

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BƯỚC 1 PHÁC ĐỒ mDCF TRONG UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN MUỘN TẠI BỆNH VIỆN K

Đinh Thị Lan Anh<sup>1</sup>✉, Nguyễn Lê Hiệp<sup>2</sup>, Vũ Hồng Thăng<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Khoa Điều Trị Theo Yêu Cầu, Trung Tâm Nghiên Cứu Lâm Sàng, Bệnh Viện K, Hà Nội

<sup>2</sup>Đại học Antwerp, Antwerp, Vương quốc Bỉ

<sup>3</sup>Đại học Y Hà Nội

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Trên lâm sàng chưa có phác đồ chuẩn ưu tiên áp dụng trong điều trị bước 1 ung thư dạ dày (UTDD) giai đoạn muộn không thể điều trị triệt căn. Tại Việt Nam, phần lớn bệnh nhân chưa đủ điều kiện tiếp cận với các thuốc đích và miễn dịch nên hóa chất vẫn là phương pháp điều trị cơ bản. Modified - DCF (mDCF) đã được áp dụng trong thực hành lâm sàng điều trị UTDD giai đoạn tiến triển, tái phát, di căn tại nhiều quốc gia trên thế giới trong đó có Việt Nam. Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả điều trị và an toàn của phác đồ mDCF trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn muộn tại Bệnh viện K.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thuần tập tiến cứu kết hợp hồi cứu trên 32 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn muộn được điều trị hóa chất bước 1 phác đồ mDCF tại bệnh viện K từ tháng 1 - 2017 đến tháng 1 - 2022.

**Kết quả:** Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 87,5 % (đáp ứng hoàn toàn 9,4 %, đáp ứng một phần 59,4%, bệnh giữ nguyên là 18,7%, bệnh tiến triển là 12,5 %, không có BN nào không được đánh giá đáp ứng). Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 8,7 tháng. Độc tính trên hệ tạo huyết thấp chủ yếu gặp độ 1,2. Có 21,9% bệnh nhân gặp độc tính độ 3,4, trong đó 2 bệnh nhân hạ bạch cầu (6,2%) và 5 bệnh nhân hạ bạch cầu trung tính (15,9%). Không gặp độc tính độ 3,4 ngoài hệ tạo huyết.

**Kết luận:** mDCF là phác đồ an toàn và hiệu quả khi áp dụng điều trị bước 1 cho bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn muộn với tỷ lệ kiểm soát bệnh cao, kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, có thể áp dụng rộng rãi trên lâm sàng.

**Từ khóa:** Ung thư dạ dày, hóa chất bước 1, mDCF.

Ngày nhận bài:

26/6/2022

Ngày chỉnh sửa:

20/7/2022

Chấp thuận đăng:

01/8/2022

Tác giả liên hệ:

Đinh Thị Lan Anh

Email: lananhbvk@gmail.com

SĐT: 0983472089

### ABSTRACT

THE EFFICACY AND SAFETY OF mDCF AS FIRST - LINE CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC CANCER AT K HOSPITAL

Đinh Thị Lan Anh<sup>1</sup>✉, Nguyen Le Hiep<sup>1</sup>, Vu Hong Thang<sup>2</sup>

**Background:** For advanced gastric cancer, there is no regimen approved as standard first - line therapy. In the attempt to improve the treatment outcome of advanced gastric cancer, modified - DCF (mDCF) has been widely applied. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of the combination of modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (mDCF) as the first line chemotherapy in patients with advanced and recurrent gastric cancer who no longer curable.

## Đánh giá kết quả điều trị hóa chất bước 1 phác đồ MDCF...

**Methods:** This is a mixed study of retrospective and prospective cohorts, involving 32 patients diagnosed with advanced gastric cancer in K Hospital who underwent mDCF as first-line chemotherapy.

**Results:** The disease control rate was 87.5% (complete response, 9.4%; partial response, 59.4%; stable disease, 18.7%; progressive disease, 12.5%). The median progression - free survival (PFS) was 8,7 months. Grade 3 or 4 hematological toxicity occurred in seven patients (21.9 %) with leukopenia in 2 patients (6.2%) and neutropenia in 5 patients (15.6%), and no grade 3 or 4 of non - hematological toxicity developed.

**Conclusions:** mDCF as first - line chemotherapy is safe and effective, with a relatively improved response rate, and long PFS in patients with advanced and recurrent gastric cancers.

