

# ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN VÀ MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN MUỘN BẰNG PHÁC ĐỒ TCX TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Nguyễn Trọng Hiếu<sup>1</sup>

Trần Thắng<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Khoa Nội II, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

<sup>2</sup> Khoa Nội IV, Bệnh viện K

Tác giả chịu trách nhiệm:

Nguyễn Trọng Hiếu

Khoa Nội II, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội  
Email: bshieu77@yahoo.com

Ngày nhận bài: 09/04/2021

Ngày phản biện: 19/04/2021

Ngày đồng ý đăng: 20/04/2021

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá tính an toàn và một số tác dụng phụ của phác đồ TCX trong điều trị ung thư dạ dày giai đoạn muộn tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 2016 đến 2019.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng trên 71 bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn được điều trị bằng hóa chất phác đồ TCX tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 01/2016 đến hết tháng 12/2019. Ghi nhận tác dụng phụ trước mỗi đợt điều trị hóa chất tiếp theo dựa trên các triệu chứng lâm sàng (nôn, buồn nôn, hệ tiêu hóa và thần kinh ngoại vi) và xét nghiệm (huyết học, chức năng gan, thận).

**Kết quả:** Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết gồm: giảm hồng cầu (52,1%, độ 3-4 là 1,5%), hạ bạch cầu (27,2%, độ 3-4 là 1,5%), hạ tiểu cầu (2,5%, độ 3-4 là 0,2%). Tác dụng phụ trên gan: tăng men gan SGOT là 13% (độ 3 là 1,0%), tăng SGPT là 9,2% (độ 3 là 0,7%). Không gặp tăng men gan độ 4. Tác dụng phụ trên thận là 3%, không gặp độ 3-4. Tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa bao gồm: buồn nôn là 33,8% (độ 3-4 là 4%); nôn là 23,6% (độ 3-4 là 0,7%); tiêu chảy là 12,9% (độ 3-4 là 1,0%). Tác dụng phụ hội chứng bàn tay chân là 40,8% (độ 3-4 là 1,0%). Tác dụng phụ thần kinh ngoại vi là 41,5% (độ 3-4 là 1,7%).

**Kết luận:** Phác đồ TCX an toàn trong điều trị bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

**Từ khóa:** Ung thư dạ dày, giai đoạn muộn, TCX, tác dụng phụ, an toàn

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các thuốc Docetaxel, Paclitaxel, Oxaliplatin, irinotecan, capecitabine, TS1, các thuốc điều trị đích hay các thuốc kháng miễn dịch PDL1 đang ngày càng phổ biến và được chỉ định điều trị ung thư dạ dày giai đoạn muộn trong những năm gần đây. Trong đó, phác đồ DCF báo cáo

hiệu quả rõ rệt trong đáp ứng điều trị và kéo dài thời gian sống cho người bệnh. Tuy nhiên, phác đồ này thường có độc tính rất cao, tác dụng không mong muốn phổ biến, ảnh hưởng đến chất lượng sống của người bệnh. Báo cáo tổng hợp so sánh giữa phác đồ DCF và các phác đồ không bao gồm nhóm taxane cho thấy, điều

trị phác đồ DCF liên quan đến sự gia tăng đáng kể của giảm bạch cầu đa nhân trung tính (RR = 2,33, p <0,001), và tiêu chảy (RR = 1,59, p <0,001) [1]. Một nghiên cứu khác so sánh mức độ an toàn giữa DCF và epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil (ECF) báo cáo tỉ suất gặp phải các biến cố bất cấp 3-4 cao hơn ở nhóm DCF (95% CI: 1,16-1,88, p = 0,002) [2].

Một số đánh giá gần đây đã sử dụng phác đồ DCF, nhưng có sửa đổi liều của cisplatin và 5FU (phác đồ mDCF) để khắc phục nhược điểm này, giúp hiệu quả được cải thiện và khả năng dung nạp thuốc tốt hơn. Liều trình mDCF cải thiện từ DCF giúp hiệu quả được bảo toàn và cải thiện khả năng dung nạp [3]. Trong một nghiên cứu so sánh mDCF và DCF trên 85 bệnh nhân bị ung thư biểu mô tuyến dạ dày di căn chưa được điều trị trước đó, kết quả cho thấy mDCF có hiệu quả hơn (thời gian sống thêm trung bình là 18,8 so với 12,6 tháng) và ít độc hại hơn [4]. Nghiên cứu tổng quan hệ thống đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ của mDCF do Petrelli và cộng sự thực hiện cho thấy, thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ gộp trung bình lần lượt là 7,2 tháng (95% CI: 5,9-8,8) và 12,3 tháng (95% CI: 10,6-14,3). Tỷ lệ giảm bạch cầu cấp độ 3/4, giảm tiểu cầu, thiếu máu, sốt giảm bạch cầu, viêm miệng, tiêu chảy, buồn nôn + nôn và ngộ độc thần kinh lần lượt là 29,1%, 5,6%, 8,9%, 7,6%, 6,6%, 4,9% và 9,9%. Hóa trị mDCF với lịch trình chia nhỏ hàng tuần hoặc hai tuần một lần, hoặc giảm liều 3 tuần một lần, là một phác đồ rất hiệu quả và được dung nạp tốt ở bệnh nhân ung thư dạ dày di căn [5].

