

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN VÀ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ CÓ TS-1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN II - III SAU PHẪU THUẬT TRIỆT ĐỂ

Phạm Xuân Dũng^{1,2}, Phan Tấn Thuận¹, Nguyễn Minh Kim¹

¹Bệnh viện Ung Bướu TP Hồ Chí Minh

²Bộ môn Ung Bướu, Trường ĐHY Phạm Ngọc Thạch

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư dạ dày là loại ung thư phổ biến, hóa trị hỗ trợ sau mổ đem lại lợi ích về sống còn cho bệnh nhân giai đoạn II - III, với TS-1 là một thuốc mới đang được sử dụng ngày càng rộng rãi ở Việt Nam.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu và tiến cứu trên 45 bệnh nhân được điều trị tại bệnh viện Ung Bướu TPHCM từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2022. Mục tiêu: đánh giá giá tính an toàn, khả năng dung nạp và hiệu quả của phác đồ TS-1/SOX hỗ trợ trong ung thư dạ dày giai đoạn II - III

Kết quả: 8,9% bệnh nhân có tác dụng phụ độ 3 (giảm tiểu cầu, triệu chứng thần kinh ngoại biên, tăng AST, giảm bạch cầu hạt), không có tác dụng phụ độ 4 - 5. 35,6% bệnh nhân bị trì hoãn do tác dụng phụ của hóa trị (TS-1 là 20,8%, SOX là 52,4%, $p = 0,027$). Tỷ lệ giảm liều TS-1 là 25% ở nhóm TS-1 và nhóm SOX là 23,8% ($p = 0,811$). Tỷ lệ sống còn không tái phát tại thời điểm 6 tháng, 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là 100%, 96,1%, 61,5% và 50%.

Kết luận: Phác đồ hóa trị hỗ trợ có TS-1 trong ung thư dạ dày giai đoạn II - III là an toàn với độc tính chấp nhận được và khả năng dung nạp cao. Do nghiên cứu này có cỡ mẫu nhỏ nên hiệu quả của phác đồ cần được khảo sát thêm.

Từ khóa: Ung thư dạ dày giai đoạn II - III, TS-1, SOX, bệnh viện Ung Bướu TPHCM

ABSTRACT

INITIAL EVALUATION OF THE SAFETY AND EFFICACY OF ADJUVANT TS-1 BASED CHEMOTHERAPY IN STAGE II - III GASTRIC CANCER AFTER D2 GASTRECTOMY

Pham Xuan Dung^{1,2}, Phan Tan Thuan¹, Nguyen Minh Kim¹

Background: Gastric cancer is one of the most common malignancies worldwide and in Vietnam. Adjuvant chemotherapy is proved to provide survival benefit for patients in stage II - III. TS-1, which is a new agent, has been more commonly used in Vietnam in this setting.

Methods: 45 gastric cancer patients stage II - III were treated with adjuvant TS-1/SOX regimen at Ho Chi Minh city Oncology Hospital from January 2020 to December 2022. Objectives: To evaluate the safety, tolerability and efficacy of TS-1/SOX regimens in adjuvant therapy for stage II-III gastric cancer in Ho Chi Minh city Oncology Hospital.

Results: 8,9% patients had grade 3 adverse effects (thrombocytopenia, peripheral neuropathy, elevated AST, neutropenia), there were no patients had grade 4 - 5. 35,6% cases delayed chemotherapy due to adverse effects (TS-1 group and SOX group is 20,8% and 52,4%, respectively, $p = 0,027$). Reduced dosage rate of TS-1 is 25% in TS-1 group and 23,8% in SOX group ($p = 0,811$). 6-month, 1 - year, 2 - year and 3 - year disease-free survival rates are 100%, 96,1%, 61,5% và 50%, respectively.

Conclusion: Adjuvant chemotherapy with TS-1 - based regimens in stage II - III gastric cancer is safe and well-

Ngày nhận bài: 09/7/2023. Ngày chỉnh sửa: 05/8/2023. Chấp thuận đăng: 12/8/2023

Tác giả liên hệ: Nguyễn Minh Kim. Email: minhkim92.2012@gmail.com. SĐT: 0976535156

Bước đầu đánh giá tính an toàn và hiệu quả của phác đồ điều trị...

tolerated, with acceptable adverse effects. Due to small sample size, the efficacy of the regimens is needed to be further evaluated in other studies.

