KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TRASTUZUMAB KẾT HỢP HÓA CHẤT TRONG UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN TÁI PHÁT DI CĂN

Phạm Tuấn Anh[1], Chan Thi Thuy Linh[2], Nguyễn Hữu Thắng[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị phác đồ Trastuzumab kết hợp hóa chất trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tái phát di căn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu, tiến hành trên 41 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư dạ dày tái phát di căn, điều trị với phác đồ Trastuzumab kết hợp hóa chất trong khoảng thời gian từ tháng 9/2022 đến tháng 11/2023 tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 61,0%, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 6,3 tháng. Đa phần các tác dụng không mong muốn chỉ gặp ở độ 1,2; không có trường hợp nào giảm phân suất tống máu thất trái.

Kết luận: Phác đồ cho tỷ lệ đáp ứng cao, thời gian sống thêm PFS khả quan, bệnh nhân dung nạp điều trị tốt.

Từ khóa: Trastuzumab kết hợp hóa chất, ung thư dạ dày giai đoạn tái phát di căn.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF TRASTUZUMAB COMBINED WITH CHEMOTHERAPY IN RECURRENT/METASTATIC GASTRIC CANCER

Aim: To evaluate the effectiveness of trastuzumab combined with chemotherapy in recurrent/metastatic gastric cancer.

Subjects and methods: This is a retrospective and prospective descriptive study on 41 patients diagnosed with recurrent/metastatic gastric cancer, who were treated with trastuzumab combined with chemotherapy from September 2022 to November 2023 at K Hospital and Hanoi Oncology Hospital.

Results: Objective response rate was 61.0%, median progression-free survival (PFS) was 6.3 months. The majority of adverse events were seen at grade 1-2; there were no cases of reduced left ventricular ejection fraction.

Conclusion: Trastuzumab combined with chemotherapy resulted in high objective response rate, promising PFS, and was well tolerated by patients.

Keywords: Trastuzumab combined with chemotherapy, recurrent/metastatic gastric cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là bệnh ung thư phổ biến trên thế giới với hơn 90% là ung thư biểu mô. Theo thống kê của GLOBOCAN 2020, tại Việt Nam, UTDD đứng hàng thứ 4 về tỷ lệ mới mắc và tử vong[1], phản ánh sự phổ biến cũng như mức độ nghiêm trọng của UTDD. Ở hầu hết các quốc gia (ngoại trừ Nhật Bản và Hàn Quốc

[1]*Bệnh viện K*
[2]*Bộ môn ung thư*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Tuấn Anh
SĐT: 0984809008
Email: phamtuananh@hmu.edu.vn
Ngày nhận bài: 20/7/2024
Ngày phản biện: 28/7/2024
Ngày chấp nhận đăng: 1/8/2024

có chương trình khám sàng lọc), còn một tỷ lệ rất cao các trường hợp UTDD được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, không còn khả năng phẫu thuật triệt căn. Ở giai đoạn này, các liệu pháp điều trị toàn thân đóng vai trò chủ đạo. Hóa trị đã được chứng minh giúp cải thiện thời gian sống thêm và chất lượng sống cho người bệnh, nhưng tiên lượng bệnh còn xấu, thời gian sống thêm trung vị chỉ khoảng 10-12 tháng và sống thêm 5 năm chỉ đạt 5-20%[2]. Trong thời gian qua, với sự hiểu biết ngày càng sâu rộng về sinh học phân tử, các liệu pháp điều trị đích và miễn dịch đã và đang được ứng dụng, phần nào cải thiện tiên lượng bệnh nhân. Trong đó, việc kết hợp Trastuzumab với hóa chất đã chứng minh được lợi ích trong điều trị UTDD giai đoạn muộn. Hiện nay trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phác đồ này; tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu được thực hiện. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ Trastuzumab kết hợp hóa chất trong UTDD giai đoạn tái phát di căn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô của dạ dày.
- Chẩn đoán ở giai đoạn tái phát-di căn, không còn khả năng phẫu thuật triệt căn.
- Có khuếch đại gen HER2 (mẫu bệnh phẩm nguyên phát hoặc di căn có HER2 dương tính qua hóa mô miễn dịch (HER2 3+) hoặc (HER2 2+) có xét nghiệm FISH dương tính (HER2:CEP17 ratio ≥2).
- Được điều trị ít nhất từ 3 chu kỳ trở lên với phác đồ Trastuzumab kết hợp hóa chất.
- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất.
- Siêu âm tim kết quả phân suất tống máu thất trái (LVEF) ≥50%, và không có các bệnh lý tim mạch cấp tính.
- ECOG 0-2.
- Có hồ sơ lưu trữ và thông tin sau điều trị đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân vi phạm một trong những tiêu chuẩn lựa chọn ở trên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu

2.2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ T9/2022 đến T11/2023.
- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K và Bệnh viện ung bướu Hà Nội

2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho ước tính tỷ lệ:

$$n=Z^2_{1-\alpha/2}\frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

- n: là cỡ mẫu nghiên cứu
- p: tỷ lệ đáp ứng với phác đồ có Trastuzumab, theo nghiên cứu ToGA p=0,47 [3].
- 1-α/2 = 1,96 (= 0,05 độ tin cậy là 95%)
- d: tỷ lệ sai số cho phép (lấy d=0,16)

Cỡ mẫu cần có trong nghiên cứu là 37 bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 41 bệnh nhân.

2.2.4. Cách thức tiến hành nghiên cứu

- Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu.
- Bước 2: Ghi nhận các thông tin về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.
- Bước 3: Đánh giá đáp ứng điều trị theo

lâm sàng và RECIST 1.1 sau mỗi 03 chu kỳ.

- Bước 4: Đánh giá độc tính của phác đồ sau mỗi chu kỳ theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI-CTCAE 5.0.

2.2.5. Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

Các phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

- Mô tả: Trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị max, min.
- Kiểm định so sánh:

+ So sánh tỷ lệ: sử dụng test so sánh 2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test 2 có hiệu chỉnh Fisher.

+ So sánh các giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng test t ghép cặp với kiểm định Wilcoxon.

- Tính các giá trị sống thêm bằng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan - Meier.
- Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi quy Cox với độ tin cậy 95%. Kết quả kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê với giá trị p<0,05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trung bình tuổi là 55,9 tuổi (khoảng tuổi từ 34-71); 70% là nam; phần lớn (70,7%) vào viện vì đau bụng; hang vị là vị trí nguyên phát thường gặp nhất (56,1%); hầu hết (90,3%) có thể trạng tốt, PS = 0-1; 36,6% tái phát di căn, còn lại là nhóm di căn tại thời điểm mới chẩn đoán; các vị trí di căn thường gặp nhất là phúc mạc (34,1%), gan (31,7%) và phổi (24,4%) (Bảng 1).

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	**N=50**
Tuổi (năm): Trung bình (khoảng)	55,9 (34-71)
Giới: n (%)	
Nam	35 (70)
Nữ	15 (30)
Lí do vào viện: n (%)	
Đau bụng	29 (70,7)
Chướng bụng	14 (34,1)
Buồn nôn, nôn	5 (12,2)
Gầy sút cân	23 (56,1)
Chán ăn	18 (43,9)
Thể trạng: n (%)	
PS 0	7 (17,1)
PS 1	30 (73,2)
PS 2	4 (9,7)
Vị trí u nguyên phát: n (%)	
Hang vị	23 (56,1)
Thân vị	14 (34,1)
Tâm vị	4 (9,8)

Giai đoạn: n (%)	
Tái phát di căn	15 (36,6)
Di căn mới chẩn đoán	26 (63,4)
Vị trí di căn: n (%)	
Phúc mạc	14 (34,1)
Gan	13 (31,7)
Phổi	10 (24,4)
Hạch cạnh ĐMC bụng	8 (19,5)
Khác	8 (19,5)
Số cơ quan di căn: n (%)	
1	25 (61,0)
2	13 (31,7)
>2	3 (7,3)
Tình trạng bộc lộ HER2: n (%)	
HER2 (2+)/FISH(+)	2 (4,9)
HER2 (3+)	39 (95,1)

3.2. Phác đồ điều trị

Phác đồ hóa chất phổ biến nhất phối hợp với Trastuzumab là Cisplatin-Capecitabine chiếm 34,1%, sau đó đến XELOX chiếm 24,5% (Bảng 2).

