệng	Rụng tóc	Nôn và buồn nôn	Tăng nhạy cảm	Ỉa chảy và táo bón	Da, móng
Bleomycin	-	+	+	+	+	-	+
Chlorambucil	++	+	-	+	-	+	-
Cisplatine	++	-	-	++	+	+	+
Doxorubicin	++	+	++	++	-	+	+
Epirubicin	+	+	+	+	-	+	+
Etoposide	++	+	++	+	+	-	+
5-Fluorouracil	++	++	+	+	-	++	++
Methotrexate	++	++	-	+	+	+	+
Mitomycin C	+	+	+	+	-	-	+
Paclitaxel	++	+	++	+	+	+	+
Vincristin	+	+	+	-	+	-	-

Trong đó:

- : Không có

+ : Hiếm khi hoặc thường xuyên xuất hiện ở mức độ nhẹ, ít khi phải giảm liều điều trị

++ : Thường xuyên hay giảm liều điều trị.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 53 bệnh nhân, đã được chẩn đoán xác định ung thư dạ dày 1/3 dưới được phẫu thuật cắt đoạn dạ dày kết hợp hóa chất tại bệnh viện Trung ương Huế từ 1/2008 -12/2014

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Các bệnh nhân đáp ứng các chuẩn sau đây:

- Được điều trị phẫu thuật cắt đoạn phần xa dạ dày kèm nạo vét hạch mức D2.

- Được chẩn đoán xác định là ung thư dạ dày 1/3 dưới trên xét nghiệm mô bệnh học, giai đoạn lâm sàng theo TNM từ IB đến III

- Có chỉ số Karnofsky $\geq 70\%$

- Đã được điều trị hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật theo phác đồ ECX đủ 6 đợt.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các trường hợp có bệnh lý toàn thân phối hợp như đái đường, tăng huyết áp, ASA ≥ 3 .

- Bệnh nhân sau phẫu thuật có kết hợp điều trị thêm các liệu pháp khác.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả, tiền cứu có can thiệp, theo dõi dọc và không so sánh.

2.2.1. Nghiên cứu đặc điểm chung

Tuổi: ≤ 40 , 41-50, 51-60, 61-70, >70 .

Giới: nam, nữ

Địa dư: thành thị, nông thôn.

Nghề nghiệp: lao động trí óc, nông dân, công nhân, buôn bán, già-hưu trí.

2.2.2. Nghiên cứu một số đặc điểm về tiền sử

- Lý do vào viện:
 - + Đau thượng vị
 - + Buồn nôn, nôn
 - + Xuất huyết tiêu hóa
- Tiền sử bệnh lý liên quan dạ dày: Tiền sử bản thân mắc bệnh lý dạ dày và biện pháp điều trị nội khoa.
 - Thói quen sinh hoạt: uống rượu, hút thuốc lá.
 - Thời gian phát hiện bệnh: thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên của bệnh đến khi vào viện, tính bằng tháng, chia các nhóm:
 - + <6 tháng
 - + 6 - <12 tháng
 - + >12 tháng.

2.2.3. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng

2.2.3.1. Triệu chứng cơ năng

- Đau thượng vị: từng cơn, liên tục, chu kỳ
- Chán ăn
- Buồn nôn, hoặc nôn
- Đầy bụng, khó tiêu
- Ợ hơi, Ợ chua
- Đại tiện phân đen
- Nôn ra máu
- Sút cân

2.2.3.2. Triệu chứng thực thể

- Ấn đau thượng vị
- Thiếu máu: da xanh, niêm mạc nhợt
- Dấu hiệu hẹp môn vị (dấu Bouveret)
- Sờ thấy u thượng vị
- Hạch thượng đòn

2.2.4. Nghiên cứu một số đặc điểm cận lâm sàng

2.2.4.1. Các xét nghiệm huyết học và sinh hóa bao gồm :

- Công thức máu: Hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hemoglobin.
- Xét nghiệm nhóm máu: phân chia nhóm máu thành A, B, AB, O.

- Sinh hóa máu:

- + Protein/máu.
- + Chức năng gan: SGOT, SGPT
- + Chức năng thận: creatinine

2.2.4.2. Chất chỉ điểm khối u

- CEA: ≤ 5 ng/ml, > 5 ng/ml
- CA 19-9: ≤ 37 U/mL, > 37 U/mL

2.2.4.3. Chẩn đoán hình ảnh

- Siêu âm ổ bụng: đánh giá những đặc điểm sau đây:

- + Dày thành dạ dày, xâm lấn các tạng
- + Dịch ổ bụng
- + Di căn hạch ổ bụng, di căn các tạng

Ghi nhận hình ảnh bệnh lý của siêu âm bao gồm: thành dạ dày mất cấu trúc lớp, có hạch ổ bụng, tổn thương gan, tổn thương tụy, tổn thương lách, dịch báng...

- Nội soi dạ dày bằng ống soi mềm và sinh thiết trước mổ

* Hình ảnh đại thể nội soi bao gồm:

- + Vị trí của khối u
- + Kích thước của khối u
- + Hình ảnh đại thể theo Borrmann: sùi, loét không xâm lấn, loét xâm lấn, thâm nhiễm.

* Hình ảnh vi thể các mẫu sinh thiết thương tổn dạ dày trên giải phẫu bệnh:

Xác định dựa theo kết quả giải phẫu bệnh trước mổ của khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Trung ương Huế, ghi nhận hình ảnh:

+ Ung thư dạ dày biểu mô tuyến (Adenocarcinoma)

Đánh giá kết quả nội soi và sinh thiết trong nội soi làm giải phẫu bệnh lý so sánh với giải phẫu bệnh sau mổ, từ đó đánh giá đối chiếu kết quả của nội soi sinh thiết chia 2 mức độ: phù hợp hoặc không phù hợp.

- Xquang phổi: đánh giá

+ Bệnh lý phổi trên Xquang phổi thẳng

+ Di căn phổi

- Hình ảnh CT-Scann: Bằng máy chụp cắt lớp vi tính 64 nhát cắt hãng GE sản xuất tại Mỹ, theo mặt phẳng Axial, tái tạo mặt phẳng Coronal và Saggital. Đánh giá :

+ Vị trí, kích thước, hình ảnh khối u.

+ Dày thành dạ dày

+ Xâm lấn tổ chức xung quanh

+ Hạch vùng, hạch di căn xa.

+ Di căn phúc mạc, mạc nối

+ Di căn gan, phổi

+ Di căn buồng trứng (ở nữ)

2.2.5. Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật

Xét nghiệm mô bệnh học, mẫu bệnh phẩm sau mổ gồm tổ chức dạ dày, hạch. Xác định:

2.2.5.1. Loại tế bào

+ Ung thư biểu mô tuyến nhú

+ Ung thư biểu mô tuyến ống

+ Ung thư biểu mô tuyến nhày

- + Ung thư biểu mô tế bào nhân
- + Ung thư biểu mô không biệt hóa

2.2.5.2. Độ biệt hóa

- + Biệt hóa cao
- + Biệt hóa vừa
- + Biệt hóa kém
- + Không biệt hóa

2.2.5.3. Mức xâm lấn của khối u: T1, T2, T3, T4.

2.2.5.4. Hạch vùng:

Tình trạng xâm di căn vùng sau phẫu thuật: số lượng hạch dương tính

2.2.5.5. Một số đặc điểm liên quan giải phẫu bệnh

- + Độ xâm lấn u và di căn hạch vùng
- + Độ biệt hóa và hình thái đại thể tổn thương
- + Độ biệt hóa và vị trí tổn thương

2.2.5.6. Phân loại giai đoạn ung thư sau mổ

Phân giai đoạn lâm sàng theo theo TNM của Ủy ban phòng chống ung thư thế giới (UICC-2009) [127]

Giai đoạn 0: Tis,N0M0

Giai đoạn IA: T1,N0.M0

Giai đoạn IB: T2N0M0, T1N1M0

Giai đoạn IIA: T3N0M0, T2N1M0, T1N2M0

Giai đoạn IIB: T4aN0M0, T3N1M0, T2N2M0, T1N3M0

Giai đoạn IIIA: T4aN1M0, T3N2M0, T2N3M0

Giai đoạn IIIB: T4bN0-1M0

Giai đoạn IIIC: T4aN3M0, T4bN2-3M0

Giai đoạn IV: T_{Bất kỳ} N_{Bất kỳ} M1

2.2.6. Phương pháp phẫu thuật cắt bán phần xa dạ dày + vét hạch D2

2.2.6.1. Chỉ định phẫu thuật cắt bán phần xa dạ dày + vét hạch D2

- Vị trí u: xác định vị trí ung thư 1/3 dưới theo Hội ung thư dạ dày Nhật Bản.
- Giai đoạn xâm lấn khối u: T2-T4.
- Mức vét hạch: mức D2 gồm các nhóm hạch 1,3,4,5,7,8,9,10, 11.
- Phục hồi lưu thông tiêu hóa: khâu phục hồi lưu thông dạ dày- ruột theo phương pháp Polya hoặc Roux- en-Y.

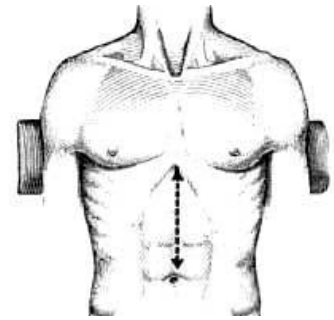
2.2.6.2. Quy trình phẫu thuật

*Phẫu thuật mở

Tất cả bệnh nhân đều được gây mê bằng nội khí quản.

Thời gian mổ được tính bằng thời gian từ lúc rạch da đến lúc đóng thành bụng mũi cuối cùng.

Bước 1: Đường mổ trắng giữa trên rốn có thể kéo dài vòng qua rốn xuống dưới một ít. Thăm dò ổ phúc mạc đánh giá thương tổn (hạch, gan, tụy, lách, đại tràng ngang, mạc nối).



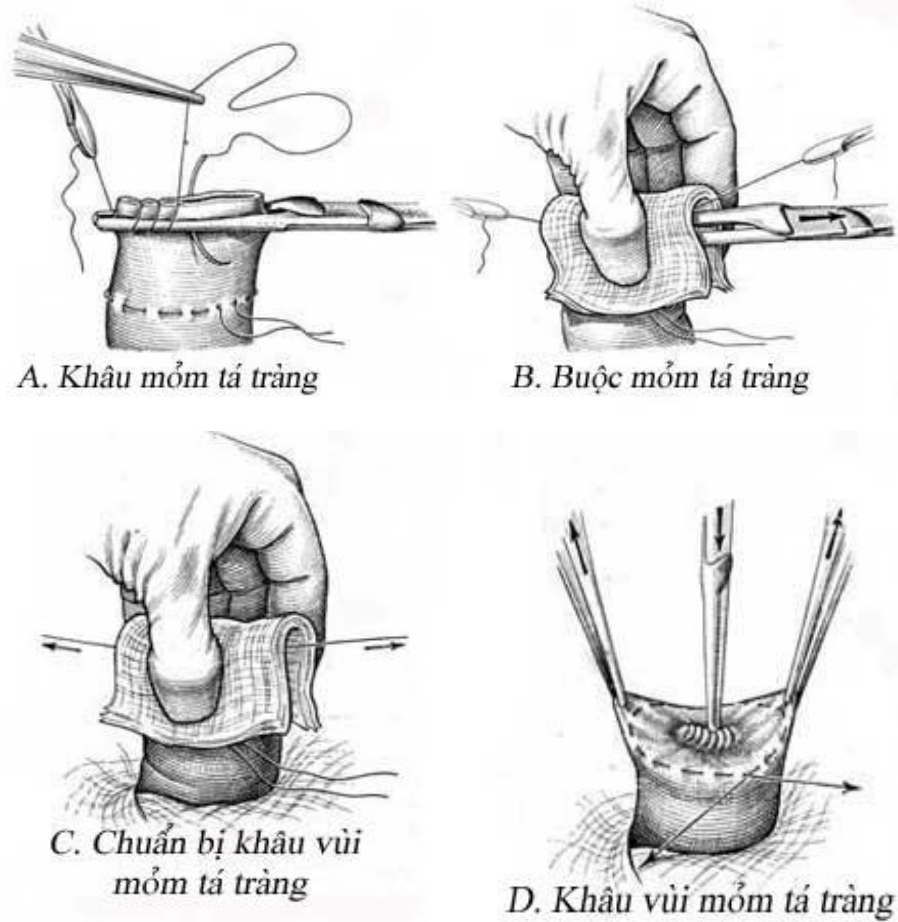
Hình 2.1: Đường mổ

Bước 2: Phẫu tích bộc lộ mặt trước thực quản, tâm vị, phần đứng bờ cong nhỏ. Mở lá phúc mạc trước thực quản bụng từ trái sang phải, lấy mạc nối nhỏ tới sát chỗ bám vào gan, thắt các nhánh mạch sát bờ phải thực quản bụng, bờ phải tâm vị, phần đứng bờ cong vị bé. Mở phúc mạc trước rốn gan từ trái sang phải, lấy lá phúc mạc trước cuống gan từ rốn gan tới tá tràng. Bộc lộ, buộc và cắt động mạch vị phải tại gốc (sát động mạch gan riêng).

Bước 3:

- Tách mạc nối lớn ra khỏi đại tràng ngang từ phải sang trái tới sát cực dưới lách. Phẫu tích, thắt, cắt tĩnh mạch vị mạc nối phải (sát nơi đổ vào tĩnh mạch mạc treo tràng trên) và động mạch vị mạc nối phải (sát động mạch vị tá tràng).

- Cắt và đóng mồm tá tràng, lật dạ dày lên quan sát rõ toàn bộ tụy.



Hình 2.2: Kỹ thuật cắt và đóng mồm tá tràng

Bước 4:

- Bóc tách phúc mạc sau tĩnh mạch cửa liền với các chuỗi hạch trên.
- Phẫu tích tách hạch (nhóm 8) sát động mạch gan chung ở phía trên đầu tụy (kiểm soát mạch máu vào rốn hạch), hạch (nhóm 11) dọc động mạch lách, bờ trên thân đuôi tụy từ phải sang trái, hạch (nhóm 9) cạnh động mạch thân tạng. Điều kiện thấy rõ đầu, thân đuôi tụy, bộc lộ động mạch thân tạng, động mạch vị trái, động mạch lách, động mạch gan chung, động mạch vị tá tràng và một đoạn động mạch gan riêng. Thắt tĩnh mạch vị trái sát nơi đổ về tĩnh mạch cửa ở bờ trên đầu tụy, thắt động mạch vị trái sát động mạch thân tạng.
- Kiểm soát cuống gan giữa ngón trỏ phía sau và ngón cái phía trước (tay trái). Bóc hạch nhóm 8, nhóm 9, nhóm 11, nhóm 7 (liềm động mạch vị trái), nhóm 1 (bờ phải tâm vị), nhóm 3 (dọc theo bờ cong vị nhỏ).

Bước 5: Cắt dạ dày, tái lập lại lưu thông tiêu hóa

- Cắt 3/4 dạ dày khi khối u nằm ở hang vị hoặc tiền môn vị, cắt sát tâm vị phía BCVN và cắt 3/4 BCVL dạ dày (khoảng 30 cm BCVL); cắt 4/5 khi khối u ở vị trí bờ cong nhỏ có xu hướng xâm nhiễm lên thân vị, cắt sát tâm vị phía BCVN và cắt bỏ 4/5 BCVL dạ dày, đường cắt xác định cách khối u về phía trên tối thiểu 6 - 8 cm.

- Nối dạ dày với hồng tràng trước hay qua mạc treo đại tràng ngang theo kiểu Polya hoặc Roux-en-Y.

- Kiểm tra miệng nối, kiểm tra cầm máu, lau sạch ổ bụng, có thể đặt dẫn lưu dưới gan hoặc hố lách và đóng bụng.

- Bệnh phẩm được gửi đi làm giải phẫu bệnh lý.

**Phẫu thuật nội soi*

Trang thiết bị: Dàn máy nội soi Karl-Storz , Scope 30° và 4 trocar (2 trocar 10mm, 2 trocar 5 mm), Endo-stapler, Graper kẹp ruột và dao điện.

Kỹ thuật :

Tư thế bệnh nhân: Bệnh nhân được gây mê toàn thân nằm ngửa, hai chân dạng 30°. Đầu cao 20° nghiêng phải. Phẫu thuật viên đứng giữa hai chân bệnh nhân, người phụ đứng bên phải bệnh nhân.



Hình 2.3. Tư thế bệnh nhân.

Vị trí đặt các troc-ca:

- Trocart đầu tiên cạnh rốn (10mm): dành cho ống soi 10 mm, nghiêng 30°.
- Trocart thứ 2 (10 mm) dùng để thao tác. Vị trí của trocart này đặt trên đường nách trước bên trái ngang rốn.
- Trocart thứ 3 (5 mm) để thao tác hỗ trợ. Vị trí của trocart này đặt trên đường nách trước bên phải ngang rốn.
- Trocart thứ 4 (5 mm) để hỗ trợ. Vị trí trocart này thường đặt trên đường nách trước bên trái dưới bờ sườn.



Hình 2.4. Vị trí trocar trong mổ

Qui trình cắt dạ dày bán phần xa và vét hạch nội soi về cơ bản chúng tôi thực hiện như phẫu thuật mở, vét hạch mức D2 theo Hiệp hội nghiên cứu ung thư dạ dày Nhật Bản (1998) [106]. Nối dạ dày-ruột theo kiểu Polya hoặc Roux-en-Y có rạch da đường giữa dưới mũi ức 5 cm và đưa dạ dày và khối u ra ngoài phúc mạc. Kiểm tra và lau sạch ổ phúc mạc, đóng thành bụng hai lớp, gửi bệnh phẩm, hạch làm giải phẫu bệnh lý.

2.2.6.3. Đánh giá kết quả trong mổ

- Tử vong trong mổ: được định nghĩa là chết trước khi kết thúc cuộc mổ.
- Thời gian phẫu thuật: tính bằng phút
- Số lượng hạch vét được: ghi nhận số lượng, vị trí theo phân chia hệ thống các nhóm hạch của các tác giả Nhật Bản (16 nhóm hạch) mức D2.

- Đánh giá thương tổn ung thư trong quá trình phẫu thuật xác định:
- + Vị trí tổn thương: Xác định tổn thương theo chu vi : Mặt trước, mặt sau, bờ cong vị nhỏ, bờ cong vị lớn, toàn bộ hang môn vị.
- + Kích thước khối u
- + Hình ảnh khối u: sùi, loét, thâm nhiễm, sùi loét.
- + Tình trạng xâm lấn các cơ quan lân cận: gan, lách, mạc nối lớn, đại tràng ngang, tụy...

- Tai biến trong mổ

Ghi nhận tình trạng:

- + Tổn thương các mạch máu
- + Tổn thương ống mật chủ
- + Tổn thương lách
- + Tổn thương đại tràng
- + Tổn thương tụy

2.2.6.4. Đánh giá kết quả sớm sau mổ

- Theo dõi các biến chứng sau mổ

Ghi nhận tình trạng:

- + Chảy máu sau mổ
- + Viêm phúc mạc
- + Rò miệng nối
- + Rò mỏm tá tràng
- + Nhiễm khuẩn vết mổ
- + Tắc ruột sớm
- + Áp xe dưới cơ hoành
- + Bục thành bụng

- Thời gian nằm viện: thời gian nằm viện tính từ lúc mổ xong đến khi ra viện, đơn vị tính là ngày.

2.2.7. Phương pháp điều trị hóa chất

Hóa trị toàn thân theo phác đồ ECX (Epirubicin, Cisplatin, Xeloda) Gồm 6 chu kỳ, chu kỳ đầu tiên sau phẫu thuật 4 tuần, mỗi chu kỳ cách nhau 21 ngày:

Epirubicin 60mg/m² da, TM, ngày 1

Cisplatin 50mg/m² da, TM, ngày 1

Xeloda 625mg/m² da x 2 lần/ngày uống 8 giờ và 20 giờ sau ăn 30 phút, dùng liên tục 21 ngày.

Sau mỗi chu kỳ điều trị bệnh nhân được theo dõi và đánh giá các chỉ số huyết học, sinh hóa và một số xét nghiệm khác để đánh giá tình trạng bệnh nhân xem xét khả năng có tiếp tục điều trị hay không hoặc thay đổi phác đồ.

2.2.8. Tác dụng phụ do điều trị hóa chất

Đánh giá một số tác dụng phụ trên lâm sàng, huyết học và chức năng gan - thận ghi nhận sau từng đợt điều trị, phân độ các tác dụng phụ từ 0-4 độ dựa theo tiêu chuẩn phân độ tác dụng phụ thuốc chống ung thư của Viện ung thư Quốc gia Hoa kỳ 1999 [10].

Bảng 2.1. Phân độ một số tác dụng phụ biểu hiện trên lâm sàng

Triệu chứng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Viêm miệng	Không	Nổi ban chọt, đau hoặc loét mức độ nhẹ	Nổi ban đau, phù nề hoặc loét, có thể ăn được	Nổi ban đau, phù nề hoặc không thể ăn được	Đòi hỏi nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa hoặc điều trị nâng đỡ toàn diện
Chán ăn	Không	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Đe dọa tính mạng
Nôn	Không	1 lần/24 giờ	2-5 lần/24 giờ	6-10 lần/24 giờ	>10 lần/24 giờ hoặc cần nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa
Ỉa chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ngày	≥10 lần/ngày, ỉa máu đại thể hoặc cần nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa
HC bàn tay – chân	BT	Dị cảm nhẹ hoặc giảm phản xạ gân xương	Dị cảm mức độ nhẹ, giảm nhẹ hoặc trung bình cảm giác sâu	Dị cảm gây ảnh hưởng đến chức năng, giảm nặng cảm giác sâu	
Rụng tóc	Không	Rụng nhẹ	Rụng gần hết toàn bộ		

Bảng 2.2. Phân độ tác dụng phụ trên huyết học và chức năng gan - thận

Các chỉ số	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu (x10 ³ /mm ³)	≥ 4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	<1
Bạch cầu hạt (x10 ³ /mm ³)	≥ 2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	<0,5
Huyết sắc tố (g/100ml)	120-140	100-120	80-99	65-79	<65
Tiểu cầu (10 ⁴ /mm ³)	150-300	75-150	50-74,9	25-49,9	<25
SGOT(UI/L)	<40	< 2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5.1-20 lần BT	>20 lần BT
SGPT (UI/L)	<40	< 2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5.1-20 lần BT	>20 lần BT
Creatinin (μmol/lít)	96-106	<1,5 lần BT	1,5-3 lần BT	3,1-6 lần BT	>6 lần BT

2.2.9. Nghiên cứu tình trạng thể lực trước mỗi đợt điều trị hóa chất:

Nghiên cứu tình trạng thể lực bệnh nhân, trước mỗi đợt điều trị hóa chất bằng đánh giá chỉ số Karnofsky. Đối với bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư dạ dày, để tiếp tục điều trị hóa chất hỗ trợ theo phác đồ đã có, Theo NCCN tình trạng thể lực được khuyến cáo là ≥ 60% [64], [65].

Bảng được xếp 3 nhóm tình trạng thể lực:

- * Tốt: chỉ số từ 80-100
- * Trung bình: chỉ số từ 50-70
- * Xấu: chỉ số < 50%

Bảng 2.3. *Chỉ số Karnofsky [118]*

Tình trạng thể lực Karnofsky	Thang điểm	Dấu hiệu
Có thể thực hiện được công việc và các hoạt động bình thường; không cần chăm sóc đặc biệt	100	Không phàn nàn, không có bằng chứng của bệnh
	90	Có thể thực hiện được các hoạt động thông thường; triệu chứng của bệnh lý học
	80	Làm việc bình thường phải gắng sức; xuất hiện một số triệu chứng bệnh lý
Không thể làm việc bình thường; có thể tự làm hầu hết công việc cá nhân	70	Tự chăm sóc được; không thể làm các việc thông thường hoặc các việc mang tính hoạt động
	60	Cần hỗ trợ đặc biệt nhưng tự làm phục vụ được phần lớn công việc thiết yếu
	50	Cần chăm sóc y tế thường xuyên
Không thể tự phục vụ; cần trợ giúp y tế; bệnh có thể diễn biến xấu nhanh	40	Không có khả năng làm việc, cần chăm sóc y tế đặc biệt
	30	Bệnh nặng, cần nằm viện
	20	Bệnh rất nặng, cần điều trị hỗ trợ
	10	Hấp hối
	0	Tử vong

2.2.10. Đánh giá kết quả tái khám

2.2.10.1. Tái khám sau phẫu thuật với các mức thời gian

- Sau 1 tháng
- Sau 3 tháng
- Sau 6 tháng
- Sau 12 tháng
- Sau 18 tháng
- Sau 24 tháng
- Sau 36 tháng
- Sau 48 tháng
- Sau 60 tháng

2.2.10.2. Đặc điểm lâm sàng tái khám

Ghi nhận tình trạng:

- Triệu chứng toàn thân
- + Cân nặng: tăng cân, giảm cân, bình thường
- + Thiếu máu: Dựa vào da niêm mạc và công thức máu
- Triệu chứng cơ năng
- + Đau thượng vị, nóng bỏng sau xương ức
- + Nôn, ợ hơi, ợ chua
- + Sinh hoạt lao động hàng ngày: thời gian bình thường hay giảm
- + Tình trạng ăn uống: Cảm giác đói và ngon miệng
- Triệu chứng thực thể
- + Sờ thấy u ở bụng
- + Ấn đau vùng thượng vị

2.2.10.3. Đánh giá cận lâm sàng tái khám

- Đánh giá tình trạng thiếu máu của bệnh nhân sau phẫu thuật và điều trị hóa chất: Hồng cầu, Bạch cầu, Tiểu cầu, Hemoglobin
- Các thông số: Protid máu, CA 19.9, CEA

- Siêu âm, CT - Scanner, Xquang phổi đánh giá bình thường hay bất thường?
- Nội soi sinh thiết: Đánh giá tình trạng viêm loét, phù nề, chít hẹp miệng nổi. Nếu nghi ngờ sinh thiết làm giải phẫu bệnh lý.

2.2.11. Các biện pháp theo dõi

- Biện pháp thứ nhất: hẹn tái khám sau mỗi 1 tháng trong 6 tháng đầu khi ra viện; mỗi 3 tháng từ tháng thứ 6 đến tháng thứ 12 sau mổ (trong năm đầu tiên) nhằm phát hiện tình trạng miệng nổi: viêm loét, phù nề chít hẹp miệng nổi và các tác dụng phụ của hoá chất điều trị sau phẫu thuật. Sau đó một năm trở lại kiểm tra 1 lần để đánh giá tình trạng tái phát tại chỗ, di căn hạch, di căn xa.

- Biện pháp thứ hai: gửi thư hai chiều cho bệnh nhân, người nhà và trạm y tế xã nếu gia đình bệnh nhân không trả lời sau 2 lần viết thư.

- Biện pháp thứ ba: Tìm gặp trực tiếp nếu bệnh nhân ở gần (Quảng Trị, Thừa Thiên Huế).

- Biện pháp thứ tư: gọi điện thoại đến bệnh nhân, gia đình thân thích người bệnh, nếu không liên lạc được xem như bệnh nhân đã chết.

Nội dung thư, điện thoại và gặp tại nhà là thăm hỏi sức khoẻ bệnh nhân và tìm hiểu tình trạng tái phát, còn sống hay chết, nếu đã chết thì vào thời điểm nào sau mổ (thời điểm không bắt được liên lạc là đã chết).

2.2.12. Đánh giá kết quả xa

2.2.12.1. Nghiên cứu tình hình tái phát, di căn

- Tỷ lệ (%) tái phát tại chỗ và di căn

+ Tái phát tại chỗ với biểu hiện: Gồm tái phát tại vị trí miệng nổi, hoặc tái phát tại chỗ kèm xâm lấn tổ chức xung quanh với các biểu hiện: đau thượng vị, nóng bỏng sau xương ức, cảm giác đầy bụng, xuất huyết tiêu hóa, nôn, ợ hơi, ợ chua, sờ thấy u, ấn đau vùng thượng vị.

Chụp CT vùng bụng, nội soi thấy hình ảnh sùi tái phát miệng nổi, sinh thiết tại vùng miệng nổi và kết quả giải phẫu bệnh học xác nhận có tế bào ung thư.

+ Di căn xa: Gồm di căn đến các tạng xa như gan, phổi, xương, não, da, hạch thượng đòn, hạch nách, buồng trứng, niệu quản được chẩn đoán bằng lâm sàng, siêu âm bụng, chụp CT Scanner và Xquang phổi.

Thời gian tái phát tại chỗ và di căn xa (tháng): tính từ khi tiến hành phẫu thuật đến khi có tái phát hoặc di căn, chia thành các giai đoạn: < 6 tháng, 6 - <12 tháng, 12 - < 18 tháng, 18 - < 24 tháng, \geq 24 tháng.

2.2.12.2. Nghiên cứu thời gian sống thêm

- Thời gian sống thêm: Thời gian bắt đầu nghiên cứu thống nhất lấy ngày phẫu thuật. Thời điểm kết thúc nghiên cứu 31/12/2014.

+ Thời gian sống thêm toàn bộ: Là thời gian được tính từ khi tiến hành phẫu thuật đến thời điểm xác nhận tử vong hoặc bệnh nhân còn sống tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.

+ Thời gian sống thêm không bệnh: Là thời gian được tính từ khi phẫu thuật đến thời điểm có dấu hiệu tái phát hoặc di căn và / hoặc không tái phát, không di căn tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.

+ Thời gian theo dõi được tính theo công thức:

Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng) = (ngày chết hoặc ngày kết thúc nghiên cứu - ngày phẫu thuật)/30,42.

Thời gian sống thêm không bệnh (tháng) = (ngày tái phát, di căn hoặc ngày kết thúc nghiên cứu - ngày phẫu thuật)/30,42.

2.2.13. Tiêu chuẩn đánh giá chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật

Cho đến nay đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân cắt dạ dày do ung thư nói chung vẫn chưa có được có định nghĩa nào về chất lượng cuộc sống hoàn chỉnh và được tất cả các tác giả công nhận [31], [118]. Phần lớn các nghiên cứu đều cho rằng, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau phẫu thuật ung dạ dày được thể hiện trên khả năng cải thiện triệu chứng, hoạt động sinh hoạt hàng ngày, đánh giá tình trạng sức khỏe và khả năng hòa nhập vào cuộc sống cộng đồng. Đã có nhiều thang điểm được đưa ra với nhiều cách đánh giá khác nhau như thang điểm Visick, Karnofsky, GIQLI, Spitzer...[6], [37]. Tuy nhiên, mỗi thang điểm đánh giá đều có những ưu điểm và nhược

điểm của nó, còn đối với thang điểm Spitzer được đánh giá là ngắn gọn, áp dụng đơn giản nhưng lại có hiệu quả [6], [52]. Thang điểm Spitzer cụ thể dựa trên 5 tiêu chí: hoạt động của bệnh nhân, sinh hoạt hàng ngày, sức khỏe, sự giúp đỡ và đánh giá bản thân. Chỉ số Spitzer tính theo thang điểm 0-10, chỉ số càng cao thì chất lượng sống càng được cải thiện.

Bảng 2.4. Bảng đánh giá chất lượng cuộc sống theo thang điểm spitzer

[Trích từ 37]

STT	Cách đánh giá	Điểm
1	Hoạt động:	
	- Làm việc và nghiên cứu với thời gian bình thường hoặc gần bình thường.	2
	- Đòi hỏi sự giúp đỡ nhiều hoặc giảm giờ làm việc	1
	- Không làm việc hoặc nghiên cứu được	0
2	Sinh hoạt hàng ngày:	
	- Tự hoạt động sinh hoạt hàng ngày kể cả di chuyển.	2
	- Đòi hỏi sự giúp đỡ đối với sinh hoạt hàng ngày	1
	- Không tự chăm sóc bản thân ngay cả việc nhẹ	0
3	Sức khỏe	
	- Cảm thấy khỏe trong phần lớn thời gian trong ngày	2
	- Cảm thấy suy nhược	1
	- Cảm thấy rất yếu	0
4	Sự giúp đỡ	
	- Có mối quan tâm và sự giúp đỡ của người khác tốt	2
	- Giúp đỡ hạn chế do điều kiện bệnh nhân	1
	- Giúp đỡ khi thật cần thiết	0
5	Đánh giá bản thân:	
	- Dễ chịu, cảm thấy lạc quan, tích cực	2
	- Có những giai đoạn lo âu hoặc trầm cảm	1
	- Lo âu và trầm cảm thường xuyên	0

2.2.14. Xử lý số liệu

Các thông tin, dữ liệu thu thập được mã hóa, làm sạch kiểm định bằng test thống kê. Xử lý số liệu theo chương trình SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Science), Excel 2010 để nhập và phân tích số liệu

Ước lượng thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan- Meier trong theo dõi và đánh giá bệnh nhân, kiểm định sự khác biệt giữa các yếu tố bằng test Log-Rank với độ tin cậy 95%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Vẽ biểu đồ thời gian sống thêm theo Kaplan – Meier theo các yếu tố đã nêu trong nghiên cứu: nhóm tuổi, độ xâm lấn của u, mức độ di căn hạch vùng, giai đoạn bệnh, độ biệt hóa.

2.2.15. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu đã được sự đồng ý phê duyệt của lãnh đạo bệnh viện Trung ương Huế và Bộ môn Ngoại trường Đại học Y Dược Huế.

- Nghiên cứu chỉ được tiến hành người bệnh có đủ điều kiện, tiêu chí tham gia nghiên cứu. Thực hiện việc đảm bảo quyền “Người bệnh tự nguyện đồng ý tham gia”.

- Trước khi thực hiện phẫu thuật và điều trị hóa chất hỗ trợ, các nghiên cứu viên đã tiến hành giải thích cặn kẽ cho bệnh nhân hiểu lợi ích và những rủi ro có thể gặp phải: việc điều trị nhằm mục đích kéo dài thời gian sống thêm, nhưng trong quá trình điều trị người bệnh phải chịu đựng các tác dụng phụ của hóa chất.

