

HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA ĐIỀU TRỊ HÓA TRỊ TÂN HỖ TRỢ TRONG UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN TIẾN XA TẠI CHỖ TẠI VÙNG

**Đặng Thị Huyền Trang^{1*}, Đặng Xuân Quỳnh¹,
Phan Thị Hồng Đức^{1,2}, Võ Ngọc Huân¹, Nguyễn Hoàng Quý^{1,3}**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả bước đầu các phác đồ hoá trị tân hỗ trợ trong ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 65 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô dạ dày giai đoạn lan rộng tại chỗ tại vùng tại bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 52,7, giới nam chiếm 70,6%. Hầu hết bệnh nhân u T4 (72,3%) và hoặc có di căn hạch (96,9%). Có 37 (56,9%) bệnh nhân được điều trị tân hỗ trợ với phác đồ FLOT, 9 (13,8%) được điều trị với phác đồ SOX, 18 (27,7%) được điều trị với phác đồ với CapeOX, có 1 (1,5%) bệnh nhân được điều trị với phác đồ CapeOX và duy trì capecitabin trước phẫu thuật. Số chu kỳ hoá trị tân hỗ trợ trung bình của phác đồ FLOT là 4,11 chu kỳ, của phác đồ SOX là 5,78 chu kỳ, của phác đồ CapeOX là 6,5 chu kỳ. Có 51 (78,5%) bệnh nhân được phẫu thuật. Tỷ lệ bệnh nhân phẫu thuật đạt R0 là 74,5%. Đánh giá đáp ứng theo RECIST cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung cho tất cả phác đồ tân hỗ trợ là 46,1%, tỷ lệ đáp ứng riêng cho từng phác đồ FLOT, SOX, CapeOX lần lượt là 59,5%; 44,4%; 22,3%, có 1 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng sau 8 chu kỳ CapeOX. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học chung cho tất cả các phác đồ là 10%. Khi xét riêng từng phác đồ, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học của phác đồ FLOT là 8%, phác đồ SOX là 20% và phác đồ CapeOX là 11,1%. Tỷ lệ tái phát tại thời điểm 1 năm sau phẫu thuật là 35,9%, khi xét riêng từng phác đồ, tỷ lệ tái phát tại thời điểm 1 năm sau phẫu thuật khi điều trị với phác đồ FLOT là 33,3%, phác đồ SOX là 60,0% và phác đồ CapeOX là 33,3%. Về tính an toàn, các phác đồ được dung nạp tốt, với giảm bạch cầu hạt là độc tính huyết học độ 3-4 chính (10,8%). Phác đồ FLOT có tỷ lệ giảm bạch cầu hạt cao nhất (16,2%), trong khi CapeOX đặc trưng bởi độc tính thần kinh ngoại vi. Phác đồ SOX cho thấy hồ sơ độc tính thuận lợi và dung nạp tốt về mặt tiêu hóa.

¹Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh

²Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

³Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh

*Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Huyền Trang
Email: hutra96@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/10/2025

Ngày phản biện: 14/11/2025

Ngày chấp nhận đăng: 01/12/2025

Kết luận: Các phác đồ hóa trị tân hỗ trợ cho thấy hiệu quả bước đầu khả quan ở bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng, với tỷ lệ đáp ứng và khả năng phẫu thuật triệt căn R0 chấp nhận được. Phác đồ FLOT cho tỷ lệ đáp ứng lâm sàng cao nhất nhưng đi kèm độc tính huyết học đáng kể. Cần có các nghiên cứu lớn hơn với thời gian theo dõi dài hơn để khẳng định vai trò và lựa chọn phác đồ tối ưu cho từng bệnh nhân.

Từ khóa: Ung thư dạ dày, hoá trị tân hỗ trợ, FLOT, SOX, CapeOX, tỉ lệ đáp ứng, tỉ lệ tái phát, độc tính.

EFFICACY AND SAFETY OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

ABSTRACT

Objective: To evaluate the initial outcomes of neoadjuvant chemotherapy regimens in locally and regionally advanced gastric cancer (LAGC).

Subjects and methods: 65 patients diagnosed with locally and regionally advanced gastric adenocarcinoma at the Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Results: The mean age was 52.7 years, with a male predominance (70.6%). The majority of patients presented with T4 tumors (72.3%) and/or nodal metastasis (96.9%). Regarding treatment regimens, 37 (56.9%) patients received FLOT, 9 (13.8%) received SOX, and 18 (27.7%) received CapeOX. The mean number of neoadjuvant cycles was 4.11 for FLOT, 5.78 for SOX, and 6.5 for CapeOX. Subsequently, 51 patients (78.5%) underwent surgery, achieving an R0 resection rate of 74.5%. The overall response rate (ORR) per RECIST criteria was 46.1%. Regimen-specific ORRs were 59.5% for FLOT, 44.4% for SOX, and 22.3% for CapeOX. The overall pathological complete response (pCR) rate was 10.0%, with specific rates of 8.0% for FLOT, 20.0% for SOX, and 11.1% for CapeOX. The 1-year post-operative recurrence rate was 35.9% (FLOT: 33.3%, SOX: 60.0%, CapeOX: 33.3%). Regarding safety, all regimens were well-tolerated. Grade 3-4 neutropenia was the main hematologic toxicity (10.8%), with the highest incidence in the FLOT group (16.2%). CapeOX was characterized by peripheral neuropathy. The SOX regimen showed a favorable toxicity profile and good gastrointestinal tolerability.

