

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**ĐỒ TRỌNG QUYẾT**

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DẠ DÀY  
BẰNG PHẪU THUẬT CÓ KẾT HỢP  
HOÁ CHẤT ELF VÀ MIỄN DỊCH TRỊ LIỆU ASLEM**

**Chuyên ngành : NGOẠI TIÊU HOÁ**

**Mã số : 62 72 07 01**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2010**

**Công trình được hoàn thành tại:**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

*Người hướng dẫn khoa học:*

**GS.TS. ĐỖ ĐỨC VÂN**

**PGS.TS. TRỊNH HỒNG SƠN**

***Phản biện 1:*** GS.TS. Hà Văn Quyết

***Phản biện 2:*** GS.TS. Đào Văn Phan

***Phản biện 3:*** PGS.TS. Phạm Duy Hiền

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Nhà nước tổ chức tại Trường Đại học Y Hà Nội

Vào hồi 14 giờ ngày 17 tháng 6 năm 2010.

**Có thể tìm hiểu luận án tại:**

- Thư viện Quốc gia
- Viện Thông tin - Thư viện Y học Trung ương
- Thư viện - Trường Đại học y Hà Nội
- Thư viện - Trường Đại học y Thái Bình

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Đỗ Trọng Quyết và CS (2008), “*Kết điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình từ tháng 1 năm 2000 đến tháng 12 năm 2005*”, Tạp chí Y học thực hành, số 629, tr. 460-465.
2. Đỗ Trọng Quyết và CS (2009), “*Đánh giá một số độc tính của hoá chất (ELF) điều trị bệnh nhân ung thư dạ dày đã phẫu thuật triệt để tại khoa ngoại bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình từ tháng 1/2006 đến 12/2008*”, Tạp chí Y học thực hành, số 7 (668), tr. 18-22.
3. Đỗ Trọng Quyết và CS (2009), “*Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình từ tháng 1/2006 đến 7/2008*”, Y học thực hành số 8 (669), tr. 32-37.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong các loại ung thư (UT) phổ biến trên Thế giới và đứng hàng đầu trong số các UT đường tiêu hoá. Trong 4 thập kỷ trở lại đây, hàng năm trên Thế giới có sự sụt giảm tỷ lệ mới mắc UTDD tại các nước phát triển phương Tây và Bắc Mỹ. Nhưng UTDD lại có xu hướng tăng lên tại các nước châu Á như Trung Quốc, Nhật Bản, Hàn Quốc và một số nước châu Mỹ la tinh như Columbia, Costarica. Tại Đông Nam châu Á, Việt Nam có tỷ lệ mắc UTDD cao nhất.

Đến nay, điều trị UTDD chủ yếu vẫn là phẫu thuật (PT) triệt căn. Nhưng đa số bệnh nhân (BN) bị UTDD khi được phát hiện, chẩn đoán đã ở giai đoạn muộn, kết quả PT bị hạn chế, tỷ lệ tái phát cao. Để cải thiện tiên lượng của các UTDD tiến triển, các biện pháp điều trị hỗ trợ như hoá trị liệu và miễn dịch trị liệu là các giải pháp được nhiều người coi là có nhiều hứa hẹn. Đây là vấn đề hiện còn nhiều tranh cãi, đặc biệt là cách phối hợp các phương thức điều trị hỗ trợ.

Ở Việt Nam thường áp dụng công thức ELF (Etoposit, Leucovorin và 5-Fluorouracil). Ngoài ra còn áp dụng các phác đồ khác như PC, EAP, FAM. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tiến cứu để đánh giá vai trò của sự kết hợp giữa 3 biện pháp phẫu thuật + hoá trị liệu + miễn dịch trị liệu đối với UTDD. Trên cơ sở đó, tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với các mục tiêu sau:

1. ***Đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày tiến triển bằng phương pháp phẫu thuật có kết hợp sử dụng hoá chất ELF và miễn dịch (Aslem) sau mổ.***
2. ***Xác định các yếu tố tiên lượng đối với kết quả điều trị ung thư dạ dày.***

## NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Đây là luận án đầu tiên nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT: Randomized controlled trial) để đánh giá vai trò của sự kết hợp giữa ba biện pháp điều trị: Phẫu thuật + hoá trị liệu + miễn dịch trị liệu đối với UTDD.

Luận án đề xuất hướng nghiên cứu đa phương thức điều trị UTDD góp phần cải thiện tiên lượng bệnh. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả của điều trị hỗ trợ đa phương thức, là một đóng góp cho việc điều trị UTDD hiện nay ở Việt Nam.

## BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 118 trang: Đặt vấn đề: 2; tổng quan: 37; đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 18; kết quả nghiên cứu: 29; bàn luận: 29; kết luận: 2; khuyến nghị: 1; danh mục các bài báo: 1; bảng: 36; biểu đồ: 10; hình minh hoạ: 8 (không kể phần mục lục, tài liệu tham khảo và phụ lục). Luận

án có 127 tài liệu tham khảo: Tiếng Việt 63, tiếng Anh 64. Ba bài báo liên quan đến đề tài luận án đã được công bố.

## *Chương 1* **TỔNG QUAN**

### **1.1. Dịch tễ học ung thư dạ dày**

Tỷ lệ mới mắc UTDD thay đổi tùy theo từng vùng trên thế giới. Nhật bản có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất, tiếp theo là Trung Quốc, Nam Mỹ, Đông Âu và Nam Âu. Tây Âu và Bắc Mỹ có nguy cơ trung bình, tỷ lệ thấp nhất ở châu Phi. Tại khu vực Đông Nam Á, Việt Nam có tỷ lệ mắc UTDD cao nhất tiếp theo là Singapore, thấp nhất là Lào và Indonesia. Tỷ lệ mắc UTDD ở nam nhiều hơn nữ, với tỷ lệ 2:1.

Bệnh sinh và một số yếu tố nguy cơ của UTDD: Yếu tố môi trường và chế độ ăn uống đóng vai trò quan trọng. Nhiều nghiên cứu dịch tễ học cho rằng nhiễm *Helicobacter pylori* (HP) liên quan trong việc phát triển thành UTDD. Đồng thời UTDD có tính chất gia đình chiếm khoảng 1% đến 15%, những nghiên cứu về sinh bệnh học phân tử đề cập đến đột biến gen trong quá trình hình thành và phát triển của UTDD.

### **1.2. Giải phẫu bệnh và giai đoạn Ung thư dạ dày (UTDD)**

**1.2.1 Đại thể:** - UTDD sớm dạng 0: Gồm 5 loại: I, IIa, IIb, IIc, III.

- UTDD muộn: Dạng 1: Thể sùi, Dạng 2: Thể loét không xâm lấn, Dạng 3: Thể loét xâm lấn, Dạng 4: Thể thâm nhiễm còn gọi là ung thư (UT) xơ cứng dạ dày (DD), Dạng 5: Thể không xếp loại.

