

THÔNG BÁO TRƯỜNG HỢP UNG THƯ BIỂU MÔ DẠ DÀY DI CĂN GAN, PHỨC MẠC ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ EOX SAU PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT ĐOẠN DẠ DÀY, CÓ ĐÁP ỨNG HOÀN TOÀN

TRỊNH HỒNG SƠN, NGUYỄN HOÀNG

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là những ung thư phát triển từ một trong 5 lớp cấu tạo của dạ dày khi các tế bào ung thư phát triển mất kiểm soát. Trên 90% ung thư dạ dày phát triển từ lớp niêm mạc của dạ dày (ung thư biểu mô tuyến), ngoài ra có thể gặp các loại ung thư khác như u lympho, leiomyosarcome, u carcinoid, u tế bào đệm, u tế bào vảy hoặc các khối u khác di căn vào dạ dày.

Đối với ung thư biểu mô dạ dày (UTDD) biện pháp điều trị quan trọng nhất vẫn là phẫu thuật, hóa chất có tác dụng kéo dài thời gian sống. Tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng thuốc chỉ khoảng 4-50% tùy từng phác đồ áp dụng.

Năm 2000 K Sumpter [6] nghiên cứu đầu tiên 48 trường hợp UTDD giai đoạn tiến triển điều trị bằng EOX (epirubicin, oxaliplatin và capecitabine) tại 18

trung tâm ung thư tại Anh và so sánh với 150 bệnh nhân sử dụng các công thức khác gồm: ECF (epirubicin, cisplatin và 5-FU), EOF (epirubicin, oxaliplatin và 5-FU), ECX (epirubicin, cisplatin và capecitabine) thấy phác đồ EOX có tỷ lệ đáp ứng thuốc cao nhất (48%). Ngày nay có rất nhiều các thuốc và phác đồ mới được nghiên cứu và áp dụng trong điều trị UTDD. Tuy nhiên việc lựa chọn phác đồ điều trị nào, thời gian nào phụ thuộc rất nhiều yếu tố và hầu hết các tác giả trên thế giới cũng không thống nhất được phác đồ nào là tối ưu nhất.

Chúng tôi viết thông báo này nêu lại một trường hợp UTDD tiến triển có đáp ứng tốt với phác đồ EOX.

THÔNG BÁO LÂM SÀNG

Bệnh nhân (BN) nam 59 tuổi, xuất hiện đau bụng trên rốn khoảng 1 năm không điều trị gì, trước khi vào viện khoảng 2 tháng BN có dấu hiệu gầy sút cân (4kg),

không tự sờ thấy u cục. BN: đi khám tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Thanh Hóa được chẩn đoán UTDD và được chuyển đến Bệnh viện Bạch Mai, sau đó được chuyển đến Bệnh viện Việt Đức. Khám khi vào viện: thể trạng gầy (41kg), da xanh, không thấy có hạch trên đòn, bụng mềm không có ascite ổ bụng, vùng trên rốn có khối 4 cm, mật độ chắc, di động, ranh giới không rõ. Soi dạ dày hang vị mặt sau có loét sùi lớn chiếm ½ chu vi, bờ thô cứng, môn vị biến dạng, đèn soi không qua được. Sinh thiết qua nội soi dạ dày có kết quả giải phẫu bệnh là Adenocarcinome kém biệt hóa. Siêu âm bụng thấy có dày thành hang vị dạ dày, có nhân di căn gan, có ít dịch ổ bụng và polype nhỏ túi mật. X quang phổi không thấy có nhân di căn phổi. Xét nghiệm công thức máu có hội chứng thiếu máu: hồng cầu 3,1 triệu, huyết sắc tố 76,4 g/l, hematocrit 25%, tiểu cầu 539.000. Xét nghiệm sinh hóa máu: chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường.

