

ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DẠ DÀY TÂN BỔ TRỢ BẰNG PHÁC ĐỒ FLOT

Trịnh Lê Huy^{1,2}, Nguyễn Thị Vượng^{1,2}, Phạm Quỳnh Nga^{1,2}
Nguyễn Văn Hùng¹ và Mai Thị Kim Ngân^{1,✉}

¹Khoa Ung bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội

Mục tiêu của nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm mô bệnh học và nội soi của ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng còn khả năng phẫu thuật và đánh giá đáp ứng điều trị tân bổ trợ ung thư dạ dày bằng phác đồ FLOT tại Bệnh viện đại học Y Hà Nội. Nghiên cứu mô tả được thực hiện trên 29 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng còn khả năng phẫu thuật được điều trị hóa chất tân bổ trợ bằng phác đồ FLOT tại Khoa Ung bướu và Chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 08/2018 đến tháng 06/2021. Trung vị tuổi là 60 (30-72). Tỷ lệ nam/nữ là 3,14/1. Toàn trạng ECOG 0,1 chiếm 96,6%. Lý do vào viện chính là đau bụng thượng vị chiếm 69%, tỉ lệ các triệu chứng cơ năng đau bụng chiếm 82,8%; đi ngoài phân đen chiếm 17,2%; Nôn, buồn nôn chiếm 34,5%; Vị trí u hay gặp là hang môn vị là 55,2%, theo sau là tâm vị chiếm 31%. Thể loét là thể hay gặp nhất chiếm 41%, thể hỗn hợp loét sùi chiếm 38%. 100% bệnh nhân ở cT3-4; 96,6% có hạch di căn. Tỷ lệ bệnh nhân có cải thiện các triệu chứng lâm sàng là 96,6%; được phẫu thuật là 82,6%, không có bệnh nhân nào tiến triển trong thời gian điều trị. Có 1 bệnh nhân tử vong do biến chứng phẫu thuật. Về mô bệnh học, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và giữ nguyên lần lượt là 10,3%; 51,7% và 38%; Tỷ lệ diện cắt R0 đạt 91,7%.

Từ khóa: Tân bổ trợ, ung thư dạ dày, FLOT, đáp ứng điều trị.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2018, tại Việt Nam, ung thư dạ dày là bệnh ung thư có tỷ lệ mắc đứng hàng thứ 4 ở cả 2 giới (sau ung thư gan, phổi, vú) và đứng thứ 3 ở nam giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 23,3/100.000 dân, số ca mới mắc hàng năm khoảng 17.500 ca.¹ Tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, thống kê mỗi tháng có khoảng 15 - 20 ca mổ cắt dạ dày, tuy nhiên, thực tế có một vài trường hợp u xâm lấn rộng hoặc di căn nhiều hạch, hạch kích thước lớn gây khó khăn trong việc phẫu tích cũng như vét hạch, kéo dài thời gian mổ, tăng tỉ lệ tai biến, biến chứng, thời gian nằm viện kéo dài. Về khía cạnh ung thư, những trường hợp u tiến triển

xâm lấn rộng tại chỗ có tỷ lệ tái phát cao, thời gian sống thêm ngắn. Vì vậy, xu hướng điều trị tân bổ trợ ngày càng được các chuyên gia ủng hộ do có nhiều ưu điểm: hạn chế các trường hợp chỉ định phẫu thuật quá tay khi có bằng chứng của di căn xa ngay sau điều trị tân bổ trợ, giúp co nhỏ khối u tại điều kiện cho phẫu thuật. Hiện nay, các nghiên cứu trên thế giới về điều trị hóa chất tân bổ trợ cho các kết quả khả quan về đáp ứng điều trị, khối u và hạch co nhỏ giúp phẫu thuật thuận lợi hơn, thời gian sống thêm tốt hơn. Nghiên cứu FLOT4-AIO, tỉ lệ bệnh nhân đạt R0 lên đến 89,6%.² Các hướng dẫn điều trị ung thư trên thế giới như mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) hay Hội Nội khoa ung thư châu Âu (ESMO) cũng như hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế Việt nam đều khuyến cáo điều trị tân bổ trợ cho các trường hợp ung thư xâm lấn tại chỗ, tại vùng.

