

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ CÓ TS-1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN II-III SAU PHẪU THUẬT TRIỆT ĐỂ: BÁO CÁO KẾT QUẢ CUỐI CÙNG

Phạm Xuân Dũng^{1*}, Phan Tấn Thuận², Nguyễn Minh Kim²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư dạ dày là một trong những loại ung thư phổ biến trên thế giới và ở Việt Nam. Vai trò của hóa trị hỗ trợ sau cắt dạ dày tiêu chuẩn đem lại lợi ích về sống còn cho bệnh nhân carcinoma tuyến dạ dày giai đoạn II-III, trong đó TS-1 là một dẫn xuất của fluorouracil đang được sử dụng ngày càng rộng rãi ở Việt Nam nói riêng và khu vực châu Á nói chung.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu, cập nhật kết quả lần cuối trên 45 bệnh nhân carcinoma tuyến dạ dày giai đoạn II-III được điều trị với phác đồ TS-1/SOX hỗ trợ tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2022.

Mục tiêu đánh giá: Thời gian sống còn không tái phát, thời gian sống còn toàn bộ, tính dung nạp và tác dụng phụ của phác đồ TS-1/SOX hỗ trợ.

Kết quả: Kết thúc theo dõi tại thời điểm 63 tháng, thời gian sống còn không bệnh tái phát (DFS) trung bình là 40,2 tháng (95%CI 33,0-47,3), thời gian sống còn toàn bộ (OS) trung bình là 50 tháng (95%CI 44,3-55,6). Sự khác biệt về DFS và OS giữa 2 nhóm bệnh nhân dùng TS-1 đơn trị và SOX là không có ý nghĩa thống kê. Trung vị sống còn toàn bộ là 57 tháng (95%CI 41,8-72,2). Độc tính đã được báo cáo tại thời điểm 37 tháng theo dõi, với 8,9% bệnh nhân có tác dụng phụ độ 3, không có tác dụng phụ độ 4-5.

Kết luận: Phác đồ hóa trị hỗ trợ có TS-1 trong ung thư dạ dày giai đoạn II-III có DFS và OS trung bình là 45,9 tháng và 47,5 tháng, độ an toàn với độc tính chấp nhận được và khả năng dung nạp cao. Do cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi chưa đủ 3 năm ở một số ca nên hiệu quả của phác đồ cần được khảo sát thêm.

Từ khóa: Ung thư dạ dày giai đoạn II-III; TS-1; SOX; Bệnh viện Ung bướu TP. HCM.

¹**Trường ĐHYK Phạm Ngọc Thạch, Hội Ung thư Việt Nam**

²**Bệnh viện Ung bướu TP. HCM**

*Chịu trách nhiệm chính: Phạm Xuân Dũng

Email: phxdung@yahoo.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày duyệt bài: 15/8/2025

EVALUATION OF THE SAFETY AND EFFICACY OF ADJUVANT TS-1 BASED CHEMOTHERAPY IN STAGE II - III GASTRIC CANCER AFTER D2 GASTRECTOMY: FINAL RESULTS

ABSTRACT

Background: Gastric cancer is one of the most common malignancies worldwide and in Vietnam. Adjuvant chemotherapy after standard gastrectomy is proved to provide survival benefit for gastric carcinoma stage II-III. TS-1, which is a derivate of fluorouracil, has been commonly used in Vietnam and Asian nations in this setting.

Methods: This is a retrospective and prospective study, updated from the last results on 45 gastric carcinoma patients stage II-III were treated with adjuvant TS-1/SOX regimen at Ho Chi Minh city Oncology Hospital from January 2020 to December 2022. Objectives: relapse-free survival, overall survival and side effects of TS-1/SOX regimens in adjuvant therapy for stage II-III gastric cancer in Ho Chi Minh city Oncology Hospital.

Results: The mean disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) was 40,2 months (95%CI 33,0-47,3) and 50 months (95%CI 44,3-55,6), respectively. There was no significant difference of DFS and OS between TS-1 and SOX groups ($p=0,59$ and $0,56$). Median OS was 57 months (95%CI 41,8-72,2). Adverse effects and tolerability were previously reported: grade 3 adverse effects were recognized in 8.9% patients and no patients had grade 4-5.

