

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA CÁC PHÁC ĐỒ HÓA CHẤT CÓ TS-1 TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DẠ DÀY KHÔNG PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN ĐƯỢC

La Văn Trường^{1*}, Trần Thị Phương Thảo¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn của các phác đồ hóa chất có TS-1 trong điều trị các bệnh nhân ung thư dạ dày không phẫu thuật triệt căn được.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang, theo dõi dọc ở 68 bệnh nhân ung thư dạ dày không phẫu thuật triệt căn được. Bệnh nhân được điều trị bằng các phác đồ hóa chất TS-1 đơn thuần, TS-1 kết hợp Oxaliplatin và TS-1 kết hợp Cisplatin, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 10/2019 đến tháng 6/2023. Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST. Đánh giá tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn CTCAE v.3.0. Ước lượng thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan-Mayer.

Kết quả: Bệnh nhân trung bình $63,5 \pm 10,68$ tuổi. Các cơ quan di căn thường gặp là: phúc mạc (47,1%), gan (36,8%), hạch (29,7%). Bệnh thường di căn đến nhiều vị trí (89,7%), với 47,1% di căn từ 2 cơ quan trở lên. Tỷ lệ đáp ứng một phần, tỷ lệ kiểm soát bệnh lần lượt là 38,2% và 82,3%, không có bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 6,5 tháng. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 10,9 tháng. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là giảm bạch cầu hạt (chiếm 55,9%, với 22,1% giảm độ 3 trở lên). Hội chứng bàn tay - bàn chân và bệnh lý thần kinh ít gặp và hầu hết ở mức độ nhẹ.

Kết luận: Điều trị 68 bệnh nhân ung thư dạ dày không phẫu thuật triệt căn được bằng phác đồ hóa chất có chứa TS-1 (TS-1 đơn thuần, TS-1 kết hợp Oxaliplatin và TS-1 kết hợp Cisplatin) có tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tương đương với các thử nghiệm pha 3 đã công bố. Đồng thời, kiểm soát được các tác dụng không mong muốn.

Từ khóa: Ung thư dạ dày, di căn, TS-1, ung thư dạ dày không phẫu thuật triệt căn được.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the effectiveness and associated side effects of chemotherapy containing TS-1 in patients with inoperable gastric cancer.

Subjects and methods: Prospective study, cross-sectional description, longitudinal follow-up in 68 patients with inoperable gastric cancer treated with systemic chemotherapy using the chemical regimens TS-1 alone, TS-1 combined with Oxaliplatin and TS-1 combined with Cisplatin at Central Hospital 108 from 10-2019 to 6-2023. Treatment response was assessed using the RECIST, while survival time was estimated via the Kaplan-Meier method. Adverse effects were evaluated based on the CTCAE v.3.0.

Results: The average age of disease was 63.5 ± 10.68 . Common metastatic organs included peritoneum (47.1%), liver (36.8%) and lymph nodes (29.7%). Most patients (89.7%) had metastases in multiple organs, with 47.1% affecting two or more sites. The partial response rates and disease control rates were 38.2% and 82.3%, respectively, with no patients achieving complete response. The median progression-free survival was 6.5 months. The median overall survival was 10.9 months. The most common adverse event was neutropenia in 55.9% (22.1% grade 3 or higher). Hand-foot syndrome and neuropathy were uncommon and mostly mild.

Conclusions: The treatment 68 patients of inoperable gastric cancer with chemotherapy containing TS-1 had disease control rates and progression-free survival times comparable to those in published phase 3 trials, and controlled adverse events.

Keywords: Stomach cancer, metastatic, TS-1, inoperable gastric cancer.

Chịu trách nhiệm nội dung: La Văn Trường, Email: lvtruonga6108@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/10/2024; mời phản biện khoa học: 10/2024; chấp nhận đăng: 21/5/2025.

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong những ung thư hay gặp. Tại Việt Nam, tỉ mắc mới UTDD đứng thứ 5, tỉ lệ tử vong do UTDD đứng thứ 3 trong số các bệnh ung thư [1]. Nguyên nhân chính dẫn đến tử vong ở UTDD là do di căn. Tại thời điểm chẩn đoán, phân tích số liệu SEER giai đoạn 1973-2014, trong số 157.258 bệnh nhân (BN) UTDD, có 24,6% giai đoạn tại chỗ, 37,9% giai đoạn tại vùng và 34,4% giai đoạn di căn [2].