BN được mổ nội soi ngày 02/05/2012 với 4 trocar (1cm trên rốn, 1cm mạng sườn trái, 0,5 cm mạng sườn phải và 0,5 cm cách mũi ức 8 cm). Quan sát qua nội soi thấy bụng có ít dịch ascite, hạ phân thùy 2 của gan có nhân đường kính 1 cm, phúc mạc vòm hoành 2 bên rải rác có nhân di căn từ 0,5 đến 1 cm, mạc nối lớn có nhiều nhân di căn đường kính trên 1 cm. Sinh thiết tức thì nhân di căn mạc nối lớn thấy có adenocarcinome. Ruột non, đại tràng cuống gan không thấy có nhân di căn. Dạ dày hang vị bờ cong nhỏ có loét sùi ra thanh mạc. Tiến hành cắt 4/5 dạ dày, lấy mạc nối lớn, nạo vét hạch nối Pécán bằng nội soi với đường mổ nhỏ 5 cm trên rốn. Sau mổ diễn biến ổn định, không có biến chứng và ra viện sau 8 ngày điều trị. Kết quả giải phẫu bệnh adenocarcinome kém biệt hóa của dạ dày (T4N1M1) và Her2-neu âm tính trên u dạ dày và dương tính (+) trên hạch di căn với nồng độ pha loãng kháng thể 1/200. BN được điều trị hóa chất hỗ trợ sau mổ với phác đồ EOX (Epirubicin 50mg/m² da, Oxaliplatin 80mg/m² da, Xeloda 1000mg/m² da), 6 đợt, mỗi đợt cách nhau 21 ngày. Giữa mỗi đợt bệnh nhân đều được khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cận lâm sàng như: siêu âm, công thức máu, sinh hóa máu thấy BN dung nạp tốt với thuốc không có các biểu hiện như buồn nôn, nôn, đi ngoài, nổi mẩn ngoài da, không có các biểu hiện giảm bạch cầu, tiểu cầu, hồng cầu. Sau điều trị hóa chất 3 tháng (sau mổ 8 tháng), BN đến khám lại với thể trạng tốt, thèm ăn, ăn ngon miệng, tăng 12 kg so với trước mổ, không thấy có dịch ổ bụng, không thấy nhân di căn gan trên siêu âm bụng, các xét nghiệm hồng cầu, bạch cầu, chức năng gan, thận đều trong giới hạn bình thường.

BÀN LUẬN

Trong điều trị hóa chất hóa chất hỗ trợ cho BN ung thư nói chung, vấn đề quan trọng nhất là BN có đáp ứng với thuốc điều trị hay không. Để đánh giá vấn đề này năm 2000 [3] tổ chức y tế thế giới đưa ra hướng dẫn RECIST (response evaluation criteria in solids tumors) để đánh giá mức độ đáp ứng với thuốc điều trị gồm 3 đánh giá sau:

- Đánh giá tổn thương đích: đáp ứng toàn bộ (biến mất tổn thương đích), đáp ứng một phần (giảm ít nhất 30% tổng số đường kính lớn nhất của các tổn thương đích), bệnh tiến triển (tăng ít nhất 20% tổng số đường kính lớn nhất của các tổn thương đích hoặc xuất hiện tổn thương mới), bệnh ổn định (không thể đưa về tiêu chuẩn đáp ứng một phần cũng như bệnh tiến triển thì được gọi là bệnh ổn định).

- Đánh giá tổn thương di căn: đáp ứng toàn bộ (biến mất các tổn thương di căn hoặc chất chỉ điểm khối u trong giới hạn bình thường), đáp ứng không toàn bộ hoặc bệnh ổn định (vẫn còn một hoặc nhiều tổn thương di căn và/hoặc chất chỉ điểm khối u trên giới hạn bình thường), bệnh tiến triển (xuất hiện một hoặc nhiều tổn thương mới và/hoặc chắc chắn tổn thương di căn tiến triển).

- Đánh giá đáp ứng tốt nhất với điều trị: là đáp ứng tốt nhất được ghi nhận từ khi bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển/tái phát (được coi như là tiến triển của tổn thương nhỏ nhất mà đã ghi nhận được).

Đánh giá về mặt đáp ứng với hóa chất trong trường hợp BN của chúng tôi sau 6 đợt điều trị hóa chất hỗ trợ sau mổ bằng phác đồ EOX thấy tổn thương nhân di căn hạ phân thùy 2 của gan không còn nhìn thấy trên siêu âm. Mặc dù nhân ở hạ phân thùy 2 không được làm sinh thiết trong mổ nên cũng không thể khẳng định chắc chắn đây có phải là nhân di căn từ dạ dày lên hay không. Nhưng về mặt đại thể chúng tôi khẳng định đây không phải là tổn thương lành tính. Như vậy có thể coi là tổn thương này đã biến mất sau khi BN được điều trị EOX. Đối với tổn thương di căn phúc mạc vòm hoành chúng tôi không có bằng chứng chắc chắn là các tổn thương này đã biến mất sau khi điều trị vì BN không được chụp CT scanner hay chụp FDG-PET tại thời điểm khám lại. Tuy nhiên BN có các dấu hiệu gián tiếp cho thấy không có sự tồn tại của các tổn thương này (không thấy nhân phúc mạc trên siêu âm, không thấy có dịch ascite ổ bụng, BN tăng cân, ăn uống ngon miệng). Như vậy theo RECIST về đánh giá các tổn thương di căn sau điều trị hóa chất thì trường hợp BN của chúng tôi có thể coi là đáp ứng thuốc hoàn toàn.

