

# MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN THAY ĐỔI CÁC CHỈ SỐ HUYẾT HỌC, SINH HÓA Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY DI CĂN, ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT PHÁC ĐỒ SOX

Trần Thị Phương Thảo<sup>1</sup>  
Nguyễn Trọng Hòa<sup>1</sup>, La Văn Trường<sup>1\*</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến sự thay đổi các chỉ số huyết học, sinh hóa ở bệnh nhân ung thư dạ dày di căn, điều trị hóa chất bằng phác đồ SOX.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu ở 62 bệnh nhân ung thư dạ dày di căn, điều trị hóa chất phác đồ SOX, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 4/2019-4/2023. Xét nghiệm công thức máu và chức năng gan, thận, điện giải của bệnh nhân thực hiện trước mỗi chu kỳ điều trị hóa chất. Đánh giá thay đổi các chỉ số theo tiêu chuẩn đánh giá các tác dụng không mong muốn thường gặp (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0.).

**Kết quả:** Thay đổi chỉ số huyết học ghi nhận: giảm bạch cầu (32,3%), giảm bạch cầu hạt (32,3%), thiếu máu (85,5%), giảm tiểu cầu (24,2%). Thay đổi các chỉ số sinh hóa ghi nhận: tăng Aspartate transaminase (64,5%), tăng Alanine transaminase (33,8%), tăng bilirubin toàn phần (35,5%) và hạ natri máu (50%). Các thay đổi chỉ số huyết học chủ yếu là độ 1 và độ 2. Giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt thường gặp ở các bệnh nhân có số lượng tế bào tủy thấp ( $p < 0,001$ ). Thiếu máu hay gặp ở bệnh nhân không phẫu thuật cắt bỏ khối u dạ dày nguyên phát ( $p = 0,033$ ). Tăng bilirubin hay gặp ở các bệnh nhân có di căn phúc mạc ( $p = 0,034$ ) và di căn gan ( $p = 0,004$ ). Hạ natri máu hay gặp ở các bệnh nhân có số lượng tế bào tủy thấp ( $p = 0,026$ ), di căn gan ( $p = 0,038$ ) và không phẫu thuật cắt bỏ khối u dạ dày nguyên phát ( $p = 0,041$ ).

**Từ khóa:** Chỉ số huyết học, chỉ số sinh hóa, ung thư dạ dày, phác đồ SOX.

## ASBTRACT

**Objectives:** To study the relationship between changes in some hematological and biochemical parameters with clinicopathological characteristics of patients before treatment.

**Subjects and methods:** Retrospective combined prospective study in 62 patients with metastatic gastric cancer treated with SOX regimen chemotherapy at Military Central Hospital 108 from April 2019 to April 2023. The patient's blood count test and liver, kidney function, and electrolytes are performed before each cycle of chemotherapy, in which patients who had changes in the previous cycle are being tested once a week or Test when patients have unusual clinical symptoms. Evaluate changes in indicators according to the standards for evaluating common unwanted effects (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0.)

**Results:** Recorded changes in hematological parameters include: leukopenia (32.3%), granulocytopenia (32.3%), anemia (85.5%), thrombocytopenia (24.2%). Recorded changes in biochemical parameters are: increased Aspartate transaminase (64.5%), increased Alanine transaminase (33.8%), increased total bilirubin (35.5%) and hyponatremia (50%). Changes in hematological parameters are mainly grade 1 and grade 2. Leukopenia and granulocytopenia are more common than in patients with low bone marrow cell counts ( $p < 0.001$ ), anemia is more common than in patients have no surgery to remove primary gastric tumor ( $p = 0.033$ ), hyperbilirubinemia is more common than in patients with peritoneal metastases ( $p = 0.034$ ) and liver metastases ( $p = 0.004$ ), hyponatremia is more common than in patients with low bone marrow cell counts ( $p = 0.026$ ), liver metastases ( $p = 0.038$ ) and no primary gastric tumor resection ( $p = 0.041$ ).

**Keywords:** Hematological parameters, biochemical parameters, gastric cancer, SOX regimen.

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

Ngày nhận bài: 04/4/2024; mời phản biện khoa học: 4/2024; chấp nhận đăng: 15/5/2024.

