

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

PHAN CẢNH DUY

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
BIỂU MÔ TUYẾN PHẦN XA DẠ DÀY GIAI ĐOẠN
TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ BẰNG PHẪU THUẬT
KẾT HỢP XẠ - HÓA SAU MỔ**

Chuyên ngành: NGOẠI KHOA

Mã số : 97 20 104

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2019

Công trình nghiên cứu được hoàn thành tại:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. PHẠM ANH VŨ

2. PGS.TS. LÊ QUANG THỨU

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Đại học Huế

Họp tại: số 3, Lê Lợi, thành phố Huế, tỉnh Thừa Thiên Huế

Vào lúc:giờphút, ngàythángnăm 2019.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Trung tâm học liệu Huế
- Thư viện Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án được trình bày trong 124 trang (không kể tài liệu tham khảo và phụ lục). Luận án gồm: 2 trang Đặt vấn đề, 29 trang Tổng quan tài liệu, 30 trang Đối tượng và phương pháp nghiên cứu, 33 trang Kết quả nghiên cứu, 28 trang Bàn luận và 2 trang Kết luận.

Luận án có 66 bảng, 10 biểu đồ, 18 hình và 120 tài liệu tham khảo trong đó có 43 tài liệu tiếng Việt, 77 tài liệu tiếng Anh.

Phụ lục gồm các công trình nghiên cứu, tài liệu tham khảo, phiếu nghiên cứu, danh sách bệnh nhân.

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Ung thư dạ dày là bệnh lý thường gặp nhất trong ung thư đường tiêu hóa, đứng thứ tư trong 10 loại ung thư phổ biến trên thế giới. Tỷ lệ mắc bệnh thay đổi theo từng khu vực, và Việt Nam nằm trong vùng có tỷ lệ mắc bệnh ung thư dạ dày khá cao. Phẫu thuật là điều trị cơ bản đối với ung thư dạ dày, với cắt dạ dày rộng rãi kết hợp vét hạch vùng có nguy cơ di căn. Tuy nhiên, chỉ có một số lượng nhỏ bệnh nhân với u còn khu trú (ung thư dạ dày giai đoạn sớm) có thể được điều trị khỏi bằng phẫu thuật đơn thuần, với tỷ lệ 70-80%. Đa số bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, thường xuất hiện tái phát, di căn sau khi đã được phẫu thuật. Kết quả nhiều nghiên cứu trên thế giới ghi nhận cho thấy có đến 40-70% trường hợp ung thư dạ dày tái phát tại vùng sau phẫu thuật, và gần 80% nguyên nhân tử vong là do tái phát tại vùng, đặc biệt tử vong cao nhất ở nhóm ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ (được định nghĩa là u xâm lấn đến thanh mạc $T \geq 3$ hoặc có di căn hạch vùng N+). 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 giai đoạn tiến triển tại chỗ vẫn thấp, tỷ lệ sống 5 năm chỉ 8-34%. Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được tiến hành trên nhiều trung tâm ung thư trên thế giới, với xạ - hóa bổ trợ sau mổ triệt căn ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ cho thấy giúp cải thiện kết quả điều trị, giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ tại vùng, tăng thời gian sống thêm. Thử nghiệm pha III Intergroup - 0116 (Macdonald và cộng sự) nghiên cứu trên 556 bệnh nhân với thời gian theo dõi trung bình 7 năm, so sánh nhóm có xạ -

hóa bỏ trợ với nhóm quan sát với kết quả: sống thêm 3 năm 50% so với 41%, tái phát tại chỗ 19% so với 29%, tái phát tại vùng 65% so với 72%. Hiện nay, tại Mỹ và một số quốc gia, phẫu thuật cắt dạ dày rộng rãi kết hợp xạ - hóa bỏ trợ sau mổ được chấp nhận là phác đồ điều trị chuẩn đối với ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ.

Tại Việt Nam, xạ - hóa bỏ trợ sau mổ ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển mới ở giai đoạn bắt đầu và chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này. Bên cạnh đó, kết quả của các nghiên cứu về xạ - hóa bỏ trợ sau mổ ung thư dạ dày tại Việt Nam vẫn chưa hoàn toàn thuyết phục vì thời gian theo dõi còn ngắn, cho nên ngoài việc khẳng định vai trò của xạ - hóa bỏ trợ trong việc cải thiện thời gian sống thêm, giảm tỷ lệ tái phát thì tính an toàn cũng như các biến chứng, di chứng liên quan đến xạ - hóa sau mổ ung thư dạ dày còn là những vấn đề rất cần được nghiên cứu. Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi thực hiện đề tài: "Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tuyến phần xa dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ bằng phẫu thuật kết hợp xạ - hóa sau mổ" với 2 mục tiêu:

1. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mô bệnh học các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phần xa dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ.*

2. *Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tuyến phần xa dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ bằng phẫu thuật kết hợp xạ - hóa sau mổ.*

2. Ý nghĩa khoa học và ý nghĩa thực tiễn của luận án

Bệnh nhân UTDD vào viện thường ở giai đoạn tiến triển, nên ảnh hưởng đến chiến lược và kết quả điều trị, cần phải có thêm điều trị bỏ trợ sau mổ. Xạ - hóa đồng thời sau mổ ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ là một trong những chọn lựa được chấp nhận ở nhiều nước trên thế giới. Tuy nhiên ở Việt Nam, điều trị xạ - hóa sau phẫu thuật ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ mới bắt đầu thực hiện ở một số trung tâm điều trị ung thư và chưa có đánh giá kết quả một cách đầy đủ và lâu dài để khẳng định vai trò cũng như tính an toàn đối với phương pháp điều trị bỏ trợ này. Kết quả của luận án khẳng định phác đồ điều trị bao gồm phẫu thuật, xạ - hóa trị đồng thời sau mổ là an toàn, dễ dung nạp và là một trong những chọn lựa điều trị phù hợp đối với ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ, giúp cải thiện kết quả điều trị về tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh tiến triển. Những tiên bộ trong các kỹ thuật xạ trị hiện đại cho phép thực hiện xạ trị bỏ trợ chính xác và hiệu quả, đồng thời giảm bớt các độc tính gây ra do xạ trị, nên được áp dụng rộng rãi tại các cơ sở ung bướu có đầy đủ phương tiện.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. GIẢI PHẪU DẠ DÀY

Phân chia các vùng dạ dày

Để xác định vị trí khối u, hiệp hội nghiên cứu UTDD Nhật Bản chia dạ dày làm 3 vùng : 1/3 trên, 1/3 giữa, 1/3 dưới bằng cách nối giữa các điểm chia đều 2 bờ cong. Phần gần dạ dày tương ứng vùng một phần ba trên. Phần xa dạ dày bao gồm vùng một phần ba giữa và vùng một phần ba dưới của dạ dày.

Hệ thống bạch huyết dạ dày

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

- Chặng N1: gồm những nhóm hạch từ 1 đến nhóm hạch thứ 6. Những hạch này nằm cạnh dạ dày dọc theo bờ cong nhỏ và bờ cong lớn.
- 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 (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)

1.2. LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ DẠ DÀY

1.2.1. Triệu chứng lâm sàng của ung thư dạ dày

Triệu chứng lâm sàng ung thư dạ dày nghèo nàn, không đặc hiệu, dễ nhầm với triệu chứng của các bệnh lý khác: Sút cân, đau vùng thượng vị, buồn nôn, nôn, nôn ra máu, đi cầu phân đen...

1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng của ung thư dạ dày

- Chụp thực quản - dạ dày - tá tràng cản quang (TOGD): là phương pháp kinh điển để chẩn đoán ung thư dạ dày.

- Nội soi dạ dày bằng ống soi mềm và sinh thiết: là phương pháp chẩn đoán UTDD 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.

- Chất chỉ điểm khối u: CEA, CA 19-9, CA 72-4, không mang tính đặc hiệu cho ung thư dạ dày, các chỉ số này tăng chỉ có ý nghĩa gợi ý ung thư dạ dày tiến triển trở lại khi theo dõi bệnh sau điều trị.

- Soi ổ phúc mạc cũng là một trong những phương pháp để chẩn đoán ung thư dạ dày, 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.

- Siêu âm ổ bụng: là xét nghiệm thường quy trong chẩn đoán ung thư dạ dày. Kỹ thuật này đơn giản, dễ thực hiện, giá thành rẻ và phổ biến, có thể phát hiện tổn thương cấu trúc lớp của thành dạ dày, đánh giá mức độ dày thành dạ dày, hẹp lòng gây tắc nghẽn hoặc ú trệ, đánh giá sơ bộ mức độ thâm nhiễm, xâm lấn xung quanh cũng như phát hiện di căn hạch hay di căn các cơ quan trong ổ bụng, tràn dịch ổ bụng.

- Chụp cắt lớp vi tính: nhờ sự tiến bộ của máy chụp cắt lớp vi tính (CT), nhất là ứng dụng của CT trong chẩn đoán hình ảnh, CT ngày càng được đưa vào sử dụng rộng rãi để chẩn đoán UTDD, với các máy CT đa dãy đầu thu cùng với kỹ thuật nội soi ảo, lát cắt mỏng, kỹ thuật tái tạo đa mặt phẳng và 3D, giúp lựa chọn mặt phẳng tối ưu để đánh giá xâm lấn thành dạ dày và tổ chức xung quanh dạ dày, cho phép phát hiện được các tổn thương ở giai đoạn sớm (giai đoạn T1, T2), có thể phát hiện được hạch $\geq 5\text{mm}$.

- Siêu âm nội soi: Là một xét nghiệm có giá trị trong chẩn đoán UTDD, giúp chẩn đoán khá chính xác sự xâm lấn của khối u vào thành dạ dày, và tình trạng hạch vùng xung quanh dạ dày. Siêu âm nội soi cung cấp cho chúng ta cái nhìn rõ nét về cấu trúc của cả trong và ngoài lòng ống tiêu hóa, cho phép phát hiện được ngay những khối u nhỏ nhất với mức độ xâm lấn tối thiểu. Kỹ thuật này đòi hỏi trang thiết bị đắt tiền và người thực hiện có trình độ chuyên môn cao.

- PET-CT: 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 Dasen (2009) độ nhạy và độ đặc hiệu của chụp PET-CT đạt 81% và 78-100%.

1.3. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ VÀ PHÂN CHIA GIAI ĐOẠN UNG THƯ DẠ DÀY

1.3.1. Đại thể: Phân loại hình ảnh đại thể ung thư dạ dày theo Borrmann: thể sùi, thể loét không xâm lấn, thể loét xâm lấn, thể thâm nhiễm.

1.3.2. Vi thể: Hình ảnh vi thể ung thư biểu mô dạ dày đa dạng và phức tạp. Cách phân loại của Lauren năm 1965 và của tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 1997 được áp dụng rộng rãi nhất.

- **Phân loại của Lauren:** chia ung thư biểu mô dạ dày thành 2 kiểu chính: kiểu ruột và kiểu lan tỏa, có ý nghĩa lâm sàng về điều trị và tiên lượng.

- **Phân loại theo WHO:**

Ung thư biểu mô dạ dày gồm 7 loại: tuyến nhú, tuyến ống, tuyến nhầy, tế bào nhẵn, tuyến-vảy, loại không biệt hóa.

Các nhà giải phẫu bệnh xếp loại theo mức độ biệt hóa tốt, vừa, kém và không biệt hóa; độ biệt hóa càng kém thì mức độ ác tính càng cao.

1.3.3. Phân chia giai đoạn ung thư dạ dày: Phân loại theo hệ thống TNM của UICC (2009) như sau:

+ T: U nguyên phát (Tx, T_{is}, T1, T2, T3, T4)

+ N: Hạch vùng (Nx, N1, N2, N3)

+ M: Di căn xa (M0, M1)

1.4. ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT UNG THƯ PHÂN XA DẠ DÀY GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ

1.4.1. Kỹ thuật phẫu thuật

Đối với ung thư phân xa dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ, về kỹ thuật phẫu thuật phải tuân thủ các nguyên tắc sau đây:

- Đường cắt dạ dày: Ở phía dưới nối chung nên cách môn vị 2-3 cm. Ở phía trên, nên cắt xa tổn thương ít nhất là 5-6 cm vì ung thư dạ dày có xu hướng phát triển lên trên, nhưng ít khi vượt quá giới hạn này.

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

- Vết hạch: Phẫu thuật vét hạch có thể tiến hành theo mức D1, D1+ hoặc D2. 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, phẫu thuật cắt dạ dày vét hạch D2 được coi là phẫu thuật chuẩn.

- 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.

- Việc phục hồi lưu thông tiêu hóa thường theo kiểu Billroth II (Polya hay Finsterer) hay kiểu Roux-en-Y.

1.4.2. Phẫu thuật xâm nhập tối thiểu

Nhờ những tiến bộ của khoa học kỹ thuật, sử dụng dao siêu âm trong phẫu thuật nội soi, cùng với sự gia tăng kinh nghiệm phẫu thuật nội soi nói chung trong ngành ngoại khoa, đặc biệt là phẫu thuật viên khi đạt được đường cong huấn luyện trong phẫu thuật nội soi điều trị UTDD, nên đến nay phẫu thuật nội soi là một sự lựa chọn quan trọng có giá trị đối với nhiều bệnh nhân UTDD. Phẫu thuật nội soi vét hạch triệt căn D2 là khả thi và an toàn với một tỷ lệ tử vong có thể là thấp hơn so với phẫu thuật mở vì các phẫu thuật viên của Nhật Bản đã tích lũy được nhiều kinh nghiệm đáng kể.