Conclusion: The mean DFS and OS of adjuvant chemotherapy with TS-1-based regimens in stage II-III gastric cancer is 40,2 months and 50 months. The analysis, on the other hand, indicates these regimens were safe and well-tolerated with acceptable adverse effects. Due to small sample size and short time follow-up, the efficacy of the regimens is needed to be further evaluated.

Keywords: Stage II-III gastric cancer; TS-1; SOX; Ho Chi Minh city Oncology Hospital.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2022, ung thư dạ dày là một trong các loại ung thư thường gặp trên thế giới, gây tử vong đứng hàng thứ năm. Tại Việt Nam, số liệu ung thư dạ dày được thống kê đứng thứ năm trong tổng số các loại ung thư và tử vong đứng hàng thứ 3 [1]. Ung thư dạ dày được chẩn đoán ở giai đoạn sớm là một cơ hội cho người bệnh được điều trị khỏi với phẫu thuật và hóa trị hỗ trợ làm nền tảng. Hiện nay, các hướng dẫn điều trị có sự khác nhau tại các khu vực trên thế giới. Với bướu > cT1b hoặc có hạch (đánh giá bằng hình ảnh học), mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) và Hiệp hội Ung thư châu Âu (ESMO) khuyến cáo nên tuân thủ hóa trị, phẫu thuật và hóa xạ trị, tuy nhiên theo khuyến cáo của Hiệp hội ung thư dạ dày Nhật Bản phẫu thuật cắt

dạ dày toàn phần kèm nạo hạch D2 và hóa trị hỗ trợ là điều trị chuẩn, hóa trị trước mổ chỉ cần nhắc trong trường hợp hạch lớn ở vị trí không thuận lợi phẫu thuật [2]. Các phác đồ hóa trị hỗ trợ tiêu chuẩn gồm 5-fluorouracil (dạng uống hoặc truyền tĩnh mạch) kết hợp oxaliplatin. TS-1 là thuốc uống điều trị ung thư dạ dày được phát triển tại Nhật Bản, gồm ba thành phần: tegafur (tiền chất sẽ được chuyển hóa thành fluorouracil), gimeracil (ức chế men dihydropyrimidine dehydrogenase gây thoái giáng fluorouracil) và oteracil (ức chế quá trình phosphoryl hóa fluorouracil trong hệ tiêu hóa, từ đó làm giảm độc tính trên đường tiêu hóa) với tỷ lệ các thành phần là 1:0.4:1 [3]. Hiệu quả và tính an toàn của TS-1 đã được chứng minh trong nhiều thử nghiệm lâm sàng cho ung thư dạ dày giai đoạn IV và giai đoạn II-III trong hỗ trợ sau mổ [3-7].

Tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM, phác đồ TS-1/SOX bắt đầu được sử dụng từ năm 2019 trong điều trị hỗ trợ ung thư dạ dày nhưng chưa được sử dụng phổ biến, do TS-1 chưa được bảo hiểm y tế chi trả cho giai đoạn sớm khiến gánh nặng kinh tế là một trở ngại lớn. Với ưu thế tác dụng phụ ít hơn đặc biệt là hội chứng bàn tay chân, TS-1 được ưa thích điều trị hơn ở các bệnh nhân lớn tuổi, thể trạng kém. Báo cáo trước đó của chúng tôi nhằm đánh giá tính an toàn và dung nạp của phác đồ TS-1/SOX hỗ trợ trong ung thư dạ dày giai đoạn II-III ở Bệnh viện Ung bướu TP. HCM. Trong báo cáo này, chúng tôi đánh giá hiệu quả của phác đồ TS-1/SOX hỗ trợ qua thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ đến thời điểm kết thúc theo dõi.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Tất cả các bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán ung thư dạ dày giai đoạn II-III sau phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2, được hóa trị hỗ trợ với phác đồ TS-1 hoặc SOX tại khoa Nội Tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu - Bệnh viện Ung bướu TP. HCM, nhập viện từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2022.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân ≥ 18 tuổi, ECOG 0-1.
- Đã phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2, có tường trình phẫu thuật ghi rõ phương pháp mổ.
- Có kết quả mô bệnh học khẳng định ung thư biểu mô dạ dày, giai đoạn II đến III sau mổ (AJCC 8th edition).
- Được điều trị SOX hoặc TS-1 hỗ trợ.
- Có kết quả xét nghiệm máu, chức năng gan, thận, tim mạch bình thường trước hóa trị.
- Có hồ sơ bệnh án lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có tiền căn hoặc đồng mắc ung thư khác.
- Có tiền căn dị ứng nặng hoặc dị ứng với 5-FU.