<sup>1</sup>Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một bệnh ung thư hay gặp trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo GLOBOCAN, ước tính năm 2020 có 1.089.103 trường hợp mới được chẩn đoán (đứng thứ năm trong số mới phát hiện ung thư) và 768.793 trường hợp tử vong (đứng thứ ba trong số tử vong do ung thư) [1]. Cũng theo GLOBOCAN, tại Việt Nam năm 2020, ước tính có 17.906 trường hợp mới được chẩn đoán (đứng thứ tư), và 14.615 trường hợp tử vong (đứng hàng thứ ba). Di căn xa có thể phát hiện ngay tại thời điểm chẩn đoán, hoặc hầu hết trong vòng 5 năm sau khi phẫu thuật triệt căn [2]. Hóa chất toàn thân là điều trị chính cho UTDD di căn.

Các phác đồ hóa chất kết hợp TS-1 và hóa chất nhóm platinum (cisplatin, oxaliplatin) được khuyến cáo điều trị bệnh nhân (BN) UTDD giai đoạn di căn và được sử dụng phổ biến trong thực hành tại các cơ sở điều trị ung thư [3-6]. Phác đồ kết hợp TS-1 với oxaliplatin (phác đồ SOX) được chứng minh có hiệu quả tương đương và dung nạp tốt hơn so với phác đồ kết hợp TS-1 với cisplatin (phác đồ CS) [7].

Trong quá trình điều trị hóa chất bằng phác đồ SOX, thay đổi về các chỉ số huyết học, sinh hóa (tác dụng không mong muốn) thường xuyên xảy ra. Các thay đổi này có thể làm gián đoạn điều trị, giảm liều hóa chất làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị, thậm chí là nguyên nhân gây tử vong liên quan đến điều trị. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến sự thay đổi các chỉ số huyết học, sinh hóa ở BN UTDD di căn, điều trị hóa chất bằng phác đồ SOX. Từ đó, giúp các bác sĩ tiên đoán, dự phòng, hạn chế tai biến, biến chứng nghiêm trọng khi sử dụng phác đồ này.

## 2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

62 BN UTDD giai đoạn di căn, được chẩn đoán và điều trị phác đồ SOX tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 4/2019-4/2023.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: BN chẩn đoán xác định UTDD dựa trên kết quả mô bệnh học; có bằng chứng di căn xa dựa trên kết quả chẩn đoán hình ảnh và/hoặc tế bào học - mô bệnh học; tuổi từ 20-80; tình trạng toàn thân ECOG từ 0-2 điểm; chức năng các cơ quan chính đảm bảo; đồng ý tham gia nghiên cứu; điều trị hóa chất bước 1 bằng phác đồ hóa chất SOX.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN nhiễm trùng hoạt động; các biến chứng nghiêm trọng xuất huyết do loét dạ dày tá tràng hoặc tiểu đường, cao huyết áp khó

kiểm soát; có hai ung thư trở lên; không chấp hành kế hoạch điều trị; không bảo đảm các xét nghiệm theo yêu cầu nghiên cứu.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu.

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

- Phác đồ điều trị hóa chất SOX: TS-1 uống ngày 2 lần từ ngày 1 đến ngày 14 với liều theo diện tích da (< 1,25 m<sup>2</sup>: liều 60 mg/ngày; từ 1,25-1,5 m<sup>2</sup>: liều 80 mg/ngày; > 1,5m<sup>2</sup>: liều 100 mg/ngày); Oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, vào ngày 1 của mỗi chu kỳ 21 ngày. Điều trị đến khi bệnh tiến triển, tác dụng không mong muốn quá mức hoặc BN từ chối điều trị.

- Chỉ tiêu nghiên cứu và phương pháp thu thập:

+ Đặc điểm BN trước điều trị: độ tuổi; giới tính; tình trạng toàn thân (điểm ECOG); diện tích da (m<sup>2</sup>); phẫu thuật u nguyên phát; số lượng tế bào tủy xương; độ mô học; Her-2; vị trí di căn so với phúc mạc; số vị trí di căn; số tạng di căn; số đợt hóa chất điều trị.

+ Các chỉ số huyết học, sinh hóa: số lượng bạch cầu; số lượng bạch cầu hạt; lượng huyết sắc tố; số lượng tiểu cầu; creatinin máu; bilirubin máu; Aspartate transaminase (AST); Alanine transaminase (ALT); natri máu. Mỗi BN ghi nhận mức thay đổi lớn nhất sau các chu kỳ điều trị.