Keywords: Stage II - III gastric cancer, TS-1, SOX, Ho Chi Minh city Oncology Hospital

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một trong các loại ung thư thường gặp trên thế giới và Việt Nam, gây tử vong đứng hàng thứ tư theo GLOBOCAN 2020 [1]. Hiện nay các hướng dẫn điều trị có sự khác nhau tại các khu vực trên thế giới. Với bướu > cT1b hoặc có hạch (đánh giá bằng hình ảnh học), mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ và Hiệp hội ung thư châu Âu khuyến cáo nên tuân thủ hóa trị, phẫu thuật và hóa xạ trị, tuy nhiên theo khuyến cáo của Hiệp hội ung thư dạ dày Nhật Bản phẫu thuật cắt dạ dày toàn phần kèm nạo hạch D2 và hóa trị hỗ trợ là điều trị chuẩn, cân nhắc hóa trị trước mổ trong trường hợp hạch lớn ở vị trí không thuận lợi phẫu thuật [2]. Các phác đồ hóa trị hỗ trợ tiêu chuẩn gồm capecitabine - oxaliplatin và fluorouracil - oxaliplatin. TS-1 là thuốc uống điều trị ung thư dạ dày được phát triển tại Nhật Bản, gồm ba thành phần: tegafur (tiền chất sẽ được chuyển hóa thành fluorouracil), gimeracil (ức chế men dihydropyrimidine dehydrogenase gây thoái giáng fluorouracil), và oteracil (ức chế quá trình phosphoryl hóa fluorouracil trong hệ tiêu hóa, từ đó làm giảm độc tính trên đường tiêu hóa) với tỉ lệ các thành phần là 1:0.4:1 [3]. Hiệu quả và tính an toàn của TS-1 đã được chứng minh trong nhiều thử nghiệm lâm sàng cho ung thư dạ dày giai đoạn IV và giai đoạn II - III trong hỗ trợ sau mổ.

Tại Việt Nam nói chung và bệnh viện Ung Bướu TP HCM nói riêng, phác đồ TS-1/SOX trong điều trị hỗ trợ chưa được sử dụng phổ biến, do TS-1 chưa được bảo hiểm y tế chi trả cho ung thư dạ dày giai đoạn II - III khiến gánh nặng kinh tế là một trở ngại lớn, trong khi phác đồ CapeOx hỗ trợ đã được áp dụng từ nhiều năm qua. Với ưu thế tác dụng phụ ít hơn đặc biệt là hội chứng bàn tay chân, TS-1 được ưa thích điều trị hơn ở các bệnh nhân lớn tuổi, thể trạng kém. Do đó, chúng tôi làm nghiên cứu này để bước đầu đánh giá phác đồ TS-1/ SOX hỗ trợ trong ung thư dạ dày giai đoạn II - III ở bệnh viện Ung Bướu TP HCM. Nghiên cứu có 2 mục tiêu: (1) Đánh giá tính an toàn và khả năng dung nạp của phác đồ

TS-1/SOX hỗ trợ trong ung thư dạ dày giai đoạn II - III; (2) Đánh giá hiệu quả của phác đồ TS-1/SOX hỗ trợ qua tỉ lệ bệnh nhân sống còn không bệnh sau mổ 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Tất cả các bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán ung thư dạ dày giai đoạn II-III sau phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2, được hóa trị hỗ trợ với phác đồ TS-1 hoặc SOX tại khoa Nội Tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu - bệnh viện Ung Bướu TP HCM, nhập viện từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2022.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân ≥ 18 tuổi, ECOG 0 - 1; Đã phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2; Kết quả mô bệnh học ung thư biểu mô dạ dày, giai đoạn II - III sau mổ (AJCC 8th); Được điều trị SOX hoặc TS-1 hỗ trợ; Có kết quả xét nghiệm máu, chức năng gan, thận, tim mạch bình thường trước hóa trị; Có hồ sơ bệnh án lưu trữ đầy đủ

Tiêu chuẩn loại trừ: Có tiền căn hoặc đồng mắc ung thư khác; Có tiền căn dị ứng nặng hoặc dị ứng với 5 - FU; Có bệnh lý nội khoa nặng, chưa được kiểm soát ổn; Có diện cắt không đạt R0; Bệnh nhân bỏ điều trị hoặc mất dấu theo dõi trong thời gian hóa trị hỗ trợ

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu và tiền cứu. Theo dõi bệnh nhân dựa vào hồ sơ bệnh án và liên lạc qua điện thoại.