Conclusion: Neoadjuvant chemotherapy demonstrates promising preliminary efficacy in patients with LAGC, yielding acceptable response and R0 resection rates. The FLOT regimen provided the highest clinical response but was associated with significant hematologic toxicity. Larger prospective studies with longer follow-up are warranted to confirm these findings and determine the optimal regimen for individual patients.

Keywords: Gastric cancer, neoadjuvant chemotherapy, FLOT, SOX, CapeOX, response rate, recurrence rate, toxicity.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày có tiên lượng đặc biệt xấu và tỷ lệ mắc cao trên toàn thế giới. Tại Việt Nam ghi nhận xuất độ ung thư dạ dày đứng hàng thứ 5, tử suất đứng hàng thứ 3. Phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2 vẫn là phương pháp điều trị chuẩn cho

ung thư dạ dày giai đoạn sớm tuy nhiên tỷ lệ tái phát và di căn cao, là nguyên nhân chính gây tử vong. Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa. Tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS) 5 năm giai đoạn tiến xa (IIIB-IIIB) <35%. Do đó, cần có những phương pháp điều trị hiệu quả hơn giúp cải thiện lợi ích sống còn.

Hóa trị tân hỗ trợ giúp tăng tỉ lệ phẫu thuật đạt R0 và giảm tỉ lệ tái phát, di căn. Đồng thời hóa trị tân hỗ trợ giúp bệnh nhân có cơ hội tiếp xúc hóa trị trước mổ do một số trường hợp sau mổ bệnh nhân không thể dung nạp hóa trị được. Các trường hợp có nguy cơ di căn cao, hóa trị tân hỗ trợ cũng giúp loại bỏ việc phẫu thuật không cần thiết do bệnh nhân tiến triển di căn một thời gian rất ngắn sau phẫu thuật.

Một số nghiên cứu lâm sàng đã xác nhận hiệu quả của liệu pháp hoá trị tân hỗ trợ: cải thiện tỷ lệ phẫu thuật R0, giảm di căn xa và tái phát, đồng thời cải thiện sống còn. Tuy nhiên, phác đồ cụ thể, số chu kỳ điều trị tối ưu và đánh giá đáp ứng mô học vẫn chưa rõ ràng, chỉ định, tính khả thi cũng như lợi ích sống còn lâu dài của liệu pháp này vẫn còn gây tranh cãi. Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát hiệu quả và tính an toàn của hóa trị tân hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư dạ dày tại Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày giai đoạn lan rộng tại chỗ tại vùng được điều trị hoá chất phác đồ FLOT, SOX, CapeOX trước phẫu thuật tại Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh từ tháng 01/2022 đến tháng 7/2024.

- Tiêu chuẩn chọn lựa: Các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư dạ dày giai đoạn lan rộng tại chỗ (T3, T4 hoặc N+, M0), chưa điều trị hoá chất trước đó, chỉ số tổng trạng từ 0-1, có chức năng tủy xương, gan thận và tim mạch trong giới hạn bình thường, bệnh nhân hoàn thành ít nhất 3 chu kỳ hóa trị tân hỗ trợ.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân mắc các bệnh cấp tính đe dọa tính mạng, mắc ung thư thứ hai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca.

Cỡ mẫu: chọn mẫu thuận tiện, 65 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn lựa từ tháng 01/2022 đến tháng 7/2024 được đưa vào nghiên cứu.

Phác đồ điều trị: Phác đồ FLOT: Docetaxel 50mg/m² da truyền tĩnh mạch 1h, Oxaliplatin 85mg/m² da truyền tĩnh mạch 2h, 5FU 2.600mg/m² da truyền tĩnh mạch 24h, Calcium folinate 200mg/m² da truyền tĩnh mạch 2h, tất cả các hoá chất được truyền trong ngày 1, dự phòng hạ bạch cầu bằng GCSF vào ngày 2. Phác đồ SOX: Oxaliplatin 130mg/m² da truyền tĩnh mạch 2h, TS-1 40mg/m² da x² lần/ ngày uống ngày 1-14; Phác đồ CapeOX: Oxaliplatin 130mg/m² da truyền tĩnh mạch 2h, Capecitabine 1.000mg/m² dax 2 lần/ngày uống ngày 1-14.

Đánh giá đáp ứng điều trị: Chúng tôi tiến hành đánh giá đáp ứng theo RECIST phiên bản 1.1 dựa trên chụp cắt lớp vi tính sau ít nhất 3 chu kỳ hóa trị.

Đánh giá độc tính của phác đồ: Độc tính được đánh giá theo CTCAE phiên bản 5.0.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua tại hội đồng đạo đức Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Đặc điểm		n/N	Tỉ lệ (%)	Khoảng tin cậy 95%
Giới	Nam	46/65	70,8	58,5 – 81,5
	Nữ	19/65	29,2	18,5 – 41,5

Đặc điểm		n/N	Tỉ lệ (%)	Khoảng tin cậy 95%
ECOG	0	12/65	18,5	9,2 – 27,7
	1	53/65	81,5	72,3 – 90,8
Bệnh đồng mắc	Có	14/65	21,5	12,3 – 32,3
	Không	51/65	78,5	67,7 – 87,7
	Giá trị trung bình	Trung vị	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Tuổi (N=65)	52,71 ± 10,54	54,00	25	78

Nhận xét:

Kết quả cho thấy trong tổng số 65 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, nam giới chiếm 70,8%, nữ giới chiếm 29,2%, tỉ lệ nam/nữ là 2,4/1. Tuổi trung

bình của đối tượng nghiên cứu là 52,71, thấp nhất là 25 tuổi, cao nhất là 78 tuổi. Toàn bộ bệnh nhân có thể trạng tốt với 18,5% bệnh nhân ECOG 0 và 81,5% bệnh nhân ECOG 1. Có 21,5% bệnh nhân có bệnh đồng mắc đi kèm với ung thư dạ dày.

