



Original Article

Effectiveness and Tolerance of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Locally Advanced Gastric Cancer

Dao Van Tu¹, Nguyen Khac Dung¹, Nguyen Thi Ha²,
Tran Thi Thu Hien³, Nguyen Thi Phuong Lan^{4*}

¹Vietnam National Cancer Hospital, 30 Cau Buou, Tan Trieu, Thanh Tri, Hanoi, Vietnam

²Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

³Hanoi University International Office, Km 9, Nguyen Trai, Thanh Xuan, Hanoi, Vietnam

⁴VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

Received 17 August 2021

Revised 27 August 2021; Accepted 29 August 2021

Abstract: This study aims to assess effectiveness and tolerance with neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer in the period of 2018-2020. The study used the descriptive cross-sectional method to investigate 70 patients diagnosed with locally advanced gastric cancer, assigned to ECX/ECF or FLOT neoadjuvant chemotherapy regimens at Vietnam National Cancer Hospital. The results show that the partial response rates in the ECX/ECF and FLOT groups were 69.70% and 89.20%, respectively. There was no significant difference in the response level between the two groups ($p = 0.716$). 78.79% in the ECX/ECF group and 88.56% in the FLOT group underwent surgery. Neutropenia was an adverse event with the highest rate of grades 3 and 4 in both regimens (FLOT regimen was 10.81%, ECX/ECF regimen was 24.24%). There is a statistically significant difference in the incidence of events between the groups with prophylaxis and non-prophylaxis by granulocyte colony-stimulating factor. Taken together, there was no significant difference in the response level between the two groups; regarding the event of neutropenia, it could be controlled by prophylaxis in terms of benefits and risks for each patient.

Keywords: Gastric cancer, effectiveness, safety, neoadjuvant chemotherapy.

* Corresponding author.

E-mail address: ntpl1981@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4359>

Đánh giá hiệu quả và dung nạp của phác đồ tân bổ trợ trong điều trị ung thư dạ dày tiến triển tại chỗ

Đào Văn Tú¹, Nguyễn Khắc Dũng¹, Nguyễn Thị Hà²,
Trần Thị Thu Hiền³, Nguyễn Thị Phương Lan^{4,*}

¹Bệnh viện K, số 30 đường cầu Bươu, Tân Triều, Thanh Trì, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

³Trường Đại học Hà Nội, Km 9 Nguyễn Trãi, Thanh Xuân, Hà Nội, Việt Nam

⁴Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 17 tháng 8 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 27 tháng 8 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 29 tháng 8 năm 2021

Tóm tắt: Mục tiêu: đánh giá hiệu quả và dung nạp của phác đồ tân bổ trợ trên bệnh nhân ung thư dạ dày (UTDD) tiến triển tại chỗ trong giai đoạn 2018-2020. Đối tượng nghiên cứu: 70 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTDD tiến triển tại chỗ, được chỉ định điều trị phác đồ hóa trị tân bổ trợ ECX/ECF hoặc FLOT tại Bệnh viện K. Phương pháp: thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang. Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng một phần ở nhóm ECX/ECF và FLOT lần lượt là 69,70% và 89,20%. Không có sự khác nhau có ý nghĩa về mức độ đáp ứng giữa hai nhóm ($p=0,716$). 78,79% trong nhóm ECX/ECF và 88,56% trong nhóm FLOT được tiến hành phẫu thuật. Giảm bạch cầu trung tính là biến cố bất lợi có tỷ lệ gặp biến cố độ 3, 4 cao nhất ở cả hai phác đồ (phác đồ FLOT là 10,81%, phác đồ ECX/ECF là 24,24%). Có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ gặp biến cố giữa nhóm có dự phòng và không dự phòng hạ bạch cầu trung tính. Kết luận: về hiệu quả điều trị: không có sự khác nhau có ý nghĩa về mức độ đáp ứng giữa hai nhóm. Về khả năng dung nạp của phác đồ tân bổ trợ ở hai nhóm: về biến cố hạ bạch cầu trung tính, có thể kiểm soát bằng việc dự phòng sao cho phù hợp về mặt lợi ích và nguy cơ đối với từng bệnh nhân.

Từ khoá: UTDD, hiệu quả, an toàn, hoá trị liệu bổ trợ.