Các biến số chính: Thông tin chung: giới tính, tuổi, diện tích da, ECOG, bệnh nội khoa đi kèm; Tình trạng khối u: Vị trí khối u: tâm vị, thân vị, hang vị, môn vị; Grade mô học: grade 1, 2, 3; Giai đoạn sau mổ: IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC; Tình trạng bướu (T2, T3, T4a, T4b), hạch (N0, N1, N2, N3a, N3b) sau mổ;

Phác đồ hóa trị: TS-1, SOX: TS-1: TS-1 80mg/m²/ngày nếu BSA < 1,25m², 100mg/m²/ngày nếu BSA trong khoảng 1,25 - < 1,5m², 120mg/m²/ngày nếu BSA $\geq 1,5$ m². Chu kỳ mỗi 3 tuần (2 tuần uống thuốc - 1 tuần nghỉ) hoặc mỗi 6 tuần (4 tuần uống thuốc - 2 tuần nghỉ); SOX: liều TS-1 như trên, Oxaliplatin 130mg/m²/ngày. Chu kỳ mỗi 3 tuần

Bước đầu đánh giá tính an toàn và hiệu quả của phác đồ điều trị...

(oxaliplatin truyền ngày 1, TS-1, 2 tuần uống thuốc - 1 tuần nghỉ) x 8 chu kỳ, có hoặc không có TS-1 duy trì 1 năm sau khi hoàn tất SOX.

Đánh giá tác dụng phụ (triệu chứng lâm sàng, độc tính huyết học, gan, thận) theo tiêu chuẩn CTCEA 5.0. Tình trạng giảm liều TS-1, trì hoãn điều trị liên quan tác dụng phụ hóa trị, hoàn thành phác đồ điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân sống còn không tái phát từ sau khi mổ đến thời điểm 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm. Kết thúc theo dõi: 30/4/2023

Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.3. Vấn đề y đức

Nghiên cứu ghi nhận thông tin theo hồ sơ bệnh án, liên lạc qua điện thoại đối với các bệnh nhân đã hoàn thành điều trị, không can thiệp vào quá trình điều trị và theo dõi của bệnh nhân nên không gây bất lợi cho bệnh nhân. Mọi thông tin của bệnh nhân đều được bảo mật.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1: Đặc điểm bệnh lý

	Số bệnh nhân (n = 45)	Tỷ lệ (%)
Vị trí bướu		
Hang môn vị	27	60
Thân vị	13	28,9
Tâm vị	2	4,4
Thâm nhiễm lan tỏa	1	2,3
Hỗn hợp nhiều vị trí	2	4,4
Grade mô học		
1	3	6,7
2	17	37,8
3	25	55,5
Giai đoạn bệnh sau mổ		
IIA	8	17,8
IIB	11	24,4
IIIA	11	24,4
IIIB	7	15,6
IIIC	8	17,8

	Số bệnh nhân (n = 45)	Tỷ lệ (%)
Bướu sau mổ		
T2	12	26,7
T3	—	—
T4a	28	62,2
T4b	5	11,1
Hạch sau mổ		
N0	13	28,9
N1	13	28,9
N2	11	24,4
N3a	4	8,9
N3b	4	8,9

Bướu vùng hang môn vị chiếm tỷ lệ cao nhất (60%), grade mô học 3 là loại thường gặp nhất (55,5%). Theo AJCC 8th, chúng tôi ghi nhận có 19/45 bệnh nhân (42,2%) giai đoạn II, 26/45 bệnh nhân (57,7%) giai đoạn III.