Bảng 2. Đặc điểm của u nguyên phát và hạch

Đặc điểm		n/N	Tỉ lệ (%)	Khoảng tin cậy 95%
Vị trí u	Tâm vị	12/65	18,5	9,2 – 27,7
	Thân vị	27/65	41,5	30,8 – 53,8
	Hang vị	24/65	36,9	26,2 – 49,2
	Nhiều vị trí	2/65	3,1	0,0 – 7,7
Giai đoạn bệnh				
T	T3	18/65	27,7	18,5 – 38,5
	T4	47/65	72,3	61,5 – 81,5
Tình trạng hạch	N0	2/65	3,1	0,0 – 7,7
	N1	24/65	36,9	26,2 – 49,2
	N2	34/65	52,3	40,0 – 64,6
	N3	5/65	7,7	1,5 – 15,4

Nhận xét:

Có 96,9% bệnh nhân có u tại một vị trí với 18,5% u ở tâm vị, 41,5% u ở thân vị, 36,9% u ở hang vị, còn lại 3,1% u ở nhiều vị trí. Trong nhóm

bệnh nhân nghiên cứu, có 27,7% u T3, 72,3% u T4, 96,9% bệnh nhân có di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán bệnh. Giai đoạn u và hạch được đánh giá trên CT scan trước điều trị, không có bệnh nhân được chụp PET/CT hay nội soi ổ bụng chẩn đoán.

Bảng 3. Đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm		n/N	Tỉ lệ (%)	Khoảng tin cậy 95%
Mô bệnh học	Tế bào nhẵn	11/65	16,9	9,2 - 26,2
	Khác	54/65	83,1	73,8 - 90,8

Đặc điểm		n/N	Tỉ lệ (%)	Khoảng tin cậy 95%
Grad mô học	1	2/65	3,1	0,0 - 7,7
	2	27/65	41,5	29,2 - 52,3
	3	36/65	55,4	44,6 - 67,7

Nhận xét:

Có 16,9% bệnh nhân có kết quả mô bệnh học

u loại carcinôm dạng tế bào nhẵn. Khi xét grad mô học, hầu hết các bệnh nhân có u grad 2-3 với tỉ lệ 96,9%.

3.2. Đặc điểm điều trị

Bảng 4. Đặc điểm điều trị

Đặc điểm			n/N	Tỉ lệ (%)	Khoảng tin cậy 95%
Phác đồ sử dụng SOX CapeOX CapeOX + Duy trì Capecitabin		FLOT	37/65	56,9	44,6 – 69,2
		9/65	13,8	6,2 -23,1	
		18/65	27,7	16,9 – 38,5	
		1/65	1,5	0,0 – 4,6	
Phẫu thuật		Triệt để	40/65	61,5	49,2 – 73,8
Không triệt để Không		11/65	16,9	7,7 – 26,2	
		14/65	21,5	10,8 – 30,8	
Lý do phẫu thuật không triệt để Biến chứng hẹp môn vị		Tiến triển trong mổ	10/11	90,9	70,0 – 100,0
		1/11	9,1	0,0 – 30,0	
Lý do không phẫu thuật Từ chối/Bỏ trị Biến chứng Không rõ		Tiến triển/di căn	8/14	57,1	28,6 – 84,6
		4/14	28,6	7,1 – 55,6	
		1/14	7,1	0,0 – 23,1	
		1/14	7,1	0,0 – 25,0	
Diện cắt R1 R2		R0	38/51	74,5	62,7 – 86,3
		1/51	2,0	0,0 – 5,9	
		12/51	23,5	11,8 – 35,3	
Hoàn thành hóa trị sau mổ Không		Có	33/39	84,6	72,1 – 95,1
		6/39	15,4	4,9 – 27,9	
Đặc điểm		Giá trị trung bình	Trung vị	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Thời gian bắt đầu hóa trị đến khi phẫu thuật		184,69 ± 134,48	134,00	72	577
Số chu kì hóa trị tân hỗ trợ	FLOT (N=37)	4,11 ± 0,81	4,0	3	8
	SOX (N=9)	5,78 ± 2,28	6,0	3	8
	CapeOX (N=18)	6,50 ± 2,12	7,0	4	10

Nhận xét:

Các phác đồ được sử dụng trong hóa trị tân hỗ trợ tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM bao gồm: FLOT, CapeOx, SOX với tỷ lệ lần lượt là 56,9%, 27,7% và 13,8%. Có một trường hợp bệnh nhân được điều trị với phác đồ CapeOX 8 chu kỳ sau đó duy trì bằng Capecitabin đến chu kỳ 16 trước phẫu thuật. Số chu kỳ hóa trị trước mổ trung bình với phác đồ FLOT là 4,11 chu kỳ: 32/37 ca hóa trị FLOT 4 chu kỳ trước mổ, 1 ca hóa trị 8 chu kỳ trước mổ, và 3 ca hóa trị 3 chu kỳ trước mổ trong đó 1 ca bỏ trị và 2 ca dung nạp kém nên chuyển phẫu thuật. Số chu kỳ hóa trị trước mổ trung bình với phác đồ SOX là 5,78: 4 ca hóa trị 8 chu kỳ trước mổ, 1 ca hóa trị 6 chu kỳ trước mổ, 2 ca hóa trị 4 chu kỳ trước mổ và 2 ca hóa trị 3 chu kỳ trước mổ đánh giá bệnh nhân tiến triển tại chỗ chuyển mổ nhưng bệnh nhân từ chối, bỏ trị. Số chu kỳ hóa trị trước mổ trung bình với phác đồ CapeOx là 6,5 chu kỳ: 10 ca hóa trị CapeOx 8 chu kỳ, 2 ca hóa trị 10 chu kỳ trước mổ, 4 ca hóa trị 4 chu kỳ trước mổ, 2 ca hóa trị 6 chu kỳ trước mổ. Trung