1.5. CÁC NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ TRONG UNG THƯ DẠ DÀY

1.5.1. Xạ - hóa bổ trợ sau phẫu thuật ung thư dạ dày

Nhờ vào sự tiến bộ về cải tiến tính năng của các máy xạ trị gia tốc nên việc điều trị xạ ngày càng chính xác. Nhiều tác giả trên thế giới đã tiến hành nghiên cứu vai trò của xạ - hóa bổ trợ trong UTDD giai đoạn tiến triển tại chỗ.

Thử nghiệm pha III Intergroup 0116 (Macdonald và cộng sự) tiến hành trên 556 bệnh nhân UTDD đã được phẫu thuật, phần lớn là T3/T4 và 85% có di căn hạch vùng, thời gian theo dõi từ 2001 - 2008. Kết quả so sánh nhóm xạ - hóa bổ trợ với nhóm quan sát, cho thấy hiệu quả cải thiện tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao hơn ở nhóm điều trị phối hợp. Qua theo dõi 7 năm ở nhóm có xạ hóa bổ trợ so với nhóm quan sát: thời gian sống thêm trung bình cao hơn (35 tháng so với 26 tháng), sống thêm toàn bộ 3 năm cao hơn (50% so với 41%), tỷ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng thấp hơn (19% so với 29%; và 65% so với 72%). Một nghiên cứu từ Hàn Quốc năm 2011 (Sup Kim và cộng sự) tiến hành trên 544 bệnh nhân UTDD giai đoạn II - III (chưa có di căn xa) cũng cho kết quả tương tự: nhóm phối hợp hóa xạ sau phẫu thuật cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm cao hơn (57% so với 51%), tỷ lệ kiểm soát tại chỗ cao hơn (22% so với 15%).

Từ các kết quả nghiên cứu này đã thay đổi quan điểm điều trị UTDD tại Mỹ và một số quốc gia: xạ - hóa đồng thời là phác đồ

chuẩn điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật UTDD giai đoạn tiến triển tại chỗ. là. Phác đồ này dựa trên 5-FU là chất có tác dụng làm tăng tính nhạy cảm với xạ trị của tế bào u.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Lê Thị Thu Sương được tiến hành tại bệnh viện Chợ Rẫy trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II - III sau phẫu thuật tận gốc, được điều trị xạ - hóa hỗ trợ sau mổ, với tiêu chuẩn chọn bệnh là ung thư biểu mô tuyến, bệnh có tổng trạng thể lực tốt (KPS 90-100), điều trị hỗ trợ theo phác đồ xạ - hóa đồng thời với 5FU/Leucovorin, liều xạ 45Gy. Kết quả ghi nhận trên số lượng bệnh nhân còn ít và thời gian theo dõi còn hạn chế, tuy nhiên kết quả về độc tính liên quan đến xạ - hóa là ít và chấp nhận được.

1.5.2. Hóa trị hỗ trợ (Adjuvant chemotherapy)

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 thêm sau phẫu thuật cho người bệnh. Nhược điểm của hóa chất điều trị ung thư là độc tính trên mô lành, 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.

1.5.3. Hóa trị tân bổ trợ (Neoadjuvant chemotherapy)

Hóa trị tân bổ trợ với mục đích làm giảm giai đoạn UTDD, giúp cho phẫu thuật được dễ dàng, ngoài ra cũng hạn chế di căn xa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, nhất là giai đoạn T3/T4.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 54 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phần xa dạ dày đã được phẫu thuật cắt phần xa dạ dày, điều trị xạ - hóa sau mổ tại bệnh viện Trung ương Huế trong thời gian từ tháng 01/2013 đến tháng 12/2015 và được theo dõi đến 30/8/2018.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- + U ở vị trí phần xa dạ dày (bao gồm vùng 1/3 giữa và vùng 1/3 dưới).
- + Bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến triển tại chỗ theo định nghĩa: T3-T4 (bất kỳ N), hoặc bất kỳ T có N+ (xâm lấn hạch), được phẫu

thuật cắt dạ dày phần xa kèm vét hạch (dựa vào kết quả giải phẫu bệnh sau mổ).

- + Giải phẫu bệnh sau mổ là ung thư biểu mô tuyến.
- + Kết quả giải phẫu bệnh 2 diện cắt dạ dày và tá tràng không có tế bào ung thư (R0).
- + Số lượng hạch vét được tối thiểu là 15 hạch.
- + Điều trị bổ trợ bằng xạ - hóa sau mổ theo hướng dẫn điều trị của mạng lưới ung thư Hoa Kỳ (NCCN 2012).

- Tiêu chuẩn loại trừ:

- + Các trường hợp có di căn xa được ghi nhận trước hoặc trong phẫu thuật, bao gồm di căn phúc mạc.
- + Các trường hợp đã điều trị hóa chất trước mổ.
- + Các trường hợp đã mắc một bệnh ung thư khác.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu mô tả có can thiệp, theo dõi dọc.

2.2.2. Mẫu nghiên cứu

- **Cỡ mẫu:** Dựa vào công thức tính cỡ mẫu mô tả tỷ lệ

$$n = Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \times \frac{p(1-p)}{(\epsilon d)^2} \times C$$

Thay vào công thức ta có $n = 45$, tăng thêm 20% cỡ mẫu để dự phòng mất mẫu ($45 \times 20\% = 9$), như vậy cỡ mẫu cuối cùng là 54.

- Phương pháp chọn mẫu:

Bệnh nhân UTDD gđ tiến triển tại chỗ được phẫu thuật cắt dạ dày phần xa kèm vét hạch (mổ mở hoặc mổ nội soi) tại BVTW Huế, giải phẫu bệnh sau mổ là ung thư biểu mô tuyến, có tình trạng thể lực $KPS \geq 70\%$, sau mổ 2 - 4 tuần tiếp tục được điều trị bổ trợ tại Trung tâm Ung Bướu BVTW Huế bằng phác đồ xạ - hóa đồng thời theo hướng dẫn điều trị của mạng lưới ung thư Hoa Kỳ (NCCN 2012).

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

2.2.3.1. Nghiên cứu đặc điểm chung, bệnh sử và tiền sử

- Tuổi, giới, địa dư, nghề nghiệp, lý do vào viện.
- Tiền sử bản thân về 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.

2.2.3.2. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng

- Triệu chứng toàn thân.
- Triệu chứng cơ năng.

2.2.3.3. Nghiên cứu một số đặc điểm cận lâm sàng

- Các xét nghiệm huyết học và sinh hóa: nhóm máu, hemoglobin, protid máu, albumin máu, chất chỉ điểm khối u CEA, CA 19-9, CA 72-4; ure, creatinin, SGOT, SGPT.

- Chẩn đoán hình ảnh: siêu âm ổ bụng, nội soi dạ dày và sinh thiết u, Xquang phổi, CT bụng có thuốc cản quang

2.2.3.4. Kết quả giải phẫu bệnh và phân giai đoạn

Xếp giai đoạn khối u T1, T2, T3, T4; Hạch vùng: số lượng hạch di căn, số lượng hạch vét được; Mô bệnh học 2 đầu diện cắt dạ dày.

2.2.3.5. Phương pháp phẫu thuật cắt phần xa dạ dày + vét hạch

Phương pháp phẫu thuật: việc chọn lựa phương pháp phẫu thuật mở hoặc phẫu thuật nội soi tùy thuộc vào quyết định của phẫu thuật viên. Mức vét hạch: mức D1 gồm các nhóm hạch xung quanh dạ dày (gồm các nhóm hạch 1, 3, 4, 5, 6, 7), hoặc mức D2 (gồm các nhóm hạch 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11). Phục hồi lưu thông tiêu hóa: phục hồi lưu thông dạ dày - ruột theo phương pháp Polya hoặc Roux - en - Y do phẫu thuật viên quyết định.

2.2.3.6. Đánh giá kết quả trong mổ

- Thời gian phẫu thuật: tính bằng phút.
- Số lượng hạch vét được: ghi nhận số lượng.
- Đánh giá thương tổn ung thư trong quá trình phẫu thuật xác định.
- Tai biến trong mổ.

2.2.3.7. Đánh giá kết quả sớm sau mổ

- Theo dõi các biến chứng sau mổ.
- Thời gian nằm viện, thời gian có trung tiện, thời gian cho ăn trở lại.

2.2.3.8. Nghiên cứu xạ - hóa bổ trợ sau phẫu thuật

Sau phẫu thuật 2 - 4 tuần bệnh nhân được tiến hành xạ - hóa bổ trợ tại khoa Xạ Trị, trung tâm Ung Bướu – BVTW Huế.

Phác đồ xạ - hóa bổ trợ sau phẫu thuật: Xạ trị vào giường u và hạch vùng 45Gy, phân liều 1,8Gy/ngày x 25 ngày, 5 ngày/tuần. Uống Capecitabine (Xeloda®), liều 1250mg/m² da/ngày chia 2 lần x 25 ngày cùng lúc với xạ trị.

2.2.3.9. Tác dụng phụ do điều trị xạ - hóa

Đánh giá một số tác dụng phụ trên lâm sàng, huyết học và chức năng gan, chức năng thận ghi nhận sau từng đợt điều trị, phân độ các tác dụng phụ từ độ 0 đến độ 4 dựa theo tiêu chuẩn phân độ của Hội xạ trị ung thư Mỹ RTOG (2014) về tác dụng phụ của xạ trị và hóa trị.

2.2.3.10. Nghiên cứu tình trạng thể lực trước điều trị xạ - hóa

Nghiên cứu tình trạng của bệnh nhân trước điều trị xạ - hóa bằng cách đánh giá chỉ số tình trạng thể lực theo Karnofsky (KPS).

2.2.3.11. Đánh giá kết quả tái khám

Đánh giá sau phẫu thuật tại các thời điểm: sau 3 tháng, sau 6 tháng, sau 12 tháng, sau 18 tháng, sau 24 tháng, sau 36 tháng, sau 48 tháng, sau ≥ 60 tháng.

Đánh giá tái khám trên lâm sàng:

Bệnh nhân còn sống hay đã chết, nếu chết thì ghi nhận nguyên nhân. Nếu bệnh nhân còn sống thì ghi nhận: Triệu chứng toàn thân, triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể:

Đánh giá cận lâm sàng tái khám

- Đánh giá về tình trạng huyết học của bệnh nhân sau phẫu thuật và điều trị xạ - hóa hỗ trợ: hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu.

- Các thông số sinh hóa: Protid máu, CEA, CA 72-4, CA 19-9.

- Siêu âm bụng, Xquang phổi, CT scan ngực bụng (nếu có chỉ định), để đánh giá tình trạng tại chỗ, tại vùng và phát hiện di căn xa.

- Nội soi dạ dày (nếu có chỉ định): nếu nghi ngờ tái phát thì sinh thiết làm giải phẫu bệnh lý.

Các phương pháp theo dõi

Tất cả các bệnh nhân đều được hẹn tái khám tại các thời điểm: sau 3 tháng, sau 6 tháng, sau 12 tháng, sau 18 tháng, sau 24 tháng, sau 36 tháng, sau 48 tháng và sau 60 tháng.

- Phương pháp thứ nhất: Tái khám theo hẹn tại bệnh viện.

- Phương pháp thứ hai: Nếu bệnh nhân không đến tái khám theo hẹn 2 lần thì đến gặp trực tiếp bệnh nhân tại nhà.

2.2.3.12. Đánh giá kết quả xa

- Nghiên cứu tình hình tái phát, di căn.

- Nghiên cứu thời gian sống thêm.

2.2.4. Xử lý số liệu

Các biến số được thu thập bằng một mẫu thống nhất và được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20, sử dụng các phương pháp thống kê mô tả, thống kê so sánh, phân tích sống thêm.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

- Tuổi trung bình: $58,56 \pm 10,28$, nhóm tuổi 51- 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (46,2%).

- Bệnh nhân nam: 39 (72,2%), bệnh nhân nữ: 15 (27,8%), Tỷ lệ nam/nữ: 2,6/1.

- Đa số bệnh nhân sống ở nông thôn, chiếm tỷ lệ 74,1%.

- Bệnh nhân là nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất (57,4%).

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng

- Có tiền sử điều trị nội khoa viêm loét dạ dày: 15 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ: 27,8%. Tiền sử uống rượu hoặc hút thuốc lá: 36 bn (66,7%).

- Đau thượng vị là lý do vào viện thường gặp nhất (81,4%).

- Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện trung bình là $8,9 \pm 10,3$ tháng (ít nhất 1 tháng, nhiều nhất 36 tháng).

- Tỷ lệ bệnh nhân có gầy sút cân chiếm 27,8%.

- Đa số bệnh nhân (94,9%) nhập viện có triệu chứng đau thượng vị, tỷ lệ bệnh nhân có nôn (máu và không máu) là 16,7%, có 6 bệnh nhân có triệu chứng đi cầu phân đen (11,1%).

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

- Tỷ lệ thiếu máu (Hemoglobin $< 10\text{g/dL}$) là 18,5%. Có 2 bệnh nhân giảm Protid máu (3,7%) và 12 bệnh nhân có giảm Albumin máu (37,5%). Tất cả các bệnh nhân này đều được bù máu và bù đạm cho đến ngưỡng bình thường trước khi phẫu thuật.

- Bệnh nhân có nhóm máu O chiếm tỷ lệ cao nhất (42,5%), tiếp đến là nhóm máu A (31,5%), nhóm máu B (20,4%) và ít gặp bệnh nhân có nhóm máu AB (5,6%).