Phác đồ modify DCF (mDCF) và phác đồ Paclitaxel kết hợp Platinum và 5 FU điều chỉnh liều vào áp dụng cho điều trị bước một UTDD giai đoạn muộn (TCX) đã được đưa vào áp dụng tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội trong thời gian gần đây. Tuy nhiên, đánh giá về độc tính và các tác dụng không mong muốn của phác đồ

này chưa được nghiên cứu cụ thể. Nhằm cung cấp thêm các bằng chứng nghiên cứu giúp cải thiện kết quả điều trị cho bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu nhằm đánh giá tính an toàn và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ TCX tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 2016 đến 2019.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn được điều trị bằng hóa chất phác đồ TCX tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 01/2016 đến hết tháng 12/2019. Nghiên cứu loại trừ các bệnh nhân đã điều trị hóa trị ở cơ sở điều trị khác đến điều trị tiếp hoặc đã được điều trị chăm sóc giảm nhẹ bằng hóa trị trước đó, và các bệnh nhân không theo hết liệu trình điều trị mà không phải do bệnh tiến triển.

### 2.2. Thiết kế nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu can thiệp **lâm sàng không đối chứng** trên 71 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

### 2.3. Phác đồ điều trị

#### - Phác đồ TCX

**Bảng 1. Các thuốc trong phác đồ TCX**

Tên thuốc	Liều dùng, đường dùng	Ngày điều trị
Paclitaxel	175mg/m <sup>2</sup> , truyền TM	Ngày 1
Carboplatin	AUC 5	Ngày 1
Capecitabine	850 mg/m <sup>2</sup> , đường uống	Ngày 1 đến ngày 14

- Chu kỳ 21 ngày.

- Tính liều Carboplatin với AUC (area under the curve) = 5, theo công thức:

$$\text{Liều (mg)} = \text{AUC} \times \left[ \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng}}{0,6372 \times \text{creatinin huyết}} + 25 \right]$$

- Trước khi truyền hóa chất bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch thuốc chống nôn Ondasetron 8mg và Dexamethasone 4mg. Đặt đường truyền tĩnh mạch Natriclorua 0,9% 500ml, truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút.

- Carboplatin AUC5 pha với 200ml glucose 5% truyền tĩnh mạch 40 giọt/phút. Natriclorid 0,9% 500ml truyền 60 giọt/phút để tráng dây truyền với lượng dịch 10ml. Paclitaxel pha trong 500ml Natriclorid 0,9% truyền tĩnh mạch tốc độ 60 giọt/phút trong 3 giờ.

- Kết thúc truyền hóa chất bệnh nhân được tráng tĩnh mạch bằng truyền hết dung dịch muối sinh lý Natriclorid 0,9% để phòng tác dụng viêm tĩnh mạch do hóa chất và tiêm tĩnh mạch 1 ống Ondasetron 8mg.

- Xeloda (capecitabine): dạng viên (500mg/viên) được chia là 2 liều uống buổi sáng và tối

hàng ngày. Liệu trình bắt đầu từ ngày đầu tiên truyền hóa chất và được kéo dài trong 14 ngày.

#### 2.4. Nội dung nghiên cứu

- Ghi nhận tác dụng phụ trước mỗi đợt điều trị hóa chất tiếp theo dựa trên các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm.

- Đánh giá tác dụng phụ của phác đồ trên huyết học: huyết sắc tố, bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, tiểu cầu.

- Đánh giá tác dụng phụ của phác đồ trên chức năng gan-thận: xét nghiệm định lượng SGOT, SGPT, creatinin huyết và ure huyết

- Một số tác dụng phụ trên lâm sàng: chán ăn, buồn nôn và nôn, tiêu chảy, hội chứng bàn tay-bàn chân, ảnh hưởng thần kinh ngoại vi.

- Mức độ ảnh hưởng của các tác dụng phụ tới liệu trình điều trị.

**Bảng 2. Phân mức độ tác dụng phụ theo tiêu chuẩn của WHO trên huyết học và chức năng gan, thận**

<b>TB máu</b> \ <b>Độ tác dụng phụ</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
Bạch cầu (G/l)	≥4	3- 3,9	2- 2,9	1- 1,9	<1
Bạch cầu hạt (G/l)	≥2	1,5- 1,9	1- 1,4	0,5- 0,9	<0,5
Huyết sắc tố (g/l)	≥120	100- 120	80-99	65- 79	<65
Tiểu cầu (G/l)	150-300	75-150	50-74,9	25- 49,9	<25
SGOT (U/l/37°C)	BT	<2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-20 lần BT	>20 lần BT
SGPT (U/l/37°C)	BT	<2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-20 lần BT	>20 lần BT
Creatinine (mmol/l)	BT	<1,5 lần BT	1,5-3 lần BT	3,1-6 lần BT	>6 lần BT
Urê (mmol/l)	BT hoặc <7,5	7,6-10,9	11-18	>18	>18

