

## NHẬN XÉT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ SỐNG THÊM BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN IB – III HÓA TRỊ BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ XELOX TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

Hồ Văn Chiến\*, Vũ Hồng Thăng\*\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sống thêm bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn IB – III hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX tại bệnh viện ung bướu Nghệ An. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả có theo dõi dọc trên 64 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư dạ dày giai đoạn IB – III được hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX tại bệnh viện ung bướu Nghệ An từ tháng 1/2016 đến tháng 6/2020. **Kết quả:** Tỷ lệ nam/nữ là 2/1, tuổi mắc bệnh trung bình  $58.6 \pm 7.3$ , nhóm tuổi 50-59 tuổi có tỷ lệ cao nhất 42%, vị trí u hay gặp nhất là hang môn vị chiếm 71.9%. Đa phần bệnh nhân được vét dưới 16 hạch chiếm tỷ lệ 53.1%, độ xâm lấn u chủ yếu là T4a chiếm 59.3%, di căn hạch N1 cao nhất với 35.9%, giai đoạn bệnh hay gặp nhất là IIIA chiếm 42.2%, khối u  $\geq T3$  có di căn hạch chiếm tỷ lệ 77.3%, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất với 67.2%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ tại thời điểm 3 năm lần lượt là 81.4% và 88.6%. **Kết luận:** Độ xâm lấn u càng sâu thì nguy cơ di căn hạch càng cao. Phác đồ XELOX trong điều trị bổ trợ ung thư dạ dày giúp đạt được tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ tại thời điểm 3 năm cao trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

**Từ khóa:** ung thư dạ dày, XELOX

### SUMMARY

#### COMMENTS ON SOME CLINICAL, PARACLINICAL AND SURVIVAL RESULTS OF GASTRIC CANCER PATIENTS STAGE IB - III ADJUVANT CHEMOTHERAPY XELOX REGIMEN AT NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

**Objectives:** Describe some clinical, paraclinical characteristics and survival outcomes of gastric cancer patients stage IB - III adjuvant chemotherapy with XELOX regimen at Nghe An Oncology Hospital. **Methods:** Descriptive study with longitudinal follow-up on 64 patients diagnosed with stage IB - III gastric cancer receiving adjuvant chemotherapy with XELOX regimen at Nghe An Oncology Hospital from January 2016 to June 2020. **Results:** The male/female ratio is 2/1, the average age of the disease is  $58.6 \pm 7.3$ , the age group 50-59 has the highest rate of 42%, the most common tumor location is the pyloric antrum accounting for 71.9%. Most patients had less than 16

lymph nodes removed accounting for 53.1%, tumor invasion is mainly T4a accounting for 59.3%, N1 lymph node metastasis was the highest with 35.9%, the most common stage of the disease is IIIA accounting for 42.2%, tumor  $\geq T3$  with lymph node metastasis accounts for 77.3%, adenocarcinoma accounted for the highest rate with 67.2%. The disease-free and overall survival rates at 36 months were respectively 81.4% and 88.6%. **Conclusion:** The deeper the tumor invasion, the higher the risk of lymph node metastasis. XELOX regimen in adjuvant treatment of gastric cancer helps to achieve high disease-free and overall survival at 3 years in the study group of patients.

**Keywords:** Gastric cancer, XELOX.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một căn bệnh phổ biến trên toàn thế giới. Theo Globocan 2020, có 1.089.103 ca mắc mới và 769.000 ca tử vong. Tại Việt Nam, ở cả hai giới, UTDD đứng thứ 4 về tỷ lệ mắc và đứng thứ 3 về tỷ lệ tử vong [1]. Chẩn đoán UTDD ở giai đoạn sớm thường khó do triệu chứng nghèo nàn và không đặc hiệu, điều trị UTDD tùy thuộc giai đoạn bệnh, mô bệnh học, tình trạng bệnh nhân. Trong đó phẫu thuật đóng vai trò chủ đạo, hóa trị bổ trợ sau mổ giúp ngăn ngừa bệnh tái phát. Năm 2009, các nhà nghiên cứu lâm sàng khu vực Đông Á (Hàn Quốc, Trung Quốc, Đài Loan) đã tiến hành nghiên cứu CLASSIC ở 37 trung tâm điều trị bổ trợ cho UTDD giai đoạn II- IIIB đã được phẫu thuật triệt căn vét hạch D2 bằng phác đồ XELOX. Kết quả đã chứng minh điều trị hóa chất phác đồ XELOX là sự lựa chọn bổ trợ cho những bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn [2]. Tại Bệnh Viện Ung Bướu Nghệ An từ năm 2015 đã tiến hành áp dụng điều trị bổ trợ phác đồ XELOX cho bệnh nhân UTDD biểu mô giai đoạn IB-III đã được phẫu thuật triệt căn. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả của sự điều trị phối hợp này trên lâm sàng. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sống thêm bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn IB – III hóa trị bổ trợ phác đồ XELOX tại bệnh viện ung bướu Nghệ An.