**Keywords:** Advanced gastric cancer, first - line chemotherapy, mDCF.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong số các bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Theo số liệu của Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế - IARC năm 2018, UTDD đứng thứ 5 trong số các bệnh ung thư thường gặp và thứ 3 về số ca tử vong là nguyên nhân tử vong [1]. Tại Việt Nam, UTDD chỉ đứng sau ung thư phổi ở nam giới, đứng thứ 3 sau ung thư vú và cổ tử cung ở nữ giới [2].

Đối với UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng điều trị triệt căn thì mục đích điều trị chủ yếu là kiểm soát tốt triệu chứng, cải thiện chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm. Việc lựa chọn điều trị toàn thân, phẫu thuật, xạ trị hay chỉ chăm sóc giảm nhẹ phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Hiện chưa có một phác đồ chuẩn ưu tiên áp dụng trong điều trị UTDD giai đoạn muộn và việc lựa chọn điều trị phụ thuộc vào thực tế lâm sàng như thể trạng bệnh nhân, bệnh kèm theo, triệu chứng, thể mô bệnh học, đặc điểm sinh học phân tử của khối u như Her2/neu, MSI, PDL1... [3]. Tại Việt Nam, phần đông các bệnh nhân chưa đủ điều kiện tiếp cận với các thuốc đích và miễn dịch nên hóa chất vẫn là phương pháp điều trị cơ bản, ưu tiên sử dụng phác đồ 2 thuốc hoặc 3 thuốc với fluoropyrimidine và platinum. Modified - DCF (mDCF) đã được so sánh với DCF chuẩn trong nhiều nghiên cứu và cho thấy lợi ích về cải thiện sống còn toàn bộ (18.8; 12.6 tháng), an toàn, cải thiện chất lượng cuộc sống trên bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn [4, 5].

Tại Việt Nam và Bệnh viện K nói riêng, phác đồ mDCF đã được ứng dụng trong điều trị UTDD giai đoạn tiến triển, tuy nhiên có rất ít nghiên cứu

đánh giá đầy đủ hiệu quả và tác dụng phụ của thuốc trên bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá kết quả điều trị và độc tính của phác đồ mDCF trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn muộn tại Bệnh viện K.

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

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 32 BN có chẩn đoán xác định là UTDD giai đoạn muộn, không còn khả năng phẫu thuật triệt căn, được điều trị hóa chất bước một phác đồ mDCF tại bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến hết tháng 1/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: (1) BN từ 18 tuổi trở lên có chẩn đoán xác định ung thư dạ dày giai đoạn muộn, không còn khả năng phẫu thuật triệt căn, chưa được điều trị hóa chất kể từ khi phát hiện bệnh hoặc từ khi tái phát sau điều trị bổ trợ. (2) Giải phẫu bệnh: ung thư biểu mô của dạ dày, HER2 (-) hoặc BN không đủ điều kiện dùng Trastuzumab vì lý do kinh tế hay sức khỏe. (3) Điểm ECOG 0 - 2. (4) Chức năng gan, thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất.

Tiêu chuẩn loại trừ: (1) Dị ứng với các hóa chất trong phác đồ DCF hoặc không tuân thủ điều trị (bỏ thuốc, ngừng thuốc...). (2) Mắc các bệnh lý mạn tính, cấp tính nguy cơ gây tử vong trong thời gian gần hoặc mắc ung thư khác.

#### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu, với phương pháp chọn mẫu thuận tiện

Các chỉ tiêu nghiên cứu: Tỷ lệ đáp ứng (Response

## Bệnh viện Trung ương Huế

Rate) và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS); Đánh giá độc tính.

Cách thức tiến hành:

Sử dụng hóa chất Docetaxel - Cisplatin - FU (Liều lượng tính theo diện tích bề mặt cơ thể bệnh nhân như sau:

Docetaxel 140mg/m<sup>2</sup> pha trong 250ml huyết thanh truyền TM 60 phút

Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> pha trong 250ml huyết thanh truyền TM 60 phút

Leucovorin 400mg/m<sup>2</sup> truyền TM 2h

5FU 400mg/m<sup>2</sup> bolus

5FU 2000mg/m<sup>2</sup> pha huyết thanh truyền tĩnh mạch liên tục 48h

Chu kỳ 14 ngày

- Trước mỗi đợt điều trị BN được khám lâm sàng, xét nghiệm huyết học, hóa sinh, đánh giá khả năng dung nạp thuốc để chỉnh liều cho phù hợp, ghi nhận độc tính.