1. Mở đầu

UTDD là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Tại Việt Nam, UTDD đứng thứ 3 ở cả hai giới sau ung thư gan và ung thư phổi với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 11,38/100.000 dân [1]. Trong điều trị UTDD, phẫu thuật là phương pháp chính, kết hợp với các chiến lược điều trị tân bổ trợ, bổ trợ, nhằm cải thiện kết quả phẫu thuật và ngăn ngừa tái phát. Năm 2020, Bộ Y tế ban hành “Hướng dẫn chẩn

đoán và điều trị UTDD”, trong đó các phác đồ tân bổ trợ được khuyến cáo trong điều trị UTDD tiến triển tại chỗ còn khả năng phẫu thuật hoặc những trường hợp bệnh ở giai đoạn phẫu thuật được nhưng chưa có khả năng mổ ngay, bao gồm phác đồ ECF và các biến thể (ECX, EOX,...) hoặc là phác đồ FLOT [2]. Tuy nhiên, tại Việt Nam, còn thiếu những nghiên cứu đánh giá tính hiệu quả và an toàn của phác đồ tân bổ trợ trong điều trị UTDD tiến triển tại chỗ, trong đó có phác đồ ECX/ECF và FLOT. Nhóm nghiên cứu đã

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: ntpl1981@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4359>

tiến hành thực hiện đề tài với mục tiêu: đánh giá hiệu quả và dung nạp của phác đồ tân bổ trợ trên bệnh nhân UTDD tiến triển tại chỗ điều trị tại Bệnh viện K từ 2018-2020.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTDD tiến triển tại chỗ, được chỉ định điều trị phác đồ hóa trị tân bổ trợ ECX/ECF hoặc FLOT, tại Bệnh viện K trong giai đoạn từ 1/2018 đến 12/2020.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh ung thư khác trong 5 năm trở lại đây.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Đánh giá kết quả: đánh giá khả năng đáp ứng với phác đồ tân bổ trợ trên bệnh nhân UTDD tiến triển tại chỗ dựa trên tiêu chuẩn đáp ứng khối u đặc RECIST phiên bản 1.1. Biến cố bất lợi lâm

sàng sẽ được ghi nhận dựa trên các thông tin trong bệnh án theo từng chu kì. Mức độ nghiêm trọng của các biến cố bất lợi dựa theo Tiêu chuẩn Đánh giá các biến cố bất lợi của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ (CTCAE 5.0).

Xử lý số liệu: các số liệu thu thập được của nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Để kiểm tra sự khác nhau về các biến số định lượng giữa hai nhóm sử dụng phác đồ ECX/ECF và FLOT, sử dụng t-test không cặp với các mẫu phân bố chuẩn, sử dụng kiểm định phi tham số Mann-Whitney test với mẫu phân bố không chuẩn. Chi-squared test hoặc test Fisher exact (khi một trong các ô có giá trị kì vọng < 1 hoặc 20% các ô có giá trị kì vọng ≤ 5) được sử dụng để đánh giá sự khác biệt giữa tỉ lệ các biến số định tính giữa hai nhóm; p<0,05 được xem xét có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Về hiệu quả của phác đồ tân bổ trợ trên bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển tại chỗ trong giai đoạn 2018-2020

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Phác đồ		Tổng (n=70)		ECX/ECF (n=33)		FLOT (n=37)		p
		Số bệnh nhân	(%)	Số bệnh nhân	(%)	Số bệnh nhân	(%)	
Tuổi	<50	19	27,14	11	33,33	8	21,62	0,630
	50-59	19	27,14	8	24,31	11	29,73	
	60-69	25	35,72	11	33,33	14	37,84	
	≥70	7	10,00	3	9,03	4	10,81	
	$\bar{X} \pm SD$	56,71±10,19		54,61±14,41		58,59±8,69		
Giới tính	Nam	51	72,86	25	75,76	26	70,27	0,309
	Nữ	19	27,14	8	24,24	11	29,73	
Giai đoạn T (cT)	T1	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,164
	T2	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
	T3	12	17,14	8	24,24	4	10,81	
	T4	58	82,86	25	75,76	33	89,19	
Giai đoạn N (cN)	N0	6	8,57	3	9,09	3	8,10	0,405
	N1	31	44,29	15	45,45	16	43,24	
	N2	26	37,14	14	42,42	12	34,43	
	N3	7	10,00	1	3,03	6	14,23	
Giai đoạn bệnh	IIA	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,699
	IIB	5	15,15	2	6,06	3	8,19	
	III	65	84,85	31	93,94	34	91,90	