**1.2.2 Vi thể:** Ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) dạ dày bao gồm UTBMT (nhú, ống, nhày, nhần), tuyến vảy, tế bào vảy và UTBM không xếp loại. Độ biệt hoá (BH) tế bào: BH rõ, BH vừa và kém BH.

### **1.2.3 Xếp loại giai đoạn bệnh UTDD:**

Theo TNM gồm các giai đoạn (GĐ): GĐ 0, GĐ Ia, GĐ Ib, GĐ II, GĐ IIIa, GĐ IIIb, GĐ IV.

### **1.3 Chẩn đoán và điều trị UTDD**

#### **1.3.1 Chẩn đoán UTDD**

\* **Triệu chứng lâm sàng UTDD:** Ở giai đoạn (GĐ) sớm thường rất nghèo nàn, không đặc hiệu với các biểu hiện ảm ách, đau thượng vị không có chu kỳ, chán ăn, sút cân...

GĐ muộn: Đau bụng thượng vị, nôn, u thượng vị và đến viện vì biến chứng như thủng dạ dày, hẹp môn vị, xuất huyết tiêu hoá.

\* **Cận lâm sàng:** - Chụp DD hàng loạt có thuốc cản quang là phương pháp kinh điển chẩn đoán UTDD. Nội soi DD ống mềm và sinh thiết là phương pháp chẩn đoán sớm và chính xác hiện nay.

- Một số kỹ thuật khác: Chụp cắt lớp vi tính, PET scans, siêu âm và siêu âm nội soi giúp cho chẩn đoán và điều trị bệnh.

#### **1.3.2 Các phương pháp điều trị ung thư dạ dày**

\* **Phẫu thuật:** Giữ vai trò chủ đạo ĐT UTDD; cắt dạ dày + nạo vét hạch hoặc PT tạm thời tùy theo vị trí và mức độ xâm lấn của khối u.

**\* Điều trị hoá chất (Chemotherapy)**

Một số phác đồ điều trị (ĐT) hoá chất (HC) đã và đang được áp dụng điều trị UTDD hiện nay.

- Các hoá chất điều trị UTDD: Fluorouracil, Methotrexate, Leucovorin, Cisplatin, Etoposide...

- Một số phác đồ điều trị UTDD: Công thức FAM, FAMTX, FUFA, ELF, EAF, FP, ECF.

Hiện nay chưa có phác đồ điều trị hoá chất thống nhất.

**\* Miễn dịch trị liệu trong ung thư (Immunotherapy)**

Nhìn chung mỗi chất kích thích miễn dịch (MD) có tác dụng:

- Thúc đẩy quá trình phát triển và biệt hoá (BH) của các tế bào (TB) có thẩm quyền miễn dịch.

- Hoạt hóa chức năng của các TB có thẩm quyền miễn dịch.

- Điều chỉnh lại mối quan hệ điều hòa giữa các TB miễn dịch theo chiều hướng có lợi cho cơ thể.

Aslem là thuốc kích thích MD không đặc hiệu do Việt Nam sản xuất. Aslem được sử dụng trên 30 năm nay điều trị hỗ trợ đối với UT phổi, UT gan, UT đại trực tràng và UT vùng tâm vị DD có kết quả khích lệ.

**\* Trên Thế giới còn áp dụng xạ trị (Radiotherapy) hoặc hoá xạ trị kết hợp (Chemoradiotherapy) để điều trị UTDD.**

## **1.4. Kết quả điều trị ung thư dạ dày**

### **1.4.1 Kết quả gần**

Hiện nay, nhìn chung tỷ lệ tai biến, biến chứng và tử vong sau mổ UTDD đã giảm. Tỷ lệ biến chứng chung khoảng 5 đến 6%.

### **1.4.2 Kết quả xa**

UTDD tiên lượng còn xấu. Tại Mỹ và các nước phương Tây, tỷ lệ sống sau 5 năm dao động từ 15% đến 35%, ở Hàn Quốc và Nhật Bản từ 50% đến 90%. Tỷ lệ này phụ thuộc rất nhiều vào giai đoạn bệnh (GĐB) và có hay không ĐT hỗ trợ sau mổ.

## **1.5. Các yếu tố tiên lượng điều trị UTDD**

### **1.5.1. Giai đoạn bệnh.**

\* **Yếu tố khối u:** Thời gian sống thêm toàn bộ (overall survival) của bệnh nhân UTDD có mối liên quan chặt chẽ với GĐB. GĐ I và GĐ II có tiên lượng tốt hơn hẳn GĐ III và GĐ IV.

\* **Yếu tố hạch vùng quanh dạ dày:** Thời gian sống thêm của BN UTDD có liên quan rõ rệt với có hay không có di căn hạch.

### **1.5.2. Đặc tính sinh học của mô ung thư.**

Týp ruột tiên lượng tốt hơn týp lan toả, độ BH tế bào cao có tiên lượng tốt hơn.

**1.5.3. Những yếu tố khác:** Yếu tố tuổi, tế bào UT tự do trong khoang phúc mạc, di căn vi thể, xâm nhập mạch máu, mạch Lympho và bao dây thần kinh cũng ảnh hưởng đến kết quả sống thêm sau mổ.

## *Chương 2*

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. Đối tượng nghiên cứu.**

Bao gồm những BN được xác định là UTDD có chẩn đoán mô bệnh học là UTBMT, được phẫu thuật tại khoa Ngoại Tổng hợp Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình, và khoa Ngoại Bệnh viện Đại học y Thái Bình từ 1/2006 đến 4/2009.

##### **2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu.**

Bệnh nhân nam hoặc nữ, tuổi trưởng thành đến 75 tuổi.

UTDD ở mọi vị trí (hàng môn vị, thân vị, tâm phình vị).

Mổ và cắt được dạ dày, sau mổ có xác nhận là UTBMT dạ dày.

Xếp loại UTDD theo TNM của UICC, thu nhận bệnh nhân từ T3, nếu ở T2 phải có di căn hạch.

##### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nhóm nghiên cứu:**

- UTDD có di căn xa (gan, hạch thượng đòn...)

- BN không có chỉ định điều trị hoá chất.