- Có 12 bệnh nhân (22,2%) tăng nồng độ CEA $> 5\text{ng/ml}$. Chỉ số CA 19-9 và CA 72-4 tăng rất ít, chỉ có 3 bệnh nhân tăng CA 19-9 (5,6%) và 8 bệnh nhân tăng CA 72-4 (14,8%).

- Tổng cộng 41 bệnh nhân được làm siêu âm đánh giá trước mổ và 13 bệnh nhân không làm xét nghiệm siêu âm trước mổ (nhưng có chụp CT scan ổ bụng). Tỷ lệ phát hiện tổn thương tại dạ dày và/hoặc hạch vùng trên siêu âm là 51,2%.

- Tất cả 54 bệnh nhân trong nghiên cứu đều được nội soi dạ dày và sinh thiết u trước mổ. Vị trí u thường gặp nhất là hang vị (57,3%). Có 2 trường hợp nội soi dạ dày nhưng không sinh thiết được do bệnh nhân kích thích, không hợp tác. Tuy nhiên 2 bệnh nhân này vẫn được chẩn đoán ung thư dạ dày vì lâm sàng và cận lâm sàng điển hình, và kết quả mô bệnh học sau mổ của 2 bệnh nhân này là ung thư.

- Kết quả mô tả đại thể trên nội soi cho thấy thể loét chiếm tỷ lệ cao nhất (48,2%), thể sùi và thể thâm nhiễm ít gặp hơn.

- Đặc điểm tổn thương trên CT: Phần lớn (74%) u được phát hiện ở vị trí hang vị và hang - môn vị. Khả năng phát hiện khối u dạ dày qua CT ổ bụng là 49/54 trường hợp (90,7%). Dấu hiệu dày thành dạ dày trên hình ảnh CT scan được ghi nhận ở tất cả các bệnh nhân (100%) và dấu hiệu mất cấu trúc lớp là thường gặp (91,8%).

- Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật:

+ U ở vị trí hang vị thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 48,1%. Phần lớn u dạ dày dạng loét (59,3%), dạng sùi và dạng thâm nhiễm ít gặp hơn. Kích thước u ≤ 3 cm chiếm tỷ lệ cao nhất (75,9%), u có kích thước > 7 cm chỉ có 2 bệnh nhân (3,7%).

+ Đặc điểm vi thể 2 đầu diện cắt dạ dày: tất cả 54 bệnh nhân đều không có có hình ảnh tế bào ác tính ở 2 đầu diện cắt.

+ U ở gđ T3 chiếm đa số, với tỷ lệ 83,3%. Thể mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến ống chiếm đa số, với tỷ lệ 92,6%. Phần lớn là loại biệt hóa vừa và biệt hóa kém (75,9%), ít gặp loại biệt hóa tốt (24,1%).

+ Số hạch vét được đều ≥ 15 hạch, nhiều nhất 21 hạch, số hạch di căn nhiều nhất là 7, số hạch trung bình vét được là $17,02 \pm 1,64$.

+ Phần lớn (68,4%) là giai đoạn N0, di căn 1-2 hạch (giai đoạn N1) chiếm 24,1%, di căn 3-6 hạch (N2) chiếm 5,6%, rất ít (1,9%) trường hợp di căn ≥ 7 hạch (N3).

+ Xếp giai đoạn: gđ II 87,0%, gđ III 13,0%.

3.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.3.1. Kết quả trong mổ

- Tỷ lệ bệnh nhân mổ mở là 59,3% và mổ nội soi là 40,7%.

- Thời gian mổ mở trung bình là $165,3 \pm 47,0$ phút, thời gian mổ mở ngắn nhất: 60 phút, dài nhất: 240 phút.

- Thời gian mổ nội soi trung bình là $153,6 \pm 38,5$ phút, thời gian mổ nội soi ngắn nhất: 90 phút, dài nhất: 210 phút.

- Có 1 bệnh nhân mổ nội soi chuyển sang mổ mở, do u dính vào tụy, tỷ lệ chuyển mổ nội soi sang mổ mở: $1/22 = 4,5\%$.

- Tỷ lệ vết hạch D1 là 29,6% và vết hạch D2 là 70,4%.

- Tái lập lưu thông tiêu hóa theo kiểu Polya 85,2%, kiểu Roux-en-Y 14,8%.

- Tất cả 54 bệnh nhân trong nghiên cứu này đều được ghi nhận không có tai biến trong mổ.

3.3.2. Kết quả sớm sau mổ

- Thời gian có trung tiện sau phẫu thuật trung bình là $3,8 \pm 1,7$ ngày, nhanh nhất 1 ngày, chậm nhất 7 ngày.

- Thời gian cho ăn trở lại trung bình là $5,3 \pm 1,3$ ngày, nhanh nhất 3 ngày, chậm nhất 9 ngày.

- Thời gian nằm viện sau mổ trung bình: $10,4 \pm 2,4$ ngày, nhanh nhất 5 ngày, chậm nhất 16 ngày.

3.3.3. Một số kết quả đánh giá trước lúc xạ - hóa hỗ trợ

- Tất cả 54 bệnh nhân điều trị xạ - hóa sau phẫu thuật trong nghiên cứu này đều có chỉ số hoạt động thể lực KPS từ 80% trở lên, phần lớn bệnh nhân (96,3%) có chỉ số KPS 80-90%.

- 100% bệnh nhân đều được chụp CT kiểm tra và chuẩn bị lập kế hoạch xạ - hóa sau mổ.

- Có 36 bệnh nhân được làm nội soi dạ dày kiểm tra trước xạ - hóa, với kết quả miệng nổi bình thường 21 bệnh nhân (58,3%), viêm phù nề miệng nổi là 15 bệnh nhân (41,7%) và không có hẹp miệng nổi.

3.3.4. Độc tính do điều trị xạ - hóa đồng thời

Tất cả 54 bệnh nhân (100%) đều hoàn thành phác đồ điều trị xạ - hóa đồng thời hỗ trợ sau mổ:

- Độc tính lên chỉ số huyết học chủ yếu xảy ra ở độ 1 và độ 2, rất ít bệnh nhân có giảm chỉ số huyết học độ 3 (tỷ lệ 3,7%) và không có bệnh nhân nào xảy ra ở độ 4.

- Buồn nôn, nôn rất ít xảy ra và chỉ có ở độ 1 và độ 2 (26%), không có độ 3 và độ 4. Không có bệnh nhân nào tiêu chảy sau xạ - hóa đồng thời. Không có bệnh nhân nào tăng creatinin. Phần lớn (89,0%) bệnh nhân không có tăng men gan, chỉ có 11,1% bệnh nhân có tăng men gan độ 1.

3.3.5. Kết quả xa

- Thời gian theo dõi trung bình là $35,4 \pm 14,7$ tháng, ngắn nhất là tháng 9,7 tháng, dài nhất là 65,4 tháng.

- Tổng cộng có 5 bệnh nhân (9,2%) tái phát tại chỗ và có di căn đồng thời sau điều trị với kết quả như sau: Thời gian tái phát trung bình là $21,33 \pm 17,76$ tháng, bệnh nhân tái phát sớm nhất tại thời điểm 6,67 tháng và tái phát muộn nhất tại thời điểm 50,3 tháng.

- Tổng cộng có 12 bệnh nhân (22,2%) di căn xa sau điều trị, trong đó có 5 bệnh nhân tái phát và di căn đồng thời, với kết quả như sau: Thời gian di căn trung bình là $14,64 \pm 12,93$ tháng, bệnh nhân di căn sớm nhất tại thời điểm 4,3 tháng, và di căn muộn nhất tại thời điểm 50,3 tháng. Di căn hạch ổ bụng và di căn gan là thường gặp nhất, với tỷ lệ 75,0% và 66,7%, di căn từ 2 vị trí trở lên chiếm 91,7%.

- *Sống thêm sau điều trị*

* *Sống thêm toàn bộ*

Chúng tôi theo dõi được 54 bệnh nhân (100%) sau điều trị, với thời gian theo dõi trung bình là $35,4 \pm 14,7$ tháng, dài nhất là 65,4 tháng, ngắn nhất là 9,7 tháng. Tổng cộng có 27 bệnh nhân đã tử vong tính đến ngày kết thúc nghiên cứu (30/8/2018).

Xác suất sống thêm toàn bộ sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm lần lượt là 94,4%; 74,1%; 58,4%; 53,1%; 26,5%.

* *Sống thêm không bệnh*

Xác suất sống thêm không bệnh sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm lần lượt là 85,2%; 66,7%; 54,8%; 48,7%; 26,1%.

* *Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh*

Thời gian sống thêm toàn bộ ở giai đoạn II cao hơn ở giai đoạn III, sự khác biệt giữa thời gian sống thêm toàn bộ và giai đoạn bệnh có ý nghĩa thống kê ($p = 0,004 < 0,05$).

* *Sống thêm không bệnh theo giai đoạn*

Thời gian sống thêm không bệnh ở giai đoạn II dài hơn ở giai đoạn III, sự khác biệt giữa sống thêm không bệnh và giai đoạn bệnh có ý nghĩa thống kê ($p = 0,02 < 0,05$).

* *Sống thêm không bệnh theo tình trạng di căn hạch vùng (N)*

Thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm không có di căn hạch vùng dài hơn nhóm có di căn hạch vùng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,034 < 0,05$).

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG BỆNH NHÂN

4.1.1. Tuổi và giới

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tuổi từ 51 - 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (46,2%), tuổi trung bình của bệnh nhân là $58,56 \pm 10,28$ (nhỏ nhất là 32 tuổi, lớn nhất là 78 tuổi). Tổng cộng có 39 bệnh nhân nam (72,2%) và 15 bệnh nhân nữ (27,8%), với tỷ lệ nam/nữ = 2,6/1. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trong nước và tương đương một số ghi nhận nước ngoài.

4.1.2. Địa dư và nghề nghiệp

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân là nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất với 57,4%. Kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác trong nước cũng cho kết quả tương tự.

4.1.3. Lý do vào viện và thời gian khởi bệnh

Đau thượng vị là lý do vào viện thường gặp nhất ở bệnh nhân UTDD, thường khi có triệu chứng đau thượng vị thì tổn thương đã lớn, thậm chí bệnh đã ở giai đoạn muộn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đau thượng vị là lý do chủ yếu để bệnh nhân vào viện chiếm 75,8%, thời gian khởi bệnh trung bình là $8,9 \pm 10,3$ tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với các nghiên cứu trong nước, do các nghiên cứu nói trên cũng như nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển tại chỗ (giai đoạn II, III) chiếm đa số.

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

4.2.1. Triệu chứng cơ năng

UTDD thường biểu hiện với các triệu chứng rất mơ hồ như ăn không ngon miệng, cảm giác ậm ạch khó tiêu, gây sút cân, muộn hơn thường là đau thượng vị, nôn có máu hoặc không có máu, đại tiện phân đen, da và niêm mạc nhạt màu.

Nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng nôn chiếm tỷ lệ 16,7%; xuất huyết tiêu hóa chiếm tỷ lệ 18,5%. Vũ Hải nghiên cứu trên 50 bệnh nhân UTDD giai đoạn sớm thì tỷ lệ buồn nôn - nôn là 14%. Kết quả trong nghiên cứu chúng tôi với bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển tại chỗ nên tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa cao hơn các tác giả khác, điều này có thể lý giải là do bệnh nhân của chúng tôi giai đoạn muộn hơn.

4.2.2. Triệu chứng thực thể

Đối với UTDD, khi phát hiện được triệu chứng rõ thì phần lớn bệnh nhân thường đã ở giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 3 bệnh nhân sờ được tổn thương trên lâm sàng chiếm tỷ lệ 5,1%. Theo Lê Văn Quảng nghiên cứu 89 bệnh nhân UTDD giai đoạn III - IV thì tỷ lệ sờ được u trên lâm sàng là 36%; Đỗ Trọng Quyết nghiên cứu 105 bệnh nhân thì kết quả này là 9,5%. Đây là các nghiên cứu có giai đoạn muộn chiếm tỷ lệ cao nên khám lâm sàng sờ được u với một tỷ lệ nhất định là hợp lý.

4.2.3. Nội soi dạ dày sinh thiết u

Đa số các tác giả đều cho thấy rằng độ chính xác của phương pháp này có thể đạt từ 90% đến 100%. Càng sinh thiết nhiều mảnh độ chính xác càng cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 54 bệnh nhân trong nghiên cứu đều được nội soi dạ dày trước mổ. Có 2 trường hợp nội soi dạ dày nhưng không sinh thiết được do bệnh nhân kích thích, không hợp tác. Tuy nhiên 2 bệnh nhân này vẫn được chẩn đoán ung thư dạ dày vì có hình ảnh điển hình sùi loét trên nội soi và hình ảnh mất cấu trúc lớp thành dạ dày trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính trước mổ. Trong nghiên cứu này vị trí u thường gặp nhất là hang vị (57,3%), kết quả mô tả đại thể trên nội soi cho thấy thể loét chiếm tỷ lệ cao nhất (48,2%), thể sùi và thể thâm nhiễm ít gặp hơn.

4.2.4. Kết quả chụp cắt lớp vi tính

Khả năng phát hiện tổn thương của CT phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó yếu tố kích thước tổn thương là quan trọng nhất. Nếu hạch vùng kích thước nhỏ hơn 5mm thì khả năng phát hiện 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%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 54 bệnh nhân đều được chụp CT scan bụng trước mổ, khả năng phát hiện khối u dạ dày qua CT ổ bụng là 49/54 trường hợp (90,7%). Dấu hiệu dày thành dạ dày trên hình ảnh CT scan được ghi nhận ở tất cả các bệnh nhân (100%), và dấu hiệu mất cấu trúc lớp là thường gặp (91,8%).