- Có bệnh lý nội khoa nặng, chưa được kiểm soát ổn.
- Có diện cắt không đạt R0.
- Bệnh nhân bỏ điều trị hoặc mất dấu theo dõi trong thời gian hóa trị hỗ trợ.

2.1. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu và tiền cứu. Theo dõi bệnh nhân dựa vào hồ sơ bệnh án và liên lạc qua điện thoại.

Các biến số chính:

- Thông tin chung: Giới tính, tuổi, diện tích da, ECOG, bệnh nội khoa đi kèm.
- Tình trạng khối u:
 - + Vị trí khối u: tâm vị, thân vị, hang vị, môn vị.
 - + Grade mô học: grade 1,2,3.
 - + Giai đoạn sau mổ: IIA,IIB,IIIA,IIIB,IIIC.
 - + Tình trạng bướu (T2,T3,T4a,T4b), hạch (N0,N1,N2,N3a,N3b) sau mổ.
- Quá trình điều trị:
 - + Phác đồ hóa trị: TS-1, SOX.

TS-1: TS-1 80 mg/m²/ngày nếu BSA <1,25 m², 100 mg/m²/ngày nếu BSA trong khoảng 1,25 - <1,5 m², 120 mg/m²/ngày nếu BSA $\geq 1,5$ m². Chu kỳ mỗi 3 tuần (2 tuần uống thuốc - 1 tuần nghỉ) hoặc mỗi 6 tuần (4 tuần uống thuốc - 2 tuần nghỉ)

SOX: liều TS-1 như trên, Oxaliplatin 130 mg/m²/ngày. Chu kỳ mỗi 3 tuần (oxaliplatin truyền ngày 1, TS-1 2 tuần uống thuốc - 1 tuần nghỉ) $\times$ 8 chu kỳ, có hoặc không có TS-1 duy trì 1 năm sau khi hoàn tất SOX.

- Thời gian sống còn không bệnh (DFS) trung bình và thời gian sống còn toàn bộ (OS) trung bình.

Báo cáo giữa kỳ: 30/4/2023. Kết thúc theo dõi: 30/6/2025.

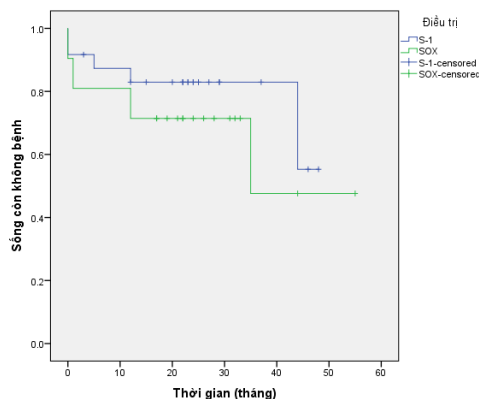
Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.2. Vấn đề y đức

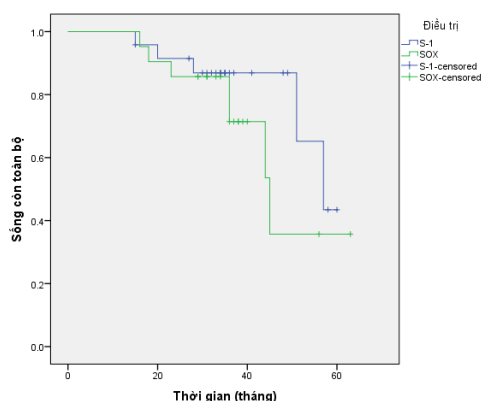
Nghiên cứu ghi nhận thông tin theo hồ sơ bệnh án, liên lạc qua điện thoại đối với các bệnh nhân đã hoàn thành điều trị, không can thiệp vào quá trình điều trị và theo dõi của bệnh nhân nên không gây bất lợi cho bệnh nhân. Mọi thông tin của bệnh nhân đều được bảo mật.

3. KẾT QUẢ

Đặc điểm chung, giai đoạn bệnh và điều trị của dân số nghiên cứu đã được báo cáo (Phụ lục 1). Kết quả điều trị được cập nhật tại thời điểm 63 tháng theo dõi trên 45 bệnh nhân. Trung vị theo dõi là 35 tháng.