#### **2.2 Phương pháp nghiên cứu**

##### **2.2.1 Thiết kế nghiên cứu**

Là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, có nhóm chứng, chia nhóm ngẫu nhiên và mù đơn. Sử dụng kỹ thuật chọn ngẫu nhiên chia BN thành 3 nhóm:

***Nhóm I - PT đơn thuần (nhóm chứng); nhóm II: PT + hoá chất, nhóm III: PT + hoá chất + miễn dịch (2 nhóm nghiên cứu).***

Cả 3 nhóm được ĐT, theo dõi sau mổ và ghi nhận kết quả ĐT theo một qui trình thống nhất theo nội dung nghiên cứu.

##### **\* Cỡ mẫu nghiên cứu:**

$$N = \frac{\delta^2 (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_a - \mu_b)^2}$$

Trong đó N: Số BN tối thiểu cho mỗi nhóm; độ tin cậy  $\alpha=0.05$ ; lực mẫu  $1-\beta=0.99$ ;  $\delta$ : Là độ lệch chuẩn số tháng sống sau mổ của mỗi nhóm, độ phân tán ở nhóm đối chứng và nhóm nghiên cứu là tương tự nhau và bằng 4.  $\mu_a$ : Là số tháng sống trung bình sau phẫu thuật ở nhóm đối chứng là 20 tháng  $\mu_b$ : Là số tháng sống trung bình sau phẫu thuật ở nhóm nghiên cứu là 26 tháng.

##### **2.2.2 Nội dung nghiên cứu**

###### **\* Ghi nhận đặc điểm chung của các BN nghiên cứu**

Đặc điểm BN: Tuổi, giới, tiền sử bệnh, nghề nghiệp...

\* Triệu chứng lâm sàng: Đau bụng vùng thượng vị, nôn, đầy bụng khó tiêu, chán ăn, cơ thể gầy sút nhanh ....

\* Nội soi dạ dày ống mềm, sinh thiết xác định chẩn đoán.

\* ***Một số qui định về kỹ thuật mổ.***

- Đảm bảo các nguyên tắc cắt dạ dày triệt căn theo qui định: lấy trên khối u ít nhất 6cm, lấy dưới u quá môn vị, tới đoạn 1 tá tràng.

**\* Nghiên cứu giải phẫu bệnh (GPB) sau mổ.**

- Kết quả đại thể : Phân loại tổn thương: Thể sùi, loét, loét xâm lấn và thể thâm nhiễm. Đếm số hạch lấy được.

- Kết quả vi thể: Theo phân loại của WHO năm 2000: Gồm các loại BMT ống, tuyến chế nhầy, tế bào nhân, tế bào tuyến vảy.... Mức độ BH tế bào: BH cao, BH vừa và BH kém.

- Phân loại giai đoạn UTDD: Theo phân loại TNM.

**\* Điều trị hoá chất và miễn dịch**

- Hoá chất: ELF (Etoposide + Leucovorin + 5-FU)

Etoposide : 120mg/m<sup>2</sup> da/ ngày x 3 ngày.

Leucovorin : 300mg/m<sup>2</sup> da/ ngày x 3 ngày.

5-FU : 500mg/m<sup>2</sup> da/ ngày x 3 ngày.

Chu kỳ 21 ngày: dùng 6 đợt, mỗi đợt 3 ngày

- Miễn dịch: Sử dụng Aslem, cách dùng: 7 ngày đầu sau mổ, tiêm bắp liên tục trong 30 ngày, mỗi ngày 2 ống. Sau đó tiếp tục tiêm bắp 3 ngày/lần 1 ống (mỗi tuần 2 lần), liên tục trong 6 tháng.

**\* Theo dõi sau mổ (30 ngày đầu sau mổ):** Đối với tất cả BN:

Ghi nhận các tai biến trong mổ và biến chứng sau mổ, phân tích các trường hợp tử vong sau mổ.

**\* Theo dõi riêng đối với 70 BN điều trị hóa chất:**

Trước mỗi đợt truyền làm các xét nghiệm máu (Hc, Bc...), xử trí các tác dụng không mong muốn khi điều trị hóa chất.

**\* Đánh giá độc tính của hoá chất:** Trên huyết học và chức năng gan, thận. Ghi nhận các tác dụng không mong muốn: Rụng tóc, chán ăn, mệt...

Phân độ độc tính của thuốc theo Viện ung thư Quốc gia Hoa Kỳ.

**\* Theo dõi xa sau mổ:**

- Thời điểm gốc của nghiên cứu: Lấy ngày bắt đầu điều trị.

- Ngày kết thúc nghiên cứu: 30 tháng 04 năm 2009.

**\* Xác định các yếu tố tiên lượng:** Tuổi, GPB sau mổ

**\* Xử lý số liệu:**

Sử dụng phần mềm SPSS 13.0, hỗ trợ bởi chương trình Excel và Stata 10.0 với các phép kiểm định: t,  $\chi^2$ , test log-rank và anova, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0.05$ . Thời gian sống sau mổ tính bằng tháng theo phương pháp Kaplan-Meier.



### **Chương 3**

## **KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Tổng số 105 BN UTDD được PT triệt để, chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm: *nhóm nghiên cứu (2 nhóm) và nhóm chứng (1 nhóm)*. Mỗi nhóm 35 bệnh nhân:

- Nhóm I (PT đơn thuần - Nhóm chứng).
- Nhóm II (PT + HC).
- Nhóm III (PT + HC + Aslem)

### **3.1. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân**

\* **Phân bố độ tuổi:** Tuổi mắc bệnh trung bình:  $58,2 \pm 9,2$  tuổi

\* **Giới tính:** Nam: 75 (71,4%), Nữ: 30 (28,6%). Tỷ lệ Nam/Nữ: 2,5

\* **Tiền sử bệnh dạ dày:** Không có tiền sử bệnh DD: 27 (25,7%), đau vùng thượng vị: 59 (56,2%), gia đình có người bị UT đường tiêu hoá: 9 (8,6%) hoặc bị bệnh UT khác: 6 (5,7%).

### **3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.**

\* **Triệu chứng lâm sàng:** BN đau vùng thượng vị: 98 trường hợp (93,3%); chán ăn: 82 trường hợp (78,1%); gầy sút: 98 trường hợp (93,3%); đầy bụng khó tiêu: 75 trường hợp (71,4%).

\* **Cận lâm sàng:**

- **Chẩn đoán nội soi dạ dày:** 78 BN (74,3%) chẩn đoán xác định là UT, 12 BN (11,4%) loét nghi UT, còn 15 BN (14,3%) là loét lớn hang vị (HV). Nội soi dạ dày sinh thiết 89 trường hợp, trong đó xác định có tế bào UT: 63 (70,8%), nghi ngờ có tế bào UT: 21 BN (23,6%).

