

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU PHÁC ĐỒ PHỐI HỢP CAPECITABINE VÀ XẠ TRỊ TRONG ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ DẠ DÀY

Phạm Nguyễn Tường, Nguyễn Thị Kỳ Giang,
Phan Cảnh Duy, Cao Khả Châu,
Vô Thế Thọ, Nguyễn Thanh ái,
Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung ương Huế,
Nguyễn Quang Bộ - BVĐK Đakrông, NCS ĐH Y- Dược Huế

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sớm điều trị bổ trợ sau mổ ung thư biểu mô tuyến dạ dày bằng phác đồ xạ- hóa (capecitabine) đồng thời, có hoặc không có phối hợp phác đồ ECX. **Đối tượng, phương pháp:** 98 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày giai đoạn II-IV (M0) (UICC 2009), đã được mổ cắt toàn bộ hoặc bán phần dạ dày, có hoặc không có vét hạch D2, điều trị xạ- hóa bổ trợ tại Khoa Xạ trị- Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Trung ương Huế, từ tháng 9/2010 đến tháng 12/2012. Phác đồ bao gồm Capecitabine (Xeloda®) 645mg/m²/ngày x 25 ngày trong suốt thời gian xạ trị, tổng liều 45Gy vào giờ sáng u và hạch vùng, 180cGy/phân liều x 25. Những bệnh nhân có các yếu tố tiên lượng bất lợi (thể mô bệnh học kém biệt hóa, loại tế bào nhầy, tế bào chế nhầy, T3-4, N+) sẽ được hóa trị bổ trợ, phác đồ ECX (Epirubicine 50mg/m² N1, Cisplatin 60mg/m² N1, Capecitabine 625mg/m²- 2 lần/ngày), 4-6 chu kỳ. **Kết quả:** Tuổi trung bình 57,05± 0,97 (36-77). Tỷ lệ nam/nữ: 2,6/1. Loại mô bệnh học kém biệt hóa chiếm 37,9%. Tất cả các bệnh nhân đều hoàn thành liệu trình điều trị. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1-năm, 2-năm lần lượt là 74,9% và 58,6 % Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 1-năm, 2-năm lần lượt 67,3% và 56,9%. Thất bại điều trị bao gồm tái phát tại chỗ (11%), di căn xa (19,5%) và suy mòn (15,9%). **Kết luận:** Xạ- hóa bổ trợ sau mổ ung thư biểu mô tuyến dạ dày được trông đợi làm tăng kiểm soát bệnh tại chỗ- tại vùng và sống thêm.

Từ khóa: xạ- hóa đồng thời, capecitabine, ung thư dạ dày

SUMMARY

PRELIMINARY RESULTS OF POSTOPERATIVE ADJUVANT CHEMORADIATION WITH CAPECITABINE FOR GASTRIC CANCER

Aim: To evaluate the preliminary results of postoperative chemoradiation using oral capecitabine during radiation with or without ECX chemotherapy following curative resection. **Methods:** Ninety-eight patients who had underwent potentially curative resection for stage II-IV (M0) gastric adenocarcinoma at Cancer Center Hue Central Hospital Vietnam between September 2010 and December 2012 were enrolled. The therapy is 4500cGy (180cGy/d) with capecitabine (645mg/m² b.i.d throughout radiotherapy) followed by 4-6 cycles of ECX (Epirubicine 50mg/m² d1, Cisplatin 60mg/m² d1,

Capecitabine 625mg/m²- b.i.d) for patients with poor prognostic factors (high grade, signet ring, mucinous adenocarcinoma, T3-4, N+). The median follow-up duration was 16.9 months. **Results:** Mean age was 57.05± 0.97 (36-77). Male/female ratio: 2.6/1. Poorly differentiated histologic type was most seen at 37.9%. All patients were completed planned treatment. 1-year and 2-year overall survival was 74.9% and 58.6 %, respectively. 1-year and 2-year progressive-free survival was 67.3% and 56.9%, respectively. Treatment failures included local recurrence (11%), distant metastasis (19.5%) and cachexia (15.9%). **Conclusion:** Postoperative chemoradiation therapy for gastric adenocarcinoma is expected to increase locoregional control rate and survival.