bình thời gian từ khi bắt đầu hóa trị tân hỗ trợ đến khi phẫu thuật là 184 ngày. Sau hóa trị trước mổ có 40/65 ca (61,5%) được phẫu thuật triệt để, 11/65 (16,9%) ca có mổ nhưng không phẫu thuật triệt để được (nổi vị tràng, sinh thiết nốt gieo rắc) do phát hiện bệnh u quá khả năng phẫu thuật hoặc di căn trong lúc mổ. Còn lại 14/ 65 ca (21,5%) không phẫu thuật sau hóa trị tân hỗ trợ. Lý do không phẫu thuật được bao gồm tiến triển không mổ được/di căn trên hình ảnh học đánh giá sau hóa trị (57,1%), từ chối phẫu thuật 4 ca (28,6%), biến chứng hóa trị nên bỏ trị 1 ca, 1 ca bỏ trị không rõ nguyên nhân do không ghi nhận được từ hồ sơ. Trong số bệnh nhân được phẫu thuật triệt để, tình trạng diện cắt R0 đạt được 74,5%, R1 đạt 2%, R2 là 23,5%. Sau mổ có 84,6% bệnh nhân hoàn thành hóa trị sau mổ, còn lại 15,4% bệnh nhân không hoàn thành việc hóa trị sau mổ. Lý do không hoàn thành là biến chứng sau mổ, bệnh nhân ăn uống kém không dung nạp được hóa trị.

3.3. Kết quả điều trị

Tỉ lệ đáp ứng.

Bảng 5. Tỉ lệ đáp ứng

Đặc điểm		n/N	Tỉ lệ (%)	Khoảng tin cậy 95%
Tỉ lệ đáp ứng (theo tiêu chuẩn RECIST)	Đáp ứng hoàn toàn	1/65	1,5	0,0 – 6,2
	Đáp ứng một phần	29/65	44,6	32,3 – 56,9
	Bệnh ổn định	20/65	30,8	20,0 – 43,0
	Bệnh tiến triển	15/65	23,1	13,8 – 33,8
Tỉ lệ đáp ứng của phác đồ FLOT (theo tiêu chuẩn RECIST)	Đáp ứng hoàn toàn	0/37	0,0	
	Đáp ứng một phần	22/37	59,5	43,3 – 75,0
	Bệnh ổn định	8/37	21,6	8,8 – 35,1
	Bệnh tiến triển	7/37	18,9	7,1 – 32,4
Tỉ lệ đáp ứng của phác đồ SOX (theo tiêu chuẩn RECIST)	Đáp ứng hoàn toàn	0/9	0,0	
	Đáp ứng một phần	4/9	44,4	0,0 – 80,0
	Bệnh ổn định	4/9	44,4	0,0 – 37,5
	Bệnh tiến triển	1/9	11,1	0,0 – 37,5

Đặc điểm		n/N	Tỉ lệ (%)	Khoảng tin cậy 95%
Tỉ lệ đáp ứng của phác đồ CapeOX (theo tiêu chuẩn RECIST)	Đáp ứng hoàn toàn	1/18	5,6	0,0 – 18,2
	Đáp ứng một phần	3/18	16,7	0,0 – 36,3
	Bệnh ổn định	7/18	38,9	16,7 – 63,2
	Bệnh tiến triển	7/18	38,9	15,8 – 61,9

Nhận xét:

Đánh giá đáp ứng theo RECIST, trong 65 bệnh nhân có 1 (1,5%) bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, có 29 (44,6%) bệnh nhân đáp ứng một phần, tỉ lệ đáp ứng (ORR) là 46,1%, có 20 (30,8%) bệnh nhân bệnh ổn định, có 15 (23,1%) bệnh nhân bệnh

tiến triển. Khi xét riêng từng phác đồ, không có bệnh nhân nào điều trị với phác đồ FLOT hay SOX đáp ứng hoàn toàn, có 1 trong 18 bệnh nhân điều trị với phác đồ CapeOX đạt được đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng. ORR của từng phác đồ FLOT, SOX, CapeOX lần lượt là 59,5%; 44,4%; 22,3%.

Bảng 6. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học

Đặc điểm		n/N	Tỉ lệ (%)	Khoảng tin cậy 95%
Đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (pCR)	Có	4/40	10,0	80,0 - 97,6
	Không	36/40	90,0	2,4 - 20,0
Đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (pCR) theo từng phác đồ	FLOT	2/25	8,0	
	SOX	1/5	20,0	
	CapeOX	1/9	11,1	

Nhận xét:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 4 (10,0%) trong 40 bệnh nhân được phẫu thuật triệt để đạt được đáp ứng hoàn toàn về mặt mô bệnh học.