Tác giả liên hệ: Mai Thị Kim Ngân

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: maithikimngan91@gmail.com

Ngày nhận: 15/09/2021

Ngày được chấp nhận: 30/10/2021

Khoa Ung bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã tiến hành điều trị hóa chất tân bổ trợ ở các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư dạ dày giai đoạn T3 hoặc T4 xâm lấn rộng xung quanh cũng như di căn nhiều hạch trên cắt lớp vi tính hơn 3 năm nay với phác đồ điều trị chủ yếu là phác đồ FLOT (Phác đồ hóa chất gồm 5-Fluorouracil and Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) do phác đồ ba thuốc đã được chứng minh đem lại tỉ lệ đáp ứng cao hơn các phác đồ hai thuốc và phác đồ FLOT đã được công bố hiệu quả qua thử nghiệm lâm sàng pha III FLOT4-AIO. Kết quả ban đầu cho thấy hầu hết bệnh nhân có đáp ứng, khối u giảm giai đoạn so với trước điều trị và có một tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn trên cả bệnh phẩm u và hạch. Bên cạnh đó, với việc sử dụng thuốc dự phòng hạ bạch cầu, hầu hết các bệnh nhân dung nạp tốt và hoàn thành được toàn bộ số chu kì của phác đồ điều trị. Các nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ này còn hạn chế. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm mô tả một số đặc điểm mô bệnh học và nội soi của các bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng còn khả năng phẫu thuật và đánh giá đáp ứng điều trị tân bổ trợ ung thư dạ dày bằng phác đồ FLOT tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

29 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng còn khả năng phẫu thuật tại Khoa Ung bướu và Chăm sóc giảm nhẹ Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 08/2018 đến tháng hết tháng 06/2021 được điều trị tân bổ trợ bằng phác đồ FLOT.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư dạ

dày bằng mô bệnh học qua bệnh phẩm nội soi thực quản, dạ dày.

- Tuổi > 18.

- Giai đoạn T3/T4 và/hoặc di căn hạch được xác định trên cắt lớp vi tính hoặc siêu âm nội soi.

- Không có di căn xa xác định trên cắt lớp vi tính ngực bụng 32 dãy hoặc 128 dãy.

- Toàn trạng PS 0-2.

- Có hồ sơ thông tin bệnh án đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có các bệnh mạn tính hoặc cấp tính trầm trọng có khả năng gây tử vong trong thời gian ngắn hoặc có bệnh ung thư thứ 2 tiên lượng sống < 5 năm (bệnh mạch vành, bệnh cơ tim hoạt động hoặc suy tim NYHA 3-4, tăng huyết áp có di chứng tai biến mạch máu não...).

- Ung thư tái phát.

- Mang thai hoặc cho con bú.

- Bỏ điều trị không vì lí do chuyên môn.

- Dị ứng với các thuốc trong phác đồ: Docetaxel, oxaliplatin, leucovorin và 5-FU.

- Chức năng gan, thận không đủ tiêu chuẩn điều trị hóa chất.

+ Bilirubin toàn phần tăng trên giới hạn bình thường trên (ULN).

+ GOT, GPT tăng trên 1.5 giới hạn bình thường trên (ULN).

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt bệnh hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Mẫu nghiên cứu

Lấy mẫu toàn bộ.

Nội dung nghiên cứu/ Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu

- Nhóm bệnh nhân hồi cứu (từ tháng 08/2018 đến tháng 06/2020, gồm 14 bệnh nhân).

Khai thác các biến số nghiên cứu trên hồ sơ theo bệnh án mẫu.

- Nhóm tiến cứu (từ tháng 07/2020 đến tháng 06/2021, gồm 15 bệnh nhân).

Các bệnh nhân ung thư dạ dày mới vào khoa được đánh giá về cả lâm sàng và cận lâm sàng (xét nghiệm, nội soi, chẩn đoán hình ảnh). Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu được thống nhất phác đồ qua tiểu ban điều trị. Sau đó bệnh nhân được giải thích về hướng điều trị và thông tin về nghiên cứu, bệnh nhân đồng ý được kí vào bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu.

Các biến số nghiên cứu ở cả hai nhóm

- Thông tin chung: Mã bệnh án, họ tên, năm sinh, ngày vào viện, ngày phẫu thuật, ngày ra viện một số thông tin khác. Thông tin lâm sàng: Lí do vào viện, triệu chứng cơ năng. Thông tin cận lâm sàng: Hình dạng và vị trí của u trên nội soi thực quản, dạ dày; đánh giá giai đoạn T và N trên cắt lớp vi tính trước điều trị và sau 4 đợt hóa chất; giải phẫu bệnh của u trước mổ. Thông tin điều trị và giải phẫu bệnh sau mổ: Phương pháp phẫu thuật và vét hạch; giai đoạn sau mổ (tính theo T và N); diện cắt âm tính hay dương tính.