- Các thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật và chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu.

- Kết quả nghiên cứu sẽ được phản hồi lại cho bệnh viện Trung ương Huế để giúp cho việc điều trị ngày càng tốt hơn.

- Khách quan trong việc đánh giá và phân loại, trung thực trong việc thu thập và xử lý số liệu.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

3.1.1. Tuổi và giới

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi, giới tính

Nhóm tuổi	Nam		Nữ		Tổng cộng	
	n	%	n	%	N	%
≤ 40	2	5,3	1	6,7	3	5,7
41- 50	11	28,9	6	40	17	32,1
51- 60	15	39,5	5	33,3	20	37,7
61- 70	7	18,4	3	20	10	18,9
>70	3	7,9	0	0	3	5,7
Tổng	38	100	15	100	53	100,0

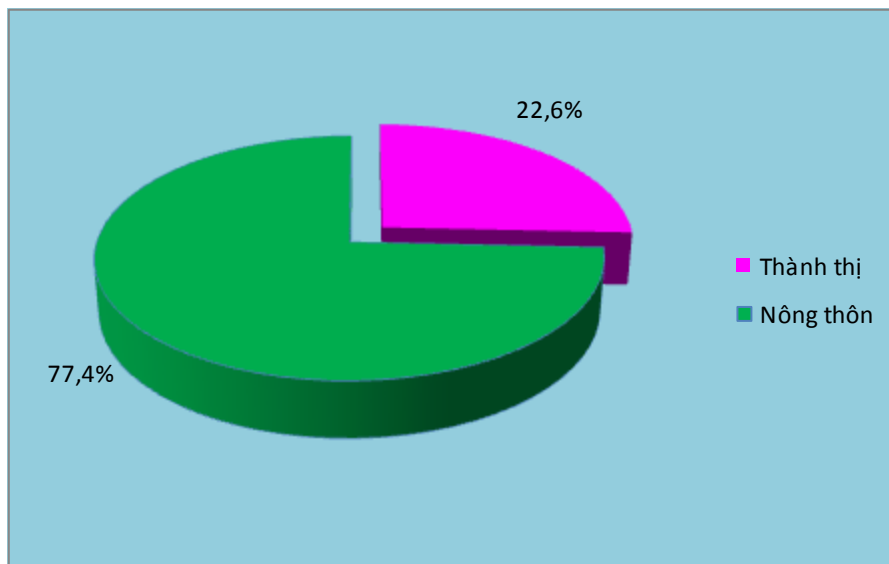
Tuổi trung bình của nam là $53,85 \pm 9,39$ tuổi (dao động: 27 - 73 tuổi).

Nhóm tuổi từ 51- 60 chiếm tỷ lệ cao nhất 37,7%.

Nam giới 38 bệnh nhân (71,7%), nữ giới 15 bệnh nhân (28,3%).

Tỷ lệ nam:nữ tương đương 2,5:1.

3.1.2. Phân bố theo địa dư



Biểu đồ 3.1. Phân bố theo địa dư

Sống ở nông thôn 41 bệnh nhân (77,4%), ở thành thị 12 bệnh nhân (22,6%).

3.1.3. Phân bố theo nghề nghiệp

Bảng 3.2. Tỷ lệ bệnh nhân theo nghề nghiệp

Nghề nghiệp	n	%
Lao động trí óc	5	9,4
Nông nhân	20	37,7
Công nhân	8	15,1
Buôn bán	2	3,8
Già, Hưu trí	18	34,0
Tổng	53	100

Số bệnh nhân là nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất với 37,7%.

Số bệnh nhân là người già, hưu trí chiếm tỷ lệ 34,0%.

Số bệnh nhân là buôn bán chiếm tỷ lệ thấp nhất 3,8%.

3.2. ĐẶC ĐIỂM TIỀN SỬ

3.2.1. Lý do vào viện

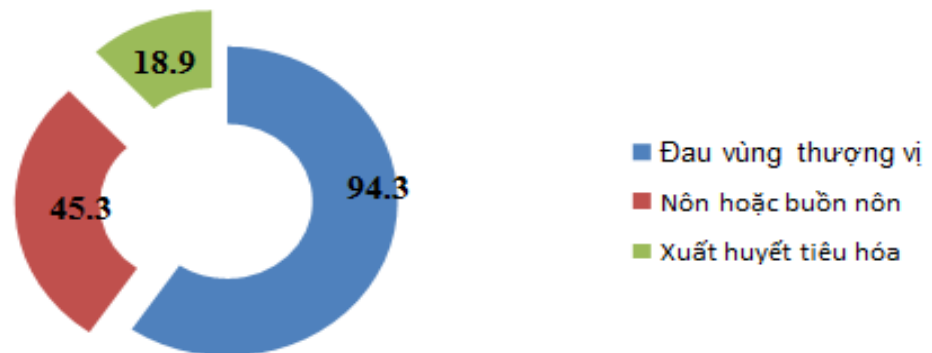
Bảng 3.3. Tỷ lệ bệnh nhân theo lý do vào viện

Lý do vào viện	n	%
Đau vùng thượng vị	50	94,3
Nôn hoặc buồn nôn	24	45,3
Xuất huyết tiêu hoá	10	18,9

Lý do vào viện thường gặp nhất là đau thượng vị, chiếm 94,3%.

Nôn hoặc buồn nôn chiếm 45,3%.

Có 10 bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa chiếm 18,9%.



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo lý do vào viện

3.2.2. Thời gian phát hiện bệnh

Bảng 3.4. Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện

Thời gian	n	%
< 6 tháng	30	56,6
6 -12 tháng	13	24,5
> 12 tháng	10	18,9
Tổng cộng*	53	100,0

Thời gian mắc bệnh ngắn nhất là 10 ngày, thời gian mắc bệnh lâu nhất trên 20 năm.

Thời gian từ lúc đau đến lúc vào viện trung bình là $17,55 \pm 39,82$ tháng (dao động từ 0,3 – 252 tháng).

*Có 33 bệnh nhân có tiền sử điều trị nội khoa viêm loét dạ dày chiếm tỷ lệ 62,3%.

3.3. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

3.3.1. Triệu chứng cơ năng

Bảng 3.5. Tỷ lệ xuất hiện triệu chứng cơ năng

Triệu chứng cơ năng	n	%
Đau vùng thượng vị	52	98,1
Chán ăn, mệt mỏi	13	24,5
Đầy bụng, khó tiêu	5	9,4
Ợ hơi, ợ chua	15	28,3
Sút cân	30	56,6
Nôn*	27	50,9
Đi cầu phân đen	10	18,9

Đau thượng chiếm tỷ lệ cao nhất 98,1%.

*Có 5 bệnh nhân nôn ra máu chiếm 9,4%

3.3.2. Triệu chứng thực thể

Bảng 3.6. Tỷ lệ xuất hiện triệu chứng thực thể trên lâm sàng

Triệu chứng thực thể	n	%
Ấn đau vùng thượng vị	34	64,2
Hẹp môn vị	16	30,2
Sờ thấy u vùng thượng vị	17	32,1

Có 34(64,2%) bệnh nhân ấn đau vùng thượng vị, 16(30,2%) bệnh nhân hẹp môn vị, còn lại 17(32,1%) bệnh nhân sờ thấy được tổn thương dạ dày.

3.4. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG

3.4.1. Phân nhóm máu theo hệ ABO

Bảng 3.7. Tỷ lệ các nhóm máu

Nhóm máu	n	%
Nhóm máu O	21	39,6
Nhóm máu A	16	30,2
Nhóm máu B	13	24,5
Nhóm máu AB	3	5,7
Tổng cộng	53	100,0

Nhóm máu O chiếm tỷ lệ cao nhất (39,6%), nhóm máu AB có tỷ lệ thấp nhất (5,7%)

3.4.2. Đặc điểm tổn thương trên siêu âm ổ bụng

Bảng 3.8. Tổn thương dạ dày qua hình ảnh siêu âm ổ bụng

Đặc điểm tổn thương	n=53	%
Tổn thương thành dạ dày	25	47,2
Hạch ổ bụng	8	15,1
Không thấy thương tổn	28	52,8

Trên hình ảnh siêu âm ổ bụng biểu hiện tổn thương dạ dày thành dạ dày là 47,2% Hình ảnh âm tính là 52,8%.

3.4.3. Đặc điểm tổn thương trên CT ổ bụng

Bảng 3.9. *Tổn thương dạ dày trên hình ảnh CT ổ bụng*

Đặc điểm tổn thương	n= 31	%
Dày thành dạ dày	25	80,6
Hạch ổ bụng	8	25,8
Xâm lấn các tạng*	6	19,4

Có 31/53 trường hợp tiến hành chụp CT chiếm 60,4%.

Khả năng phát hiện khối u dạ dày qua CT ổ bụng là 25/31 trường hợp (80,6%).

CT phát hiện hạch ổ bụng: 8/31 trường hợp (25,8%)

CT phát hiện khối u xâm lấn 6/31 trường hợp (19,4%).

*Có 3 trường hợp tổn thương dạ dày-tụy (9,7%) và 1 trường hợp dính vào mạc treo đại tràng ngang (3,2%), 2 trường hợp tổn thương dạ dày-gan (6,5%)

3.4.4. Đặc điểm tổn thương trên nội soi dạ dày

Bảng 3.10. *Hình ảnh đại thể tổn thương dạ dày trên nội soi*

Đặc điểm tổn thương	n	%
Thể sùi	6	11,3
Thể loét	18	34,0
Thể loét xâm lấn	23	43,4
Thể thâm nhiễm	6	11,3
Tổng	53	100

Tỷ lệ tổn thương thể loét xâm lấn chiếm tỷ lệ cao nhất là 43,4% tiếp theo tổn thương thể loét chiếm tỷ lệ 34,0%.

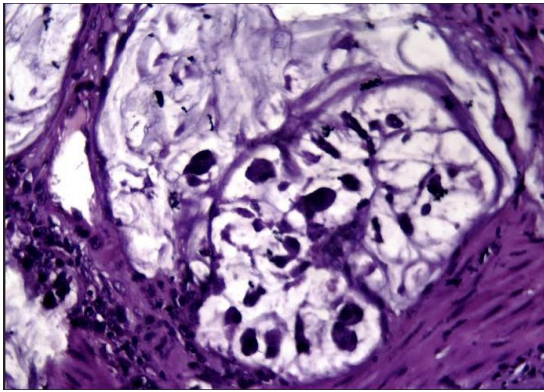
3.4.5. Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật

3.4.5.1. Đặc điểm tổn thương trong giải phẫu bệnh

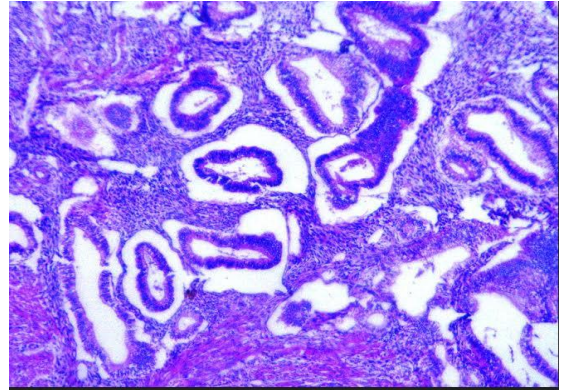
Bảng 3.11. Đặc điểm mô bệnh học ung thư hang - môn vị dạ dày

Đặc điểm Mô bệnh học	n	%
Ung thư biểu mô tuyến ống	45	85
Ung thư biểu mô tuyến nhẫn	4	7,5
Ung thư biểu mô tế bào dạng nhày	4	7,5
Tổng	53	100

Ung thư biểu mô tuyến ống thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 85%.



Hình 3.1: Ung thư biểu mô tuyến nhày
(Bn: Trần Thi A, 47T, Tiêu bản 09/3554



Hình 3.2: Ung thư biểu mô tuyến ống
(Bn: Trần Văn G, 43T, Tiêu bản 09/3649

Bảng 3.12. Phân loại theo độ biệt hóa ung thư hang – môn vị dạ dày

Độ biệt hoá	N	%
Biệt hoá cao	13	24,5
Biệt hoá vừa	14	26,4
Biệt hoá kém	21	39,6
Ung thư biểu mô không biệt hóa	5	9,5
Tổng	53	100

Ung thư có độ biệt hóa kém chiếm tỷ lệ cao nhất (39,6%).

Ung thư biểu mô không biệt hóa chiếm tỷ lệ thấp nhất (9,5%).

Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa chiếm 90,5%.

3.4.5.2. Đối chiếu kết quả nội soi, nội soi kết hợp sinh thiết với chẩn đoán mô bệnh học sau mổ

Bảng 3.13. Đối chiếu kết quả nội soi với mô bệnh học sau mổ

Chẩn đoán nội soi	n	%
Ung thư	41	77,4
Nghi ung thư	12	22,6
Tổng cộng	53	100

Tỷ lệ chẩn đoán bằng nội soi khi chưa có kết quả mô bệnh học sau mổ thì có 41/53 trường hợp (77,4%) chẩn đoán đúng với mô bệnh học, còn 12 trường hợp chẩn đoán nghi ung thư chiếm 22,6%.

Bảng 3.14. Đối chiếu kết quả nội soi kết hợp sinh thiết với mô bệnh học sau mổ

Chẩn đoán nội soi kết hợp sinh thiết	n	%
Ung thư	30	83,3
Không ung thư	6	16,7
Tổng cộng	36	100

Trong số 36 bệnh nhân được làm nội soi kết hợp sinh thiết có tới 30 bệnh nhân đoán đúng UTDD phù hợp với kết quả chẩn đoán mô bệnh học sau mổ, chiếm 83,3%, còn nội soi thông thường chỉ đạt 77,4%. Có 6 trường hợp (17,1%) viêm dạ dày mạn tính.

3.4.5.3. Phân loại giai đoạn ung thư dạ dày

Bảng 3.15. Phân loại theo TNM- UICC(2009)

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Mức độ xâm lấn của u (T)		
T2	13	24,5
T3	24	45,3
T4*	16	30,2
Mức độ di căn hạch (N)		
Không xâm lấn (N0)	31	58,5
1-2 hạch (N1)	15	28,3
3- 6 hạch (N2)	7	13,2

*T4a có 2 trường hợp (3,8%), T4b có 14 trường hợp (26,4%).

Chưa di căn hạch vùng (N0) chiếm 58,5%, (N1) chiếm 28,3%, (N2) chiếm 13,2%. Tỷ lệ di căn hạch vùng là 41,5%.

Bảng 3.16. Phân loại giai đoạn bệnh của ung thư dạ dày theo TNM- UICC(2009)

Giai đoạn	Giai đoạn UICC	Số bệnh nhân
I	IB*	12
II	IIA	12
	IIB	12
III	IIIA	3
	IIIB	10
	IIIC	4
Tổng		53

Giai đoạn II có tỷ lệ cao nhất với 45,2%, giai đoạn III là 32,2%, giai đoạn I chiếm 22,6%.

* 12 trường hợp giai đoạn IB đều là T2M0N0.

3.4.5.4. Một số đặc điểm liên quan giải phẫu bệnh

Bảng 3.17. Liên quan giữa mức độ xâm lấn của khối u và di căn hạch vùng

Độ xâm lấn	Tổng số	N0 (%)		N1 (%)		N2 (%)	
		n	%	n	%	n	%
T2	13	12	92,3%	1	7,7	0	0
T3	24	11	45,8	10	41,7	3	12,5
T4	16	8	50	4	25	4	25
Tổng cộng	53	31	58,5	15	28,3	7	13,2

Tỷ lệ di căn hạch của T2: 1/13(7,7%), T3: 13/24(54,2%), T4: 8/16(50%).
 Chặng hạch N2 có 7 bệnh nhân, trong đó T3, T4 chiếm 100%. ($\chi^2 = 10,334$ bậc tự do = 4, $p = 0,035$).

Bảng 3.18. Liên quan giữa độ biệt hoá và vị trí tổn thương dạ dày

Độ biệt hoá \ Vị trí u	Biệt hoá cao		Biệt hoá vừa		Biệt hoá kém		không Biệt hoá		Tổng cộng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mặt trước	0	0	3	50	2	33	1	16,7	6	11,3
Mặt sau	2	66,7	0	0	1	33,3	0	0	3	5,7
Bờ cong vị lớn	1	50	0	0	1	50	0	0	2	3,8
Bờ cong vị nhỏ	7	29,2	7	29,2	9	37,5	1	4,2	24	45,3
Toàn bộ hang môn vị	3	16,7	4	22,2	8	44,4	3	16,7	18	33,9
Tổng cộng	13	24,5	14	26,4	21	39,6	5	9,4	53	100

Vị trí tổn thương gặp nhiều nhất là bờ cong vị nhỏ (45,3%), sau đó là toàn bộ hang môn vị (33,9%), độ biệt hóa kém chiếm phần lớn các vị trí, ($\chi^2=10,395$ bậc tự do = 12, $p = 0,581$).

Bảng 3.19. Liên quan giữa độ biệt hoá và hình thái đại thể tổn thương

Độ biệt hoá \ Đại thể	Biệt hoá cao		Biệt hoá vừa		Biệt hoá kém		không Biệt hoá		Tổng cộng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sùi	3	30	2	20	4	40	1	10	10	18,9
Loét	4	25	4	25	7	43,8	1	6,2	16	30,2
Loét xâm lấn	4	20	7	35	6	30	3	15	20	37,7
Thâm nhiễm	2	28,6	1	14,3	4	57,1	0	0	7	13,2
Tổng cộng	13	24,5	14	26,4	21	39,6	5	9,4	53	100

Loại ung thư biểu mô tuyến có độ biệt hóa kém thường có hình ảnh thâm nhiễm trên lâm sàng chiếm tỷ lệ 57,1%, loại ung thư biểu mô tuyến ở thể loét xâm lấn gặp tất cả các độ biệt hóa với 20 trường hợp chiếm 37,7%, ($\chi^2 = 4,025$, bậc tự do = 9, $p = 0,910$).

3.5. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHẪU THUẬT CẮT DẠ DÀY BÀN PHÂN XA + VẾT HẠCH D2

3.5.1. kết quả trong mổ

Bảng 3.20. Phương thức phẫu thuật được áp dụng

Loại phẫu thuật	n	%
Mở mở*	48	90,6
Mở nội soi**	5	9,4
Tổng cộng	53	100

Phương thức phẫu thuật mở có 48/53 trường hợp (90,6%), mở nội soi chiếm tỷ lệ rất thấp (9,4%).

*Thời gian phẫu thuật mở: $232,08 \pm 14,61$ phút, thời gian phẫu thuật ngắn nhất: 210 phút, dài nhất: 260 phút.

**Thời gian phẫu thuật nội soi: $252 \pm 33,27$ phút, thời gian phẫu thuật ngắn nhất: 230 phút, dài nhất: 310 phút.

Bảng 3.21. Các loại phẫu thuật cắt đoạn phân xa dạ dày

Loại phẫu thuật cắt đoạn dạ dày	n	%
Cắt 3/4 dạ dày	43	81,1
Cắt 4/5 dạ dày	10	18,9
Tổng cộng	53	100

Phẫu thuật cắt đoạn 3/4 dạ dày được áp dụng nhiều nhất (81,1%) tiếp theo đến là kiểu cắt đoạn 4/5 dạ dày (18,9%).

Bảng 3.22. Tỷ lệ các nhóm hạch được vét trong mổ (n=53)

Các nhóm hạch	Số hạch nạo vét	Tỷ suất hạch dương tính	%
Nhóm 1	53	9/53	16,9
Nhóm 3	54	51/54	94,4
Nhóm 4	58	57/58	98,2
Nhóm 5	53	45/53	84,9
Nhóm 6	53	43/53	81,1
Nhóm 7	59	28/59	47,4
Nhóm 8	57	15/57	26,3
Nhóm 9	53	11/53	20,7
Tổng	440	259	58,8

Số lượng hạch vét được 440 hạch, tổng số hạch dương tính: 259 hạch chiếm tỷ lệ 58,8%.

Các nhóm hạch 3,4,5,6 chiếm tỷ lệ dương tính cao > 80%.

Các nhóm hạch 1, 7, 8, 9 có tỷ lệ dương tính thấp hơn lần tương ứng là 16,9%; 47,4%; 26,3%; 20,7%.

Bảng 3.23. Phương pháp tái lập lưu thông tiêu hóa

Phương pháp tái lập lưu thông tiêu hóa	n	%
Roux – en – Y	14	26,4
Polya	39	73,6
Tổng cộng*	53	100

Phục hồi lưu thông tiêu hóa kiểu Polya chiếm nhiều nhất (73,6%).

* Không có bệnh nhân nào tai biến trong quá trình phẫu thuật.

Bảng 3.24. Vị trí tổn thương dạ dày trong phẫu thuật

Vị trí tổn thương	n	%
Mặt trước	6	11,3
Mặt sau	3	5,7
Bờ cong vị lớn	2	3,8
Bờ cong vị nhỏ	24	45,3
Toàn bộ hang môn vị	18	33,9
Tổng	53	100,0

Vị tổn thương dạ dày nhiều nhất là bờ cong nhỏ 24 trường hợp (45,3%), tiếp theo là toàn bộ chu vi hang môn vị 18 bệnh nhân (33,9%).

Bảng 3.25. Kích thước tổn thương dạ dày trong phẫu thuật

Kích thước tổn thương	n	%
<5 cm	12	22,6
≥ 5 cm	41	77,4
Tổng cộng*	53	100,0

Kích thước u trong phẫu thuật <5cm chiếm tỷ lệ 22,6%

Kích thước u ≥ 5 cm chiếm tỷ lệ 77,4%.

*Kích thước trung bình : $5,38 \pm 1,88$.

Bảng 3.26. *Tổn thương đại thể dạ dày trong phẫu thuật*

Đại thể tổn thương dạ dày	n	%
Thể sùi	10	18,9
Thể loét	16	30,2
Thể loét xâm lấn	20	37,7
Thể thâm nhiễm	7	13,2
Tổng cộng	53	100,0

Tổn thương dạng loét xâm lấn chiếm tỷ lệ cao nhất với 37,7%, tiếp theo dạng loét (30,2%), thấp nhất là thể thâm nhiễm chiếm tỷ lệ 13,2%.

Bảng 3.27. *Tình trạng tổn thương dạ dày trong phẫu thuật*

Đặc điểm tổn thương	n	%
Còn dưới thanh mạc	37	69,8
Ra ngoài thanh mạc*	16	30,2
Tổng cộng	53	100

* Có 2 trường hợp tổn thương xâm lấn ra khỏi thanh mạc nhưng chưa xâm lấn cơ quan lân cận chiếm 3,8%; 14 bệnh nhân tổn thương dính vào cơ quan lân cận chiếm tỷ lệ 26,4% (dính vào tụy 12 bệnh nhân, dính vào mạc treo đại tràng ngang 2 bệnh nhân, phẫu thuật viên chỉ gỡ dính).

3.5.2. Kết quả sớm sau mổ

Bảng 3.28. *Các biến chứng sau mổ*

Biến chứng sau phẫu thuật	N	%
Chảy máu vết mổ	3	5,6
Nhiễm trùng vết mổ	1	1,9
Tổng*	53	100,0

Có 4 trường hợp biến chứng chung sau mổ chiếm (7,5%).

Không có biến chứng là 49 (92,5%).

*Thời gian nằm viện: $11,17 \pm 4,25$ nhanh nhất 4 ngày, lâu nhất 28 ngày.

3.6. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BỔ TRỢ SAU PHẪU THUẬT

3.6.1. Một số tác dụng phụ hóa chất theo phác đồ ECX

Bảng 3.29. Một số tác dụng phụ biểu hiện ngoài cơ quan tạo huyết

Phân độ Các chỉ số	Độ 1		Độ 2		Độ 3	
	n	%	n	%	n	%
Chán ăn	7	13,2	1	1,9	0	0
Nôn- buồn nôn	0	0	41	77,4	1	1,9
Viêm miệng	1	1,9	1	1,9	0	0
Tiêu chảy	1	1,9	0	0	0	0
Hội chứng bàn tay – chân	1	1,9	1	1,9	2	3,8
Rụng tóc	2	3,8	9	17	42	79,2
Tăng SGOT	15	28,3	4	7,5	0	0
Tăng SGPT	13	24,5	2	3,8	0	0
Tăng Creatinin	6	11,3	1	1,9	0	0

- Tất cả bệnh nhân đều có rụng tóc, rụng tóc hoàn toàn chiếm 79,2%.
- Chán ăn chủ yếu độ 1 và 2 chiếm 15,1%
- Buồn nôn - nôn: chủ yếu độ 2 chiếm 77,4% .
- Tiêu chảy chỉ ở độ 1 chiếm tỷ lệ thấp: 1,9%.
- Hội chứng bàn tay-chân gặp cả độ 1, 2, 3 nhưng chiếm tỷ lệ thấp (7,6%).
- Tăng SGOT và SGPT chủ yếu ở độ 1, chiếm tỷ lệ lần lượt là 28,3%; 24,5%
- Tăng Creatinin máu độ 1 và độ 2 chiếm 13,2%.

Bảng 3.30. Một số tác dụng phụ biểu hiện trên cơ quan tạo huyết

Phân độ Các chỉ số	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm hemoglobin	1	1,9	22	41,5	21	39,6	7	13,2	2	3,8
Giảm bạch cầu	5	9,4	12	22,6	24	45,3	10	18,9	2	3,8
Giảm bạch cầu hạt	6	11,3	9	17	9	17	20	37,7	9	17
Giảm tiểu cầu	38	71,7	14	26,4	0	0	1	1,9	0	0

- Giảm hemoglobin chủ yếu độ yếu là độ 1 và 2: 41,5%; 39,6%.
- Giảm bạch cầu chủ yếu độ 1,2 và 3 chiếm 86,8%; giảm độ 4 chỉ 3,8%.
- Giảm bạch cầu hạt gặp ở cả 4 độ lần lượt là: 17%; 17%; 37,7%; 17%.
- Giảm tiểu cầu chủ yếu ở độ 0 gặp 71,7% sau đó là độ 1 chiếm 26,4%.

3.6.2. Đánh giá tình trạng thể lực của bệnh nhân dựa vào chỉ số Karnofsky

Bảng 3.31. Chỉ số Karnofsky trước mỗi đợt điều trị hóa chất

Chỉ số Karnofsky trước mỗi đợt điều trị hóa chất	Tốt		Trung bình		Xấu	
	n	%	N	%	n	%
Đợt 1	53	100	0	0	0	0
Đợt 2	53	100	0	0	0	0
Đợt 3	53	100	0	0	0	0
Đợt 4	53	100	0	0	0	0
Đợt 5	53	100	0	0	0	0
Đợt 6	53	100	0	0	0	0

Thể lực ghi nhận trước mỗi đợt điều trị hóa chất có tất cả 53 bệnh nhân đều đạt loại tốt, không có bệnh nhân đạt trung bình và xấu theo chỉ số Karnofsky.

3.6.3. Đánh giá thay đổi chất chỉ điểm khối u

Bảng 3.32. So sánh thay đổi chất chỉ điểm khối u trước và sau điều trị hóa chất

Chất chỉ điểm khối u		Trước điều trị 6 đợt hóa chất	Sau điều trị 6 đợt hoá chất
CEA*	Trung vị (ng/ml)	3,54	10,7
CA 19-9**	Trung vị (U/ml)	10,87	10,7

Trung vị của CEA trước điều trị: 3,54 ng/ml. *Giá trị nhỏ nhất: 0,2 ng/ml, giá trị lớn nhất: 731,1 ng/ml. có 32 trường hợp CEA \leq 5ng/ml chiếm 60,38%, còn lại 39,62% có CEA > 5ng/ml. Số bệnh nhân CEA > 5ng/ml sau điều trị có giảm, nhưng trung vị tăng lên so với trước.

Trung vị của CA 19-9 trước điều trị: U/ml. **Giá trị nhỏ nhất: 0,6 U/ml, giá trị lớn nhất 996,2 U/ml, có 71,7% các trường hợp có CA 19-9 \leq 37 U/ml, còn lại 28,3% có CA 19-9 > 37 U/ml. Sau điều trị bệnh nhân CA 19-9 > 37 U/ml có xu hướng giảm, tuy nhiên tròn vị tăng lên không đáng kể.

3.7. Kết quả xa

3.7.1. Nghiên cứu tình hình tái phát và di căn

3.7.1.1. Tái phát

- Có 4 bn tái phát tại chỗ (miệng nối) chiếm tỷ lệ 7,5%.
- Thời gian tái phát trung bình là: $16,11 \pm 8,06$ tháng, sớm nhất là 7,07 tháng, muộn nhất là 26,4 tháng.
- Tái phát trước 2 năm chiếm 75% (3/4).

3.7.1.2. Di căn

Bảng 3.33. Thời gian di căn

Thời gian (tháng)	n = 11	%
< 6	2	18,18
6 - <12	1	9,1
12 - <18	4	36,36
18 - < 24	2	18,18
≥ 24	2	18,18
Tổng cộng	11	100

Di căn phúc mạc 4 bệnh nhân chiếm 36,36%, 2 bệnh nhân di căn gan chiếm 18,18%, 4 bệnh nhân di căn hạch thượng đòn: 36,36%, 1 di căn buồng trứng: 9,1%.

Thời gian di căn TB là $15,96 \pm 8,40$ tháng, di căn sớm nhất: 4,78 tháng, muộn nhất: 31,89 tháng. Di căn chủ yếu trước 24 tháng tỷ lệ 81,82%; sau 24 tháng chiếm 18,18%. Tỷ lệ di căn chung là 20,8%.

3.7.2. Nghiên cứu thời gian sống thêm sau điều trị

Bảng 3.34. Kết quả theo dõi bệnh nhân qua từng năm

Thời gian	Kết quả theo dõi bệnh nhân		
	Được phẫu thuật	Số bệnh nhân sống tích lũy	Số bệnh nhân chết tích lũy
2008	1	1	0
2009	16	17	0
2010	21	38	0
2011	3	39	2
2012	9	36	12
2013	3	28	11
2014*	0	25	3

*Đến thời điểm kết thúc nghiên cứu có 25/53 (47,1%) bệnh nhân còn sống và 28/53 (52,9%) đã chết.

3.7.2.1. Thời gian sống thêm không bệnh

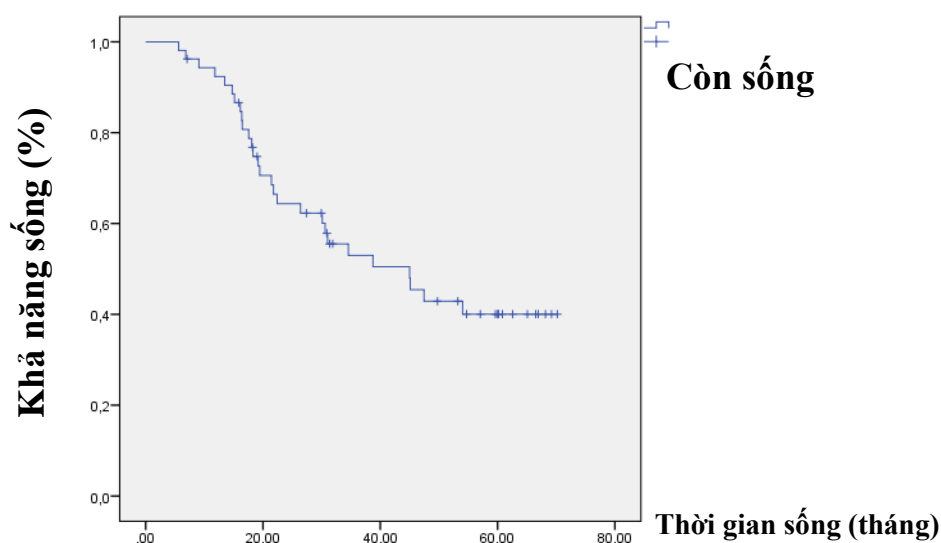
Bảng 3.35. Dự báo thời gian sống thêm không bệnh

Thời gian sống thêm	Số bệnh nhân tái phát, di căn tích lũy	Dự báo tỷ lệ sống thêm không bệnh (%)
Sau 1 năm	5	92,4
Sau 2 năm	13	60,4
Sau 3 năm	15	49,1
Sau 4 năm	15	43,9
Sau 5 năm	15	40,0

Số bệnh nhân tái phát/di căn tích lũy sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng: 5, 13, 15, 15, 15 bệnh nhân.

Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $42,43 \pm 3,61$ tháng.