**Bảng 3. Phân mức độ một số tác dụng phụ trên lâm sàng theo tiêu chuẩn của WHO**

Triệu chứng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Chán ăn	Không	Nhẹ	Khó ăn	Không thể ăn được	Đe dọa tính mạng
Nôn	Không	1 lần /ngày	2-5 lần/ ngày	6-10 lần/ ngày	> 10 lần/ ngày
Tiêu chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ ngày, chuột rút mức nhẹ	7-9 lần /ngày, đại tiện són hoặc chuột rút mức nặng	≥10 lần/ ngày đại tiện máu đại thể
Thần kinh ngoại vi	Không	Dị cảm nhẹ hoặc giảm phản xạ gân xương	Dị cảm trung bình, giảm nhẹ hoặc trung bình cảm giác sâu	Dị cảm nặng gây ảnh hưởng đến chức năng, giảm cảm giác sâu	
Hội chứng bàn tay - bàn chân	Bình thường	Không hoặc rối loạn cảm giác nhẹ, ban đỏ nhẹ	Rối loạn cảm giác nhẹ, ban đỏ nặng hoặc sưng da	Rối loạn cảm giác kèm đau, ban đỏ nặng hoặc sưng da	Đau, ảnh hưởng hoạt động hàng ngày, da bong vảy, phỏng rộp hoặc loét

**2.5. Quản lý và phân tích số liệu**

Quản lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 23.0. Thống kê mô tả các biến số, chỉ số nghiên cứu.

**2.6. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức của Đại học Y Hà Nội và được sự đồng ý của ban lãnh đạo bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

**3. KẾT QUẢ**

**Bảng 4. Tác dụng phụ chung trên huyết học qua 6 chu kỳ điều trị**

Các chỉ số	Tác dụng phụ				Tổng số
	Độ 0 (%)	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3-4 (%)	
Huyết sắc tố	47,9	35,4	15,2	1,5	52,1
Bạch cầu	72,7	20,2	5,5	1,5	27,2
BC hạt	46,4	22,7	17,2	13,7	53,6
Tiểu cầu	97,5	2,2	0,1	0,2	2,5

Trong cả 6 chu kỳ hóa chất, độc tính giảm BC hạt gặp nhiều nhất 53,6% trong đó chủ yếu ở mức độ nhẹ (độ 1, 2) với tỷ lệ 39,9%. Dòng BC có 27,2% giảm, độ 3 là 1,5%, không có giảm BC

độ 4. Độc tính với HST xảy ra ở 52,1% trường hợp chủ yếu ở mức độ nhẹ 1, 2. Độc tính với TC rất ít với chỉ 2,5%. Không có biểu hiện hạ TC mức độ nặng.

**Bảng 5. Tác dụng phụ chung trên chức năng gan - thận qua 6 chu kỳ điều trị**

Các chỉ số	Tác dụng phụ				
	Độ 0 (%)	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 (%)	Độ 4 (%)
SGOT	87	10,0	2	1	0
SGPT	90,8	6,5	2	0,7	0
Ure	97	2	1	0	0
Creatinin	97	2	1	0	0

Độc tính trên gan gặp với tỷ lệ thấp: 13% số trường hợp có tăng men gan SGOT. Tăng men gan SGOT, SGPT độ 1 tương ứng là 10% và 6,5%; tăng độ 3 là 1,7%. Không gặp độ 4. Phác

đồ điều trị rất ít gây ảnh hưởng tới chức năng thận do các sản phẩm chuyển hóa khi qua thận là chất không độc với cơ thể. Do đó chỉ tính chung qua cả 6 chu kỳ điều trị.

**Bảng 6. Tác dụng phụ trên lâm sàng chung qua 6 chu kỳ điều trị**

Các chỉ số	Tác dụng phụ (n=401)				
	Độ 0 (%)	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3-4 (%)	Tổng số
Buồn nôn	66,2	19,9	9,9	4,0	33,8
Nôn	76,4	14,9	8,0	0,7	23,6
Tiêu chảy	87,1	7,7	4,2	1,0	12,9
HC Bàn tay-chân	59,2	29,9	9,9	1,0	40,8
TK ngoại vi	58,5	24,9	14,9	1,7	41,5

Trong cả 6 chu kỳ hóa chất, biểu hiện buồn nôn và nôn thường gặp (33,8% và 23,6%) nhưng chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa, Một số ít trường hợp buồn nôn và nôn nhiều ảnh hưởng đến khả năng ăn uống (4,0% và 0,7% ở độ 3). Tiêu chảy chỉ gặp ở 12,9% các trường hợp, phần lớn ở mức

độ nhẹ không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Hội chứng bàn tay - chân gặp ở 40,8% số trường hợp và chủ yếu ở độ 1, 2. Xuất hiện tăng lên ở những chu kỳ sau và hầu hết không ảnh hưởng điều trị. Độc tính thần kinh ngoại vi gặp 41,5% các trường hợp. Chủ yếu ở mức độ 1, 2.