Chỉ số hóa sinh máu thực hiện trên máy Olympus AU 640; chỉ số công thức máu thực hiện trên máy XT 4.000i (Sysmex, Nhật Bản). Thực hiện xét nghiệm trước mỗi đợt điều trị; xét nghiệm 1 tuần 1 lần với các BN có thay đổi ở chu kỳ trước; xét nghiệm khi BN có triệu chứng lâm sàng (sốt, loét miệng, mệt mỏi quá mức, vàng da-vàng mắt...).

- Tiêu chuẩn đánh giá sự thay đổi các chỉ số huyết học sinh hóa: theo tiêu chuẩn đánh giá các tác dụng không mong muốn thường gặp (Common terminology criteria for adverse events, version 3.0.) [8].

- Phân tích số liệu: phân tích dữ liệu nghiên cứu bằng phần mềm SPSS 20.0. Các biến định tính biểu thị bằng tỉ lệ %, kiểm định sự khác biệt giữa 2 nhóm bằng kiểm định Chi-square, khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

- Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: nghiên cứu chỉ sử dụng cho mục đích nâng cao chất lượng chăm sóc, điều trị BN. BN đồng ý tham gia nghiên cứu và được bảo mật thông tin cá nhân.

### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm BN trước điều trị hóa chất

**Bảng 1. Đặc điểm BN trước điều trị**

Đặc điểm		Số BN	Tỉ lệ %
Tuổi	≤ 60	33	53,2
	> 60	29	46,8
	Trung vị	58,4 ± 11,6	
Giới tính	Nam	43	69,4
	Nữ	19	30,6
ECOG	0-1 điểm	59	95,2
	2 điểm	03	4,8
Phẫu thuật u nguyên phát	Có	28	45,2
	Không	34	54,8
Số lượng tế bào tủy	Bình thường	53	85,5
	Giảm	09	14,5
Độ mô học	Cao	42	67,7
	Thấp	20	32,3
Vị trí di căn	Tại phúc mạc	32	51,6
	Ngoài phúc mạc	30	48,4
Số lượng di căn	< 3 vị trí	18	20,9
	≥ 3 vị trí	49	79,1
Số tạng di căn	Di căn 1 tạng	35	56,5
	Di căn ≥ 2 tạng	27	43,5

Có 62 BN đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu trước điều trị thể hiện ở bảng 1.

Theo đó, BN trung bình 58,4 ± 11,6 tuổi, BN ≤ 60 tuổi và BN > 60 tuổi tương đương nhau (53,2% và 46,8%), tỉ lệ BN nam/nữ = 43/19 = 2,26/1. Hầu hết BN có tình trạng toàn thân từ 0-1 điểm ECOG (95,2%). Quá nửa số BN chưa phẫu thuật u nguyên phát (54,8%). Gần một nửa số BN đã có di căn nhiều tạng (43,5%); trong đó 79,1% BN di căn từ 3 vị trí trở lên và 48,4% BN có di căn phúc mạc. Tỉ lệ BN có số lượng tế bào tủy xương giảm chiếm 14,5%.

#### 3.2. Thay đổi các chỉ số huyết học, sinh hóa trong quá trình điều trị hóa chất

Tổng cộng có 435 đợt điều trị hóa chất, số đợt điều trị hóa chất trên mỗi BN từ 2-15 đợt, trung bình 7 chu kì. Sự thay đổi các chỉ số huyết học, sinh hóa của BN được trình bày tại bảng 2.

Thay đổi các chỉ số huyết học, sinh hóa hay gặp là thiếu máu (85,5%), tăng AST (64,5%), hạ natri máu (50%), tăng bilirubin máu (35,5%), tăng ALT (33,8%), giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt (32,3%), giảm tiểu cầu (24,2%) và tăng creatinin máu (3,2%). Các chỉ số thay đổi chủ yếu ở độ 1 và độ 2.

**Bảng 2. Thay đổi các chỉ số huyết học, sinh hóa của BN nghiên cứu**

Đặc điểm	ĐỘ 1		ĐỘ 2		ĐỘ 3		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm bạch cầu	12	19,4	8	12,9	0	0	20	32,3
Giảm bạch cầu hạt	5	8,1	13	21,0	2	3,2	20	32,3
Thiếu máu	36	58,1	16	25,8	1	1,6	53	85,5
Giảm tiểu cầu	10	16,1	4	6,5	1	1,6	15	24,2
Tăng AST	39	62,9	1	1,6	0	0	40	64,5
Tăng ALT	19	30,6	2	3,2	0	0	21	33,8
Tăng bilirubin máu	18	29,0	4	6,5	0	0	22	35,5
Tăng creatinin máu	2	3,2	0	0	0	0	2	3,2
Hạ natri máu	30	48,4	0	0	1	1,6	31	50,0