Bảng 2: Phác đồ hóa chất phối hợp Trastuzumab

Hóa chất phối hợp	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Cisplatin-Capecitabine	14	34,1
XELOX	10	24,5
SOX	7	17,1
Paclitaxel	4	9,7
FOLFIRI	2	4,9
Paclitaxel-Carboplatin	3	7,3
CF	1	2,4
Tổng	**41**	**100**

3.3. Kết quả điều trị

3.3.1. Đáp ứng điều trị

Các triệu chứng cơ năng đều cải thiện sau điều trị (Bảng 3).

Bảng 3: Đánh giá triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị

Triệu chứng cơ năng	Trước ĐT		Sau ĐT	
	Số BN	%	Số BN	%
Đau bụng thượng vị	29	70,7	17	41,4
Buồn nôn, nôn	5	12,2	2	4,9
Gầy sút cân	23	56,0	5	12,2
Chán ăn	18	43,9	10	24,4
Chướng bụng	14	34,1	8	19,5

Tỷ lệ đáp ứng đạt 61,0%. Trong đó 7,3% (n=3) đáp ứng hoàn toàn và 53,7% (n=22) đáp ứng một phần. Tỉ lệ kiểm soát bệnh đạt 90,3% (Bảng 4).

Bảng 4: Đánh giá đáp ứng theo RECIST 1.1

Đáp ứng điều trị		Số BN	Tỷ lệ (%)	Tổng (%)
Có đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn	3	7,3	61,0
	Đáp ứng một phần	22	53,7	
Không đáp ứng	Bệnh ổn định	12	29,3	39,0
	Bệnh tiến triển	4	9,7	

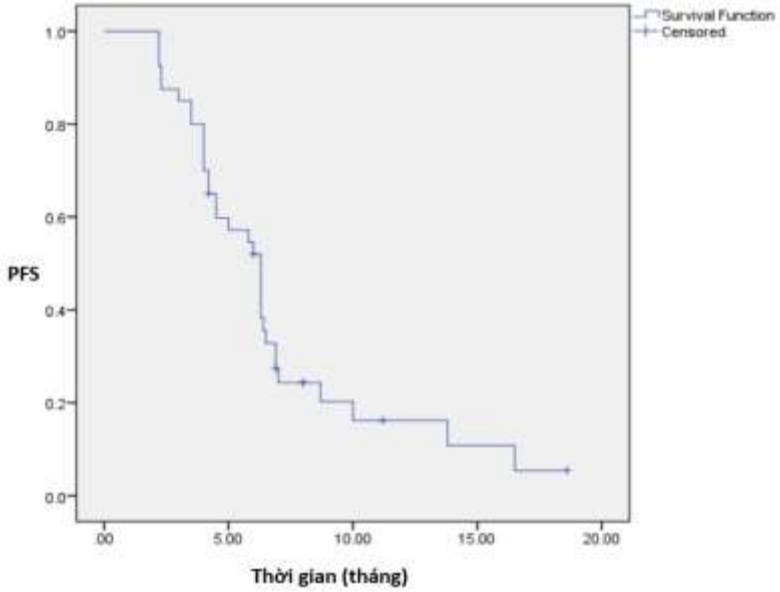
Di căn phúc mạc có tỷ lệ đáp ứng kém hơn có ý nghĩa thống kê (p=0,04), các yếu tố khác như tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, tình trạng bệnh mới chẩn đoán hay tái phát, số lượng vị trí di căn không ảnh hưởng tới tỷ lệ đáp ứng với p >0,05 (Bảng 5).