**Bảng 7. Ảnh hưởng của tác dụng phụ lên quá trình điều trị**

	Đợt 1	Đợt 2	Đợt 3	Đợt 4	Đợt 5	Đợt 6
<b>Số lần hoãn điều trị</b>						
Do hạ huyết sắc tố	4	3	2	2	2	1
Do hạ tiểu cầu	0	0	0	0	1	1
Do hạ bạch cầu	2	1	3	3	2	1
Do sốt hạ bạch cầu	0	0	1	0	0	1

Do tăng men gan	1	1	0	1	0	1
Số ngày hoãn điều trị						
Do hạ huyết sắc tố	6	5	4	5	3	3
Do hạ tiểu cầu	0	0	0	0	7	7
Do hạ bạch cầu	3	3	2	7	6	8
Do sốt hạ bạch cầu	0	0	10	0	0	12
Do tăng men gan	7	8	9	6	6	5

Trong 401 chu kỳ hóa chất, số lần dừng điều trị do huyết sắc tố gặp nhiều nhất và chủ yếu ở những chu kỳ đầu do ảnh hưởng sau phẫu thuật cắt dạ dày, bệnh nhân chưa ổn định tiêu hóa, hấp thu kém. Số ngày dừng điều trị trung bình do hạ huyết sắc tố dài nhất thường ở chu kỳ 1 và 2 (6 và 5 ngày). Có 2 lần dừng điều trị do hạ tiểu cầu kéo dài 1 tuần do hạ tiểu cầu. Số ngày hoãn điều trị trung bình do hạ bạch cầu dài nhất ở chu kỳ 6 (8 ngày). Chỉ có 2 trường hợp sốt do hạ bạch cầu hạt kiểm soát tốt và không có biến chứng. Số ngày dừng điều trị trung bình do tăng men gan thường kéo dài do phải điều trị hạ men gan lâu ngày.

#### 4. BÀN LUẬN

##### 4.1. Tác dụng phụ trên huyết học

Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết của hóa chất là ức chế tủy xương gây giảm các dòng tế bào trong máu ngoại vi gồm hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu.

- *Hemoglobin:*

Tính chung qua 6 chu kỳ hóa trị độc tính trên huyết sắc tố chiếm 52,4% các trường hợp. Tuy nhiên chủ yếu ở mức độ nhẹ 1: 35,5% và 2 là 15,4%. Chỉ gặp một tỷ lệ nhỏ giảm huyết sắc tố ở mức độ 3 (1,5%) trong những chu kỳ đầu do ảnh hưởng sau phẫu thuật dạ dày nên hấp thu dinh dưỡng kém. Không có trường hợp nào gặp độc tính độ 4. Vì vậy, sau khi được truyền bù huyết sắc tố thì bệnh nhân hồi phục nhanh

chóng, đủ khả năng tiếp tục liệu trình hóa trị.

Lê Thành Trung (2011) khi điều trị nhóm bệnh nhân UTDD di căn hạch gặp thiếu máu xảy ra ở 37,7% số đợt điều trị, chủ yếu mức độ 1 (31,8%) [6]. Tô Như Hạnh (2012) điều trị cho các bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn thấy thiếu máu cũng thường gặp với tỷ lệ 41,2% và độc tính chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa ở 27 BN, độc tính độ 3 chỉ gặp ở 1 BN chiếm 1,5% trường hợp [7]. Đặng Hoàng An (2015) điều trị hỗ trợ bằng hóa - xạ trị đồng thời và hóa trị EOX tại Huế chủ yếu thiếu máu ở độ 1 với 40,5% [8].

Biểu hiện thiếu máu thường gặp với bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát, di căn do nhiều yếu tố như chảy máu dạ dày do u hoặc viêm loét miệng nổi, ăn uống kém, thiếu vitamin B12 do thiếu yếu tố nội. Với biểu hiện thiếu máu không cần truyền máu thì nhìn chung là chấp nhận được với bệnh nhân và tiếp tục duy trì điều trị hoá chất.