Keywords: concurrent chemoradiation, capecitabine, gastric cancer

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong mười loại ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân tử vong ung thư đứng hàng thứ hai trên thế giới. Tại Việt Nam, theo ghi nhận ung thư 2010, UTDD đứng hàng thứ 2 trong 10 loại ung thư thường gặp nhất ở nam (tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi 24,5/100.000 dân) và đứng hàng thứ 5 trong 10 loại ung thư thường gặp nhất ở nữ (tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi 12,2/100.000 dân) [1]. Phẫu thuật là phương pháp điều trị chuẩn, tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao đối với giai đoạn sớm. Tuy nhiên, phần lớn UTDD ở Việt Nam đã ở giai đoạn tiến triển tại thời điểm chẩn đoán, tiên lượng rất kém với nguy cơ cao tái phát tại chỗ và di căn xa sau phẫu thuật đơn thuần. Đã có rất nhiều nỗ lực trong việc cải thiện tiên lượng bệnh với hóa trị bổ trợ có hoặc không có phối hợp xạ trị, hoặc hóa trị quanh mổ. Nhiều thử nghiệm lâm sàng cho thấy phác đồ xạ- hóa sau mổ trên nền tảng 5-fluorouracil (5-FU) làm gia tăng tỷ lệ sống thêm toàn bộ. Capecitabine, một loại fluoropyrimidine uống, đã được chứng minh có hiệu quả tương đương 5-FU truyền tĩnh mạch liên tục trong một số thử nghiệm pha III đối với ung thư dạ dày di căn.

Mục tiêu của đề tài: Đánh giá kết quả sớm điều trị bổ trợ sau mổ ung thư biểu mô tuyến dạ dày bằng xạ trị kết hợp capecitabine.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng:

98 bệnh nhân (BN) ung thư biểu mô tuyến dạ dày giai đoạn II-IV (M0) (UICC 2009), đã được mổ cắt toàn bộ hoặc bán phần dạ dày, có hoặc không có vét

hạch D2, điều trị xạ- hóa bổ trợ tại Khoa Xạ trị- Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Trung ương Huế, từ tháng 9/2010 đến tháng 12/2012.

Phương pháp:

Phác đồ: Xạ-hóa trị đồng thời có hoặc không có kết hợp hóa trị bổ trợ phác đồ ECX. Bắt đầu 4- 6 tuần sau phẫu thuật.

Plan 1: Xạ- hóa trị đồng thời:

- Xạ trị: Tổng liều 45Gy vào giường u và hạch vùng, 180cGy/phần liều x 25. Xạ trị theo hình thái thể tích bia lập kế hoạch với kỹ thuật 4 trường chiếu (trước-sau, bên).

- Hóa trị: Capecitabine (Xeloda®) 645mg/m²/ngày x 25 ngày.

Plan 2: Hóa trị bổ trợ: Phác đồ ECX (Epirubicine 50mg/m² N1, Cisplatin 60mg/m² N1, Capecitabine 625mg/m²- 2 lần/ngày), 4-6 chu kỳ áp dụng cho những BN có các yếu tố tiên lượng bất lợi: thể mô bệnh học kém biệt hóa, loại tế bào nhân, tế bào chế nhầy, T3-4, N(+).