\* **Giải phẫu bệnh sau mổ**

- **Tổn thương đại thể:** Vị trí theo chiều cao gặp nhiều nhất ở 1/3 dưới DD là 93 trường hợp (88,5%), cụ thể ở vùng hang vị: 64 (61%), rời đến bờ cong nhỏ: 37 (35,2%), ít gặp ở vùng bờ cong lớn và thân vị. gặp nhiều thể loét 51 (48,6%) và loét xâm lấn: 43 (41%). Khối u  $\leq 5$  cm: 65 (61,9%), khối u  $> 5$  cm: 40 (38,1%).

- **Đặc điểm vi thể.**

Độ xâm lấn: T2 có 16 BN (15,2%), T3 41 BN (39,1%) và T4: 48 BN (45,7%).

Mức độ di căn hạch: pN0: 26 BN (24,8%), pN1 và pN2 có 79 BN (75,2%).

GĐ III có 79 BN (75,2%) và GĐ IV có 13 BN (12,4%). GĐ II có 13 (12,4%)

UTBMT ống gặp nhiều nhất 72 BN (68,6%), UTBMT nhày 22 BN (20,9%).

\* **Nghiên cứu mối liên quan giai đoạn bệnh của UTDD.**

- **Liên quan GĐB với di căn hạch.**

Đối với 79 trường hợp (75,2%) di căn hạch, có đến 70 (88,6%) di căn hạch ở GĐ III và IV, chỉ gặp 9 (11,4%) di căn hạch ở GĐ II. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,025$ , Mức độ di căn hạch tăng lên ở GĐ muộn hơn.

- *Liên quan độ xâm lấn khối u với di căn hạch.*

Khối u xâm lấn tới lớp cơ có 16 trường hợp di căn hạch (15,2%), xâm lấn tới thanh mạc và tới tổ chức xung quanh có 89 trường hợp di căn hạch (84,8%) ở các mức độ khác nhau. Kết quả trên đồng nhất giữa 3 nhóm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.3. Kết quả điều trị.

#### 3.3.1. Kết quả gần.

Các phương pháp PT áp dụng cho 3 nhóm tương tự nhau, là cắt đoạn DD + nạo vét hạch D2, lập lại lưu thông tiêu hoá theo phương pháp Billroth 2.

Các loại kháng sinh được sử dụng sau mổ thuộc Cephalosporin thế hệ 3 với thời gian sử dụng 7 ngày là 99 bệnh nhân (94,3%).

Số ngày ĐT trung bình sau mổ:  $8,7 \pm 2,6$  ngày (6- 21 ngày).

Truyền máu trước mổ cho 17 trường hợp (16,2%).

Có 6 trường hợp (5,7%) nhiễm trùng vết mổ.

Không có tử vong sau mổ.

Kết quả này đồng nhất giữa 3 nhóm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

#### 3.3.2. Điều trị hoá chất.

\* **Tổng trạng BN trước và sau 6 đợt điều trị hoá chất:**

Trước điều trị: Chỉ số Karnofsky tối thiểu là 60, tối đa là 80, trung bình là  $66,6 \pm 6,5\%$ .

Sau điều trị 6 đợt: Chỉ số Karnofsky tối thiểu là 60, tối đa là 90, trung bình là  $79,3\% \pm 8,3$ .

Sau điều trị 6 đợt chỉ số Karnofsky tăng 12,7%.

\* **Ảnh hưởng của điều trị hoá chất đối với huyết học**

Số lượng bạch cầu và bạch cầu hạt giảm rõ rệt giữa 2 đợt truyền hoá chất lần 1 và lần 2 với  $p = 0,001$ .

\* **Đánh giá độc tính của thuốc:** - Ghi nhận kết quả xét nghiệm huyết học, sinh hoá máu và chức năng gan thận trước truyền hoá chất (70 bệnh nhân x 5 = 350 lượt), cho kết quả chủ yếu độc tính ở độ 1. Các độc tính khác: Đa số là rụng tóc, mệt mỏi và chán ăn. Biểu hiện buồn nôn, ỉa chảy và ngứa ít gặp hơn.

#### 3.3.3. Kết quả xa.

##### 3.3.3.1. Kết quả xa của 105 bệnh nhân và của mỗi nhóm:

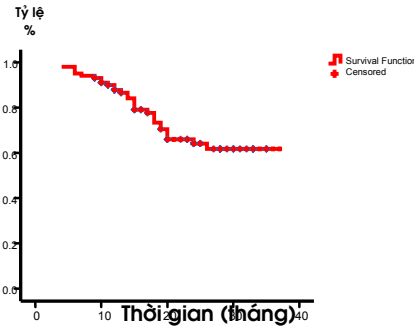
\* **Kết quả xa của 105 bệnh nhân:**

Theo dõi 105 BN, thời gian dài nhất 40 tháng, ngắn nhất 9 tháng, có tin 101 (96,2%), mất tin 4 (3,8%). Thời gian sống toàn bộ của 101 BN:  $28,64 \pm 1,2$  tháng, độ tin cậy 95%.

Thời gian sống trung bình sau 36 tháng: 62,6%.

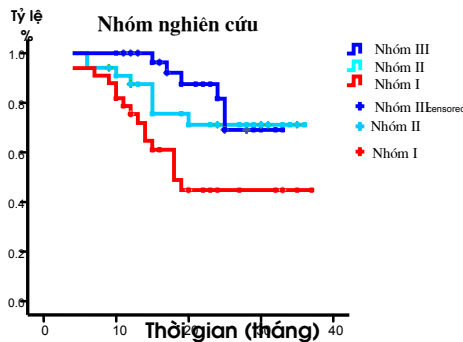
Tử vong 30/101 BN (29,7%), trong đó nhóm I: 16/101 BN (15,8%); nhóm II: 8/101 BN (7,9%); nhóm III: 6/101 BN (5,9%).

Kết quả thời gian sống thêm của 101 BN trình bày ở biểu đồ sau:



**Biểu đồ 3.1. Thời gian sống thêm của 101 bệnh nhân.**

\* **Thời gian sống thêm của các nhóm:**



**Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm của 3 nhóm.**

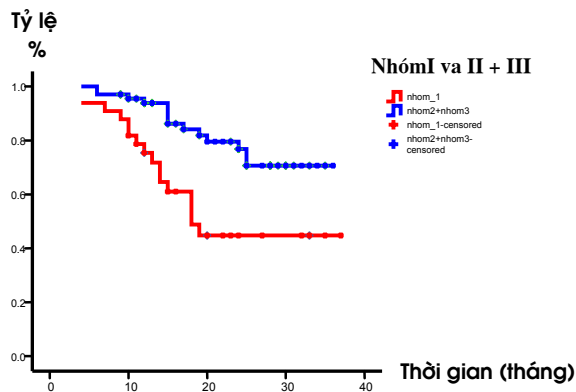
- Thời gian sống thêm trung bình của nhóm I là  $23,61 \pm 2,3$  tháng.
- Thời gian sống thêm trung bình của nhóm II là  $29,37 \pm 2,0$  tháng.
- Thời gian sống thêm trung bình của nhóm III là  $29,49 \pm 1,2$  tháng.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,006$

\* **So sánh thời gian sống thêm giữa các nhóm có kết quả như sau:**

- Giữa nhóm I ( $23,61 \pm 2,3$ ) tháng và nhóm II ( $29,37 \pm 2$ ) tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, test Log Rank với  $p = 0,047$ .
- Giữa nhóm I ( $23,61 \pm 2,3$ ) tháng và nhóm III ( $29,49 \pm 1,2$ ) tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, test Log - Rank với  $p = 0,003$ .
- Giữa nhóm II ( $29,37 \pm 2$ ) tháng và nhóm III ( $29,49 \pm 1,2$ ) tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, test Log Rank với  $p = 0,44$ .