Thời gian sống thêm không bệnh (tháng)



Biểu đồ 3.3. Sống thêm không bệnh

Dự báo tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 1 năm khoảng 92,1%

Dự báo tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 2 năm khoảng 60,4%

Dự báo tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 3 năm khoảng 49,1%

Dự báo tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 4 năm khoảng 43,9%

Dự báo tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 5 năm khoảng 40%

3.7.2.2 Thời gian sống thêm toàn bộ

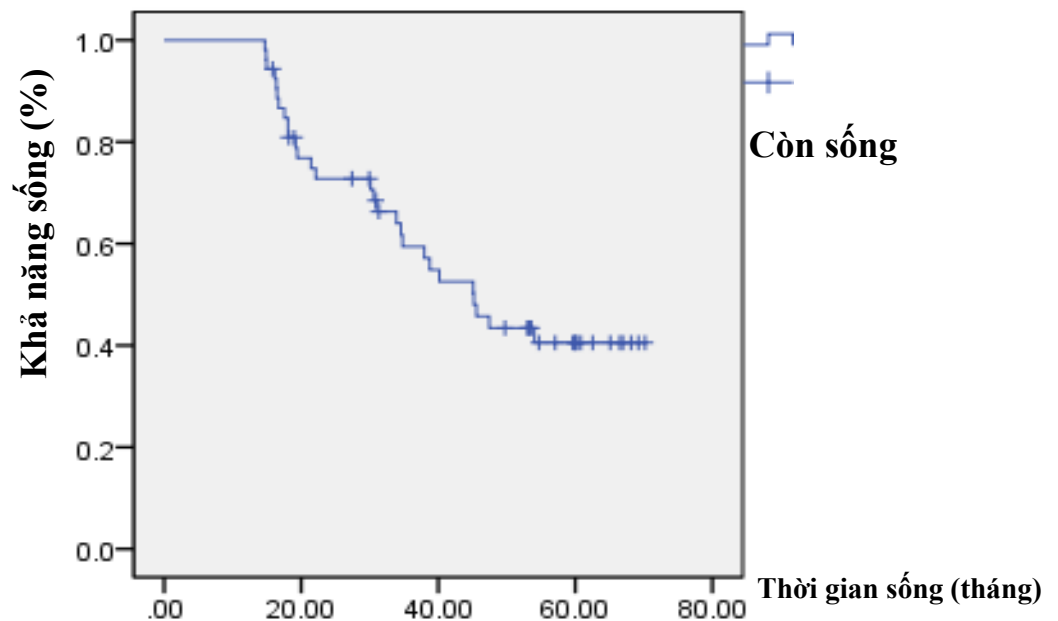
Bảng 3.36. Dự báo thời gian sống thêm toàn bộ

Khả năng sống thêm sau mổ theo Kaplan-Meier	≥ 12 Tháng	≥ 24 tháng	≥ 36 tháng	≥ 48 tháng	≥ 60 tháng
Số bệnh nhân chết tích lũy	1	13	20	26	28
Tỷ lệ sống thêm tích lũy	98,1%	72,8%	59,4%	43,4%	40,5%
Thời gian sống thêm trung bình \pm Sai số chuẩn (tháng)	46,02 \pm 3,18				

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình $46,02 \pm 3,18$ tháng.

Có 28 bệnh nhân tử vong trong thời gian theo dõi, tỷ lệ tử vong chung sau 5 năm (52,8%)

Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)



Biểu đồ 3.4. Sống thêm toàn bộ

Dự báo tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm khoảng 98,1%

Dự báo tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 2 năm khoảng 72,8%

Dự báo tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 3 năm khoảng 59,4%

Dự báo tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 4 năm khoảng 43,4%

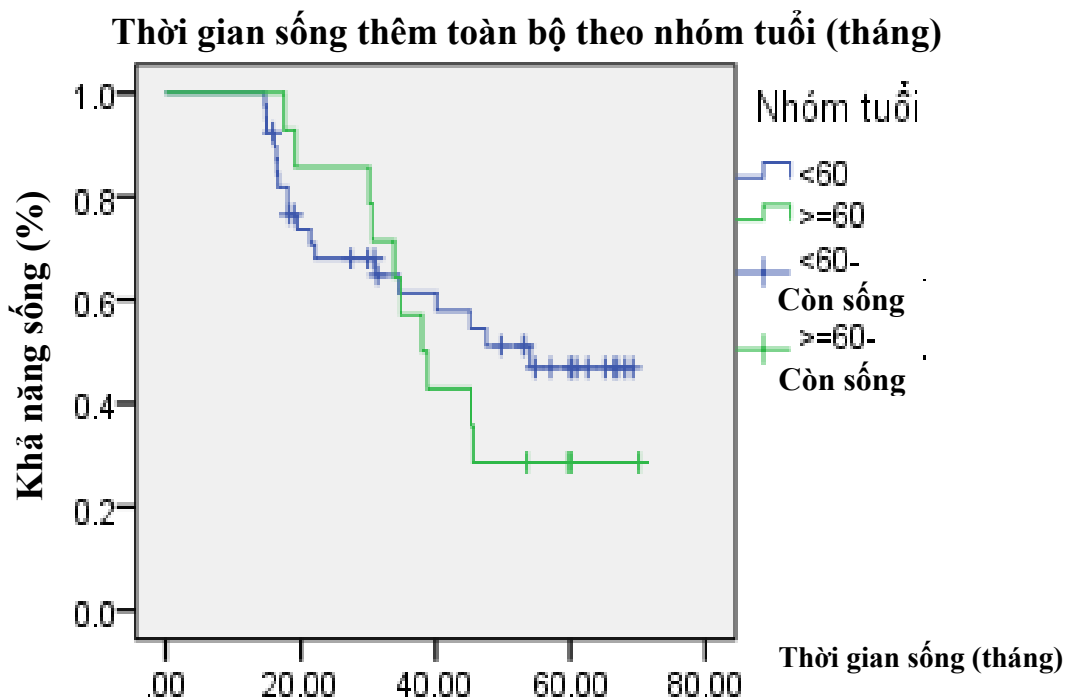
Dự báo tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm khoảng 40,5%

3.7.2.3. Sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi

Bảng 3.37. Sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Nhóm tuổi < 60 tuổi	Nhóm tuổi ≥ 60 tuổi
Số bệnh nhân	39	14
Số bệnh nhân tử vong	18	10
Thời gian sống thêm trung bình ± Sai số chuẩn (tháng)	45,23 ± 3,88	43,88 ± 4,89
Test log-rank, p = 0,448		

Thời gian sống thêm trung bình theo nhóm tuổi: nhóm tuổi < 60 tuổi là 45,23 ± 3,88 tháng, nhóm tuổi ≥ 60 tuổi là 43,88 ± 4,89 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ trung bình giữa 2 nhóm tuổi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Dự báo tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi <60 tuổi sau 5 năm là 46,9%

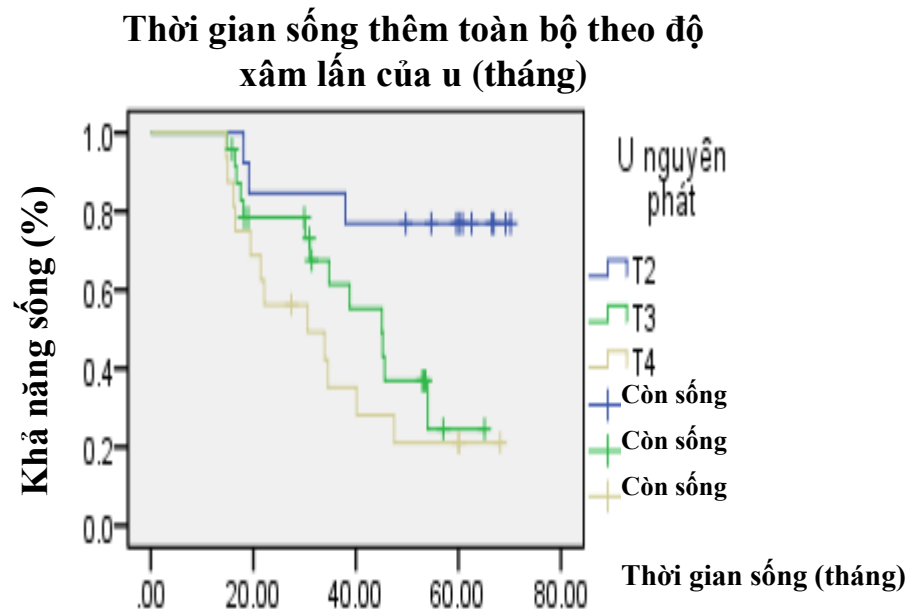
Dự báo tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi ≥60 tuổi sau 5 năm là 28,6%

3.7.2.4. Sống thêm toàn bộ theo mức độ xâm lấn của tổn thương dạ dày

Bảng 3.38. Sống thêm toàn bộ theo mức độ xâm lấn của u

T	T2	T3	T4
Số bệnh nhân	13	24	16
Số bệnh nhân tử vong	3	13	12
Thời gian sống thêm trung bình \pm Sai số chuẩn (tháng)	59,77 \pm 5,44	42,42 \pm 3,98	35,33 \pm 4,97
Test log-rank, p = 0,011			

Thời gian sống thêm trung bình theo mức độ xâm lấn của u: T2 là 59,77 \pm 5,44 tháng, T3 là 42,42 \pm 3,98 tháng, T4 là 35,33 \pm 4,97 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ trung bình theo mức độ xâm lấn của u giữa T2, T3, T4 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).



Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ xâm lấn của u

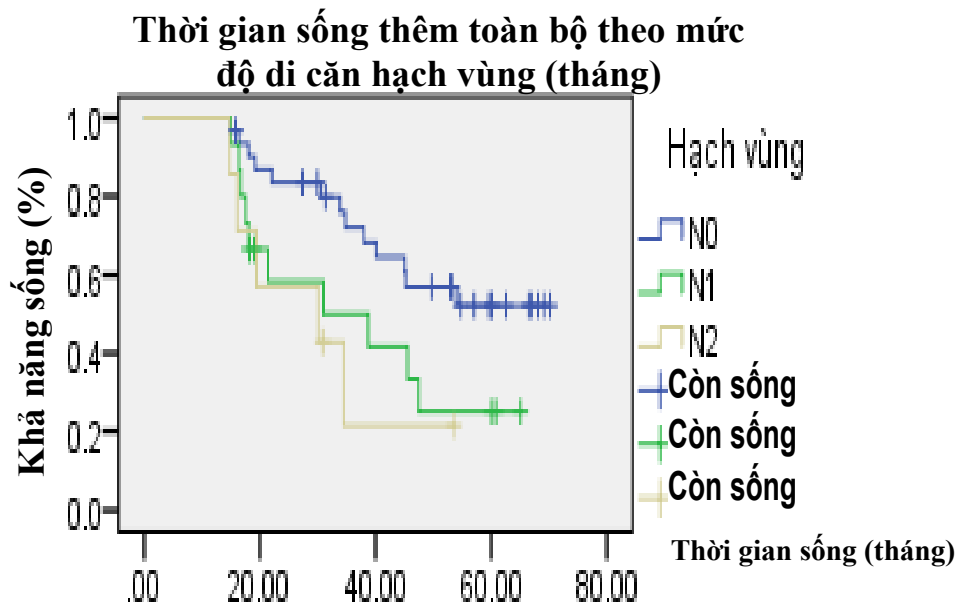
Dự báo tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo mức độ xâm lấn T2 sau 5 năm là 76,9%
 Dự báo tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo mức độ xâm lấn T3 sau 5 năm là 24,6%
 Dự báo tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo mức độ xâm lấn T4 sau 5 năm là 21,1%

3.7.2.5. Sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch vùng (N)

Bảng 3.39. Sống thêm toàn bộ theo N

N	N0	N1	N2
Số bệnh nhân	31	15	7
Số bệnh nhân tử vong	13	10	5
Thời gian sống thêm trung bình \pm Sai số chuẩn (tháng)	52,37 \pm 3,86	37,21 \pm 5,25	30,37 \pm 5,60
Test log-rank, p = 0,035			

Thời gian sống thêm trung bình theo mức độ xâm lấn của hạch vùng N0 là 52,37 \pm 3,86 tháng, N1 là 37,21 \pm 5,25 tháng, N2 là 30,37 \pm 5,60 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ trung bình theo di căn hạch vùng giữa N0, N1, N2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).



Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch vùng
 Dự báo tỷ lệ sống thêm theo toàn bộ theo di căn hạch vùng N0 sau 5 năm là 52,2%
 Dự báo tỷ lệ sống thêm theo toàn bộ theo di căn hạch vùng N1 sau 5 năm là 25%
 Dự báo tỷ lệ sống thêm theo toàn bộ theo di căn hạch vùng N2 sau 5 năm là 21,4%

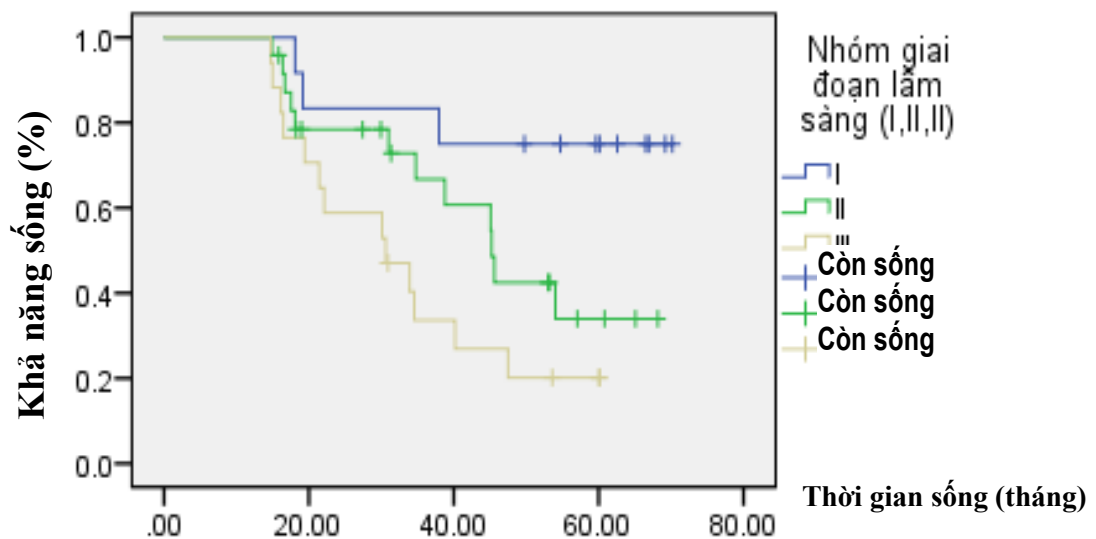
3.7.2.6. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn lâm sàng

Bảng 3.40. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn lâm sàng

Giai đoạn	I	II	III
Số bệnh nhân	12	24	17
Số bệnh nhân tử vong	3	12	13
Thời gian sống thêm trung bình \pm Sai số chuẩn (tháng)	58,90 \pm 5,79	45,81 \pm 4,38	33,56 \pm 4,00
Test log-rank, p = 0,012			

Thời gian sống thêm trung bình theo giai đoạn lâm sàng: giai đoạn I là 58,90 \pm 5,79 tháng, giai đoạn II là 45,81 \pm 4,38 tháng, giai đoạn III là 33,56 \pm 4,00 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ trung bình giữa các giai đoạn lâm sàng I, II, III, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn lâm sàng (tháng)



Biểu đồ 3.8. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn lâm sàng

Dự báo tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo giai đoạn I sau 5 năm là 75%

Dự báo tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo giai đoạn II sau 5 năm là 34%

Dự báo tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo giai đoạn III sau 5 năm là 20,2%

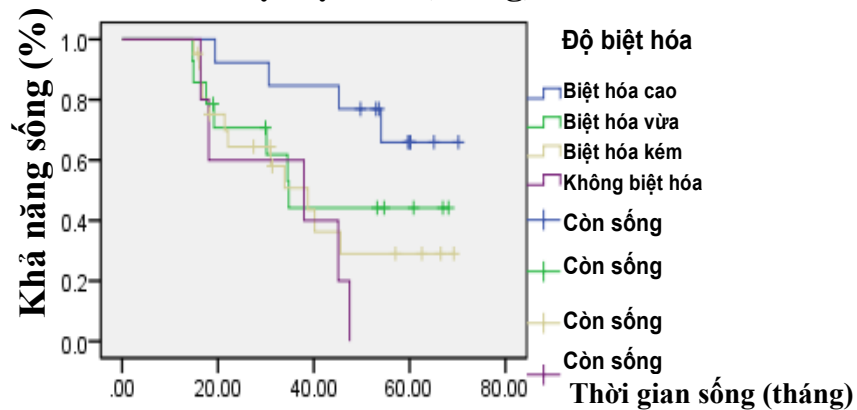
3.7.2.7. Sống thêm toàn bộ theo mức độ biệt hóa

Bảng 3.41. Sống thêm toàn bộ 5 năm theo mức độ biệt hóa

Độ biệt hóa	Biệt hóa cao	Biệt hóa vừa	Biệt hóa kém	Không biệt hóa
Số bệnh nhân	13	14	21	5
Số bệnh nhân tử vong	4	7	12	5
Thời gian sống thêm trung bình \pm Sai số chuẩn (tháng)	59,54 \pm 4,74	43,79 \pm 6,37	39,98 \pm 5,09	33,00 \pm 6,63
Test log-rank, p = 0,049				

Thời gian sống thêm trung bình theo mức độ biệt hóa: biệt hóa cao là 59,54 \pm 4,74 tháng, biệt hóa vừa là 43,79 \pm 6,37 tháng, biệt hóa kém là 39,98 \pm 5,09 tháng, không biệt hóa là 33,00 \pm 6,63 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ trung bình giữa biệt hóa cao, biệt hóa vừa, biệt hóa kém, không biệt hóa, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ biệt hóa (tháng)



Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ biệt hóa

Dự báo tỷ lệ sống thêm theo toàn bộ theo độ biệt hóa cao sau 5 năm là 65,9%
 Dự báo tỷ lệ sống thêm theo toàn bộ theo độ biệt hóa vừa sau 5 năm là 44,2%
 Dự báo tỷ lệ sống thêm theo toàn bộ theo độ biệt hóa kém sau 5 năm là 29%
 Dự báo tỷ lệ sống thêm theo toàn bộ theo độ không biệt hóa sau 5 năm là 0%

3.7.3. Đánh giá chất lượng cuộc sống theo thang điểm Spitzer

Bảng 3.42. Kết quả 3 lần đánh giá sau mổ với thang điểm Spitzer

Chất lượng cuộc sống (điểm)	Lần 1 (6 tháng)		Lần 2 (9-12 tháng)		Lần 3 (18-24 tháng)	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
5-6	3	5,7	4	7,8	8	19,5
7-8	33	62,2	29	56,9	17	41,5
9-10	17	32,1	18	35,3	16	39
Tổng cộng	53	100	51	100	41	100

Phần lớn bệnh nhân đạt có cải thiện chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật, trên 80% trường hợp đạt từ 7 điểm trở lên. Tỷ lệ đạt điểm tối đa (9-10 điểm) tăng dần qua các lần kiểm tra sau mổ: 32,1% sau 6 tháng, 35,3% sau 9-12 tháng, 39% sau 18-24 tháng.

Không có bệnh nhân nào đạt tổng số điểm dưới 5 điểm.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

4.1.1. Về tuổi và giới

Trong các bệnh lý ung thư nói chung, trong đó ung thư dạ dày nói riêng, tuổi và giới của bệnh nhân luôn được coi là các yếu tố liên quan đến tỷ lệ mắc và tiên lượng bệnh [52].

Đối với hầu hết ung thư biểu mô thì tỷ lệ mắc tăng rõ rệt theo năm tháng và tỷ lệ mắc ở nam thường cao hơn nữ [51]. Trên 80% nguyên nhân ung thư là từ môi trường [55].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 53 trường hợp, độ tuổi 51-60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (37,7%), tuổi trung bình cho cả 2 giới là $53,85 \pm 9,39$ (dao động: 27-73 tuổi), nam giới cao hơn nữ giới với tỷ lệ nam:nữ = 2,5:1. Bệnh ít gặp ở lứa tuổi dưới 40 tuổi (5,7%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước [4], [19], [39], [55], [92].

Nhiều nghiên cứu ngoài nước như Kim E.H [103] tuổi trung bình $64,7 \pm 9,8$ (dao động 27-81) và tỷ lệ nam : nữ là 2,3:1; Nakagawa M [114]: tuổi trung bình 66 (dao động: 27-93), tỷ lệ nam : nữ là 2,6:1. Như vậy, tuổi trung bình mắc UTDD theo các nghiên cứu nước ngoài cao hơn so với các kết quả trong nước, điều này do nước ta nằm trong vùng dịch tễ có nguy cơ cao hơn nên tuổi trung bình thấp hơn, mặt khác điều này có thể giải thích là do yếu tố địa dư, điều kiện kinh tế - xã hội và do tập tục thói quen của chúng ta ăn nhiều dưa cà muối chứa nitrate, nitrite là những hóa chất gây ung thư dạ dày.

Tuổi và giới là hai yếu tố nguy cơ mắc UTDD: giới tính nam và tuổi trên 40. Theo số liệu báo cáo về tình hình mắc ung thư Việt Nam giai đoạn 2004 -2008 thì tỷ lệ mắc ung thư tăng dần theo tuổi, nhưng bắt đầu tăng nhiều

từ độ tuổi 40 - 44 ở cả hai giới và nam tăng cao hơn nữ [11]. Tại Thừa thiên Huế, theo số liệu ghi nhận dịch tễ học một số bệnh ung thư giai đoạn 2001 - 2009 thì tuổi mắc bệnh UTDD chủ yếu là sau 40 tuổi, nam có xu hướng tăng nhanh và cao hơn nữ giới [55].

Tình trạng kinh tế thấp, uống rượu, hút thuốc lá là những yếu tố có mối tương quan với UTDD, theo hầu hết các số liệu nghiên cứu về bệnh lý UTDD của các tác giả trong nước và ngoài nước cho thấy dù ở vùng dịch tễ có xuất độ cao hay thấp thì đều cho kết quả nam giới mắc bệnh UTDD nhiều hơn nữ giới, có thể do nam giới hút thuốc lá và uống rượu nhiều hơn [3], [48], [109].

4.1.2. Về địa dư và nghề nghiệp

Nước ta là một nước có đến 80% dân số sống ở vùng nông thôn nên trong đa số các nghiên cứu về địa dư đều cho kết quả tỷ lệ bệnh nhân ở nông thôn cao hơn so với tỷ lệ bệnh nhân ở thành thị. Kết quả nghiên cứu về tình hình mắc bệnh chung tại tỉnh Thừa Thiên Huế trong giai đoạn 2001- 2009 của Nguyễn Đình Tùng và cộng sự cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ở nông thôn chiếm 62,24% cao hơn có ý nghĩa so với số bệnh nhân ở thành thị với tỷ lệ 37,76% [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân ở nông thôn chiếm tỷ lệ 77,4% cao hơn so với bệnh nhân ở thành thị với tỷ lệ 22,6%, kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Lam Hòa và Lê Trung Dũng [20] trên 111 bệnh nhân UTDD tại Bệnh viện Việt Tiệp - Hải Phòng với tỷ lệ bệnh nhân ở nông thôn là 77,6%. Ngoài ra, một số tác giả còn cho rằng chính thói quen ăn uống nhiều thực phẩm ướp muối, dưa muối, điều kiện đời sống kinh tế thấp [48]... ở nông thôn là một trong những nguyên nhân làm cho UTDD có tần suất cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân là nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất với 37,7%; số bệnh nhân là cán bộ, cán bộ hưu trí chiếm tỷ lệ 34,0%. Kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác trong nước cũng cho

kết quả tương tự như kết quả của Lê Mạnh Hà [13]: bệnh nhân là nông dân chiếm nhiều nhất với tỷ lệ 33,7%, cao hơn có ý nghĩa so với các nhóm nghề nghiệp khác ($p < 0,05$), số bệnh nhân là người già, cán bộ hưu trí chiếm tỷ lệ 21,7%; Đỗ Trọng Quyết [39]: nông dân chiếm tỷ lệ 77,1%; Nguyễn Lam Hòa [19]: nông dân chiếm tỷ lệ 52,2%, cán bộ - công nhân chiếm 17,1%, và một số tác giả khác nữa đều cho thấy nhóm bệnh nhân già, hưu trí và nông dân luôn chiếm một tỷ lệ cao phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [6], [109].

4.1.3. Về lý do vào viện và thời gian khởi bệnh

Trong các lý do vào viện trong nghiên cứu của chúng tôi, đau thượng vị là lý do vào viện thường gặp nhất với tỷ lệ 94,3% (bảng 3.3), đây là triệu chứng không đặc hiệu của ung thư dạ dày. Đa số được chẩn đoán chung là “đau dạ dày”, nghĩa là một tình trạng đau thượng vị được gán nguyên nhân cho một bệnh lý dạ dày lành tính như viêm hay loét gây ra [92]. Các triệu chứng khác như nôn hoặc buồn nôn chiếm 45,3%, xuất huyết tiêu hóa (18,9%). Các kết quả nghiên cứu khác trong nước cũng tương tự với chúng tôi với triệu chứng đau thượng vị trong lý do vào viện chiếm tỷ lệ cao nhất [3], [25]

Trong y văn, những bệnh nhân vô toan có nguy cơ mắc bệnh UTDD gấp 5-6 lần so với người bình thường, còn những người thiếu máu ác tính thì nguy cơ mắc gấp đến 18 lần. Các bệnh lý khác như loét dạ dày, polyp dạ dày hay cắt dạ dày thì nguy cơ mắc ung thư cao hơn so với dân số bình thường [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 73,6% bệnh nhân có tiền sử viêm loét dạ dày tá tràng, chúng tôi thấy trong nhóm tiền sử viêm loét dạ dày nhiều năm được điều trị nội khoa nhiều đợt không đỡ, khi chuyển sang phẫu thuật đã ở giai đoạn muộn chiếm 62,3%. Như vậy, đối với những bệnh nhân có tiền sử viêm loét dạ dày nên có kế hoạch khám định kỳ và nội soi sinh thiết nếu cần để có thể chẩn đoán sớm UTDD ở những bệnh nhân này nhằm góp phần nâng cao hiệu quả điều trị.

Thời gian mắc bệnh trung bình của bệnh nhân UTDD trong nghiên cứu là $17,55 \pm 39,82$ tháng; thời gian mắc bệnh trung bình ngắn nhất là 10 ngày, lâu nhất trên 20 năm. Trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn Trịnh Hồng Sơn (6 tháng) [41], thấp hơn so với nghiên cứu của Hoàng Xuân Lập (37,1 tháng) [33], Nguyễn Lam Hòa (30,8 tháng) [19]. Kết quả bảng 3.4 cho thấy thời gian kể từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi phát hiện bệnh dưới 6 tháng chiếm 56,6%, từ 6 tháng đến 1 năm là 24,5%, trên 1 năm: 18,9%, thậm chí có bệnh nhân vào viện sau 20 năm kể từ khi phát hiện triệu chứng đầu tiên. So sánh một số tác giả ngoài nước như: Hugh Barr, Sánchez-Brueno F: thời gian mắc bệnh dưới 6 tháng tương ứng 80,1% , 70% [73], [122]; Awan S.U.D [70] cho thấy thời gian mắc bệnh trung bình thấp với tỷ lệ 4,86 tháng, điều này cho thấy nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được phẫu thuật phần lớn vào viện ở thời gian muộn.

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

4.2.1. Triệu chứng cơ năng

Theo y văn thì các triệu chứng cơ năng thường gặp nhất trong bệnh lý UTDD là đau bụng , sụt cân vô cớ, nôn ói, ậm ạch khó tiêu và biếng ăn [70], [109]. Tuy nhiên, ở giai đoạn sớm UTDD thường rất mơ hồ, không đặc hiệu, muộn hơn thường là đau thượng vị, nôn có máu hoặc không có máu, đại tiện phân đen, da và niêm mạc nhạt màu [48], [92]. Kết quả từ bảng 3.5 của chúng tôi thấy triệu chứng đau thượng vị là nổi trội chiếm 98,1%. Đau bụng xuất hiện ở bệnh nhân thường chỉ khởi đầu ở mức độ nhẹ và âm ỉ, có khi bệnh nhân cảm thấy khó chịu ở vùng bụng. Theo các tác giả trong nước [53], [56], thì triệu chứng đau bụng nhất là ở vùng thượng vị luôn là triệu chứng cơ năng thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ trên 75% đến 100%. Điều đó cho biết qua một số tác giả nghiên cứu về UTDD sớm ở nước ta như Lê Minh Sơn [44], thì tỷ lệ đau bụng vùng thượng vị cũng tương đương với giai đoạn muộn 92,7%; Vũ Hải [15] đau bụng vùng thượng vị trên bệnh nhân UTDD sớm là 100%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp một số nghiên cứu của một số tác giả khác có triệu chứng đau vùng thượng vị chiếm một tỷ lệ cao trên 90% [18], [16]. Theo chúng tôi triệu chứng đau vùng thượng vị chiếm một tỷ lệ cao như vậy có thể do phần lớn bệnh nhân có tiền sử viêm loét dạ dày và đa số bệnh nhân vào viện giai đoạn muộn.

Triệu chứng sút cân gặp 30 trường hợp chiếm tỷ lệ 56,6%, biểu hiện này ít khi là triệu chứng đưa bệnh nhân vào viện. Theo một số tác giả, sút cân là một triệu chứng quan trọng cần lưu ý mà thầy thuốc không được đánh giá thấp [92]. Theo Harnett [92], nghiên cứu trên 1405 bệnh nhân UTDD tiến triển nhận thấy 96,2% bệnh nhân mất trên 10% trọng lượng cơ thể và tác giả kết luận rằng bệnh nhân có sút cân thì đời sống ngắn hơn so với bệnh nhân không sút cân. Một số nghiên cứu của các tác giả khác cho thấy tỷ lệ sút cân khá cao so với kết quả của chúng tôi như Đỗ Trọng Quyết cho thấy tỷ lệ này là 93,3% [38], đặc biệt nghiên cứu của tác giả Nguyễn Lam Hòa [19] thì có đến 98% bệnh nhân có triệu chứng sút cân. Một số nghiên cứu khác lại cho thấy tỷ lệ này thấp như trong nghiên cứu của một số tác giả Nguyễn Văn Lượng [31] là 47,5%, Vũ Hải tỷ lệ này là 24% [15], còn tác giả Amira G chỉ chiếm 6% [68]. Như vậy, tỷ lệ nhận được triệu chứng sút cân của chúng tôi có khác so với các tác giả khác, điều này có thể do cỡ mẫu khác nhau và bệnh nhân vào viện ở các giai đoạn khác nhau, cũng như nhận xét của một số tác giả đối với UTDD giai đoạn sớm thì biểu hiện sút cân ít gặp hơn so với giai đoạn muộn. Mức độ gây sút cân tỷ lệ thuận với giai đoạn bệnh, bệnh càng muộn thể trạng càng suy kiệt là một yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng cuộc mổ và trong chỉ định điều trị hóa chất cho bệnh nhân sau phẫu thuật, là một điều mà bác sĩ điều trị cần được cân nhắc.

Nôn là hậu quả của tổn thương dạ dày gây kích thích, cũng có thể là hậu quả của tình trạng ậm ạch khó tiêu hoặc do hẹp môn vị khi ung thư chèn ép gây cản trở lưu thông. Nghiên cứu này của chúng tôi triệu chứng nôn chiếm 50,9%;

Trịnh Hồng Sơn gặp 25,7%, Hoàng Xuân Lập 60% [29], [41], Phạm Duy Hiền gặp 40-50% [16]. Một khi đã có triệu chứng nôn thường bệnh nhân đã ở giai đoạn muộn, khối u lớn gây hẹp môn vị hoặc nhiễm cứng toàn bộ hang môn vị, triệu chứng mà hay gặp ở ung thư 1/3 dưới dạ dày, bệnh nhân thường có thể trạng không tốt (suy kiệt rôi, loạn điện giải) ảnh hưởng lớn đến phục hồi sau mổ. Các biểu hiện khác ghi nhận được là ợ hơi, ợ chua (28,3%), đại tiện phân đen (18,9%) chỉ gặp với tỷ lệ thấp trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.2.2. Triệu chứng thực thể

Đối với các triệu chứng thực thể trong UTDD ở giai đoạn sớm khi thăm khám thường không phát hiện được bất thường, nhưng khi phát hiện được triệu chứng rõ thì phần lớn bệnh nhân thường đã ở giai đoạn muộn. Từ kết quả bảng 3.6, trong nghiên cứu của chúng tôi khi thăm khám thực thể cho thấy tỷ lệ phát hiện khối u vùng thượng vị là 32,1%. Một số nghiên cứu của các tác giả khác cho thấy tỷ lệ cũng gần tương đương với kết quả của chúng tôi như: Nguyễn Anh Tuấn, Hoàng Công Đắc [56] là 35,38%; nghiên cứu của Lê Mạnh Hà cũng cho tỷ lệ 38,23% [14]. Nói chung đa số các nghiên cứu của các tác giả này đều thực hiện trên những bệnh nhân vào viện ở giai đoạn muộn (giai đoạn III-IV) và với những đối tượng khác nhau về UTDD cho biết tỷ lệ có triệu chứng khối u vùng thượng vị là 17,7% - 40% [14], [61]. Điều này nói lên rằng triệu chứng thực thể khối u vùng thượng vị cũng là một triệu chứng hay gặp trong bệnh UTDD, càng ở giai đoạn muộn thì càng gặp nhiều hơn và tiên lượng nặng hơn. Theo kết quả của chúng tôi, ấn đau vùng thượng vị chiếm tỷ lệ 64,2% điều này phù hợp với 98,1% bệnh nhân có đau vùng thượng vị trong thăm khám triệu chứng cơ năng lúc vào viện.

Trong nghiên cứu của chúng tôi hẹp môn vị được ghi nhận tỷ lệ trên lâm sàng là 30,2%. Trong các báo cáo của các tác giả trong và ngoài nước tỷ lệ bệnh nhân có hẹp môn vị do các tổn thương ung thư gây chít hẹp 1/3 dưới của dạ dày chiếm (11% - 29,4%) số bệnh nhân được điều trị. Hẹp môn vị là

một biến chứng của UTDD tiến triển nên thường kèm theo tình trạng xâm lấn rộng, các triệu chứng đặc thù của hẹp môn vị là dấu hiệu “Bouveret” và “lắc óc ách lúc đói”, điều này nói lên hẹp môn vị phản ánh đặc trưng của bệnh nhân ung thư dạ dày 1/3 dưới đã ở giai đoạn muộn không những ở nước ta và cả trên thế giới [41], [109].