- Tất cả BN sau 3 và 6 đợt sẽ được chụp chiếu đánh giá lại bằng chụp CLVT, siêu âm.

- Sau 6 ck bệnh nhân điều trị duy trì bằng Capecitabine hoặc 5FU nếu bệnh không tiến triển.

### 2.3. Xử lý số liệu

Các thông tin thu thập được mã hóa, phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm: Thống kê mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn, so sánh tỷ lệ: dùng test  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ) để kiểm định ý nghĩa thống kê, ước lượng thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan - Meier.

### 2.4. Vấn đề y đức

Các nghiên cứu tương tự đã được thực hiện ở nhiều nước. Nghiên cứu thực hiện được sự đồng ý của các cấp lãnh đạo Bệnh viện và được tiến hành khi có sự tham gia tự nguyện của bệnh nhân. Kết quả của nghiên cứu này phục vụ cho công tác điều trị, chăm sóc sức khỏe của nhân dân.

## III. KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Kết quả cho thấy trong tổng số 32 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, nam giới chiếm đa số, tỉ lệ nam/nữ là 2,2/1. Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là 55,9, thấp nhất là 33 tuổi, cao nhất là 71 tuổi, 59,3% bệnh nhân dưới 60 tuổi, 40,7% bệnh nhân trên 60 tuổi. Hầu hết bệnh nhân có thể trạng tốt với 21 (65,6%) trong 32 bệnh nhân ECOG = 0 (Bảng 1).

**Bảng 1:** Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

| Đặc điểm         |      | Kết quả    | %    |
|------------------|------|------------|------|
| Tuổi trung bình  |      | 55,9 ± 9,9 |      |
| Tuổi             | ≥ 60 | 13         | 40,7 |
|                  | < 60 | 19         | 59,3 |
| Giới             | Nam  | 22         | 68,8 |
|                  | Nữ   | 10         | 31,2 |
| Thể trạng (ECOG) | 0    | 21         | 65,6 |
|                  | 1    | 10         | 31,2 |
|                  | 2    | 1          | 3,2  |

32 bệnh nhân đã có di căn tại thời điểm nhận vào nghiên cứu. Trong số 19 bệnh nhân có di căn tại 1 vị trí (59,4%), 13 bệnh nhân có di căn từ 2 vị trí trở lên (40,6%) (Bảng 2). Vị trí di căn hay gặp nhất là di căn hạch (gồm hạch ổ bụng, hạch thượng đòn và hạch trung thất...) chiếm 47%, di căn căn phúc mạc chiếm 44%, di căn gan 25% và di căn phổi 9%. Ung thư biểu mô tuyến chiếm 100%. Thể kém biệt hóa gặp nhiều nhất chiếm 65,6%, thể biệt hóa cao chiếm 6,3% (Bảng 3).

**Bảng 2:** Số vị trí di căn

| Số vị trí di căn | Số BN | Tỉ lệ (%) |
|------------------|-------|-----------|
| 1 vị trí         | 19    | 59,4      |
| ≥ 2 vị trí       | 13    | 40,6%     |
| Tổng             | 32    | 100,0     |

**Bảng 3:** Độ biệt hóa mô học

| Độ biệt hóa    | Số BN | Tỉ lệ (%) |
|----------------|-------|-----------|
| Biệt hóa cao   | 2     | 6,3       |
| Biệt hóa vừa   | 9     | 28,1      |
| Kém biệt hóa   | 21    | 65,6      |
| Không biệt hóa | 0     | 0         |
| Tổng           | 32    | 100,0     |

### 3.2. Kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan

Tỉ lệ đáp ứng (đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng 1 phần) 68,8%, trong đó có 3 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn chiếm 9,4% và 19 bệnh nhân đạt đáp ứng 1 phần chiếm 59,4%. Bệnh ổn định ở 6 bệnh nhân,

### Đánh giá kết quả điều trị hóa chất bước 1 phác đồ MDCF...

chiếm 18,7% và tiến triển ở 4 bệnh nhân, chiếm 12,5% (**Bảng 4**). Về các yếu tố liên quan, chúng tôi chỉ quan sát sự khác nhau về phân bố của đáp ứng

điều trị giữa các nhóm mô bệnh học ( $p = 0,022$ ), trong đó chỉ có 11 (52,4%) bệnh nhân thể kém/không biệt hóa có đáp ứng (**Bảng 5**).