#### 3.3. Liên quan giữa sự thay các chỉ số huyết học, sinh hóa với một số đặc điểm trước điều trị

**Bảng 3. Liên quan giữa giảm số lượng bạch cầu với đặc điểm BN trước điều trị**

Đặc điểm		Giảm bạch cầu			Giảm bạch cầu hạt		
		Có (%)	Không (%)	p	Có (%)	Không (%)	p
Tuổi	≤ 60 tuổi	11 (33,3)	22 (66,7)	0,847	12 (36,4)	21 (63,6)	0,461
	> 60 tuổi	9 (31,0)	20 (69,0)		8 (27,6)	21 (72,4)	
Giới tính	Nam	11 (25,6)	32 (74,4)	0,091	11 (25,6)	32 (74,4)	0,091
	Nữ	9 (47,4)	10 (52,6)		9 (47,4)	10 (52,6)	
ECOG	0-1 điểm	19 (32,2)	40 (67,8)	1,0	18 (30,5)	41 (69,5)	0,241
	2 điểm	1 (33,3)	2 (66,7)		2 (66,7)	1 (33,3)	

Đặc điểm		Giảm bạch cầu			Giảm bạch cầu hạt		
		Có (%)	Không (%)	p	Có (%)	Không (%)	p
Số lượng tế bào tủy	Bình thường	12 (22,6)	41 (77,4)	< 0,001	12 (22,6)	41 (77,4)	< 0,001
	Giảm	8 (88,9)	1 (11,1)		8 (88,9)	1 (11,1)	
Độ mô học	Cao	15 (35,7)	27 (64,3)	0,399	16 (38,1)	26 (61,9)	0,154
	Thấp	5 (25,0)	15 (75,0)		4 (20,0)	16 (80,0)	
Phẫu thuật u nguyên phát	Có	14 (50,0)	14 (50,0)	0,07	12 (42,9)	16 (57,1)	0,105
	Không	6 (17,6)	28 (82,4)		8 (23,5)	26 (76,5)	
Di căn phúc mạc	Có	11 (35,5)	20 (64,5)	0,587	12 (38,7)	19 (61,3)	0,277
	Không	9 (29,0)	22 (71,0)		8 (25,8)	23 (74,2)	
Vị trí di căn	1-2 vị trí	6 (46,2)	7 (53,8)	0,318	6 (46,2)	7 (53,8)	0,318
	≥ 3 vị trí	14 (28,6)	35 (71,4)		14 (28,6)	35 (71,4)	
Số tạng di căn	1 tạng	10 (28,6)	25 (71,4)	0,48	11 (31,4)	24 (68,6)	0,874
	≥ 2 tạng	10 (37,0)	17 (63,0)		9 (33,3)	18 (66,7)	

BN có số lượng tế bào tủy xương giảm hay gặp giảm bạch cầu và bạch cầu hạt hơn BN có số lượng tế bào tủy xương trong giới hạn bình thường (p < 0,001).