Bảng 5: Một số yếu tố liên quan đáp ứng điều trị

Yếu tố		Đáp ứng	Không đáp ứng	Tổng	p
Tuổi	<60 tuổi	13 (65,0%)	7 (35,0%)	20	0,57
	≥60 tuổi	12 (57,1%)	9 (42,9%)	21	
Giới	Nam	14 (66,7%)	7 (33,3%)	21	0,61
	Nữ	11 (55,0%)	9 (45,0%)	20	
Chỉ số toàn trạng	0	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7	0,41
	1	19 (63,3%)	11 (36,7%)	30	
	2	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4	
Tình trạng bệnh	Mới chẩn đoán	15 (57,7%)	11 (42,3%)	26	0,34
	Tái phát	10 (66,7%)	5 (33,3%)	15	
Số lượng vị trí di căn	1	17 (68,0%)	8 (32,0%)	25	0,15
	≥2	8 (50,0%)	8 (50,0%)	16	
Di căn phúc mạc	Có	6 (42,9%)	8 (57,1%)	14	0,04
	Không	19 (70,4%)	8 (29,6%)	27	

3.3.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 6,3 tháng (Hình 1).



Hình 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)

3.3.3. Tác dụng không mong muốn

Đa phần các tác dụng phụ chỉ gặp ở độ 1,2. Độc tính nghiêm trọng (độ 3,4) chỉ gặp nôn, buồn nôn (2,4%), hội chứng bàn tay-chân (2,4%) và giảm bạch cầu trung tính (4,9%). Không có trường hợp nào giảm phân suất tống máu thất trái (Bảng 6).

Bảng 6: Tác dụng không mong muốn

	Độ 1 (%)	**Độ 2 (%)**	**Độ 3-4 (%)**
Nôn, buồn nôn	12,2	31,7	2,4
Tiêu chảy	29,2	4,9	0
Hội chứng bàn tay-chân	9,8	26,8	2,4
Triệu chứng thần kinh ngoại vi	2,4	39,0	0
Giảm phân suất tống máu thất trái	0	0	0
Tăng AST và/hoặc ALT	61,0	9,7	0
Tăng creatinine	12,2	4,9	0
Tăng bilirubin	7,3	0	0
Thiếu máu	51,2	14,6	0
Hạ bạch cầu	36,6	17,1	0
Hạ bạch cầu trung tính	34,1	9,8	4,9
Hạ tiểu cầu	14,6	4,9	0

IV. BÀN LUẬN

*** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là 55,9 tuổi (khoảng tuổi 34-71 tuổi). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Vượng (2013) (56,36±8,37 tuổi), Vũ Văn Thế (2015) (57 tuổi) hay Ajani (59 tuổi) [3,4,5]. Về đặc điểm giới, trong nghiên cứu của chúng tôi số bệnh nhân nam và nữ gần tương đương nhau với tỷ lệ nam/nữ là 1,1/1. Nhìn chung hầu hết các nghiên cứu trên thế giới về UTDD nói chung đều cho kết quả tỷ lệ mắc của nam nhiều hơn nữ, với tỷ lệ dao động từ 1,5/1 đến 2,5/1.

Các khối u nguyên phát thường gặp hơn ở vùng hang vị, chiếm tỷ lệ 56,1%. Đặc điểm này phù hợp với dịch tễ tại các nước phương Đông, u thường gặp nhiều hơn ở cực dưới (hang môn vị), trong khi ở phương Tây có xu hướng gặp ở cực trên dạ dày (thân vị, tâm phình vị và chỗ nối dạ dày thực quản) [6].

Trong số các BN có di căn xa trong nghiên cứu của chúng tôi, vị trí di căn hay gặp nhất là di căn phúc mạc và di căn gan, chiếm tỷ lệ lần lượt là 34,1% và 31,7%. Tương tự, nghiên cứu của Koizumi và cộng sự cũng cho thấy phúc mạc (60,4%) và gan (36,2%) là những vị trí di căn xa thường gặp nhất [7].