Nhờ sự phát triển của các phương pháp chẩn đoán, tỉ lệ phát hiện UTDD di căn ngày càng tăng lên. Ở Hà Lan, tỉ lệ BN có biểu hiện bệnh di căn tại thời điểm chẩn đoán tăng từ 24% năm 1990 lên 44% năm 2011 [3]. Nghiên cứu của Jing Xu và cộng sự (2020) cho thấy, trong số 300 BN tái phát sau điều trị triệt căn UTDD, có 191 BN (63%) di căn xa hoặc di căn phúc mạc [4].

Các hướng dẫn điều trị đều khuyến cáo kết hợp điều trị đích và hóa chất toàn thân đối với BN UTDD giai đoạn di căn [5], [6], [7]. Mặc dù tỉ lệ BN UTDD có chỉ định điều trị đích, điều trị miễn dịch không thấp (tỉ lệ Her-2 (+) từ 3,8% đến 36,6% [8]; tỉ lệ CPS ≥ 5 khoảng 29,1% [9]; tỉ lệ MSI cao khoảng 6,74% [10]), nhưng do nhiều nguyên nhân (chi phí cao, không có điều kiện xét nghiệm, không cung ứng được thuốc...), số BN được sử dụng thực tế tại Việt Nam còn rất thấp. Hóa chất toàn thân vẫn là phương pháp điều trị chính cho hầu hết các BN UTDD di căn. Các hướng dẫn điều trị đều khuyến cáo kết hợp một hóa chất nhóm cisplatin (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin) với một hóa chất nhóm Fluorouracil (5-FU, Xeloda, Tegafur...) [5], [6], [7].

TS-1 là thuốc chống ung thư đường uống kết hợp tegafur (một tiền chất của fluorouracil) với 5-chloro-2,4-dihydropyrimidine (CDHP) và kali oxonate, do Công ty Dược phẩm Taiho (Tokyo, Nhật Bản) cung cấp. CDHP đối kháng thuận nghịch với hoạt động của dihydro pyrimidine dehydrogenase (DPD), enzyme giới hạn tốc độ phân hủy fluorouracil làm cho fluorouracil duy trì nồng độ cao trong huyết thanh và khối u trong thời gian dài. Kali oxonate ngăn chặn quá trình phosphoryl hóa fluorouracil trong đường tiêu hóa, làm giảm tác dụng độc hại trên đường tiêu hóa, độc tính giới hạn liều lớn nhất của fluorouracil [11]. Nhiều thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 cho thấy TS-1 có nhiều ưu việt trong điều trị UTDD [11], [12], [13]. TS-1 góp phần làm tăng thời gian sống thêm không bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ và giảm các dụng không mong muốn (nhất là hội chứng bàn tay - bàn chân và bệnh lí thần kinh). Tại Việt Nam, còn ít thông báo về vấn đề này.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm

đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn của các phác đồ TS-1 đơn thuần (TS1-ĐT), TS-1 kết hợp Oxaliplatin (SOX) và TS-1 kết hợp Cisplatin (Cis-TS1) trong điều trị các BN UTDD không phẫu thuật triệt căn được.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

68 BN chẩn đoán xác định UTDD không phẫu thuật được, điều trị bằng các phác đồ TS1-ĐT, SOX, Cis-TS1, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 10/2019 đến tháng 6/2023.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: BN ≥ 18 tuổi, chưa điều trị hóa chất cho tái phát di căn; tình trạng toàn thân ECOG từ 0-2 điểm; chức năng các cơ quan chính bảo đảm (số lượng bạch cầu $\geq 3,5 \text{ G/L}$; số lượng bạch cầu trung tính $\geq 2,0 \text{ G/L}$; số lượng tiểu cầu $\geq 100 \text{ G/L}$; nồng độ hemoglobin $\geq 90 \text{ g/L}$; nồng độ creatinine huyết thanh $\leq 106,8 \mu\text{mol/L}$; nồng độ AST và ALT trong huyết thanh $\leq 150 \text{ U/L}$); BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN đang có nhiễm trùng, có các biến chứng nghiêm trọng của UTDD; mắc kèm theo bệnh lí mạn tính nặng (như đái tháo đường, tăng huyết áp không kiểm soát...), mắc đồng thời bệnh lí ung thư khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang, theo dõi dọc.

- Cách chọn mẫu, cỡ mẫu: chọn mẫu toàn bộ, cỡ mẫu thuận tiện.

- Các bước tiến hành:

+ Khám bệnh, làm các xét nghiệm và thu thập thông tin về các đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm.