**Bảng 4. Liên quan giữa giảm huyết sắc tố, tiểu cầu với đặc điểm BN trước điều trị**

Đặc điểm		Thiếu máu			Giảm tiểu cầu		
		Có (%)	Không (%)	p	Có (%)	Không (%)	p
Tuổi	≤ 60 tuổi	29 (87,9)	4 (12,1)	0,722	8 (25,0)	24 (75,0)	0,938
	> 60 tuổi	24 (82,8)	5 (17,2)		7 (24,1)	22 (75,9)	
Giới tính	Nam	37 (86,0)	6 (14,0)	1,0	9 (20,9)	34 (79,1)	0,34
	Nữ	16 (84,2)	3 (15,8)		6 (33,3)	12 (66,7)	
ECOG	0-1 điểm	50 (54,7)	9 (15,3)	1,0	13 (22,4)	45 (77,6)	0,147
	2 điểm	3 (100)	0 (0)		2 (66,7)	1 (33,3)	
Số lượng tế bào tủy	Bình thường	46 (86,8)	7 (13,2)	0,607	11 (21,2)	41 (78,8)	0,204
	Giảm	7 (77,8)	2 (22,2)		4 (44,4)	5 (55,6)	
Độ mô học	Cao	38 (90,5)	4 (9,5)	0,133	10 (23,8)	32 (76,2)	1,0
	Thấp	15 (75,0)	5 (25,0)		5 (26,3)	14 (73,7)	
Phẫu thuật u nguyên phát	Có	21 (75,0)	7 (25,0)	0,033	10 (37,0)	17 (63,0)	0,071
	Không	32 (94,1)	2 (5,9)		5 (14,7)	29 (85,3)	
Di căn phúc mạc	Có	29 (93,5)	2 (6,5)	0,147	6 (19,4)	25 (80,6)	0,334
	Không	24 (77,4)	7 (22,6)		9 (30,0)	21 (70,0)	
Vị trí di căn	1-2 vị trí	10 (76,9)	3 (23,1)	0,381	4 (33,3)	8 (66,7)	0,467
	≥ 3 vị trí	43 (87,8)	6 (12,2)		11 (22,4)	38 (77,6)	
Số tạng di căn	1 tạng	28 (80,0)	7 (20,0)	0,277	8 (23,5)	26 (76,5)	0,829
	≥ 2 tạng	25 (92,6)	2 (7,4)		7 (25,9)	20 (74,1)	

Thiếu máu hay gặp ở các BN không phẫu thuật cắt bỏ khối ung thư dạ dày nguyên phát (p = 0,033).

**Bảng 5. Liên quan giữa thay đổi các chỉ số AST, ALT với đặc điểm BN trước điều trị**

Đặc điểm		Tăng AST			Tăng ALT		
		Có (%)	Không (%)	p	Có (%)	Không (%)	p
Tuổi	≤ 60 tuổi	20 (66,7)	10 (33,3)	0,695	12 (36,4)	21 (63,6)	0,658
	> 60 tuổi	20 (71,4)	8 (28,6)		9 (31,0)	20 (69,0)	

Đặc điểm		Tăng AST			Tăng ALT		
		Có (%)	Không (%)	p	Có (%)	Không (%)	p
Giới tính	Nam	28 (68,3)	13 (31,7)	0,863	15 (34,9)	28 (65,1)	0,8
	Nữ	12 (70,6)	5 (29,4)		6 (31,6)	13 (68,4)	
ECOG	1-1 điểm	38 (69,1)	17 (30,9)	1,0	20 (33,9)	39 (66,1)	1,0
	2 điểm	2 (66,7)	1 (33,3)		1 (33,3)	2 (66,7)	
Số lượng tế bào tủy	Bình thường	34 (69,4)	15 (30,6)	1,0	18 (34,0)	35 (66,0)	1,0
	Giảm	6 (66,7)	3 (33,3)		3 (33,3)	6 (66,7)	
Độ mô học	Cao	27 (65,9)	14 (34,1)	0,426	16 (38,1)	26 (61,9)	0,308
	Thấp	13 (64,5)	4 (23,5)		5 (25,0)	15 (75,0)	
HER2	Dương tính	5 (71,4)	2 (28,6)	1,0	3 (37,5)	5 (62,5)	1,0
	Âm tính	35 (68,6)	16 (31,4)		18 (33,3)	36 (66,7)	
Phẫu thuật u nguyên phát	Có	19 (70,4)	8 (29,6)	0,829	12 (42,9)	16 (57,1)	0,175
	Không	21 (67,7)	10 (32,3)		9 (26,5)	25 (73,5)	
Di căn phúc mạc	Có	23 (76,7)	7 (23,3)	0,189	14 (45,2)	17 (54,8)	0,06
	Không	17 (60,7)	11 (39,3)		7 (22,6)	24 (77,4)	
Vị trí di căn	1-2 vị trí	8 (66,7)	4 (33,3)	1,0	4 (30,8)	9 (69,2)	1,0
	≥ 3 vị trí	32 (69,6)	14 (30,4)		17 (34,7)	32 (65,3)	
Số tạng di căn	1 tạng	22 (71,0)	9 (29,0)	0,724	11 (31,4)	24 (68,6)	0,644
	≥ 2 tạng	18 (66,7)	9 (33,3)		10 (37,0)	17 (63,0)	

Khác biệt giữa có và không có tăng men gan không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm đặc điểm bệnh học.