Khi xét riêng từng phác đồ, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học của phác đồ FLOT, SOX, CapeOX lần lượt là 8,0%; 20,0% và 11,1%.

Bảng 7. Tỉ lệ tái phát bệnh tại thời điểm 1 năm sau phẫu thuật

Đặc điểm		n/N	Tỉ lệ (%)	Khoảng tin cậy 95%
Tái phát chung tại thời điểm 1 năm	Có	14/39	35,9	20,5 – 51,3
	Không	25/39	64,1	48,7 – 79,5
Tỉ lệ tái phát tại thời điểm 1 năm theo từng phác đồ	FLOT	8/24	33,3	
	SOX	3/5	60,0	
	CapeOX	3/9	33,3	

Nhận xét:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 14 (35,9%) trong 39 bệnh nhân tái phát tại thời điểm 1 năm sau phẫu thuật triệt để. Khi xét theo từng phác đồ,

tỉ lệ tái phát tại thời điểm 1 năm sau phẫu thuật của các phác đồ FLOT, SOX, CapeOX lần lượt là 33,3%; 60,0%; 33,3%.

3.4. Độc tính của phác đồ điều trị

Bảng 8. Độc tính phác đồ điều trị

Độc tính theo từng phác đồ	FLOT (N=37)		SOX (N=9)		CapeOX (N=18)	
	Grad 1-2	Grad 3-4	Grad 1-2	Grad 3-4	Grad 1-2	Grad 3-4
Giảm bạch cầu	1 (2,7%)	6(16,2%)	0	1(11,1%)	1 (5,6%)	0
Thiếu máu	2 (5,4%)	2(5,4%)	1(11,1%)	0	5(27,8%)	1(5,6%)
Giảm tiểu cầu	1(2,7%)	1(2,7%)	0	1(11,1%)	1(5,6%)	0
Tiêu chảy	4(10,8%)	1(2,7%)	0	0	0	0
Buồn nôn/nôn	4(10,8%)	0	0	0	1(5,6%)	0
Viêm niêm mạc	0	0	0	0	1(5,6%)	0
Hội chứng bàn tay bàn chân	0	0	0	0	1(5,6%)	0
Thần kinh ngoại vi	1(2,7%)	0	0	0	2 (11,1%)	0
Phản vệ	0	0	0	0	0	0
Tăng men gan	1(2,7%)	0	1(11,1%)	0	0	0
Tăng creatinin	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

Với phác đồ FLOT, độc tính trên hệ huyết học là biến cố bất lợi nổi bật nhất: có 6 (16,2%) bệnh nhân giảm bạch cầu hạt độ 3-4, 2 (5,4%) thiếu máu độ 3-4, 1 (2,7%) giảm tiểu cầu độ 3-4. Về độc tính ngoài huyết học, ghi nhận 4 (10,8%) bệnh nhân tiêu chảy độ 1-2, 4 (10,8%) bệnh nhân buồn nôn/ nôn độ 1-2. Đối với phác đồ CapeOX, biến cố huyết học phổ biến là thiếu máu độ 1-2 với 5 (27,8%) bệnh nhân và 1 (5,6%) bệnh nhân thiếu máu độ 3-4. Các độc tính ngoài huyết học đặc trưng cho phác đồ CapeOX gồm hội chứng bàn tay bàn chân độ 1-2 (5,6%) và bệnh lý thần kinh ngoại vi độ 1-2 (11,1%). Các biến cố khác như buồn nôn/ nôn, viêm niêm mạc miệng ghi nhận độ 1-2 với tần suất thấp. Với phác đồ SOX, có 1 trường hợp giảm bạch cầu hạt độ 3-4 (11,1%) và 1 trường hợp giảm tiểu cầu độ 3-4 (11,1%). Không có trường hợp tiêu chảy hay buồn nôn/nôn độ nặng nào được báo cáo. Tăng men gan độ 1-2 được ghi nhận ở một bệnh nhân (11,1%).

4. BÀN LUẬN

4.1. Về đặc điểm nhóm nghiên cứu

Tuy cỡ mẫu nhỏ, các bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi tương đối đại diện cho quần thể ung thư dạ dày với tuổi trung bình 52,7, thấp nhất là 25 tuổi, cao nhất là 78 tuổi, tỉ lệ nam/nữ là 2,4/1, toàn bộ bệnh nhân có thể trạng tốt với 18,5% bệnh nhân ECOG 0 và 81,5% bệnh nhân ECOG 1. Có 18,5% bệnh nhân u ở vị trí tâm vị, 41,5% u ở thân vị, 36,9% u ở hang vị. Toàn bộ bệnh nhân được đánh giá là u T3 (27,7%), T4 (72,3%) và hoặc 96,9% di căn hạch. Tuy nhiên, hạn chế của nghiên cứu là giai đoạn chỉ được đánh giá qua CT scan bụng, tiểu khung ± ngực, siêu âm, không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu được chụp PET/CT hay nội soi ổ bụng để loại trừ di căn phúc mạc.