+ Lựa chọn phác đồ điều trị: căn cứ vào tình trạng toàn thân, bệnh kết hợp, độc tính của phác đồ và mong muốn của BN để lựa chọn một trong các phác đồ TS1-ĐT, SOX, Cis-TS1. Không lựa chọn phác đồ kết hợp đối với các BN suy thận, BN có tình trạng toàn thân 2 điểm ECOG, BN có nhiều bệnh kết hợp. Không lựa chọn phác đồ Cis-TS1 với BN trên 65 tuổi. Không lựa chọn phác đồ SOX với BN trên 75 tuổi. Các phác đồ cụ thể:

* Phác đồ TS1-ĐT: liều TS-1 tương ứng theo diện tích bề mặt cơ thể BN (80 mg với BN $< 1,25 \text{ m}^2$; 100 mg với BN từ $1,25-1,5 \text{ m}^2$; 120 mg với BN $> 1,5 \text{ m}^2$). Thuốc dùng đường uống theo chu kì 3 tuần, mỗi ngày 2 lần, trong 2 tuần liên tiếp, sau đó nghỉ 1 tuần. Điều trị đến khi bệnh tiến triển, tác dụng không mong muốn quá mức hoặc BN từ chối điều trị..

* Phác đồ SOX: liều TS-1 uống như phác đồ TS1-ĐT. Oxaliplatin: liều 100 mg/m², pha với

dung dịch Glucose 5%, truyền tĩnh mạch vào ngày 1. Chu kỳ 3 tuần. Điều trị đến khi bệnh tiến triển hoặc đến khi BN xuất hiện tác dụng không mong muốn.

* Phác đồ Cis-TS1: TS-1 uống 2 lần/ngày trong 3 tuần liên tiếp của chu kỳ 5 tuần. liều TS-1 tương tự phác đồ TS1-ĐT. Cisplatin: liều 60 mg/m², pha với dung dịch Natriclorid 0,9%, truyền tĩnh mạch vào ngày 8. Điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc BN xuất hiện tác dụng không mong muốn.

+ Xử trí tình huống trong quá trình điều trị:

* Tạm dừng điều trị hóa chất: khi bạch cầu < 2 G/l; bạch cầu hạt < 1 G/l; tiểu cầu < 70 G/l; ban, dát độ 3 trở lên.

* Tạm dừng TS-1: khi creatinine > 1,5 mg/ml; BN tiêu chảy hoặc viêm miệng cấp độ 2 trở lên.

* Dừng hẳn điều trị hóa chất: khi BN không thuyên giảm sau 4 tuần ngừng điều trị.

* Các BN sốt giảm bạch cầu hạt; giảm bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu, hoặc ban - dát độ 3 trở lên khi hồi phục, ở chu kỳ điều trị tiếp theo giảm liều còn 80%.

* Các BN sốt giảm bạch cầu hạt; giảm bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu, creatinine > 1,5 mg/ml; viêm loét miệng độ 3 trở lên khi hồi phục ở điều trị tiếp theo giảm bớt 20 mg/ngày liều TS-1.

+ Chăm sóc giảm nhẹ với tất cả các BN. Ở bước 1, không được điều trị đặc hiệu khác ngoài phác đồ nghiên cứu. Khi bệnh tiến triển, điều trị bước 2 hoặc chăm sóc giảm nhẹ tùy BN cụ thể.

- Các chỉ tiêu nghiên cứu: đặc điểm BN (giới tính, tuổi, bệnh kết hợp, tình trạng toàn thân, mô bệnh học); kết quả thực hiện kế hoạch điều trị (số chu kỳ hóa chất); tình trạng không phẫu thuật được (xâm lấn rộng, di căn xa đồng thời, di căn xa không đồng thời), tỉ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và một số tác dụng không mong muốn.

- Thời điểm đánh giá: ghi nhận triệu chứng lâm sàng, kết quả xét nghiệm máu trước mỗi chu kỳ điều trị hoặc khi BN có bất thường. Chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ mỗi 6 tuần đến khi bệnh tiến triển.

- Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu: đánh giá tình trạng toàn thân theo ECOG [14]. Phân loại mô bệnh học theo WHO 2019 và hệ thống phân loại 3 cấp (Three-tier grading system) [15]. Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST version 1.0 [16]. Đánh giá tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn CTCAE version 3.0 [17]. Chẩn đoán xác định UTDD dựa trên kết quả mô bệnh học. Xác định phẫu thuật

triệt căn không thực hiện được theo khuyến cáo của Mạng lưới ung thư Hoa Kỳ [6]. Đánh giá mức độ xâm lấn rộng khi u đã xâm nhập vào gốc mạc treo ruột hoặc hạch bạch huyết quanh động mạch chủ, xâm lấn hoặc bao bọc các cấu trúc mạch máu chính. Đánh giá di căn đồng thời khi phát hiện di căn trong vòng 6 tháng kể từ khi phát hiện ung thư nguyên phát. Đánh giá di căn không đồng thời khi phát hiện di căn sau hơn 6 tháng kể từ khi phát hiện ung thư nguyên phát.