- Phác đồ điều trị: Docetaxel 50mg/m², oxaliplatin 85mg/m², Leucovorin 200mg/m², 5-FU truyền tĩnh mạch liên tục 24h 2600mg/m² ngày 1 mỗi 2 tuần trong 4 chu kỳ trước mổ

(sau đó thêm 4 chu kỳ sau mổ), dự phòng hạ bạch cầu 3 lọ Filgrastim 300 microgram/ngày cách nhau 24h từ ngày 3,4,5.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng

- Cải thiện các triệu chứng lâm sàng do bệnh nhân tự đánh giá có hoặc không gồm các triệu chứng về đau bụng, nôn, buồn nôn.

- Đáp ứng lâm sàng + mô bệnh học.

Đáp ứng lâm sàng (dựa trên cắt lớp vi tính ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu) theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Đáp ứng mô bệnh học dựa trên kết quả mô bệnh học sau mổ.

+ Không còn u trên bệnh phẩm: Đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học.

+ Còn u trên bệnh phẩm: không đáp ứng hoàn toàn (gồm: đáp ứng 1 phần, bệnh giữ nguyên, bệnh tiến triển).

Chúng tôi gộp hai tiêu chí đáp ứng lâm sàng và đáp ứng mô bệnh học để phân tích chung.

3. Xử lý số liệu

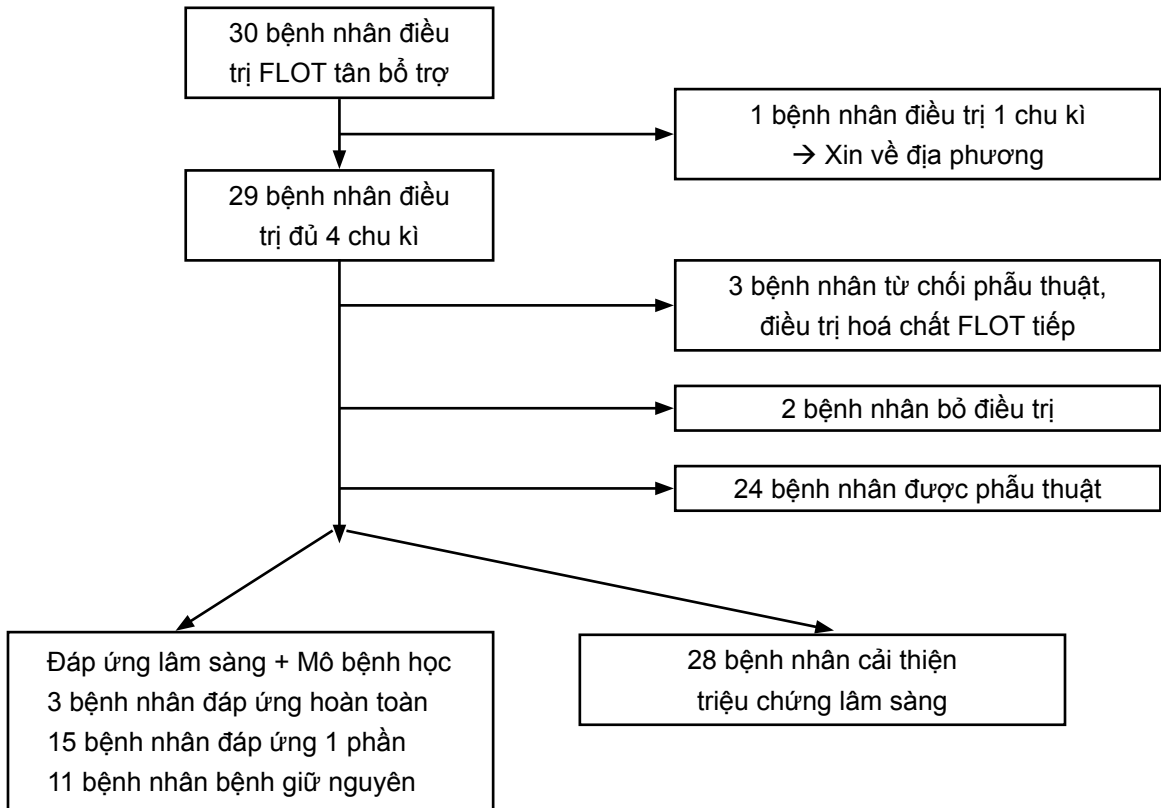
Phần mềm SPSS 20.0.