- *Bạch cầu:*

Bạch cầu là loại tế bào có tốc độ phân chia nhanh dễ bị tác động bởi hóa chất. Giảm bạch cầu và bạch cầu hạt là những độc tính thường gặp nhất chiếm tỷ lệ cao. Đặc biệt là với phác đồ mạnh có thành phần là Epirubicin và Oxaliplatin thuộc nhóm Platin gây ức chế tủy xương mạnh. Dòng BC hạt bị ảnh hưởng nhiều nhất qua 6 chu kỳ hóa trị với 53,3%. Tuy nhiên



chủ yếu ở mức độ nhẹ với tỷ lệ 39,6% gồm độ 1 là 22,4% và độ 2 là 17,2%. Có tỷ lệ nhỏ hạ bạch cầu hạt mức độ 3 và 4 (13,8%) nhưng sau khi dùng thuốc kích thích tập trung dòng hạt thì ổn định, không cần dùng kháng sinh và điều trị nâng đỡ. Như vậy, độc tính của phác đồ gây hạ bạch cầu hạt gặp nhiều hơn so với trên bạch cầu nói chung và đồng đều ở các chu kỳ hóa trị. Đây là yếu tố nguy cơ xảy ra các biến chứng trong khi hóa trị như viêm nhiễm đường hô hấp, nhiễm trùng đường tiết niệu, tiêu hóa... Tuy nhiên thì quá trình điều trị không xảy ra các trường hợp độc tính nặng nề, kéo dài gây ảnh hưởng tới liệu trình. Các bệnh nhân sau khi dùng thuốc kích thích tập trung dòng hạt (G-CSF) thì nhanh chóng được điều trị theo đúng liệu trình. Chỉ có duy nhất một trường hợp phải dùng kháng sinh và thuốc nâng bạch cầu trong 3 ngày thì ổn định. Các bệnh nhân khác không phải dùng điều trị để dùng kháng sinh và thuốc nâng bạch cầu kéo dài.

Lê Thành Trung (2011) cũng thấy kết quả tương tự khi gặp độc tính trên hệ tạo huyết nhiều nhất là hạ bạch cầu hạt với 40,5% tính chung cả 6 chu kỳ, độ 3-4 là 12,6%. Hạ số lượng bạch cầu chung gặp ít hơn BC hạt là 22,6% trong đó độ 1 là 15,4%, độ 2 là 4,8% và độ 3-4 chỉ 0,5% [6]. Tô Như Hạnh (2012) cũng thấy hạ BC hạt là độc tính gặp nhiều nhất với 60,3% trường hợp (n=41), độc tính độ 1-2 chiếm 27,1%, độc độ 3-4 chiếm tỷ lệ khá cao gần tương đương (32,3%). Có lẽ do các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của tác giả ở giai đoạn muộn, điều trị vớt vát nên mức độ ảnh hưởng có phần nặng nề hơn [7]. Đặng Hoàng An (2015) gặp chủ yếu hạ bạch cầu độ 3 là 59,5% [8].

#### - Tiểu cầu:

Hạ tiểu cầu có thể gây ra rất nhiều biến chứng nguy hiểm như: Xuất huyết dưới da, niêm mạc, nội tạng và đặc biệt xuất huyết não, có thể dẫn đến tử vong cho người bệnh.

Tác động gây hạ tiểu cầu trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu gặp rất ít ở mức độ nhẹ. Tính chung qua 6 chu kỳ chỉ có 4,2% bệnh nhân bị hạ tiểu cầu chủ yếu ở mức độ nhẹ và không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Lê Thành Trung (2011) cũng gặp hạ tiểu cầu rất ít với 6,5% tính chung cả 6 chu kỳ trong đó độ 3-4 là 0,96% [6]. Tô Như Hạnh (2012) gặp hạ tiểu cầu ở 14,7% (n=10) các trường hợp, chủ yếu độ 1-2 chiếm 11,8%, có 2 BN hạ tiểu cầu mức độ nặng phải ngừng điều trị [7]. Đặng Hoàng An (2015) gặp tỷ lệ nhỏ hạ tiểu cầu độ 1 là 16,67%; không gặp hạ độ 3-4 [8].

#### 4.2. Tác dụng phụ trên gan, thận

Độc tính đối với chức năng gan, thận chủ yếu biểu hiện trên các xét nghiệm men gan (GOT, GPT) và xét nghiệm chức năng lọc của thận (Ure, Creatinin). Nghiên cứu của chúng tôi thấy độc tính trên gan với tỷ lệ thấp: tính chung qua 6 chu kỳ biểu hiện tăng GOT là 11,6% và tăng GPT là 8,4%, trong đó chỉ có 0,3% tăng men gan ở mức độ 3. Không gặp độc tính độ 4. Những trường hợp độc tính độ 2 trở lên thường phải ngừng liệu trình để điều trị hạ men gan.

Đối với chức năng thận chỉ có 2% độ 1 và 1% độ 2. Như vậy, do chuyển hóa của các thuốc trong phác đồ khi qua thận ở dạng không còn hoạt tính (ngoại trừ Oxaliplatin) nên mức độ ảnh hưởng lên chức năng đào thải của thận là rất thấp.

Lê Thành Trung (2011) gặp tăng men gan GOT ở 20,7% và GPT là 13,9% tính chung 6 chu kỳ, hầu hết chỉ ở độ 1 (20,7% và 12,0%) [6]. Tô Như Hạnh (2012) cũng thấy độc tính trên gan thường gặp hơn, đặc biệt là tăng men gan với tỷ lệ 29,3%-35,5%, nhưng cũng chỉ gặp 1 trường hợp xuất hiện tăng men gan độ 3. Độc tính trên thận ít gặp và chỉ ở mức độ nhẹ, không có trường hợp nào xuất hiện độc tính nặng [7]. Các nghiên cứu ngoài nước không đề cập đến mức độ gây ảnh hưởng trên chức năng thận của phác đồ.