Nhận xét: đối tượng nghiên cứu gặp chủ yếu ở nhóm tuổi 60-69 ở cả 2 phác đồ. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về biến số tuổi, cụ thể tuổi nhóm bệnh nhân FLOT cao hơn nhóm bệnh nhân ECX/ECF (p=0,027). Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 56,71±10,19 tuổi.

UTDD gặp chủ yếu ở nam giới, tỉ lệ nam/nữ trong mẫu nghiên cứu là 2,68/1. Giai đoạn bệnh chiếm tỉ lệ cao nhất ở cả hai nhóm là giai đoạn III. Tỉ lệ bệnh nhân có di căn hạch ở nhóm FLOT là 91,90%, ở nhóm ECX/ECF là 90,91% (Bảng 1).

Bảng 2. Mức độ đáp ứng với các phác đồ tân bổ trợ trong điều trị UTDD tiến triển tại chỗ theo RECIST 1.1.

Mức độ đáp ứng lâm sàng	ECX/ECF (n=33)		FLOT (n=37)		p
	Số bệnh nhân	%	Số bệnh nhân	%	
Hoàn toàn	1	3,03	1	2,70	0,716
Một phần	23	69,70	33	89,20	
Ổn định	1	3,03	1	2,70	
Tiến triển	3	9,09	1	2,70	
Không đánh giá được	5	15,05	1	2,70	

Nhận xét: 33 bệnh nhân sử dụng phác đồ ECX/ECF có 1 bệnh nhân (3,03%) đáp ứng hoàn toàn, 23 bệnh nhân (69,70%) đáp ứng một phần. 37 bệnh nhân sử dụng phác đồ FLOT có 1 bệnh nhân (2,70%) đáp ứng hoàn toàn, 33 bệnh nhân (89,20%) đáp ứng một phần. Không có sự khác nhau có ý nghĩa về mức độ đáp ứng giữa hai nhóm (p=0,716) (Bảng 2).

Nhận xét: 26 bệnh nhân (78,79%) trong nhóm sử dụng phác đồ ECX/ECF và 33 bệnh nhân (88,56%) trong nhóm sử dụng phác đồ FLOT được tiến hành phẫu thuật. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ bệnh nhân được phẫu thuật và không được phẫu thuật giữa hai nhóm (p=0,033) (Bảng 3).

Bảng 3. Chỉ định phẫu thuật của bệnh nhân sau điều trị tân bổ trợ

Phác đồ		ECX/ECF (n=33)		FLOT (n=37)		p
		Số bệnh nhân	%	Số bệnh nhân	%	
Được tiến hành phẫu thuật	Phẫu thuật triệt căn	26	78,79	32	86,49	0,033
	Phẫu thuật triệu chứng	0	0,00	1	2,70	
Không tiến hành phẫu thuật	Từ chối phẫu thuật	4	12,12	1	2,70	
	Không có chỉ định phẫu thuật	3	9,09	3	8,11	

Bảng 4. Dự phòng các biến cố bất lợi của huộc

Phác đồ	ECX/ECF		FLOT		p
	Số chu kì	%	Số chu kì	%	
Sốt giảm bạch cầu trung tính bằng G-CSF	0	0,00	105	73,43	<0,001
Nôn	101	100,00	120	83,92	<0,001

3.2. Về khả năng dung nạp của phác đồ tân bổ trợ trên bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển tại chỗ trong giai đoạn 2018-2020

Nhận xét: Có 105 chu kỳ (73,43%) sử dụng phác đồ FLOT và không có chu kỳ nào sử dụng phác đồ ECX/ECF được dự phòng sốt giảm bạch cầu trung tính bằng G-CSF (Granulocyte - Colony stimulating Factor). Có 101 chu kỳ

(100,00%) sử dụng phác đồ ECX/ECF và 120 chu kỳ (83,92%) sử dụng phác đồ FLOT được dự phòng nôn (Bảng 4).