4.2.5. Đặc điểm mô bệnh học và độ biệt hóa

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô tuyến ống thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 92,6%, ung thư biểu mô tế bào nhân chiếm 3,7%, loại tuyến nhầy chiếm 3,7%. Về độ biệt hóa: loại biệt hóa tốt chiếm 24,1%, loại biệt hóa vừa chiếm 38,9% loại biệt hóa kém chiếm 37,0%.

Nguyễn Ngọc Hùng nghiên cứu 300 bệnh nhân UTDD cho kết quả 50,7% loại tuyến ống, 12,3% loại tuyến nhân, 14% loại tuyến nhầy và 16,7% loại không biệt hóa. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Bằng trên 203 bệnh nhân cho thấy loại biệt hóa tốt chiếm 64,53%, loại biệt hóa vừa chiếm 19,21%, loại biệt hóa kém chiếm 13,97% và loại không biệt hóa chiếm 2,46%. Mitsuru Sasako nghiên cứu trên 1034 bệnh nhân cho kết quả thể biệt hóa chiếm 40,91%, thể không biệt hóa chiếm 58,8%, 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.

4.2.6. Tình trạng di căn hạch vùng

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phần lớn không có di căn hạch (giai đoạn N0) chiếm 68,4%, di căn 1 - 2 hạch (giai đoạn N1) chiếm 24,1%, di căn 3-6 hạch (N2) chiếm 5,6%, rất ít (1,9%) trường hợp di căn ≥ 7 hạch (N3). Kết quả tỷ lệ xâm lấn hạch vùng của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu của tác giả nước ngoài do trong nghiên cứu của chúng tôi có 29,6% bệnh nhân vết hạch D1 và 70,4% vết hạch D2, trong khi các nghiên cứu nước ngoài có tỷ lệ vết hạch D2 cao hơn hoặc đều vết hạch D2.

4.3. ĐẶC ĐIỂM TRONG VÀ SAU PHẪU THUẬT

4.3.1. Kết quả trong mổ

Trong những năm gần đây, PTNS điều trị ung thư dạ dày đã được khẳng định về tính an toàn, khả thi về mặt ung thư học nên ngày càng được ứng dụng rộng rãi, mở rộng chỉ định cho cả ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ. Tại bệnh viện Trung ương Huế phẫu thuật cắt dạ dày nội soi điều trị UTDD được triển khai từ những năm 2007 cho đến nay ngày càng ứng dụng rộng rãi và thường qui nhờ vào đội ngũ phẫu thuật viên được đào tạo bài bản, có nhiều kinh nghiệm trong phẫu thuật ung thư dạ dày, đặc biệt là việc được trang bị đầy đủ các trang thiết bị, dụng cụ chuyên dụng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 32 bệnh nhân mổ mở

(59,3%) và 22 bệnh nhân mỡ nội soi (40,7%). Thời gian mổ mở trung bình là $165,3 \pm 47,0$ phút, thời gian mổ mở ngắn nhất: 60 phút, dài nhất: 240 phút. Thời gian mổ nội soi trung bình là $153,6 \pm 38,5$ phút, thời gian mổ nội soi ngắn nhất: 90 phút, dài nhất: 210 phút. Sự khác biệt về thời gian mổ giữa mổ mở và mổ nội soi không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,29 > 0,05$).

Tỷ lệ vết hạch D1 là 29,6% và vết hạch D2 là 70,4%. Tỷ lệ vết hạch D2 cao hơn vết hạch D1 ở cả 2 phương pháp phẫu thuật mở và phẫu thuật nội soi ($p = 0,006$).

Có 46 bệnh nhân (85,2%) được mổ tái lập lưu thông tiêu hóa theo kiểu Polya và 8 bệnh nhân (14,8%) theo kiểu Roux - en - Y.

Tất cả 54 bệnh nhân trong nghiên cứu này đều được ghi nhận không có tai biến trong mổ.

4.3.2. Kết quả sau phẫu thuật

4.3.2.1. Biến chứng sau phẫu thuật

Trong nghiên cứu này không có bệnh nhân nào có biến chứng sau phẫu thuật. Kết quả này có thể giải thích được vì những bệnh nhân có biến chứng sau phẫu thuật thường là nặng, thời gian nằm viện dài, bệnh nhân suy giảm sức khỏe nhiều sau mổ nên thường từ chối điều trị xạ - hóa hỗ trợ sau phẫu thuật.

4.3.2.2. Thời gian có trung tiện

Nhiều nghiên cứu so sánh cho thấy thời gian trung tiện sau mổ ở nhóm PTNS ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mổ mở.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian bệnh nhân có trung tiện sau mổ trung bình là $3,8 \pm 1,7$ ngày, sớm nhất 1 ngày, muộn nhất 7 ngày. Khi so sánh thời gian có trung tiện giữa 2 phương pháp mổ, kết quả nghiên cứu này cho thấy sự khác biệt về thời gian có trung tiện giữa 2 phương pháp mổ mở và mổ nội soi không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,411$).

4.3.2.3. Thời gian nằm viện

Thời gian nằm viện sau mổ trung bình: $10,4 \pm 2,4$ ngày, nhanh nhất 5 ngày, chậm nhất 16 ngày.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thời gian nằm viện sau mổ trung bình ở nhóm bệnh nhân được mổ mở ($10,9 \pm 2,5$ ngày) dài hơn ở nhóm bệnh nhân mỡ nội soi ($9,7 \pm 2,1$ ngày), tuy nhiên sự khác biệt này rất nhỏ và không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong các nghiên cứu so sánh khác, kết quả cho thấy thời gian nằm viện của nhóm PTNS ngắn hơn so với nhóm mổ mở.

4.4. KẾT QUẢ VỀ PHƯƠNG DIỆN UNG THƯ HỌC

4.4.1. Số lượng hạch nạo vét được

Trong mổ cắt dạ dày do ung thư, nạo vét hạch đóng vai trò rất quan trọng trong điều trị, có tính triệt căn và là phẫu thuật tiêu chuẩn được các nước trên thế giới áp dụng. Theo Hiệp hội Ung thư của Mỹ thì số lượng hạch nạo vét được ít nhất là 15 hạch. Tuy nhiên, theo Hiệp hội Ung thư dạ dày của Nhật Bản thì không đề cập đến số lượng hạch nạo vét mà là nhóm hạch nào cần vét tùy theo vị trí u dạ dày và cắt dạ dày phương pháp nào. Số hạch lympho nạo vét được của các tác giả trong nước từ 10,9 - 37,2 hạch. Theo các tác giả châu Á, số hạch nạo vét được trung bình là 31 hạch (7 - 78 hạch). Số hạch nạo vét được ở các tác giả phương Tây và Mỹ thấp hơn, từ 18 - 30,3 hạch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng hạch lympho nạo vét được trung bình là $17,02 \pm 1,64$ hạch. Số hạch nạo nhiều nhất là 21 hạch, ít nhất là 15 hạch, nhiều nhất là 7 hạch di căn.

4.4.2. Mô bệnh học 2 bờ diện cắt

Khoảng cách từ bờ trên của thương tổn đến bờ mặt cắt trên đóng vai trò quan trọng trong phẫu thuật cắt dạ dày. Để phòng ngừa tái phát tại miệng nối, các khuyến cáo mới nhất của Hiệp hội Ung thư dạ dày của Nhật Bản và Mỹ đều cho rằng khoảng cách này ít nhất là 5 - 6 cm. Việc thực hiện đường cắt dưới ngang tá tràng đảm bảo khoảng cách 2 cm từ môn vị đến bờ mặt cắt dưới.

Kết quả 54 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều làm mô bệnh học 2 bờ diện cắt, kết quả 100% mẫu xét nghiệm không thấy tế bào ung thư trên vi thể. Điều này cho thấy kết quả phẫu thuật cắt dạ dày trong nghiên cứu này đã đảm bảo an toàn về mặt ung thư học.

4.4.3. Di căn, tái phát sau điều trị

Ti lệ di căn và tái phát sau điều trị đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị một bệnh ung thư về phương diện ung thư học. Tái phát tại dạ dày ít xảy ra ở giai đoạn sớm, thường xảy ra sau mổ cắt dạ dày do ung thư giai đoạn tiến triển tại chỗ.

Tổng cộng có 5 bệnh nhân (9,2%) tái phát và 12 bệnh nhân (22,2%) di căn xa sau điều trị. Di căn hạch ổ bụng và di căn gan là thường gặp nhất, với tỷ lệ 75,0% và 66,7%.

Giorgio Arcangeli hóa xạ đồng thời sau mổ 40 bệnh nhân với 5FU truyền tĩnh mạch cho kết quả tái phát ngoài trường chiếu: 20%,

trong trường chiếu: 2,5%; Sup Kim nghiên cứu hóa xạ đồng thời sau mổ 80 bệnh nhân với 5FU-LV, kết quả tái phát tại chỗ 6%. Như vậy, tình trạng tái phát và di căn trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nhiều nghiên cứu khác trong và ngoài nước.

4.5. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ XẠ - HÓA SAU PHẪU THUẬT

4.5.1. Độc tính do xạ - hóa trị đồng thời trên cơ quan tạo huyết

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các độc tính theo hướng dẫn của Hiệp hội Xạ trị Mỹ (RTOG). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độc tính giảm bạch cầu chủ yếu độ 1 và độ 2 chiếm 46,3%, không có bệnh nhân bị giảm bạch cầu độ 3, độ 4. Độc tính giảm bạch cầu hạt cũng tương tự, chỉ giảm độ 1 và 2 (26,0%), không có độ 3 và độ 4. Phần lớn bệnh nhân (87,0%) không có giảm tiểu cầu, rất ít bệnh nhân (3,4%) giảm tiểu cầu độ 3 và không có độ 4. Độc tính giảm Hemoglobinn máu cũng ít gặp, chỉ có 18,5% độ 1 và 3,7% độ 2, không có độ 3 và độ 4.

Mattia Falchetto Osti [98] nghiên cứu trên 55 bệnh nhân hóa xạ đồng thời với Capecitabine cho thấy độc tính giảm bạch cầu độ 1: 14%, độ 2: 18%, độ 3: 4%; giảm Hemoglobin độ 1: 5%, độ 2: 7%, 3: 2%; giảm tiểu cầu độ 1: 9%, độ 2: 4%. Một số phác đồ xạ - hóa đồng thời với 5-FU truyền tĩnh mạch cho kết quả độc tính trên hệ tạo huyết tương đương với phác đồ xạ - hóa đồng thời với Capecitabin đường uống như kết quả của tác giả Giorgio Arcangeli hóa xạ đồng thời 40 bệnh nhân với 5FU truyền tĩnh mạch cho kết quả độc tính cấp giảm bạch cầu chiếm 20%, giảm tiểu cầu chiếm 25%.

Như vậy, tuy tỷ lệ độc tính do xạ - hóa trên cơ quan tạo huyết giữa các nghiên cứu cũng như của chúng tôi có khác nhau, nhưng tất cả các nghiên cứu đều cho thấy chủ yếu gặp ở độ 1 và 2, độ 3 - 4 chiếm tỷ lệ thấp.

4.5.2. Độc tính do xạ - hóa trị đồng thời ngoài cơ quan tạo huyết

Theo hướng dẫn của AJCC và RTOG vị trí các chặng hạch cần xạ bổ trợ sau phẫu thuật đối với ung thư ở phần xa dạ dày bao gồm: hạch cạnh dạ dày, hạch trên tụy, hạch thân tạng, hạch tĩnh mạch cửa, hạch đầu tụy, hạch tụy tá tràng lấy xuống dưới mòm tá tràng 3 - 5cm. Vì vậy thể tích xạ trị bao phủ thêm các cơ quan lân cận gây nên độc tính chủ yếu là ở hệ tiêu hóa.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độc tính trên hệ tiêu hóa là buồn nôn - nôn, tiêu chảy. Buồn nôn, nôn rất ít xảy ra và chỉ

có ở độ 1 và 2 (26%), không có độ 3 và độ 4. Không có bệnh nhân nào tiêu chảy sau xạ - hóa đồng thời.

Mattia Falchetto Osti nghiên cứu trên 55 bệnh nhân hóa xạ đồng thời với Capecitabine nhận thấy độc tính tiêu chảy độ 1 chiếm 5%, độ 2: 5%, độ 3: 2%; buồn nôn hoặc nôn độ 1 chiếm 9%, độ 2: 20%. Một số phác đồ xạ - hóa đồng thời có Cisplatin cho tỷ lệ các độc tính ngoài cơ quan tạo huyết cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả Giorgio Arcangeli hóa xạ đồng thời 40 bệnh nhân với 5-FU truyền tĩnh mạch cho kết quả độc tính cấp buồn nôn - nôn độ 2, 3, 4: 22,5%, tiêu chảy độ 2, 3, 4: 2,8%.

Như vậy, tuy độc tính trên hệ tiêu hóa do xạ - hóa là không thể tránh khỏi do vị trí và thể tích xạ trị ở vùng bụng, nhưng các độc tính trên hệ tiêu hóa bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy đều xảy ra ở mức độ nhẹ và không có bệnh nhân nào phải ngưng điều trị do các độc tính này.