### 4.3. Tác dụng phụ trên lâm sàng

#### - Buồn nôn - nôn

Biểu hiện buồn nôn và nôn là những tác dụng phụ thường gặp trong hóa trị. Trong phác đồ có sử dụng Epirubicin là thuốc gây nôn mạnh nên tỷ lệ gặp cao. Tính chung qua 6 chu kỳ các bệnh nhân gặp tỷ lệ biểu hiện buồn nôn và nôn với 34,2% và 20,1%. Các biểu hiện chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa, một số ít trường hợp ở mức độ nặng ảnh hưởng đến khả năng ăn uống của người bệnh (3,7% buồn nôn và 0,6% nôn). Lê Thành Trung (2011) cho thấy khi điều trị với phác đồ EOX biểu hiện buồn nôn và nôn gặp khá phổ biến với 21,5% số đợt điều trị. Trong đó mức độ 1 là 11,1%; độ 2 là 9,2%, độ 3-4 chiếm 1,2% [6]. Tô Như Hạnh (2012) thấy nôn và buồn nôn là một tác dụng phụ hay gặp chiếm 45,6% trường hợp (n=31), mức độ chủ yếu là nôn nhẹ và vừa 13,2%-25%; có 7,4% BN (n=5) xuất hiện nôn độ 3 cần phải điều trị [7]. Đặng Hoàng An (2015) gặp triệu chứng buồn nôn và nôn thường xuyên với 69,05% trong đó độ 1 là 28,57%; độ 2 nhiều hơn với 35,71% và độ 3 là 4,76% [8]. Cunningham (2006) gặp buồn nôn và nôn với tỷ lệ rất cao 78,9%; độ 3-4 gặp ít với 11,4% [9].

#### - Tiêu chảy

Tiêu chảy là một trong số những tác dụng phụ thường gặp khi điều trị hóa chất phác đồ có Fluorouracin. Các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu sử dụng Xeloda trong phác đồ với liều vừa phải nhưng kéo dài nên cũng gặp tác dụng phụ này. Tuy nhiên, chỉ gặp ở 13,6% các trường hợp, phần lớn ở mức độ nhẹ không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị (7,3% độ 1, độ 2 là 4,3% và độ 3 là 1,9%). Như vậy, trong nghiên cứu cho thấy tỷ lệ xuất hiện triệu chứng này không cao và hay gặp ở những chu kỳ đầu hơn. Một phần nguyên nhân do các bệnh nhân sau phẫu thuật cắt dạ dày vẫn chưa ổn định đường tiêu hóa nên dễ bị tác động của điều trị hơn. Lê

Thành Trung (2011) cũng gặp tiêu chảy ở 12,3% số đợt điều trị, mức độ 1 là 6,5%; độ 2 là 5,1%; độ 3 là 0,7% và không gặp độ 4 [6]. Tô Như Hạnh (2012) gặp viêm niêm mạc miệng và tiêu chảy mức độ nhẹ chiếm 27,9% và 8,8%; mức độ vừa có dưới 15%; 5 trường hợp tiêu chảy mức độ nặng phải can thiệp bằng thuốc [7]. Đặng Hoàng An (2015) cũng gặp tỷ lệ nhỏ tiêu chảy với 11,9% độ 1 và 7,14% độ 2; không gặp độ 3-4 [8].

#### - Hội chứng bàn tay - chân

Hội chứng bàn tay - chân là một trong những tác dụng phụ đặc trưng và thường gặp khi điều trị phác đồ có chứa Capecitabine. Qua 6 chu kỳ biểu hiện gặp ở 21,7% số trường hợp và chủ yếu ở độ 1, 2. Xuất hiện tăng lên ở những chu kỳ sau và hầu hết không ảnh hưởng điều trị. Trong khi Lê Thành Trung (2011) gặp biểu hiện này ở 41,4% số đợt điều trị với hầu hết ở mức độ 1 là 35,2% [6]. Tô Như Hạnh (2012) gặp ít hơn với 36,8% các trường hợp (n=25), phần lớn ở mức độ nhẹ và vừa, có 10,3% ở mức độ nặng phải giảm liều hoặc ngừng điều trị [7]. Trịnh Thị Hoa dùng phác đồ ECX với liều Capecitabine tương tự gặp ở 43,8% [10]. Đặng Hoàng An (2015) gặp 23,8% ở độ 1 và 11,9% ở độ 2, không gặp ở mức độ nặng [8]. Trong nghiên cứu REAL-2 gặp 39,3% các trường hợp với 3,1% ở độ 3-4 [9]. Barreto (2014) ở Ấn độ gặp 3% có độc tính gây hội chứng bàn tay - bàn chân ở mức độ 3-4 [11].