4.2. Về đặc điểm và kết quả điều trị

Tỉ lệ đáp ứng chung (ORR) trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi là 46,1%. Đây là một kết

qua đáng khích lệ cho thấy hoá trị tân hỗ trợ giúp thu nhỏ khối u trên gần một nửa số bệnh nhân. Khi xét riêng từng phác đồ, ORR của phác đồ FLOT, SOX, CapeOX lần lượt là 59,5%, 44,4%, 22,3%. Ghi nhận này từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy FLOT là phác đồ có tỉ lệ đáp ứng cao nhất, hiệu quả nhất. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu nền tảng FLOT4-AIO, nơi phác đồ này chứng tỏ hiệu quả vượt trội hơn so với phác đồ ECF/ECX và trở thành điều trị tiêu chuẩn ở nhiều nơi trên thế giới. Tỉ lệ đáp ứng cao lý giải cho việc tăng khả năng giảm giai đoạn và tăng tỉ lệ phẫu thuật đạt R0. Tỉ lệ đáp ứng của phác đồ FLOT trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn với báo cáo trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hà (2020) với ORR là 66,7% và nghiên cứu của tác giả Chữ Quốc Hoàn (2022) với ORR là 61,9% có thể do dân số nghiên cứu của chúng tôi có nhiều bệnh nhân di căn hạch và hạch lớn bulky hơn tại thời điểm ban đầu. Tỉ lệ đáp ứng (ORR 44,4%) của phác đồ SOX cho thấy đây là phác đồ hiệu quả và phù hợp với các báo cáo, đặc biệt các nghiên cứu ở châu Á. Trong nghiên cứu pha 3 RESOLVE, ORR của phác đồ SOX tân hỗ trợ là 55,5%. Trong 2 nghiên cứu pha 2 ở Nhật Bản (JCOG1002) và Hàn Quốc (Kim và cộng sự) ghi nhận ORR của phác đồ SOX là 65,7% và 51,9%. ORR của phác đồ SOX trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu nêu trên có thể do cỡ mẫu bệnh nhân điều trị phác đồ SOX trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ, chưa đủ tính đại diện. Tuy nhiên ORR 44,4% là một con số đáng khích lệ, cho thấy SOX là một lựa chọn thay thế hợp lý, cân bằng giữa hiệu quả và độc tính, đặc biệt là ít độc tính trên tay chân so với capecitabin. Tỉ lệ đáp ứng của phác đồ CapeOX trong nghiên cứu của chúng tôi là 22,3%. Tỉ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Wang và cộng sự với ORR là 33,8% hay nghiên cứu của Cấn Thị Ánh Hồng với ORR là 73,1%. Điều này có thể lý giải do một số nguyên nhân: thứ nhất do sự phân bố bệnh nhân không đồng đều, rất có thể trong thực hành lâm sàng, những bệnh nhân thể trạng kém hơn, lớn tuổi hoặc chống chỉ định với thuốc

thứ ba (docetaxel) hay truyền tĩnh mạch kéo dài (5FU) đã được chỉ định phác đồ CapeOX. Những yếu tố này bản thân nó đã là yếu tố tiên lượng cho đáp ứng kém; thứ hai có thể do cỡ mẫu nhỏ, với chỉ 18 bệnh nhân điều trị với phác đồ CapeOX, kết quả dễ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố ngẫu nhiên. Chỉ cần một vài bệnh nhân không đáp ứng cũng có thể làm giảm đáng kể tỉ lệ đáp ứng chung. Một phát hiện thú vị từ nghiên cứu của chúng tôi là trường hợp đáp ứng hoàn toàn về mặt lâm sàng là bệnh nhân được điều trị với phác đồ CapeOX, dù nhóm này có ORR thấp. Điều này cho thấy đáp ứng hoá trị mang tính cá thể cao. Mặc dù trên quần thể lớn, phác đồ FLOT tỏ ra vượt trội, nhưng vẫn có những cá thể mang đặc tính sinh học u nhất định (nhạy với Capecitabin và oxaliplatin) có thể đạt được đáp ứng sâu với phác đồ bộ đôi. Ngoài ra, khi xét về đặc điểm điều trị, những bệnh nhân điều trị với phác đồ FLOT thường được đánh giá một phần sau 4 chu kỳ và được chuyển phẫu thuật, còn những bệnh nhân điều trị với phác đồ CapeOX, trên lâm sàng các bác sĩ đánh giá bệnh ổn định sau 4 chu kỳ thường tiếp tục liệu pháp tân hỗ trợ đến chu kỳ thứ 8. Điều này cho thấy với chỉ phác đồ bộ đôi nhưng điều trị với nhiều chu kỳ có thể mang lại đáp ứng sâu. Việc không ghi nhận trường hợp nào đáp ứng trên lâm sàng với phác đồ FLOT hoặc SOX không làm giảm giá trị của các phác đồ này. Đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng (dựa trên hình ảnh học) là một tiêu chí nghiêm ngặt và hiếm gặp. Điều quan trọng hơn là tỉ lệ đáp ứng một phần (PR) cao ở các nhóm này, vốn là mục tiêu chính giúp tăng khả năng bệnh nhân phẫu thuật được.

Khả năng phẫu thuật được và tỉ lệ phẫu thuật đạt R0 là một trong những kết quả có ý nghĩa lâm sàng quan trọng nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân phẫu thuật được phẫu thuật là 78,5%, tỉ lệ bệnh nhân phẫu thuật đạt R0 là 74,5%. Trong nghiên cứu MAGIC, tỉ lệ phẫu thuật đạt được R0 ở nhóm hoá trị tân hỗ trợ là 79%, cao hơn nhóm chỉ phẫu thuật là 69%. Nghiên cứu FLOT4-AIO, tỉ lệ phẫu thuật đạt R0 ở nhóm FLOT lên đến 85%. Kết quả nghiên cứu

của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu sử dụng phác đồ hiện đại, khẳng định mạnh mẽ vai trò của hoá trị tân hỗ trợ trong việc tối ưu hoá kết quả phẫu thuật.

Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn về mặt mô bệnh học (pCR) trong nghiên cứu của chúng tôi là 10%. Đây là một yếu tố tiên lượng độc lập cho sống còn lâu dài. Tỉ lệ pCR theo từng phác đồ FLOT, SOX, CapeOX lần lượt là 8,0%, 20,0%, 11,1%. Tỉ lệ pCR trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với khoảng dao động trong y văn: Nghiên cứu FLOT4-AIO ghi nhận tỉ lệ pCR 16% cho phác đồ FLOT, nghiên cứu RESOLVE ghi nhận tỉ lệ pCR 10,1% cho phác đồ SOX, nghiên cứu của Yang và cộng sự ghi nhận tỉ lệ pCR 9,9% cho phác đồ CapeOX. Việc ghi nhận tỉ lệ pCR 20% ở nhóm SOX trong nghiên cứu của chúng tôi là một con số đặc biệt ấn tượng. Tỉ lệ pCR 20% không chỉ vượt trội hơn các phác đồ khác trong cùng nghiên cứu mà thậm chí còn cao hơn cả tỉ lệ 16% được báo cáo trong nghiên cứu FLOT4-AIO. Điều này có thể được lý giải bởi một số giả thuyết: Hiệu quả vượt trội của TS-1 ở bệnh nhân châu Á, đã có nhiều bằng chứng cho thấy các phác đồ chứa TS-1 (như SOX) có hiệu quả rất cao ở quần thể bệnh nhân châu Á, có thể liên quan về yếu tố được lý di truyền trong chuyển hoá thuốc. Kết quả này ủng hộ thêm giả thuyết rằng bệnh nhân Việt Nam có thể đáp ứng đặc biệt tốt với TS-1. Ngoài ra, tỉ lệ pCR 20% có thể do cỡ mẫu của nhóm bệnh nhân điều trị SOX nhỏ, nên tỉ lệ phần trăm có thể bị ảnh hưởng lớn bởi một hoặc hai trường hợp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tái phát chung tại thời điểm 1 năm là 35,9%. Con số này phản ánh thực tế lâm sàng rằng ung thư dạ dày ở giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng là một bệnh có nguy cơ tái phát cao, đặc biệt sau 1-2 năm phẫu thuật. Khi quy đổi, điều này tương đương với tỉ lệ sống còn không bệnh (DFS) tại thời điểm 1 năm là khoảng 64,1%. Kết quả này tương đối phù hợp khi đặt trong bối cảnh các thử nghiệm lâm sàng lớn. Nghiên cứu FLOT4-AIO, DFS tại thời điểm 3 năm là 50%, trong nghiên cứu RESOLVE, phác

đồ SOX tân hỗ trợ ghi nhận DFS tại 3 năm là 59,4%. Điều này cho thấy một tỉ lệ tái phát đáng kể xảy ra trong những năm đầu. Điều đáng chú ý và cần được diễn đạt thận trọng trong nghiên cứu của chúng tôi chính là tỉ lệ tái phát rất cao ở nhóm bệnh nhân được điều trị với phác đồ SOX (60,0%), gần như gấp đôi so với phác đồ FLOT (33,3%) và CapeOX (33,3%). Kết quả này khá nghịch lý so với dữ liệu đáp ứng mô bệnh học, nơi mà phác đồ SOX lại cho tỉ lệ pCR cao nhất (20%). Việc một phác đồ có khả năng tạo ra đáp ứng hoàn toàn cao nhất nhưng lại cho tỉ lệ tái phát sớm cao có thể do giả thuyết phác đồ SOX có thể tác động mạnh mẽ và gây ra đáp ứng hoàn toàn trên một phân nhóm nhỏ bệnh nhân với đặc điểm sinh học cực kỳ nhạy cảm (nhóm 20% đạt pCR, có lẽ sẽ có tiên lượng tốt). Tuy nhiên, ở nhóm đa số còn lại (80% không đạt pCR), phác đồ SOX kém hiệu quả trong việc kiểm soát các vi di căn tiềm ẩn, dẫn đến tỉ lệ tái phát cao. Ngược lại, phác đồ FLOT, với 3 loại hoá chất, có khả năng kiểm soát bệnh vi di căn một cách đồng đều và ổn định hơn trên một quần thể bệnh nhân rộng hơn. Ngoài ra, những bệnh nhân điều trị với phác đồ SOX đa phần có u ở giai đoạn T4N2-3M0, giai đoạn tiến xa ban đầu có thể là nguyên nhân dẫn đến tỉ lệ tái phát cao.

4.3. Về độc tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các phác đồ hóa trị tân hỗ trợ FLOT, SOX và CapeOX đều cho thấy khả năng dung nạp tương đối tốt. Các biến cố bất lợi thường gặp nhất bao gồm độc tính trên hệ huyết học và tiêu hóa, phần lớn ở mức độ nhẹ đến trung bình (độ 1-2) và có thể quản lý được trên lâm sàng. Tuy nhiên, hồ sơ độc tính có sự khác biệt đáng chú ý giữa các phác đồ, đặc biệt là về tần suất giảm bạch cầu hạt độ 3-4. Đối với phác đồ FLOT, độc tính trên hệ huyết học là biến cố bất lợi nổi bật nhất. Giảm bạch cầu hạt độ 3-4 được ghi nhận ở 6 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 16,2%, là tần suất độc tính độ nặng cao nhất trong cả ba phác đồ. Các độc tính huyết học độ 3-4 khác như thiếu máu (5,4%) và giảm tiểu cầu (2,7%) có tần