4.6. KẾT QUẢ SỐNG THÊM SAU ĐIỀU TRỊ

4.6.1. Sống thêm toàn bộ

Chúng tôi theo dõi được 54 bệnh nhân (100%) sau điều trị, với thời gian theo dõi trung bình là $35,4 \pm 14,7$ tháng, dài nhất là 65,4 tháng, ngắn nhất là 9,7 tháng. Tổng cộng có 27 bệnh nhân đã tử vong tính đến ngày kết thúc nghiên cứu (30/8/2018). Theo ước lượng sống thêm Kaplan-Meier, trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $43,16 \pm 2,92$ tháng. Xác suất sống thêm toàn bộ sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm lần lượt là 94,4%; 74,1%; 58,4%; 53,1% và 26,5%.

Tác giả Lê Mạnh Hà (2013) nghiên cứu 119 bệnh nhân UTDD sau phẫu thuật triệt căn vét hạch D2 có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 28,8%. Báo cáo nghiên cứu trên 58 bệnh nhân điều trị hỗ trợ UTDD giai đoạn II, III Võ Đức Hiếu và cộng sự (2009) cho kết quả thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 50,3 tháng; tỷ lệ sống sau 1 năm, 2 năm, 3 năm và 5 năm tương ứng 100%, 66%, 48,9% và 44,7%. Mattia Falchetto Osti nghiên cứu trên 55 bệnh nhân hóa xạ đồng thời với Capecitabine cho kết quả sống thêm toàn bộ sau 2 năm là 83%, sau 3 năm là 59,3%, sau 5 năm là 48%. Như vậy về kết quả sống thêm toàn bộ của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài.

Một số nghiên cứu dùng 5FU trong xạ - hóa đồng thời như Sup

Kim nghiên cứu 80 bệnh nhân với 5FU-LV, kết quả sống thêm toàn bộ sau 5 năm là 62%; Alexandre A. A. Jacome nghiên cứu trên 104 bệnh nhân hóa xạ đồng thời với 5FU-LV, kết quả sống thêm toàn bộ sau 3 năm là 64,4%; Park. S.H nghiên cứu 290 bệnh nhân giai đoạn IB - IV hóa xạ đồng thời với 5FU-LV, trung vị thời gian theo dõi là 49 tháng cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm là 60%. Michele Orditura hóa xạ đồng thời sau mổ bệnh nhân giai đoạn III - IV với 5FU-LV cho kết quả sống thêm toàn bộ sau 1, 2, 3 năm lần lượt là 85%; 62,6% và 50,1%, kết quả sống thêm toàn bộ qua các nghiên cứu là khác nhau và khác với kết quả của chúng tôi có thể do sự không đồng nhất về tỷ lệ các giai đoạn lâm sàng.

4.6.2. Sống thêm không bệnh

Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $40,17 \pm 3,24$ tháng. Xác suất sống thêm không bệnh sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm lần lượt là 85,2%; 66,7%; 54,8%; 48,7% và 26,1%.

Nghiên cứu Võ Đức Hiếu và cộng sự (2009) thấy rằng thời gian sống thêm không bệnh trung bình 45,5 tháng; tỷ lệ sống sau 01 năm, 02 năm, 03 năm tương ứng 78,7%, 51,1%, 44,7%. Sup Kim hóa xạ đồng thời 80 bệnh nhân với 5FU-LV, trung vị thời gian theo dõi 48 tháng (dao động: 3 - 83 tháng) cho kết quả sống thêm không bệnh sau 5 năm là 59%; Park. S. H nghiên cứu 290 bệnh nhân giai đoạn IB-IV hóa xạ đồng thời với 5FU-LV, trung vị thời gian theo dõi là 49 tháng cho thấy tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 5 năm là 57%. Như vậy, cũng như sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh khác nhau giữa các nghiên cứu và khác với chúng tôi có thể do sự không đồng nhất về giai đoạn lâm sàng.

4.6.3. Phân tích các yếu tố liên quan đến sống thêm không bệnh

Sống thêm không bệnh ở nhóm không có di căn hạch vùng N(-) ($45,0 \pm 3,9$ tháng) dài hơn nhóm có di căn hạch vùng N(+) ($29,7 \pm 4,6$ tháng), sự khác biệt giữa sống thêm không bệnh và tình trạng di căn hạch vùng có ý nghĩa thống kê ($p = 0,034 < 0,05$). Kết quả này phù hợp với y văn.

Sống thêm không bệnh ở nhóm ung thư biểu mô tuyến ống ($41,8 \pm 3,4$ tháng) dài hơn nhóm ung thư biểu mô tuyến nhầy ($16,3 \pm 2,5$ tháng) và ung thư biểu mô tế bào nhân ($21,5 \pm 9,0$ tháng), sự khác biệt giữa sống thêm không bệnh và loại mô bệnh học có ý nghĩa thống kê ($p = 0,033 < 0,05$).

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 54 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phần xa da dày giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị bằng phẫu thuật kết hợp xạ - hóa sau mổ từ tháng 01/2013 đến tháng 12/2015 tại Bệnh viện Trung ương Huế, và được theo dõi đến 30/8/2018 chúng tôi rút ra kết luận như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô tuyến phần xa da dày giai đoạn tiến triển tại chỗ

Tuổi trung bình $58,56 \pm 10,28$ tuổi; nhóm tuổi 51 -70 chiếm tỷ lệ cao nhất (74,0%), tỷ lệ nam/nữ là 2,6/1. Đau thượng vị là triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất (94,4%).

Tỷ lệ chẩn đoán chính xác là ung thư trong sinh thiết u dạ dày qua nội soi là 69,2%. Khả năng phát hiện tổn thương ung thư dạ dày trên phim chụp cắt lớp vi tính là 90,7%; trong đó dấu hiệu dày thành là 100%, mất cấu trúc lớp là 91,8%.

Ung thư biểu mô tuyến thể ống chiếm đa số (92,6%). Phần lớn (83,3%) u đã xâm lấn lớp đến thanh mạc. Số lượng hạch vét được trung bình là $17,03 \pm 1,61$. Giai đoạn II chiếm đa số với 87,0%, giai đoạn III là 13,0%.

2. Kết quả điều trị bằng phẫu thuật kết hợp xạ - hóa sau mổ

Tất cả bệnh nhân đều hoàn thành phác đồ xạ - hóa đồng thời sau mổ, với ít độc tính lên hệ tạo huyết và hệ tiêu hóa. Độc tính do xạ - hóa đồng thời lên hệ tạo huyết xảy ra chủ yếu là độ 1 và 2, không có độ 3 và độ 4. Độc tính lên hệ tiêu hóa là buồn nôn - nôn tương đối ít gặp (26%) và chỉ xảy ra độ 1 và độ 2, không có trường hợp nào độ 3 và độ 4.

Tỷ lệ tái phát là 8,4%; tỷ lệ tái phát cao hơn có ý nghĩa thống kê khi u ở vị trí tiền môn vị, môn vị. Tỷ lệ di căn 22,2%, di căn hạch ổ bụng và di căn gan là thường gặp nhất (75,0% và 66,7%).

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $43,16 \pm 2,22$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1, 3 và 5 năm lần lượt là 94,4%, 58,4% và 26,5%.

Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $40,17 \pm 3,24$ tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 1, 3 và 5 năm lần lượt là 85,2%, 54,8% và 26,1%.

Sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh theo giai đoạn IIA là $47,0 \pm 3,3$ tháng và $44,2 \pm 3,6$ tháng; theo giai đoạn IIB là $30,9 \pm 3,6$ tháng và $27,1 \pm 4,9$ tháng; theo giai đoạn III là $25,6 \pm 6,0$ tháng và $22,7 \pm 6,8$ tháng.

Các yếu tố giai đoạn bệnh, tình trạng di căn hạch vùng và thể mô bệnh học liên quan có ý nghĩa thống kê đến thời gian sống thêm sau điều trị.

KIẾN NGHỊ

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

Ung thư dạ dày là bệnh lý thường gặp, bệnh nhân vào viện thường ở giai đoạn tiến triển, nên ảnh hưởng đến chiến lược và kết quả điều trị. Vì vậy, cần có một chương trình sàng lọc và phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm hơn.

Phác đồ điều trị bao gồm phẫu thuật, xạ - hóa trị đồng thời là an toàn, dễ dung nạp và là một trong những chọn lựa điều trị phù hợp đối với ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ. Những tiến bộ trong các kỹ thuật xạ trị hiện đại cho phép thực hiện xạ trị hỗ trợ chính xác và hiệu quả, đồng thời giảm bớt các độc tính gây ra do xạ trị, nên được áp dụng rộng rãi tại các cơ sở điều trị ung bướu có đầy đủ phương tiện.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN
ĐÃ CÔNG BỐ**

1. Phan Canh Duy (2019), “Clinical and paraclinical characteristics of locally advanced distal gastric adenocarcinoma patients underwent the treatment of postoperative adjuvant chemoradiotherapy at Hue central hospital”, Journal of Clinical Medicine, Hue central hospital, No.54, pp. 47-53.
2. Phan Cảnh Duy (2019), “Kết quả điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày phần xa dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ bằng phẫu thuật kết hợp xạ - hóa sau mổ”, Tạp chí Y học lâm sàng, Bệnh viện Trung Ương Huế, số 55, tr: 80-88.
3. Phan Cảnh Duy, Nguyễn Minh Hành (2018), “Đánh giá kết quả điều trị phác đồ EOX trên bệnh nhân ung thư dạ dày di căn tại bệnh viện Trung Ương Huế”, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, Hội Ung thư Việt Nam, số 2, tr: 71-79.

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

PHAN CANH DUY

**EVALUATION OF POSTOPERATIVE ADJUVANT
RADIOCHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT
OF LOCALLY ADVANCED DISTAL
GASTRIC ADENOCARCINOMA**

Major : SURGERY

Code : 97 20 104

SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION

HUE - 2019

**The dissertation was conducted and completed at:
HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

Academic advisors:

- 1. Assoc Prof. PHAM ANH VU, MD, PhD**
- 2. Assoc Prof. LE QUANG THUU, MD, PhD**

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

This dissertation will be presented to the Dissertation Committee of Hue University.

Venue: 3 Le Loi street, Hue city, Vietnam

Date:,2019.

The dissertation is available at:

- Vietnam National Library
- Hue University Learning Resource Center
- Library of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

DISSERTATION LAYOUT

The dissertation is presented in 124 pages (references and appendix not include). It is structured with Introduction (2 pages), Literature review (29 pages), Materials and Methods (30 pages), Results (33 pages), Discussion (28 pages) and Conclusion (2 pages).

The dissertation consists of 66 tables, 10 diagrams, 18 figures, and 120 references (43 in Vietnamese and 77 in English).

Appendix includes publications, references, questionnaires and patient list.

INTRODUCTION

1. Rationale of the study

Stomach cancer is the most common malignancy of the gastrointestinal tract and the fourth most commonly occurring cancer worldwide. The incidence shows a wide geographical variation and Vietnam is considered a relatively high prevalence population. Surgical resection including total gastrectomy and nodal dissection is the principal therapy for gastric cancer. However, only a few patients with early stage and localized disease are eligible for curative resection, accounting for 70% - 80%. Most of the patients are diagnosed at a late stage and therefore have a higher risk of recurrence and metastasis after resection. Local recurrence has been reported up to 40% – 70% by various studies, accounting for nearly 80% of mortality, particularly for those with locally advanced gastric cancer (defined as the tumor penetrates the serosa $T \geq 3$ or regional nodal metastasis). Overall survival of these patients remains low despite the improvement of surgical techniques. The 5-year survival is 8% - 34%. Multicenter randomized clinical trials demonstrated better treatment efficacy, lower recurrent rate and improved survival when combining radical resection with neoadjuvant radiochemotherapy compared with surgery

alone. Macdonald et al conducted a randomized phase III trial (The Intergroup 0116) on 556 patients to investigate the effect of surgery plus postoperative (adjuvant) radiochemotherapy compared with surgery only on the survival of patients with resectable adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. After a mean follow-up of 7 years, patients of the adjuvant group had longer 3-year survival (50% vs. 41%), lower local recurrent rate (19% vs. 29%) and lower regional recurrent rate (65% vs. 72%) compared with those of the surgery alone group, respectively. Up to date in the United States and other countries, total gastrectomy plus adjuvant radiochemotherapy has been accepted as a standard treatment of locally advanced gastric cancer.

In Vietnam, postoperative adjuvant radiochemotherapy has been recently initiated, thus related data remain scarce. In addition, findings from those studies are not highly convincing since long-term follow-up data are not available. Therefore besides the evaluation of effect, survival and recurrence after treatment, safety, complication and sequelae of postoperative adjuvant radiochemotherapy must also be further investigated. With respect to the aforementioned rationale, the study: "Evaluation of postoperative adjuvant radiochemotherapy for the treatment of locally advanced distal gastric adenocarcinoma" was conducted with the aims to:

1. Describe clinical, paraclinical and pathological features of locally advanced distal gastric adenocarcinoma
2. To evaluate the outcomes of postoperative adjuvant radiochemotherapy for the treatment of locally advanced distal gastric adenocarcinoma

2. Practical implication and scientific contribution of the study

Postoperative adjuvant therapy is essential for prognosis since most of the patients present at an advanced stage. Globally, postoperative adjuvant radiochemotherapy for advanced gastric cancer has been so far accepted. However, this strategy has just been

started at several cancer centers in Vietnam and thus comprehensive and long-term data remain insufficient to confirm the role as well as the safety of this therapy. Findings of the present study proved that the strategy of surgical resection plus adjuvant radiochemotherapy is safe, tolerable and acceptable for the treatment of locally advanced gastric cancer. Significant progress in modern radiotherapy allows targeted precise and effective adjuvant radiotherapy while reduces undesirable effects. Therefore this treatment algorithm can be widely reproducible at equipped cancer centers.