	Số bệnh nhân (n = 45)	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật		
Cắt bán phần dạ dày	24	53,3
Cắt dạ dày nạo hạch D2	21	46,7
Phác đồ hóa trị hỗ trợ		
TS-1	24	53,3
SOX	21	46,7

Tỷ lệ bệnh nhân phẫu thuật cắt dạ dày toàn phần và bán phần tương đối đồng đều, tương tự với tỷ lệ bệnh nhân ở các nhóm SOX và TS-1.

Bảng 3: Tác dụng phụ liên quan hóa trị

	TS-1 (n = 24)		SOX (n = 21)	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giảm bạch cầu hạt				
Độ 1	6	25	5	23,8
Độ 2	2	8,3	3	14,3
Độ 3	3	12,5	2	9,5
Độ 4	1	4,2	—	—
	—	—	—	—

Bước đầu đánh giá tính an toàn và hiệu quả của phác đồ điều trị...

	TS-1 (n = 24)		SOX (n = 21)	
	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Thiếu máu	14	58,3	13	61,7
Độ 1	8	33,3	4	19
Độ 2	6	25	8	38
Độ 3	—	—	1	4,7
Độ 4	—	—	—	—
Giảm tiểu cầu	1	4,2	7	33,3
Độ 1	1	4,2	5	23,8
Độ 2	—	—	2	9,5
Độ 3, 4	—	—	—	—
Tăng AST	14	58,3	16	76,1
Độ 1	12	50	12	57,1
Độ 2	1	4,2	4	19
Độ 3	1	4,2	—	—
Độ 4	—	—	—	—
Tăng ALT	9	37,5	11	52,7
Độ 1	6	25	7	33,3
Độ 2	3	12,5	4	19,4
Độ 3, 4	—	—	—	—
Mệt mỏi	7	29,2	8	38,1
Độ 1	6	25	8	38,1
Độ 2	1	4,2	—	—
Độ 3, 4	—	—	—	—
Chán ăn	7	29,2	3	14,3
Độ 1	7	29,2	3	14,3
Độ 2, 3, 4	—	—	—	—
Buồn nôn/nôn	4	16,7	4	19
Độ 1	4	16,7	4	19
Độ 2, 3, 4	—	—	—	—
Tiêu chảy	2	8,3	6	28,6
Độ 1	2	8,3	6	28,6
Độ 2, 3, 4	—	—	—	—
Viêm niêm mạc miệng	2	8,3	—	—
Độ 1	2	8,3	—	—
Độ 2, 3, 4	—	—	—	—
Hội chứng bàn tay bàn chân (HFS)				
Độ 1	1	4,2	1	4,8
Độ 2, 3, 4	—	—	—	—

	TS-1 (n = 24)		SOX (n = 21)	
	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Triệu chứng thần kinh ngoại biên	—	—	4	19
Độ 1	—	—	1	4,8
Độ 2	—	—	2	9,4
Độ 3	—	—	1	4,8
Độ 4	—	—	—	—
Trì hoãn hóa trị có liên quan tác dụng phụ	5	20,8	11	52,4
Giảm liều TS-1	6	25	5	23,8

Có 4 bệnh nhân (8,9%) có tác dụng phụ độ 3 (2 bệnh nhân thuộc nhóm SOX, 2 bệnh thuộc nhóm TS-1), không có bệnh nhân nào có tác dụng phụ độ 4 - 5.

Trong 6 bệnh nhân thuộc nhóm TS-1 cần giảm liều, có 1 bệnh nhân phải giảm 2 mức liều do mệt mỏi hậu covid, 5 trường hợp còn lại giảm 1 mức liều do mệt mỏi, buồn nôn, ăn kém, giảm bạch cầu. Trong 5 bệnh nhân hóa trị SOX cần giảm liều TS-1, có 2 bệnh nhân giảm 2 mức liều do tiêu chảy, ăn kém và giảm tiểu cầu, 3 bệnh nhân còn lại giảm 1 mức liều do mệt mỏi, giảm tiểu cầu, hội chứng bàn tay chân độ 2 và triệu chứng thần kinh ngoại biên độ 3 (giảm liều cùng với oxaliplatin).