- Giữa nhóm I ( $23,61 \pm 2,3$ ) tháng và nhóm II + III ( $30,56 \pm 1,3$ ) tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, test Log - Rank với  $p = 0,002$ . Kết quả này được trình bày ở biểu đồ 3.3:



\*

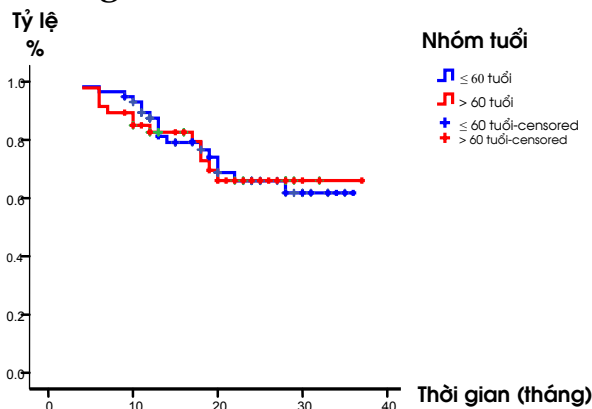
### ***Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm của nhóm I và nhóm II + III***

#### **\* Đánh giá hiệu quả điều trị giữa các nhóm:**

Để khảo sát hiệu quả điều trị bổ trợ sau mổ, tôi phân tích nguy cơ tử vong của các nhóm II và III so với nhóm I. Sử dụng mô hình “Fit Cox proportional hazards model” của phần mềm Stata 10.0, kết quả cho thấy: Kết quả so sánh nguy cơ tử vong giữa nhóm I, các nhóm II và III: Nhóm II và nhóm III có tỷ xuất tử vong giảm so với nhóm I lần lượt là 2,3 lần, 2,2, và nhóm II + nhóm III có tỷ xuất tử vong giảm 3,1 lần so với nhóm I, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Giữa nhóm II và nhóm III không có sự khác biệt với  $p = 0,17$ .

#### **3.3.3.2. Khảo sát thời gian sống thêm và các yếu tố liên quan:**

##### **\* Thời gian sống thêm với tuổi $\leq$ và $>$ 60 tuổi:**

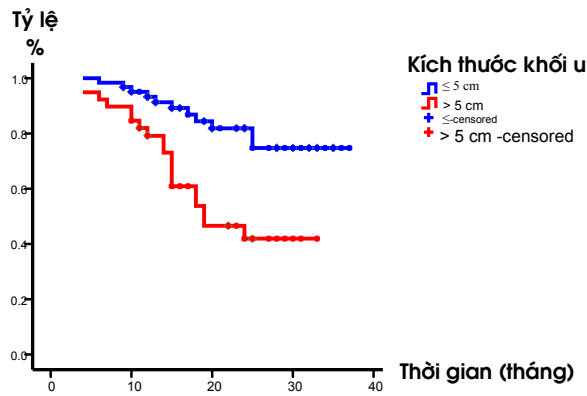


### ***Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm với nhóm BN $\leq$ 60 và $>$ 60 tuổi***

- Nhóm BN  $\leq$  60 tuổi: Thời gian sống thêm trung bình:  $28,3 \pm 1,5$  tháng.
- Nhóm BN  $>$  60 tuổi: Thời gian sống thêm trung bình:  $28,5 \pm 2,0$  tháng.

Test Log-Rank, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,8$ .

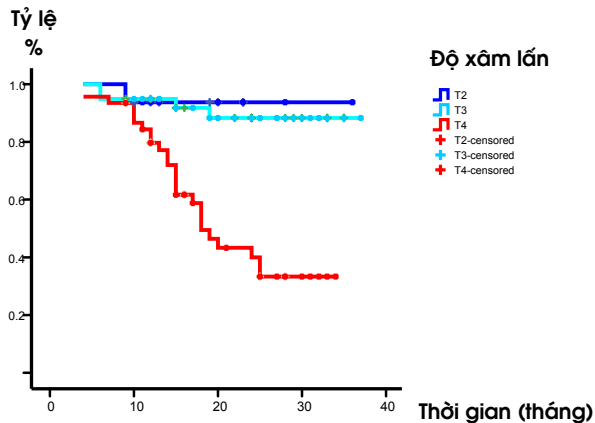
##### **\* Thời gian sống thêm với kích thước khối u:**



**Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm với kích thước khối u.**

- Khối u  $\leq 5$  cm: Thời gian sống thêm trung bình là  $32 \pm 1,3$  tháng.
  - Khối u  $> 5$  cm: Thời gian sống thêm trung bình là  $22 \pm 1,8$  tháng.
- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, Test Log-Rank,  $p = 0,001$ .

**\* Thời gian sống thêm và độ xâm lấn khối u:**

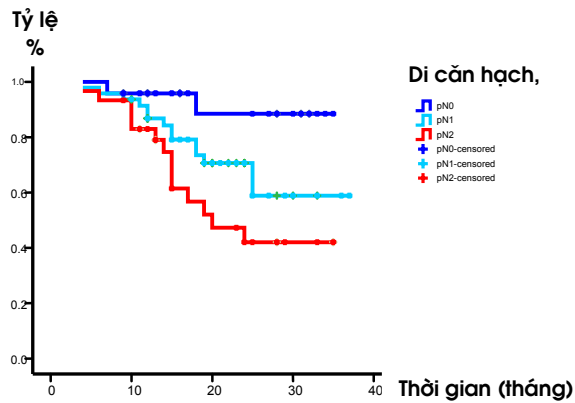


**Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm với độ xâm lấn khối u.**

- Khối u xâm lấn đến lớp cơ T2: Thời gian sống thêm trung bình là  $34,3 \pm 1,6$  tháng.
- Khối u xâm lấn đến thanh mạc: Thời gian sống thêm trung bình là  $34,1 \pm 1,4$  tháng.
- Khối u xâm lấn đến tổ chức xung quanh: Thời gian sống thêm trung bình là  $21,6 \pm 1,6$  tháng.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, Test Log-Rank,  $p = 0,001$