Trong nghiên cứu của David Cunningham [5] trên 244 trường hợp UTDD, thực quản sử dụng phác đồ EOX thì tỷ lệ đáp ứng thuốc hoàn toàn chỉ là 3,9%, còn đối với 3 phác đồ khác là ECF, ECX và EOF trên 758 BN thì tỷ lệ đáp ứng thuốc hoàn toàn lần lượt là 4,1%, 4,2% và 2,6%.

K Sumpter [6] nghiên cứu tại 18 trung tâm ung thư tại Anh trên 198 BN UTDD tiến triển từ năm 2000-2002 được sử dụng ngẫu nhiên 4 công thức khác nhau gồm: ECF(53 BN), EOF (55 BN), ECX (48 BN) và EOX (48 BN) cho thấy tỷ lệ đáp ứng thuốc toàn bộ lần lượt là 2%, 2%, % và 9%. Tỷ lệ đáp ứng thuốc một phần tương ứng của 4 công thức này là: 29%, 33%, 26% và 46%. Tỷ lệ bệnh tiến triển khi điều trị ở từng công thức tương ứng là 27%, 20%, 24%, và 15%.

Năm 2010 Xiang nghiên cứu 48 trường hợp UTDD tiến triển điều trị bằng EOX thấy tỷ lệ đáp ứng

thuốc là 51,1% và cũng chỉ có 2 trường hợp đáp ứng hoàn toàn, 22 trường hợp đáp ứng bán phần, 16 trường hợp không tiến triển và 7 trường hợp bệnh tiến nặng lên [4].

Về thời gian sống thêm với BN của chúng tôi đến thời điểm hiện tại BN mới sống thêm được 9 tháng và cần theo dõi đánh giá thêm. Tuy nhiên đây là kết quả tương đối khả quan.

Theo Cunningham [5] nghiên cứu trên 1002 BN UTDD, ung thư thực quản biểu mô tuyến tại Anh và Australia được sử dụng 4 công thức khác nhau gồm: ECF (263 BN), ECX (250 BN), EOF (245 BN và EOX (244 BN) cho thấy thời gian sống thêm trung bình của nhóm BN điều trị phác đồ EOX là 11,2 tháng còn với các phác đồ khác lần lượt là 9,9 tháng, 9,9 tháng và 9,3 tháng. Tỷ lệ sống thêm 1 năm đối với nhóm BN điều trị phác đồ EOX là 46,8%, còn với các phác đồ khác lần lượt tương ứng là 37,7%, 40,8% và 40,4%.

Với các công thức điều trị khác như: CF (cisplatin và truyền 5FU), ECF (cisplatin và truyền 5FU, Epirubicin) theo Fernando Rivera[1] thời gian khối u không tiến triển khoảng 4-5 tháng và thời gian sống trung bình không quá 7-10 tháng. Van Custen [7] nghiên cứu phase III 337 BN sử dụng thuốc mới là docetaxel gồm 2 công thức DC (docetaxel+cisplatin) và phác đồ DCF (docetaxel+cisplatin+5FU) thấy thời gian sống thêm của 2 nhóm là 9,2 tháng và 8,6 tháng.

Nghiên cứu phase II khác tại Hàn Quốc [2] sử dụng docetaxel và irinotecan cho 49 BN UTDD tiến triển thấy thời gian sống thêm là 8,9 tháng, thời gian bệnh tiến triển trở lại trung bình khoảng 2,7 tháng và độc tính thuốc cao.