**Bảng 6. Liên quan giữa tăng bilirubin, giảm natri máu với một số đặc điểm BN trước điều trị**

Đặc điểm		Tăng bilirubin			Giảm natri		
		Có (%)	Không (%)	p	Có (%)	Không (%)	p
Tuổi	≤ 60 tuổi	9 (27,3)	24 (72,7)	0,149	16 (48,5)	17 (51,5)	0,799
	> 60 tuổi	13 (44,8)	16 (55,2)		15 (51,7)	14 (48,3)	
Giới tính	Nam	15 (34,9)	28 (65,1)	0,882	21 (48,8)	22 (51,2)	0,783
	Nữ	7 (36,8)	12 (63,2)		10 (52,6)	9 (47,4)	
ECOG	0-1 điểm	21 (35,6)	38 (64,4)	1,0	31 (52,5)	28 (47,5)	0,238
	2 điểm	1 (33,3)	2 (66,7)		0	3 (100)	
Số lượng tế bào tủy	Bình thường	19 (35,8)	34 (64,2)	1,0	30 (56,5)	23 (43,4)	0,026
	Giảm	3 (33,3)	6 (66,7)		1 (11,1)	8 (88,9)	
Độ mô học	Cao	12 (28,6)	30 (71,4)	0,099	21 (50,0)	21 (50,0)	1,0
	Thấp	10 (50,0)	10 (50,0)		10 (50,0)	10 (50,0)	
Phẫu thuật u nguyên phát	Có	9 (32,1)	19 (67,9)	0,618	10 (35,7)	18 (64,3)	0,041
	Không	13 (38,2)	21 (61,8)		21 (61,8)	13 (38,2)	
Di căn phúc mạc	Có	7 (22,6)	24 (77,4)	0,034	17 (54,8)	14 (45,2)	0,446
	Không	15 (48,4)	16 (51,6)		14 (45,2)	17 (54,8)	
Vị trí di căn	1-2 vị trí	7 (53,8)	6 (46,2)	0,191	8 (61,5)	5 (38,5)	0,349
	≥ 3 vị trí	15 (30,6)	34 (69,4)		23 (46,9)	26 (53,1)	
Số tạng di căn	1 tạng	14 (40,0)	21 (60,0)	0,397	18 (51,4)	17 (48,6)	0,798
	≥ 2 tạng	8 (29,6)	19 (70,4)		13 (48,1)	14 (51,9)	

Hạ natri máu thường gặp ở các BN có số lượng tế bào tủy thấp ( $p = 0,026$ ), và không phẫu thuật cắt bỏ khối UTDD nguyên phát ( $p = 0,041$ ).

#### 4. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá các thay đổi chỉ số huyết học, sinh hóa (tác dụng không mong muốn) và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm trước điều trị của BN UTDD giai đoạn di căn, điều trị hóa chất phức đồ SOX. Trong nghiên cứu này, BN trung bình  $58,4 \pm 11,6$  tuổi; tỉ lệ BN nam/nữ = 2,26; tình trạng toàn thân chủ yếu là 0-1 điểm ECOG (95,2%); 54,8% chưa phẫu thuật u nguyên phát; 14,5% có số lượng tế bào tủy giảm; 43,5% di căn nhiều tạng (với 79,1% di căn 3 tạng trở lên và 48,4% có di căn phức tạp). Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu khác [4, 5, 7].

##### 4.2. Thay đổi các chỉ số huyết học, sinh hóa

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận các chỉ số huyết học hay giảm là số lượng bạch cầu (32,3%), số lượng bạch cầu hạt (32,3%), thiếu máu (85,5%), số lượng tiểu cầu (24,2%). Các chỉ số sinh hóa hay tăng là: AST (64,5%), ALT (33,8%), bilirubin toàn phần (35,5%). Hạ natri máu gặp ở 50% BN nghiên cứu. Các chỉ số huyết học chủ yếu là giảm độ 1 và độ 2 (chiếm 92%).