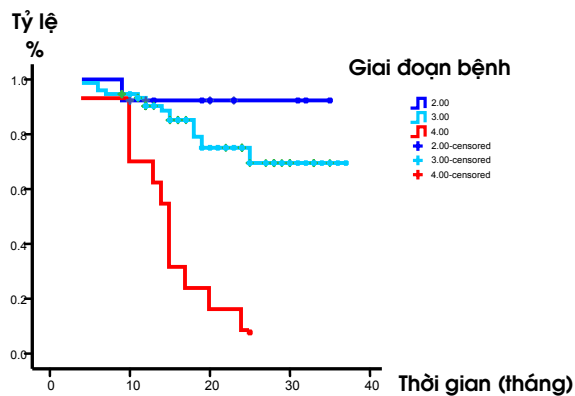
**\* Thời gian sống thêm với di căn hạch.**



**Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm với di căn hạch.**

- Không di căn hạch: Thời gian sống thêm trung bình là  $32,6 \pm 1,6$  tháng.
  - Di căn hạch pN1: Thời gian sống thêm trung bình là  $28,6 \pm 1,8$  tháng.
  - Di căn hạch pN2: Thời gian sống thêm trung bình là  $23,0 \pm 2,2$  tháng.
- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, Test Log-Rank,  $p = 0,01$ .

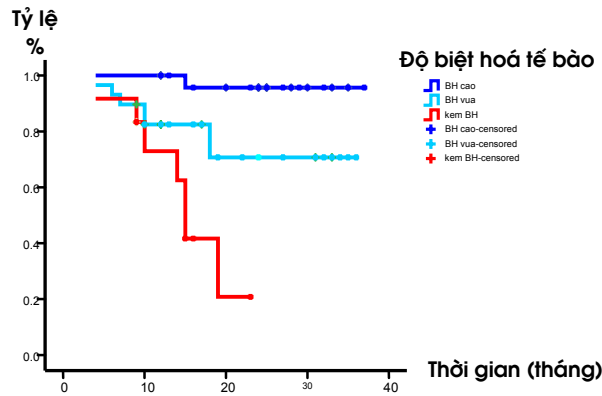
**\* Thời gian sống thêm với giai đoạn bệnh (theo TNM)**



**Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm với giai đoạn bệnh.**

- Giai đoạn II: Thời gian sống thêm trung bình là  $33 \pm 1,9$  tháng.
  - Giai đoạn III: Thời gian sống thêm trung bình là  $30,5 \pm 1,3$  tháng.
  - Giai đoạn IV: Thời gian sống thêm trung bình là  $14,7 \pm 1,6$  tháng.
- Test Log-Rank, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,001$ .

**\* Thời gian sống toàn bộ với biệt hoá tế bào:**



**Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm với độ biệt hoá tế bào.**

- Độ biệt hoá cao: Thời gian sống thêm trung bình là  $36,0 \pm 0,9$  tháng.
- Độ biệt hoá vừa: Thời gian sống thêm trung bình là  $28,9 \pm 2,3$  tháng.
- Độ biệt hoá kém: Thời gian sống thêm trung bình là  $15,5 \pm 1,8$  tháng.

Test Log-Rank cho biết sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,001$ .

**3.3.3.3. Kết quả phân tích đa biến (Cox regression).**

**Bảng 3.22. Kết quả phân tích đa biến.**

Yếu tố	B	SE	p
Giai đoạn bệnh	1,222	0,372	0,001
Độ biệt hoá tế bào	0,886	0,296	0,003

Khi phân tích hồi qui Cox (LG stepwise forward và backward) có kết quả GĐB, độ biệt hoá tế bào, là những yếu tố tiên lượng độc lập có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ .

**Chương 4**

**BÀN LUẬN**

**4.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH HỌC.**

**4.1.1 Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.**

Tuổi mắc bệnh nằm ở khoảng 34 đến 75, tuổi mắc bệnh trung bình là  $58,2 \pm 9,2$ . Độ tuổi hay gặp nhất từ 50 đến 59 (40/105 - 38,1%).

Tỷ lệ nam/nữ là 2,5.

Bệnh nhân làm nông nghiệp chiếm đa số: 81/105 (77,1%).

Đau bụng vùng thượng vị là 59 trường hợp (56,2%). Tiền sử loét dạ dày gặp 12 trường hợp (11,4%), không có tiền sử: 27 trường hợp (25,7%).

BN đến viện vì đau vùng thượng vị là 98 trường hợp (93,3%), mệt mỏi chán ăn vô cớ: 82 trường hợp (78,1%), sút cân có 98 bệnh nhân

(93,3%), trong đó gây sút nhẹ < 5 kg gặp 67 trường hợp (63,8%). Ngoài ra còn gặp BN nôn máu và đại tiện phân đen với các mức độ khác nhau.

Kết quả NS dạ dày: Có 78/105 trường hợp (74,3%) kết luận là UT, có 12/105 trường hợp (11,4%) là loét nghi UT và còn 15 trường hợp (14,3%) có kết luận là loét lớn hang vị (HV). Những trường hợp loét lớn HV kết hợp với TCLS được chỉ định mổ, sau mổ có kết luận GPB là UTBMT mới thu nhận vào nghiên cứu. Nội soi sinh thiết được 89 trường hợp, trong đó xác định có tế bào UT: 63 trường hợp (70,8%), nghi ngờ có tế bào UT 21 trường hợp (23,6%).

Các chỉ số huyết học và sinh hoá máu đa số trong giới hạn bình thường, các trường hợp khác đều đáp ứng ĐT nội khoa trở lại bình thường để phẫu thuật.

#### **4.1.2. Đặc điểm giải phẫu bệnh sau mổ.**

##### **4.1.2.1. Giải phẫu bệnh.**

\* **Đại thể:** - Vị trí tổn thương theo chiều cao gặp nhiều nhất ở 1/3 dưới dạ dày: 93 trường hợp (88,5%). Vị trí cụ thể đa số ở HV: 64 trường hợp (61%), tiếp đến là BCN có 37 trường hợp (35,2%), BCL là 3 trường hợp (2,9%), vùng tâm phình vị chỉ có 1 trường hợp (1%). Bệnh nhân trong nghiên cứu của tôi, UT ở tâm phình vị thường chẩn đoán muộn hơn và PT khó triệt căn hơn, nên không thu nhận vào nghiên cứu.