- Xử lý số liệu: số liệu thu thập được nhập vào phần mềm Excel, phân tích dữ liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Kết quả được hiển thị dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn và tỉ lệ phần trăm. Ước lượng thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan-Mayer.

- Đạo đức: mọi thông tin cá nhân BN chỉ được sử dụng cho mục đích nâng cao chất lượng chăm sóc, điều trị và được bảo mật. Các đối tượng nghiên cứu đều hiểu rõ mục đích nghiên cứu và đồng ý tham gia.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm BN nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm BN nghiên cứu (n = 68)

Đặc điểm		Số BN	Tỉ lệ
Giới tính	Nam	55	80,9%
	Nữ	13	19,1%
Tuổi	Khoảng	31-81	
	Trung bình	63,5 $\pm$ 10,68	
Bệnh kết hợp	Không	42	61,7%
	Có	26	38,3%
	Tim mạch	12	17,6%
	Đái tháo đường	7	10,3%
	Khác	17	25%
Tình trạng toàn thân (ECOG)	0 điểm	17	25%
	1 điểm	45	66,2%
	2 điểm	6	8,8%
Mô bệnh học	Biệt hóa cao	1	1,5%
	Biệt hóa vừa	24	35,3%
	Kém biệt hóa	26	38,2%
	Khác	17	25%
Tình trạng không phẫu thuật được	Xâm lấn rộng	2	2,9%
	Di căn đồng thời	48	70,6%
	Di căn không đồng thời	18	26,5%
Số vị trí di căn	1 vị trí	7	10,3%
	$\geq$ 2 vị trí	61	89,7%

Cơ quan di căn	Phức mạc	32	47,1%
	Gan	25	36,8%
	Phổi	13	19,1%
	Hạch	27	29,7%
	Khác	16	23,6%
Số cơ quan di căn	1 cơ quan	36	52,9%
	≥ 2 cơ quan	32	47,1%

Tỉ lệ BN nam/nữ = 4,2/1; tuổi mắc bệnh trung bình là $63,5 \pm 10,68$ tuổi; bệnh kết hợp hay gặp là đái tháo đường (10,3%) và tăng huyết áp (17,6%). Gặp di căn đồng thời ở 70,6% BN. Có 75% BN tình trạng toàn thân 1-2 điểm ECOG. Các cơ quan di căn hay gặp là: phức mạc (47,1%) và gan (36,8%). BN thường di căn nhiều vị trí (89,7%) với 47,1% di căn từ 2 cơ quan trở lên.

3.2. Kết quả thực hiện kế hoạch điều trị

Bảng 2. Kết quả thực hiện kế hoạch điều trị

Số chu kì điều trị	Phác đồ TS1-ĐT		Phác đồ SOX		Phác đồ Cis-TS1	
	Số BN	Tỉ lệ	Số BN	Tỉ lệ	Số BN	Tỉ lệ
1-3 chu kì	4	44,4%	19	34,6%	1	25%
3-6 chu kì	3	33,3%	10	18,2%	1	25%
6-9 chu kì	1	11,5%	15	27,2%	1	25%
> 9 chu kì	1	11,5%	11	20%	1	25%
Tổng	9	100%	55	100%	4	100%

Kết quả thực hiện kế hoạch điều trị ở 68 BN nghiên cứu cho thấy số chu kì điều trị thực hiện được ít nhất là 1 chu kì, nhiều nhất là 25 chu kì. Trong đó, 35,3% (24 BN) điều trị từ 1-3 chu kì, 20,6% (14 BN) điều trị từ 3-6 chu kì, 25% (17 BN) điều trị từ 6-9 chu kì và 19,1% (13 BN) điều trị trên 9 chu kì.