**Bảng 4:** Tỷ lệ đáp ứng chung với điều trị

|               |                   | Số BN | Tỷ lệ (%) | Tổng (%) |
|---------------|-------------------|-------|-----------|----------|
| Có đáp ứng    | Đáp ứng hoàn toàn | 3     | 9,4       | 68,8     |
|               | Đáp ứng một phần  | 19    | 59,4      |          |
| Không đáp ứng | Bệnh ổn định      | 6     | 18,7      | 31,2     |
|               | Bệnh tiến triển   | 4     | 12,5      |          |

**Bảng 5:** Đáp ứng điều trị theo nhóm tuổi

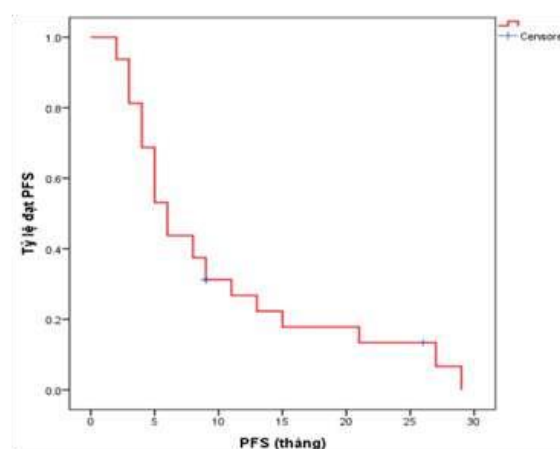
| Đặc điểm           | Có đáp ứng | Không đáp ứng | p     |
|--------------------|------------|---------------|-------|
| < 60 tuổi          | 11 (57,9%) | 8 (41,2%)     | 0,111 |
| ≥ 60 tuổi          | 11 (84,6%) | 2 (15,4%)     |       |
| Nam                | 16 (72,7%) | 6 (27,3%)     | 0,373 |
| Nữ                 | 6 (60,0%)  | 4 (40,0%)     |       |
| 1 vị trí           | 15 (78,9%) | 4 (21,1%)     | 0,133 |
| ≥ 2 vị trí         | 7 (53,8%)  | 6 (46,2%)     |       |
| Biệt hóa cao       | 2 (100,0%) | 0 (0,0%)      | 0,022 |
| Biệt hóa vừa       | 9 (100,0%) | 0 (0,0%)      |       |
| Kém/Không biệt hóa | 11 (52,4%) | 10 (47,6%)    |       |

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu vẫn còn 4 bệnh nhân chưa tiến triển chiếm 12,5%, và 9 bệnh nhân đã tử vong chiếm 28,1%. Vẫn còn 59,4% bệnh nhân đã tiến triển và chuyển điều trị phác đồ hóa chất khác (**Bảng 6**).

**Bảng 6:** Tình trạng bệnh nhân đến thời điểm kết thúc nghiên cứu

| Tình trạng bệnh nhân      | Số BN | %     |
|---------------------------|-------|-------|
| Còn sống không tiến triển | 4     | 12,5  |
| Còn sống tiến triển       | 19    | 59,4  |
| Đã tử vong                | 9     | 28,1  |
| Tổng số                   | 32    | 100,0 |

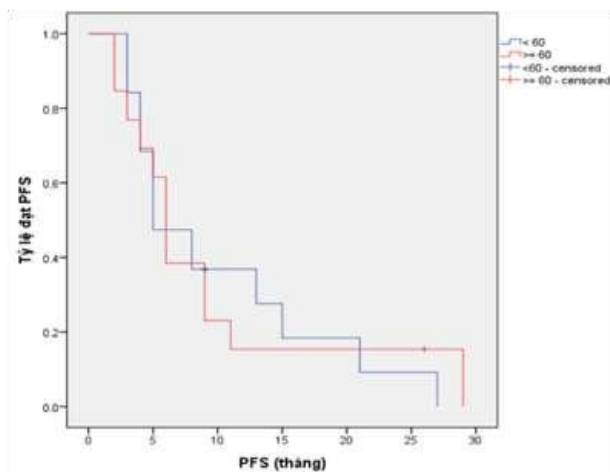
Về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), PFS trung bình ước tính là  $8,7 \pm 7,2$  tháng. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (mPFS) là 6 tháng (tứ phân vị 4 - 9 tháng).