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu.** Gồm các bệnh nhân UTDD giai đoạn IB-III được phẫu thuật triệt căn,

\*Bệnh viện ung bướu Nghệ An,

\*\*Trường Đại Học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Văn Chiến

Email: hovanchienubna@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.5.2022

Ngày phản biện khoa học: 22.7.2022

Ngày duyệt bài: 29.7.2022

giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô, đã điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX 8 chu kỳ tại Bệnh Viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 01/2016 đến tháng 6/2020.

Các bệnh nhân có tuổi > 18 tuổi, chỉ số toàn trạng PS ≤ 2, không có chống chỉ định điều trị hóa chất và có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

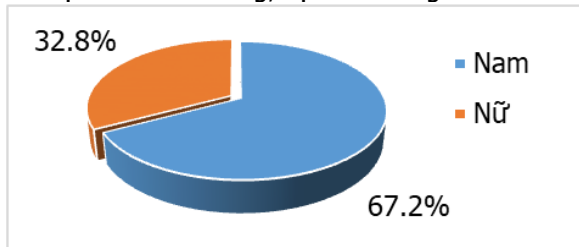
**Phương pháp nghiên cứu.** Nghiên cứu mô tả trên 64 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh được theo dõi dọc về tình trạng tái phát, di căn và tình trạng sống, chết đến tháng 5/2022.

**Phương pháp tu thập và xử lý số liệu**

Thu thập thông tin cần thiết theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 16.0.

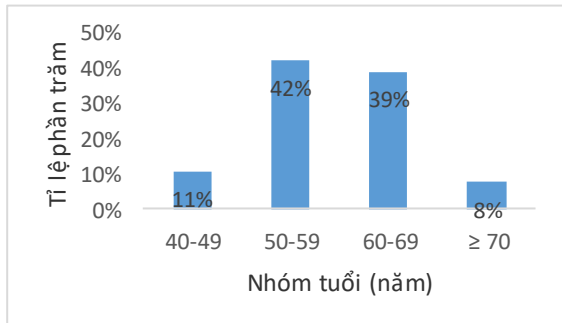
**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng



**Biểu đồ 1. Giới tính**

**Nhận xét:** Nam giới chiếm ưu thế với 67.2%, nữ giới chiếm 32.8%, tỉ lệ nam/nữ = 2/1.



**Biểu đồ 2. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi**

**Nhận xét:** Tuổi mắc bệnh trung bình 58.6 ± 7.3, nhóm tuổi thường gặp là 50-59 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất 42%.

**Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

Đặc điểm		n	%
Vị trí u	Tâm vị	2	3.1%
	Thân vị	16	25%
	Hang môn vị	46	71.9%
Số hạch vét được	< 16	34	53.1%
	≥ 16	30	46.9%
UTBM	Biệt hóa vừa	24	37.5%

Loại mô bệnh học	tuyến	Kém biệt hóa	19	29.7%
	UTBM tuyến nhầy		6	9.4%
	UTBM tế bào nhân		15	23.4%

**Nhận xét:** Vị trí u hay gặp nhất là hang môn vị chiếm tỉ lệ 71.9%. Đa phần bệnh nhân được vét dưới 16 hạch chiếm tỉ lệ 53.1%. Số hạch vét được trung vị 14.5 ± 11.3 hạch. UTBM tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất với 67.2%, tiếp đến là UTBM tế bào nhân chiếm 23.4%. Trong UTBM tuyến, loại mô bệnh học biệt hóa vừa chiếm nhiều hơn với tỉ lệ 37.5%.

**Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo TNM**

Phân bố TNM		n	%
Giai đoạn u	T1	1	1.6%
	T2	20	31.3%
	T3	3	4.7%
	T4A	38	59.3%
	T4B	2	3.1%
Di căn hạch	N0	20	31.3%
	N1	23	35.9%
	N2	15	23.4%
	N3	6	9.4%
Giai đoạn bệnh	IB	12	18.8%
	II	18	28.1%
	IIIA	27	42.2%
	IIIB - IIIC	7	10.9%

**Nhận xét:** Độ xâm lấn u chủ yếu là T4a chiếm tỉ lệ 59.3%, di căn hạch N1 chiếm tỉ lệ cao nhất với 35.9%, bệnh nhân có số hạch di căn nhiều nhất là 17 hạch, giai đoạn bệnh hay gặp nhất là IIIA chiếm tỉ lệ 42.2%. Chỉ có 1 bệnh nhân ở giai đoạn IIIC.

**Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn TNM**

Tình trạng di căn hạch	Mức xâm lấn của khối u		Tổng
	< T3	≥ T3	
Không di căn	11(55%)	9(45%)	20 (100%)
Có di căn	10(22.7%)	34(77.3%)	44 (100%)
<b>Tổng</b>	<b>21(32.8%)</b>	<b>43 (67.2%)</b>	<b>64 (100%)</b>

**Nhận xét:** Có đến 34 bệnh nhân khối u ≥ T3 có di căn hạch chiếm tỉ lệ 77.3%, có 11 bệnh nhân khối u < T3 không có di căn hạch chiếm 55%. Có mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch với mức xâm lấn khối u ( $\chi^2 = 6.50, p = 0.011 < 0.05$ ).

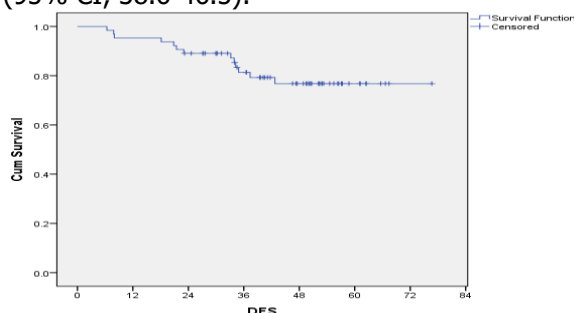
**Kết quả sống thêm**

**Bảng 4. Tỉ lệ sống thêm không bệnh**

Thời gian theo dõi	Số bệnh nhân tái phát	Số bệnh nhân không	Tỉ lệ sống thêm không bệnh

		<b>bệnh</b>	<b>(%)</b>
12 tháng	3	61	95.3%
24 tháng	7	57	89.1%
36 tháng	11	53	81.4%

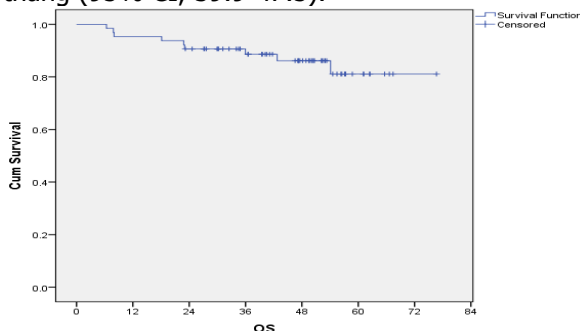
**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm không bệnh ước tính theo Kaplan- Meier tại thời điểm 12 tháng là 95.3%, 24 tháng là 89.1%, 36 tháng 81.4%. Thời gian theo dõi trung bình  $42.5 \pm 15.5$  tháng (95% CI, 38.6-46.5).



**Biểu đồ 3. Tỷ lệ sống thêm không bệnh**  
**Bảng 5. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ**

Thời gian theo dõi	Số bệnh nhân chết	Số bệnh nhân còn sống	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%)
12 tháng	3	61	95.3%
24 tháng	6	58	90.6%
36 tháng	7	57	88.6%

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ước tính theo Kaplan-Meier tại thời điểm 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng lần lượt là 95.3%, 90.6% và 88.6%. Thời gian theo dõi trung vị  $47.3 \pm 15.2$  tháng (95% CI, 39.9-47.5).