Kết quả này tương đồng với kết quả của các nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới. Quách Thị Dung [4] nghiên cứu 32 BN UTDD giai đoạn muộn tại Bệnh viện K, ghi nhận thay đổi các chỉ số huyết học thường gặp là thiếu máu (37,5%), giảm bạch cầu (15,6%), giảm bạch cầu hạt (21,9%), giảm tiểu cầu (12,5%); tất cả các thay đổi huyết học trên đều ở độ 1 và độ 2. Theo Yamada và cộng sự [7], trong số 338 BN điều trị phức đồ SOX, các chỉ số huyết học, sinh hóa thay đổi thường gặp là giảm bạch cầu (60,7%), giảm bạch cầu hạt (68,9%), thiếu máu (55,3%), giảm tiểu cầu (78,4%), tăng AST (60,7%), tăng ALT (40,2%), tăng bilirubin (38,8%), hạ natri máu (21,9%) và tăng creatinin máu (8,9%); các thay đổi chỉ số huyết học độ 3 trở lên chiếm 14,3%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN UTDD giai đoạn di căn điều trị hóa chất phức đồ SOX thường ít xảy ra thay đổi các chỉ số huyết học hơn so với phức đồ CS, đặc biệt là các thay đổi từ độ 3 trở lên (thay đổi dẫn đến giảm liều hoặc ngừng điều trị, thậm chí gây ra các biến chứng nặng nề, đe dọa tính mạng BN). Theo Nguyễn Minh Phương [6], thay đổi các chỉ số huyết học thường gặp nhất ở BN UTDD giai đoạn muộn, điều trị phức đồ CS là hạ bạch cầu (47,6%) và giảm bạch cầu hạt (52,4%);

các thay đổi độ 3 trở lên chiếm 21,1%. Nghiên cứu của Yamada và cộng sự [7] cho thấy, trong số 338 BN điều trị phức đồ CS, các chỉ số huyết học thay đổi thường gặp là giảm bạch cầu (74%), giảm bạch cầu hạt (79,4%), thiếu máu (73,7%), giảm tiểu cầu (69,3%), tăng AST (23%), tăng ALT (23,9%), tăng bilirubin (23,9%), tăng creatinin máu (39,4%) và hạ natri máu (46%); các thay đổi chỉ số huyết học độ 3 trở lên chiếm 27,1%. So sánh hai nhóm điều trị SOX và CS, Yamada và cộng sự thấy giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu và hạ natri máu thường gặp hơn ở các BN điều trị phức đồ CS; với các thay đổi độ 3 trở lên thì giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu cũng thường gặp ở nhóm BN điều trị CS hơn.

##### 4.3. Liên quan giữa thay đổi các chỉ số huyết học với một số đặc điểm BN

Việc phát hiện mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm trước điều trị với sự thay đổi các chỉ số huyết học giúp các nhà lâm sàng quản lí BN tốt hơn và đem lại hiệu quả điều trị cao hơn [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt thường gặp ở BN có số lượng tế bào tủy xương thấp; thiếu máu hay gặp ở các BN không phẫu thuật cắt bỏ khối UTDD nguyên phát; tăng bilirubin máu thường gặp ở các BN có di căn gan và các BN có di căn phức tạp; hạ natri máu thường gặp ở các BN có số lượng tế bào tủy xương thấp, các BN có di căn gan và các BN không phẫu thuật cắt bỏ khối UTDD nguyên phát.

Hiện nay, mối liên quan giữa thay đổi các chỉ số huyết học và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng còn ít được nghiên cứu. Kawachi S và cộng sự [10] nghiên cứu 76 BN UTDD giai đoạn muộn, thấy số lượng bạch cầu và nồng độ hemoglobin trước điều trị thấp và số chu kì điều trị hóa chất phức đồ CS từ 6 trở lên là nguy cơ của giảm bạch cầu hạt độ 3-4. Trong nghiên cứu trên, các BN không được làm tủy đồ trước điều trị. Tuy nhiên, số lượng bạch cầu và nồng độ hemoglobin thấp có thể liên quan đến số lượng tế bào tủy thấp, giống với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi.

Thiếu máu là thay đổi phổ biến ở các BN UTDD điều trị hóa chất [11,12]. Các BN UTDD không phẫu thuật cắt bỏ khối u nguyên phát có nguy cơ lớn nhất bị thiếu máu không chỉ do điều trị hóa chất, mà còn vì nhiều lí do khác, như chảy máu khối u kéo dài, tình trạng viêm dạ dày mạn tính, sử dụng thuốc kháng H2, nhiễm *H. pylori* và tình trạng dinh dưỡng đường miệng kém [12, 13].

Tổn thương gan ở BN ung thư không chỉ do bệnh ung thư di căn mà còn có thể do nhiễm độc thuốc [14]. Các tổn thương gan gặp phải trong quá

trình điều trị thường dẫn đến các thay đổi chỉ số xét nghiệm AST, ALT và bilirubin. Hơn nữa, tăng bilirubin máu là một yếu tố tiên lượng xấu đối với các BN UTDD tái phát, di căn, điều trị hóa chất [15]. Tuy nhiên, mối liên quan giữa tăng bilirubin với các đặc điểm bệnh học trước điều trị còn chưa rõ ràng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các BN di phúc mạc có tăng bilirubin đáng kể so với các BN khác.