3.3. Đáp ứng với điều trị và tác dụng không mong muốn

Bảng 3. Đáp ứng với điều trị

Mức độ đáp ứng	Phác đồ TS1-ĐT		Phác đồ SOX		Phác đồ Cis-TS1		Tổng	
	Số BN	Tỉ lệ	Số BN	Tỉ lệ	Số BN	Tỉ lệ	Số BN	Tỉ lệ
Hoàn toàn	0	0	0	0	0	0	0	0
Một phần	0	0	24	43,6	2	50	26	38,2
Bệnh giữ nguyên	5	55,6	24	43,6	1	25	30	44,1
Bệnh tiến triển	4	44,4	07	12,8	1	25	12	17,7
Tổng	9	100%	55	100%	4	100%	68	100%

Không BN nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Tỉ lệ kiểm soát bệnh (đáp ứng một phần + bệnh giữ nguyên) đạt 82,3%; bệnh tiến triển chiếm 17,7%.

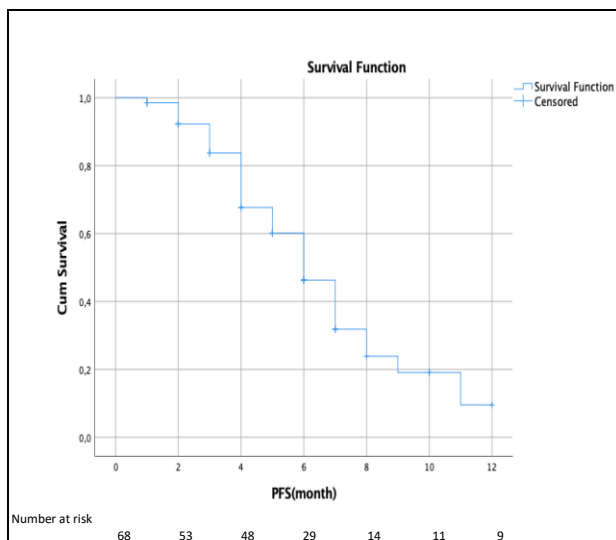
Bảng 4. Một số tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Tất cả các mức độ		Độ 3 trở lên	
	Số BN	Tỉ lệ	Số BN	Tỉ lệ
Tử vong liên quan đến điều trị	0	0%	0	0
Sốt giảm bạch cầu hạt	13	19,1%	10	14,7%
Giảm bạch cầu	31	45,6%	2	2,9%
Giảm bạch cầu hạt	38	55,9%	15	22,1%
Thiếu máu	41	60,3%	5	7,3%
Giảm tiểu cầu	5	7,3%	0	0
Hội chứng tay - chân	5	7,3%	2	2,9%
Bệnh thần kinh cảm giác	7	10,3%	2	2,9%

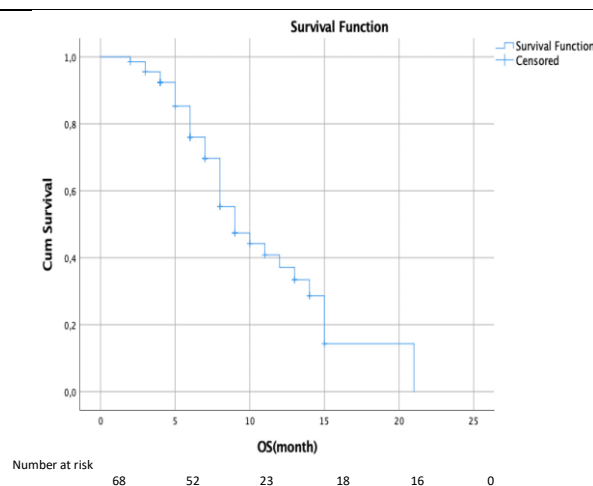
Không BN nào tử vong liên quan đến điều trị. Tác dụng không mong muốn về huyết học chủ yếu là giảm bạch cầu hạt (chiếm 55,9%; với 22,1% từ độ 3 trở lên) và 19% BN sốt giảm bạch cầu hạt (14,7% từ độ 3 trở lên). Tỷ lệ hội chứng bàn tay - chân chiếm 7,3% và bệnh thần kinh cảm giác chiếm 10,3%.

3.4. Thời gian sống thêm

BN theo dõi ngắn nhất là 3 tháng, BN theo dõi dài nhất là 21 tháng, thời gian theo dõi trung bình là 9 tháng. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trung vị là 6,5 tháng và thời gian sống thêm toàn bộ (OS) là 10,9 tháng. Thời gian PFS và OS thể hiện ở hình 1 và 2.



Hình 1. Đường cong Kaplan-Meier ước tính thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.