Như vậy, trong nghiên cứu sử dụng phác đồ kết hợp 3 thuốc có biểu hiện độc tính cao trên hệ tạo huyết nhưng Capecitabine dùng ở liều thấp trải đều các ngày trong chu kỳ cho ưu thế giảm tỷ lệ xuất hiện hội chứng bàn tay - chân.

#### - Triệu chứng thần kinh ngoại vi

Độc tính thần kinh ngoại vi là biểu hiện thường gặp liên quan tới liệu điều trị Oxaliplatin. Bao gồm độc tính cấp xuất hiện ngay trong hoặc sau quá trình truyền thuốc. Độc tính mãn



thường biểu hiện trên thần kinh cảm giác liên quan tới liều tích lũy của thuốc và thường gặp ở mức liều 780-850 mg/m<sup>2</sup>. Tuy nhiên trong phần lớn các nghiên cứu thường chủ yếu ghi nhận độc tính cấp trong khi độc tính tích lũy, kéo dài sau khi kết thúc điều trị và phải mất một thời gian bệnh nhân mới hồi phục. Nhiều bệnh nhân chịu tác dụng phụ do độc tính tích lũy không có biểu hiện hồi phục gây ảnh hưởng tới lao động, sinh hoạt hàng ngày. Tính chung cả 6 chu kỳ hóa chất gặp 34,4% các trường hợp và thường tăng lên ở những chu kỳ cuối. Chủ yếu ở mức độ 1, 2 với dấu hiệu dị cảm nhẹ, tê đầu chi, có một số rất nhỏ biểu hiện độ 3 (1,7%) gây tê đầu chi nặng, ảnh hưởng phần nào tới sinh hoạt của người bệnh. Lê Thành Trung (2011) gặp ở mức cao hơn với 48,9% số đợt và đa số ở độ 1 với 40,7%; độ 2 chiếm 8,2%; không có độ 3-4 [6]. Tô Như Hạnh (2012) gặp 75% độc độ 1; độ 2 là 17,6% và chỉ có 1,55% độ 3 [7]. Độc tính thần kinh ngoại vi liên quan đến liều tích lũy của oxaliplatin nên thường gặp ở những chu kỳ hóa trị sau, khi liều tích lũy của thuốc tăng. Các tác giả Cunningham (2008) và Bang (2012) thấy các tác dụng phụ gặp có phần cao hơn, có lẽ do các tác giả trên điều trị cho bệnh nhân 8 chu kỳ hóa chất nên liều tích lũy của Oxaliplatin cao hơn, tỷ lệ gặp độc tính nhiều hơn. Cunningham gặp tới 82,7% biểu hiện triệu chứng thần kinh ngoại vi, chủ yếu ở độ 1-2 và độ 3-4 chỉ có 4,4%. Bang gặp 56% và cũng chỉ có rất ít biểu hiện ở độ 3-4 với 2% [12], [13]. Barreto (2014) cũng chỉ gặp 3% có độc tính độ 3-4 [11].

Theo các nghiên cứu thì với những phác đồ có liều tích lũy Oxaliplatin cao hơn như phác đồ XELOX (tối đa 1040mg/m<sup>2</sup>) hoặc phác đồ FOLFOX (tối đa 1020mg/m<sup>2</sup>) đều gặp tỷ lệ độc tính thần kinh ngoại vi cao hơn. Chính vì thế mà phác đồ EOX ngoài tác dụng mạnh, cho thời gian điều trị ngắn ngày hơn thì cũng giảm bớt được liều độc tính tích lũy của Oxaliplatin. Đã có nhiều nghiên cứu nhằm tìm ra phương

pháp nhằm khắc phục tác dụng phụ này để tạo điều kiện cho bệnh nhân có thể điều trị theo đúng liệu trình. Như những nghiên cứu từ ban đầu kết hợp truyền Kali/Mange, Glutathione, N- acetylcysteine, Glutamine, Amifostine... hoặc dùng các thuốc để điều trị tác dụng phụ này như Carbamazepine, Oxcarbazepine, Gabapentin... Tuy nhiên, cho tới nay vẫn chưa có biện pháp hoặc loại thuốc nào có thể cải thiện trở ngại này trong điều trị bằng các phác đồ có Oxaliplatin.

#### **4.4. Ảnh hưởng của các tác dụng phụ lên liệu trình điều trị**

Do ảnh hưởng độc tính của phác đồ cũng như các tác dụng phụ khác thì quá trình điều trị đã phải dừng lại để xử trí cho tới khi ổn định. Tuy nhiên, các độc tính và tác dụng phụ khác đều ở mức độ nhẹ và vừa, quá trình điều trị kết hợp dùng thuốc điều trị các tác dụng phụ đó cũng như kết hợp điều chỉnh liều thuốc trong giới hạn cho phép nên đã kiểm soát được. Đặc biệt trong phác đồ có sử dụng Xeloda là thuốc hay gây hội chứng bàn tay - chân nhưng do sử dụng liều thấp kéo dài, độc tính biểu hiện rất thấp không ảnh hưởng tới liệu trình và cũng không phải điều chỉnh liều. Các độc tính và tác dụng phụ khác đều ở mức độ nhẹ và vừa, không ảnh hưởng tới bệnh nhân cũng như làm gián đoạn liệu trình điều trị nhiều. Phác đồ đã cho thấy khả năng tiện dụng cao do chỉ điều trị 6 chu kỳ (phác đồ XELOX 8 chu kỳ), ít tác dụng phụ và dễ dàng áp dụng cho các bệnh nhân.