Hạ natri máu là một bất thường điện giải thường gặp trong thực hành điều trị BN ung thư [16]. Bất thường này thường dễ quản lý và ít ảnh hưởng đến lịch trình điều trị hóa chất của BN. Nguyên nhân hạ natri máu thường do hội chứng tiết ADH không phù hợp. Ngoài ra, hạ natri máu còn liên quan đến quá trình tái phân bố protein vận chuyển ion Na<sup>+</sup> trong mô ung thư. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hạ natri máu thường gặp ở các BN có số lượng tế bào tủy thấp và không phẫu thuật cắt bỏ khối UTDD nguyên phát.

## 5. KẾT LUẬN

Giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt thường gặp ở các BN có số lượng tế bào tủy xương thấp. Thiếu máu hay gặp ở BN không phẫu thuật cắt bỏ khối u dạ dày nguyên phát. Tăng bilirubin hay gặp ở các BN có di căn phúc mạc và di căn gan; hạ natri máu hay gặp ở các BN có số lượng tế bào tủy thấp, di căn gan và không phẫu thuật cắt bỏ khối u dạ dày nguyên phát.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R.L, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May; 71(3): 209-249.
2. Wu C.W, Lo S.S, Shen K.H, Hsieh M.C, Chen J.H, Chiang J.H, Lin H.J, Li A.F, Lui W.Y (2003), "Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer", *World J Surg*. 2003 Feb; 27(2): 153-8.
3. Bộ Y tế (2020), "Ung thư dạ dày", *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2020.
4. Quách Thị Dung, Vũ Hồng Thăng, Nguyễn Thị Hương Giang (2022), "Đánh giá kết quả điều trị TS-1 và oxaliplatin trong UTDD giai đoạn muộn tại Bệnh viện K", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 519(1).
5. Đỗ Thái Hiền (2021), *Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ có TS-1 trong điều trị ung thư dạ dày giai đoạn muộn*, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Nguyễn Minh Phương (2020), *Đánh giá kết quả phác đồ TS-1 - Cisplatin trong điều trị bước một*

*UTDD giai đoạn muộn tại Bệnh viện K*, Trường Đại học Y Hà Nội.

7. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H (2015), "Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer", *Ann Oncol*. 2015 Jan; 26(1):141-148.
8. Trotti A, Colevas A.D, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman C.N: CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Jul; 13(3):176-81.
9. Gennigens C, De Cuyper M, Seidel L, Hermesse J, Barbeaux A, Forget F, Albert A, Jerusalem G, Kridelka F (2020), "Correlation between hematological parameters and outcome in patients with locally advanced cervical cancer treated by concomitant chemoradiotherapy", *Cancer Med*. 2020 Nov; 9(22):8432-8443.
10. Kawachi S, Shinoda Y, Kimura M, Usami E, Yoshimura T (2018), "Risk factors for severe neutropenia induced by combination therapy of S-1 and cisplatin in patients with advanced/recurrent gastric cancer", *Pharmazie*. 2018 Mar 5;73(3):174-177.
11. Tang G.H, Hart R, Sholzberg M, Brezden-Masley C (2018), "Iron deficiency anemia in gastric cancer: a Canadian retrospective review", *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec; 30(12):1497-1501.
12. Jung M, Kim H, Yoon HY, Kim CB. Pre- and post-gastrectomy anemia in gastric cancer patients. *Korean J Clin Oncol* 2011; 7:88-95
13. Clark SF (2008), "Iron deficiency anemia", *Nutr Clin Pract*. 2008 Apr-May;23(2):128-41.
14. King P.D, Perry M.C (2001) "Hepatotoxicity of chemotherapy", *Oncologist*. 2001; 6(2): 162-76.
15. Koo D.H, Ryoo B.Y, Kim H.J, Ryu M.H, Lee S.S, Moon J.H, Chang H.M, Lee J.L, Kim T.W, Kang Y.K (2011), "A prognostic model in patients who receive chemotherapy for metastatic or recurrent gastric cancer: validation and comparison with previous models", *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Oct; 68(4):913-21.
16. Castillo J.J, Vincent M, Justice E (2012), "Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients", *Oncologist*. 2012; 17(6): 756-65. □