4.2.3. Xét nghiệm nhóm máu

Xét nghiệm nhóm máu là một xét nghiệm thường qui trước phẫu thuật. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi đều có thực hiện xét nghiệm nhóm máu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có đến 39,6% số bệnh nhân có nhóm máu O, nhóm máu A chiếm tỷ lệ 30,2%, nhóm máu B chiếm 24,5%, nhóm máu AB chiếm tỷ lệ thấp nhất với 5,7%. Theo thống kê năm 1996 về tần suất của các nhóm máu người Việt Nam có 43% là nhóm máu O, 25,9% là nhóm máu B, 21,5% là nhóm máu A, còn lại là nhóm máu AB [48]. Từ bảng kết quả 3.7 trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả của các tác giả như: Nguyễn Lam Hòa [20] với tỷ lệ nhóm máu O là 34,4%, nhóm máu A chiếm 27,1%, nhóm máu B có tỷ lệ 30,2% và nhóm máu AB là 8,3%; Nguyễn Thanh Ái [3] nhóm máu O là 40%, nhóm máu A chiếm 28,6%, nhóm máu B tỷ lệ là 20,0%, nhóm máu AB cho tỷ lệ 11,4%. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi thì nhóm máu A không phải là nguy cơ như trong y văn đối với bệnh lý UTDD [3], [48], [73]. Tuy nhiên, điều này vẫn chưa có một kết luận chính xác về vấn đề này [8], [16].

4.2.4. Đặc điểm tổn thương trên siêu âm ổ bụng

Theo các tác giả Phan Đình Tuấn Dũng [6] và Đặng Nguyên Khôi [25], siêu âm đơn thuần không thể khẳng định chẩn đoán, nhưng phát hiện các hình ảnh UTDD và biến chứng. Trong số 53 bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được tiến hành siêu âm (bảng 3.8), tỷ lệ phát hiện tổn thương dạ dày qua siêu âm là 47,2%, trong đó 8 trường hợp vừa dày thành dạ dày vừa có hạch mạc nối nhỏ chiếm 15,1%, những bệnh nhân này trên thăm khám có 17 trường hợp

sờ được khối u, 16 trường hợp có triệu chứng hẹp môn vị. Các tác giả khác cho tỷ lệ phát hiện bệnh lý UTDD qua siêu âm cao hơn như: Lê Mạnh Hà 73,5% [13], Nguyễn Văn Lượng 54,8% [31]. Một số tác giả cho kết quả trên hình ảnh tổn thương dạ dày qua siêu âm tương tự với chúng tôi như Hoàng Ngọc Phan [34], Vokurka J [134] ghi nhận tỷ lệ tương ứng là 33,4%, 42%. Cũng theo nghiên cứu của Phan Đình Tuấn Dũng [6], Đặng Nguyên Khôi [25] thì siêu âm có thể cho ta thấy các hình ảnh bệnh lý của UTDD như dày thành dạ dày, mất cấu trúc lớp, hạch ổ bụng, tổn thương gan-lách-tụy, dịch bàng...với tỷ lệ 80-90%. Ngoài ra nó chỉ giúp gợi ý chẩn đoán chứ không thể khẳng định chẩn đoán được.

4.2.5. Đặc điểm tổn thương dạ dày trên CT ổ bụng

Khả năng phát hiện tổn thương UTDD của CT-scan là 25/31 trường hợp (80,6%) và phát hiện hạch ổ bụng 8/31 trường hợp (25,8%), xâm lấn 6/31 trường hợp (19,4%) (bảng 3.9). Kết quả này tương đương với một số tác giả khác [21], [34], [105]. Còn nhiều ý kiến khác nhau về vai trò chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán và tiên lượng UTDD. Giới hạn chủ yếu của chụp cắt lớp vi tính là không thể chẩn đoán được UTDD giai đoạn sớm và không phát hiện được các nhân ung thư di căn dưới 5 mm ở gan và bề mặt phúc mạc. Khả năng phát hiện tổn thương của CT phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó yếu tố kích thước là quan trọng nhất, kích thước nhỏ hơn 5mm thì khả năng phát hiện hạch chỉ đạt 1,1%, khi kích thước >1cm thì khả năng phát hiện hạch là 72%. Độ nhạy của CT trong chẩn đoán di căn hạch của UTDD từ 25% - 80% và tỷ lệ chẩn đoán đúng là 45%. Khả năng phát hiện di căn gan của CT được nhiều tác giả đánh giá cao với độ nhạy từ 28,6 - 100%, trong khi đó khảo sát di căn phúc mạc của CT chỉ đạt 0-8%. Cũng như siêu âm bụng, chụp cắt lớp vi tính là phương tiện chẩn đoán hình ảnh cần thiết giúp lượng giá bệnh nhân trước mổ [34], [53].

4.2.6. Đặc điểm tổn thương trên nội soi dạ dày

Wolf, Shindler, Lange là những người tiên phong trong sử dụng đèn soi dạ dày nửa cứng nửa mềm từ 1932 đến 1958. Hirchowit sử dụng ống soi mềm hoàn toàn trong soi dạ dày và đã mở ra một phương pháp chẩn đoán mới trong ung thư dạ dày. Đây là phương pháp chẩn đoán chính xác nhất. Kết hợp với nội soi dạ dày khi có tổn thương là tiến hành sinh thiết. Độ chính xác của phương pháp này đạt từ 90-100% càng sinh thiết nhiều mảnh độ chính xác càng cao [3]

Hiện nay nội soi đường tiêu hóa trên và sinh thiết được sử dụng thường xuyên để chẩn đoán ban đầu và phân giai đoạn. Vai trò nội soi tiêu hóa trên và sinh thiết rất quan trọng giúp xác định rõ vị trí khối u dạ dày một cách chính xác cao hơn so với X-quang hay siêu âm, ngoài ra nội soi còn giúp xác định hình thái thương tổn qua hình ảnh được quan sát trực tiếp. Tại Nhật bản, nội soi dạ dày đã trở thành một xét nghiệm thường quy và đã nâng tỉ lệ chẩn đoán ung thư sớm lên 46,6% [16].

Hình ảnh đại thể của tổn thương dạ dày trước phẫu thuật được quan sát trực tiếp qua nội soi dạ dày. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.10 cho thấy 23 trường hợp thể loét xâm lấn chiếm 43,4%, thể loét là 34%, thể sùi là 11,3%, thể thâm nhiễm là 11,3%.

Nhiều nghiên cứu về ung thư dạ dày đã thực hiện ở nước ta, kết quả hình ảnh đại thể của tổn thương dạ dày vẫn có một số điểm khác nhau. Theo nghiên cứu của Trịnh Hồng Sơn [41] thể loét chiếm 80,2% các trường hợp, theo Bùi Văn Lạc [28] thể loét là 73,96%, thể sùi 21,88%, thể thâm nhiễm chiếm 4,16%. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các tác giả khác như Trần Văn Phoi với thể loét xâm lấn 51,9%, thể loét 34%, thể sùi 1,9%, thể thâm nhiễm 10,4% [36], còn Nguyễn Lam Hòa thì thể loét xâm lấn 43,1%, thể loét là 40,6%, thể sùi chiếm 12,2%, thể thâm nhiễm 4,1% [19]. Đa số các tác giả trong nước [3], [18], [28] đều cho thấy rằng thể loét chiếm cao

nhất và chiếm tỉ lệ >50% tất cả các thể đại thể trên nội soi các bệnh nhân ung thư dạ dày. Một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng đề cập đến sự liên quan như: Liu Y, Guildford thì riêng thể thâm nhiễm gặp 10% và tác giả nhận thấy có liên quan đến yếu tố gia đình [47], [133].

4.3. KẾT QUẢ GIẢI PHẪU BỆNH SAU PHẪU THUẬT

4.3.1. Đặc điểm vi thể của ung thư hang môn vị dạ dày

Nghiên cứu cho thấy trong đó ung thư biểu mô tuyến ống 85%, ung thư biểu mô tuyến nhẵn 7,5%, ung thư biểu mô tế bào dạng nhày 7,5% (bảng 3.19), không biệt hóa 9,5% (bảng 3.11). Phạm Minh Anh [2] nghiên cứu trên 81 bệnh nhân UTDD cho kết quả 66,7% loại tuyến ống, 12,4% loại tuyến nhẵn, 14,8% loại tuyến nhày và 4,9% loại không biệt hóa; theo Vũ Hải [15] nghiên cứu trên 333 trường hợp UTDD được phẫu thuật cắt bán phần xa dạ dày cho thấy loại tuyến ống chiếm 67%, loại tuyến nhẵn 12%, loại tuyến nhày 13% và loại không biệt hóa chiếm 5,4%. Các nghiên cứu cho thấy trong UTDD, chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến ống cũng như kết luận trong nghiên cứu của chúng tôi.

Ung thư biểu mô tuyến dạ dày được chia làm 3 mức độ biệt hóa dựa vào sự thành lập tuyến và sự bất thường về tế bào. Độ biệt hoá này được áp dụng cho ung thư biểu mô tuyến ống, ung thư biểu mô tuyến nhú, ung thư biểu mô tuyến nhày; còn ung thư biểu mô tuyến tế bào nhẵn về bản chất luôn luôn là biệt hóa kém. Nghiên cứu của Trịnh Hồng sơn [41] trên 306 bệnh nhân cho thấy loại biệt hóa cao chiếm 40,9%, loại biệt hóa vừa chiếm 26,8%, loại biệt hóa kém chiếm 19,1%; nghiên cứu khác cho kết quả loại biệt hóa cao thấp hơn như Trần Văn Phoi [36] nghiên cứu trên 86 bệnh nhân cho loại biệt hóa cao 11,6%, loại biệt hóa vừa 22,1%, loại biệt hóa kém 53,5%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.12) loại biệt hóa cao chiếm 24,5%, loại biệt hóa vừa chiếm 26,4%, loại biệt hóa kém chiếm 39,6%; ung thư biểu mô tuyến biệt hóa chiếm 90,5%. Sasako M [123] nghiên cứu trên 1034 bệnh nhân cho kết quả nhóm biệt hóa

chiếm 40,91%, nhóm không biệt hóa chiếm 58,80%, sự khác nhau về tỷ lệ các loại biệt hóa giữa hai nhóm nghiên cứu trên theo chúng tôi có thể do sự khác nhau về cỡ mẫu nghiên cứu.

Qua thống kê chúng tôi nhận thấy trong ung thư dạ dày thường gặp nhất là ung thư biểu mô tuyến, chiếm khoảng từ 75% - 100% [13], [51], sau đó là ung thư biểu mô không biệt hóa từ 10-16% [68].

4.3.2. Đối chiếu phù hợp giữa kết quả nội soi, nội soi sinh thiết và mô bệnh học sau phẫu thuật

Vai trò của nội soi ống mềm trong chẩn đoán bệnh lý dạ dày tá tràng là không thể phủ nhận được, đặc biệt là chẩn đoán UTDD. Tại Nhật Bản nội soi dạ dày đã trở thành một xét nghiệm thường quy và đã nâng cao tỷ lệ chẩn đoán sớm lên 62% [16].

- Đối chiếu kết quả chẩn đoán giữa nội soi với mô bệnh học sau mổ:

Từ kết quả bảng 3.13, chẩn đoán nội soi được chẩn đoán chính xác với tỷ lệ 77,4%. So sánh kết quả chẩn đoán đúng qua nội soi cho thấy tương đương với Đỗ Văn Tráng (75,9%) [52], cao hơn của Ngô Quang Dương (69,9%) [8], thấp hơn các nghiên cứu của Trần Văn Phoi (87,8%) [36], Bùi Văn Lạc (80,23%) [28]. Tuy nhiên còn 12 bệnh đều được kiểm tra lại bằng nội soi và kiểm định mô bệnh học sau mổ đều là UTDD.

- Đối chiếu kết quả chẩn đoán giữa nội soi sinh thiết với mô bệnh học sau mổ:

Chẩn đoán mô bệnh học qua sinh thiết nội soi là phương pháp có giá trị cao để chẩn đoán xác định UTDD. Tuy nhiên, nó phụ thuộc vào lấy bệnh phẩm đúng vào phần u hay không. Trong tổng số 36 trường hợp UTDD được làm sinh thiết so sánh mô bệnh học sau mổ (bảng 3.14) có 30/36 (83,3%) chẩn đoán đúng UTDD; 17,1% chẩn đoán sai, trong đó 6 bệnh nhân viêm dạ dày mãn tính. Kết quả này cao hơn Ngô Quang Dương (70,6%) [8], thấp hơn Mai Hồng Bằng (90,6%), Bùi Văn Lạc (92%) [28]. Theo Ngô Thị Quỳ nếu

nội soi dạ dày ống mềm có nhuộm màu Indigocamin thì tỷ lệ chẩn đoán đúng đạt 93,8%. Ngoài ra một số tác giả ngoài nước cho tỷ lệ tương đối cao chiếm 83,3% - 96,1% [93], [132]. Tỷ lệ chẩn đoán đúng còn phụ thuộc vào số lượng mảnh sinh thiết. Theo nghiên cứu của Ngô Quang Dương kết quả chẩn đoán đúng khi sinh thiết 3 mảnh, 4 mảnh, 5 mảnh lần lượt là 67,4%, 71,4% và 76,9% [8]. Theo Mai Hồng Bằng [4] thì vị trí số mảnh sinh thiết rất quan trọng. Tổng số sinh thiết 9 mảnh ở vùng rìa bờ tổn thương có tỷ lệ chẩn đoán đúng cao nhất (81,6%), vùng giữa tổn thương (45,4%), ngoài vùng tổn thương chỉ có 18,4%, chẩn đoán đúng UTDD có mức ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Do đó, qua nghiên cứu của nhiều tác giả chúng tôi cho rằng: Sinh thiết từ 3-5 mảnh là thích hợp và cần chú ý sinh thiết nhiều ở vùng rìa và bờ tổn thương sẽ có xác suất chẩn đoán ung thư cao hơn. Đối chiếu kết quả phẫu thuật và sinh thiết sau mổ với nội soi sinh thiết trước mổ của 53 bệnh nhân, kết quả cho thêm chẩn đoán đúng là 83,3%, chẩn đoán sai là 17,1%. Điều đó chứng tỏ chẩn đoán đúng khá cao nhưng cần xem lại chẩn đoán sai. Trong 17,6% bệnh nhân chẩn đoán sai do nhiều lý do hoặc bác sĩ nội soi đánh giá ổ loét lành tính nên sinh thiết ít mảnh bỏ sót ung thư. Ngoài ra, một số ít là ung thư sớm nội soi sinh thiết bỏ sót nhưng biến chứng chảy máu nặng phải phẫu thuật, sinh thiết sau mổ cho thấy UTDD. Cần lưu tâm đến một số bệnh nhân với các ổ loét điều trị nội khoa lâu liền sẹo hoặc không liền sẹo cần nội soi nhiều lần, theo dõi sát và sinh thiết nhiều mảnh mới hy vọng tránh được việc bỏ sót UTDD. Ngày nay nội soi sinh thiết là biện pháp hữu hiệu nhất để chẩn đoán UTDD sớm, đóng góp lớn trong việc làm tăng tỷ lệ sống 5 năm sau mổ.

4.3.3. Đặc điểm về xâm lấn của khối u

Độ xâm lấn khối u theo bề dày của thành dạ dày đóng vai trò rất lớn trong tiên lượng bệnh UTDD. Trong nghiên cứu này chúng tôi đánh giá mức độ xâm lấn dựa trên kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật. Nhìn chung UTDD trong nghiên cứu theo bảng 4.1 dưới đây, u xâm lấn chủ yếu được chẩn đoán và điều trị ở giai đoạn tiến triển T2 (24,5%), T3 (45,3%), T4 (30,2%).

Bảng 4.1. Đánh giá mức độ xâm lấn khối u qua các nghiên cứu

Xâm lấn u	Đỗ Trọng Quyết [38]	Vũ Hải [15]	Sackak I [121]	Nghiên cứu	Pourhoseingholi M.A [119]
T1	0	6,6%	7,5	-	3,2
T2	15,3%	13,3%	12,5	24,5	12,3
T3	39,0%	25,2%	62,5	45,3	45,9
T4	45,7%	34,9%	17,5	30,2	38,6

So với các tác giả trong và ngoài nước, xâm lấn của khối u giai đoạn T3-T4 nghiên cứu này là tương đương, bệnh nhân UTDD đến với chúng ta thường vào giai đoạn muộn.

4.3.4. Đặc điểm di căn hạch vùng

Cùng với đánh giá mức độ xâm lấn của khối u khi tình trạng di căn hạch bạch huyết là yếu tố xác định giai đoạn bệnh cũng như tiên lượng điều trị. Tùy theo vị trí tổn thương trên dạ dày mà đặc điểm di căn hạch cũng có sự khác nhau. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.15 ghi nhận: N1 (xâm lấn 1-2 hạch) chiếm 28,3%, N2 (xâm lấn 3-6 hạch) chiếm 13,2%; Hoàng Xuân Lập [29] nghiên cứu 35 bệnh nhân trong đó N1 chiếm 31,4%, N2 chiếm 54,3%; Đỗ Trọng Quyết [38], nghiên cứu trên 105 bệnh nhân cho kết quả di căn hạch chằng N1 chiếm 46,7%, N2 chiếm 28,6%. Như vậy, tỷ lệ di căn hạch vùng của chúng tôi khác với các nghiên cứu trong nước có thể do khác nhau về cỡ mẫu, đối tượng chọn bệnh và giai đoạn lâm sàng. Một số nghiên cứu ngoài nước cũng cho thấy tỷ lệ di căn hạch chiếm hơn 50%, Bruno Zinberstein [78] với N1: 31%, N2: 17%, N3: 8% , Jung J.J [100]: N1: 10%, N2: 50%, N3: 10%, Wang C.S [135] nghiên cứu trên 1322 bn cho kết quả N1: 30,94%, N2: 19,44%, N3:

11,72%. Kết quả tỷ lệ di căn hạch vùng của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu ngoài nước có thể do các nghiên cứu ngoài nước về tỷ lệ vết hạch D2 hoặc cao hơn, cỡ mẫu lớn hơn và chia giai đoạn chưa đồng nhất.

4.3.5. Đặc điểm giai đoạn lâm sàng theo UICC (2009)

Xếp giai đoạn trong UTDD thực chất là cách tổng hợp mức độ xâm lấn u, tình trạng di căn hạch cũng như di căn xa một cách có hệ thống.

Bảng 4.2. Giai đoạn ung thư dạ dày qua các nghiên cứu

Giai đoạn	Trịnh Hồng Sơn [41]	Phạm Duy Hiên [16]	<i>Nghiên cứu</i>	Pourhoseingholi M.A [119]	Sackak I [121]
I	4,57%	-	22,6%	8,6%	14,6%
II	9,48%	7,7%	45,2%	17,5%	19,8%
III	61,43%	26,3%	32,2%	32,9%	65,7
IV	24,52	65,9%	-	41%	-

Qua bảng 3.16 trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ theo giai đoạn UICC (2009): IB (22,6%), IIA (22,6%), IIB (22,6%) IIIA (5,7%), IIIB (18,9%), IIIC (7,6%). Như vậy tỷ lệ giai đoạn nghiên cứu của chúng tôi khác so với các kết quả trên có thể do cách phải chia giai đoạn và cỡ mẫu. Tuy nhiên hầu hết các nghiên cứu đều cho kết quả giai đoạn chủ yếu từ II-IV, điều này gây khó khăn cho phẫu thuật, ảnh hưởng tới kết quả tiên lượng sau phẫu thuật càng kém, thời gian sống sau điều trị càng giảm. Ở các nước phát triển thì tỷ lệ bệnh nhân được phát hiện sớm hơn nhiều, vì vậy có thể là lý do mà tỷ lệ sống sau mổ rất cao.

4.3.6. Một số đặc điểm liên quan đến giải phẫu bệnh

4.3.6.1. Liên quan giữa mức độ xâm lấn khối u và di căn hạch vùng

Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng di căn hạch, chúng tôi nhận thấy: Mức độ xâm lấn khối u vào thành dạ dày có mối liên quan tỷ lệ

thuận với tỷ lệ di căn hạch với $P < 0,05$. Tỷ lệ di căn hạch của tổn thương u T2, T3, T4 lần lượt là 7,7%; 54,2, %; 50% (theo bảng 3.17). Tác giả Bostanci E.B và cộng sự nghiên cứu trên 359 bệnh nhân UTDD báo cáo tỷ lệ di căn hạch của dạ dày so với mức độ xâm lấn: SM (submucose: dưới niêm mạc), PM (muscularis propria: xâm lấn lớp cơ), SS (subserosa: dưới thanh mạc), SE (serosa extended: ngoài thanh mạc) lần lượt là 7,0%, 11,0%, 80,0%, 2,0% [76].

Theo Lazăr D và cộng sự có sự khác nhau về tỷ lệ di căn hạch đối với tổn thương u ở niêm mạc và dưới niêm mạc ($2,0\% > < 25\%$), $p = 0,05$) [107]. Tỷ lệ di căn hạch tăng từ 1- 4,8% so với ung thư ở niêm mạc và từ 11%- 23,6% đối với ung thư dưới niêm mạc [34], [44], [83]. Nghiên cứu khác của Barr H và cộng sự [73] chỉ ra khối u xâm lấn chưa đến thanh mạc thì 18% di căn hạch, khối u vượt ra khỏi thanh mạc thì 80% di căn hạch, tác giả khẳng định sự xâm lấn u là ảnh hưởng đến tiên lượng, độ xâm lấn u càng lớn thì tiên lượng càng xấu hơn.

4.3.6.2. Liên quan giữa độ biệt hóa và vị trí tổn thương dạ dày

Kết quả bảng 3.18 cho thấy tổn thương tổn thương vùng hang môn vị trong đó vùng BCVN chiếm 45,3%, hang môn vị (33,9%) gặp tất cả các độ biệt hóa, sự liên quan giữa độ biệt hóa và vị trí tổn thương dạ dày không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$). Tuy nhiên, theo một số tác giả trong nước [18], [30] điều này có thể phù hợp với 2 lý do:

+ Về mô học các loại tế bào trên đến xuất phát từ tế bào nguồn ở vùng cổ tuyến và loại tế bào này có ở khắp các hố tuyến trong dạ dày nên các loại mô học của UTDD có thể phát sinh ở bất cứ vùng này trong dạ dày.

+ Các sách giáo khoa đều không đề cập đến mối liên hệ giữa vị trí giải phẫu và loại mô học, độ mô học của UTDD. Tác giả Anderrson chỉ ghi rằng phần lớn UTDD xuất phát từ tế bào tiết nhầy vùng hang môn vị và môn vị và nhất là BCN mà không nói rõ loại mô học nào.

Nghiên cứu về ung thư 1/3 dưới dạ dày chúng tôi đưa ra nhận xét: Nhóm không biệt hóa (biệt hóa kém và không biệt hóa) đều chiếm tỷ lệ cao ở vùng BCN (41,7%) thường gây ra “ung thư hóa” mà y văn thường nói đến. Đặc biệt độ mô học càng thấp thì độ ác tính càng cao, tiên lượng bệnh càng xấu. Nhóm không biệt hóa cũng chiếm tỷ lệ cao (61,1%) ở vị trí toàn bộ hang môn vị trong ung thư 1/3 dưới dạ dày; u có xu hướng xâm lấn toàn bộ hang môn vị gây hẹp môn vị.

4.3.6.3. Liên quan giữa độ biệt hóa và hình thái đại thể tổn thương

Liên quan giữa độ biệt hóa và hình thái đại thể khối u cho thấy trong nghiên cứu chúng tôi ở Bảng 3.19, loại ung thư biểu mô tuyến ống thường có tổn thương dạng loét xâm lấn chiếm tỷ lệ 37,7%. Còn loại kém biệt hóa thường có tổn thương dạng thâm nhiễm gập 57,7%. Theo Huỳnh Ngọc Linh [30] khi nghiên cứu trên 102 bệnh nhân cho thấy sự liên quan giữa loại mô bệnh học biệt hóa và hình thái tổn thương của đại thể ($p < 0,01$): loại carcinoma tuyến ống (loại biệt hóa cao và biệt hóa vừa) thường có tổn thương chồi sùi hoặc loét sùi. Một số tác giả khác như: Ming, Nakamura cũng cho nhận xét tương tự [13], [67].

4.4. ĐẶC ĐIỂM TRONG VÀ SAU PHẪU THUẬT

4.4.1. Các loại phẫu thuật được áp dụng

Ung thư dạ dày vùng hang môn vị là vị trí hay gặp nhất ở Việt Nam [1], [47], [51]. Do vậy vấn đề cắt dạ dày đến đâu là đảm bảo diện cắt an toàn luôn là câu hỏi với các phẫu thuật viên.

Cắt gần toàn bộ dạ dày triệt căn là phẫu thuật lấy đi 80-85% dạ dày, mạc nối lớn, nối nhỏ, phần đầu tá tràng và hệ thống hạch di căn, phẫu thuật được áp dụng chủ yếu cho khối u 1/3 dưới dạ dày (vùng hang môn vị). Tỷ lệ ung thư dạ dày 1/3 dưới đã giảm đi nhanh chóng trong những năm gần đây chiếm khoảng 35% các trường hợp ung thư biểu mô tuyến dạ dày [13]. Khối u này thường được chẩn đoán sớm hơn, có tiên lượng tốt hơn khoảng 85% bệnh

nhân có tổn thương có thể cắt được khi phẫu thuật. Tỷ lệ sống 5 năm sau mổ khoảng 19-21% sau cắt phương pháp triệt căn. Nói chung có một tỷ lệ tử vong và biến chứng phẫu thuật thấp nhất trong các kỹ thuật cắt dạ dày triệt căn. Tử vong phẫu thuật khoảng 2-5% theo các báo cáo những năm gần đây [78], [87], [112] sau cắt gần toàn bộ dạ dày, khuyến cáo cho rằng không nên nối dạ dày tá tràng kiểu Billroth I vì miệng nối dễ căng, có khi tái phát hạch vùng đầu tụy dễ gây tắc miệng nối [31], [78], [112].

Vấn đề thiếu máu vùng mồm cắt dạ dày trong những trường hợp cắt cao dưới tâm vị cũng được đặt ra, mặc dù rất hiếm gặp biến chứng ở miệng nối vì nguyên nhân này. Nên giữ lại 2 trong 3 động mạch nuôi dưỡng vùng này là động mạch tâm phình vị trước, động mạch phình vị sau và động mạch hoành dưới trái [13], [50].

Nói đến điều trị phẫu thuật đối với ung thư dạ dày là lại có sự bàn cãi rằng nên cắt đoạn từng phần hay cắt toàn bộ dạ dày, thậm chí là cắt toàn bộ dạ dày mở rộng. Trong nghiên cứu chúng tôi, phần lớn áp dụng cắt đoạn từng phần dạ dày.

Phẫu thuật cắt đoạn phần xa dạ dày được áp dụng cho những ung thư vùng hang môn vị khi chưa có những tổn thương xâm lấn lên cao của phần đứng dạ dày.

Trong sự lựa chọn loại hình phương pháp mổ với ung thư 1/3 dưới dạ dày, phần lớn các phẫu thuật viên hay áp dụng kỹ thuật cắt đoạn bán phần dưới dạ dày ở các mức độ cao, thấp khác nhau (3/4; 4/5, dưới tâm vị). Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.21) cho thấy toàn bộ 53 bệnh nhân được cắt đoạn phần xa dạ dày vét hạch D2, trong đó cắt 3/4 là 81,1%; cắt 4/5 là 18,9%, không có trường hợp nào cắt toàn bộ dạ dày. Trong hai mức cắt này cũng có tỷ lệ khác nhau nhưng được nhiều phẫu thuật viên áp dụng.

Nói chung khi cắt càng cao thì càng khó khăn hơn nhưng tính triệt để về mặt ung thư học cao hơn [29], về kỹ thuật tiến hành không thể không khác

gì so với kỹ thuật kinh điển: khi mổ chúng tôi tiến hành lấy bỏ toàn bộ mạc nối lớn, mạc nối nhỏ, lấy bỏ toàn bộ hệ thống bạch huyết cạnh dạ dày dọc theo bờ cong nhỏ, bờ cong lớn, bờ trên và dưới môn vị, thắt động mạch cao sát gốc của nó đối với các động mạch môn vị, vành vị để lấy bỏ những hạch bạch huyết dọc theo các động mạch này, cắt đoạn dạ dày có thể là 3/4 hoặc 4/5 tùy theo vị trí tổn thương.

Kết quả ở bảng 3.20 các phương thức phẫu thuật được áp dụng cho thấy tỷ lệ mổ mở và mổ nội soi là 90,6% và 9,4%. Với tỷ lệ mổ nội soi ít hơn gần mười lần so với mổ mở. Trong khoảng 2 thập kỷ trở lại đây, sự phát triển không ngừng của kỹ thuật mổ nội soi để phẫu thuật cho các bệnh nhân bị ung thư dạ dày với số lượng ngày càng nhiều và những ưu điểm không thể phủ nhận của phương thức phẫu thuật này. Ở Việt Nam, đến năm 2004 phẫu thuật nội soi mới được áp dụng để điều trị cho những bệnh nhân bị UTDD. Tuy nhiên, cũng đang có nhiều ý kiến còn quan ngại rằng, loại hình phẫu thuật này chưa đáp ứng được các yêu cầu cơ bản của một phẫu thuật ung thư đặc biệt là khả năng nạo vét hạch rộng rãi và cắt bỏ khối u nguyên vẹn. Bên cạnh đó, thời gian mổ bằng nội soi thường kéo dài hơn so với mổ mở; và đòi hỏi phải có những thiết bị chuyên dụng; người phẫu thuật viên phải có nhiều kinh nghiệm mổ nội soi mới có thể thực hiện tốt phương thức phẫu thuật này [52]. Tại bệnh viện Trung ương Huế phẫu thuật cắt dạ dày nội soi điều trị UTDD được triển khai từ những năm 2008 cho đến nay ngày càng ứng dụng rộng rãi và thường qui.

4.4.2. Đặc điểm nạo vét hạch trong mổ

Hạch bạch huyết được chứng minh là con đường di căn chính của UTDD, có hay không có di căn hạch bạch huyết là một yếu tố quan trọng để tiên lượng bệnh và ảnh hưởng rõ rệt đến thời gian sống sau mổ [13], [109]. Moynihan (1908) đã nói: “Phẫu thuật điều trị ung thư không phải là phẫu thuật cơ quan, mà là phẫu thuật hệ bạch huyết” [125]. UTDD 1/3 dưới (vị trí hay gặp nhất ở Việt

Nam), theo các nghiên cứu của của Hoàng Mạnh An (2007) [1], Vũ Hải (2009) [15] cho thấy di căn hạch trong ung thư dạ dày 1/3 dưới chiếm tỷ lệ là 44,2%; 69,2%. Trong 53 bệnh nhân UTDD 1/3 dưới được phẫu thuật cắt đoạn dạ dày, chúng tôi đều vét hạch triệt căn D2.

Kết quả thu được bảng 3.22 cho thấy trong 53 bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật vét hạch, tổng số hạch nạo vét: 440 hạch, trung bình mỗi bệnh nhân nạo vét 1-2 hạch ở mỗi nhóm hạch, tổng số hạch dương tính: 259 hạch, chiếm tỷ lệ 58,8%. Các nhóm hạch 3, 4, 5, 6 chiếm tỷ lệ dương tính cao > 80%. Các nhóm hạch 1, 7, 8, 9 có tỷ lệ dương tính thấp hơn lần tương ứng là 16,9%; 47,4%; 26,3%; 20,7%. Lượng hạch vét được trung bình trên một bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 8,30 hạch, kết quả này thấp hơn nhiều so với các tác giả khác (bảng 4.3). Điều này có thể giải thích là các tác giả khác nghiên cứu ung thư dạ dày ở nhiều vị trí khối u dạ dày và vét hạch trên các mức D1, D2, D3 và hạch vét đầy đủ từ nhóm 1 đến nhóm 16.

Bảng 4.3. Số lượng hạch vét được trung bình trong phẫu thuật UTDD qua các nghiên cứu.

Tác giả	Lê Mạnh Hà [13]	Hồ Chí Thanh [47]	Sakcak [123]	Nghiên cứu
Số lượng hạch vét được trung bình / 1 bệnh nhân	15,0	23,6	23,5	8,3

Trong nghiên cứu hạn chế này chúng tôi xác định hạch trong quá trình nạo vét hạch tùy thuộc vào vị trí khối u và các chặng theo phân loại của Hiệp hội UTDD Nhật Bản [23], [102] có hạch to bất thường nghi ngờ ung thư hoặc theo kinh nghiệm phẫu thuật viên xác định đó là hạch ung thư.

Do kết quả sinh thiết tức thì chưa được làm đầy đủ nên trong mô chưa thu được kết quả đối chiếu tỷ lệ và nhóm hạch di căn từ đó nhóm phẫu thuật

viên quyết định vét hạch D2 mở rộng hay không?. Tuy nhiên theo kết luận Lê Mạnh Hà [13] cho dù mở rộng phạm vi vét hạch D2 thì thời gian sống thêm, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau phẫu thuật vẫn không tăng thêm ở mức ý nghĩa thống kê.

Shidamas cho rằng di căn hạch là yếu tố tiên lượng quan trọng trong UTDD và liên quan với thời gian sống thêm, tác giả thấy rằng ngay cả trong UTDD giai đoạn sớm nếu có ít nhất 3 hạch di căn có thể tiên đoán về tiên lượng dè dặt khi có xâm lấn dưới niêm mạc [107].

Các nước Nhật Bản và phương Tây cũng cho thấy nạo vét hạch mở rộng chỉ kéo dài thời gian sống sau mổ ở giai đoạn II và III, còn ở giai đoạn sớm khi di căn hạch chỉ giới hạn xung quanh dạ dày thì nạo vét hạch mở rộng không có ý nghĩa, còn ở giai đoạn muộn khi ung thư đã xâm lấn tổ chức xung quanh thì nạo vét hạch mở rộng lại không đủ ngăn chặn sự lan tràn của ung thư vì ngoài di căn theo đường bạch huyết, UTDD còn di căn theo các đường khác như: đường máu, lan tràn trong khoang phúc mạc [27], [121].