Hình 2. Đường cong Kaplan-Meier ước tính thời gian sống thêm toàn bộ.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm BN nghiên cứu

BN nghiên cứu có tỷ lệ giới tính nam/nữ = 4,2/1; tuổi từ 31-81 tuổi (trung bình $63,5 \pm 10,68$ tuổi). Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu đã công bố, như nghiên cứu SPIRIT năm 2008 (tỷ lệ nam/nữ là 3,0/1; tuổi BN từ 28-74, trung bình là 62 tuổi [11]), nghiên cứu của Y Yamada (tỷ lệ nam/nữ = 2,9/1; tuổi BN từ 21-85, trung bình là 65 tuổi [18]).

Trong 68 BN nghiên cứu, tỷ lệ BN có bệnh lý kết hợp là 38,2% (bệnh tim mạch 17,6%, đái tháo đường 10,3%). Bệnh kết hợp ảnh hưởng đến tình trạng toàn thân, do đó ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Hầu hết BN có tình trạng toàn thân từ 0-1 điểm ECOG (91,2%), phù hợp với chỉ định điều trị hóa chất (BN có tình trạng toàn thân ≤ 2 điểm ECOG) và tương đồng với kết quả nghiên cứu SPIRIT năm 2008 (tình trạng toàn thân BN từ 0-1 điểm ECOG chiếm 97% ở nhóm TS-1 đơn trị và 98% ở nhóm TS-1 kết hợp Cisplatin [11]).

Nghiên cứu của Vũ Văn Thế (2015) thấy UTDD biệt hóa kém và không biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất (72,9%), biệt hóa trung bình chiếm 25%, biệt hóa cao chiếm 2,1% [13]. Chúng tôi cũng

thấy loại biệt hóa cao chiếm tỷ lệ thấp (1,5%), nhưng loại biệt hóa kém (38,2%) thấp hơn so với nghiên cứu của Vũ Văn Thế. Sự khác biệt này có thể do mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ.

Ở nghiên cứu SPIRIT, có 80% là BN di căn (di căn đồng thời) + xấp xỉ lần rộng, số BN tái phát di căn (di căn không đồng thời) chiếm 20%. Các chỉ tiêu này ở nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là 75% và 26,5%. Chúng tôi gặp các vị trí di căn lần lượt là: phúc mạc (47,1%), gan (36,8%), hạch (29,7%), phổi (19,1%). Có đến 47,9% BN có di căn từ 2 cơ quan trở lên và 89,7% di căn từ 2 vị trí trở lên. Di căn phúc và di căn gan là hai vị trí di căn phổ biến của giai đoạn muộn, có tiên lượng xấu đáng kể trong phân tích gộp của lan Chau và cộng sự (2004) [19]. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Phương (2020) cũng cho thấy trong các BN UTDD di căn, các vị trí di căn hay gặp nhất là phúc mạc (47,6%), gan (31%) và phổi (23,8%); đồng thời, có 53,7% BN di căn 2 vị trí trở lên [12].

4.2. Thực hiện kế hoạch điều trị

Với BN ung thư giai đoạn di căn xa không điều trị triệt căn được, chỉ định điều trị toàn thân được kéo dài đến khi bệnh tiến triển hoặc BN không chịu được các tác dụng không mong muốn. Ở

nghiên cứu SPIRIT (2008), số chu kỳ Cis-TS1 thực hiện trên BN từ 1-11 chu kỳ (trung bình 4 chu kỳ); số chu kỳ TS1 đơn trị từ 1-12 chu kỳ (trung bình 3 chu kỳ) [11]. Ở nghiên cứu Yamada (2015), số chu kỳ SOX từ 1-43 chu kỳ (trung bình 7 chu kỳ); số chu kỳ Cis-TS1 từ 1-19 chu kỳ (trung bình 7 chu kỳ) [18]. Trong nghiên cứu này, có 22,3% BN nhóm TS1-ĐT, 47,2% BN nhóm SOX và 50% BN nhóm Cis-TS1 nhận trên 6 chu kỳ hóa chất. Chúng tôi cho rằng BN nhóm TS1-ĐT thường có thể trạng yếu nhất nên số chu kỳ hóa chất nhận được cũng ít nhất. Mặt khác, tác dụng không mong muốn nặng nề nhất đối với BN điều trị hóa chất có TS1 là tổn thương tủy xương. Sự xuất hiện của ngày càng nhiều yếu tố kích thích tạo máu cũng như các thể hệ kháng sinh dự phòng và điều trị sốt giảm bạch cầu hạt giúp cho việc sử dụng hóa chất thuận lợi hơn.