Hình thái đại thể gặp nhiều nhất là thể loét có 51 trường hợp (48,6%), loét xâm lấn gặp 43 trường hợp (41%), thể sùi có 7 trường hợp (6,7%) và thể thâm nhiễm có 3 trường hợp (2,9%).

Khối u  $\leq 5$  cm có 65 trường hợp (61,9%), còn 40 trường hợp (38,1%) khối u  $> 5$  cm, vì BN đến muộn.

\* **Vi thể:** Gặp nhiều nhất là UTBMT ống: 72 trường hợp (68,6%), tiếp đến là UTBMT nhầy: 22 trường hợp (20,9%), ít gặp hơn là UTBM tế bào nhân có 8 trường hợp (7,6%), UTBMT vảy và UTBMT nhú ít gặp nhất (1,9% và 1%).

Mức độ BH cao gặp 29/72 trường hợp (40,3%), BH vừa có 31/72 trường hợp (43%), BH kém là 12/72 trường hợp (16,7%).

##### **4.1.2.2. Xếp loại giai đoạn ung thư dạ dày.**

\* **Giai đoạn ung thư:** GĐ III: 75,2%, GĐ II và IV mỗi GĐ là 12,4%, không có GĐ I vì không nằm trong đối tượng nghiên cứu. Tôi đã khảo sát đặc điểm LS, cận LS và GPB sau mổ có kết quả: Không có sự khác biệt giữa 3 nhóm với  $p > 0,05$ .

#### **4.1.3. Nghiên cứu mối liên quan GPB của ung thư dạ dày.**

##### **\* Liên quan giai đoạn bệnh với di căn hạch.**

GĐB có liên quan với mức độ di căn hạch, trong số 79 trường hợp (75,2%) có di căn hạch, có đến 57 trường hợp (54,3%) có di căn hạch ở



GĐ III và IV, chỉ gặp 22 trường hợp (21%) di căn hạch ở GĐ II. với  $p = 0,025$ , mức độ di căn hạch tăng lên ở GĐ muộn hơn.

**\* Liên quan độ xâm lấn với di căn hạch**

Có 26 trường hợp (24,8%) không di căn hạch, trong đó có 17 trường hợp (16,2%) ở nhóm  $u \leq 5$  cm, có 9 trường hợp (8,6%) ở nhóm  $u > 5$  cm. Kết quả cho thấy khối u càng lớn di căn hạch càng nhiều.

## 4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ.

### 4.2.1. Kết quả gân

Các phương pháp PT áp dụng: Cắt 3/4 hoặc 4/5 dạ dày kèm nạo vét hạch D2 và lập lại lưu thông tiêu hoá theo phương pháp Billroth 2.

Số ngày điều trị trung bình sau mổ:  $8,7 \pm 2,6$  ngày, ngắn nhất là 6 ngày, dài nhất là 21 ngày.

Kỹ thuật ĐT sau mổ của các nhóm không có sự khác biệt,  $p > 0,05$ .

Không có tử vong và các biến chứng có thể gặp trong cắt đoạn dạ dày. Tôi chỉ gặp 6 trường hợp (5,7%) nhiễm trùng vết mổ.

### 4.2.2. Điều trị hoá chất và miễn dịch.

**\* Điều trị hoá chất** cho 70 BN của 2 nhóm (nhóm II và nhóm III) theo một qui trình thống nhất về liều lượng và cách dùng.

Tổng số bệnh nhân đáp ứng với hoá chất hoàn toàn (RC) là 60/70 chiếm 85,7%, đáp ứng không hoàn toàn là 10/70 chiếm 14,3%.

- Đánh giá thay đổi chỉ số Karnofsky: Kết quả nghiên cứu của tôi cho thấy sau điều trị tăng 12,7%.

- Độc tính với huyết học và gan thận:

+ Các độc tính của hoá chất trên huyết học và chức năng gan - thận chủ yếu ở độ 1, tất cả đều kiểm soát được.

+ Một số tác dụng không mong muốn hay gặp là: Mệt mỏi, rụng tóc, chán ăn. Các biểu hiện như: Buồn nôn, ngứa và ỉa chảy ít gặp hơn.

Không có trường hợp nào có biến chứng ở mức độ nặng.

**\* Điều trị miễn dịch:**

Tôi sử dụng Aslem tiêm bắp cho 35 bệnh nhân, và hướng dẫn chi tiết bệnh nhân sau khi xuất viện với liều lượng và cách dùng theo một qui trình thống nhất theo phương pháp nghiên cứu. Sử dụng Aslem điều trị hỗ trợ sau mổ UTDD, tôi thấy an toàn, thuốc không gây các tác dụng không mong muốn bất thường.

### 4.2.3. Kết quả xa.

#### 4.2.3.1. Kết quả chung của 105 BN và của mỗi nhóm

**\* Kết quả chung:** Trong tổng số 105 BN, theo dõi trung bình 19,2 tháng. Mất tin 4 trường hợp (3,8%). Thời gian sống toàn bộ của 101 BN:  $28,64 \pm$

1,2 tháng. Thời gian sống trung bình của 101 BN sau 36 tháng: 62,6%, độ tin cậy 95%. Có 30/101 BN tử vong vì tái phát do bệnh chiếm 29,7%.

**\* Kết quả thời gian sống thêm của các nhóm:**

- Nhóm I là  $23,61 \pm 2,3$  tháng.
- Nhóm II là  $29,37 \pm 2,0$  tháng.
- Nhóm III là  $29,49 \pm 1,2$  tháng.

Test Log-Rank,  $p = 0,006$ .

Khi so sánh thời gian sống thêm giữa các nhóm cho kết quả: Nhóm I và nhóm II, nhóm I và nhóm III, nhóm I và nhóm II + nhóm III, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, test Log Rank lần lượt với  $p = 0,047$ ,  $p = 0,003$  và  $p = 0,002$ . Nhưng giữa nhóm II và nhóm III, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, test Log Rank với  $p = 0,4$ .

**\* Đánh giá hiệu quả điều trị giữa các nhóm:**

Khảo sát hiệu quả điều trị của hoá chất và miễn dịch, bằng cách phân tích nguy cơ tử vong của các nhóm II và III, sử dụng mô hình “Fit Cox proportional hazards model”. Kết quả cho thấy: Nhóm II có tỷ xuất tử vong giảm 2,3 lần so với nhóm chứng, nhóm III giảm 2,2 lần, nhóm II + nhóm III giảm 3,1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Giữa nhóm II và nhóm III tỷ xuất tử vong không có sự khác biệt với  $p = 0,17$ .