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu, mô tả theo dõi dọc. Phân tích số liệu trên phần mềm SPSS 16.0 for Windows.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân

UTDD có thể gặp ở mọi lứa tuổi nhưng chủ yếu sau 40 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nhỏ nhất là 22 tuổi, tuổi mắc bệnh trung bình là 57,5± 11,7. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước [2,3,5,6]. Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu là 2,6/1. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy trong UTDD nam gặp nhiều hơn nữ, với tỷ lệ thay đổi từ 1,4-3/1. Bệnh nhân ở giai đoạn III/IV chiếm 53,1%, thấp hơn so các nghiên cứu của các tác giả Singapore và Hàn Quốc với tỷ lệ bệnh giai đoạn III/IV chiếm từ 60- 83%[5,6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có một sự khác biệt trong đánh giá giai đoạn bệnh giữa chẩn đoán hình ảnh, mô tả phẫu thuật và kết quả mô bệnh học. Có những khối u theo ghi nhận của phẫu thuật viên ở giai đoạn T3 hoặc T4 nhưng nhà giải phẫu bệnh chỉ đánh giá ở mức xâm lấn lớp cơ (T2). Đây là một thực tế còn tồn tại và là nguyên nhân có thể lý giải bệnh ở giai đoạn II trong nghiên cứu này ở mức cao (46,9%). Về đại thể và vị trí u, thường gặp nhất là các khối u thể loét, sùi (hoặc phôi hợp) và ở vị trí hang-môn vị (44,9%) và thân vị-bờ cong nhỏ- bờ cong lớn (49,4%), phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước[3,4,5,6].

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm (số bệnh nhân)	Số bệnh nhân (%)
Giới (98)	
Nam	71 (72,4)
Nữ	27 (27,6)
Tuổi trung bình	57,05± 0,97 (36- 77)
Giai đoạn (95)	
II	44 (46,9)
III	37 (38,5)
IV	14 (14,6)
Vị trí u (89)	
Tâm vị	5 (5,6)
Thân vị- Bờ cong nhỏ- Bờ cong lớn	44 (49,4)

Hang môn vị	40 (44,9)
Đại thể (59)	
Loét	25 (42,4)
Sùi	18 (30,5)
Thâm nhiễm	1 (1,7)
Phối hợp	15 (25,4)
Độ biệt hóa (95)	
Biệt hóa tốt	24 (25,3)
Biệt hóa vừa	28 (29,5)
Biệt hóa kém	36 (37,9)
Tế bào nhân	4 (4,2)
Tế bào chế nhầy	3 (3,2)

Về mô bệnh học, loại biệt hóa kém chiếm 37,9%, loại tế bào nhân (4,2%) và tế bào chế nhầy (3,2%). Tỷ lệ này là thấp so nhiều nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Chee Kian Tham và cộng sự, tỷ lệ mô bệnh học grade 3 trong từng nhóm bệnh nhân thay đổi từ 63,6- 76,9% [5]; tỷ lệ loại kém biệt hóa trong nghiên cứu của Phạm Duy Hiền và cs. là 54,8% [2]. Đây được xem là những yếu tố mô bệnh học bất lợi và bệnh nhân đều được chỉ định hóa trị bổ trợ phác đồ ECX sau xạ trị.

Triệu chứng khởi bệnh

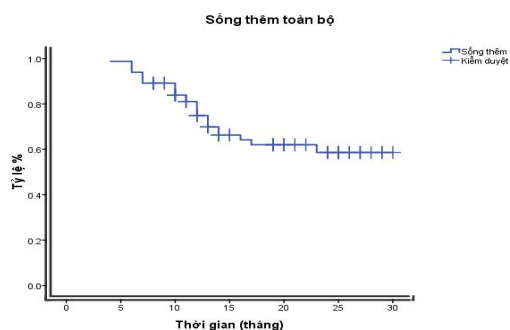
Bảng 2: Thời gian khởi bệnh và triệu chứng

Triệu chứng khởi bệnh	(%)
Đau bụng	84,9
Sút cân	54,5
Nôn mửa	52,3
Xuất huyết	51,1
Khó tiêu, đầy bụng	46,6
Chán ăn- mệt mỏi	39,8
Thời gian khởi bệnh TB	6,43 tháng (1-37)