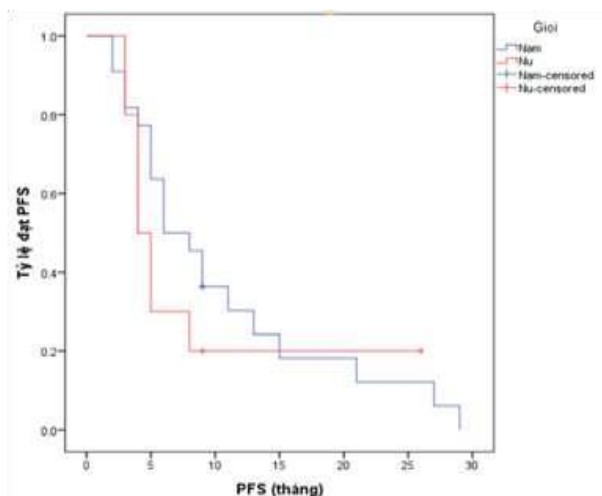
**Biểu đồ 1:** Biểu đồ Kaplan - Meier thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

## Bệnh viện Trung ương Huế

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa 2 nhóm tuổi dưới 60 và từ 60 tuổi trở lên khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,995$ ). PFS trung bình của nhóm BN nữ và BN nam lần lượt là 10,3 tháng và 8,8 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo giới với  $p = 0,456$  (**Biểu đồ 2 và Biểu đồ 3**).

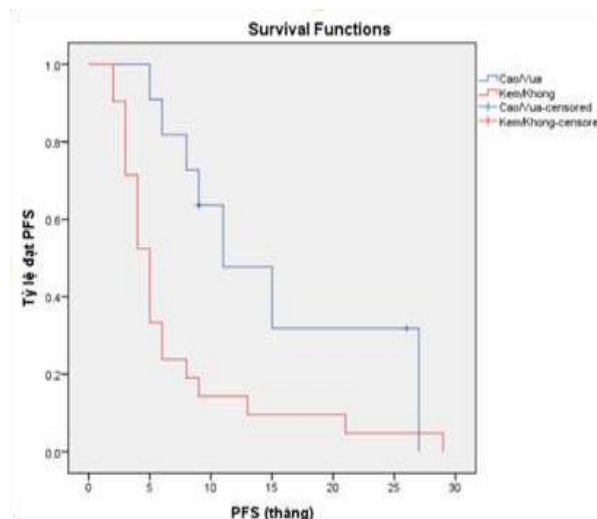


**Biểu đồ 2:** Biểu đồ Kaplan - Meier thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tuổi

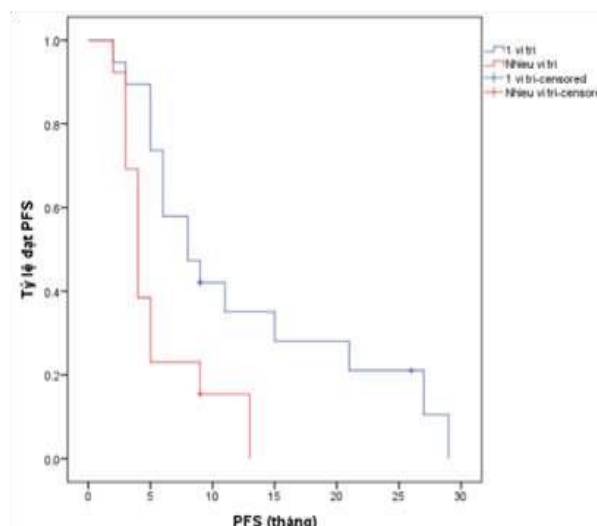


**Biểu đồ 3:** Biểu đồ Kaplan - Meier sống thêm bệnh không tiến triển theo giới tính

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm biệt hóa cao và vừa là 15,3 tháng cao hơn nhóm kém biệt hóa là 6,9 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,016$  (**Biểu đồ 4**). Trung bình thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trên nhóm bệnh nhân di căn 1 vị trí và di căn từ 2 vị trí trở lên là 12,5 tháng và 5,5 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,018$  (**Biểu đồ 5**).