suất thấp hơn đáng kể. Về độc tính ngoài huyết học, tiêu chảy (10,8%) và buồn nôn/nôn (10,8%) là các biến cố thường gặp nhất, tuy nhiên phần lớn chỉ ở độ 1-2 và không có trường hợp độ 3-4 nào được ghi nhận đối với buồn nôn/nôn. Các độc tính đặc hiệu khác như viêm niêm mạc hay hội chứng tay-chân không được quan sát thấy trong nhóm này. Phác đồ CapeOX cho thấy một hồ sơ độc tính khác biệt. Đáng chú ý, không có trường hợp giảm bạch cầu hay giảm tiểu cầu độ 3-4 nào được ghi nhận. Biến cố huyết học phổ biến nhất là thiếu máu, với tần suất độ 1-2 lên đến 27,8% và một trường hợp độ 3-4 (5,6%). Các độc tính ngoài huyết học đặc trưng cho phác đồ này bao gồm hội chứng bàn tay-bàn chân (5,6%) và bệnh lý thần kinh ngoại vi (11,1%), tất cả đều ở mức độ nhẹ (độ 1-2). Các biến cố khác như buồn nôn và viêm niêm mạc cũng được ghi nhận với tần suất thấp. Với cỡ mẫu nhỏ (n=9), việc đánh giá độc tính của phác đồ SOX cần được diễn giải một cách thận trọng. Trong nhóm này, đã quan sát thấy một trường hợp giảm bạch cầu độ 3-4 (11,1%) và một trường hợp giảm tiểu cầu độ 3-4 (11,1%). Đáng chú ý, không có trường hợp tiêu chảy hay buồn nôn/nôn độ nặng nào được báo cáo. Tăng men gan độ 1-2 được ghi nhận ở một bệnh nhân (11,1%). Cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đưa ra kết luận chắc chắn về hồ sơ an toàn của phác đồ này. Khi so sánh trực tiếp, FLOT thể hiện là phác đồ có độc tính huyết học, đặc biệt là giảm bạch cầu trung tính độ nặng, cao hơn rõ rệt so với CapeOX và SOX. Ngược lại, CapeOX có xu hướng gây thiếu máu ở mức độ nhẹ nhiều hơn và đi kèm với các độc tính đặc hiệu như hội chứng bàn tay-bàn chân và bệnh lý thần kinh ngoại vi. Dù dữ liệu còn hạn chế, phác đồ SOX bước đầu cho thấy khả năng dung nạp tốt về mặt tiêu hóa. Những khác biệt này cung cấp thông tin quan trọng giúp lựa chọn phác đồ phù hợp với từng bệnh nhân dựa trên thể trạng và các bệnh lý đi kèm.

5. KẾT LUẬN

Các phác đồ hóa trị tân hỗ trợ cho thấy hiệu quả bước đầu khả quan ở bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng, với tỷ lệ đáp ứng và khả năng phẫu thuật triệt căn R0 chấp nhận được. Phác đồ FLOT cho tỷ lệ đáp ứng lâm sàng cao nhất nhưng đi kèm độc tính huyết học đáng kể. Cần có các nghiên cứu lớn hơn với thời gian theo dõi dài hơn để khẳng định vai trò và lựa chọn phác đồ tối ưu cho từng bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Cấn Thị Ánh Hồng, Nguyễn Thị Hương Giang, Nguyễn Thu Phương, Hoàng Ngọc Giáp, Trần Xuân Dũng, Nguyễn Thị Vân Anh, et al. Đánh giá kết quả bước đầu phác đồ XELOX trong điều trị ung thư dạ dày lan rộng tại vùng. Trong: *Kỷ yếu Hội thảo phòng chống ung thư thành phố Hải Phòng lần thứ VII*; [Năm]. tr. [278-285].
- [2]. Chữ Quốc Hoàn, Nguyễn Thị Hà, Dương Chí Thành. Đánh giá kết quả sống thêm sau điều trị ung thư dạ dày bằng hóa chất trước phẫu thuật cắt dạ dày vét hạch D2 tại Khoa Điều trị theo yêu cầu Bệnh viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022;520(1B):[177-181].
- [3]. Nguyễn Thị Hà, Phùng Thị Huyền, Đào Văn Tú. Kết quả bước đầu của phác đồ FLOT trong điều trị ung thư biểu mô dạ dày lan rộng tại chỗ. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2020;494(2):[191-195].
- [4]. Al-Batran SE, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-1957.

- [5]. Cunningham D, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
- [6]. Ji J, et al. Perioperative S-1 plus oxaliplatin versus postoperative S-1 plus oxaliplatin or capecitabine plus oxaliplatin for locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RESOLVE): a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2021
- [7]. Kim GM, et al. A phase II study of neoadjuvant S-1 and oxaliplatin (SOX) in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013
- [8]. Tsuburaya A, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and oxaliplatin for gastric cancer with extensive lymph node metastasis (JCOG1002). *J Clin Oncol.* 2014
- [9]. Wang Y, Zhuang RY, Yu YY, Yu S, Hou J, Ji Y, et al. Efficacy of preoperative chemotherapy regimens in patients with initially unresectable locally advanced gastric adenocarcinoma: capecitabine and oxaliplatin (XELOX) or with epirubicin (EOX). *Oncotarget.* 2016;7(46):76296-76304. doi: 10.18632/oncotarget.12354.