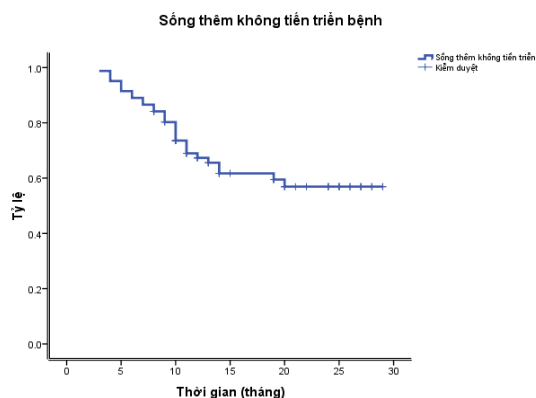
Thời gian khởi bệnh trung bình 6,43 tháng. Đây là khoảng thời gian bệnh nhân đến khám tại các cơ sở y tế và được điều trị theo triệu chứng nhưng bệnh không cải thiện trước khi có chẩn đoán xác định là ung thư. Có đến 18,9% các bệnh nhân xuất hiện triệu chứng trước đó 12- 37 tháng nhưng vẫn không chẩn đoán xác định được bệnh. Đây là một trong những lý do làm tăng tỷ lệ UTDD giai đoạn muộn. Các triệu chứng thường gặp là đau bụng thượng vị, sút cân, nôn mửa, đầy bụng khó tiêu, xuất huyết tiêu hóa... So sánh với các nghiên cứu khác cũng thấy ghi nhận đau bụng thượng vị là dấu hiệu bệnh phổ biến nhất, tỷ lệ > 95%. Tỷ lệ gặp các triệu chứng còn lại mặc dù khác nhau ở từng nghiên cứu nhưng đều ở mức cao, cho thấy tính chất gợi ý của các triệu chứng khá rõ để hướng đến chẩn đoán ung thư.

Kết quả điều trị

Sống thêm toàn bộ 1-năm: 74,9%, 2-năm: 58,6%



Biểu đồ 1: Sống thêm toàn bộ
Sống thêm không tiến triển
 1-năm: 67,3%, 2-năm: 56,9%.



Biểu đồ 2: Sống thêm không tiến triển

Thất bại điều trị

Bảng 3: Thất bại điều trị

Thất bại điều trị	Số bệnh nhân (%)
Thời gian theo dõi trung bình	16,9 ± 0,7 tháng (6- 29 tháng)
Thất bại điều trị	32/82 (39,1)
Tái phát tại chỗ	3 (3,7)
Di căn	10 (12,2)
Tái phát + Di căn	6 (7,3)
Suy mòn	13 (15,9)
Vị trí di căn	
Ô phúc mạc	9 (9,1)
Gan	5 (5,1)
Phổi	2 (2)
Cơ Psoas	1 (1)
Thành bụng	1 (1)

Tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật triệt căn ung thư dạ dày lên đến 82% sau 5 năm, nhất là với các giai đoạn T3-T4 [7,9]. Theo Zhen Zhang, đối với UTDD mổ được, từ T2 trở lên hoặc N+, việc điều trị bổ trợ và tân bổ trợ có thể giúp cải thiện tốt hơn kết quả điều trị [11]. Các số liệu từ các thử nghiệm lâm sàng gần đây đều ủng hộ việc điều trị xạ- hóa sau mổ đối với UTDD tiến triển tại chỗ tại vùng [8,9,10,11]. Nghiên cứu Mayo Clinic trên 62 bệnh nhân là thử nghiệm đầu tiên so sánh kết quả của xạ- hóa hậu phẫu và phẫu thuật