Số bệnh nhân trì hoãn hóa trị là 17/45 bệnh nhân, tuy nhiên có 1 bệnh nhân trì hoãn do dịch covid không thể tái khám, vì vậy số bệnh nhân trì hoãn do tác dụng phụ của hóa trị là 16/45 (35,6%). Phần lớn trì hoãn hóa trị liên quan đến tác dụng phụ nghiêng về phác đồ SOX (52,4%), nguyên nhân chủ yếu là thiếu máu và giảm tiểu cầu.

Kết quả điều trị

Tỉ lệ bệnh nhân hoàn thành hóa trị hỗ trợ: 42,2% (19/45). Tỉ lệ bệnh nhân chưa hoàn thành hóa trị hỗ trợ: 57,8% (26/45). Đang hóa trị hỗ trợ tại thời điểm kết thúc theo dõi: 48,9% (22/45). Hóa trị hỗ trợ dở dang: 8,9% (4/45). 1 bệnh nhân tiến triển trong thời gian hóa trị hỗ trợ với TS-1 sau 6 tháng. 2 bệnh

Bước đầu đánh giá tính an toàn và hiệu quả của phác đồ điều trị...

nhân mất dấu trong thời gian hóa trị hỗ trợ do dịch Covid-19 (1 ca thuộc nhóm TS-1, 1 ca thuộc nhóm SOX). 1 bệnh nhân trì hoãn do dịch covid-19, quá thời gian tiếp tục điều trị

Bảng 4: Tỷ lệ bệnh nhân sống còn không tái phát

	Số bệnh nhân (n = 45)	Tỷ lệ (%)
Vị trí bướu		
Hang môn vị	27	60
Thân vị	13	28,9
Tâm vị	2	4,4
Thâm nhiễm lan tỏa	1	2,3
Hỗn hợp nhiều vị trí	2	4,4
Grade mô học		
1	3	6,7
2	17	37,8
3	25	55,5
Giai đoạn bệnh sau mổ		
IIA	8	17,8
IIB	11	24,4
IIIA	11	24,4
IIIB	7	15,6
IIIC	8	17,8
Bướu sau mổ		
T2	12	26,7
T3	—	—
T4a	28	62,2
T4b	5	11,1
Hạch sau mổ		
N0	13	28,9
N1	13	28,9
N2	11	24,4
N3a	4	8,9
N3b	4	8,9

Bướu vùng hang môn vị chiếm tỉ lệ cao nhất (60%), grade mô học 3 là loại thường gặp nhất (55,5%). Theo AJCC 8th, chúng tôi ghi nhận có

19/45 bệnh nhân (42,2%) giai đoạn II, 26/45 bệnh nhân (57,7%) giai đoạn III.

Bảng 2: Điều trị

	Số bệnh nhân (n = 45)	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật		
Cắt bán phần dạ dày	24	53,3
Cắt dạ dày nạo hạch D2	21	46,7
Phác đồ hóa trị hỗ trợ		
TS-1	24	53,3
SOX	21	46,7

Tỉ lệ bệnh nhân phẫu thuật cắt dạ dày toàn phần và bán phần tương đối đồng đều, tương tự với tỉ lệ bệnh nhân ở các nhóm SOX và TS-1.

Bảng 3: Tác dụng phụ liên quan hóa trị

	TS-1 (n = 24)		SOX (n = 21)	
	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Giảm bạch cầu hạt	6	25	5	23,8
Độ 1	2	8,3	3	14,3
Độ 2	3	12,5	2	9,5
Độ 3	1	4,2	—	—
Độ 4	—	—	—	—
Thiếu máu	14	58,3	13	61,7
Độ 1	8	33,3	4	19
Độ 2	6	25	8	38
Độ 3	—	—	1	4,7
Độ 4	—	—	—	—
Giảm tiểu cầu	1	4,2	7	33,3
Độ 1	1	4,2	5	23,8
Độ 2	—	—	2	9,5
Độ 3, 4	—	—	—	—
Tăng AST	14	58,3	16	76,1
Độ 1	12	50	12	57,1
Độ 2	1	4,2	4	19
Độ 3	1	4,2	—	—
Độ 4	—	—	—	—

Bước đầu đánh giá tính an toàn và hiệu quả của phác đồ điều trị...