**4.2.3.2. Kết quả xa và các yếu tố liên quan.**

**\* Thời gian sống thêm và tuổi bệnh nhân:**

- Nhóm BN  $\leq 60$  tuổi là  $28,3 \pm 1,5$  tháng.
- Nhóm BN  $> 60$  tuổi là  $28,5 \pm 2,0$  tháng.

Test Log-Rank, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,8$ .

**\* Thời gian sống thêm và kích thước khối u:**

- Kích thước  $u < 5$  cm là  $32 \pm 1,3$  tháng
- Kích thước  $u > 5$  cm là  $22 \pm 1,8$  tháng

Test Log-Rank, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,001$ .

**\* Thời gian sống thêm và độ xâm lấn khối u:**

- Khối u xâm lấn đến lớp cơ (T2) là  $34,3 \pm 1,6$  tháng
- Khối u xâm lấn đến thanh mạc (T3) là  $34,1 \pm 1,4$  tháng.
- Khối u xâm lấn đến tổ chức xung quanh (T4) là  $21,6 \pm 1,6$  tháng.

Test Log-Rank,  $p = 0,001$

**\* Thời gian sống thêm với mức độ di căn hạch:**

- BN không di căn hạch pN0 là  $32,6 \pm 1,6$  tháng.
- BN di căn hạch pN1 là  $28,6 \pm 1,8$  tháng.
- BN di căn hạch pN2 là  $23,0 \pm 2,2$  tháng.

Test Log-Rank,  $p = 0,01$

**\* Thời gian sống thêm và giai đoạn bệnh (theo TNM)**

Khảo sát đơn biến cho kết quả như sau:

Giai đoạn II là  $33 \pm 1,9$  tháng.

Giai đoạn III là  $30,5 \pm 1,3$  tháng.

Giai đoạn IV là  $14,7 \pm 1,6$  tháng.

Phân tích hồi qui Cox đa biến cho kết quả GĐB có ý nghĩa tiên lượng độc lập với  $p = 0,001$ .

Kết quả nghiên cứu của tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cho kết quả: Giai đoạn UTDD là một yếu tố tiên lượng bệnh. Bệnh nhân vào viện ở giai đoạn muộn, thời gian sống sau mổ ngắn hơn ở giai đoạn sớm hơn.

**\* Thời gian sống thêm với độ biệt hoá tế bào:**

- Độ biệt hoá cao là  $36,0 \pm 0,9$  tháng.

- Độ biệt hoá vừa là  $28,9 \pm 2,3$  tháng.

- Độ biệt hoá kém là  $15,5 \pm 1,8$  tháng.

Test Log-Rank, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,001$

Phân tích hồi qui Cox đa biến cho kết quả độ biệt hoá tế bào có ý nghĩa tiên lượng độc lập với  $p = 0,003$ .

Phân tích đơn biến có 5 yếu tố: Giai đoạn bệnh, kích thước khối u, độ xâm lấn khối u, di căn hạch và độ biệt hoá tế bào có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Phân tích đa biến có 2 yếu tố: Giai đoạn bệnh, độ biệt hoá tế bào, là những yếu tố tiên lượng độc lập có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ .

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu thử nghiệm LS có đối chứng điều trị 105 BN UTDD bằng PT + HC theo công thức ELF và thuốc tăng cường miễn dịch Aslem, tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình và Bệnh viện đại học y Thái Bình từ 1/2006 - 4/2009, tôi có kết luận sau:

### 1. Kết quả điều trị.

#### 1.1. Kết quả gần.

- Không có tử vong sau mổ. Có 5,7% nhiễm trùng vết mổ.
- 70 bệnh nhân điều trị hỗ trợ bằng truyền hoá chất:

+ Các độc tính của hoá chất trên huyết học và chức năng gan chủ yếu ở độ 1, tất cả đều kiểm soát được.

+ Một số tác dụng không mong muốn hay gặp là: Mệt mỏi, rụng tóc, chán ăn; nôn, buồn nôn, ngứa và ỉa chảy ít gặp hơn.

## 1.2. Kết quả xa.

- Thời gian sống thêm của 101 BN:  $28,64 \pm 1,2$  tháng. Thời gian sống trung bình của 101 BN sau 36 tháng: 62,6%.

Sau 3 năm tử vong 30/101 bệnh nhân (29,7%) vì tái phát do bệnh.

- Thời gian sống thêm sau mổ của các nhóm:

+ Nhóm phẫu thuật đơn thuần là  $23,61 \pm 2,3$  tháng.

+ Nhóm phẫu thuật + hoá chất là  $29,37 \pm 2,0$  tháng.

+ Nhóm phẫu thuật + hoá chất + miễn dịch là  $29,49 \pm 1,2$  tháng.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, Test Log-Rank với  $p = 0,006$ .

- Đánh giá hiệu quả điều trị giữa các nhóm:

+ Nhóm II có tỉ xuất tử vong giảm so với nhóm I: 2,2 lần.

+ Nhóm III có tỉ xuất tử vong giảm so với nhóm I: 2,3 lần.

sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

+ Giữa nhóm II và nhóm III, không thấy có sự khác biệt cả về thời gian sống thêm trung bình ( $p=0,4$ ) lẫn tỉ xuất tử vong ( $p=0,17$ ). Điều này có nghĩa, trong nghiên cứu này chưa thấy vai trò của Aslem khi thêm vào công thức điều trị hóa chất.

## 2. Một số yếu tố tiên lượng đối với kết quả điều trị.

\* **Phân tích đơn biến:** Thời gian sống thêm sau mổ liên quan với:

- Giai đoạn bệnh giảm dần từ giai đoạn II, III, IV.

- Kích thước khối u  $\leq 5$  cm thời gian sống thêm dài hơn khối u  $> 5$  cm.

- Khối u xâm lấn càng nhiều thời gian sống thêm càng ngắn.

- Không di căn hạch thời gian sống thêm dài hơn có di căn hạch.

- Độ biệt hoá cao thời gian sống thêm dài hơn độ biệt hoá thấp.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Bệnh nhân trên và dưới 60 tuổi thời gian sống thêm khác nhau không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

\* **Phân tích đa biến**

Phân tích bằng mô hình hồi qui Cox (LG stepwise forward và backward) cho thấy chỉ có GĐB và độ biệt hoá tế bào là những yếu tố tiên lượng độc lập, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

## **KHUYẾN NGHỊ**

Để khẳng định vai trò của Aslem trên lâm sàng điều trị bổ trợ UTDD cần có những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng với số lượng bệnh nhân nhiều hơn và theo dõi thời gian dài hơn.

Cần tiếp tục chứng minh vai trò các markers phân tử (molecular markers) để xác định được BN điều trị bổ trợ HC hiệu quả nhất. Cần tiến tới việc cá thể hoá điều trị bệnh UTDD.