**Biểu đồ 5:** Biểu đồ Kaplan - Meier sống thêm bệnh không tiến triển theo độ biệt hóa mô học



**Biểu đồ 6:** Biểu đồ Kaplan - Meier sống thêm bệnh không tiến triển theo vị trí di căn

Độc tính độ 3 - 4 xảy ra ở 7 (21,9%) bệnh nhân, trong đó hạ bạch cầu ở 2 bệnh nhân (6,2%), hạ bạch cầu đa nhân trung tính ở 5 bệnh nhân (15,6%), hạ tiểu cầu ở 1 bệnh nhân (3,1%), tăng men gan xảy ra ở 1 bệnh nhân (3,1%). Trong số 32 bệnh nhân trong nghiên cứu, có 1 bệnh nhân sốt hạ bạch cầu, 1 bệnh nhân tăng men gan và 1 bệnh nhân hạ tiểu cầu phải nhập viện điều trị. Các độc tính khác được ghi nhận bao gồm độc tính thần kinh, nôn, tiêu chảy, thiếu máu xảy ra ở độ 1 hoặc 2. Không ghi nhận độc tính trên thận, không có bệnh nhân nào tử vong do độc tính của hóa chất (**Bảng 7**).

**Bảng 7:** Một số tác dụng phụ biểu hiện trên lâm sàng

| Độc tính               | Độ 1 hoặc 2 | Độ 3 hoặc 4 |
|------------------------|-------------|-------------|
| Nôn                    | 7 (21,9%)   | 0 (0%)      |
| Tiêu chảy              | 8 (25%)     | 0 (0%)      |
| Độc tính thần kinh     | 6 (18,7%)   | 0 (0%)      |
| Thiếu máu              | 15 (46,9%)  | 0 (0%)      |
| Hạ bạch cầu            | 7 (21,9%)   | 2 (6,2%)    |
| Hạ bạch cầu trung tính | 3 (9,4%)    | 5 (15,6%)   |
| Hạ tiểu cầu            | 7 (21,8%)   | 1 (3,1%)    |
| Tăng men gan           | 18 (56,2%)  | 1 (3,1%)    |

#### IV. BÀN LUẬN

Các thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả của hóa chất toàn thân so với chăm sóc hỗ trợ đơn thuần, cho thấy hiệu quả rõ rệt của hóa chất với tỷ lệ đáp ứng đạt từ 33% đến 50%, từ đó hóa chất được chỉ định thường quy cho những BN có thể trạng chung đảm bảo. Đa hóa trị liệu đem lại kết quả cao hơn so với đơn trị liệu, có những phối hợp đạt tỷ lệ đáp ứng trên 70% và nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đã được tiến hành trong những thập kỷ qua với nỗ lực tìm kiếm một phác đồ đầu tay tối ưu. Tuy vậy, ngược lại với những nỗ lực và kỳ vọng này, cho đến nay chưa một phác đồ hóa trị nào được chấp nhận toàn cầu là điều trị chuẩn mực cho UTDD tiến triển, tái phát - di căn.

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tại thời điểm kết thúc 3 chu kỳ hóa chất kết hợp cho thấy có 22 BN có đáp ứng, tỷ lệ đáp ứng đạt 68,8%, trong đó có 3 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn chiếm 9,4% và 19 bệnh nhân đạt đáp ứng 1 phần chiếm 59,4%. Tỷ lệ đáp ứng không có sự khác biệt liên quan đến tuổi bệnh nhân, giới tính, độ biệt hóa mô học và số vị trí di căn. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu trên thế giới. Theo S KesKin và CS (2013), tỉ lệ đáp ứng là 56% [5]. Theo Manish A. Shah và CS (2015), tỷ lệ đáp ứng là 49% [10]. Sự khác biệt này có thể là do nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có nhiều đặc điểm tương đồng với các bệnh nhân trong nghiên cứu của các tác giả trên, chúng tôi cần làm thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và có các tìm hiểu, phân tích sâu hơn về đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sinh học phân tử của u để làm rõ hơn vấn đề này.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trung bình ước tính là  $8,7 \pm 7,2$  tháng. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (mPFS) là 6 tháng. Có 18,8% còn sống bệnh không tiến triển tại thời điểm 1 năm. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới và nghiên cứu phác đồ kết hợp 3 thuốc tại Việt Nam. Theo A Inal và CS (2013), Acikgoz và CS (2015), thời gian trung vị PFS lần lượt là 6, 5 và 6, 4 tháng. Tô Như Hạnh (2012) nghiên cứu phác đồ ECX trên bệnh nhân UT dạ dày giai đoạn muộn cho kết quả trung vị PFS là 6,04 tháng [11]. Thời gian trung vị PFS trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Nguyễn Văn Hùng (2017) với phác đồ FOLFIRI là 5,1 tháng [12] và Nguyễn Khánh Hà (2019) với phác đồ TCX là 5,4 tháng [13].