4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự cho phép của Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu Y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội số 268/GCN - HĐĐĐNCYSH - ĐHYHN ngày 25 tháng 01 năm 2021.

III. KẾT QUẢ

Hình 1 thể hiện thông tin chung về nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu



Hình 1. Sơ đồ và các thông tin chung

Có 30 bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu, tuy nhiên có 1 bệnh nhân sau điều trị 1 chu kì xin về địa phương điều trị; 29 bệnh nhân còn lại điều trị đủ 4 chu kì;

Sau đánh giá 4 chu kì có:

+ 5 bệnh nhân không phẫu thuật, gồm: 3 bệnh nhân từ chối phẫu thuật mặc dù có cải thiện các triệu chứng lâm sàng, đánh giá bệnh có đáp ứng, 2 bệnh nhân bỏ điều trị (1

bệnh nhân có đáp ứng và 1 bệnh nhân bệnh giữ nguyên);

+ 24 bệnh nhân được phẫu thuật (sau khi kết thúc hóa trị 3-4 tuần), trong đó có 1 bệnh nhân tử vong do biến chứng phẫu thuật.

Chúng tôi tiến hành phân tích kết quả các đặc điểm nội soi, mô bệnh học, đáp ứng trên 29 bệnh nhân và kết quả phẫu thuật trên 24 bệnh nhân.

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	Số lượng bệnh nhân (n = 29)	Tỉ lệ (%)
Tuổi	Trung vị: 60 (30 - 72) Trung bình: 58,2 ± 11,1	
< 60	14	48,3
60 - 69	9	31
≥ 70	6	20,7
Giới		
Nam	22	75,9
Nữ	7	24,1
ECOG		
0	19	65,6
1	9	31
2	1	3,4
Lí do vào viện chính		
Đau bụng	20	69
Đi ngoài phân đen	5	17,2
Nôn, buồn nôn	4	13,8
Vị trí u		
Tâm vị	9	31
Thân vị dạ dày	4	13,9
Hang môn vị dạ dày	16	55,2
Giai đoạn cT		
cT3	9	31
cT4a	14	48,3
cT4b (gan, đầu tụy)	6	20,7
Giai đoạn cN		
cN (-)	1	3,4
cN (+)	28	96,6

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	Số lượng bệnh nhân (n = 29)	Tỉ lệ (%)
U đại thể		
Sùi	3	10,3
Loét	12	41,4
Thâm nhiễm	3	10,3
Sùi loét	11	38
Mô bệnh học WHO		
AC biệt hóa tốt, vừa	8	27,6
AC kém biệt hóa	8	27,6
Hỗn hợp	1	3,4
Kém kết dính, TB nhẵn, nhầy	12	41,4
Xâm nhập mạch, thần kinh		
Có	9	31
Không	15	51,7
Không ghi nhận	5	17,3
Có tế bào nhẵn		
Có	8	27,6
Không	21	72,4

Bảng 1 thể hiện các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu. Trung vị tuổi là 60 tuổi, với bệnh nhân thấp nhất 30 tuổi và cao nhất 72 tuổi, nhóm tuổi dưới 70 chiếm 79,3%. Tỉ lệ nam/nữ xấp xỉ 3/1. Toàn trạng ECOG 0,1 chiếm 96,6% bệnh nhân. Lí do vào viện chính của nhóm bệnh nhân giai đoạn này là đau bụng thượng vị chiếm 69%. Đi ngoài phân đen và nôn, buồn nôn chiếm tỉ lệ lần lượt là 17,2% và 13,8%. Hơn 50% u nằm ở vùng hang môn vị (55,2%) sau đó đến tâm vị dạ dày (31%). Gần một nửa bệnh nhân ở giai đoạn u T4a (48,3%) và có đến 20,7% bệnh nhân u ở

giai đoạn T4b (thường gặp xâm lấn đầu tụy và gan trái). Gần 100% bệnh nhân có di căn hạch trên lâm sàng (đánh giá dựa trên cắt lớp vi tính ổ bụng) trong đó có những trường hợp hạch lớn kích thước 35 x 55mm.

Về đại thể, thể loét là thể hay gặp nhất chiếm tỉ lệ 41,4%. Về vi thể, thể kém kết dính và tế bào nhầy, nhẵn chiếm đến 41,4%, thể ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa cũng chiếm đến 27,6%. Ghi nhận có 31% bệnh nhân u xâm nhập mạch và quanh thần kinh trên bệnh phẩm mô bệnh học. Tỉ lệ xuất hiện tế bào nhẵn lên đến 27,6%.