	TS-1 (n = 24)		SOX (n = 21)	
	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Tăng ALT	9	37,5	11	52,7
Độ 1	6	25	7	33,3
Độ 2	3	12,5	4	19,4
Độ 3, 4	—	—	—	—
Mệt mỏi	7	29,2	8	38,1
Độ 1	6	25	8	38,1
Độ 2	1	4,2	—	—
Độ 3, 4	—	—	—	—
Chán ăn	7	29,2	3	14,3
Độ 1	7	29,2	3	14,3
Độ 2, 3, 4	—	—	—	—
Buồn nôn/nôn	4	16,7	4	19
Độ 1	4	16,7	4	19
Độ 2, 3, 4	—	—	—	—
Tiêu chảy	2	8,3	6	28,6
Độ 1	2	8,3	6	28,6
Độ 2, 3, 4	—	—	—	—
Viêm niêm mạc miệng	2	8,3	—	—
Độ 1	2	8,3	—	—
Độ 2, 3, 4	—	—	—	—
Hội chứng bàn tay bàn chân (HFS)	1	4,2	1	4,8
Độ 1	1	4,2	1	4,8
Độ 2, 3, 4	—	—	—	—
Triệu chứng thần kinh ngoại biên			4	19
Độ 1			1	4,8
Độ 2	—	—	2	9,4
Độ 3	—	—	1	4,8
Độ 4	—	—	—	—
Trì hoãn hóa trị có liên quan tác dụng phụ	5	20,8	11	52,4
Giảm liều TS-1	6	25	5	23,8

Có 4 bệnh nhân (8,9%) có tác dụng phụ độ 3 (2 bệnh nhân thuộc nhóm SOX, 2 bệnh thuộc nhóm TS-1), không có bệnh nhân nào có tác dụng phụ độ 4 - 5.

Trong 6 bệnh nhân thuộc nhóm TS-1 cần giảm liều, có 1 bệnh nhân phải giảm 2 mức liều do mệt mỏi hậu covid, 5 trường hợp còn lại giảm 1 mức liều do mệt mỏi, buồn nôn, ăn kém, giảm bạch cầu. Trong 5 bệnh nhân hóa trị SOX cần giảm liều TS-1, có 2 bệnh nhân giảm 2 mức liều do tiêu chảy, ăn kém và giảm tiểu cầu, 3 bệnh nhân còn lại giảm 1 mức liều do mệt mỏi, giảm tiểu cầu, hội chứng bàn tay chân độ 2 và triệu chứng thần kinh ngoại biên độ 3 (giảm liều cùng với oxaliplatin).

Số bệnh nhân trì hoãn hóa trị là 17/45 bệnh nhân, tuy nhiên có 1 bệnh nhân trì hoãn do dịch covid không thể tái khám, vì vậy số bệnh nhân trì hoãn do tác dụng phụ của hóa trị là 16/45 (35,6%). Phần lớn trì hoãn hóa trị liên quan đến tác dụng phụ nghiêng về phác đồ SOX (52,4%), nguyên nhân chủ yếu là thiếu máu và giảm tiểu cầu.

Kết quả điều trị

Tỉ lệ bệnh nhân hoàn thành hóa trị hỗ trợ: 42,2% (19/45). Tỉ lệ bệnh nhân chưa hoàn thành hóa trị hỗ trợ: 57,8% (26/45). Đang hóa trị hỗ trợ tại thời điểm kết thúc theo dõi: 48,9% (22/45). Hóa trị hỗ trợ dở dang: 8,9% (4/45). 1 bệnh nhân tiến triển trong thời gian hóa trị hỗ trợ với TS-1 sau 6 tháng. 2 bệnh nhân mất dấu trong thời gian hóa trị hỗ trợ do dịch Covid-19 (1 ca thuộc nhóm TS-1, 1 ca thuộc nhóm SOX). 1 bệnh nhân trì hoãn do dịch covid-19, quá thời gian tiếp tục điều trị

Bảng 4: Tỉ lệ bệnh nhân sống còn không tái phát

	Số bệnh nhân không tái phát	Tỉ lệ bệnh nhân không tái phát (%)
Sau mổ		
6 tháng	45	100 (45/45)
12 tháng	25	96,1 (25/26)
24 tháng	8	61,5 (8/13)
36 tháng	1	50 (1/2)

Toàn bộ bệnh nhân được theo dõi > 6 tháng sau mổ. 29 bệnh nhân chưa được theo dõi đến thời điểm 12 tháng (còn 26 bệnh nhân), trong nhóm này có 13 bệnh nhân chưa được theo dõi đến thời điểm 24 tháng (còn 13 bệnh nhân). Tiếp tục theo dõi đến thời điểm 36 tháng còn 2 bệnh nhân.