đơn thuần. Kết quả cho thấy ở nhóm phối hợp tỷ lệ kiểm soát tại chỗ đạt 61% trong khi ở nhóm phẫu thuật đơn thuần là 45%. Tỷ lệ sống thêm 5-năm ở nhóm phối hợp cũng cao hơn (20% so với 4%). Thử nghiệm pha III Intergroup 0116 (Macdonald và cs.) 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: 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 thất bại tại chỗ- tại vùng thấp hơn (19% so với 29%; và 65% so với 72%). Đáng lưu ý trong thử nghiệm này, chỉ có 10% các bệnh nhân được phẫu thuật vét hạch D2. Trong khi đó, một nghiên cứu của Hàn Quốc (Kim và cs. 2005) với cỡ mẫu lớn (544 bệnh nhân- tất cả đều được phẫu thuật vét hạch D2 sau đó xạ trị phối hợp đồng thời với 5-FU) cho kết quả đáng khích lệ: nhóm phối hợp hóa-xạ sau mổ cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5-năm cao hơn (57% so với 51%), thời gian sống thêm trung bình cao hơn (95,3 tháng so với 62,6 tháng), tỷ lệ kiểm soát tại chỗ cao hơn (22% so với 15%) trong khi không có sự khác biệt về tỷ lệ di căn xa. Nghiên cứu của các tác giả Hà Lan dẫn kết quả từ một nghiên cứu của Nhật Bản áp dụng xạ trị phối hợp đồng thời với S1 (một tiền chất của 5FU) trong điều trị bổ trợ UTDD đã mổ vét hạch D2 cho thấy đã làm tăng tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3-năm từ 70,1% lên 80,1%. Điều này đã chứng tỏ vai trò bổ trợ của xạ- hóa đồng thời trong ung thư dạ dày, ngay cả với những trường hợp đã phẫu thuật triệt căn [5,7,11].

Phác đồ điều trị bổ trợ sau mổ ung thư dạ dày tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Trung ương Huế dựa trên hướng dẫn điều trị của NCCN [10]. Trong hóa trị bổ trợ UTDD, những phác đồ có 5-FU tỏ ra hiệu quả hơn cả. Kết quả từ các nghiên cứu *in vivo* chứng minh fluoropyrimidine có tác dụng làm tăng tính nhạy xạ của tế bào. Chúng tôi thay thế 5-FU truyền tĩnh mạch liên tục bằng Xeloda (Capecitabine- một tiền chất của 5-FU) với mục đích tạo sự thuận tiện và an toàn cho bệnh nhân bằng đường uống. Với thời gian theo dõi trung bình 16,9 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1-năm, 2-năm lần lượt là 74,9% và 58,6%; sống thêm không tiến triển 1-năm, 2-năm lần lượt 67,3% và 56,9%. Nghiên cứu của Lê Minh Quang và cs. đánh giá kết quả phẫu thuật đơn thuần ung thư dạ dày cho thấy sống thêm toàn bộ 2-năm đạt 59%. Đây là một tỷ lệ cao ở Việt Nam, tuy nhiên như chính tác giả này nhìn nhận, tỷ lệ bệnh ở giai đoạn I, II trong nghiên cứu này cao hơn so với các nghiên cứu đã báo cáo [3]. Các nghiên cứu nước ngoài cho thấy kết quả điều trị tốt hơn nhiều, nhất là ở các nước vùng Đông Á. Nghiên cứu của Hyung-Sik Lee và cs. (Hàn Quốc) áp dụng xạ- hóa bổ trợ sau mổ UTDD trên 31 bệnh nhân (1 chu kỳ FP + xạ- hóa đồng thời với capecitabine + 3 chu kỳ FP). Kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh 3-năm lần lượt là 83,4% và 82,7% [6]. Nghiên cứu của Chee Kian Tham và cs. (Singapore) so sánh 3 phác đồ bổ trợ (Xeloda-Xạ trị/ 5FU- Xạ trị và nhóm