Chapter 1. LITERATURE REVIEW

1.1. GROSS ANATOMY OF THE STOMACH

Anatomical classification of the stomach

According to the Japanese Gastric Cancer Association, the stomach is anatomically divided into three portions, the upper (U), middle (M), and lower (L) parts, by the lines connecting the trisected points on the lesser and greater curvatures. The proximal stomach is the upper part whereas the distal stomach is the middle and lower parts.

Anatomical definitions of lymph node stations

In 1981, the Japanese Gastric Cancer Association released an English version of lymph node classification system including 16 stations and 4 groups:

- Group N1: includes lymph node stations from 1 to 6. These are lymph nodes located along with the greater and lesser curvatures.
- Group N2: includes lymph node stations from 7 to 11. These are lymph nodes located along visceral vessels (common hepatic artery, left gastric artery, celiac axis and splenic artery).
- Group N3: included lymph node stations 12, 13, 14 (locate at the portahepatis, along the superior mesenteric artery and vein, the posterior aspect of the pancreatic head and along the side branches of the middle colic artery).
- Group N4: para-aortic lymph nodes (station 16)

1.2. CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS OF GASTRIC CANCERS

1.2.1. Clinical manifestations of gastric cancer

Clinical manifestations of gastric cancer are often poor, atypical and overlapped with other conditions. Symptoms include weight loss, epigastric pain, nausea, vomiting, hematemesis, hematochezia...

1.2.2. Workup of gastric cancer

- An upper gastrointestinal barium enema is a classic imaging modality to diagnose gastric cancer.

- Esophagogastroduodenoscopy and biopsy have excellent diagnostic accuracy and are the most popular diagnostic tool today. Advantages of this modality are direct visualization of the lesion and tissue sampling for histological examination.

- Tumor markers such as CEA, CA 19-9, CA 72-4 are not typical for gastric cancer, however, the elevation of serum levels is suggestive of disease recurrence during follow-up.

- Laparotomy is another diagnostic tool not only to determine gastric lesion but also to evaluate adjacent organ infiltration, local metastasis or peritoneal metastasis.

- Abdominal ultrasound is a routine examination in the workup of gastric cancer. This technique is feasible, cost saving, available which allows the visualization of the stomach wall layers, wall thickening, luminal stenosis or obstruction, infiltration, fat stranding, local lymphadenopathy, organ metastasis or ascites.

- Computed tomography (CT) has been indicated more frequently in the diagnosis and staging of gastric cancer. Improvements of multidetector CT scanner with virtual endoscopy, thin slice, multiplanar reconstruction (MPR) and 3D reconstruction technique optimizes the evaluation of gastric wall invasion and peripheral infiltration as well as early detection of subtle lesions (stage T1, T2) and lymphadenopathy $\geq 5\text{mm}$.

- Endoscopic ultrasound (EUS) is a valuable tool for a more precise preoperative assessment of the tumor staging, gastric wall penetration, and perigastric lymphadenopathy. EUS provides both intra- and

extraluminal visualization of the GI tract and allows detection of subtle lesions in a minimally invasive fashion. However, this procedure requires designated equipment and well-trained operators.

- PET/CT has a critical role in tumor staging, detection of recurrence and subtle metastases which are negative on other imaging modalities. Dasen et al (2009) reported the sensitivity and specificity of PET/CT are 81% and 78-100%, respectively.

1.3. HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS AND TUMOR STAGING OF GASTRIC CANCER

1.3.1. Macroscopic findings: Based on Borrmann's classification, the gross appearance of advanced gastric carcinomas can be divided into type I for polypoid growth, type II for fungating growth, type III for ulcerating growth, and type IV for diffusely infiltrating growth which is also referred to as linitis plastica in signet ring cell carcinoma when most of the gastric wall is involved by infiltrating tumor cells.

1.3.2. Microscopic findings: Histologically, gastric carcinoma demonstrates marked heterogeneity at both architectural and cytologic level, often with co-existence of several histologic elements. Lauren's classification (1965) and WHO (1997) have been largely accepted.

- Lauren classification: intestinal type and diffuse type adenocarcinoma are the two major histologic subtypes, plus the indeterminate type as an uncommon variant. This classification is clinically relevant and has prognostic value.

- WHO classification:

WHO classification recognized 4 main types of gastric adenocarcinoma (papillary, tubular, mucinous, signet-ring cell type) as well as specific types of carcinoma (adenosquamous, squamous cell, small cell and undifferentiated carcinomas) and rare entities. Pathologists also classify gastric cancer into well-differentiated, intermediately differentiated and poorly-differentiated types with worsening prognosis, respectively.

1.3.3. Staging: based on the TNM grading system of UICC 2009:

- + T: Primary tumor (Tx, T_{is}, T1, T2, T3, T4)
- + N: Regional lymph node (N_x, N1, N2, N3)
- + M: Distal metastasis (M0, M1)

1.4. SURGICAL RESECTION FOR LOCALLY DISTAL ADVANCED GASTRIC CANCER

1.4.1. Surgical technique

Surgical resection technique for locally distal advanced gastric cancer are followed:

- Resection margin: The type of gastrectomy depends on the site of the primary tumor with the resection margin aimed at a 5 cm minimum from the palpable edge of the tumor. The lower resected margin should be 2 – 3 cm proximal to the pylori. The lesion tends to progress cranially, however rarely beyond this extent.

- Greater and lesser omentectomy and transverse mesocolonectomy.

- Lymph node dissection: The extent of lymphadenectomy includes D1, D1+ or D2, however this extent as well its therapeutic efficacy remains controversial.

- Radical resection of involved organs such as colon, pancreas tail, liver or other metastasis (ovary).

- Restoration of the digestive tract with reconstruction technique of Billroth II (Polya or Finsterer) or Roux-en-Y.

1.4.2. Minimally invasive operation

Laparoscopic gastrectomy has gained popularity in the treatment of gastric cancer thanks to the improvement of technology such as harmonic scalpel and experience of operator in laparoscopic surgery. In Japan, laparoscopic D2 lymphadenectomy is feasible and safe with a lower mortality rate compared to open surgery.

1.5. ADJUVANT THERAPIES FOR GASTRIC CANCER

1.5.1. Postoperative adjuvant radiochemotherapy

The advanced technology of medical linear accelerators have increased the accuracy of external beam radiation treatment. The role of postoperative adjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer has been investigated.

One of the landmark trial was the Intergroup 0116 phase III clinical trial (Macdonald et al) conducted on 556 resectable gastric cancer patients with T3/T4 and regional lymph node metastasis (85%) during a period from 2001 - 2008. Results of this trial showed that the adjuvant radiochemotherapy group had a higher survival rate than the control group. After 7 years follow-up, the adjuvant radiochemotherapy group had significantly higher median survival rate (35 months vs. 26 months) and 3-year survival rate (50% vs. 41%); lower rate of local and regional recurrence (19% vs. 29% and 65% vs. 72%) than the control group. Another study from South Korea (Sup Kim et al 2011) conducted on 544 gastric cancer patients stage II - III (without distal metastasis) found a similar result: the adjuvant radiochemotherapy group had a higher 5-year survival rate (57% vs. 51%) and local control rate (22% vs. 15%) than the control group.

These findings helped change the treatment strategy in the USA and other countries and subsequently, postoperative adjuvant radiochemotherapy has been recognized as a standard treatment for locally advanced gastric cancer. This algorithm was based on the use of 5-FU, a substance which increases the susceptibility of a tumor cell to radiotherapy.

In Vietnam, Le Thi Thu Suong investigated the effect of postoperative radiochemotherapy on stage II gastric cancer patient who underwent radical gastrectomy at Cho Ray hospital. Inclusion criteria were adenocarcinoma, Karnofsky Performance Status 90-100, 5FU/Leucovorin, radiation dose 45Gy. Findings revealed that radiotherapy related adverse effects were uncommon and therefore acceptable.

1.5.2. Adjuvant chemotherapy

Recent studies showed that the use of new medications and multidisciplinary approach have a critical role in improving patient's quality of life, overall survival and reduce symptoms and side effects. The consistent drawback of anticancer medication is toxic to normal tissue. Therefore, research on drug combination to maximize treatment effect and minimize toxicity to an acceptable level sheds a light to adjuvant chemotherapy for gastric cancer.

1.5.3. Neoadjuvant chemotherapy

Neoadjuvant chemotherapy is used to downstage of gastric cancer, facilitate surgical resection, prevent distal metastasis in high-risk patients such as T3/T4 grade.

Chapter 2. MATERIALS AND METHODS

2.1. MATERIALS

Fifty-four patients with locally distal advanced gastric adenocarcinoma were enrolled in the analysis. All patients underwent distal gastrectomy and postoperative adjuvant radiochemotherapy at Hue Central Hospital from January 2013 to December 2015. Patients were followed-up until August 2018.

- Inclusion criteria:

+Patients diagnosed with locally advanced distal gastric adenocarcinoma (1/3 middle and 1/3 lo lower part), defined as T3-T4 (any N) or any T plus N+ (nodal positive) underwent distal gastrectomy and lymphadenectomy, confirmed by postoperative histopathological findings.

+ No evidence of tumor on 2 resected margin of stomach and duodenum (R0).

+ Excision of a minimum of 15 lymph nodes

+ Postoperative radiochemotherapy according to the practice guideline of NCCN 2012.

- Exclusion criteria:

+ Distal metastases recorded pre or intraoperative including peritoneal seeding.

+ Preoperative chemotherapy.

+ Coincident malignancy.

2.2. METHODS

2.2.1. Study design

An observational prospective study with follow-up was conducted.

2.2.2. Study population

- *Sample size:* Sample size was estimated according to the following formula:

In which $n = 45$, with 20% oversize to avoid dropout $45 \times 20\% = 9$. Ultimately, the required size was 54.

- Data collection:

All patients who had locally advanced gastric cancer undergoing distal gastrectomy plus lymphadenectomy (either by laparoscopy or open surgery) at Hue Central Hospital, histopathologically confirmed adenocarcinoma, $KPS \geq 70\%$, and adjuvant radiochemotherapy 2 - 4 postoperative at the Oncology Center using NCCN 2012 practice guideline were included in this study.

2.2.3. Study parameters

2.2.3.1. Patient general characteristics

- Demographic: age, sex, accommodation, occupation
- Chief complaint
- Past history of gastric diseases and medication used
- Living habits: alcohol consumption, smoking
- Onset of disease

2.2.3.2. Clinical manifestation

- General symptoms
- Functional and physical symptoms

2.2.3.3. Paraclinical findings

- Hematological and biochemistry lab findings: blood type, hemoglobin, proteinemia, albuminemia, tumor markers (CEA, CA 19-9, CA 72-4), urea, creatinine, SGOT, SGPT.

- Imaging findings: abdominal ultrasound, gastric endoscopy and biopsy, chest X-ray, contrast-enhanced computed tomography.

2.2.3.4. Histopathological findings and staging

Tumor size T1, T2, T3, T4; Regional lymph node: number of metastatic nodes, number of dissected nodes; resection margins.

2.2.3.5. The technique of distal gastrectomy and lymphadenectomy

Surgical technique: the choice of surgical technique of laparoscopy or open was down to the preference of operators. The extent of lymphadenectomy was D1 involved perigastric nodes (stations 1, 3, 4, 5, 6, 7) or D2 (stations 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11). Restoration of the digestive tract was performed using Polya or Roux - en - Y technique.

2.2.3.6. Intraoperative evaluation

- Duration of operation (minute)
- Quantity of dissected lymph node
- Evaluation of tumor invasion
- Complications

2.2.3.7. Perioperative evaluation

- Monitoring of postoperative complications
- Length of hospitalization, fart and first diet

2.2.3.8. Postoperative adjuvant radiochemotherapy

All patients underwent adjuvant radiochemotherapy 2 – 4 weeks postoperative at Oncology Center.

Protocol of adjuvant radiochemotherapy: Total dose at the tumor bed and regional lymph nodes 45Gy, 1.8Gy/day x 25 days, 5 days/week. Oral Capecitabine (Xeloda®), dose 1250mg/m² body surface/day twice daily x 25 days at the time of radiotherapy.

2.2.3.9. Side effects of radiochemotherapy

Side effects of radiochemotherapy were assessed after every single session of therapy using clinical examination, hematological, liver and kidney functions test and graded according to the criteria of the American Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 2014).

2.2.3.10. Evaluation of performance status before radiochemotherapy

Performance status was evaluated using Karnofsky scoring system (KPS).

2.2.3.11. Evaluation during follow-up

Postoperative follow-up was scheduled at 3, 6, 12, 18, 24, 36 and ≥ 60 months.

Clinical examination

The survival rate, mortality rate, cause of death, general condition, functional symptoms and physical symptoms.

Paraclinical findings

- Hematological findings: blood count (red blood cell, white blood cell, platelet), hemoglobin
- Lab test: Proteinemia, tumor markers (CEA, CA 72-4, CA 19-9).
- Abdominal ultrasound, chest X-ray, thoracoabdominal CT scan (if

indicated) for the assessment of local and regional recurrence and distal metastasis.

- Gastric endoscopy (if indicated): biopsy if recurrence is highly suspected.