4.3. Đáp ứng với điều trị

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong 9 BN điều trị phác đồ TS1-ĐT, có 5 BN bệnh ổn định (giữ nguyên), không BN đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng 1 phần, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 55,6%; trong 55 BN điều trị phác đồ SOX, không BN nào đáp ứng hoàn toàn, 24 BN (43,6%) đáp ứng 1 phần, 24 BN (43,6%) bệnh giữ nguyên, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 87,2%; trong 4 BN điều trị phác đồ Cis-TS1, có 2 BN đáp ứng 1 phần (50%), 1 BN bệnh giữ nguyên, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 75%. Trong nghiên cứu SPIRIT, nhóm điều trị Cis-TS1 có tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng 1 phần) là 54%, nhóm điều trị TS1-ĐT có tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 41% [11]. Trong nghiên cứu G-SOX của Y Yamada về SOX điều trị bước 1 UTDD giai đoạn tiến xa tại Nhật Bản, nhóm SOX đáp ứng toàn bộ là 54,2%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 85,2%; nhóm Cis-TS1 đáp ứng toàn bộ là 52,2%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 81,8% [18].

Như vậy, ở nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ ở nhóm điều trị Cis-TS1 tương tự như nghiên cứu SPIRIT, ở nhóm TS1-ĐT thấp hơn so với nghiên cứu SPIRIT, ở nhóm SOX thấp hơn so với nghiên cứu G-SOX (43,6% so với 54,2%). Sự khác biệt này có thể do số lượng BN trong nghiên cứu của chúng tôi còn ít. Tuy nhiên, tỉ lệ kiểm soát bệnh ở nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các kết quả của 2 nghiên cứu trên.

4.4. Tác dụng không mong muốn

Trong nghiên cứu SPIRIT, tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là ở hệ tạo huyết. Ở nhóm điều trị Cis-TS1, tỉ lệ giảm bạch cầu hạt là 74% (có 40% giảm độ 3 trở lên và 3% sốt giảm bạch cầu hạt), hội chứng tay - chân gập ở 9% (không có độ 3 trở lên), triệu chứng thần kinh ngoại vi là 4% (không có độ 3 trở lên). Ở nhóm

TS1-ĐT, tỉ lệ giảm bạch cầu hạt là 42% (11% độ 3 trở lên và 1% sốt giảm bạch cầu hạt), hội chứng bàn tay - chân gập ở 12% (không có độ 3 trở lên), triệu chứng thần kinh ngoại vi ở 0,7% (không có độ 3 trở lên) [11]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng không mong muốn huyết học chủ yếu là giảm bạch cầu hạt (chiếm 55,9%, trong đó có 22,1% độ 3 trở lên) và 19% sốt giảm bạch cầu hạt (14,7% độ 3 trở lên); tỉ lệ hội chứng bàn tay - chân chiếm 7,3% và bệnh thần kinh cảm giác chiếm 10,3%. Tỉ lệ sốt giảm bạch cầu hạt độ 3 trở lên và bệnh thần kinh cảm giác ở BN của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu SPIRIT, tuy nhiên trong phạm vi quản lý được; không có BN tử vong liên quan đến điều trị.

4.5. Thời gian sống thêm

Trong nghiên cứu này, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 6,5 tháng (95%CI: 5,6-7,4). Ở nghiên cứu SPIRIT, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển bệnh nhóm Cis-TS1 là 6 tháng (từ 3,3-12,9 tháng), nhóm TS1-ĐT là 4 tháng (từ 2,1-6,8 tháng) [11]. Trong nghiên cứu G-SOX, trung vị thời gian sống thêm không tiến triển bệnh là 6,9 tháng (từ 5,5-8,3 tháng) [16]. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nghiên cứu của chúng tôi tương đương với hai nghiên cứu pha 3 đã công bố trên.

Thời gian sống thêm toàn bộ (OS): trung vị OS ở nghiên cứu của chúng tôi là 10,9 tháng (95%CI: 9,1-12,6). Ở nghiên cứu SPIRIT, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ nhóm Cis-TS1 là 13 tháng (từ 7,6-21,9 tháng), nhóm TS1-ĐT là 11 tháng (từ 5,1-19,8 tháng) [11]. Trong nghiên cứu của Y Yamada và cộng sự, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ nhóm SOX là 14,1 tháng (từ 13,0-15,8 tháng) [18]. Thời gian sống thêm toàn bộ ở nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả ở 2 nghiên cứu trên. Tuy nhiên, thời gian sống thêm gồm cả hiệu quả của điều trị các bước tiếp theo (bước 2, bước 3...), ở nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân khi bệnh tiến triển được chăm sóc giảm nhẹ, không được điều trị bước 2, bước 3.