Bước đầu đánh giá tính an toàn và hiệu quả của phác đồ điều trị...

Tỉ lệ bệnh nhân còn sống không tái phát được ghi nhận giảm dần theo thời gian từ lúc sau mổ, với tỉ lệ sau 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng lần lượt là 100%, 96,1%, 61,5% và 50%.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này là nghiên cứu đầu tiên được thực hiện để khảo sát phác đồ hóa trị hỗ trợ ung thư dạ dày giai đoạn II - III có sử dụng thuốc TS-1 tại bệnh viện Ung Bướu TPHCM về tính an toàn, khả năng dung nạp, đồng thời đánh giá sơ bộ về hiệu quả sống còn không bệnh.

Nhìn chung, hầu hết các tác dụng phụ ở nhóm TS-1 có tỉ lệ thấp hơn trong nghiên cứu ACTS-GS của tác giả Sakuramoto, ngoại trừ tỉ lệ tăng AST ở nghiên cứu của chúng tôi là 58,4% so với nghiên cứu ACTS-GC là 44,8%. Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ giảm bạch cầu hạt là 25%, so với tác giả Sakuramoto ghi nhận tỉ lệ giảm bạch cầu chung là 59% [4]. Triệu chứng thần kinh ngoại biên là tác dụng phụ điển hình của oxaliplatin, vì vậy chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào ở nhóm TS-1, cũng như không có báo cáo về tác dụng phụ này ở nghiên cứu khác [4, 5]. Các tác dụng phụ thường gặp nhất trong nhóm TS-1 là tăng AST (58,3%), ALT (37,5%), mệt mỏi (29,2%), chán ăn (29,2%) và buồn nôn/nôn (16,7%). Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu nhỏ nên có sự khác biệt về tỉ lệ các tác dụng phụ, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ các tác dụng phụ độ 3 đều <5% cũng như không có tác dụng phụ độ 4, tương đồng với ghi nhận của tác giả Sakuramoto tỉ lệ từ độ 3 trở lên < 5%.

Khi so sánh với các nghiên cứu về SOX, chúng tôi cũng ghi nhận tỉ lệ các tác dụng phụ thấp hơn, ngoại trừ tỉ lệ tăng AST/ALT và thiếu máu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của các tác giả khác (bảng 7) [6 - 8]. Tăng AST/ALT có thể bị nhiều bởi do bệnh nhân tự ý điều trị thuốc ngoài bệnh viện. Ngoài ra chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào có viêm niêm mạc miệng, trong khi nghiên cứu của các tác giả khác có tỉ lệ khoảng 25,8% - 39% [6 - 8]. Các tác dụng phụ thường gặp nhất là tăng AST (76,1%), thiếu máu (61,7%), tăng ALT (52,7%), mệt mỏi (38,1%), giảm tiểu cầu (33,3%). Tác dụng phụ độ 3 trong nghiên cứu này đều < 5% và không ghi nhận tác dụng phụ độ 4, tương tự của tác giả Shitara tỉ lệ độ 3 trở lên < 5%, ngoại trừ chán ăn là 6,5% [7]. Tuy nhiên các tác giả khác ghi nhận tỉ

lệ này cao hơn, đặc biệt là tác dụng phụ trên hệ tạo huyết và chán ăn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 4 trường hợp hóa trị dở dang do dịch covid 19 (3 ca) và tiến triển di căn gan trong thời gian hỗ trợ với TS-1 (1 ca), không ghi nhận trường hợp nào không hoàn thành đủ phác đồ hóa trị hỗ trợ do tác dụng phụ của hóa trị. Tỉ lệ tri hoãn hóa trị ở nhóm sử dụng phác đồ TS-1 là 20,8%, trong khi tỉ lệ này ở nhóm sử dụng phác đồ SOX là 52,4%, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,027$). Tỉ lệ giảm liều TS-1 ở nhóm sử dụng phác đồ TS-1 là 25% và tỉ lệ này ở nhóm sử dụng phác đồ SOX là 23,8%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,811$).