Thời gian trung vị PFS trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu của Manish A. Shah công bố trên tạp chí Journal of Clinical Oncology năm 2015 với trung vị PFS là 9,7 tháng [10]. Điều này có thể giải thích do sự khác biệt về chủng tộc của đối tượng nhận vào nghiên cứu, đa số BN (84%) là người da trắng. Trong khi nghiên cứu của chúng tôi 100% là người Châu Á nên có thể có nhiều sự khác biệt liên quan đến đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sinh bệnh học khối u.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trung bình thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm BN dưới 60 tuổi là 10,0 tháng, nhóm BN từ 60 tuổi trở lên là 9,3 tháng, sự khác biệt giữa 2 nhóm tuổi này không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,995$ . Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của A Inal và CS (2013), Acikgoz và CS (2015), đều chỉ ra không có sự khác biệt đáng kể về cả thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ ở những bệnh nhân UTDD tiến triển liên quan đến tuổi khi được điều trị bằng phác đồ mDCF [14].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình của nhóm BN nam và BN nữ lần lượt là 10,3 tháng và 8,8 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo giới với  $p = 0,456$ .

Nghiên cứu của Nguyễn Minh Phương (2020) cũng cho thấy không có sự khác biệt về thời gian PFS liên quan đến giới (6,5 tháng so với 6,7 tháng)

( $p > 0,05$ ) [6]. Hiện nay, vai trò của giới trong tiên lượng ung thư dạ dày giai đoạn tái phát còn nhiều ý kiến khác biệt. Nghiên cứu của Inal và CS (2012) trên 107 bệnh nhân UTDD tiến triển tại chỗ không phẫu thuật triệt căn được hoặc tái phát - di căn cho thấy tuổi, giới, giai đoạn, độ mô bệnh học không là các yếu tố tiên lượng quan trọng cho lựa chọn điều trị hóa chất trên nhóm bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn [14].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm biệt hóa cao và vừa là 15,5 tháng và của nhóm kém biệt hóa là 6,9 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào có thể mô bệnh học UTBMT không biệt hóa.

Tác giả Yang và CS (2004) thống kê trên 13840 bệnh nhân Ung thư dạ dày giai đoạn di căn từ 1988 - 2004 tại Mỹ theo mô hình hồi quy tuyến tính Cox, đã kết luận ung thư có độ biệt hóa thấp sẽ có độ ác tính cao, nên tiên lượng xấu, tỷ lệ sống thêm thấp hơn so với ung thư có độ biệt hóa cao và vừa [15].

Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy trung bình thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trên nhóm BN có di căn 1 vị trí cơ quan và di căn từ 2 vị trí cơ quan trở lên lần lượt là 12,5 tháng và 5,5 tháng. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,018$ .

Chau (2004) et al, qua phân tích đa biến trên loạt BN UTDD giai đoạn muộn tham gia vào ba thử nghiệm lâm sàng tại Mỹ đã kết luận di căn phúc mạc và di căn gan là 2 vị trí di căn phổ biến và có liên quan đến tiên lượng sống thêm xấu hơn và có mối tương quan chặt chẽ giữa số lượng vị trí di căn và các vị trí di căn trong UTDD giai đoạn muộn [16].

Như vậy có thể thấy, có mối tương quan giữa số lượng vị trí di căn và tiên lượng sống thêm trên BN UTDD giai đoạn muộn. Tuy vậy mối tương quan này còn liên quan đến vị trí di căn và mức độ ảnh hưởng của tổn thương di căn.

Trên 32 bệnh nhân nghiên cứu, tỉ lệ độc tính là chấp nhận được với 2 bệnh nhân (6,2%) hạ bạch cầu độ 3 - 4 và 5 bệnh nhân (15,6%) hạ bạch cầu trung tính độ 3 - 4, thấp hơn so với nghiên cứu của Manish A. Shah et al với tỉ lệ tương ứng là 56% và 9%, có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi, 25 (78,1%) bệnh nhân được dùng dự phòng hạ bạch cầu tiên phát, tỉ lệ này trong nghiên cứu Manish A. Shah thấp hơn. Trong 7 bệnh nhân còn lại, có 4 bệnh nhân xuất

hiện hạ bạch cầu trong quá trình điều trị, phải dùng dự phòng hạ bạch cầu thứ phát, cả 4 bệnh nhân này đều không cần giảm liều hoặc trì hoãn điều trị. Các độc tính độ 3 - 4 khác như tăng men gan (3,1%), hạ tiểu cầu (3,1%) tương đương trong nghiên cứu Manish A. Shah (tương ứng 3% và 4%). Độc tính nôn, tiêu chảy, thần kinh ngoại vi đều ở mức độ 1 - 2, không ghi nhận độc tính trên thận. Không có bệnh nhân phải nhập viện điều trị do độc tính, 1 bệnh nhân tăng men gan độ 3 và 1 bệnh nhân hạ tiểu cầu độ 3.