5. KẾT LUẬN

Điều trị bằng các phác đồ hóa chất có chứa TS-1 (TS1-ĐT, SOX và Cis-TS1) trên BN UTDD không phẫu thuật triệt căn được, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cho thấy tỉ lệ kiểm soát bệnh, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tương đương với các thử nghiệm pha 3 đã công bố; đồng thời, các tác dụng không mong muốn có thể kiểm soát được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Việt Nam (2022), *The Global cancer*

observation 2022, International Agency for Research on Cancer.

2. Anthony F Milano (2019), "20 year comparative survival and mortality of cancer of the stomach by age, sex, race, stage, grade, cohort entry time-period, disease duration & selected ICD-O-3 oncologic phenotypes: A systematic review of 157,25 cases for diagnosis years 1973-2014: (SEER*Stat 8.3.4)", *JOURNAL OF INSURANCE MEDICINE*, 2019; 48: 5-23.
3. N Bernards, G.J Creemers, G.A.P Nieuwenhuijzen, K Bosscha, J.F.M Pruijt5, V.E.P.P Lemmens (2013), "No improvement in median survival for patients with metastatic gastric cancer despite increased use of chemotherapy", *Annals of Oncology* 24: 3056-3060, 2013.
4. Jing Xu, Li Shen, Yongjie Shui, Wei Yu, Qingqu Guo, Risheng Yu, Yulian Wu, Qichun Wei (2020), "Patterns of recurrence after curative D2 resection for gastric cancer: Implications for postoperative radiotherapy", *Cancer Medicine*, 2020;9:4724-4735.
5. F Lordick, F Carneiro, S Cascinu, T Lleitas, K Haustermans, G Piessen, A Vogel, E.C Smyth, on behalf of the ESMO Guidelines Committee (2022), Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, *ESMO Clinical Practice Guideline Volume 33 - Issue 10 - 2022*.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2024), *Gastric Cancer*, Version 5.2024 - December 20, 2024.
7. Japanese gastric cancer association (2023), Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th Ed), *Gastric Cancer* (2023), 26: 1-25.
8. Narikazu Boku (2014), HER2-positive gastric cancer, *Gastric Cancer* (2014), 17: 1-12.
9. Birgid Schoemig-Markiefka, Jana Eschbach, Andreas H Scheel, Aylin Pamuk, et al. (2021), "Optimized PD-L1 scoring of gastric cancer", *Gastric Cancer* (2021), 24: 1115-1122.
10. Kiwamu Akagi, Eiji Oki, Hiroya Taniguchi, Kaname Nakatani, et al. (2021), "Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors", *Cancer Science*, 2021;112:1105-1113.
11. Wasaburo Koizumi, Hiroyuki Narahara, Takuo Hara, et al. (2008), "S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial", *Lancet Oncol* 2008; 9: 215-21.
12. Nguyễn Minh Phương (2020), *Đánh giá hiệu quả phác đồ TS1 - Cisplatin trong điều trị bước 1 UTDD giai đoạn muộn tại Bệnh viện K*, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội; 2020.
13. Vũ Văn Thế (2015), *Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ Docetaxel - Cisplatin trong bệnh UTDD giai đoạn muộn tại Bệnh viện K*, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội, 2015.
14. West H.J, Jin J.O (2015), "Performance status in patients with cancer", *JAMA Oncol*, 2015; 1(7): 998. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3113.
15. OANA IULIA CREȚU, ALEX EMILIAN STEPAN, CRISTIANA EUGENIA SIMIONESCU, DANIELA MARINESCU, MIOARA DESDEMONA STEPAN4 (2022), "Classification and Grading Systems in Gastric Adenocarcinomas", *Current Health Sciences Journal*, Vol. 48, No. 3, 2022 July-September.
16. Gil-Su Jang¹, Min-Jeong Kim, Hong-Il Ha, Jung Han Kim, Hyeong Su Kim, Sung Bae Ju, Dae Young Zang (2013), "Comparison of RECIST version 1.0 and 1.1 in assessment of tumor response by computed tomography in advanced gastric cancer", *Chin J Cancer Res* 2013;25(6):689-694.
17. Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0, Publish date: August 9, 2006.
18. Y Yamada, K Higuchi, K Nishikawa, M Gotoh, N Fuse, et al. (2015), "Phase III study comparing oxaliplatin plus TS1 with cisplatin plus TS1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer", *Annals of Oncology* 26: 141-148, 2015.