**Biểu đồ 4. Sống thêm toàn bộ**

#### IV. BÀN LUẬN

**Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.** Nam giới chiếm ưu thế với 67.2%, tỷ lệ nam/nữ là 2/1. Tuổi mắc bệnh trung bình của bệnh nhân là  $58.6 \pm 7.3$  với 42% bệnh nhân trong độ tuổi 50-59 và 39% bệnh nhân độ tuổi 60-69. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hào (2016), nghiên cứu của Bang và CS (2012), nghiên cứu của Cho và Cs (2017) [2], [3], [4].

Vị trí u hay gặp nhất là hang môn vị chiếm tỷ lệ 71.9%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Vượng (2013), Nguyễn Thị Hào (2016) [3], [5], nhưng cao hơn nghiên cứu của Bang và CS (2012), Cho và CS (2017) [2],[4]. Điều này có thể do sự khác biệt về cơ chế bệnh sinh UTDD tại Việt Nam với nước ngoài.

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân vét được từ 16 hạch trở lên chiếm 46.9%. Kết quả này tương đương với các nghiên cứu Nguyễn Thị Vượng (2013), Nguyễn Thị Hào (2016) [3], [5], nhưng thấp hơn nghiên cứu của Khanjani N và CS (2019) [6]. Vị trí, kích thước u, tình trạng di căn hạch, trình độ phẫu thuật viên là những yếu tố dẫn đến sự khác biệt về số lượng hạch vét được. Nghiên cứu của chúng tôi UTBM tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất 67.2%, tiếp đến là UTBM tế bào nhẵn. Kết quả này tương đương với nghiên cứu Nguyễn Thị Hào (2016) [3].

Bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu giai đoạn III (53.1%), trong đó IIIA (42.2%), IIIB- IIIC (10.9%). Đặc biệt trong nghiên cứu của chúng tôi có lấy giai đoạn IB chiếm 18.8%. Chính vì giai đoạn và phân bố bệnh nhân trong từng giai đoạn khác nhau nên độ xâm lấn u và tình trạng di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu Nguyễn Thị Vượng (2013), Nguyễn Thị Hào (2016), Bang và CS (2012) [2], [3], [5].

Nghiên cứu của chúng tôi trong nhóm có di căn hạch có tới 77.3% bệnh nhân có độ xâm lấn u  $\geq T3$  và có mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch với mức xâm lấn khối u ( $\chi^2 = 6.50, p = 0.011 < 0.05$ ). Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Vượng (2013), Nguyễn Thị Hào (2016) [3], [5]. Qua kết quả này của chúng tôi, một lần nữa cho thấy khối u xâm lấn càng sâu thì khả năng di căn hạch càng cao.

**Kết quả sống thêm.** Tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 3 năm trong nghiên cứu của chúng tôi là 81.4%, kết quả này tương đương với nghiên cứu của Shin và CS (2019) nhưng cao hơn nghiên cứu Nguyễn Thị Vượng (2013), Nguyễn Thị Hào (2016), Bang và CS (2012), Cho và CS (2017), Jiang và CS (2020) [2], [3], [4], [5], [7], [8]. Điều này có thể lý giải do nghiên cứu của chúng tôi lấy bệnh nhân từ giai đoạn IB- III, trong khi các nghiên cứu khác lấy bệnh nhân ở giai đoạn II- III hoặc chỉ có giai đoạn III.

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở thời điểm 3 năm của nghiên cứu chúng tôi là 88.6%, tương đương với nghiên cứu của Shin và CS (2019) là 86%, nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hào (2016), Cho và CS (2017), Bang và CS

(2012), Jiang và CS (2020) [2], [3], [4], [7], [8]. Sự khác biệt này do các nghiên cứu lấy bệnh nhân giai đoạn bệnh muộn hơn chúng tôi. Ngoài ra sự khác biệt về sống thêm toàn bộ giữa các nghiên cứu ngoài do giai đoạn bệnh khác nhau cũng như phân bố bệnh nhân trong từng giai đoạn còn liên quan đến các phác đồ điều trị sau tái phát.