Lợi ích của việc nạo vét hạch rộng rãi đối với việc kéo dài thời gian sống thêm của bệnh nhân UTDD đã được các tác giả Nhật Bản khẳng định từ hơn 2 thập kỷ nay [107]. Tỷ lệ sống 5 năm sau phẫu thuật vét hạch D2 (50%) cao hơn đáng kể so với nạo vét hạch D1 (30%) [121]. Maruyama K [111] phân tích trên 2729 trường hợp vét hạch rộng rãi, đưa ra tỷ lệ sống 5 năm cho từng nhóm hạch: Nhóm 8 (21,6%); nhóm 9 (22,1%); nhóm 10 (15,9%); nhóm 10 (15,9%); nhóm 11 (7%), nhóm 12 (12,4%), nhóm 13 (12,4%), nhóm 14 (3,6%), nhóm 16 (2,4%). Ở trong nước, nghiên cứu của Trịnh Hồng Sơn [41] các nhóm hạch thường bị di căn bao gồm nhóm 3, 4, 6 thuộc chặng 1 và nhóm 7, 8, 9 thuộc chặng 2 và trong tổng số 306 trường hợp được nghiên cứu thì tỷ lệ di căn hạch chiếm 80,7%.

Theo Nguyễn Xuân Kiên [27] mô tả kết quả khi phân tích 4692 hạch vét của 198 bệnh được phẫu thuật UTDD, số lượng hạch nạo vét được và số

lượng hạch dương tính tăng lên cùng với phạm vi mở rộng phẫu thuật nạo vét hạch. Số lượng hạch vét trung bình của phẫu thuật là $23,69 \pm 11,35$ (dao động: 5,00 - 59,00), số hạch di căn trung bình $5,26 \pm 5,62$ (dao động: 0-29). Tác giả kết luận rằng nạo vét hạch mở rộng làm tăng thời gian sống thêm nhưng chỉ ở giai đoạn T2 và T3. Tuy nhiên việc nạo vét hạch là một thi khó khăn và tốn nhiều công sức nhất của phẫu thuật cắt dạ dày do ung thư. Vì ngoài các hạch ở cận dạ dày thì dễ lấy còn các hạch ở xa như sau tụy, rốn lách hoặc gần các mạch máu lớn như động mạch thân tạng, động mạch lách, động mạch chủ thì sẽ khó khăn khi lấy bỏ. Vì khó khăn, vì sợ các tai biến và vì trước mắt không lấy được hạch cũng không gây nguy hiểm gì cho người bệnh nên phẫu thuật viên thiếu cố gắng, đây chính là một trong những lý do làm cho kết quả lâu dài của phẫu thuật điều trị UTDD không tốt [9].

Chính vì vậy mà vấn đề vét hạch rộng rãi đã là mục tiêu của nhiều nghiên cứu trong thời gian qua mà tiêu chí cốt yếu là thời gian sống sau mổ.

Về nạo vét hạch trong UTDD có nhiều quan điểm. Một số tác giả Nhật Bản, Hàn Quốc hoặc châu Á đề cao việc nạo vét hạch D2, cho rằng sẽ lấy được các tổn thương, các hạch xâm nhiễm của các tế bào ung thư giúp cho tiên lượng xa tốt hơn [9], [14], [68]. Các tác giả Âu-Mỹ có quan điểm ngược lại, cắt dạ dày và vét hạch D2 làm tăng tỷ lệ biến chứng, tử vong trong và sau mổ, trong khi kết quả vét hạch D2 cũng không cao hơn nạo vét hạch D1 [13], [65], [107]. Lý do chủ yếu khiến các tác giả Âu, Mỹ không chấp nhận mở rộng phạm vi vét hạch tới mức D2, D3 là vì phẫu thuật làm tăng tỷ lệ biến chứng và tử vong phẫu thuật liên quan đến cắt lách, tụy. Theo họ vấn đề là phải lấy đủ số hạch để phân loại giải phẫu bệnh, từ đó kết hợp điều trị với hóa chất hoặc xạ trị tùy theo giai đoạn [13], [65], [107]. Ngược lại, các tác giả Nhật Bản lại coi đây là một thành công quan trọng trong những thập kỷ qua. Trên thực tế, một điều không phủ định Nhật Bản là một Quốc gia giàu có và gần như chiến lược tầm soát UTDD được phổ cập toàn

dân. Trong vòng 6 tháng hoặc 1 năm toàn dân Nhật Bản được nội soi dạ dày hết nên đây là yếu tố quan trọng để khi tiến hành phẫu thuật hoặc các điều trị hỗ trợ khác làm cho thời gian sống thêm cao hơn [9], [15], [16], [25], [68].

4.4.3. Các phương pháp tái lập lưu thông tiêu hóa sau phẫu thuật

Kết quả bảng 3.23 cho thấy tỉ lệ phương pháp tái lập lưu thông tiêu hóa kiểu Polya/Kiểu Roux-en-Y = 2,8 lần. Tùy thuộc ưu điểm của từng phương pháp mà phẫu thuật viên có thể lựa chọn để tái lập lưu thông tiêu hóa cho bệnh nhân góp phần làm hạn chế những ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau này. Trong luận án Tiến sĩ của Nguyễn Văn Lượng [31] việc tái lập lưu thông tiêu hóa kiểu Roux-en-Y đã cho thấy kết quả tốt hơn so với tái lập theo Polya, nó làm giảm được các biến chứng và hiện tượng trào ngược tá tràng - dạ dày - thực quản là nguyên nhân gây viêm thực quản nặng, viêm loét dạ dày. Còn lại, thậm chí ngay cả ung thư, chính những điều này sẽ góp phần làm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của Đặng Vĩnh Dũng [7] khi so sánh đặc điểm của 2 phương pháp Roux - en - Y và Billroth II (Polya, Finsterer) tác giả đã nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về chất lượng cuộc sống về mặt tiêu hóa nhưng tác giả khẳng định kỹ thuật Roux-en-Y là kỹ thuật được lựa chọn để tái lập lưu thông tiêu hóa nếu so với Billroth I, Billroth II. Vì vậy, cần chú ý đến phương pháp tái lập lưu thông tiêu hóa và so sánh giữa các phương pháp đồng thời lựa chọn kiểu miệng nối nhằm đem lại chất lượng tốt nhất cho bệnh nhân sau cắt phần xa dạ dày.

Theo kết quả của chúng tôi nhận thấy sau khi sử dụng 2 kiểu miệng nối trên thì trong vòng khoảng 12 tháng khi vào thăm khám có 2 trường hợp gặp hiện tượng viêm dạ dày trào ngược mà bệnh nhân đã được phẫu thuật tái lập lưu thông tiêu hóa theo kiểu Polya, điều này chưa nói lên được giữa 2 phương pháp, phương pháp nào có ưu điểm hơn nên cần có một nghiên cứu sâu rộng hơn về vấn đề này.

4.4.4. Vị trí tổn thương dạ dày trong phẫu thuật

Ung thư dạ dày 1/3 dưới, vị trí hay gặp nhất ở nước ta [1], theo các tác giả nước ngoài: Costanzo F.D ở Italya là 43.4% [84], tại Đài Loan theo Wang C.S là 54,8% [135]. Trong ung thư dạ dày 1/3 dưới thì vị trí hay gặp nhất là phần ngang bờ cong nhỏ (Bảng 3.24), chúng tôi gặp 45,3%; u chiếm toàn bộ hang môn vị 33,9%; 3,8% bờ cong vị lớn; 11,3 % mặt trước và 5,7% mặt sau. Theo Đỗ Trọng Quyết nghiên cứu về ung thư dạ dày 1/3 dưới thì vị trí bờ cong vị nhỏ là 35,2%; Đỗ Đức Vân 28%, Nguyễn Xuân Kiên 75% [26], [38], [59]. Tuy nhiên, các tác giả này đều nghiên cứu trên toàn bộ dạ dày, nếu chỉ so sánh riêng 1/3 dưới thì vị trí bờ cong vị nhỏ vẫn chiếm tỉ lệ cao nhất.

4.4.5. Kích thước tổn thương dạ dày trong phẫu thuật

Kết quả từ bảng 3.25 trong nghiên cứu của chúng tôi về kích thước u dạ dày trong phẫu thuật cho thấy kích thước <5cm chiếm 22,6%, kích thước $u \geq 5$ cm là 77,4%, kích thước trung bình $5,38 \pm 1,88$; không có u nào được 1cm. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Vũ Hải [15] khối u <5cm chiếm tỉ lệ 23,6%, khối u ≥ 5 cm là 76,6%, điều đó cho thấy phần lớn bệnh nhân được phẫu thuật đều ở giai đoạn muộn. Kích thước khối u là 1 yếu tố quan trọng để tiên lượng. Theo Wang H.M [136] tỉ lệ sống 5 năm sau mổ của nhóm u trên 4,8cm là 32,9% thấp hơn nhóm kích thước u dưới 4,8cm là 63,7%. Theo Lu J nghiên cứu về kích thước khối u, xem như là một thông số để tiên lượng và thời gian sống thêm, liên quan đến độ xâm lấn u, di căn hạch. Tác giả đề nghị cần bổ sung thông số kích thước khối u vào giai đoạn TNM của UICC phiên bản 7th nhằm tăng độ tiên đoán chính xác giai đoạn TNM lên 2-3% [108]. Takeno A cho biết nguy cơ tái phát sau phẫu thuật 2,75 lần đối với u có kích thước ≥ 5 cm so với u < 5 cm [130].

4.4.6. Tổn thương đại thể dạ dày trong phẫu thuật

Phân loại hình ảnh đại thể ung thư dạ dày theo Borrmann gồm 4 thể: thể sùi, thể loét không xâm lấn, thể loét xâm lấn và thể thâm nhiễm. Nghiên

cứ của Bùi Văn Lạc cho kết quả 73,96% thể loét, 21,88% thể sùi, 4,16% thể thâm nhiễm [28]; theo Đỗ Trọng Quyết [38] thể sùi 30,5%, thể loét 48,6%, thể loét xâm lấn 10,5%, thể thâm nhiễm chiếm 2,9%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở (Bảng 3.26) thể sùi chiếm 18,9%, thể loét 30,2%, thể loét xâm lấn 37,7%, thể thâm nhiễm 13,2%. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nhiều nghiên cứu trong nước với thể sùi và loét chiếm đa số, thực tế cho thấy các tổn thương sùi, loét, thâm nhiễm thường xen kẽ ở các mức độ khác nhau do đó cần căn cứ vào tổn thương nào là chủ yếu để xếp loại, chính vì vậy mà kết quả nghiên cứu của các tác giả khác nhau.

Theo một số tác giả ngoài nước như: Lazăr D và cộng sự gặp thể sùi 8,9%, loét 35,7%, loét xâm lấn 39,3%, thể thâm nhiễm chiếm 16,1%, tác giả cho rằng thể sùi chỉ gặp nam, độ tuổi trung niên và lớn tuổi, còn phụ nữ thường gặp ở thể loét và loét sùi, tất cả bệnh nhân trẻ gặp ở thể loét xâm lấn và thâm nhiễm [107]. Theo Arak A nghiên cứu trên 406 bệnh nhân ung thư dạ dày phẫu thuật triệt căn tại bệnh viện ung thư Tartu (Estonia) cho nhận xét: thể sùi chiếm 4,2%, thể loét chiếm 43,3%, thể loét xâm lấn chiếm 25,9%, thể thâm nhiễm chiếm 26,6% có thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm lần lượt :76,5%, 57,4%, 38,1%, 30,6% [69], còn Emir S và cộng sự chứng minh thể loét cho đời sống kéo dài hơn [90] .

4.4.7. Tình trạng tổn thương dạ dày trong phẫu thuật

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.27), có 16 trường hợp chiếm 30,2% tổn thương dạ dày đã xâm lấn ra khỏi thanh mạc (tương đương theo T: T4a, T4b). Trong đó, tổn thương dạ dày xâm lấn ra khỏi lớp thanh mạc nhưng chưa xâm lấn cơ quan lân cận có 2 trường hợp chiếm 3,8%, dính vào cơ quan lân cận có 14 trường hợp chiếm 26,4%. Theo Đỗ Trọng Quyết [39] tổn thương dạ dày đã xâm lấn ra khỏi thanh mạc chiếm 45,7%; Theo Nguyễn Lam Hòa [19] thì tỷ lệ này là 50%. Hầu hết các nghiên cứu trong nước đều cho kết quả tổn thương xâm lấn ra khỏi thanh mạc chiếm khoảng

một nửa số bệnh nhân, kết quả này góp phần phản ánh thực trạng UTDD đến bệnh viện đa số ở giai đoạn muộn.

Một số nghiên cứu nước ngoài như Pourhoseingho M.A [119] cho tỉ lệ T1: 3,2%, T2: 12,3%, T3: 45,9%, T4: 38,6%. Bajetta E [72] nghiên cứu trên 274 bệnh nhân cùng cho tỉ lệ: T1: 22,3%, T2: 11,3%, T3 53,8%, T4 12,6%; Tác giả Jung J.J [100] cho tỉ lệ: T1: 10%, T2 38%, T3 50% T4: 3%. Bruno Zilberstein [78] nghiên cứu trên 108 bệnh nhân cũng cho các kết quả: T1: 29%, T2: 17%, T3: 48%, T4:6%. Các nghiên cứu của Maruyama K, Mocan L [112], [113] đều cho kết quả T3-T4 với các tỉ lệ 71%, 49%. Như vậy đa số các nghiên cứu ngoài nước cũng cho thấy tỉ lệ theo mức độ xâm lấn với tổn thương dạ dày T3 và T4 cũng cao hơn T1 và T2. Theo Shiraishi N cho rằng xâm lấn vượt thanh mạc có liên quan đến tái phát sớm và thời gian sống thêm ngắn [126], còn Barr H và cộng sự nhận thấy sự xâm lấn đến thành dạ dày ảnh hưởng lớn đến tiên lượng. Xâm lấn thanh mạc và vượt ra ngoài thanh mạc xem như tiên lượng xấu. Trong đó 18% di căn hạch khi ung thư chưa lan đến thanh mạc, còn nếu vượt thanh mạc thì có 80% di căn hạch sẽ tiên lượng xấu hơn [73].

4.4.8. Các tai biến, biến chứng trong và sau phẫu thuật

Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi không có các tai biến xảy ra trong mổ.

Đối với biến chứng sau phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn được nói tới trong y văn với các biến chứng thường gặp là nhiễm trùng vết mổ, chảy máu miệng nối, chảy máu trong ổ bụng, xì dò miệng nối, bục mồm tá tràng, bục miệng nối gây viêm phúc mạc, áp xe dưới cơ hoành v.v...

Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo bảng kết quả 3.28, có 1 trường hợp nhiễm trùng vết mổ, 3 trường hợp chảy máu vết mổ. Đối với trường hợp nhiễm trùng vết mổ chúng tôi tiến hành điều trị nội khoa với việc sử dụng 2 loại kháng

sinh gồm nhóm Cephalosporine thế hệ III + Metronidazone tuyến tĩnh mạch, bệnh nhân ổn định sau 28 ngày. Nghiên cứu bệnh án có thời gian nằm viện 28 ngày, chúng tôi thấy nguyên nhân nhiễm trùng vết mổ làm chậm liền vết thương trên cơ địa suy dưỡng, chính biến chứng này đã nâng tỷ lệ biến chứng lên 7,5 %. Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào do bục miệng nổi, dò mỏm tá tràng, không có áp xe dưới cơ hoành, 3 trường hợp chảy máu vết mổ điều trị bằng khâu lại vết mổ cầm máu.

Tác giả Nguyễn Cường thịnh [50] thì phẫu thuật điều trị triệt căn trong ung thư dạ dày là một phẫu thuật lớn tỷ lệ biến chứng khoảng 3,99%. Dò miệng nổi, viêm tụy cấp sau phẫu thuật là những biến chứng gặp nhiều nhất và là những biến chứng gây tử vong cho bệnh nhân. Nghiên cứu của Nguyễn Anh Tuấn, Hoàng Công Đắc [57] cho tỷ lệ xảy ra biến chứng là 22,6% (chủ yếu là nhiễm trùng vết mổ, rò miệng nổi, áp xe tồn dư và suy kiệt. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Đỗ Trọng Quyết và Trịnh Hồng Sơn cho tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật là 5,7% và 8,6% và không có tử vong sau phẫu thuật [38], [41].

Một số tác giả ngoài nước cho tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật cao hơn theo bảng 4.4 dưới đây:

Bảng 4.4. Tỷ lệ biến chứng chung phẫu thuật

Tác giả	Tỷ lệ biến chứng chung
Hartgink et al. (2004) [66]	43%
Bruno Zinberstein (2004) [78]	27,6%
Cataci M et al. (2010) [79]	25,9%
Kitano et al. (1993) [90]	14,3%
Cuschieri et al. (1999) [106]	46%

Các tác giả trong và ngoài nước đều cho rằng dù phẫu thuật cắt đoạn dạ dày và vét hạch D2 cũng không làm tăng biến chứng sau mổ và tỷ lệ tử vong hậu phẫu [16], [27], [39], [78].

Như vậy, phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn do ung thư thực sự không phải là một phẫu thuật đáng sợ đối với các phẫu thuật viên. Các biến chứng và tử vong do phẫu thuật hoàn toàn có thể được hạn chế bằng việc hoàn thiện kỹ thuật mổ.

Chúng tôi không có trường hợp nào tử vong trong mổ và sau mổ. Tại Bệnh viện Việt Đức giai đoạn 1970 - 1972, theo Đỗ Đức Vân tỷ lệ tử vong sau mổ UTDD là 4,14% [59], Khác hẳn với giai đoạn 1959-1968 theo Nguyễn Văn Vân [60] tỷ lệ tử vong sau mổ UTDD là 12,97%. Theo Dikken J.L [89] tỷ lệ tử vong 100% từ những trường hợp ban đầu trong lịch sử phẫu thuật UTDD của thế kỷ 19 cho đến nay đã giảm xuống dưới 1%, do phẫu thuật viên ngày nay đã thành thạo và dụng cụ phương tiện phẫu thuật đạt mức tiên tiến. Theo nghiên cứu của Degiuli M [87] thì tỷ lệ tử vong 5,26% năm 1994, giảm xuống còn 1,7% năm 1996. Theo nghiên cứu của Catarci M [79] thì biến chứng chung sau mổ cắt dạ dày triệt căn do ung thư là 25,9%, tử vong sau mổ là 5,1% và giảm dần xuống dưới 1% ở các nước Phương Đông ; còn theo Mabula Joseb [109] tỷ lệ tử vong ở các nước Phương Tây theo chiều hướng giảm dần trong 10 năm trở lại đây từ 16% xuống còn 1,7%. Ngày nay nhờ sự tiến bộ vượt bậc của Y học, khoa học kỹ thuật, ngành gây mê hồi sức, điều kiện kinh tế - xã hội ngày càng phát triển, đã giúp cho thể trạng bệnh nhân lúc nhập viện còn khá tốt, không thiếu máu, không suy mòn và trình độ phẫu thuật viên tiêu hóa được nâng cao và đào tạo một cách cơ bản [78] Vì vậy đã góp phần làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong sau mổ UTDD. Nhận xét này của chúng tôi cũng phù hợp với hầu hết các tác giả trong và ngoài nước.

4.4.9. Thời gian phẫu thuật và thời gian hậu phẫu

Thời gian phẫu thuật được tính từ lúc rạch da đến lúc khâu xong vết mổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thời gian phẫu thuật theo bảng 4.5 dưới đây:

Bảng 4.5. Thời gian phẫu thuật cắt bán phần xa dạ dày

Loại phẫu thuật	Số lượng (n=53)	Dài nhất (phút)	Ngắn nhất (phút)	Trung bình (phút)
Mở mở	48	210	260	232,08 ± 14,61
Mở nội soi	5	230	310	252 ± 33,17

Qua bảng 4.5 thời gian trung bình mổ nội soi có vết hạch dài hơn trong mổ cắt dạ dày kèm vết hạch truyền thống. Trong số 5 trường hợp phẫu thuật nội soi chỉ có 1 bệnh nhân chúng tôi thực hiện phẫu tích các tổ chức mạc nối, cắt cầm máu các máu chính của dạ dày bằng dao siêu âm, đồng thời chỉ có bệnh nhân này mới có khả năng mua GIA để thực hiện miệng nối tiêu hóa, còn lại các trường hợp các miệng nối tiêu hóa đều thực hiện bằng tay...chính những điều này đã làm kéo dài thời gian phẫu thuật thêm. Đối với 48 trường hợp phẫu thuật mở có thời gian ngắn nhất: 210 phút, thời gian dài nhất: 260 phút, thời gian phẫu thuật trung bình: 232,08 ± 14,61 phút Nghiên cứu của Nguyễn Anh Tuấn, Hoàng Công Đắc [56] có thời gian phẫu thuật trung bình ngắn hơn là 135,8 ± 19,1 phút; nghiên cứu của Lê Mạnh Hà [13], thời gian trung bình của nhóm vết hạch D2 là 215 ± 47,4 phút, đối với nhóm vết hạch D3 là 245 ± 44,5 phút, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nhưng thời gian điều trị trung bình sau phẫu thuật giữa 2 nhóm không khác biệt có ý nghĩa ($p > 0,05$). Theo kết quả nghiên cứu Trịnh Hồng Sơn [41] thì thời gian phẫu thuật trung bình của phẫu thuật D1 là 193,5 ± 54,3 phút, phẫu thuật D2 là 228,3 ± 56,1 phút và phẫu thuật D3 là 237 ± 5,13 phút, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P = 0.0002$ giữa D1 và D2, D3, nhưng không có sự khác biệt giữa thời gian phẫu thuật D2 và D3.

Nói chung phẫu thuật triệt căn trong ung thư dạ dày là 1 phẫu thuật lớn, kèm theo nạo vét hạch vùng sạch đòi hỏi phải có một thời gian nhất định.

Thời gian nằm viện ngắn nhất 4 ngày, lâu nhất là 28 ngày, thời gian nằm viện trung bình trong nghiên cứu là: 11,17 ± 4,25 ngày. Như vậy, thời

gian nằm viện trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với đa số các tác giả khác là thời gian nằm viện trung bình sau phẫu thuật cắt dạ dày của bệnh nhân trung bình từ 10-14 ngày [109], [113].

Qua các nghiên cứu của các tác giả trong nước và ngoài nước cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thời gian hậu phẫu giữa vét hạch D1, D2, D3. Điều này có ý nghĩa trên lâm sàng bởi đối với những bệnh nhân có đủ điều kiện, chỉ định phẫu thuật triệt căn ung thư dạ dày kèm vét hạch D1, D2, thậm chí D3 không còn là một trở ngại đối với phẫu thuật viên được đào tạo chuyên ngành, có kinh nghiệm, vét hạch càng rộng rãi, càng tỉ mỉ thì càng tốt bởi đến thời điểm này, phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chủ yếu cho ung thư dạ dày [72], [109], [135].

4.5. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BỔ TRỢ SAU PHẪU THUẬT

4.5.1. Tác dụng phụ hóa trị toàn thân phác đồ ECX trên lâm sàng

Các triệu chứng trên lâm sàng: chán ăn, buồn nôn, nôn, rụng tóc, hội chứng bàn tay, bàn chân thường gặp khi điều trị hóa chất ECX.

Tác dụng phụ phác đồ hóa trị toàn thân ECX trong nghiên cứu chúng tôi (bảng 3.29) cho kết quả 100% bệnh nhân có rụng tóc, rụng tóc hoàn toàn chiếm 79,2%, nôn-buồn nôn gặp chủ yếu gặp độ 2: 77,4%; tiêu chảy chỉ gặp ở độ 1: 1,9%. chán ăn gặp độ 1: 13,2%, độ 2: 1,9%. Hội chứng bàn tay-chân gặp độ 1, 2, 3 nhưng chiếm tỷ lệ thấp.

Nguyễn Thị Minh Phương [35] nghiên cứu trên 35 bệnh nhân ung thư dạ dày sau phẫu thuật vét hạch D2 với phác đồ ECX cho kết quả: chán ăn: 100%, buồn nôn-nôn gặp mức độ trung bình và nặng 5%. Rụng tóc độ 1: 34,5% và 2: 65,7%; hội chứng bàn tay-chân độ 1: 71,4%, độ 2-3: 5,8%.

Nguyễn Tuyết Mai [32] nghiên cứu trên 106 bệnh nhân từ giai đoạn II-IV, trên phác đồ ECX cho kết quả: chán ăn độ 1: 46,8%, độ 2: 23,2%; nôn-buồn nôn độ 1-2: 34,4%, độ 3-4: 11,2%; tiêu chảy độ 1: 5,8%, độ II: 4,7%; hội

chứng bàn tay-chân độ 1: 40,2%, độ 2: 2,1 %, độ 3-4: 1,5%; rụng tóc xảy ra 94,3% tổng số bệnh nhân. Nghiên cứu REAL-2 [85] có tỷ lệ tiêu chảy ở 41,9%, có 5,1% độ 3-4; tỷ lệ viêm miệng 39,7% bệnh nhân, độ 3-4: 1,7%; tỷ lệ nôn-buồn nôn 82,1% bệnh nhân, độ 3-4 chiếm 7,7%; rụng tóc có 82,5%, độ 2: 47,4%; tỷ lệ hội chứng bàn tay-bàn chân 45,9% bệnh nhân, độ 3-4: 10,3%. Ovirk J và cộng sự nghiên cứu Phác đồ ECX cho kết quả độc tính ngoài cơ quan tạo huyết như sau: hầu hết độc tính đều ở độ 1-2; độ 3-4 gặp ở chán ăn: 21%; buồn nôn: 3%, nôn : 8% [115]; Cho E.K [81] nghiên cứu điều trị hóa chất theo phác đồ ECX trên 54 bệnh nhân cho kết quả ở độ 3-4: buồn nôn (8%), nôn (9%); hội chứng bàn tay - bàn chân độ 3: 4%. Kết quả nghiên cứu của Gómez-Martine [93] cũng thống kê độc tính điều trị hóa chất toàn thân phác đồ ECX gặp độ 3-4 với tỷ lệ không cao; tiêu chảy: 11,42%; hội chứng bàn tay bàn chân độ 3: 6,3%. Chúng tôi nhận thấy rằng rụng tóc xảy ra hầu hết bệnh nhân hóa trị toàn thân theo phác đồ ECX, tuy vậy cũng không đáng ngại vì tóc mọc trở lại sau kết thúc hóa trị 6 tháng. Phần lớn các tác giả trên thế giới và trong nước đều có nhận định phác đồ hóa chất toàn thân theo phác đồ ECX trên lâm sàng có thể được xem là đáng tin cậy, có tính kháng u cao trên bệnh nhân UTDD tiến triển và di căn xa, bên cạnh đó phác đồ ECX có độc tính thấp, dung nạp cao và lợi thế là thuốc uống Capecitabine đơn giản hơn là chuyền 5FU, thuốc có thể thay thế cho những phác đồ truyền thống trước đây.

4.5.2. Tác dụng phụ hóa trị toàn thân phác đồ ECX trên chức năng gan thận

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.29) cho thấy hóa chất sử dụng trong nghiên cứu rất ít ảnh hưởng lên chức năng gan. Tăng men gan chỉ xảy ra độ 1- 2 với tỷ lệ thấp, chúng tôi không gặp độ 3- 4. Tất cả các trường hợp này đều được điều trị bằng thuốc bảo vệ tế bào gan (hạ men gan), bệnh nhân đáp ứng tốt, không có trường hợp nào suy gan nặng phải ngừng điều trị.

Mặc dù phác đồ ECX có Cisplatin hóa chất rất độc cho thận, nhưng kết quả của chúng tôi cho thấy tăng Creatinin chỉ gặp độ 1: 11,3%; độ 2: 1,9%, không có độ 3,4, không ảnh hưởng đến biện pháp điều trị. Tỷ lệ biểu hiện độc tính trên thận ít như vậy là vì chúng tôi tuân thủ tiến trình điều trị và bù nước điện giải cho bệnh nhân. Trong nghiên cứu của REAL-2 tăng Creatinin gặp 16,5% trường hợp được sử dụng phác đồ ECX (gồm độ 1-2) [85].

4.5.3. Tác dụng phụ hóa trị toàn thân phác đồ ECX trên cơ quan tạo huyết

Đặc tính của hóa chất điều trị ung thư là tiêu diệt các tế bào ung thư, nhưng đồng thời bản thân nó cũng gây độc với các tế bào lành của cơ thể, đặc biệt là hệ tạo huyết, thiếu máu ngoài nguyên nhân do ức chế tủy xương bởi hóa chất còn do nôn, ăn uống kém, mệt mỏi dẫn đến giảm cung cấp các nguyên liệu tạo máu. Bên cạnh đó bệnh nhân UTDD đã phẫu thuật cắt gân toàn bộ hoặc toàn bộ dạ dày sẽ đưa đến thiếu máu do yếu tố nội sinh. Bệnh nhân có thể thiếu máu trước khi điều trị hóa chất do mất máu vì xuất huyết tiêu hóa khi khởi phát bệnh hoặc mất máu trong quá trình điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi điều trị hóa chất theo phác đồ ECX (bảng 3.30) cho kết quả giảm Hemoglobin gặp ở cả 4 độ, chủ yếu độ 1 và 2: 41,5% và 39,6%; giảm bạch cầu chủ yếu độ 1, 2, 3 chiếm 86,8%, độ 4 chiếm 3,8%; giảm bạch cầu hạt gặp độ 1: 17%, độ 2: 17%, độ 3: 37,7%, độ 4: 17%; giảm tiểu cầu gặp nhiều nhất ở độ 0: 71,7%, sau đó là độ 1: 26,4%.

Nguyễn Tuyết Mai [32] nghiên cứu 106 bệnh nhân ở giai đoạn II-IV với phác đồ ECX cho kết quả độc tính giảm bạch cầu độ 1-2: 29,9%, độ 3-4: 2,3%; giảm bạch cầu hạt độ 1-2: 39,4%, độ 3-4: 14,3%; giảm tiểu cầu độ 1-2: 5,8%, độ 3-4: 0%. Theo Nguyễn Thị Minh Phương [35] nghiên cứu trên 35 bệnh nhân UTDD sau phẫu thuật vét hạch D2 bằng phác đồ ECX, toàn bộ bệnh nhân trên có giảm Hemoglobin, trong đó đa số đều là độ 1 chiếm 40%, độ 2: 62,9%,

bệnh nhân giảm bạch cầu trong đó hầu hết là độ 1 và 2, chỉ 29% là giảm độ 3; bạch cầu hạt giảm nặng hơn với 88,6%, trong đó giảm độ 4 là 8,6%.

Nghiên cứu REAL-2 tỷ lệ giảm Hemoglobin ở 79,5 % bệnh nhân nhưng có tới 10,5 % giảm Hemoglobin ở độ 3,4 [85]; tỷ lệ giảm bạch cầu là 85,6% trong đó độ 3,4 là 51,1%; tỷ lệ giảm tiểu cầu là 17%, trong đó độ 3-4: 4,8%. Gómez – Martin C [93] nghiên cứu điều trị hóa chất theo phác đồ ECX cho 108 bệnh nhân UTDD kết quả giảm bạch cầu hạt 15,2%, độ 3,4(18%). Cho E.K [81] nghiên cứu hóa chất điều trị theo phác đồ ECX trên 54 bệnh nhân UTDD cho kết quả giảm bạch cầu hạt độ 3,4: 31%. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác là chấp nhận được với tỷ lệ thấp của các tác dụng phụ trên cơ quan tạo huyết.

4.5.4. Tình trạng thể lực của bệnh nhân dựa vào chỉ số Karnofsky trước mỗi đợt điều trị hóa chất

Bệnh nhân UTDD khi vào viện đều có biểu hiện đau thượng vị, ăn uống kém, khó tiêu, gầy sút, buồn nôn, nôn mửa. Và mục đích điều trị UTDD nhằm khôi phục lại khả năng ăn uống và cải thiện tình trạng thể lực. Do đó đánh giá tình trạng thể lực của bệnh nhân trước mỗi đợt điều trị hóa chất có giá trị nhất định. Trong đó một vài yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng thể lực như: biết chẩn đoán ác tính, tuổi cao, điều trị hỗ trợ, biến chứng phẫu thuật (dò, hẹp miệng nói...) và yếu tố quan trọng nhất là tái phát khối u. Những rối loạn sau phẫu thuật như: chậm làm rỗng dạ dày, hội chứng dumping, trào ngược tá tràng - dạ dày - thực quản cũng ảnh hưởng đến tình trạng thể lực của người bệnh [31].

Có nhiều thang điểm để đánh giá tình trạng thể lực sau phẫu thuật, tuy nhiên trong giới hạn nghiên cứu, chúng tôi vận dụng thang điểm Karnofsky để đánh giá hoạt động bệnh nhân theo bảng phân độ của WHO [22] và hướng dẫn NCCN [65].

Karnofsky không phải là một chỉ tiêu đánh giá một biểu hiện cụ thể nhưng thông qua chỉ số này có thể đánh giá tình trạng sức khỏe bệnh nhân có thay đổi hay không sau mỗi đợt điều trị hóa chất và chuẩn bị thể lực đáp ứng cho đợt tiếp theo hay không. Có thể coi đó là kết quả tổng thể của biến đổi triệu chứng bệnh. Ở bảng 2.31, Theo thang điểm Karnofski đánh giá thể lực trước khi điều trị hóa chất. Chúng tôi ghi nhận tất cả 53 bệnh nhân đều ở mức 80-100%, là mức thể lực tốt cho người bệnh trước mỗi đợt điều trị hóa chất. Mặc dù vậy, bệnh nhân phải chịu thử thách do quá trình phẫu thuật và điều trị hóa chất, các tác dụng phụ đã ảnh hưởng đến sức khỏe của người bệnh, chúng tôi đã theo sát tình trạng nhân, dùng các thuốc hỗ trợ, nâng cao sức khỏe, cũng như bù dịch đậm đầy đủ.