Mặc dù mDCF là phác đồ phối hợp 3 thuốc, liều dày 2 tuần nhưng lại không nằm trong các phác đồ có tỉ lệ sót hạ bạch cầu ở nhóm nguy cơ trung bình, cao theo khuyến cáo của NCCN. Việc dùng dự phòng hạ bạch cầu tiên phát nên được đánh giá thêm và cân nhắc về lợi ích, giá cả, cũng như tác dụng phụ.

### V. KẾT LUẬN

Qua triển khai điều trị phác đồ mDCF trên 32 bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến triển tại Bệnh viện K, chúng tôi nhận thấy sơ bộ phác đồ cho thấy hiệu quả trên bệnh lý UTDD tiến triển, thể hiện qua thời gian sống thêm không bệnh tiến triển đạt trung bình 8,7 tháng. Thể mô bệnh học kém/không biệt hóa và di căn nhiều vị trí là hai yếu tố tiên lượng xấu trong quần thể nghiên cứu. Phác đồ cho thấy tính an toàn đảm bảo khi tỷ lệ các độc tính độ 3,4 là tương đối thấp (0 - 15,4%). Kết quả nghiên cứu cung cấp bằng chứng về hiệu quả và an toàn của phác đồ mDCF trong điều trị ung thư dạ dày giai đoạn muộn tại Việt Nam, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị bệnh lý ác tính này.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Nguyễn Bá Đức. Lịch sử nghiên cứu và tình hình bệnh ung thư, Dịch tễ học bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2008.
3. Wagner A.D., Syn N.L., Moehler M. et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017.
4. Tomasello G., Liguigli W., Poli R. et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy with modified dose - dense TCF regimen (TCF - dd) in locally advanced or metastatic

- gastric cancer: final results of a phase II trial. *Gastric Cancer*. 2014;17(4):711-717.
5. Keskin S., Yıldız I., Sen F. et al. Modified DCF (mDCF) regimen seems to be as effective as original DCF in advanced gastric cancer (AGC). *Clin Transl Oncol*. 2013;15(5):403-408.
  6. Salvon - Harman J.C. Shifting Proportions of Gastric Adenocarcinomas. *Arch Surg*. 1994;129(4):381.
  7. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020; 76(2):182-188.
  8. Vũ Văn Thế. Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ Docetaxel - Cisplatin trong bệnh ung thư dạ dày giai đoạn muộn tại bệnh viện K, Đại học Y Hà Nội. 2015.
  9. Gastric cancer, NCCN guidelines.
  10. Shah M.A., Janjigian Y.Y., Stoller R. et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3874-3879.
  11. Tô Như Hạnh. Đánh giá kết quả hóa trị liệu phác đồ EOX cho ung thư dạ dày giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn. Đại học Y Hà Nội. 2012.
  12. Nguyễn Văn Hiếu, Nguyễn Thị Hương. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày sớm tại bệnh viện K từ 2000 - 2006. *Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam*. 2008;176-181. .
  13. Nguyễn Khánh Hà. Đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày tái phát - di căn bằng phác đồ TCX, Đại học Y Hà Nội. 2009.
  14. Pourghasemian M., Danandeh Mehr A., Molaei M. et al. Outcome of FOLFOX and Modified DCF Chemotherapy Regimen in Patients with Advanced Gastric Adenocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(8):2337-2341.
  15. Yang D., Hendifar A., Lenz C. et al. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol*. 2011;2(2):77-84.
  16. Chau I., Norman A.R., Cunningham D. et al. Multivariate Prognostic Factor Analysis in Locally Advanced and Metastatic Esophago-Gastric Cancer - Pooled Analysis From Three Multicenter, Randomized, Controlled Trials Using Individual Patient Data. *J Clin Oncol*. 2004; 22(12): 2395-2403.