(a)



(b)

Hình 1. (a) Thời gian sống còn đến khi tái phát di căn (DFS); (b) Thời gian sống còn toàn bộ (OS)

Thời gian sống còn không bệnh tái phát trung bình trong dân số chung, nhóm TS-1 và nhóm SOX lần lượt là 40,2 tháng (95%CI 33,0-47,3), 39,4 tháng (95%CI 32,7-46,2) và 36,3 tháng (95%CI 25,1-47,6). Tương tự, thời gian sống còn toàn bộ trung bình trong dân số chung, nhóm TS-1 và nhóm SOX lần lượt là 50 tháng (95%CI 44,3-55,6), 52,3 tháng (95%CI 46,4-58,2) và 46,3 tháng (95%CI 37,6-55,0). Sự khác biệt giữa 2 nhóm TS-1 và SOX về thời gian sống còn không bệnh tái phát và sống còn toàn bộ là không có ý nghĩa thống kê với $p=0,37$ và $p=0,31$.

Đến thời điểm kết thúc theo dõi, có 1 bệnh nhân chưa đủ thời gian theo dõi 24 tháng, các biến cố chưa đủ để báo cáo trung vị sống còn không bệnh. Trung vị sống còn toàn bộ trong dân số chung, nhóm TS-1 và nhóm SOX lần lượt là 57 tháng (95%CI 41,8-72,2), 57 tháng (95%CI 45,0-68,9) và 45 tháng (95%CI 35,8-54,2) tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm là 86,7% trong dân số chung,

87,5% ở nhóm TS-1 và 85,7% ở nhóm SOX, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p=1,00$). Thời gian sống còn không bệnh ngắn nhất ghi nhận được là 0 tháng với 1 trường hợp bỏ điều trị và mất dấu, dài nhất là 55 tháng, ngoài ra có 2 trường hợp có thời gian sống còn không bệnh là 1 tháng (tiến triển ngay sau dứt hóa trị hỗ trợ). Tương tự, thời gian sống còn toàn bộ ngắn nhất là 15 tháng (tái phát tại chỗ), dài nhất là 63 tháng. Từ thời điểm báo cáo trước, không ghi nhận thêm bệnh nhân mất dấu theo dõi (8,9%), tỷ lệ tử vong là 17,8% (chủ yếu do bệnh tiến triển, 1 trường hợp tử vong không liên quan bệnh ung thư), 20% tái phát hoặc tiến triển (2 trường hợp tiến triển ngay sau dứt hóa trị hỗ trợ).

Tại thời điểm kết thúc theo dõi, có 77,8% bệnh nhân có giai đoạn bệnh sau mổ là T4 và/hoặc N2-3, 22,2% bệnh nhân có giai đoạn T2N1, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tái phát giữa nhóm có giai đoạn T4 và/hoặc N2-3

và nhóm $<T4, <N2$ ($p=1,00$). Ngoài ra, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tái phát giữa nhóm có tri hoãn và không tri hoãn hóa trị ($p=0,70$), giữa nhóm TS-1 đơn trị và nhóm SOX ($p=0,47$).

Tác dụng phụ và tình trạng giảm liều đã được báo cáo trước đó (Phụ lục 2), với 8,9% bệnh nhân có tác dụng phụ độ 3 và không có bệnh nhân nào có tác dụng phụ độ 4-5. tỷ lệ bệnh nhân tri hoãn hóa trị ở nhóm TS-1 và SOX là 20% và 52,4%, khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$. Các nguyên nhân gây tri hoãn hóa trị gồm độc tính huyết học (thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu), độc tính trên đường tiêu hóa (chán ăn, buồn nôn, tiêu lỏng), tăng men gan và mệt mỏi.