Nhận xét: trong 70 đối tượng tham gia nghiên cứu, các biến cố bất lợi cận lâm sàng độ 3, 4 ghi nhận được bao gồm giảm bạch cầu (2,86%), giảm bạch cầu trung tính (17,14%), tăng AST/ALT huyết thanh (11,43%), thiếu máu (12,86%) và giảm tiểu cầu (5,71%) (Bảng 5).

Bảng 5. Biến cố bất lợi của các phác đồ tân bổ trợ trong điều trị UTDD tiến triển tại chỗ dựa trên kết quả cận lâm sàng

Biến cố	Phác đồ ECX/ECF		FLOT		Tổng (n=70)	
	Số bệnh nhân (%)		Số bệnh nhân (%)			
	Độ 1-2	Độ 3 - 4	Độ 1-2	Độ 3 - 4	Độ 1-2	Độ 3 - 4
Giảm bạch cầu	3 (9,09%)	1 (3,03%)	6 (16,22%)	1 (2,70%)	9 (12,86%)	2 (2,86%)
Giảm bạch cầu trung tính	5 (15,15%)	8 (24,24%)	5 (13,51%)	4 (10,81%)	10 (14,29%)	12 (17,14%)
Tăng AST/ALT huyết thanh	2 (6,06)	1 (3,03%)	7 (18,92%)	7 (18,92%)	9 (12,86%)	8 (11,43%)
Thiếu máu	20 (60,61%)	7 (21,21%)	28 (75,68%)	2 (5,41%)	48 (68,57%)	9 (12,86%)
Giảm tiểu cầu	7 (21,21%)	1 (3,03%)	3 (8,11%)	3 (8,11%)	10 (14,29%)	4 (5,71%)

Bảng 6. Tương quan giữa mức độ giảm bạch cầu trung tính và việc dự phòng sốt hạ bạch cầu trung tính tiên phát khi sử dụng phác đồ FLOT

Mức độ hạ bạch cầu trung tính	Dự phòng G-CSF		Không		P
	Độ 1-2	Độ 3-4	Độ 1-2	Độ 3-4	
Dự phòng G-CSF	n	%	n	%	0,001
Không	2	5,41	3	8,11	
Có	3	8,11	1	2,70	

Nhận xét: có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ gặp biến cố giữa nhóm có dự phòng và không dự phòng hạ bạch cầu trung tính (p=0,001) (Bảng 6).

4. Bàn luận

4.1. Đánh giá hiệu quả của phác đồ tân bổ trợ trên bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển tại chỗ trong giai đoạn 2018-2020

Kết quả của các nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa đáp ứng lâm sàng và đáp ứng trên mô

bệnh học và/hoặc sống thêm [3]. Tỉ lệ đáp ứng một phần ở nhóm ECX/ECF và FLOT lần lượt là 69,70% và 89,20%. Không có sự khác nhau có ý nghĩa về mức độ đáp ứng giữa hai nhóm (p=0,716). Tỷ lệ bệnh nhân trải qua phẫu thuật trong nghiên cứu MAGIC [4] là 91,6% và trong nghiên cứu FLOT4 [2] là 97%, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Đối với phác đồ FLOT, tỉ lệ này là 89,19% và với phác đồ ECX/ECF, tỉ lệ này là 78,79%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỉ lệ được phẫu thuật giữa hai nhóm. Nguyên nhân của vấn đề này được cho là do sự khác nhau về tỉ lệ bệnh nhân từ chối phẫu thuật.

4.2. Đánh giá khả năng dung nạp với phác đồ tân bổ trợ trên bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển tại chỗ trong giai đoạn 2018-2020

Đối với phác đồ FLOT, tỉ lệ gặp biến cố giảm bạch cầu trung tính (BCTT) độ 3-4 là 10,81%, độ 1-2 là 13,51%, thấp hơn so với nghiên cứu FLOT4 với tỉ lệ tương ứng là 51% và 27%. Nguyên nhân được cho là có 67,57% bệnh nhân được dùng dự phòng sốt giảm BCTT tiên phát bằng G-CSF, tỉ lệ này trong nghiên cứu FLOT4 là 5% [5].