Có nhiều nghiên cứu pha II và pha III đã báo cáo về hiệu quả của phác đồ hỗ trợ với TS-1 và SOX. Trong thử nghiệm lâm sàng pha III ACTS - GC trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II-III sau phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2, tác giả Sakuramoto đã báo cáo tỉ lệ sống còn không tái phát của nhóm TS-1 hỗ trợ sau 3 năm là 72,2% và 5 năm là 65,4% [3, 4]. Tác giả Wang trong một thử nghiệm pha II đã báo cáo hiệu quả của phác đồ SOX hỗ trợ trên quần thể bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II-III sau phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2 ở Trung Quốc với tỉ lệ sống còn không tái phát sau 3 năm là 75,9% [9]. Ngoài ra thử nghiệm lâm sàng pha III RESOLVE của tác giả Zheng và cộng sự trên bệnh nhân ung thư dạ dày tiến xa tại chỗ tại vùng có phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2 đã đưa ra kết quả tỉ lệ sống còn 3 năm không tái phát ở nhóm SOX hỗ trợ là 56,5%, ở nhóm SOX chu phẫu là 59,4% [10]. Tuy nhiên ở nghiên cứu của chúng tôi do cỡ mẫu nhỏ nên chúng tôi mở rộng thời gian thu nhận mẫu từ tháng 1/2020 đến hết tháng 12/2022, vì vậy chúng tôi không báo cáo số liệu DFS. Tại thời điểm 12 tháng sau mổ có 26 bệnh nhân đang được theo dõi (đã loại bỏ các bệnh nhân chưa đủ thời gian theo dõi đến 12 tháng), trong đó 1 ca tiến triển di căn gan tại thời điểm 7 tháng điều trị hỗ trợ với TS-1, vì vậy tỉ lệ bệnh nhân sống còn không bệnh đến thời điểm 1 năm sau mổ là 96,1%. Đến thời điểm 24 tháng và 36 tháng tỉ lệ sống còn không tái phát ghi nhận được lần lượt là 61,5% và 50%.

Do TS-1 tại Việt Nam chưa được bảo hiểm y tế chi trả cho điều trị hỗ trợ ung thư dạ dày nên số lượng bệnh nhân giai đoạn II - III tiếp cận được với

thuốc còn rất hạn chế. Để có một đánh giá chính xác hơn về tính an toàn và hiệu quả của TS-1 ở đối tượng bệnh nhân này, cần có một nghiên cứu khác có cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 45 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II - III sau phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2 được điều trị hỗ trợ với TS-1/ SOX tại bệnh viện Ung Bướu TPHCM, chúng tôi bước đầu kết luận phác đồ hóa trị hỗ trợ có TS-1 là an toàn với độc tính chấp nhận được và khả năng dung nạp cao. Hiệu quả điều trị của phác đồ TS-1/SOX cần được khảo sát thêm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
2. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021;24(1):1-21.
3. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4387-93.
4. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810-20.
5. Yen HH, Chen CN, Yeh CC, Lai IR. Adjuvant tegafur-uracil (UFT) or S-1 monotherapy for advanced gastric cancer: a single center experience. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):124.
6. Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, Boku N, Fuse N, Muro K, et al. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). *Ann Oncol*. 2010;21(5):1001-5.
7. Shitara K, Chin K, Yoshikawa T, Katai H, Terashima M, Ito S, et al. Phase II study of adjuvant chemotherapy of S-1 plus oxaliplatin for patients with stage III gastric cancer after D2 gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2017;20(1):175-181.
8. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2015;26(1):141-148.
9. Wang G, Zhao J, Song Y, Zhang W, Sun Y, Zhou A, et al. Phase II study of adjuvant chemotherapy with S1 plus oxaliplatin for Chinese patients with gastric cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):547.
10. Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1081-1092.