## V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ nam/nữ là 2/1, tuổi mắc bệnh trung bình  $58.6 \pm 7.3$ , vị trí u hay gặp nhất là hang môn vị chiếm 71.9%, giai đoạn bệnh hay gặp nhất là IIIA chiếm 42.2%, khối u  $\geq$  T3 có di căn hạch chiếm tỉ lệ 77.3%, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất với 67.2%. Tỉ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ tại thời điểm 36 tháng lần lượt là 81.4% và 88.6%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. và cộng sự.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, **n/a(n/a)**.
2. **Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K. và cộng sự. (2012).** Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial. International Journal of STD and AIDS, **379(9813)**, 315–321.
3. **Nguyễn Thị Hào (2016),** Đánh giá kết quả phác đồ XELOX bổ trợ ung thư biểu mô tuyến dạ dày đã phẫu thuật tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, Luận văn thạc sĩ, Đại học Y Hà Nội.
4. **Cho J.H., Lim J.Y., và Cho J.Y. (2017).** Comparison of capecitabine and oxaliplatin with S-1 as adjuvant chemotherapy in stage III gastric cancer after D2 gastrectomy. PLOS ONE, **12(10)**, e0186362.
5. **Nguyễn Thị Vượng (2013),** Đánh giá hiệu quả phác đồ XELOX trong điều trị bổ trợ ung thư dạ dày, Luận văn thạc sĩ, Đại học Y Hà Nội.
6. **Khanjani N., Mirzaei S., Nasrolahi H. và cộng sự. (2019).** Insufficient lymph node assessment in gastric adenocarcinoma. Journal of the Egyptian National Cancer Institute, **31(1)**, 2.
7. **Shin K., Park S.J., Lee J. và cộng sự. (2019).** Efficacy of capecitabine and oxaliplatin versus S-1 as adjuvant chemotherapy in gastric cancer after D2 lymph node dissection according to lymph node ratio and N stage. BMC Cancer, **19(1)**, 1232.
8. **Jiang Z, Sun Y, Zhang W, et al** Comparison of S-1 plus oxaliplatin (SOX) and capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as adjuvant chemotherapies for stage II and III gastric cancer after D2 resection: A single-center retrospective study - Jiang - 2020 - Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology - Wiley Online Library. <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajco.13321>>, accessed: 06/07/2022.

## MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH ĐƠN GEN ABCB1 VỚI LIỀU ĐIỀU TRỊ METHADONE THAY THẾ Ở BỆNH NHÂN NGHIỆN CHẤT DẠNG THUỐC PHIỆN

Trần Văn Chiêu<sup>1</sup>, Trần Khánh Chi<sup>1</sup>, Nguyễn Quỳnh Giao<sup>1</sup>,  
Lê Hoàng Nam<sup>2</sup>, Đặng Thị Ngọc Dung<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Methadone là thuốc giảm đau thuộc nhóm opioid được sử dụng để điều trị bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện. Tuy nhiên, xác định liều methadone còn khó khăn do có sự khác biệt lớn về đáp ứng điều trị giữa các cá thể. Methadone được vận chuyển vào trong tế bào bởi protein P-glycoprotein (P-pg), được mã hóa bởi gen ABCB1 (MRD1). Gen này được đánh giá có tính đa hình cao với nhiều biến thể di truyền. Các biến thể di truyền này đã được chứng minh có ảnh hưởng tới biểu hiện của P-glycoprotein, do đó ảnh

hưởng tới chuyển hóa methadone. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định đa hình nucleotid đơn 1236C>T (dbSNP rs1128503), 2677G>T/A (dbSNP rs2032582), và 3435C>T (dbSNP rs1045642) của gen ABCB1 ở bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế và đánh giá mối liên quan với liều điều trị duy trì. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 400 bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện đang điều trị methadone được xác định các đa hình nucleotid đơn bằng phương pháp giải trình tự gen Sanger. **Kết quả:** Các cá thể mang biến thể T của đa hình nucleotid đơn 3435C>T (dbSNP rs1045642) yêu cầu điều trị nhóm liều cao ( $\geq 90$  mg/ngày) cao hơn các cá thể không mang biến thể này 1.556 lần ( $p=0.032$ ). **Kết luận:** Có sự liên quan giữa biến thể di truyền gen ABCB1 và liều điều trị methadone thay thế. Việc xác định kiểu gen của gen ABCB1 ở bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện điều trị methadone thay thế có thể giúp cá thể hóa điều trị.

**Từ khóa:** Nghiện chất dạng thuốc phiện, methadone, cá thể hóa điều trị, gen ABCB1

<sup>1</sup>Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Trung tâm kiểm soát bệnh tật tỉnh Ninh Bình

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Chiêu

Email: tranchieu.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 26.7.2022

Ngày duyệt bài: 1.8.2022