4. BÀN LUẬN

Trên thế giới đã có nhiều thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ có TS-1, chủ yếu ở Nhật Bản và một số nước khu vực châu Á. Năm 2006, thử nghiệm lâm sàng ACTS-GC tại Nhật Bản đã chứng minh hiệu quả kéo dài thời gian sống còn không bệnh của TS-1 ở ung thư dạ dày giai đoạn II-III, từ đó TS-1 hỗ trợ sau mổ trở thành một điều trị tiêu chuẩn ở Nhật Bản [3]. Sau nghiên cứu này, một số kết hợp giữa TS-1 và các thuốc hóa trị khác (docetaxel, oxaliplatin, cisplatin), có hoặc không kết hợp với xạ trị đã được nghiên cứu trong bối cảnh hỗ trợ sau mổ trong các thử nghiệm lâm sàng ở Nhật Bản, Hàn Quốc và Trung Quốc [4-15]. Nghiên cứu này là nghiên cứu đầu tiên được thực hiện để khảo sát phác đồ hóa trị hỗ trợ ung thư dạ dày giai đoạn II-III có sử dụng thuốc TS-1 tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM, với trung vị thời gian theo dõi là 35 tháng.

Trong thử nghiệm lâm sàng pha III ACTS-GC trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II-III sau phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2, tác giả Sakuramoto đã báo cáo tỷ lệ sống còn không tái phát của nhóm TS-1 hỗ trợ sau 3 năm là 72,2% và 5 năm là 65,4% [3,4]. Tác giả Wang trong một thử nghiệm pha II đã báo cáo hiệu quả của phác

đồ SOX hỗ trợ trên quần thể bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II-III sau phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2 ở Trung Quốc với tỷ lệ sống còn không tái phát sau 3 năm là 75,9% [5]. Ngoài ra thử nghiệm lâm sàng pha III RESOLVE của tác giả Zheng và cộng sự trên bệnh nhân ung thư dạ dày tiến xa tại chỗ tại vùng có phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2 đã đưa ra kết quả tỷ lệ sống còn 3 năm không tái phát ở nhóm SOX hỗ trợ là 56,5%, ở nhóm SOX chu phẫu là 59,4% [6]. Một thử nghiệm lâm sàng khác là JACCRO GC-07 được thực hiện tại Nhật Bản, có kết quả trung vị thời gian sống còn không tái phát ở nhóm TS-1 đơn trị là 34,5 tháng [7]. Gần đây kết quả của thử nghiệm ARTIST 2 tại Hàn Quốc cho thấy tỷ lệ sống còn không bệnh 3 năm của nhóm TS-1 là 65% và nhóm SOX là 74% [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do thời gian theo dõi ở một số ca chưa đủ 3 năm nên chúng tôi chỉ báo cáo tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm, trong nhóm dân số chung và nhóm TS-1/SOX dao động khoảng 85%, dự đoán tương đương với tỷ lệ ghi nhận trong các nghiên cứu khác tại thời điểm 3 năm. Thời gian sống còn không bệnh tái phát trung bình trong dân số chung, nhóm TS-1 và nhóm SOX lần lượt là 40,2 tháng, 39,4 tháng và 36,3 tháng. Tại thời điểm kết thúc theo dõi, phân tích dưới nhóm về giai đoạn bệnh, tình trạng có tri hoãn hóa trị và loại phác đồ, chúng tôi không ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê liên quan về tỷ lệ tái phát trong các phân nhóm phác đồ S-1/SOX, giai đoạn bệnh và tình trạng có tri hoãn hóa trị.

Tác dụng phụ và mức độ dung nạp ở phác đồ TS-1 và SOX đã được báo cáo trước đó, với một số kết quả chính: hầu hết các tác dụng phụ ở nhóm TS-1 và SOX có tỷ lệ thấp hơn so với báo cáo của các tác giả khác [4, 9, 10-12], tỷ lệ các tác dụng phụ độ 3 đều $<5\%$ cũng như không có tác dụng phụ độ 4, tỷ lệ giảm liều TS-1 ở nhóm sử dụng phác đồ TS-1 tương đương với tỷ lệ này ở nhóm sử dụng phác đồ SOX [16].

Do TS-1 tại Việt Nam chưa được bảo hiểm y tế chi trả cho điều trị hỗ trợ ung thư dạ dày nên số lượng bệnh nhân giai đoạn II-III tiếp cận được với thuốc còn rất hạn chế. Để có một đánh giá chính