2 Kết quả điều trị

Bảng 2. Kết quả phẫu thuật

Kết quả phẫu thuật	Số lượng bệnh nhân (n = 24)	Tỉ lệ (%)
Phương pháp cắt dạ dày		
Cắt triệt căn	24	100
Cắt triệu chứng	0	0
Cắt gần toàn bộ dạ dày cực dưới	12	50
Cắt gần toàn bộ dạ dày cực trên	1	4,2
Cắt toàn bộ dạ dày	7	29,1
Cắt toàn bộ dạ dày + 1/3 thực quản	3	12,5
Cắt tâm vị + thực quản	1	4,2
Diện cắt		
R0	22	91,7
R1	2	8,3
Phương pháp vét hạch		
D2 hoặc D2 +	24	100
D1 hoặc không vét	0	0
Trung vị hạch vét được	20 (9 - 46)	
Trung vị hạch di căn	3 (0 - 17)	
ypN		
N0	9	37,5
N1	2	8,3
N2	4	16,7
N3	8	33,3
Không có thông tin	1	4,2
ypT		
T0	3	12,5
T1	1	4,2
T2	3	12,5
T3	10	41,7
T4a	7	29,1

Bảng 2 thể hiện kết quả phẫu thuật, phương pháp cắt triệt căn được thực hiện ở 100% bệnh nhân đồng ý phẫu thuật, trong đó 50% bệnh nhân được phẫu thuật cắt gần toàn bộ dạ dày cực dưới. Tỷ lệ diện cắt R0 đạt được 91,7% bệnh nhân. 100% bệnh nhân được vét hạch D2 hoặc D2+. Trung vị số hạch vét được

là 20 hạch (9 - 46 hạch), trung vị số hạch di căn là 3 hạch (0 - 17). Tỷ lệ bệnh nhân đạt được ypN0 là cao nhất chiếm 37,5%, tuy nhiên vẫn có 33,3% bệnh nhân ở mức ypN3. Nhóm ypT3 có tỉ lệ cao nhất, đạt 41,7%. Không có bệnh nhân nào ypT4b.

Bảng 3. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng điều trị	Số lượng bệnh nhân (n = 29)	Tỉ lệ (%)
Cải thiện triệu chứng lâm sàng		
Có	28	96,6
Không	1	3,4
Đáp ứng lâm sàng và mô bệnh học		
Đáp ứng hoàn toàn	3	10,3
Đáp ứng 1 phần	15	51,7
Bệnh giữ nguyên	11	40
Bệnh tiến triển	0	0

Bảng 3 thể hiện cải thiện triệu chứng lâm sàng và đáp ứng (cả trên lâm sàng thông qua chụp cắt lớp vi tính đánh giá sau 4 đợt điều trị và đáp ứng trên mô bệnh học). Có đến 96,6%

bệnh nhân cải thiện các triệu chứng lâm sàng. Đáp ứng hoàn toàn đạt 10,3%, đáp ứng 1 phần đạt 51,7%. Không có bệnh nhân nào tiến triển hoặc xuất hiện di căn sau 2 tháng điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Hiện nay, những nỗ lực để cải thiện kết quả điều trị trong ung thư dạ dày bên cạnh phẫu thuật còn có điều trị hỗ trợ trước hoặc sau phẫu thuật và hiệu quả của chúng đã được chứng minh. Điều trị tân bổ trợ đã được chứng minh giúp hạn chế các trường hợp chỉ định phẫu thuật quá tay khi có bằng chứng của di căn xa ngay sau điều trị tân bổ trợ và giúp co nhỏ khối u tại điều kiện cho phẫu thuật.³ Tuy nhiên, vẫn không có sự đồng thuận về hướng điều trị tối ưu nhất cho bệnh nhân đặc biệt là giữa các chuyên gia ở châu Á (Nhật Bản, Hàn Quốc) và phương Tây (Mỹ, châu Âu).^{4,5-8} Tại Mỹ và các nước châu

Âu, các nhà khoa học khuyến cáo điều trị tân bổ trợ cho các trường hợp u T3-4 hoặc phát hiện hạch cạnh dạ dày bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Ngược lại, nhiều nước châu Á đặc biệt là Nhật Bản có xu hướng phẫu thuật trước dù u ở giai đoạn xâm lấn tại chỗ tại vùng, sau đó điều trị hóa chất bổ trợ. Có sự khác biệt này là do sự khác nhau về một số yếu tố: khả năng vét hạch của phẫu thuật viên, khả năng xạ trị và dự phòng các biến chứng của xạ trị và các thuốc hóa chất sẵn có tại các quốc gia.