Về tác dụng phụ của thuốc cũng theo Cunningham [5] thiếu máu ở tất cả các mức độ với phác đồ EOX là 64,2%, còn đối với các phác đồ khác như ECF, ECX và EOF lần lượt là 78,4%, 79,5% và 65,8%. Các tác dụng phụ khác của thuốc như tăng tiểu cầu, tăng bạch cầu đa nhân trung tính, ỉa chảy, viêm miệng, nôn, viêm thần kinh ngoại biên, rụng tóc ở tất cả các mức độ khi điều trị phác đồ EOX lần lượt là 21,1%, 62,9%, 61,7%, 38,1%, 78,9%, 83,7% và 74,2%.

K Sumpter [6] nghiên cứu điều trị phác đồ EOX cho 48 BN thấy không có trường hợp nào bị viêm miệng, 2 trường hợp nổi ban đỏ lòng bàn tay, bàn chân, 2 trường hợp ỉa chảy, nôn có 4 trường hợp, rụng tóc có 13 trường hợp, 8 trường hợp viêm dây thần kinh ngoại biên, rối loạn bạch cầu trung tính 19 trường hợp, 3 trường hợp giảm tiểu cầu và thiếu máu 4 trường hợp. Với BN của chúng tôi giữa mỗi đợt điều trị BN đều được thăm khám toàn diện và làm các xét nghiệm cơ bản (xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu...) nhưng không thấy có tác dụng phụ nào của thuốc được ghi nhận.

BN của chúng tôi được phẫu thuật nội soi mặc dù có tính chất không triệt để. Như vậy chỉ định phẫu thuật nội soi trong UTDD có thể được mở rộng trong các trường hợp:

- Thăm dò trước mổ để tránh được cuộc mổ bụng không cần thiết khi không cắt được dạ dày và khối u

tổn thương lan rộng, xâm lấn cuống gan đầu tụy và di căn xa.

- Phẫu thuật nội soi có tính không triệt để, ngay cả mổ mở cũng không triệt để do u di căn xa hoặc xâm lấn tạng lân cận không phẫu thuật lấy bỏ tạng lân cận được.

- Đảm bảo tính thẩm mỹ, giảm đau sau mổ...

Tuy nhiên trong trường hợp có di căn xa, xâm lấn tạng lân cận mà BN không có dấu hiệu xuất huyết tiêu hóa, hẹp môn vị thì có thể điều trị hóa chất trước khi phẫu thuật sẽ đem lại kết quả khả quan hơn theo một số nghiên cứu trên thế giới.

KẾT LUẬN

Chúng tôi thông báo trường hợp BN nam, 59 tuổi bị UTDD giai đoạn tiến triển đã có di căn xa: di căn gan, phúc mạc được phẫu thuật nội soi cắt đoạn dạ dày, mạc nối lớn có tính không triệt để, sau mổ đáp ứng tốt với điều trị EOX: đáp ứng hoàn toàn sau 9 tháng kiểm tra theo tiêu chuẩn của RECIST.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. F. Rivera, M. E. Vega-Villegas & M. F. Lopez-Brea (2007), "Chemotherapy of advanced gastric cancer", *Cancer Treat Rev*, 33(4): tr. 315-24.
2. S. J. Sym, H. M. Chang, H. J. Kang, S. S. Lee, và cs (2008), "A phase II study of irinotecan and docetaxel combination chemotherapy for patients with previously treated metastatic or recurrent advanced gastric cancer" *Cancer Chemother Pharmacol*, 63(1): tr. 1-8.
3. P. Therasse, S. G. Arbuck, E. A. Eisenhauer, J. Wanders, và cs (2000), "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada", *J Natl Cancer Inst*, 92(3): tr. 205-16.
4. X. J. Xiang, F. Qiu, J. P. Xiong, L. Zhang, và cs (2010), "A phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer: a Chinese single-center experience", *Chemotherapy*, 56(3): tr. 171-7.
5. M.D. David Cunningham, F.R.C.P., Naureen Starling, M.R.C.P., & M.R.C.P. Sheela Rao, Timothy Iveson, M.D., F.R.C.P., "Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer", *The new england journal of medicine*, 358: tr. 36-46.
6. C Harper-Wynne¹ K Sumpter¹, D Cunningham^{*,1}, S Rao¹, N Tebbutt¹, Ar Norman¹, C Ward¹, T Iveson², & T Hickish⁴ M Nicolson³, M Hill^{1,5} and J Oates¹ (2005), "Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF", *British Journal of Cancer* 92: tr. 1976-1983.
7. Moiseyenko Vm Et Al Van Cutsem E (2006), "Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group.", *J Clin Oncol*, 24(31): tr. 4991-4997.