*** Kết quả điều trị**

Các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân đều cải thiện sau điều trị. Đau bụng là triệu chứng cơ năng hay gặp nhất (70,7%), có cải thiện đáng kể sau khi điều trị (còn 41,4%). Các triệu chứng khác như chướng bụng, gầy sút cân, nôn, buồn nôn, chán ăn cũng có cải thiện.

Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển trong nghiên cứu là 6,3 tháng. Nghiên cứu ToGA (nghiên cứu pha III ngẫu nhiên) cho kết quả tương tự với trung vị PFS là 6,7 tháng, cao hơn so với nhóm hóa trị đơn thuần là 5,5 tháng ($p<0,05$) [3]. Nghiên cứu đời thực

của tác giả Kim trên 47 bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn điều trị Trastuzumab phối hợp hóa chất, trung vị PFS là 6,9 tháng [8].

Một số nghiên cứu về UTDD giai đoạn muộn được điều trị hóa chất đơn thuần ở Việt Nam cho kết quả PFS thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi: tác giả Trần Mai Phương báo cáo kết quả điều trị phác đồ XELOX với trung vị PFS là 5,6 tháng[9], nghiên cứu của Nguyễn Văn Hùng với phác đồ FOLFIRI cho kết quả trung vị PFS là 5,1 tháng [10]. UTDD là bệnh ung thư có tiên lượng xấu, thể hiện qua thời gian PFS ngắn trong các nghiên cứu. Do đó, việc hợp thêm thuốc đích Trastuzumab với hóa chất đã cải thiện chất lượng cuộc sống, đồng thời kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

*** Tác dụng không mong muốn**

Đa phần các tác dụng không mong muốn chỉ gặp ở độ 1,2. Độc tính nghiêm trọng (độ 3,4) chỉ gặp nôn, buồn nôn (2,4%), hội chứng bàn tay-chân (2,4%) và giảm bạch cầu trung tính (4,9%). Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào giảm phân suất tống máu thất trái. Kết quả này cũng tương tự với các tác giả nghiên cứu về phác đồ Trastuzumab kết hợp hóa chất trong UTDD giai đoạn tái phát di căn.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ Trastuzumab kết hợp hóa chất trong điều trị bệnh nhân UTDD giai đoạn tái phát di căn có tỷ lệ đáp ứng cao (61,0%), trung vị thời gian sống thêm không tiến triển đạt 6,3 tháng; khả năng dung nạp với phác đồ tương đối tốt, các độc tính chủ yếu là độ 1-2 và có thể quản lý được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
2. **Nagini S.** Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. World J Gastrointest Oncol. 2012;4(7):156.
3. **Nguyễn Thị Vượng.** Đánh giá hiệu quả phác đồ XELOX trong điều trị bổ trợ ung thư dạ dày. Đại Học Y Hà Nội; 2013.
4. **Vũ Văn Thế.** Đánh giá kết quả phác đồ hóa trị Docetaxel-Cisplatin bệnh ung thư dạ dày giai đoạn muộn tại Bệnh Viện K. Luận Văn Thạc Sĩ Y Học, Trường Đại Học Y Hà Nội.; 2015.
5. **Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al.** Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010;28(9):1547-1553.
6. **Yamamoto M, Rashid OM, Wong J.** Surgical management of gastric cancer: the East vs . West perspective. J Gastrointest Oncol. 2015;6(1).
7. **Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al.** S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. Lancet Oncol. 2008;9(3):215-221.
8. **Kim TH, Do Cho H, Choi YW, et al.** Trastuzumab-based palliative chemotherapy for HER2-positive gastric cancer: a single-center real-world data. BMC Cancer. 2021;21(1):325.
9. **Trần Mai Phương.** Đánh giá kết quả điều trị bệnh ung thư dạ dày giai đoạn muộn bằng phác đồ XELOX tại bệnh viện K. Đại học Y Hà Nội; 2020.
10. **Nguyễn Văn Hùng.** Đánh Giá Kết Quả Điều Trị Ung Thư Dạ Dày Tái Phát, Di Căn Bằng Phác Đồ FOLFIRI. Luận Văn Thạc Sĩ Y Học, Trường Đại Học Y Hà Nội.; 2017.