Follow-up

Patients were asked for a periodical check-up at 3, 6, 12, 18, 24, 36 and ≥ 60 months, giving 2 options

- Hospital visit: according to a follow-up appointment.
- Home visit: patients were examined at the home-based visit, if they failed to follow appointment at least twice.

2.2.3.12. Long-term evaluation

- Tumor recurrence, metastasis
- Overall survival

2.2.4. Data analysis

Data were collected using a standard questionnaire and analyzed using SPSS 20 including descriptive comparative and survival analysis.

Chapter 3. RESULTS

3.1. DEMOGRAPHIC

- Mean age: 58.56 ± 10.28 . The age group of 51- 60 was the most populous (46.2%).
- Sex: Male 39 (72.2%), female: 15 (27.8%), male/female: 2.6/1.
- 74.1% lived in rural area.
- 57.4% were farmer.

3.2. CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS

3.2.1. Clinical characteristics

- Past history of medically treated gastric ulcer: 15 patients, (27.8%), alcohol consumption or smoking: 36 patients (66.7%).
- Epigastric pain was the most common chief complaint (81.4%).
- The mean time from symptoms onset to admission was 8.9 ± 10.3 months (range, 1 - 36 months).
- Weight loss: 27.8%.
- Presentation on admission: epigastric pain (94.9%), vomiting with or without hematemesis (16.7%), hematochezia (11.1%).

3.2.2. Paraclinical characteristics

- Anemia (defined as hemoglobin < 10g/dL) 18.5%, decreased proteinemia (3.7%), and decreased albuminemia (37.5%). All of these patients received blood and albumin transfusion up to normal range prior to operation.

- Blood type: type O was the most prevalent (42.5%), followed by type A (31.5%), type B (20.4%) and type AB (5.6%).

- Elevated CEA (> 5ng/ml), CA 19-9 and CA 72-4 were observed in 12 (22.2%), 3 (5.6%) and 8 (14.8%) patients, respectively.

- Forty-one patients underwent preoperative abdominal ultrasound while 13 did not (yet CT were available). Gastric lesions and/or regional lymphadenopathy was evident on ultrasound in 51.2% cases.

- All individuals (n = 54) underwent gastric and biopsy prior to operation. The most common site of the tumor was antrum (57.3%). A preoperative endoscopic biopsy was not available in 2 patients due to uncooperative state. These patients were diagnosed with gastric cancer based on typical clinical and imaging findings. Postoperative histopathological results confirmed adenocarcinoma.

- On endoscopic gross view, the ulcerative type was the most common (48.2%), followed by an infiltrative type.

- On CT: 74% of the tumor was seen at the pyloric antrum. The sensitivity of CT was 49/54 (90.7%). Wall thickening and focal wall infiltration were the most common findings (100% and 91.8%, respectively).

- Postoperative histopathological findings:

+ Antrum was the most common site (48.1%). The ulcerative type was the most prevalent (59.3%), polypoid and infiltrative types were less common. Regarding tumor size, 75.9% of the tumor was \leq 3cm. Two patients had tumor size > 7cm (3.7%).

+ Resection margin: all individuals had negative evidence of malignancy at 2 resection margins.

+ 83.3% of the tumor was classified T3, 92.6% was tubular adenocarcinoma, in which 75.9% was intermediate to poor differentiation.

+ All patients had ≥ 15 dissected lymph nodes, mean 17.02 ± 1.64 (range, 15 - 21 nodes), the highest number of positive node was 7.

+ 68.4% N0, 24.1% N1 (1-2 positive nodes), 5.6% N2 (3-6 positive nodes), 1.9% N3 (≥ 7 positive nodes).

+ Staging: 87.0% stage II, 13.0% stage III.

3.3. TREATMENT OUTCOMES

3.3.1. Intraoperative outcome

- 59.3% of patients underwent open surgery compared to 40.7% of laparoscopic resection.

- The mean time of open surgery was 165.3 ± 47.0 minutes (range, 60 - 240 minutes).

- The mean time of laparoscopic resection was 153.6 ± 38.5 minutes (range, 90 - 210 minutes).

- One patient was converted to open surgery due to extensive tumor invasion to the pancreas ($1/22 = 4.5\%$).

- The rate of D1 lymphadenectomy was 29.6%, D2 was 70.4%.

- Restoration of the digestive tract was performed using Polya technique in 85.2% and Roux-en-Y technique in 14.8%.

- Intraoperative complication was not observed in all 54 patients.

3.3.2. Perioperative outcomes:

- The mean time of fart was 3.8 ± 1.7 days (range, 1 - 7 days).

- The mean time from operation to the first diet was 5.3 ± 1.3 days (range, 3 - 9 days).

- Mean length of postoperative hospital stay was 10.4 ± 2.4 days (range, 5 - 16 days).

3.3.3. Evaluation prior to adjuvant radiochemotherapy

- All patients had KPS $\geq 80\%$, in which 96.3% had KPS 80-90%.

- All patients underwent a baseline CT scan for adjuvant radiochemotherapy planning.

- 36 patients underwent gastric endoscopy prior to radiochemotherapy, in which 21 (58.3%) had normal anastomosis, 15 had anastomotic edema (41.7%) without stenosis.

3.3.4. Toxicity of concurrent radiochemotherapy

All patients completed the postoperative regimen:

- Hematological toxicity was of level 1 and 2 whereas only 3.7% of level 3 and none of level 4.

- Nausea and vomiting rarely occurred and mostly at level 1 and 2 (26%), none of level 3 and 4. No patient experienced diarrhea after radiochemotherapy. Elevated creatinine level was not evident. Elevated liver enzyme was observed in 11.1% patient (all of level 1) while the rest of patients had a normal range.

3.3.5. Long-term outcomes

- Mean follow-up duration was 35.4 ± 14.7 months (range, 9.7 – 65.4 month).

- 5 patients (9.2%) had simultaneous local recurrence and metastasis. The mean time of recurrence was 21.33 ± 17.76 months (range, 6.67 – 50.3 months).

- Post-treatment distal metastasis was documented in 12 patients (22.2%), in which 5 patients had simultaneous local recurrence and metastasis. The mean time of metastasis was 14.64 ± 12.93 months (range, 4.3 – 50.3 months). Lymph node and liver metastases were the most common sites (75.0% and 66.7%, respectively). More than 2 sites of metastasis were seen in 91.7% of cases.

- Survival:

*** Overall survival**

The mean follow-up duration was 35.4 ± 14.7 months (range, 9.7 – 65.4 months). Twenty-seven patients have been reported death until the study endpoint (30/8/2018).

Overall survival rates at 1, 2, 3, 4 and 5 years were 94.4%; 74.1%; 58.4%; 53.1% and 26.5%.

*** Disease-free survival**

Disease-free survival rates at 1, 2, 3, 4 and 5 years were 85.2%; 66.7%; 54.8%; 48.7% and 26.1%.

*** Stage-adjusted overall survival**

The overall survival rate of stage II was significantly longer than that of stage III ($p = 0.004$).

*** Disease-free overall survival**

Disease-free overall survival of stage II was significantly longer than that of stage III ($p = 0.02$).

* Disease-free overall survival adjusted for regional lymphadenopathy (N)

Patients without regional lymphadenopathy had significantly longer disease-free overall survival than those with regional lymphadenopathy ($p = 0.034$).

Chapter 4. DISCUSSION

4.1. PATIENTS' DEMOGRAPHIC

4.1.1. Age and sex

In this series, mean age was 58.56 ± 10.28 years (range, 32 – 78 years), in which the age group 51 - 60 years was the most prevalent (46.2%). Thirty-nine patients were male (72.2%) and 15 were female (27.8%), male/female ratio was 2.6/1. These findings were in keeping with domestic and international published data.

4.1.2. Geography and occupation

Majority of patients in this study was farmer (57.4%) which was in concordant with domestic reports.

4.1.3. Chief complaint and time from onset

Epigastric pain was the most common chief complaint of gastric cancer patients, however, when symptomatic, the disease is usually diagnosed at a late stage with a large tumor burden.

In the present study, epigastric pain was the chief complaint in 75.8%, the patients had the mean time from onset was 8.9 ± 10.3 months. Our results were similar with those of domestic data since the study population was mostly patients at locally advanced stage (II, III).

4.2. CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS

4.2.1. Functional symptoms

The presentation of gastric cancer is usually vague such as loss of appetite, bowel discomfort, weight loss, epigastric pain at a later stage, vomiting (with or without hematemesis), hemochezia, and pale skin.

In this study, 16.7% of patients presented with vomiting, 18.5% with GI bleeding. Vu Hai et al investigated 50 patients with early stage of gastric cancer found 14% of patients had nausea/vomiting. In

our study we recruited patients with more advanced stage, thus the incidence of GI bleeding was higher than that of other researches.

4.2.2. Physical symptoms

For the manifestation of gastric cancer, patients usually present at an advanced stage when symptomatic. In our series, 3 (5.1%) patients admitted with a palpable epigastric mass. Le Van Quang et al studied on 89 gastric cancer patients of advanced stage (III – IV) reported 36% of a clinically palpable mass. Another study of Do TrongQuyet et al (n = 105) revealed that 9.5% of patients had a palpable epigastric mass. The high incidence of a palpable mass in those series could be attributed to their study population which included mostly advanced stage gastric cancer.

4.2.3. Gastric endoscopy and biopsy

Most investigators advocate the diagnostic accuracy of gastric endoscopy and biopsy was 90% - 100%. The more specimens were taken, the higher the accuracy achieved.

All of 54 patients in our analysis underwent preoperative endoscopy. There were 2 patients who did not undergo biopsy due to their uncooperative state. However, these patients were diagnosed with gastric cancer due to typical imaging findings (polypoid mass on endoscopy and wall thickening and infiltration on CT scan). The most common site of the tumor was antrum (57.3%), the ulcerative type was the most common gross endoscopic view (48.2%) whereas polypoid and infiltrative types were less common.

4.2.4. CT scan findings

The ability of CT scan in detecting lesions depends on various factors in which tumor size is the most important. The rate of regional lymphadenopathy < 5mm detection on CT scan was 1.1%, increased to 72% when node size > 1cm. The sensitivity of CT scan in the detection of metastatic lymph node was 25% - 80%, specificity was 45%. CT is highly appreciated by various authors in the diagnostic ability of liver metastasis with the sensitivity of 28.6 - 100% compared to 0 – 8% in the diagnosis of peritoneal seeding.

All of our patients in this study underwent preoperative baseline abdominal CT scan. The sensitivity of CT in the detection of gastric mass was 49/54 (90.7%). Wall thickening was seen on all patients (100%) and wall infiltration was observed in 91.8% of cases.

4.2.5. Histopathological findings and differentiation

Tubular adenocarcinoma was the most common type of gastric cancer (92.6%), followed by signet ring cell carcinoma (3.7%) and adenosquamous carcinoma (3.7%). Well-differentiated carcinoma was reported in 24.1%, intermediately differentiated in 38.9% and poorly differentiated in 37.0% of cases.

Nguyen Ngoc Hung et al studied on 300 gastric cancer patients found that 50.7% had tubular adenocarcinoma, 12.3% had a signet ring cell carcinoma, 14% adenosquamous carcinoma and 16.7% undifferentiated. Another research of Nguyen Van Bang including 203 gastric cancer patients revealed that 64.53% of tumors were well differentiated, 19.21% were intermediately differentiated, 13.97% were poorly differentiated and 2.46% were undifferentiated. Findings of Mitsuru Sasako et al (n = 1034) showed that 40.91% of tumors were differentiated and 58.8% were undifferentiated. The discrepancy in findings of these aforementioned series was attributed to the difference in sample size.

4.2.6. Regional lymph node metastasis

Most of our patients (68.4%) had negative regional lymphadenopathy (N0), 24.1% had 1 - 2 positive nodes (N1), 5.6% had 3 - 6 positive node (N2) and 1.9% had ≥ 7 positive nodes (N3). The incidence of regional lymphadenopathy in our series was lower than those of international data. This can be explained that in our study, 29.6% of patients underwent D1 nodal dissection and 70.4% underwent D2 nodal dissection whereas the rate of D2 nodal dissection in other researches was much higher or exclusive.

4.3. INTRA AND PERIOPERATIVE EVALUATION

4.3.1. Intraoperative evaluation

Laparoscopic gastrectomy has been recently proven to be safe and feasible in the management of gastric cancer, therefore, the

technique has been widespread and its indication has been expanded to a locally advanced stage. This technique was first developed at Hue Central Hospital in 2007 and has been widely and routinely indicated for the treatment of gastric cancer thanks to well trained and experienced operators in addition to modern equipment and medical supplies.

In this study, 32 patients (59.3%) underwent open surgery and 22 patients (40.7%) underwent laparoscopic surgery. The mean time of open surgery was 165.3 ± 47.0 minutes (range, 60 – 240 minutes). The mean time of laparoscopic surgery was 153.6 ± 38.5 minutes (range, 90 - 210 minutes). However, the difference in the mean time of these two operation techniques did not reach statistical significance ($p > 0.05$).

The rate of D1 lymphadenectomy was 29.6%, D2 lymphadenectomy 70.4%. The rate of D2 lymphadenectomy was higher than D1 lymphadenectomy in both open and laparoscopic surgery ($p = 0.006$).

Restoration of the digestive tract using Polya technique was performed on 46 patients (85.2%) and Roux - en -Y technique on 8 patients (14.8%).

Intraoperative complications were not observed in all patients.