xác hơn về tính an toàn và hiệu quả của TS-1 ở đối tượng bệnh nhân này, cần có một nghiên cứu khác có cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 45 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II-III sau phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2 được điều trị hỗ trợ với TS-1/SOX tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM, chúng tôi kết luận phác đồ hóa trị hỗ trợ có TS-1 là an toàn với độc tính chấp nhận được và khả năng dung nạp cao. Hiệu quả điều trị của phác đồ TS-1/SOX bước đầu được đánh giá tại thời điểm 2 năm, dự đoán kết quả 3 năm tương đương với các nghiên cứu khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
- [2]. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer.* 2023;26(1):1-25. doi:10.1007/s10120-022-01331-8
- [3]. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 20;29(33):4387-93
- [4]. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine [published correction appears in *N Engl J Med.* 2008 May 1;358(18):1977]. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1810-1820. doi:10.1056/NEJMoa072252
- [5]. Wang G, Zhao J, Song Y, Zhang W, Sun Y, Zhou A, Huang J, Du F, Yang L. Phase II study of adjuvant chemotherapy with S1 plus oxaliplatin for Chinese patients with gastric cancer. *BMC Cancer.* 2018 May 9;18(1):547. doi: 10.1186/s12885-018-4480-9. PMID: 29743043; PMCID: PMC5944043.
- [6]. Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, Yu J, Bu Z, Chen L, Du Y, Wang X, Wu A, Li G, Su X, Xiao G, Cui M, Wu D, Chen L, Wu X, Zhou Y, Zhang L, Dang C, He Y, Zhang Z, Sun Y, Li Y, Chen H, Bai Y, Qi C, Yu P, Zhu G, Suo J, Jia B, Li L, Huang C, Li F, Ye Y, Xu H, Wang X, Yuan Y, E JY, Ying X, Yao C, Shen L, Ji J; RESOLVE study group. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):1081-1092. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00297-7. Epub 2021 Jul 9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):e347. PMID: 34252374.
- [7]. Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, et al. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JAC-CRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1296-1304. doi:10.1200/JCO.18.01138
- [8]. Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ART-IST 2 trial*. *Ann Oncol.* 2021;32(3):368-374. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.017

- [9]. Yen H-H, Chen C-N, Yeh C-C, Lai I-R. Adjuvant Tegafur-uracil (UFT) or S-1 monotherapy for Advanced Gastric Cancer: A single center experience - world journal of surgical oncology [Internet]. BioMed Central; 2021 [cited 2023 Jul 1]. Available from: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-021-02233-2>
- [10]. Shitara K, Chin K, Yoshikawa T, Katai H, Terashima M, Ito S, Hirao M, Yoshida K, Oki E, Sasako M, Emi Y, Tsujinaka T. Phase II study of adjuvant chemotherapy of S-1 plus oxaliplatin for patients with stage III gastric cancer after D2 gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2017 Jan;20(1):175-181. doi: 10.1007/s10120-015-0581-1. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26626800.
- [11]. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H, Hamada C, Hyodo I. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2015 Jan;26(1):141-148. doi: 10.1093/annonc/mdu472. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25316259.
- [12]. Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, Boku N, Fuse N, Muro K, Komatsu Y, Tsuburaya A. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). *Ann Oncol*. 2010 May;21(5):1001-5. doi: 10.1093/annonc/mdp464. Epub 2009 Oct 29. PMID: 19875759.
- [13]. Hirao M, Yoshida K, Oki E, Sasako M, Emi Y, Tsujinaka T. Phase II study of adjuvant chemotherapy of S-1 plus oxaliplatin for patients with stage III gastric cancer after D2 gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2017 Jan;20(1):175-181
- [14]. Oh SE, An JY, Choi MG, Lee JH, Sohn TS, Bae JM. Comparison of Long-Term Efficacy in S-1 and Capecitabine With Oxaliplatin as Adjuvant Chemotherapy for Patients With Gastric Cancer After Curative Surgery: A Retrospective, Single-Center Observational Study. *Technol Cancer Res Treat*. 2021 Jan-Dec;20:15330338211039679
- [15]. Park SH, Lim DH, Sohn TS, Lee J, Zang DY, Kim ST, Kang JH, Oh SY, Hwang IG, Ji JH, Shin DB, Yu JI, Kim KM, An JY, Choi MG, Lee JH, Kim S, Hong JY, Park JO, Park YS, Lim HY, Bae JM, Kang WK; ARTIST 2 investigators. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial*. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):368-3
- [16]. Phạm Xuân Dũng, Phan Tấn Thuận, Nguyễn Minh Kim. Bước đầu đánh giá tính an toàn và hiệu quả của phác đồ điều trị hỗ trợ có TS-1 trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II - III sau phẫu thuật triệt để. *Tạp chí Y học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế*. 2023;91:114-121. doi:10.38103/jcm-hch.91.19