chỉ hóa trị với 5FU, Cisplatin, Epirubicine). Kết quả cho thấy, trung vị thời gian sống thêm không tái phát ở nhóm xạ trị phối hợp Xeloda cao hơn hai nhóm còn lại (52 tháng so với 35 và 25 tháng- không có ý nghĩa thống kê) trong khi không có sự khác biệt có ý nghĩa về trung vị thời gian sống thêm toàn bộ [5]. Những nghiên cứu trên mặc dù có sự khác biệt về kết quả do khác biệt về cỡ mẫu, chọn lựa bệnh nhân... nhưng đều chứng minh vai trò của xạ- hóa bổ trợ sau mổ UTDD trong nỗ lực làm tăng tỷ lệ kiểm soát bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thất bại điều trị được ghi nhận bao gồm tái phát tại chỗ (11%), di căn xa (19,5%) và suy mòn (15,9%). Nghiên cứu của Hyung-Sik Lee và cs. cho thấy tỷ lệ tái phát tại chỗ (trong giới hạn trường chiếu xạ) là 9,7%; tỷ lệ di căn xa bao gồm cả di căn ổ phúc mạc là 16,1% [6]. 7,3% các bệnh nhân có đồng thời tái phát và di căn, di căn nhiều vị trí, nhiều nhất là di căn ổ phúc mạc, tiếp đến là gan và phổi. Đặc biệt trong quá trình theo dõi có đến 15,9% các bệnh nhân bị suy mòn, giảm $\geq 10\%$ trọng lượng cơ thể mà không có bất kỳ dấu hiệu tái phát hay di căn nào. Điều này đặt ra vấn đề chăm sóc tích cực cho bệnh nhân trong và sau điều trị.

KẾT LUẬN

Kết quả bước đầu điều trị bổ trợ sau mổ ung thư biểu mô tuyến dạ dày cho thấy phác đồ xạ- hóa trị giúp tăng kiểm soát bệnh tại chỗ- tại vùng. Việc thay thế 5-FU bằng capecitabine tạo sự an toàn và tiện lợi cho bệnh nhân. Nghiên cứu này là cơ sở ban đầu cho những thử nghiệm lâm sàng nhằm đánh giá vai trò bổ trợ của xạ trị nói riêng và phác đồ phối hợp xạ- hóa đồng thời nói chung trong điều trị ung thư dạ dày tiến triển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức và cs. (2010), "Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam năm 2010 qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004-2008", Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 1, tr.73- 80.
2. Phạm Duy Hiền và cs. (2010), "Đánh giá kết quả

bước đầu hóa-xạ trị đồng thời sau mổ ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển", Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 1, tr.301- 308.

3. Lê Minh Quang, Đoàn Hữu Nghị (2002), "Kết quả điều trị phẫu thuật bệnh ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện K từ 1995-1999", Tạp chí Y học thực hành (Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư- Hà Nội", Bộ Y tế, tr. 71-73.

4. Vũ Hồng Thăng và cs. (2006), "Kết quả điều trị phẫu thuật kết hợp hóa chất bổ trợ ung thư dạ dày giai đoạn muộn", Tạp chí Y học thực hành (Hội thảo phòng chống ung thư quốc gia lần thứ XIII- Huế", Bộ Y tế, tr.405-415.

5. Chee Kian Tham, Su Pin Choo, Donald Yew Hee Poon, et al. (2010), "Capecitabine with radiation is an effective adjuvant therapy in gastric cancers", World J Gastroenterol, August 7; 16(29): 3709-3715.

6. Hyung-Sik Lee, Youngmin Choi, Won-Joo Hur, Hyo-Jin Kim et al (2006), "Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: Adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine", World J Gastroenterol, January 28; 12(4):603-607.

7. Jansen E. P. M, Boot H. Dubbelman R, Verheij M & Cats A (2010), "Postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer- a phase I-II study of radiotherapy with dose escalation of weekly cisplatin and daily capecitabine chemotherapy", Annals of Oncology 21: 530-534.

8. Lawrence S.B. (2008), "Gastric cancer" in "Harrison's Manual of Oncology", Mc Graw Hill Medical, p. 395-401.

9. Marianne C.N, Kenneth G.M.P. Leslie M.S (2008), "Stomach" in "Treatment of Cancer". 5th edition, p. 602- 613.

- 10.NCCN (2009), "Gastric cancer", in "Clinical practice guidelines in Oncology", GAST-3.

- 11.Zhen Zhang (2008), "Gastric cancer" in "Radiation Oncology An evidence-based Approach", Springer, p. 189-208.