Các lợi ích của điều trị tân bổ trợ bao gồm: Giảm giai đoạn giúp phẫu thuật triệt căn ở những

bệnh nhân có nguy cơ cao di căn (U T3,4 gánh nặng u lớn, hạch cạnh dạ dày có thể quan sát thấy trên chẩn đoán hình ảnh hoặc nội soi, tổn thương dạ dày dạng thâm nhiễm), có thể hạn chế các trường hợp phẫu thuật quá tay nếu có bằng chứng của di căn xa ngay sau điều trị hóa chất.

Phác đồ hóa chất tân bổ trợ tốt nhất chưa được thống nhất, FLOT được khuyến cáo ở các bệnh nhân thể trạng tốt, không có các bệnh lý nặng kèm theo (ví dụ các bệnh lý suy tim NYHA 3-4). Phác đồ FLOT là phác đồ 3 thuốc, đã được chứng minh đạt hiệu quả cao và dễ thực hành trên lâm sàng, thời gian điều trị rút ngắn trong vòng 2 tháng vì vậy chúng tôi tiến hành điều trị phác đồ này cho nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày tại trung tâm của chúng tôi.

Về kết quả nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi nhận thấy một số điểm nổi bật như sau:

- Về vị trí u, trong nghiên cứu của chúng tôi vị trí hay gặp nhất ở dạ dày (bao gồm cả hang môn vị và thân vị) với tỉ lệ 69% tương đương với nghiên cứu FLOT4-AIO (67%) nhưng khi so sánh với tác giả Nguyễn Thị Vượng tỉ lệ u nằm tại dạ dày lên tới 97,8%.^{2,10} Như vậy có thể thấy hiện nay, xu hướng chuyển dịch vị trí ung thư dạ dày của nước ta đã gần giống các nước phát triển khi tỉ lệ u vùng tâm vị, đoạn nối thực quản dạ dày ngày càng cao.

- Về mô bệnh học, chúng tôi tính toán có đến 69% bệnh nhân thuộc các thể tiên lượng xấu, trong đó thể ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa chiếm 27,6%, các thể kém kết dính, tế bào nhầy và tế bào nhẵn chiếm 41,4%. Nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ thể kém kết dính, nhầy và nhẵn cao hơn không đáng kể so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hà với tỉ lệ ung thư kém kết dính, nhầy, nhẵn là 33,3%.⁹ Xu hướng hiện nay có thể thấy nhiều trường hợp ung thư giai đoạn tiến triển xâm lấn là những thể ung thư tiến triển nhanh gây khó khăn cho công tác điều trị.

- Về khả năng hoàn thành điều trị và kết quả điều trị, trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 29 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi hoàn thành được 4 chu kì và 96,6% bệnh nhân có cải thiện các triệu chứng lâm sàng, chúng tôi cũng điều trị dự phòng hạ bạch cầu cho 100% bệnh nhân. Tuy nhiên, tại trung tâm của chúng tôi vẫn có 2 bệnh nhân bỏ điều trị sau 4 đợt, trong đó có 1 bệnh nhân bệnh giữ nguyên nhưng triệu chứng lâm sàng nặng lên và 1 bệnh nhân có đáp ứng 1 phần, có 3 bệnh nhân có đáp ứng và cải thiện tốt triệu chứng lâm sàng nhưng từ chối phẫu thuật mặc dù chúng tôi đã giải thích đầy đủ về lợi ích của việc phẫu thuật, 3 bệnh nhân này sau đó chúng tôi vẫn tiếp tục điều trị hóa chất. Việc bệnh nhân cải thiện tốt về lâm sàng, mất hoặc giảm các triệu chứng kèm ăn uống bình thường và lo sợ các biến chứng của phẫu thuật là lí do chính mà bệnh nhân từ chối phẫu thuật. Đây cũng là mối lo lắng của chúng tôi trước khi tiến hành điều trị cho bệnh nhân mặc dù đã giải thích đầy đủ. Tỉ lệ bệnh nhân được phẫu thuật là 24/29 (83,8%), tương đương nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hà.⁹ Khi so sánh với nghiên cứu FLOT4-AIO, tỉ lệ không phẫu thuật chỉ có 1,7% (6/352 bệnh nhân), kết quả của nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn do cỡ mẫu của chúng tôi còn thấp và chủ yếu do tâm lý bệnh nhân vẫn còn lo sợ phẫu thuật.²