Cùng với theo dõi về tình trạng thể lực, vấn đề chăm sóc và hỗ trợ tinh thần cho bệnh nhân ung thư có vai trò hết sức quan trọng trong thời gian điều trị. Theo các tác giả Phan Đỗ Quyên [40], Phạm Nguyên Tường, tìm hiểu và đánh giá nhu cầu, thực trạng tinh thần, tâm lý của bệnh nhân ung thư điều trị tại Trung Tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung ương Huế, hầu hết bệnh nhân đều có nhu cầu được biết chính xác thông tin bệnh tật của bản thân. Qua tiếp xúc, thăm khám lâm sàng trong cả quá trình điều trị, có rất nhiều vấn đề cần đề cập, chúng tôi đã giải thích đầy đủ tình trạng bệnh, quy trình điều trị cho cả bệnh nhân và người nhà, cũng như theo dõi, khám lâm sàng định kỳ đầy đủ, tạo cho người bệnh cảm giác yên tâm, chấp nhận thực trạng bệnh tật, cố gắng duy trì liệu pháp điều trị đầy đủ [58].

4.5.5. Đánh giá thay đổi chất chỉ điểm khối u

Ngưỡng bệnh lý của CEA và CA19.9 đa số các tác giả thống nhất hàm lượng CEA là > 5 ng/ml, CA19.9 > 37 U/ml [110], [132], [135]. Để chẩn đoán ung thư thông thường phải xét nghiệm từ 2 chỉ tố (Tumor marker) trở lên để tăng cường độ nhạy. Trong các ung thư đường tiêu hóa các chất chỉ điểm này tăng cao, mỗi loại thường đặc trưng cho những vùng ung thư khác nhau. CEA trong ung thư đại tràng, vú, phổi, tụy, dạ dày; CA19.9 trong ung thư đường tiêu hóa: tụy, mật, dạ dày, đại tràng [16], [21]

Chất chỉ điểm khối u được sử dụng để chẩn đoán sớm ung thư, quyết định giai đoạn bệnh lâm sàng, đánh giá hiệu quả quá trình điều trị sàng lọc phát hiện ung thư tái phát sau khi đã điều trị thành công. Các công trình nghiên cứu cho thấy tỷ lệ chất chỉ điểm khối u dương tính trong bệnh UTDD không cao, nhưng khi đã cao thì nó là một yếu tố tiên lượng có giá trị [46], [75]. Chất chỉ điểm khối u cũng được xem như yếu tố thăm dò có ý nghĩa trong phát hiện sớm ung thư tái phát sau phẫu thuật cắt dạ dày [110]. Sự kết hợp cùng lúc CEA, CA19.9 làm tăng khả năng phát hiện sớm tái phát sau mổ cắt dạ dày do ung thư. Đã có nhiều thông báo về ý nghĩa của sự kết hợp này, nhưng vẫn còn nhiều tranh cãi [75].

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.32), xét nghiệm chỉ số CEA có trung vị trước điều trị 3,54 ng/ml, giá trị nhỏ nhất 0,2 ng/ml, giá trị lớn nhất: 731,1 U/ml. Có 32/53(60,38%) trường hợp chỉ số CEA \leq 5 ng/ml và 36,92 % trường hợp $>$ 5 ng/ml. Sau 6 đợt điều trị số bệnh nhân CEA $>$ 5 ng/ml có giảm nhưng hiệu số giá trị trung vị tăng lên so với trước: [10,7 - 3,54 = 7,16].

Chúng tôi thấy sau 6 đợt điều trị hóa chất có 37/53 (69,81%) trường hợp CEA \leq 5 ng/ml so với trước điều trị, tuy nhiên có 2 trường hợp sau điều trị có giảm nhẹ nhưng sau đó lại tăng cao hơn, những trường hợp này bệnh tiến triển sau 6 đợt điều trị, chập cắt lớp vi tính xuất hiện hạch ổ bụng, ung thư xâm lấn miệng nói; một trường hợp cao bất thường (731,1 ng/ml) trước điều trị đã giảm nhưng vẫn còn ở mức cao. Ucar E và cộng sự nghiên cứu trên 95 bệnh nhân phẫu thuật cắt dạ dày thông báo chỉ số CEA tăng 15,9% vẫn có ý nghĩa thống kê trong yếu tố tiên lượng bệnh nhân UTDD, CEA dương tính trong nghiên cứu của chính tác giả chỉ liên quan đến ung thư gan mà không liên quan đến tít mô bệnh học và giai đoạn khối u [132]. Tại bệnh viện K , Lê Thị Khánh Tâm, Nguyễn Văn Hiếu [46] nghiên cứu nồng độ CEA trên 2 nhóm bệnh, nhóm 1 gồm 51 bệnh nhân xác định có tái phát/di căn;

nhóm 2 gồm 51 bệnh nhân khẳng định là không có tái phát/di căn, khi nồng độ CEA >5 ng/ml thì nguy cơ tái phát di căn ở nhóm 1 gấp 1,4 lần ở nhóm 2 (OR=1,4).

Trung vị của CA19.9 trước điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi là 10,87 U/ml; giá trị nhỏ nhất 0,6 U/ml, giá trị lớn nhất: 996,2 U/ml. Chỉ số CA19.9 sau điều trị số bệnh nhân CA19.9 >37 U/ml có xu hướng giảm, tuy nhiên hiệu số giá trị trung vị có tăng lên nhưng không đáng kể: [10,87- 10,7 = 0,17]. Nghiên cứu của Marrelli D [110] với chỉ số CA19.9 dương tính (>37ng/ml) là 37% trường hợp trước phẫu thuật và 35% trường hợp (\leq 37 U/ml) sau phẫu thuật UTDD tác giả nhận xét CA19.9 có độ nhạy cao cả trước mổ và ngay sau khi có dấu hiệu tái phát UTDD . Theo Bonfer J.M.G trong UTDD thì các xét nghiệm CEA và CA19.9 được đề nghị trong việc tiên lượng và theo dõi sau phẫu thuật, tác giả còn xếp cả CEA và CA19.9 vào bảng chứng y học loại III và IV [75].

4.6. KẾT QUẢ XA

4.6.1. Tái phát

Ung thư dạ dày tái phát sau phẫu thuật là nguyên nhân thất bại chủ yếu sau điều trị phẫu thuật triệt căn UTDD, phần lớn tỉ lệ tái phát và tử vong xảy ra trong 2 năm đầu rất cao. Nhiều thử nghiệm lâm sàng ở Nhật Bản công bố tái phát gặp ở phẫu thuật đơn thuần có tỷ lệ gấp đôi nhóm phẫu thuật có hóa chất hỗ trợ (13,8% so với 7,1%). Nakagawa M nghiên cứu trên 577 bệnh nhân UTDD sau phẫu thuật triệt căn cho thấy tái phát trước 12 tháng và 24 tháng là 46,4%, 75%, trong đó tái phát miệng nổi 7,1%. Các tác giả Cunningham D [85], Jackson C [96], cho biết bệnh nhân UTDD sau phẫu thuật triệt căn có thời gian tái phát từ 3-6,5 tháng được xem như sự trở lại UTDD và đây là thách thức cho bệnh nhân sau phẫu thuật cắt dạ dày có điều trị hỗ trợ hóa chất. Qua theo dõi 53 bệnh nhân chúng tôi nhận thấy tái phát tại chỗ (miệng nổi) 4 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 7,5%. Xuất hiện tái phát sau: 7,07; 13,14; 17,26

và 26,4 tháng. Tái phát trước 2 năm chiếm 75% (3/4). Thời gian tái phát trung bình: $16,11 \pm 8,06$ tháng.). So sánh các nghiên cứu trên, kết quả nghiên cứu chúng tôi thì tỷ lệ tái phát thấp hơn và thời gian trung bình xuất hiện tái phát dài hơn.

4.6.2. Di căn

Costazo F.D [84] nghiên cứu Phase III trên 128 bệnh nhân UTDD với hóa chất phác đồ PELF (Cisplatin, Epirubicin, Leucovirin, 5FU) phát hiện di căn gan 21%, di căn phúc mạc 31%, di căn hạch 17%. Theo Wang Y và cộng sự [138] nghiên cứu pha II trên 48 bệnh nhân UTDD sau phẫu thuật triệt căn, điều trị bổ trợ phác đồ XELOX, tỷ lệ di căn gan 14,3%, di căn phổi 14,3%, di căn xương 28,6%, di căn hạch thượng đòn 42,81%. Nhiều nghiên cứu cho thấy di căn phúc mạc và di căn xa nổi trội với các tỷ lệ (40-72% và 14,3-49%) [105], [116], [123].

Trong nước, nghiên cứu gần đây của Lê Thị Khánh Tâm (2012) [46] tại bệnh viện K- Hà Nội nghiên cứu trên 51 bệnh nhân nhóm tái phát di căn sau thời gian theo dõi tối thiểu 6 tháng cho biết tỷ lệ di căn hạch ổ bụng là 68,6%. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thanh Ái (2014) [3] tại bệnh viện Trung ương Huế trên 35 bệnh nhân UTDD được điều trị bổ trợ xạ-hóa đồng thời sau phẫu thuật cắt dạ dày do ung thư theo phác đồ ECX cho thấy tỷ lệ di căn chủ yếu trước 24 tháng chiếm 90%; trong đó di căn phúc mạc thường gặp nhất chiếm 30%, di căn gan, buồng trứng, phổi đều chiếm tỷ lệ 20%. Tỷ lệ di căn chung là 28,57%.

Từ bảng 3.33, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian di căn trung bình $15,96 \pm 8,4$ tháng (dao động: 4,78 – 31,89 tháng). Di căn chủ yếu trước 24 tháng chiếm tỷ lệ 81,82%. Sau 24 tháng chiếm tỷ lệ 18,8%. Di căn phúc mạc thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 36,6% , di căn gan chiếm 18,18%, di căn hạch thượng đòn chiếm 36,36%, di căn buồng trứng 9,1%. Tỷ lệ di căn chung là 20,8%.

Như vậy tình trạng di căn của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu khác của các tác giả trong và ngoài nước và đều ghi nhận sau phẫu thuật cắt dạ dày được điều trị hóa chất bổ trợ theo các phác đồ sử dụng trên lâm sàng, ngược lại có tỷ lệ di căn thấp hơn so với các nghiên cứu trên bệnh nhân không kết hợp hóa chất sau phẫu thuật [16], [32], [117], [120],

4.6.3. Thời gian sống thêm

4.6.3.1. Thời gian sống thêm không bệnh

Thời gian sống thêm không bệnh trung bình trong nghiên cứu chúng tôi là $42,43 \pm 3,61$ tháng, chỉ ít hơn 3 - 4 tháng so với thời gian sống thêm toàn bộ ($46,02 \pm 3,18$ tháng). Ước tính thời gian sống thêm không bệnh sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm theo sự kiện Kaplan- Meier trong toàn bộ nhóm nghiên cứu tương ứng là: 92,4%; 60,4%; 49,1%; 43,9; 40%.

Theo nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên CLASSIC [65] trên 1035 bệnh nhân UTDD được phẫu thuật triệt căn, vét hạch mức D2, chia 2 nhóm: nhóm có hóa chất bổ trợ và không bổ trợ sau mổ theo phác đồ XELOX cho thấy rằng thời gian sống thêm không bệnh (DFS: Disease-free survival) 3 năm chiếm tỷ lệ 74% so với 59% ($p < 0,001$). Nghiên cứu thử nghiệm ARTIS (Hàn Quốc) [80] trên 228 bệnh nhân UTDD sau phẫu thuật cắt dạ dày vét hạch D2 có tỉ lệ thời gian sống thêm không bệnh sau 3 năm là 74,2%. Nghiên cứu của Sakuramoto trên 1059 bệnh nhân, UTDD giai đoạn II-III sau phẫu thuật triệt căn vét hạch D2. Nghiên cứu chia 2 nhóm có bổ trợ S-1 và không bổ trợ S-1, DFS nhóm S-1: 70%, nhóm phẫu thuật đơn thuần là 60%. Một nghiên cứu khác của Costanzo F.D [84] trên 130 bệnh nhân UTDD sau phẫu thuật có sử dụng hóa chất PELF, và 128 bệnh nhân phẫu thuật đơn thuần cho kết quả: DFS sau 5 năm giữa nhóm có điều trị hóa chất và không điều trị hóa chất là 42,3%, 41,6. Tuy nhiên tác giả nhận thấy hóa chất không làm tăng DFS so với phẫu thuật đơn thuần ($HR = 0,92$; 95% (CI=

0,66 - 1,27). Nghiên cứu của Bajetta E [72] trên 274 bệnh nhân từ (1992-1997) cũng phân tích so sánh DFS 5 năm theo phác đồ EAP cho tỉ lệ 49% ở nhóm có điều trị hóa chất và 44% nhóm chứng, thời gian theo dõi là 66 tháng (dao động 2- 83 tháng). Sasako M [124] phân tích DFS sau 5 năm theo UICC phiên bản lần thứ 6 cho kết quả nghiên cứu cụ thể ở nhóm S1 sau phẫu thuật và nhóm phẫu thuật đơn thuần cho các tỉ lệ so sánh 2 nhóm là: giai đoạn II (77,9% và 65,4 %), giai đoạn IIIA (68,9% và 56,2%); giai đoạn IIIb (35,9% và 28,9%); giai đoạn IV (26,8 % và 25,0%). Ở thử nghiệm ACTS- GC tại Nhật Bản lựa chọn phác đồ S-1 nghiên cứu trên 1059 bệnh nhân DFS 5 năm ở nhóm có hóa chất hỗ trợ là 65,4%, nhóm không dùng hóa chất là 53,1%. (HR: 0,653; 95% CI (0,537 - 0,74%) [117].

Số bệnh nhân tái phát/di căn tích lũy ở bảng 4.6 trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận sau 1,2,3,4,5 năm của thời gian sống thêm không bệnh cho thấy số bệnh nhân tái phát di căn tích lũy có xu thế chững lại sau năm thứ 3.

Bảng 4.6. Số bệnh nhân tái phát, di căn tích lũy theo thời gian sống không bệnh

Thời gian sống thêm không bệnh	Số bệnh nhân tái phát, di căn tích lũy
Sau 1 năm	5
Sau 2 năm	13
Sau 3 năm	15
Sau 4 năm	15
Sau 5 năm	15

Khuynh hướng này khiến cho chúng tôi hy vọng điều trị hóa chất làm cho tỷ lệ sống thêm không bệnh được cải thiện tốt hơn trong những năm sau này. 15 bệnh nhân tái phát, di căn bao gồm: 4 bệnh nhân tái phát tại chỗ (miệng nối), 1 bệnh nhân di căn buồng trứng, 4 bệnh nhân di căn phúc mạc, 2 bệnh nhân di căn gan, 4 bệnh nhân di căn hạch thượng đòn. Tất cả các bệnh

nhân đều mong muốn tiếp tục điều trị nhưng trong số 15 bệnh nhân có 5 bệnh nhân được điều trị phẫu thuật lần 2 do 4 bệnh nhân tái phát miệng nối, 1 bệnh nhân di căn buồng trứng; 3 bệnh nhân được điều trị hóa chất triệu chứng. Điều đó cho thấy những bệnh nhân tái phát, di căn chưa được quan tâm đúng mức, cho dù việc này còn phụ thuộc không ít vào điều kiện kinh tế và sức khỏe bệnh nhân.

Theo Nguyễn Hàm Hội thời gian sống thêm trung bình sau mổ lại do UTDD tái phát là 9,3 tháng [21], tỷ lệ mổ lại do UTDD tái phát có 60,8% chỉ trong vòng 6 tháng đầu tiên. Điều này nói lên tái phát/di căn và phẫu thuật triệt căn là vấn đề lớn, việc điều trị hóa chất sau mổ là hết sức cần thiết để giảm nguy cơ tái phát/di căn nhằm cải thiện triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

4.6.3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ được xem là một trong các tiêu chí quan trọng nhất để đánh giá kết quả của phẫu thuật ung thư. Tất cả các phương pháp điều trị kết hợp xạ trị, hóa chất, miễn dịch, điều trị đích... cũng không nằm ngoài mục đích này. Nghiên cứu 53 bệnh nhân ung thư hang môn vị dạ dày được phẫu thuật cắt phần xa dạ dày kèm vét hạch D2. Với kết quả ở bảng 3.36, trong nghiên cứu của chúng tôi có 28 trường hợp tử vong chiếm 52,8%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $46,02 \pm 3,18$ tháng. Trên biểu đồ 3.12 thì dự báo khả năng sống thêm theo phương pháp ước lượng thời gian theo Kaplan-Meier trong toàn bộ 53 bệnh nhân tham gia nghiên cứu sau 1 năm là 98,1%, sau 2 năm là 72,8 %, sau 3 năm là 59,4%, sau 4 năm là 43,4%, sau 5 năm là 40,5%; tỷ lệ tử vong chủ yếu xảy ra sau 3 năm đầu tiên sau phẫu thuật do tái phát tại chỗ và di căn do ung thư điều này cũng phù hợp với nhận xét của Đỗ Trọng Quyết [38], Vũ Hải [15].

Một Phân tích - tổng hợp từ 17 thử nghiệm khác nhau ở Hàn Quốc và Nhật Bản trên 3838 bệnh nhân cho thấy nhóm được phẫu thuật cắt dạ dày có

điều trị bổ trợ 5-FU thì nguy cơ tử vong giảm 18%. Hơn nữa, thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm tăng thêm 6% so với nhóm phẫu thuật đơn thuần [120].

Ở Nhật Bản trong thử nghiệm ACTS GC nghiên cứu về hiệu quả thuốc mới S-1 (tegafur, gimeracil và oteracil) bằng đường uống được thực hiện trên 1059 bệnh nhân sau phẫu thuật UTDD giai đoạn II-III có vét hạch D2 cho kết quả thuyết phục và lợi ích sống thêm sau 3 năm là 70-80%, với tác dụng phụ tỉ lệ thấp, độ an toàn cao, thuốc được ứng dụng trên các quốc gia khác đang còn tiến hành thử nghiệm [64].

Kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước và tỷ lệ sống thêm 5 năm theo phác đồ ELF như Vũ Hải 21,8%, [15], Nguyễn Lam Hòa 57,7% [19].

Như vậy, kết quả sống thêm toàn bộ 5 năm qua các nghiên cứu là khác nhau và khác với kết quả của chúng tôi có thể không đồng nhất và tỷ lệ các giai đoạn lâm sàng.

4.6.3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi bệnh nhân

Nhiều nghiên cứu cho biết tuổi là yếu tố tiên lượng, nếu tuổi càng trẻ tiên lượng càng xấu. Có nhiều giả thuyết cho rằng khối u ở người trẻ đặc tính sinh học mạnh mẽ hơn, gần giống với tỳp lan tỏa Lauren. Tuy nhiên, người tuổi cao có tiên lượng xấu hơn vì sự nạo vét hạch có giới hạn và sự dung nạp hóa trị liệu kém hơn [38], [67]. Kết quả nghiên cứu trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 3 bệnh nhân (5,7%) dưới 40 tuổi. Vì thế chúng tôi phân tích nhóm dưới và trên 60 tuổi. Phân tích tuổi liên quan tới thời gian sống thêm cho kết quả:

- Nhóm tuổi dưới 60 tuổi có thời gian sống thêm trung bình là $47,05 \pm 3,87$ tháng.

- Nhóm tuổi trên 60 tuổi có thời gian sống thêm trung bình là $43,88 \pm 4,89$ tháng

Test log-rank, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,448$ ($p > 0,05$), kết quả được trình bày ở bảng 3.37.

4.6.3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ xâm lấn khối u (T)

Maruyama K [111] đánh giá thời gian sống thêm 5 năm tại các trung tâm ung thư Nhật Bản qua các giai đoạn; (1963-1966), (1969-1973), (1971-1985) trên 25000 bệnh nhân UTDD ở giai đoạn tiến triển được phẫu thuật cho kết quả là xâm nhập đến lớp cơ với tỷ lệ 49,8-64,5%, khi xâm lấn đến thanh mạc dạ dày chỉ 22,1- 34,1%, xâm lấn đến cơ quan lân cận 7,3-15,7%.

Hayes và cộng sự nghiên cứu ở Hồng Kông [68], cho rằng đối với bệnh nhân UTDD có sự liên quan chặt chẽ và thời gian sống thêm có hay không có khối u xâm nhập dưới và ngoài thanh mạc, kết quả nghiên cứu của tác giả cho thấy thời gian sống thêm 5 năm sau phẫu thuật UTDD đối với khối u nằm dưới thanh mạc và ngoài thanh mạc tương ứng là 64%, 10%. Tác giả khẳng định tầm quan trọng độ xâm lấn khối u đối với tiên lượng bệnh.

Phân tích đơn biến 53 bệnh nhân về thời gian sống thêm liên quan với độ xâm lấn khối u cho kết quả bảng 3.38:

- Khối u xâm lấn đến lớp cơ (T2): thời gian sống thêm trung bình là: $59,77 \pm 5,41$ tháng.

- Khối u xâm lấn đến T3: thời gian sống thêm trung bình là: $42,42 \pm 3,98$ tháng.

- Khối u xâm lấn đến thanh mạc và tổ chức xung quanh (T4) là: $35,33 \pm 4,97$ tháng.

Test log-rank, $p = 0,011$ ($p < 0,05$).

Kết quả của nghiên cứu cũng phù hợp với nhiều báo cáo của các tác giả trong và ngoài nước [39], [67], [68], [107].

4.6.3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch vùng (N)

Ước tính tỉ lệ thời gian sống thêm sau mổ với mức độ di căn hạch vùng theo Kaplan-Meier cho kết quả như sau:

- Dự báo tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm theo mức độ di căn hạch vùng N0, N1, N2, là 52,2%, 25%, và 21,4%. Test log-rank, $p = 0,035$ ($P < 0,05$).

Kết quả cho thấy thời gian sống thêm sau mổ liên quan đến các mức di căn hạch vùng (N) (bảng 3.39).

- Nghiên cứu của Sasako M và cộng sự công bố thời gian sống thêm 5 năm phụ thuộc về mức độ di căn là: N0 (63% - 92%), N1(60% - 90%), N2 (35% - 86%) [124]. Theo số liệu của Shiraishi N [126] theo dõi trên 95 bệnh nhân UTDD được phẫu thuật cho kết quả thời gian sống thêm sau 5 năm nhóm không di căn hạch là 51,75%, nhóm di căn hạch là 6,1%.

Di căn hạch là một yếu tố tiên lượng quan trọng của UTDD theo như kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả [15], [27], [38], [128].

Như vậy, mức độ di căn hạch ảnh hưởng rất lớn đến thời gian sống sau mổ của bệnh nhân, di căn hạch vùng càng lớn thì thời gian sống sau mổ càng rút ngắn.

4.6.3.6. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn lâm sàng

Giai đoạn ung thư là một trong những yếu tố tiên lượng cho thời gian sống thêm của UTDD, ở giai đoạn càng cao thì thời gian sống thêm sau mổ càng ngắn. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.40) cho thấy ước tính thời gian sống thêm toàn bộ sau 5 năm theo Kaplan - Meier ở giai đoạn I đạt 75%, giai đoạn II đạt 34%, giai đoạn III đạt 22,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,012$ ($p < 0,05$). Theo kết quả nghiên cứu của Lê Minh Sơn [44] theo dõi trên 110 bệnh nhân UTDD được chẩn đoán ở giai đoạn sớm cho kết quả rất khả quan: thời gian sống sau 5 năm là 91% .

Kết quả nghiên cứu của Vũ Hải (2009) [15] cho thấy sống thêm giảm dần theo từng giai đoạn, bệnh nhân thuộc giai đoạn III và IV sẽ chết trong thời gian ngắn hơn so với giai đoạn I và II. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước, cho khẳng định: giai đoạn UTDD là một yếu tố tiên lượng bệnh, khi bệnh nhân vào viện giai đoạn càng muộn thì thời gian sống thêm sau phẫu thuật càng ngắn so với ở giai đoạn sớm hơn [67], [107], [122].

4.6.3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ biệt hóa tế bào

Kết quả của chúng tôi tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo phương pháp Kaplan Meier (bảng 3.41) cho kết quả ở nhóm biệt hóa cao là 65,9%, biệt hóa vừa 44,2%, biệt hóa kém 29%, không biệt hóa là 0%. Test log-rank cho biết sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,049$ ($p < 0,05$).

Maruyama K nhận thấy rằng loại biệt hóa cao có tiên lượng tốt hơn loại kém biệt hóa [111]. Theo Vũ Hải, khả năng sống 5 năm loại có độ biệt hóa cao tốt hơn loại biệt hóa vừa hoặc kém biệt hóa [15], tỷ lệ sống 5 năm tương ứng 57%, 38% và 0%.

Kết quả ở trên của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả [38], [68], [128].

4.6.3.8. Đánh giá chất lượng cuộc sống theo thang điểm Spitzer

Qua 3 lần kiểm tra tại các thời điểm 6 tháng sau mổ (lần 1), 9-12 tháng sau mổ (lần 2) và lần 3 sau mổ 18-24 tháng. Kết quả tái khám lần 1 cho thấy:

Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân theo thang điểm Spitzer trong tái khám lần 1 (bảng 3.42) có 62,2% số bệnh nhân có điểm nằm trong giới hạn từ 7-8 điểm, 32,1% đạt 9-10 điểm, trong đó có 3(5,7%) trường hợp có số điểm từ 5-6 điểm. Không có bệnh nhân nào có tổng điểm dưới 5 điểm. Đa số bệnh nhân đều sống và sinh hoạt bình thường, chỉ một số ít ảnh hưởng đến khả năng sinh hoạt và làm việc, phần lớn trong thời gian này bệnh nhân đã lấy lại niềm tin, sức khỏe hồi phục nên tiếp tục sinh hoạt và làm việc. Ở lần đánh giá đợt 2 sau mổ 9-12 tháng, có 4(7,8%) trường hợp đạt từ 5-6 điểm, còn lại 92,8% số bệnh nhân đạt từ 7 điểm trở lên. đặc biệt không có bệnh nhân nào ở thời điểm tái khám này có tổng điểm dưới 5 điểm. như vậy chất lượng cuộc sống bệnh nhân theo thang điểm Spitzer cho thấy đa số bệnh nhân đều có cuộc sống chấp nhận được, chỉ có một số nhỏ có ảnh hưởng đến khả năng sinh hoạt của bệnh nhân. Đánh giá lần 3 tỷ lệ đạt 7-8 điểm là 41,5%; đạt 9-10 điểm là 39%. Số bệnh nhân có điểm đạt giới từ 9-10 qua 3 đợt tái khám tăng dần 32,1%; 35,3%; 39%. Như vậy, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân

UTDD vùng hang môn vị sau mổ triệt căn có kết hóa chất hỗ trợ được cải thiện qua 3 lần kiểm tra. Đánh giá chất lượng cuộc sống dựa vào thang điểm Spitzer cho thấy với tỷ lệ trên 80% có chất lượng cuộc sống tốt. So sánh với kết quả nghiên cứu của tác giả Wu C.W [139] cho thấy đa số bệnh nhân sau cắt dạ dày đều có chỉ số Spitzer từ 7 trở lên, kết quả này cũng gần tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu kết quả điều trị 53 trường hợp ung thư dạ dày 1/3 dưới đã được điều trị bằng phẫu thuật triệt căn, mức vét hạch D2 kết hợp hóa chất từ 1/1/2008 – 31/12/2014 tại Bệnh viện Trung Ương Huế, chúng tôi ghi nhận được kết quả như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giải phẫu bệnh của ung thư dạ dày 1/3 dưới.

Bệnh nhân có lý do vào viện và triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là đau thượng vị (94,3% và 98,1%); nôn gặp hơn một nửa số bệnh nhân (50,9%), sút cân gặp 56,6% ; ấn đau vùng thượng vị (64,2%), khám sờ được khối u (32,1%), hẹp môn vị (30,2%).

Siêu âm bụng tổng quát cho thấy tỷ lệ phát hiện tổn thương dày thành dạ dày (47,2%). Chụp cắt lớp vi tính phát hiện tổn thương do UTDD (80,6%), nội soi phát hiện thể loét xâm lấn chiếm tỷ lệ cao 43,4%. Phương pháp chẩn đoán nội soi kết hợp sinh thiết phát hiện là ung thư dạ dày, chẩn đoán đúng với mô bệnh học sau mổ tỷ lệ cao (83,3%);

Kết quả giải phẫu bệnh cho thấy tổn thương vùng bờ cong nhỏ chiếm (45,3%), ung thư biểu mô tuyến là chủ yếu (90,5%), loại biệt hóa kém chiếm tỷ lệ cao nhất (39,6%). Tỷ lệ di căn hạch là 41,5%. Trong đó, giai đoạn II chiếm đa số với 45,2%, giai đoạn III là 32,2%, giai đoạn I chiếm 22,6%.

2. Kết quả điều trị ung thư dạ dày 1/3 dưới bằng phẫu thuật triệt căn có kết hợp hóa chất bổ trợ theo phác đồ ECX.

Phẫu thuật cắt đoạn 3/4 dạ dày là chủ yếu (81,1%), phương pháp tái lập lưu thông tiêu hóa sau phẫu thuật loại Polya chiếm phần lớn (73,6%). Không có trường hợp nào tử vong và tai biến trong quá trình phẫu thuật, tỷ lệ biến chứng sau mổ 7,5%.

Hóa trị toàn thân theo phác đồ ECX Về mặt xét nghiệm huyết học có tính an toàn và dung nạp khi sử dụng với liều thuốc tiêu chuẩn. Chủ yếu gây giảm bạch cầu, không gặp trường hợp nào gây tác dụng phụ giảm tiểu của mức độ nặng. Các tác dụng phụ ngoài cơ quan tạo huyết do tác của dung hóa chất chủ yếu gặp rụng tóc xảy ra trên tất cả bệnh nhân, rụng tóc hoàn toàn chiếm 79,2%. Nôn - buồn nôn thường gặp chủ yếu độ 2: 77,4%. Hội chứng bàn tay - bàn chân gặp rất ít 7,6%. Tăng SGOT và SGPT chiếm tỷ lệ thấp, chủ yếu ở độ 1, chiếm tỷ lệ lần lượt là 28,3% và 24,5%. Các tỷ lệ này gặp cao nhất ở các đợt điều trị, các triệu chứng lâm sàng dễ dàng kiểm soát được.

Tái phát tại chỗ 7,5%, di căn xa 20,8%; tái phát và di căn hầu hết đều trước 24 tháng tương ứng các tỷ lệ 75% và 81,82%.

Tỷ lệ sống thêm không bệnh và toàn bộ sau 5 năm lần lượt là 40%; 40,5%. Thời gian sống thêm trung bình không bệnh và toàn bộ là: $42,43 \pm 3,61$ tháng và $46,02 \pm 3,18$ tháng. Tỷ lệ sống thêm liên quan đến nhóm tuổi dưới 60 và trên 60 tuổi khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Mức độ xâm lấn u càng lớn thì thời gian bệnh nhân sống thêm sau mổ càng giảm rõ rệt ($p < 0,05$). Tỷ lệ di căn hạch vùng càng cao thì thời gian sống thêm của bệnh nhân càng thấp ($p < 0,05$). Càng ở giai đoạn sớm thì thời gian sống thêm sau mổ càng dài ($p < 0,05$). Thời gian sống thêm sau điều trị của bệnh tăng theo độ biệt hóa của tế bào ($p < 0,05$). Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân sau phẫu thuật theo thang điểm Spitzer được cải thiện dần, phần lớn đều có chất lượng cuộc sống chấp nhận được sau phẫu thuật cắt dạ dày kết hợp hóa chất hỗ trợ chiếm tỷ lệ trên 80%.

KIẾN NGHỊ

Dựa vào kết quả nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị:

- Ung thư dạ dày 1/3 dưới thường gặp, sau phẫu thuật tỷ lệ tái phát và tử vong cao, bệnh nhân vào viện thường ở giai đoạn tiến triển, nên ảnh hưởng đến chiến lược điều trị. Vì vậy, cần có một chương trình sàng lọc và phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm hơn.

- Phác đồ ECX là phác đồ an toàn, dễ dung nạp và phù hợp với điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân sau phẫu thuật do ung thư dạ dày nên được áp dụng rộng rãi tại các cơ sở ung bướu.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Nguyễn Quang Bộ, Lê Mạnh Hà (2013), “Đánh giá kết quả bước đầu phẫu thuật triệt căn ung thư dạ dày kết hợp hoá chất bằng đường uống”, *Tạp chí Y Dược học*, Trường Đại học Y Dược Huế, số 15, trang 144-150.
2. Nguyễn Quang Bộ, Lê Mạnh Hà (2014), “Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật cắt dạ dày rộng rãi kết hợp điều trị hóa chất sau phẫu thuật trong bệnh lý ung thư dạ dày”, *Tạp chí Y học thực hành*, số 918, trang 142-157.
3. Nguyễn Quang Bộ, Lê Mạnh Hà, Phạm Như Hiệp, Lê Lộc (2014), “Đánh giá kết quả bước đầu của phẫu thuật ung thư dạ dày kết hợp hóa trị hỗ trợ tại Bệnh viện Trung ương Huế”, *Tạp chí Y Dược học*, Trường Đại học Y Dược Huế, số 22+23, trang 111-119.