Đối với phác đồ ECX/ECF, tỉ lệ gặp biến cố giảm BCTT độ 3-4 là 24,24%, độ 1-2 là 15,15%. Tỉ lệ giảm BCTT trong nhóm bệnh nhân ECX/ECF ở nghiên cứu này lại cao hơn so với phác đồ FLOT. Kết quả này ngược lại so với kết quả của nghiên cứu FLOT4, với tỉ lệ gặp biến cố giảm BCTT độ 3,4 ở phác đồ FLOT là 51% và ở phác đồ ECX/ECF là 39% [5]. Nguyên nhân của sự khác biệt này là do khác nhau về tỉ lệ bệnh nhân được dự phòng tiên phát sốt giảm BCTT bằng G-CSF (ở phác đồ FLOT là 67,57%, ở phác đồ ECX/ECF là 0,00%).

Tỉ lệ hạ bạch cầu độ 3-4 ở nhóm được dự phòng hạ bạch cầu thấp hơn ở nhóm không được dùng dự phòng hạ bạch cầu ($p=0,001$). Việc dự phòng tiên phát mang lại lợi ích về việc giảm tần suất nhập viện điều trị kháng sinh, hạn chế việc trì hoãn điều trị, giảm liều và các biến chứng khác liên quan đến hạ bạch cầu [6].

5. Kết luận

- Về hiệu quả của phác đồ tân bổ trợ trên bệnh nhân UTDD tiến triển tại chỗ:

Không có sự khác nhau có ý nghĩa về mức độ đáp ứng giữa hai nhóm bệnh nhân sử dụng phác đồ ECX/ECF và sử dụng phác đồ FLOT ($p=0,716$). Có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật giữa nhóm sử dụng phác đồ ECX/ECF và phác đồ FLOT ($p=0,033$).

- Về khả năng dung nạp của phác đồ tân bổ trợ trên bệnh nhân UTDD tiến triển tại chỗ:

Các biến cố bất lợi cận lâm sàng độ 3, 4 ghi nhận được: giảm bạch cầu (2,86%), giảm BCTT

(17,14%), tăng AST/ALT huyết thanh (11,43%), thiếu máu (12,86%) và giảm tiểu cầu (5,71%).

Có 105 chu kì (73,43%) sử dụng phác đồ FLOT và không có chu kì nào sử dụng phác đồ ECX/ECF được dự phòng sốt giảm BCTT bằng G-CSF. Có 101 chu kì (100,00%) sử dụng phác đồ ECX/ECF và 120 chu kì (83,92%) sử dụng phác đồ FLOT được dự phòng nôn.

Tài liệu tham khảo

- [1] International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory, 2020.
- [2] Ministry of Health, Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Stomach Cancer, 2020 (in Vietnamese).
- [3] K. Liu, G. Li, C. Fan, C. Zhou, J. Li, Adapted Choi response Criteria for Prediction of Clinical Outcome in Locally Advanced Gastric Cancer Patients Following Preoperative Chemotherapy, *Acta Radiologica*, Vol. 53, No. 2, 2012, pp.127-34, <https://doi.org/10.1258/ar.2011.110273>.
- [4] D. Cunningham, W. H. Allum, S. P. Stenning, J. N. Thompson, C. J. H. V. Velde, M. Nicolson, J. H. Scarffe, F. J. Lofts, S. J. Falk, T. J. Iveson, D. B. Smith, R. E. Langley, M. Verma, S. Weeden, Y. J. Chua, MAGIC Trial Participants. Perioperative Chemotherapy Versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer, *New England Journal of Medicine*, Vol. 355, No.1, 2006, pp. 11-20, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>.
- [5] S. E. A. Batran, N. Homann, C. Pauligk, T. O. Goetze, J. Meiler, S. Kasper, H. G. Koppert, et al., FLOT4-AIO Investigators, 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*, Vol. 393, No. 10184, 2019, pp. 1948-1957, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1).
- [6] L. Sung, P. C. Nathan, S. M. Alibhai, G. A. Tomlinson, J. Beyene, Meta-analysis: Effect of Prophylactic Hematopoietic Colony-Stimulating Factors on Mortality and Outcomes of Infection, *Annals of Internal Medicine*, Vol. 147, No. 6, 2007, pp. 400-411, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00010>.