#### **5. KẾT LUẬN**

Phác đồ TCX an toàn trong điều trị bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn cuối tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội. Tỷ lệ gặp các tác dụng phụ ở mức độ thấp đến trung bình, trong đó cao nhất trên hệ tạo huyết và trên hệ thần kinh ngoại vi.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chen, X.L., X.Z. Chen, C. Yang, et al. Docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013; 8 (4): e60320.
2. Li, B., L. Chen, H.-L. Luo, F.-M. Yi, et al. Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil compared with epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen for advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *World journal of clinical cases*, 2019; 7(5):600-615.
3. Shah, M.A., M. Jhaver, D.H. Ilson, et al. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2011; 29(7):868-74.
4. Shah, M.A., Y.Y. Janjigian, R. Stoller, 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):3874-9.
5. Petrelli, F., G. Tomasello, M. Ghidini, et al. Modified schedules of DCF chemotherapy for advanced gastric cancer: a systematic review of efficacy and toxicity. *Anticancer Drugs*, 2017; 28 (2): 133-141.
6. Lê Thành Trung. *Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư dạ dày di căn hạch bằng phẫu thuật triệt căn kết hợp hoá chất hỗ trợ tại Bệnh viện K*. Luận án Thạc sĩ y học. 2011, Đại học Y Hà Nội.
7. 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*. Luận án Thạc sĩ y học. 2012, Đại học Y Hà Nội.
8. Đặng Hoàng An, Nguyễn Thanh Ái, Phạm Như Hiệp. *Đánh giá kết quả điều trị hỗ trợ ung thư dạ dày giai đoạn II-III bằng xạ trị và hóa trị với phác đồ EOX tại Bệnh viện trung ương Huế*. *Tạp chí Y học lâm sàng*, 2015; 29-2015:258-269.
9. Cunningham D., S. Rao, N. Starling, et al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24 (18\_suppl).
10. Trịnh Thị Hoa. *Đánh giá hiệu quả của hóa trị hỗ trợ ECX trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày sau phẫu thuật tại bệnh viện K*. Luận án Thạc sĩ Y học. 2009, Đại học Y Hà Nội.
11. Sirohi B., S.G. Barreto, A. Singh, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capectabine is just as "MAGIC" as epirubicin, cisplatin, and fluorouracil perioperative chemotherapy for resectable locally advanced gastro-oesophageal cancer. *J Cancer Res Ther*, 2014; 10(4):866-70.
12. Cunningham, D., N. Starling, S. Rao, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 2008; 358 (1): 36-46.
13. Bang, Y.J., E. Van Cutsem, A. Feyereislova, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376(9742):687-97.

**ABSTRACT****SAFETY AND SIDE EFFECTS OF TCX REGIMEN FOR THE TREATMENT OF LATE-STAGE GASTRIC CANCER AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL**

**Objectives:** To evaluate the safety and side effects of TCX regimen for the treatment of late-stage gastric cancer at Hanoi Oncology Hospital from 2016 to 2019.

**Material and Methods:** We conducted an uncontrolled clinical intervention study on 71 patients with late-stage gastric cancer who were treated with TCX chemotherapy at Hanoi Oncology Hospital from January 2016 to the end of December 2019. Adverse effects were recorded before each subsequent course of chemotherapy based on clinical symptoms (vomiting, nausea, gastrointestinal and peripheral nervous system) and laboratory tests (hematology, liver function, kidney function).

**Results:** Side effects on the hematopoietic system, including erythrocytopenia (52.1%, grade 3-4 was 1.5%), leukopenia (27.2%, grade 3-4 was 1.5%), thrombocytopenia (2.5%, grade 3-4 was 0.2%). Side effects on the liver function, including SGOT elevated (13%, grade 3 was 1.0%), SGPT elevated (9.2%, grade 3 was 0.7%). No grade 4 elevation of liver enzymes. Side effects on kidney was 3%, no grade 3-4. Side effects on the digestive system including nausea (33.8%, grade 3-4 was 4%); vomiting (23.6%, grade 3-4 was 0.7%); and diarrhea (12.9%, grade 3-4 was 1.0%). Side effects of hand and foot syndrome were 40.8% (grade 3-4 was 1.0%). Peripheral nerve side effects were 41.5% (grade 3-4 was 1.7%).

**Conclusion:** TCX regimen showed good outcomes in treating for patients with late-stage gastric cancer at Hanoi Oncology Hospital.

**Keywords:** *Gastric cancer, late stage, TCX, safety, side effects*