TÀI LIỆU THAM KHẢO LUẬN ÁN

TIẾNG VIỆT

1. Hoàng Mạnh An (2007), “Nhận xét sự liên quan của hạch bạch huyết với ung thư 1/3 dưới dạ dày”, *Y học thực hành*, (8), tr.97-99.
2. Phạm Minh Anh, Trần Hữu Thọ (2013), “Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư dạ dày điều trị tại bệnh viện Ung Bướu Hà nội 2010 - 2012”, *Tạp chí Y học thực hành*, 876(7), tr. 112 – 115.
3. Nguyễn Thanh Ái (2014), *Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ bằng phẫu thuật kết hợp xạ - hóa bổ trợ*, Luận án chuyên khoa II, Trường Đại học Y Dược Huế.
4. Mai Hồng Bằng (2006), “ Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học của ung thư dạ dày”, *Y- Dược học quân sự*, 3, tr. 63-68.
5. Bộ môn Phẫu thuật thực hành-Trường Đại học Y Hà Nội (1994), “Cắt dạ dày bán phần”, Nhà xuất bản Y học, tr. 69-81.
6. Phan Đình Tuấn Dũng (2006), *Đánh giá kết quả bước đầu điều trị phẫu thuật cắt dạ dày do ung thư kết hợp với hóa trị liệu tại bệnh viện Trung ương Huế*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường đại học Y dược Huế.
7. Đặng Vĩnh Dũng (2011), “Nghiên cứu hiệu quả của phương pháp phục hồi lưu thông dạ dày-ruột theo Roux-en-Y và Billroth II trong phẫu thuật cắt đoạn dạ dày ung thư phần ba dưới”, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện quân y.
8. Ngô Quang Dương (1996), *Nghiên cứu giá trị một số hình thái học chẩn đoán ung thư dạ dày*, Luận án Phó tiến sĩ khoa học Y Dược, Trường đại học Y khoa Hà Nội.
9. Triệu Triều Dương, Lê Tiến Hải, Nguyễn Thanh Tâm, Đỗ Ngọc Thê, Nguyễn Tô Hoài (2007), “Một số nhận xét về nạo vét hạch và phục hồi lưu thông đường tiêu hóa sau cắt rộng dạ dày do ung thư tại khoa B15-Bệnh viện TWQĐ 108”, *Tạp chí Ngoại khoa*, số 1, 73-79.
10. Nguyễn Bá Đức (2003), *Hoá chất điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội

11. Nguyễn Bá Đức, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn (2010), “Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam năm 2010 qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004-2008”, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 1, tr. 73-80.
12. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010), *Điều trị nội khoa bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, tr. 127-144.
13. Lê Mạnh Hà (2007), *Nghiên cứu phẫu thuật cắt đoạn ung thư dạ dày và vét hạch chằng 2, chằng 3, trong điều trị ung thư dạ dày*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Huế.
14. Lê Mạnh Hà, Nguyễn Vĩnh Hạnh (2009), “Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật triệt để ung thư dạ dày kết hợp hóa chất bằng đường uống”, *Tạp chí Y học thực hành, Hội nghị khoa học sau đại học lần thứ III*, tr. 470-476.
15. Vũ Hải (2009), “Nghiên cứu chỉ định các phương pháp phẫu thuật, hoá chất bổ trợ và đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày tại Bệnh viện K”, Luận án Tiến sĩ y học, Học viện Quân y, Hà Nội.
16. Phạm Duy Hiền (2007), “Ung thư dạ dày”, *Nhà xuất bản Y học*
17. Trần Văn Hợp, Lê Trung Hợp (2008), “Ti lệ nhiễm Helicobacter Pylori ở bệnh nhân ung dạ dày tại Hà Nội và khu vực nông thôn ngoài Hà Nội”, *Chuyên đề Giải phẫu bệnh - Tế bào học*, tr. 75-79.
18. Trần Văn Hợp (2016), *Giải phẫu bệnh học*, Nhà xuất bản Y học, tr. 319-330.
19. Nguyễn Lam Hòa (2008), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh, kết quả điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày và hóa trị bổ trợ tại bệnh viện Việt- tiếp Hải Phòng*, Luận án Tiến sĩ, Học viện Quân Y.
20. Nguyễn Lam Hòa, Lê Trung Dũng, Trần Quang Hưng (2006), “Chẩn đoán và điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày tại bệnh viện Việt - Tiếp Hải phòng (Từ 1/2004- 12/2005)”, *Tạp chí Y học thực hành*, 541, tr. 441 – 449.
21. Nguyễn Hàm Hội (2009), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị phẫu thuật bệnh nhân ung thư dạ dày được mổ lại tại bệnh viện Việt Đức giai đoạn 2000-2007*, Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ nội trú, trường Đại học Y Hà Nội.

22. Nguyễn Chấn Hùng (2004), *Ung bướu nội khoa*, Nhà xuất bản Y học-chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 111-145.
23. Phạm Gia Khánh (2002), “Ung thư dạ dày”, *Bệnh học ngoại khoa Tập II*, Nhà Xuất bản Quân đội Nhân dân, tr. 195-209.
24. Mai Trọng Khoa (2009), “Vai trò của hoá chất trong điều trị ung thư dạ dày” *Tạp chí khoa học tiêu hoá Việt nam*, Tập 4, số 16, tr. 1033-1038.
25. Đặng Nguyên Khôi (2000), *Ung thư dạ dày: Chẩn đoán và điều trị*, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường đại học Y Dược Hồ Chí Minh.
26. Nguyễn Xuân Kiên, Huỳnh Kim Thôi, Trần Văn Hợp, Phạm Duy Hiên (2000), “Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh lý của ung thư dạ dày”, *Tạp chí thông tin y dược*, tr. 250-254.
27. Nguyễn Xuân Kiên, Vũ Duy Thanh, Phạm Duy Hiên, Nguyễn Cường Thịnh, Nguyễn Anh Tuấn, Nguyễn đức Vinh (2004), “Ý nghĩa tiên lượng của nạo vét hạch trong điều trị ung thư dạ dày”, *Y học Việt Nam*, số đặc biệt, tập 304, tr. 35-40.
28. Bùi Văn Lạc (1997), “ Một số nhận xét qua 265 trường hợp ung thư dạ dày được chẩn đoán bằng nội soi tại khoa Tiêu hóa Viện quân y 108”, *Nội khoa*, (1), tr. 79-84.
29. Hoàng Xuân Lập (1998), *Nghiên cứu một số đặc điểm tổn thương bệnh lý trong cắt đoạn bán phần dưới dạ dày do ung thư vùng hang môn vị*, Luận án Thạc sĩ Y học, học viện Quân Y.
30. Huỳnh Ngọc Linh (2000), “*Ung thư dạ dày: Đặc điểm mô bệnh học*”, Luận Văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.
31. Nguyễn Văn Lượng (2007), “*Nghiên cứu ứng dụng miệng nối Roux -en - Y cải tiến sau cắt đoạn dạ dày cực dưới để điều trị loét dạ dày - tá tràng và ung thư dạ dày*”, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
32. Nguyễn Tuyết Mai, Đỗ Huyền Nga, Trịnh Thị Hoa (2010), “Đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ phác đồ ECX trong ung thư dạ dày giai đoạn II-IV(M0) tại bệnh viện K”, *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, số 1, tr. 323-328.

33. Đoàn Hữu Nghị (2006), “Ung thư dạ dày và điều trị bằng phẫu thuật”, *Y học lâm sàng*, (4), tr. 18.
34. Hoàng Ngọc Phan (2014), *Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi cắt phần xa dạ dày kèm vét hạch trong điều trị ung thư dạ dày*, Luận án chuyên khoa II, Trường Đại học Y Dược Huế.
35. Nguyễn Thị Minh Phương và cộng sự (2014), “Đánh giá kết quả điều trị hóa chất hỗ trợ ung thư dạ dày sau phẫu thuật vét hạch D2 bằng phác đồ ECX”, *Y học Việt Nam*, số 2, Tr. 124-129.
36. Trần Văn Phoi (2002), “Ung thư dạ dày: Đối chiếu kết quả nội soi và phẫu thuật”, *Y học TP Hồ Chí Minh*, Tập 6, số 4, Tr. 209-214.
37. Nguyễn Thị Quỳ, Dương Mai Hương (2007), “Bước đầu nhận xét khả năng chẩn đoán ung thư dạ dày bằng nội soi sinh thiết có nhuộm màu Indigocamin”, *Tạp chí Y học thực hành*, tập (575+576), số 8, tr. 67-70.
38. Đỗ Trọng Quyết (2010), *Nghiên cứu điều trị ung thư dạ dày bằng phẫu thuật có kết hợp hóa chất ELF và miễn dịch trị liệu Aslem*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
39. Đỗ Trọng Quyết, Đỗ Đức Vân, Trịnh Hồng Sơn (2011), “Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái bình từ tháng 1/2006 đến 4/2009”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, Hội nghị khoa học Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng lần thứ 37, số đặc biệt, tr. 339 - 346.
40. Phan Thị Đỗ Quyên, Phạm Nguyên Tường, Nguyễn Thị Kỳ Giang (2013), “Khảo sát bước đầu thực trạng và nhu cầu chăm sóc hỗ trợ tinh thần tâm lý – xã hội bệnh nhân ung thư”, *Tạp chí Y học lâm sàng*, số 17, Tr.294-299.
41. Trịnh Hồng Sơn (2001), *Nghiên cứu nạo vét hạch trong điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội
42. Trịnh Hồng Sơn, Đỗ Đức Vân (2002), “Ung thư biểu mô dạ dày diêm lại tình hình điều trị hoá chất phối hợp”, *Ngoại khoa*, 6: tr.1-5.
43. Trịnh Hồng Sơn, Mai Thị Hội (2000), “Điều trị ung thư dạ dày sớm bằng cắt bỏ tổn thương qua ống soi mềm”, *Y học thực hành*, số 6, tr. 4-6.

44. Lê Minh Sơn (2008), *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày sớm*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y.
45. Lê Thanh Sơn, Lê Trung Hải, Vũ Huy Nùng, Nguyễn Văn Xuyên (2008), “Kết quả bước đầu nội soi ổ bụng trong chẩn đoán và hỗ trợ phẫu thuật nối vị tràng điều trị ung thư dạ dày có hẹp môn vị”, *Tạp chí Y học Quân sự*, số 1, tr. 113-119.
46. Lê Thị Khánh Tâm, Nguyễn Văn Hiếu (2012), “Một số yếu tố tiên lượng tái phát, di căn của ung thư dạ dày sau điều trị triệt căn tại bệnh viện K”, *Y học lâm sàng*, số 13, tr. 414-417.
47. Hồ Chí Thanh (2008), *Đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và di căn trong phẫu thuật điều trị ung thư 1/3 dưới dạ dày tại bệnh viện 103*, Luận văn thạc sĩ Y học, Học viện Quân y.
48. Hoàng Trọng Thăng (2014), “Ung thư dạ dày - Giáo trình sau đại học, Bệnh Tiêu hóa Gan-Mật”, *Nhà xuất bản Đại học Huế*, tr. 146-161.
49. Hoàng Trọng Thăng (2014), *Bệnh loét dạ dày tá tràng*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 1-19, 115-120.
50. Nguyễn Cường Thịnh, Nguyễn Xuân Kiên, Lê Văn Thành (2004), “Nhận xét tai biến và biến chứng của phẫu thuật điều trị ung thư dạ dày”, *Y học Việt Nam*, số Đặc biệt, 304, tr. 62-66.
51. Đặng Trần Tiến (2012), *Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô dạ dày và mối liên quan với tổn thương niêm mạc ngoài vùng ung thư*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
52. Đỗ Văn Tráng (2012), *Nghiên cứu kỹ thuật nạo vét hạch bằng phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư dạ dày vùng hang môn vị*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
53. Trần Thiện Trung (2014), “Ung thư dạ dày, bệnh sinh, chẩn đoán, điều trị”, *Nhà xuất bản Y học*, tr. 260-265.
54. Trần Thiện Trung (2008), “Ung thư dạ dày và nhiễm *Helicobacter Pylori*”, *Nhà xuất bản Y học*, tr. 227-266.

55. Nguyễn Đình Tùng và cộng sự (2012), “Ghi nhận ung thư Thừa Thiên Huế giai đoạn 2001-2009”, *Tạp chí Y Dược - Trường Đại học Y Dược Huế*, số 8, tr. 75-82.
56. Nguyễn Anh Tuấn, Hoàng Công Đắc (2001), “Ung thư dạ dày: Kết quả theo dõi lâu dài trên 149 trường hợp cắt toàn bộ dạ dày triệt căn”, *Y học thực hành*, số 1, tr. 39-44.
57. Nguyễn Anh Tuấn, Hoàng Công Đắc (2001), “Tai biến và biến chứng phẫu thuật trong cắt toàn bộ dạ dày, điều trị ung thư dạ dày”, *Y học thực hành*, (1), tr. 33-37.
58. Phạm Nguyên Tường, Châu Thị Hoa, Nguyễn Cao Dũng (2013), “Chăm sóc bệnh nhân xạ - hóa trị hỗ trợ sau mổ ung thư dạ dày”, *Tạp chí Y học lâm sàng*”, số 17, tr.289-293.
59. Đỗ Đức Vân (1993), “Điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày tại Bệnh viện Việt Đức (1970-1992)”, *Tổng hội Y Dược Việt Nam*, 173 (7), 45-50.
60. Nguyễn Văn Vân (2000), “Ung thư dạ dày - Bách khoa thư bệnh học, Tập I”, *Nhà xuất bản Từ điển bách khoa*, tr. 296-300.
61. Nguyễn Văn Xuyên, Lê Thanh Sơn (2008), “Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và tổn thương giải phẫu bệnh ung thư 1/3 dưới dạ dày có hẹp môn vị”, *Tạp chí y học thực hành*, 608+609 (5), tr. 16-18.

TIẾNG ANH

62. Adam V.R., Deremer D., Holdworth M.T. (2012), *Guide to Cancer Therapeutic Regimens 2012*, Merk Oncology, pp.11-147.
63. Ajani J. A., Bekaii-Saab T., Bentrem D., et al. (2008), “Gastric Cancer”, *National Comprehensive Cancer Network*, version 1.2008, pp. 1-35.
64. Ajani J. A., Bentrem D., Besh S., et al. (2012), “Gastric Cancer”, *National Comprehensive Cancer Network*, Version 2.2012, pp. 1 - 92

65. Ajani J.A., D'amico T.A., Almhanna K., et al. (2014), "Gastric Cancer", *National Comprehensive Cancer Network*, version 1.2014, pp. 1 – 81.
66. Ahmad S., Hanna N. (2016), "Treatment of Resectable Gastric Cancer: An Update on the Role of Radiation and Chemotherapy", Volume 1, *Clinical Surgery Oncology*, pp. 1-1223.
<http://clinisinsurgery.com>
67. Akturk O., Ulusoy C. (2013), "Prognosis in the Cancer of the Stomach", Chapter 11, pp.259-269, <http://dx.doi.org/10.5772/52655>
68. Amira G. (2003), "Surgical Treatment of Gastric Cancer the Role of Extended Lymphadenectomy", *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst*, Vol.15, No.3, pp. 325-341.
69. Arak A., Kull K. (1994), "Factor influencing survival of patients after radical surgery for gastric cancer", *Acta Oncologica*, No. 8, pp. 913-920.
70. Awan S.U.D., Maqsood M.A., Qadri A.A., Awan A.N. (2010),"Management of gastric carcinoma; comparative analysis of various treatment modalities", *Professional Med J*, 17(3), pp. 379-386.
71. Bamias A., Pavlidis N. (1998), "Systemic Chemotherapy in Gastric Cancer: Where Do We Stand Today?", *The Oncologist*,3, pp. 171-177.
72. Bajetta E., Bruzzoni R., Mariani L., et al. (2002), "Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year result of a randomised study by the Italian Trial in Medical Oncology (ITMO) Group", *Annal of Oncology*, 13, pp. 299-307.
73. Barr H., Greenall M.J. (2003), "Carcinoma of stomach", *Med-Lib-Medical online library-English Articles-Oxford Textbook of surgery*, pp.1-30.
74. Blanke C.D., Rödel M.S., Talamonti M.S. (2011), "Gastrointestinal Oncology", *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, pp. 101-119.
75. Bonfrer J.M.G., Louhimo J. (2004), "National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Gastric Cancer", *Gastric Cancer (Section 3G)*, pp. 1-11

76. Bonstanci E.B., Yol S., Kayaalp C., et al. (2004), "Comparison of complications after D2 and D3 dissection for gastric cancer", *Elsevier, EJSO*, 30, pp. 20-25.
77. Boulikas T., Pantos A., Bellis E., Christofis P. (2007), "Designing platinum compounds in cancer: structure and mechanisms", *Cancer Therapy*, Vol 5 pp. 537-583.
78. Bruno Zilberstein., Martins B.C., Jacob C.E., et al.(2004), "Complications of gastrectomy with lymphadenectomy in gastric cancer", *Gastric Cancer*, 7, pp. 254 - 259
79. Catarci M., Ghinassi S., Cintio A.D., et al. (2010), "Implementation and Early Result of Extended Lymph Node Dissection for Gastric Cancer in a Non-Specialized Western Center", *The Open Surgical Oncology Journal*, 2, pp. 4-10.
80. Choi A.H., Kim J., Chao J. (2015), "Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond", *World J Gastroenterol*, 21(24), pp. 7343-7348.
81. Cho E.K., Lee W.K., Seo-Ah Im., et al. (2005), "A Phase II Study of Epirubicin, Cisplatin and Capecitabine Combination Chemotherapy in Patients with Metastatic or Advanced Gastric Cancer", *Oncology*, 68(4-6), pp. 333-340.
82. Chu E., Devita V.T., Copur M.S., et al. (2013), *Physicians' cancer chemotherapy Drug manual*, Jones and Bartlett Publishers.
83. Conio M., Siersema P.D., Repici A., Ponchon T. (2008), "Endoscopic Mucosal Resection", Chapter 12, *Blackwell Publishing*, pp. 179 – 184.
84. Costanzo F.D., Gasperoni S., Manzione L., et al. (2008) , " Adjuvant Chemotherapy in Completely Resected Gastric Cancer : A Randomized Phase III Trial Conducted by GOIRC", *J Natl Cancer Inst*, Vol. 100, Issue 6, pp. 388-398.

85. Cunningham D., Starling N. (2006), "New Treatment for Advanced Gastric Cancer", *US Oncological Disease*, pp. 48-52.
86. Custem E.V., Haller D., Ohtsu A. (2003), "The role of chemotherapy in the current treatment of gastric cancer", *Gastric Cancer*, 5(Suppl 1), pp. 17-22.
87. Deguli M., Sasako M., Ponti A., et al. (2004), "Survival result of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer", *British Journal of Cancer*, 90, pp. 1727-1732.
88. Dikken J.L., Sandick J.W., Swellengrebel H.A.M., et al. (2011), "Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patient with resectable gastric cancer (CRITICS)", *BMC Cancer*, 11, pp. 329.
89. Dikken J.L., Cats A., Verheij M. (2013), "Randomized Trial and Quality Assurance in Gastric Cancer Surgery", *Journal of Surgical Oncology*, 107, pp. 298-305.
90. Emir S., Sözen S., Bali I., et al. (2014), "Outcome analysis of laparoscopic D1 and D2 dissection in patients 70 years and older with gastric cancer", *Int J Clin Exp Med*, 7(10), pp. 501-511.
91. Evans T.R.J; Pentheroudakis G; Paul J; et al (2002), "A phase I pharmacokinetic study of capecitabine in combination with epirubicin and cisplatin in patients with inoperable oesophago-gastric adenocarcinoma", *Annals of Oncol*, 13, pp. 1469-1478.
92. Forrest A.P.M. (1960), "The diagnosis of gastric cancer", *Postgraduate Medical Journal*, pp. 775-782.
93. Gómez- Martin C., Sánchez A., Irigoyen A., et al. (2012), "Incidence of hand-foot syndrome with capecitabine in combination with chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced and/or metastatic gastric cancer suitable for treatment with a fluoropyrimidine-based regimen", *Clin Transl Oncol*, 14(9), pp. 689-697.

94. Haminton S.R., Aatonen L.A. (2000), "Tumour and Stomach, Chapter 3", *WHO of Tumour, IARC Press-Lyon*, pp. 38-52.
95. Inno A., Basso M., Cassano A., et al. (2010), "A Review of Docetaxel:Its Use in the Treatment of Gastric Cancer", *Clinical Medical Insights: Therapeutic*, 2, pp. 663-680.
96. Jackson C., Cunningham D., Oliveira J. (2008), "Gastric cancer: ESMO Clinical Recommendatins for diagnosis, treatment and follow-up", *Ann Oncol*, 19(suppl 2), pp. ii23-ii24.
97. Japanes Gastric Cancer Association (1998), "Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2rd English Edition", *Gastric Cancer*, 1, pp. 10-24.
98. Japanese Gastric Cancer Association (2011), "Japanese gastric cancer treatment guielines 2010 (ver.3)", *Gastric Cancer*, 14, pp. 113-123
99. Japanese Gastric Cancer Association (2011), "Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition", *Gastric Cancer*, 14, pp. 101-112.
100. Jung J.J., Cho J.H., Shin S., et al. (2014), "Surgical Treatment of Anastomotic Recurrence after Gastrectomy for Gastric Cancer", *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 47, pp. 269-274.
101. Kang Y.K., Yoon D.H., Rioo B.Y., et al. (2009)." Recent Advances in Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer", *Asian-pacific journal of oncology and hematology*, pp.1-8.
102. Kelsen D.P., Daly J.M., Kern S.E., et al. (2008), "Gastric cancer - section III", *Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology*, Second Edition, pp. 285 – 295.
103. Kim E.H., Lee H., Chung H., et al. (2014), "Impact of metabolic syndrome on oncologic outcome after radical gastrectomy for gastric cancer", *Elsever Masson Francker, Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 38, pp. 372-378.
104. Kimman M., Norman R., Jan S., et al. (2012), "The Burden of Cancer in Member Countries of the Association of Southeast Asian Nation (ASEAN)", *Asian Pacific J Cancer Prev*, 13, pp. 411-420.

105. Kimmie Ng., Meyerhardt J., Fuchs C.S. (2007), “ Management of Resectable Gastric Cancer”, *Oncology*, Vol.9, Part 3, pp. 2-11
106. Kuo C.Y., Chao Y., Li C.P. (2014), “Update on treatment of gastric cancer”, *Journal of the Chinese Medical Association*, 77, pp. 345-353.
107. Lazăr D., Tăban S., Dema A., et al. (2009), “Gastric cancer: the correlation between the clinicopathological factor an patients’ survival (I)”, *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 50(1), pp. 41-50.
108. Lu J., Huang C.M., Zheng C.H., et al. (2013), “Consider ration of tumor siz improves the accuracy of TNM prediction in patients with gastric cancer after curative gastrectomy”, *Surgical Oncology*, 22, pp. 167-171.
109. Mabula J.B., Mchembe M.D., Koy M., et al. (2012), “ Gastric cancer at a university teaching hospital northwestern Tanzania: a retrospective review of 232 cases”, *World Journal of Surgical Oncology*, 10, pp. 1-10.
110. Marrelli D., Pinto E., Stefano A. D., et al. (2001), “ Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer”, *Elsevier, The American Journal of Surgery*, 181, pp. 16-19.
111. Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T. (1987), “Progress in Gastric Cancer Surgery in Japan and Its Limits of Radicality”, *World Journal of Surgery*, 11, pp. 418-425
112. Maruyama K., Gunvén P., Okabayashi K., et al. (1989), “Lymph Node Metastases of Gastric Cancer”, *Ann Sug*, Vol 210, No.5, pp. 569-602.
113. Mocan L., Tomus C., Zaharie F., et al. (2013), “ Long Term Outcome Following Surgical Treatment For Distal Gastric Cancer”, *J Gastrointestinal Liver Dis*, Vol 22, No 1, pp. 53-58.
114. Nakagawa M., Kojima K., Inokuchi M., et al . (2014),“Pattern, timing and rick factor of recurrence of gastric caner affter laparoscopic gastrectomy: Reliable results fllowing long-term follow-up”, *Elsevier, EJSO, the Journal of Cancer Surgery*, 40, pp. 1376-1382.

115. Ocvirk J., Reberšsek M., Skof E., et al. (2012), “Randomized Prospective Phase II Study to Compare the Combination Chemotherapy Regimen Epirubicin, Cisplatin, and 5-Fluorouracil with Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer”, *Am J Clin Oncol*, 35(3), pp. 237-241.
116. Orditura M., Galizia G., Sforza V. (2014), “Treatment of gastric cancer”, *World J Gastroenterol*, 20(7), pp. 1635-1649.
117. Park S.C., Chun H.J. (2013), “Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer: Review and Update of Current Practices”, *Gut and Liver*, Vol 7, No. 4, pp.385-393.
118. Péus D., Newcomb N., Hofer S. (2013), “Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation”, *BMC Medical Informatics and Decision Making*, pp.1-7.
119. Pourhoseingholi M.A., Moghimi-Dehkordi B., Safaee A., et al. (2009), “Prognostic factor in gastric cancer using log-normal censored regression model”, *Indian J Med Res*, 129, pp. 262-267.
120. Reim D., Shirren R., Tosolini C., et al. (2014), “Clinical research of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer – current and future concepts”, *Transl Gastrointest Cancer*, 4(2), pp. 131-140.
121. Sakcak I., Yildiz B.D., Avşar F.M., et al. (2011), “Does N ratio affect survival in D1 and D2 lymph node dissection for gastric cancer?”, *World J Gastroenterol*, 17(35), pp. 4007-4012.
122. Sánchez – Bueno F., Garcia-Marcilla J.A., Perez-Flores D., et al. (1998), “Prognostic factor in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection”, *The British Journal of Surgery*, Volum 85, No2, pp. 255-260.
123. Sasako M. (2008), “Surgery and adjuvant chemotherapy”, *Int J Clin Oncol*, 13, pp. 193 - 195

124. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H. (2011), “Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer”, *Journal of Clinical Oncology*, 29 (33), pp.4387-93.
125. Sayegh M.E., Sano T., Dexter S., Katai H., et al. (2004), “TNM and Japanese staging systems for gastric cancer: How do they coexist?”, *Gastric cancer*, 7, pp. 140-148.
126. Shiraishi, Sato K., Yasuda K., et al. (2007), “Multivariate Prognostic Study on Large Gastric Cancer”, *Journal of Surgical Oncology*, 96, pp. 14-18
127. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (2009), “TNM Classification of Malignant Tumours”, 7th Edition-UICC, *Wiley-Blackwell*, pp.73-78.
128. Taghizadeh-Kermani A., Yahouiyani S.Z., AliAkbarian M., et al. (2014), “Prognostic Significance of Metastatic Lymph Node Ratio in Patients with Gastric Cancer: an Evaluation in North-East of Iran”, *Iranian Journal of Cancer Prevention*, Vol 7, No 2, pp.73-79.
129. Takahashi T., Saikawa Y., Kitagawa Y. (2013), “Gastric Cancer: Current Status of Diagnosis and Treatment”, *Cancer*, 5, pp. 48-63.
130. Takeno A., Takemasa I., Seno S., et al. (2010), “Gene Expression Profile Prospectively Predicts Peritoneal Relapse After Curative Surgery of Gastric Cancer”, *Ann Surg Oncol*, 17, pp. 1033-1042.
131. Torre L.A., Bray F., Siegel, et al. (2015), “Global Cancer Statistics, 2012”, *CA Cancer J Clin*, 65, pp.87-108.
132. Ucar E., Semerci E., Ustun H., et al. (2008), “Prognostic Value of Preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4, and AFP Levels in Gastric Cancer”, *Springer Healthcare Communications*, 25(10), pp.1075-1084.
133. Varadhachary G.R., Ajani J.A. (2005), “Gastric Cancer”, *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, Volum 3, Issue 2, pp. 118-124
134. Vokurka J., Kabela M., Ciernic J. (2007), “Current multidisciplinary treatment of gastric cancer”, *Bratisl Lek Listy*, 108(4-5), pp. 218-222.

135. Wang C.S., Hsieh C.C., Chao T.C., et al. (2000), "Resectable Gastric Cancer: Operative Mortality and Survival Analysis", *Chang Gung J*, Vol.25, No.4, pp. 216-227.
136. Wang H.M., Huang C.M., Zheng C.H., et al. (2012), "Tumor size as a prognostic factor in patient with advanced gastric cancer in the lower third of the stomach", *World J Gastroenterol*, 18(38), pp. 5470-5475.
137. Washington K. (2010), "7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach", *Editorial, Ann Sur Oncol*, 17, pp. 3077-3079.
138. Wang Y., Yu Y.Y, Li W., et al. (2014), " A phase II trial of Xeloda and oxaliplatin (XELOX) neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastasis", *Cancer Chemother Pharmacol*, 73, pp. 1155-1161.
139. Wu C.W., Hsieh M.C., Lo S.S., et al. (1997), "Quality of Life of Patients with Gastric Adenocarcinoma after Curative Gastrectomy", *World J.surg*, 21(7), pp.777-782.

PHỤ LỤC

**PHIẾU NGHIÊN CỨU
UNG THƯ DẠ DÀY**

1. Số NC:.....Khoa:.....
Số BA:.....

HÀNH CHÍNH:

2. Họ tên b/n:..... 3. Tuổi () 4. Giới () 5. Dân tộc ()
6. Ngày v/v:.....7. Số v/v:..... 8. Địa chỉ ().....
9. Địa dư (). 10. Nghề (ghi rõ):.....
11. LDVV (), 12. Lý do khác thì ghi rõ.....
13. Tr/ch đầu tiên () 14. Tr/ch khác ghi rõ:.....15. T/g ủ bệnh () tháng

4. Giới:	8. Địa chỉ:	9. Địa dư	11,13. LDVV- Tr/c đầu tiên:	
1/ Nam	1/ Quảng Bình	1/ Nông thôn	1/ Chán ăn – đầy bụng	6/ Đại tiện phân đen
2/ Nữ	2/ Quảng Trị	2/ Thành thị	2/ khó tiêu- buồn nôn	7/ Nôn ra máu
3/ TT Huế		3/ Mệt mỏi- gầy sút cân		8/ Nôn không ra máu
5. Dân tộc:	4/ Đà Nẵng	4/ Đau thượng vị từng cơn		9/ Hẹp môn vị
1/ kinh	5/ Quảng Nam	5/ Đau bụng liên tục		10/ U vùng bụng
2/ Thiếu số	6/ Tỉnh khác			11/ Lý do, tr/ch khác

TIỀN SỬ:

16. Tiền sử bản thân liên quan với K dạ dày (), 17. Kéo dài tháng
18. Tiền sử bản thân về bệnh khác thì ghi rõ:..... 19. Kéo dài năm
20. Uống rượu ml/ngày, 21. Kéo dài trong năm
20. Uống rượu ml/ngày, 23. Kéo dài trong năm
24. Tiền sử gia đình (), 25. Nếu có thì quan hệ với bệnh nhân là:.....
26. Tiền sử gia đình có người mắc bệnh ung thư khác thì ghi rõ bệnh.....
27. và quan hệ với bệnh nhân:.....28. Điều trị đầu tiên()

16. Tiền sử bản thân	24. Tiền sử gia đình
0/ Không có 3/ Nhiễm Helibacter Pylory (HP)	0/ Không có ai ung thư dạ dày
1/ Viêm dạ dày 4/ Phẫu thuật cắt đoạn dạ dày	1/ Có người ung thư dạ dày
2/ Viêm tá tràng 5/ bệnh khác	
28. Điều trị đầu tiên: 0/ Không điều trị 1/Nội khoa 2/Phẫu thuật 3/Hóa trị 4/Xạ trị 5/Khác	

LÂM SÀNG TRƯỚC ĐIỀU TRỊ ĐẦU TIÊN:

-Triệu chứng toàn Thân

19. Cân nặng...kg 30. Cao...cm 31. PS () 32. Da, niêm mạc ()
33. Thở trạng chung () 34. Sốt>37,5⁰C () 35. Phù (), nếu có thì vị trí phù :.....

32 : 1/ Da, niêm mạc hồng	2/ Da, niêm mạc nhạt màu.	3/ Da xanh, niêm mạc nhợt nhạt
33 : 1/ Tốt	2/ Trung bình	3/ Kém
34,35 :	0/ Không	1/ Có

Triệu chứng cơ năng

36. Chán ăn- đầy bụng () 37. Khó tiêu- buồn nôn () 38. Mệt mỏi – gầy sút cân ()
39. Đau thượng vị từng cơn () 40. Đau bụng liên tục () 41. Đại tiện phân đen ()
42. Nôn ra máu () 43. Nôn không có máu () 44. Hẹp môn vị ()
45. U vùng bụng () 46. Triệu chứng khác (), nếu có thì ghi rõ:.....

36,37,38,41,42,43,44,45:	0/ Không	1/ Có
39, 40:	0/ Không đau	1/ Đau liên tục 2/ Đau từng cơn, liên quan với ăn 4/ Đau từng cơn, không liên quan với ăn

- Triệu chứng Thực Thể

47. Nhìn bụng () 48. Khám bụng () 49. Vị trí U qua khám bụng ()
50. Mức độ di động của U qua khám bụng () 51. Giới hạn của U qua khám bụng ()
52. Ấn vào U () 53. Bề mặt U () 54. Hạch thượng đòn ()

47: 1/ Bụng bình thường	2/ Bụng chướng	3/ Bụng lõm lõng thuyên	4/ Bụng báng
48: 0/ Không sờ được U	1/ Sờ được U		
49: 0/ Không sờ được U	1/ Trên rốn lệnh phải	2/ Trên rốn lệnh trái – hạ sườn trái	
50: 0/ Không sờ được U	1/ Di động tốt	2/ Kém di động	3/ Không di động
51: 0/ Không sờ được U	1/ Giới hạn rõ	2/ Giới hạn không rõ	
52: 0/ Không sờ được U	1/ Ấn đau	2/ Ấn không đau	
53: 0/ Không sờ được U	1/ Trơn láng	2/ Ghồ ghề	
54: 0/ Không sờ được U	1/ Không làm TBH	3/ TBH âm tính	4/ TBH dương tính

CÂN LÂM SÀNG TRƯỚC ĐIỀU TRỊ ĐẦU TIÊN

- Xét nghiệm huyết học và sinh hóa

55. Nhóm máu ()	56. Bạch cầu- WBC ()	57. Bạch cầu hạt – NEU# ()
58. Hồng cầu- RBC ()	59. Tiểu cầu – PLT ()	60. Hemoglobin – HGB ()
61. Hematocrit-HCT ()	62. Tỉ Prothorombin ()	63. Urea máu ()
64. Creatinine máu ()	65. Protein máu ()	66. SGOT ()
68. CEA ()	69. CA19-9 ()	70. CA 72-4 ()
71. B12 máu ()	72. Sắt huyết thanh ()	73. Ferritin huyết thanh ()

55: 1/ Nhóm máu O	2/ Nhóm máu A	3/ Nhóm Máu B	4/ Nhóm máu AB
-------------------	---------------	---------------	----------------

- Siêu âm bụng

74. Siêu âm bụng ()	75. U Dạ dày ()	76. Vị trí U (), tên vị trí:.....
77. Dày thành dạ dày () cm.		78. Mật cấu trúc lớp dạ dày ()
79. Kích thước U () x () x () cm		80. Dạng của U ()
81. Xâm lấn tạng chung quanh dạ dày (), nếu có thì ghi rõ tạng bị xâm lấn:.....		
82. Di căn phúc mạc 9)	83. Dịch ổ bụng ()	
84. Di căn hạch ổ bụng (), nếu có thì ghi rõ vị trí hạch di căn:.....		
85. Di căn các tạng trong ổ bụng (), nếu có thì ghi rõ tạng di căn:.....		
86. Triệu chứng bệnh lý khác ghi nhận qua siêu âm:.....		