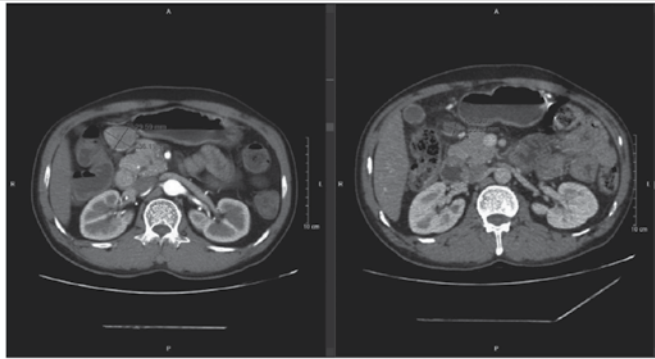
- Về khả năng phẫu thuật, tại trung tâm của chúng tôi 100% bệnh nhân phẫu thuật được phẫu thuật cắt dạ dày, vét hạch, tỉ lệ đạt R0 lên đến 91,7% trong đó tất cả bệnh nhân đều ở T3 trở lên trong khi nghiên cứu FLOT4-AIO chỉ đạt 89,6% và bao gồm cả các bệnh nhân giai đoạn sớm hơn T2.²

Như đã trình bày, 96,6% bệnh nhân của chúng tôi có cải thiện các triệu chứng lâm sàng 62% bệnh nhân có đáp ứng (10,3% đáp ứng hoàn toàn và 51,7% đáp ứng 1 phần),

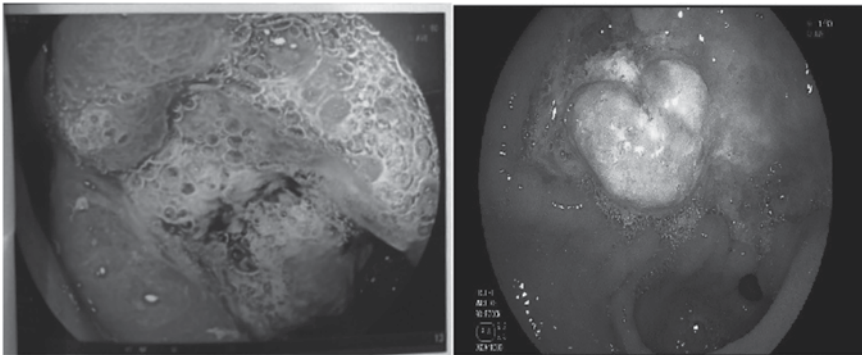
chỉ có 1 bệnh nhân chỉ có 1 bệnh nhân triệu chứng lâm sàng tăng lên nhưng ngay từ đầu đã không có khả năng phẫu thuật do u xâm lấn rộng. Do đó chúng tôi không lo ngại bệnh tiến triển trong thời gian điều trị tân bổ trợ làm mất khả năng phẫu thuật của bệnh nhân. Ngược lại, chúng tôi biện luận rằng, với các bệnh nhân tiến triển hoặc xuất hiện di căn trong thời gian điều trị tân bổ trợ (2 tháng) tức là bệnh có xu hướng tiến triển nhanh, nếu bệnh nhân được mổ ngay từ đầu thì trong

thời gian hậu phẫu ổn định để tiến hành điều trị bổ trợ là 1-2 tháng bệnh cũng sẽ tiến triển. (Hình minh họa về đáp ứng hình 2,3).

Chúng tôi tiến hành phân tích tỉ lệ đáp ứng theo một số yếu tố về đặc điểm về vị trí, hình thái u và thể mô bệnh học nhằm mục đích trả lời câu hỏi đặc điểm nào của khối u làm tăng tỉ lệ đáp ứng, giúp phẫu thuật thuận lợi hơn. Tuy nhiên, chúng tôi chưa tìm được mối liên quan có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể được giải thích do cỡ mẫu trong nghiên cứu còn nhỏ.