4.3.2. Postoperative outcomes

4.3.2.1. Perioperative complications

Perioperative complications were not observed in all patients. This might be due to the fact that patients with perioperative complications are usually critically ill, have long hospital stay and compromised physical health which was not considered candidates for adjuvant radiochemotherapy.

4.3.2.2. Time to the first fart

Investigators observed that time to the first fart was significantly shorter in the laparoscopic group compared to the open surgery group.

The mean time to first fart in our study was 3.8 ± 1.7 days (range, 1 - 7 days). There was no statistically significant difference in the mean time to first fart between 2 operation techniques ($p = 0.411$).

4.3.2.3. Length of hospital stay

The mean length of hospital stay was 10.4 ± 2.4 days (range, 5 - 16 days).

Patients in the open surgery group had longer mean length of hospital stay than those in the laparoscopic group (10.9 ± 2.5 days vs. 9.7 ± 2.1 days), however, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). This finding was in line with other comparative studies which advocate shorter hospital stay for the laparoscopic group.

4.4. ONCOLOGICAL FINDINGS

4.4.1. Number of dissected lymph nodes

In the surgical management of gastric cancer, radical lymphadenectomy is critical and is considered a standard technique which is widely recognized. The American Cancer Association recommends excision of a minimum of 15 lymph nodes. However, the Japanese Gastric Cancer Association does not highlight the number of dissected nodes but underscores the station and group of lymph node according to the tumor location and resected techniques. Domestic data reported the number of dissected nodes ranged from 10.9 – 37.2 nodes. Other Asian investigators claimed the average number of dissected nodes was 31 nodes (range, 7 - 78 nodes). Conversely, Western operators had a lower number of dissected nodes, varying from 18 – 30.3 nodes. In our study, the average number of dissected lymph node was 17.02 ± 1.64 nodes (range, 15 - 21 nodes), in which the highest number of positive node was 7.

4.4.2. Histopathological findings of resection margins

Length of proximal resection margin is utmost importance in gastrectomy. In order to prevent recurrence at the anastomosis, the American and Japanese Gastric Cancer Association recommend a proximal resection margin of at least 5 - 6 cm and a distal resection margin of at least 2 cm from the pylorus.

All of our patients had negative resection margins on histopathological examination. This proved that all the operations were warranted in terms of oncology.

4.4.3. Post-therapeutic metastasis and recurrence

The rate of metastasis and recurrence after treatment indicates the efficacy of a therapy. Recurrence is not frequent for early

gastric cancer but more prevalent after gastrectomy for locally advanced gastric cancer.

Post therapeutic recurrence was evident in 5 patients (9.2%) and metastasis in 12 patients (22.2%), in which abdominal lymph node and liver were the most common sites (75.0% and 66.7%, respectively).

Giorgio Arcangeli et al used concomitant hyperfractionated radiotherapy and 5-fluorouracil protracted venous infusion (5-FU PVI) to treat 40 with gastric cancer and concluded that the 5-year actuarial incidence of relapse was 39%, 22%, and 2% for distant metastases, out-field peritoneal seeding, and in-field local-regional recurrences, respectively. The local recurrent rate reported by Sup Kim et al in a study of postoperative adjuvant radiochemotherapy with 5FU-LV on 80 patients were 6%. The rate of metastasis and recurrence in our study was similar to that of other global observations.

4.5. OUTCOMES OF POSTOPERATIVE ADJUVANT RADIOCHEMOTHERAPY

4.5.1. Toxicity of concomitant radiochemotherapy on hematopoietic organs

Toxicity was documented according to the practice guideline of RTOG. Our results showed that leukocytopenia was mostly of level 1 and 2 (46.3%), none of level 3 and 4. A similar finding was seen with neutrophil leukocytopenia which was of level 1 and 2 (26.0%) without level 3 and 4. Majority of patients (87.0%) had their platelet level count within the normal range, 3.4% patients had thrombocytopenia level 3. No thrombocytopenia level 4 was seen. Decreased hemoglobin was not frequent, 18.5% of level 1 and 3.7% level 2, level 3 and 4 were not seen.

In a study of MattiaFalchettoOsti on 55 patients undergoing concomitant radiochemotherapy with Capecitabine showed that leukocytopenia varied: level 1 (14%), level 2 (18%) and level 3 (4%); decreased Hemoglobin level 1 (5%), level 2 (7%) and level 3 (2%); thrombocytopenia level 1 (9%) and level 2 (4%). Another concomitant radiochemotherapy regime using intravenous 5-FU showed similar hematopoietic toxicity with the regime using oral Capecitabin. Giorgio Arcangeli reported 20% of leukocytopenia and 25% of thrombocytopenia when using the regime of concomitant

radiochemotherapy with intravenous 5FU on 40 patients. Even though the percentages of toxicity on hematopoietic organs differ across studies, all of them agreed on the level of toxicity which confined to level 1 and 2, level 3 and 4 were rarely seen.

4.5.2. Toxicity of concomitant radiochemotherapy on non-hematopoietic organs

According to the practice guideline of AJCC and RTOG locations of lymph node station necessitate adjuvant radiochemotherapy after gastrectomy for distal gastric cancer are: paragastric, suprapancreatic, celiac axis, portahepatis, nodes at the posterior aspect of the pancreas head and duodenopancreatic lymph nodes. Radiation applied to the adjacent organs, therefore, induces toxicity mostly to the digestive system.

We observed toxicity to the digestive system including nausea/vomiting and diarrhea. However, nausea/vomiting rarely occurred and mostly level 1 and 2 (26%) without level 3 and 4. None of the patients reported diarrhea after concomitant radiochemotherapy.

MattiaFalchettoOsti studied on 55 patients undergoing concomitant radiochemotherapy using Capecitabine and reported that the rate of diarrhea level 1 was 5%, level 2 was 5%, level 3 was 2%; the rate of nausea/vomiting level 1 was 9%, level 2 was 20%. Another concomitant regime using Cisplatin demonstrated a higher incidence of toxicity to non-hematopoietic organs than that of our study. Giorgio Arcangeli treated 40 patients with concomitant radiochemotherapy using intravenous 5-FU showed the rate of nausea/vomiting level 2, 3, 4 was 22.5%, diarrhea level 2, 3, 4 was 2.8%. Toxicity of radiochemotherapy on the digestive system was unavoidable due to the field and volume of radiation, however, the manifestation of toxicity including nausea, vomiting, and diarrhea was of a mild degree and none of the patients had to quit the therapeutic course.

4.6. SURVIVAL AFTER TREATMENT

4.6.1. Overall survival

All of the patients were follow-up after the therapy with a mean duration of 35.4 ± 14.7 months (range, 9.7 – 65.4 months). Twenty-seven patients died at the completion of this study (30/8/2018). The Kaplan-Meier estimated the overall survival of our study was $43.16 \pm$

2.92 months. Overall survival rate after 1, 2, 3, 4 and 5 years were 94.4%, 74.1%, 58.4%, 53.1% and 26.5%, respectively.

According to Le Manh Ha (2013), the 5-year survival of 119 gastric cancer patients undergoing radical gastrectomy and D2 lymphadenectomy was 28.8%. Another study of Vo DucHieu et al (2009) on 58 patients undergoing adjuvant radiochemotherapy for gastric cancer stage II, III revealed a mean overall survival of 50.3 months. The overall survival rate after 1, 2, 3, 4 and 5 years were 94,4%; 74,1%; 58,4%; 53,1% and 26,5%. Data of Mattia Falchetto Osti involving 55 patients receiving concomitant radiochemotherapy using Capecitabine concluded that 2-year, 3-year, and 5-year overall survival was 83%, 59.3%, and 48%. The overall survival of our patients was in keeping with those of international investigators.

Other series of concomitant radiochemotherapy using 5FU such as Sup Kim studied on 80 patients receiving 5FU-LV, the 5-year overall survival was 62%; Alexandre A. A. Jacome on 104 patients, the 3-year overall survival was 64.4%; Park. S.H on 290 patients at stage IB–IV, the 5-year overall survival was 60% after a median follow-up of 49 months. Another series by Michele Orditura recruiting patients with gastric cancer stage III-IV using 5FU-LV showed that 1-year, 2-year and 3-year overall survival was 85%, 62.6% and 50.1%. The overall survival rates were heterogeneous across studies which can be attributed to the difference in stage of enrolled patients.

4.6.2. Disease-free survival

Disease-free survival rate was 40.17 ± 3.24 months. Disease-free survival rates after 1, 2, 3, 4 and 5 years were 85.2%, 66.7%, 54.8%, 48.7% and 26.1%.

Vo Duc Hieu et al (2009) found that disease-free survival rate was 45.5 month; survival rates after 1, 2 and 3 years were 78.7%, 51.1% and 44.7%. Sup Kim et al treated 80 patients with concomitant radiochemotherapy using 5FU-LV found that 5-year disease-free survival was 59% after a median follow-up of 48 months (range, 3 - 83 months). Similarly, Park. S. H studied on 290 gastric cancer patients of stage IB-IV undergoing concomitant radiochemotherapy using 5FU-LV showed that 5-year disease-free survival was 57% after a median follow-up of 49 months. Again, disease-free survival

rates differ across studies. The discrepancy can be due to the heterogeneity of the study population in terms of disease stage.

4.6.3. Associated factors of disease-free survival

Patients without regional lymph node metastasis (N-) had longer disease-free survival than those with regional lymph node metastasis (N+) (45.0 ± 3.9 months vs. 29.7 ± 4.6 months). Disease-free survival was significantly associated with regional lymph node metastasis ($p < 0.05$). This finding was in keeping with the literature.

Patients with tubular adenocarcinoma had longer disease-free survival than those with adenosquamous carcinoma and signet ring cell carcinoma (41.8 ± 3.4 months vs. 16.3 ± 2.5 months and 21.5 ± 9.0 months). There was a statistical association between disease-free survival and histopathological type of the tumor ($p < 0.05$).

CONCLUSION

Findings from our study on 54 patients with locally advanced distal gastric adenocarcinoma undergoing postoperative radiochemotherapy from 01/2013 to 12/2015, were followed-up until August 30th, 2018 at Hue Central Hospital:

1. Clinical and paraclinical characteristics of locally advanced distal gastric adenocarcinoma

The mean age was 58.56 ± 10.28 years; the age group of 51 -70 years was the most common (7.0%), the male/female ratio was 2.6/1. Epigastric pain was the most common clinical manifestation (94.4%).

The diagnostic accuracy of gastric endoscopic biopsy was 69.2%. The sensitivity of CT scan in the detection of the gastric tumor was 90.7%; in which wall thickened was seen in all cases (100%) and wall infiltration was seen in the majority of cases (91.8%).

Tubular adenocarcinoma was the most common histological type (92.6%). A majority of tumor invaded to the serosa (83.3%). The average number of dissected lymph node was 17.03 ± 1.61 nodes. Most of the tumor was at stage II (87.0%), stage III (13.0%).

2. Outcomes of postoperative adjuvant radiochemotherapy

All patients completed their postoperative radiochemotherapy with mild side effects on the hematopoietic organs and digestive

system. Toxicity on the hematopoietic organs was mostly within the level 1 and 2 without level 3 and 4. Toxicity on the digestive system was uncommon (26%), manifesting with nausea/vomiting and diarrhea of level 1 and 2 without level 3 and 4.

The recurrent rate was 8.4%. The recurrent rate was significantly higher if the tumor located at the antrum. The rate of metastasis was 22.2%, in which abdominal lymph node and liver were the most common sites (75.0% and 66.7%, respectively).

The overall survival rate was 43.16 ± 2.22 months. Overall survival after 1, 3 and 5 years were 94.4%, 58.4% and 26.5%, respectively.

Disease-free survival rate was 40.17 ± 3.24 months. The disease-free survival rate after 1, 3 and 5 years was 85.2%, 54.8%, and 26.1%, respectively.

Overall survival rate and disease-free survival rate of stage IIA was 47.0 ± 3.3 months and 44.2 ± 3.6 months, respectively; of stage IIB was 30.9 ± 3.6 months and 27.1 ± 4.9 months, respectively; of stage III was 25.6 ± 6.0 months and 22.7 ± 6.8 months, respectively.

Tumor stage, regional lymph node metastasis, and histological type were significantly associated with survival.

RECOMMENDATIONS

Gastric cancer is a common malignancy and patients usually present at an advanced stage which adversely affects treatment strategy and outcomes. Therefore a screening program for early detection and management of gastric cancer is crucial.

Postoperative concomitant adjuvant radiochemotherapy is safe, tolerable and an alternative for locally advanced gastric cancer. Dramatic improvement of technology in radiotherapy allows accurate and effective radiation delivery and reduces toxicity, thus this algorithm should be widely indicated at designated cancer centers.

PUBLICATIONS

1. Phan Canh Duy (2019), “Clinical and paraclinical characteristics of locally advanced distal gastric adenocarcinoma patients underwent the treatment of postoperative adjuvant chemoradiotherapy at Hue central hospital”, Journal of Clinical Medicine, Hue central hospital, No.54, pp. 47-53.
2. Phan Cảnh Duy (2019), “Kết quả điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày phần xa dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ bằng phẫu thuật kết hợp xạ - hóa sau mổ”, Tạp chí Y học lâm sàng, Bệnh viện Trung Ương Huế, số 55, tr: 80-88.
3. Phan Cảnh Duy, Nguyễn Minh Hành (2018), “Đánh giá kết quả điều trị phác đồ EOX trên bệnh nhân ung thư dạ dày di căn tại bệnh viện Trung Ương Huế”, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, Hội Ung thư Việt Nam, số 2, tr: 71-79.