- Xquang phổi thẳng

87. Bệnh lý phổi trên xquang phổi thẳng (), nếu có thì ghi rõ:.....
88. Di căn phổi ()

74, 75, 77, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 87, 88: 0/ Không	1/ Có
76: 0/ Không có U.	1/ Một phần da trên. 2/ Một phần ba giữa. 3/ Một phần ba dưới
80: 0/ Không có U	1/ Dạng sùi 2/ Dạng loét 3/ Dạng thâm nhiễm

- CTscanner

89. Chụp CT scanner (), số phim:.....	90. U dạ dày ()	91. Vị trí U (), tên vị trí:.....
92. Dày thành dạ dày () cm.	93. Mật cấu trúc lớp dạ dày ()	
94. Kích thước U () x () x () cm	95. Dạng của U ()	96. Xâm lấn tạng chung quanh dạ dày (), nếu có thì ghi rõ tạng bị xâm lấn :.....
98. Di căn hạch ổ bụng (), nếu có thì ghi rõ vị trí hạch di căn :.....	97. Di căn phúc mạc ()	
99. Di căn các tạng trong ổ bụng (), nếu có thì ghi rõ tạng di căn :.....		
100. Dịch ổ bụng ()	101. Ủ nước thận	102. Giãn niệu quản ()
103. Triệu chứng bệnh lý khác ghi nhận qua Ctscan :.....		

89 : 0/ Không chụp	1/ CT scan 2 nhất cắt	2/ CT scan 16 nhất cắt	3/ CT scan 32 nhất cắt	4/ CT scan 64 nhất cắt
90,93,96,97,98,99,100,101,102 :	0/ Không	1/ Có		
91 : 0/ Không có U.	1/ Một phần ba trên	2/ Một phần ba giữa	3/ Một phần ba dưới	
95 : 0/ Không có U.	1/ Dạng sùi	2/ Dạng loét	3/ Dạng thâm nhiễm	

- Nội soi dạ dày

104. Nội soi dạ dày ()	105. U Dạ dày ()	106. Vị trí U ()	107. Dạng của U ()
108. Kích thước U () x () x () cm		109. Clotest ()	110. Sinh thiết U ()

104, 105:	0/ Không	1/ Có		
106:	0/ Không có	1/ Phình vị	2/ Thân vị	3/ Bờ cong lớn
	5/ Hang vị	6/ Tiền môn vị	7/ Môn vị	4/ Bờ cong nhỏ
107 :	0/ Không có U	1/ Dạng sùi	2/ Dạng loét	3/ Dạng thâm nhiễm
109, 110 :	0/ Không làm	1/ Âm tính	2/ Dương tính	4/ Dạng loét xâm lấn

MÔ BỆNH HỌC : 111. Đại thể của U (). 112. Kích thước U ()x()x()cm
 113. Vi thể của U (), loại khác :..... 114. Độ biệt hóa ()
 115. Mức độ xâm lấn vi thể () 116. Tình trạng hai đầu mồm cắt ()
 117. Số lượng hạch vùng bị xâm lấn () hạch 118. Tổng số hạch vùng vét được () hạch

111:	0/ Không sinh thiết	1/ Dạng sùi	2/ Dạng loét	3/ Dạng thâm nhiễm	4/ Dạng loét xâm lấn
109, 110 :	0/ Không làm	1/ Âm tính	2/ Dương tính		
113:	0/ Không sinh thiết	1/ sinh thiết âm tính	3/ UTBM tuyến nhú	4/ UTBM tuyến ống	
	5/ UTBM tuyến nhầy	6/ UTBM tế bào nhẵn	7/ UTBM tuyến –vảy	8/ UTBM tuyến bào vảy	
	9/ UTBM không biệt hóa	10/ Sarcoma	11/ Lymphoma non Hogdkin	12/ Loại khác	
114:	0/ Không thể xếp độ biệt hóa	1/ Biệt hóa cao	2/ Biệt hóa vừa		
		3/ Biệt hóa kém	4/ Không biệt hóa		
115:	0/ Không thể đánh giá	1/ Chỉ ở niêm mạc (UT tại chỗ-Tis)			
	2/ Xâm lấn đến lớp cơ niêm mạc (T1a)	3/ Xâm lấn đến lớp dưới niêm mạc (T1b)			
	4/ Xâm lấn đến lớp cơ (T2)	5/ Xâm lấn đến lớp dưới thanh mạc (T3)			
	6/ Xâm lấn ra khỏi thanh mạc nhưng chưa xâm lấn cơ quan lân cận (T4a)				
	7/ Xâm lấn cơ quan lân cận (T4b)				
116 :	0/ Không đánh giá	1/ R0 (Không có tổn thương vi thể)			
	2/ R1 (Có tổn thương vi thể)	3/ R2 (Còn tổn thương đại thể)			

GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG :

119. T-U nguyên phát () 120. N- Hạch tại vùng () 121. M- Di căn xa ()
 122. Vị trí di căn (), vị trí khác thì ghi rõ:..... 123. GDLS ()

119. T-U nguyên phát	120. N-Hạch tại vùng	123. GDLS:
1/ Tx: Không đánh giá được u nguyên phát	1/ Nx: không đánh giá được hạch vùng	0/ GD 0: Tis, No, Mo
2/ To: Chưa có u nguyên phát	2/ No: Chưa có xâm lấn hạch vùng	1/ GD Ia: T1, No, Mo
3/ Tis: U ở lớp niêm mạc Chưa tới lớp cơ niêm	3/ N1: Xâm lấn 1-2 hạch	2/ GD Ib: T2, No, Mo T1, N1, Mo
4/ T1a: U xâm lấn lớp cơ niêm	4/ N2: Xâm lấn từ 3-6 hạch	3/ GD IIa: T3, No, Mo T2, N1, Mo
5/ T1b: U xâm lấn lớp dưới niêm	5/ N3a: Xâm lấn từ 7-15 hạch	T1, N2, Mo
6/ T2: U xâm lấn đến lớp cơ	6/ N3b: Xâm lấn > 15 hạch	4/ GD IIb: T4a, No, Mo T3, N1, Mo T2, N2, Mo
7/ T3: U xâm lấn đến lớp Dưới thanh mạc		T1, N3, Mo
8/ T4a : U xâm lấn đến lớp thanh mạc	121. M- Di căn xa	5/ GD IIIa : T4a, N1, Mo T3, N2, Mo T2, N3, Mo
9/ T4b : U xâm lấn đến Cơ quan lân cận	1/ Mo : Chưa di căn xa 2/ M1 : Có di căn xa	6/ GD IIIb : T4b, No-N1, Mo T4a, N2, Mo T3, N3, Mo
122. Vị trí di căn :		7/ GD IIIc : T4a, N3, Mo T4b, N2-N3, Mo
1/ Gan	6/ Xương	8/ GD IV : Any T, Any N, M1
2/ Buồng trứng	7/ Hạch thượng đòn	
3/ Phổi	8/ Rốn	
4/ Phúc mạc	8/ Rốn	
5/ Túi cùng		

PHẪU THUẬT

Số lưu:.....

Họ tên b/n:..... Tuổi () Địa chỉ:.....
 124. Ngày PT:..... 125. Phương tiện PT () 126. Phương pháp PT ()
 127. Tính chất PT () 128. Mức độ vét hạch () 129. Tái lập lưu thông tiêu hóa ()
 130. Số lượng Trocar....cái 131. Phương pháp phẫu tích () 132. Kỹ thuật khâu nối ()
 133. Bắt đầu PT lúc.....giờ...phút 134. Kết thúc PT lúcgiờ...phút

125: 0/ Không phẫu thuật	1/ Phẫu thuật mở bụng	2/ Phẫu thuật nội soi
126: 1/ Cắt dạ dày bán phần gần	2/ Cắt dạ dày phần xa	3/ Cắt toàn bộ dạ
4/ Cắt dạ dày bán phần gần + cắt tổn thương phối hợp		
5/ Cắt dạ dày bán phần xa + cắt tổn thương phối hợp		
6/ Cắt toàn bộ dạ dày + cắt tổn thương phối hợp		
127: 1/ Triệt đề	2/ Không triệt đề	
128: 0/ Không vét hạch	1/ Vét hạch D1	2/ Vét hạch D1 3/ Vét hạch D2 4/ Vét hạch D3
129: 1/ Nối thực quản – hồng tràng	2/ Kiểu Finsterer	3/ Kiểu Billroth I
4/ Kiểu Billroth II	5/ Kiểu Roux – en Y	
131 : 1/ Cắt mạch máu trước	2/ cắt U trước	132 :1/ Nối máy 2/ Nối tay

DIỄN BIẾN TRONG VÀ SAU PHẪU THUẬT

135. Chuyên mô mở () 136. Lý do chuyên mô mở (), lý do khác thì ghi rõ:.....
 137. Tai biến trong mô () 138. Biến chứng hậu phẫu (), ngày biến chứng :.....
 + Nếu tử vong thì ghi lý do tử vong :.....
 + Biến chứng khác thì ghi rõ :.....

135. Chuyên mô mở	137. Tai biến trong mô	138. Biến chứng hậu phẫu
0/ Không	0/ Không tai biến	0/ Không biến chứng
1/ Cọ 1/ Chảy máu	1/ Chảy máu ổ bụng	9/ Áp – xe tồn dư
2/ Tổn thương tạng	2/ Chảy máu miệng nối	10/ Tắc ruột
Lân cận	3/ Viêm tụy cấp- dò tụy	11/ Viêm phổi
3/ Tử vong	4/ Dò miệng nối	12/ Ía lỏng
	5/ Dò mồm tá tràng	13/ H/ch trào ngược
136. Lý do chuyên mô mở	6/ Bục miệng nối	14/ Sô thành bụng
0/ Không chuyên mô mở	7/ Viêm phúc mạc	15/ Thoát vị qua lỗ
1/ U lớn, xâm lấn rộng	do thủng tạng	trocar
2/ Chảy máu không thể cầm	8/ Nhiễm trùng vết mổ	16/ Tử vong
3/ Lý do khác		17/ Biến chứng khác

139. Mức độ đau sau mổ () 140. Thời gian dùng thuốc giảm đau sau mổ ()
 141. Thời gian trung tiện () 142. Thời gian phục hồi sức khỏe () ngày.
 143.Chuyên máu.....đơn vị/ml 144. Ngày ra viện;.....

139. Mức độ đau sau mổ:	140. Thời gian dùng thuốc giảm đau sau mổ
0/ Không đau	0/ Không dùng
1/ Đau nhẹ: Đau khi vận động, khi ho nhưng không ảnh hưởng đến sinh hoạt và giấc ngủ, có thể không cần dùng thuốc giảm đau	1/ Dùng đến ngày đầu
2/ Đau vừa: Ảnh hưởng đến sinh hoạt và giấc ngủ, đau tăng khi vận động, khi ho, cần dùng thuốc giảm đau	2/ Dùng đến ngày thứ 2
	3/ Dùng đến ngày thứ 3
3/ Rất đau: Đau liên tục ở mọi tư thế, ảnh hưởng lớn đến sinh hoạt, giấc ngủ, phải dùng thuốc giảm đau	4/ Dùng đến ngày thứ 4
	5/ Dùng đến ngày thứ 5
	6/ Dùng > 5 ngày
	141. Thời gian trung tiện:
	1/ Trước 48 giờ
	2/ Từ 48-72 giờ
	3/ Sau 72 giờ

ĐẶC ĐIỂM KHỐI U TRONG VÀ SAU PHẪU THUẬT (XEM BIÊN BẢN MỔ)

145. Vị trí U theo tên () 146. Vị trí U theo giải phẫu ()
 147. Kích thước U () x () cm. 148. Tính chất di động của U ().
 149. Mức độ xâm lấn (). 150. Tình trạng xâm lấn (), 151. Nếu có xâm lấn thì ghi rõ cơ quan bị xâm lấn
 152. và hạch vùng bị xâm lấn:.....
 153. Di căn đến các tạng trong ổ bụng (), nếu di căn vị trí khác thì ghi rõ:.....

145: 0/ Không có U	1/ Mặt trước	2/ Mặt sau	3/ Bờ cong vị lớn	4/ Bờ cong vị nhỏ
5/ Hang vị	6/ Tiền môn vị	7/ Môn vị	4/ toàn bộ hang môn vị	
146: 0/ Không có U	1/ Một phần ba trên		2/ Một phần ba giữa	3/ Một phần ba dưới
147: 0/ Không có U	1/ Di động tốt	2/ Kém di động	3/ Không di động	
149: 0/ Không có U	1/ Còn trong thanh mạc		2/ Ra ngoài thanh mạc	
150: 0/ Không có U	1/ Ra ngoài thanh mạc, chưa xâm lấn cơ quan lân cận			
	2/ Ra ngoài thanh mạc, xâm lấn cơ quan lân cận			
153: 0/ Không di căn	1/ Gan	2/ Buồng trứng	3/ Phúc mạc	4/ Túi cùng
	5/ Hạch cạnh ĐMC bụng	6/ dịch ổ bụng	7/ Di căn vị trí khác	

TỔNG KẾT HÓA TRỊ

Số lưu:.....

Họ tên b/n:..... Tuổi () Địa chỉ:.....

Đợt	Ngày V/v	Số V/v		Đợt	Ngày /vv	Số V/v
1				4		
2				5		
3				6		

LÂM SÀNG TRƯỚC HÓA TRỊ

Triệu chứng toàn thân	Đợt 1	Đợt 2	Đợt 3	Đợt 4	Đợt 5	Đợt 6
236. Cân nặng (kg)						
237. PS (Từ độ 0 đến độ 5)						
238. Da, niêm mạc						
239. Thể trạng chung						
240. Sốt > 37,5 ⁰ C						
241. Phù						
238: 1/ Da, niêm mạc hồng. 2/ Da, niêm mạc nhạt màu. 3/ Da xanh niêm mạc nhợt nhạt. 239: 1/ Tốt 2/ Trung bình 3/ kém 240, 241: 0/ Không 1/ Có						
Triệu chứng cơ năng	Đợt 1	Đợt 2	Đợt 3	Đợt 4	Đợt 5	Đợt 6
242. Chán ăn-đầy bụng						
243. Khó tiêu – buồn nôn						
244. Mệt mỏi – gầy sút cân						
245. Đau thượng vị						
246. Tính chất đau						
247. Đau bụng						
248. Đại tiện phân đen						
249. Nôn ra máu						
250. nôn không có máu						
251. Nuốt nghẹn						
252. Triệu chứng khác						

- Siêu âm bụng

275. Triệu chứng bệnh lý khác ghi nhận qua siêu âm:.....

- Xquang phổi thẳng

276. Bệnh lý phổi trên xquang phổi thẳng:.....

- CT scanner

277. Triệu chứng bệnh lý khác ghi nhận qua CT scan:.....

- Nội soi dạ dày

278. Nội soi dạ dày ()

278:	0/ Không nội soi	1/ Miệng nổi bình thường	2/ Viêm phù nề miệng nổi
	3/ Viêm loét miệng nổi, không chảy máu	4/ Viêm loét miệng nổi, chảy máu	

ĐIỀU TRỊ

279. Mục đích hóa trị () 280. Phác đồ hóa trị () , phác đồ thì ghi rõ PHÁC ĐỒ- LIỀU LƯỢNG - TÊN BIỆT DƯỢC:.....

279:	0/ Không hóa trị	1/ Hóa trị đơn thuần triệt để	2/ Hóa trị tiền phẫu			
	3/ Hóa trị hậu phẫu	4/ Hóa trị tiền + hậu phẫu	5/ Hóa trị triệu chứng			
280:	0/ Không hóa trị	1/ ECF	2/ ECX	3/ DOX	4/ DOF	5/ phác đồ khác

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

(Mức độ tác dụng phụ trên lâm sàng do hóa trị được xếp từ độ 0 – độ 4 theo WHO)

Biến chứng trong quá trình hóa trị	Đợt 1 (độ)	Đợt 2 (độ)	Đợt 3 (độ)	Đợt 4 (độ)	Đợt 5 (độ)	Đợt 6 (độ)
281. Buồn nôn, nôn						
282. Tiêu chảy						
283. Viêm miệng						
284. Chán ăn						
285.H/c bàn tay – bàn chân						

(Biến chứng khác đồng thời ghi nhận vào phiếu HÓA TRỊ hay phiếu PHẪU THUẬT nếu biến chứng là do hóa trị hay do phẫu thuật).

Ngày kết thúc hóa trị:.....

(Mức độ tác dụng phụ trên cận lâm sàng do hóa trị được xếp từ độ 0 – độ 4 theo WHO)

Biến chứng trong quá trình hóa trị	Đợt 1 (độ)	Đợt 2 (độ)	Đợt 3 (độ)	Đợt 4 (độ)	Đợt 5 (độ)	Đợt 6 (độ)
286. Bạch cầu						
287. Bạch cầu hạt						
288. Huyết sắc tố						
289. Tiểu cầu						
290. SGOT(UI/l)						
291. SGPT(UI/L)						
292.Creatinin (µmol/L)						

TÌNH TRẠNG THỂ LỰC VÀ CHẤT LƯỢNG SỐNG SAU ĐIỀU TRỊ

293. Tình trạng thể lực:

Chỉ số Karnofsky trước mỗi đợt điều trị hóa chất

Mức độ thể lực theo chỉ số Karnofsky	Tốt (80-100 điểm)	Trung bình (50-70 điểm)	Xấu (10-40 điểm)
Đợt 1			
Đợt 2			
Đợt 3			
Đợt 4			
Đợt 5			
Đợt 6			

294. Đánh giá chất lượng sống theo thang điểm Spitzer

Thời điểm tái khám	Sau 6 tháng	Sau 9-12 tháng	Sau 18-24 tháng
Tổng điểm			

THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Số lưu:.....

Họ tên b/n:..... Tuổi () Địa chỉ:.....

TÁI PHÁT – DI CĂN – TỬ VONG SAU ĐIỀU TRỊ:

295.. Ngày tái phát:..... 296. Vị trí tái phát () 297. Xử lý tái phát ()

298. Ngày di căn:..... 299. Vị trí di căn (), vị trí khác (ghi rõ):.....

300. Xử lý di căn ()

296. Vị trí tái phát	299. Vị trí di căn	297, 300: Xử lý tái phát, di căn:
0/ Không tái phát	0/ Không di căn	6/ Xương
1/ Tại chỗ	1/ Gan	7/ Ổ phúc mạc
2/ tại chỗ + Xâm lấn rộng	2/ Buồng trứng	8/ Hạch TĐ (T)
	3/ phổi	9/ Rốn
	4/ Phúc mạc	10/ Vị trí khác
	5/ Túi cùng	
		0/ Không Xử lý
		4/ PT → xạ trị
		1/ Phẫu thuật
		5/ PT → hóa trị
		2/ Xạ trị
		6/ PT → xạ trị → hóa trị
		3/ Hóa trị
		7/ PT → hóa trị → hóa trị

ĐIỀU TRỊ TÁI PHÁT DI CĂN

Số lưu:.....

Họ tên b/n:..... Tuổi () , Địa chỉ:.....

I/ TÁI PHÁT

Ngày v/v:..... Số v/v:.....

301. Ngày PT:..... 302. Phương tiện Phẫu thuật ()

303. Phương hướng phẫu thuật:.....

304. Ngày hóa trị đầu tiên..... 305. Phác đồ hóa trị:.....

306. Số đợt :..... 307. Ngày kết thúc hóa trị:.....

II/ DI CĂN

Ngày v/v:.....Số v/v:.....

308. Ngày PT:.....309. Phương tiện phẫu thuật ().

310. Phương pháp phẫu thuật:.....

311. Ngày hóa trị đầu tiên:.....312. Phác đồ hóa trị:.....

313. Số đợt:.....314. Ngày kết thúc hóa trị:.....

315. Ngày tử vong:.....316. Lý do tử vong (), lý do khác thì ghi rõ:.....

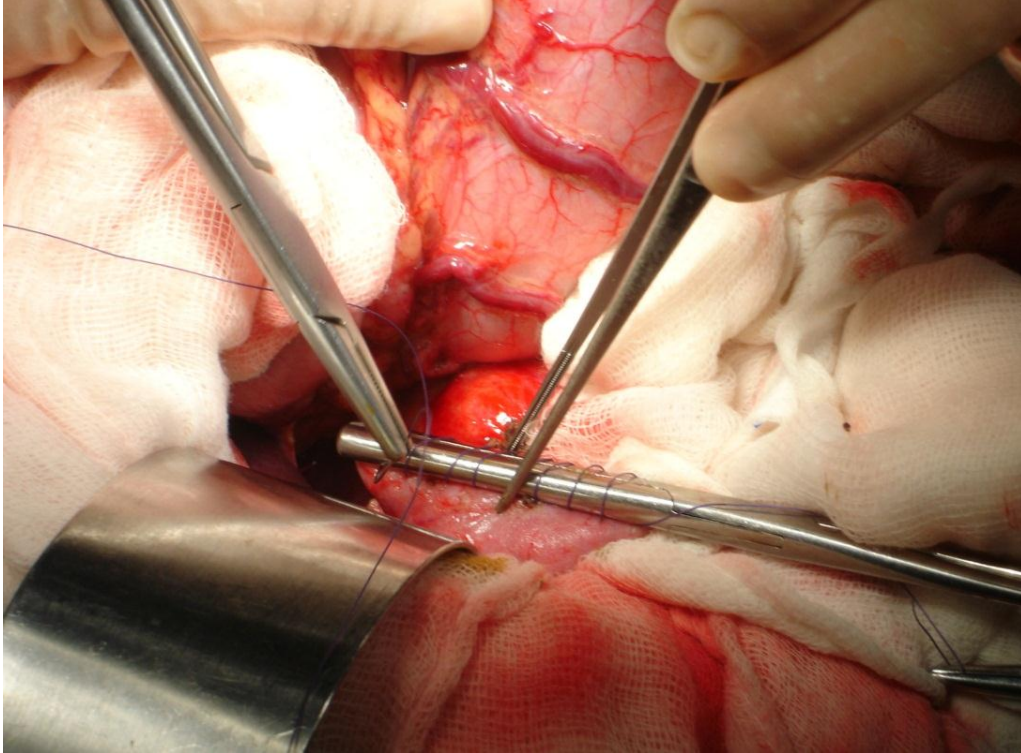
.....
302, 309, 316: 0/ Không phẫu thuật 1/ Phẫu thuật mở bụng 2/ Phẫu thuật nội soi
1/ Do phẫu thuật 2/ Do xạ-hóa đồng thời 3/ Do hóa chất
4/ Do ung thư 5/ Do suy kiệt 6/ Do bệnh lý khác

Hué, ngày ... tháng ... năm

Người điều tra

NGUYỄN QUANG BỘ

HÌNH ẢNH KỸ THUẬT ĐÓNG MỎM TÁ TRÀNG



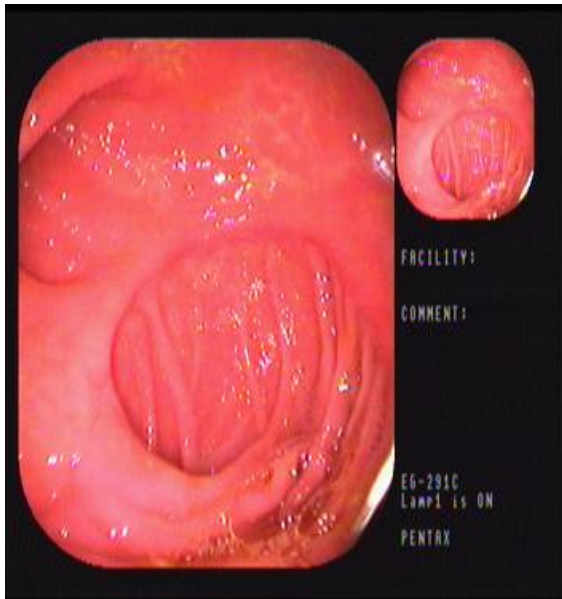
Kỹ thuật đóng móm tá tràng

BỆNH PHẨM SAU PHẪU THUẬT CẮT PHẦN XA DẠ DÀY

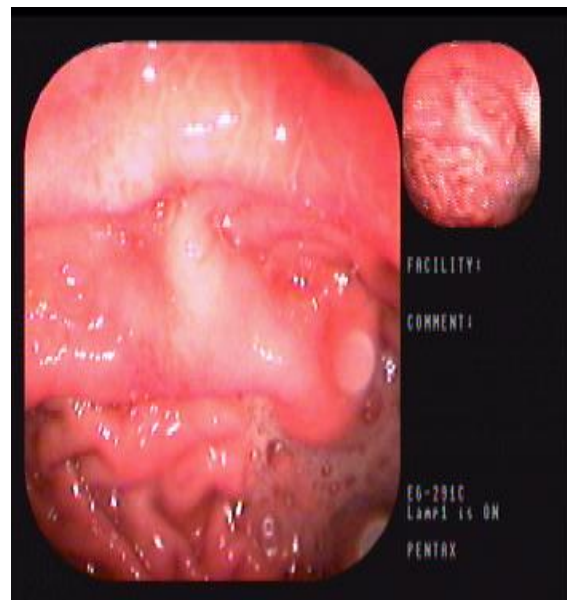
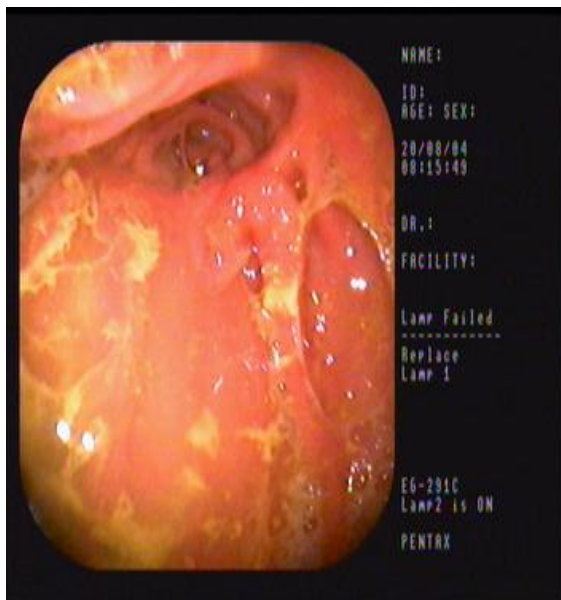


Khối u ở hang môn vị
(B/n Nguyễn Thị B, 53 tuổi)

HÌNH ẢNH NỘI SOI DẠ DÀY - RUỘT TÁI KHÁM



*Hình ảnh nội soi miệng nối dạ dày ruột bình thường khi tái khám
(Bệnh nhân Hoàng Văn L, 39 tuổi)*



*Hình ảnh viêm miệng nối dạ dày ruột khi tái khám
(Bệnh nhân Lê Hữu Đ, 49 tuổi)*

HÌNH ẢNH CÁC HÓA CHẤT THEO CÔNG THỨC ECX



Hội chứng bàn tay – bàn chân



Viên Xeloda



Lọ dung dịch Cisplatin



Lọ dung dịch Epirubicin

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Số vào viện	Ngày phẫu thuật
1	Nguyễn Thị A.	61	Nữ	Bố Trạch, Quảng Bình	6310	01/11/2010
2	Trần Thị A.	47	Nữ	Vĩnh Linh, Quảng Trị	39825	27/07/2009
3	Nguyễn Thị B.	53	Nữ	Nguyễn Sinh Cung, TP Huế	1366745	05/09/2013
4	Nguyễn Đình C.	43	Nam	Tự An-Ban Mê Thuật-Đăklắk	25100	04/06/2009
5	Nguyễn Văn Ch.	51	Nam	Núi Thành, Quảng Nam	45846	26/04/2011
6	Lê Quang C.	63	Nam	Lê Thủy, Quảng Bình	58815	03/12/2008
7	Nguyễn Việt D.	56	Nam	Phong Điền, Huế	10064	25/02/2010
8	Nguyễn Xuân Đ.	49	Nam	Tôn Thất Tùng, TP Huế	17277	16/12/2010
9	Lê Hữu Đ.	49	Nam	Phú Vang, Huế	13444	25/06/2013
10	Nguyễn Anh Đ.	57	Nam	Vĩnh Linh, Quảng Trị	58073	26/07/2010
11	Trần Văn G.	43	Nam	Vĩnh Linh, Quảng Trị	40449	30/07/2009
12	Nguyễn Văn G.	62	Nam	Vĩnh Linh, Quảng Trị	1289	12/01/2010
13	Dương Ngọc H.	41	Nam	Tây Lộc, TP Huế	34855	29/06/2010
14	Nguyễn Thị H.	42	Nữ	Kỳ Anh, Hà Tĩnh	135099	21/05/2012
15	Lê Thị H.	70	Nữ	Gio Linh, Quảng Trị	59465	11/10/2010
16	Dư Thanh H.	55	Nam	Đông Hà, Quảng Trị	129965	03/05/2012
17	Hoàng Thị H.	45	Nữ	Bố Trạch, Quảng Bình	68211	08/12/2009
18	Nguyễn H.	61	Nam	Phú Vang, TP Huế	9077	25/02/2010
19	Phan H.	59	Nam	Hương Trà, TT Huế	60787	05/07/2011
20	Nguyễn Thị Mỹ H.	54	Nữ	7/89 Duy Tân, Huế	16040	31/03/2010
21	Nguyễn Văn K.	52	Nam	Quảng Trạch, Quảng Bình	20487	28/04/2009
22	Phan L.	64	Nam	Phú Lộc, Thừa Thiên Huế	5560	01/11/2010
23	Trần L.	54	Nam	Phú Vang, Thừa Thiên Huế	38903	21/07/2009
24	Lê Thị L.	60	Nữ	Quảng Ninh, Quảng Bình	7196	25/02/2009
25	Nguyễn Thị L.	47	Nữ	Quảng Ninh, Quảng Bình	43401	02/8/2010
26	Hoàng Văn L.	39	Nam	Phú Lộc, TT Huế	1338903	01/06/2013
27	Hà Thị Minh L.	69	Nữ	Đồng Phú, Quảng Bình	2250	21/10/2010
28	Thân Văn L.	62	Nam	Cam Lộc, Hà Tĩnh	72208	28/12/2009
29	Trương M.	45	Nam	Hướng Hóa, Quảng Trị	27448	01/06/2009
30	Nguyễn Ngọc M.	57	Nam	Phú Hội, TT Huế	32870	17/06/2010
31	Võ Thế M.	57	Nam	Phú Cát, Thừa Thiên Huế	71757	31/12/2009
32	Ngô Văn M.	73	Nam	Hướng Hóa, Quảng Trị	11262	17/03/2010
33	Trần Thị N.	50	Nữ	Phú Vang, TT Huế	168805	02/10/2012
34	Trần Quang Ph.	72	Nam	Hương Thủy, TT Huế	21017	28/04/2009

35	Nguyễn Minh Ph.	65	Nam	Quảng Ninh, Quảng Bình	27225	26/05/2010
36	Lê Văn Ph.	66	Nam	270 Lê Duẩn, Huế	3079	15/01/2010
37	Võ Ph.	71	Nam	Hải Lăng, Quảng Trị	39960	15/07/2010
38	Lê Q.	52	Nam	Phong Điền, TT Huế	165462	18/09/2012
39	Cao Việt Q.	55	Nam	Đông Hà, Quảng Trị	121605	27/03/2012
40	Lê Thị S.	27	Nữ	Quảng Điền, TT Huế	9648	12/11/2010
41	Đoàn Hồng S.	50	Nam	Vĩnh Linh, Quảng Trị	30595	11/06/2010
42	Trần Đình Th.	48	Nam	Lệ Thủy, Quảng Bình	138567	04/06/2012
43	Nguyễn Văn Th.	39	Nam	Đông Hà, Quảng Trị	55109	15/10/2009
44	Nguyễn Văn Th.	53	Nam	Lệ Thủy, Quảng Bình	145819	03/07/2012
45	Võ Quang Th.	59	Nam	Quảng Ninh, Quảng Bình	72261	28/12/2009
46	Phạm Xuân T.	54	Nam	Đông Hà, Quảng Trị	24190	20/01/2011
47	Nghiêm T.	50	Nam	Thuận Thành, Huế	5491	09/11/2010
48	Lê V.	53	Nam	Triệu Phong, Quảng Trị	30558	17/06/2009
49	Trần V.	49	Nam	Phú Lộc, Huế	153114	01/08/2012
50	Trịnh Văn V.	42	Nam	Phú Lộc, Huế	14042	23/03/2010
51	Hoàng Thị X.	57	Nữ	Phú Vang, TT Huế	12428	27/03/2009
52	Nguyễn Thị X.	50	Nữ	Triệu Phong, Quảng Trị	112895	21/02/2012
53	Nguyễn Thị Y.	52	Nữ	Phong Điền, TT Huế	68334	07/12/2009

Xác nhận của Bệnh viện Trung ương Huế
Trưởng phòng Kế hoạch Tổng hợp