Hình 2. Hình ảnh cắt lớp vi tính trước (trái) và sau điều trị (phải) 4 chu kỳ FLOT
(Nguồn: Bệnh nhân T.V.K, 48 tuổi)



Hình 3. Hình ảnh nội soi dạ dày trước (trái) và sau điều trị (phải) 4 chu kỳ FLOT
(Nguồn: Bệnh nhân H.T.T, 64 tuổi)

Hạn chế của nghiên cứu là do thời gian theo dõi sau điều trị còn ngắn nên chúng tôi chưa đánh

giá được thời gian sống thêm của bệnh nhân. Chúng tôi sẽ công bố vào các nghiên cứu sau.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi trên 29 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn xâm lấn tại chỗ, tại

vùng ghi nhận xu hướng tăng tỉ lệ u vùng tâm vị cũng như các thể mô bệnh học có tiên lượng

xấu, tiến triển nhanh như ung thư biểu mô kém biệt hóa, tế bào nhẵn hay kém kết dính.

Điều trị tân bổ trợ ung thư dạ dày bằng phác đồ FLOT tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội bước đầu cho thấy các kết quả khả quan như sau: cải thiện các triệu chứng lâm sàng, tỉ lệ đáp ứng cao, giúp phẫu thuật thuận lợi hơn và tỉ lệ đạt diện cắt R0 cao.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn tới toàn bộ các bệnh nhân trong nghiên cứu vì đã đồng ý cho chúng tôi thu thập thông tin để có thể hoàn thành nghiên cứu. Chúng tôi trân trọng cảm ơn Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Trường Đại học Y Hà Nội đã chấp thuận cho chúng tôi thực hiện nghiên cứu này. Chúng tôi xin cam kết nghiên cứu của chúng tôi không có xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu. Nghiên cứu nhằm mục đích đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị mới và đưa ra hướng điều trị tối ưu nhất cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siegel, R.L., K. Miller, and A. Jemal. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69(1): p. 7-34.

2. Al-Batran, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10184): p. 1948-1957.

3. Xiong, Y.Cheng, L.Ma, et al. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer.

Cancer Invest. 2014; 32(6): p. 272-84.

4. Al-Batran, D.Hofheinz, C.Pauligk, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(12): p. 1697-1708.

5. Z.Li, C. Koh, Z. Bu, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX: improved outcomes in Chinese patients with locally advanced gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2012; 105(8): p. 793-9.

6. Cunningham, W.Allum, S.Stenning, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2016; 355(1): p. 11-20.

7. Schuhmacher, S. Gretschel, F.Lordick, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol.* 2010; 28(35): p. 5210-8.

8. Ychou, V. Boige, J. Pigno, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(13): p. 1715-21.

9. Nguyễn Thị Hà, Phùng Thị Huyền, Đào Văn Tú. Kết quả bước đầu của phác đồ FLOT trong điều trị ung thư biểu mô dạ dày lan rộng tại chỗ. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2020; 494(2): p. 191-195.

10. Nguyễn Thị Vượng. *Đánh giá hiệu quả phác đồ XELOX trong điều trị bổ trợ ung thư dạ dày.* 2013. Luận văn Thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

Summary

RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH FLOT FOR LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

The objective of the study was to describe the histopathological and endoscopic characteristics of operable locally advanced gastric cancer and evaluate the response to neoadjuvant chemotherapy of gastric cancer with FLOT at Hanoi Medical University Hospital. A descriptive study of a series of diseases was performed on 29 patients with locally advanced gastric cancer in the region with surgical ability (difficult prognosis) who were treated with neo-adjuvant chemotherapy FLOT at the Department of Oncology and Palliative Care - Hanoi Medical University Hospital from August 2018 to June 2021. Median age was 60 (30 - 72). The male/female ratio was 3.14/1. Overall status ECOG 0.1 accounted for 96.6%. The main reason for admission was epigastric pain, accounting for 69%. The most common symptom was abdominal pain accounting for 82.8%; black stools accounted for 17.2%; Vomiting, nausea accounted for 34.5%; The most common tumor location was the pyloric with 55.2%, followed by the cardia (31%). Ulcer type was the most common form, accounting for 41%, and mixed form of ulceration accounts for 38%. Evaluation of patients before treatment: 100% cT3-4, 96.6% had metastatic lymph nodes. The percentage of patients with clinical-symptom improvement was 96,6%. The rate of patients undergoing surgery was 82.6%, no patient progressed during the treatment period. One patient died from surgical complications. Histopathologically, the rate of complete response, partial response and unchanged was 10.3%, 51.7% and 38%, respectively; The ratio of cross section R0 reached 91.7%.

Keywords: Neoadjuvant, gastric cancer, FLOT, response to treatment.