Phụ lục 1: Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu (đã báo cáo tại thời điểm 37 tháng theo dõi - 30/4/2023)

Bảng 1. Đặc điểm chung

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giới		
Nam	30	66,7
Nữ	15	33,3
Tuổi		
≥60	24	53,3
<60	21	46,7
Diện tích da (m²)		
<1.25	0	0
1.25-<1.5	14	31,1
≥1.5	31	68,9
ECOG		
0	38	84,4
1	7	15,6
Bệnh nội khoa đi kèm		
Có	26	57,8
Không	19	42,2

Tuổi trung vị là 63 tuổi (trong khoảng 28 đến 78 tuổi), trong đó tỷ lệ bệnh nhân ≥60 tuổi là 53,3%, <60 là 46,7%. Các bệnh nhân có ECOG 0 chiếm 84,4%, không có bệnh nhân nào ECOG 2. Ngoài ra, hơn 50% bệnh nhân có bệnh lý nội khoa đi kèm, được kiểm soát ổn.

Bảng 2. Đặc điểm bệnh lý

	Số bệnh nhân (n=45)	Tỷ lệ (%)
Vị trí bướu		
Hang môn vị	27	60
Thân vị	13	28,9
Tâm vị	2	4,4
Thâm nhiễm lan tỏa	1	2,3
Hỗn hợp nhiều vị trí	2	4,4
Grade mô học		
1	3	6,7
2	17	37,8
3	25	55,5

	Số bệnh nhân (n=45)	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn bệnh sau mổ		
IIA	8	17,8
IIB	11	24,4
IIIA	11	24,4
IIIB	7	15,6
IIIC	8	17,8
Bướu sau mổ		
T2	12	26,7
T3	—	—
T4a	28	62,2
T4b	5	11,1
Hạch sau mổ		
N0	13	28,9
N1	13	28,9
N2	11	24,4
N3a	4	8,9
N3b	4	8,9

Bảng 3. Điều trị

	Số bệnh nhân (n=45)	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật		
Cắt bán phần dạ dày	24	53,3
Cắt dạ dày nạo hạch D2	21	46,7
Phác đồ hóa trị hỗ trợ		
TS-1	24	53,3
SOX	21	46,7

Theo AJCC 8th, 19/45 bệnh nhân (42,2%) giai đoạn II, 26/45 bệnh nhân (57,7%) giai đoạn III. tỷ lệ bệnh nhân phẫu thuật cắt dạ dày toàn phần và bán phần tương đối đồng đều, tương tự với tỷ lệ bệnh nhân ở các nhóm SOX và TS-1.

Phụ lục 2: Tác dụng phụ liên quan hóa trị

Bảng 4. Tác dụng phụ

	TS-1 (n=24)		SOX (n=21)	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giảm bạch cầu hạt	6	25	5	23,8
Độ 1	2	8,3	3	14,3
Độ 2	3	12,5	2	9,5
Độ 3	1	4,2	—	—
Độ 4	—	—	—	—
Thiếu máu	14	58,3	13	61,7
Độ 1	8	33,3	4	19
Độ 2	6	25	8	38
Độ 3	—	—	1	4,7
Độ 4	—	—	—	—
Giảm tiểu cầu	1	4,2	7	33,3
Độ 1	1	4,2	5	23,8
Độ 2	—	—	2	9,5
Độ 3,4	—	—	—	—
Tăng AST	14	58,3	16	76,1
Độ 1	12	50	12	57,1
Độ 2	1	4,2	4	19
Độ 3	1	4,2	—	—
Độ 4	—	—	—	—
Tăng ALT	9	37,5	11	52,7
Độ 1	6	25	7	33,3
Độ 2	3	12,5	4	19,4
Độ 3,4	—	—	—	—
Mệt mỏi	7	29,2	8	38,1
Độ 1	6	25	8	38,1
Độ 2	1	4,2	—	—
Độ 3,4	—	—	—	—
Chán ăn	7	29,2	3	14,3
Độ 1	7	29,2	3	14,3
Độ 2,3,4	—	—	—	—
Buồn nôn/nôn	4	16,7	4	19
Độ 1	4	16,7	4	19
Độ 2,3,4	—	—	—	—

	TS-1 (n=24)		SOX (n=21)	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tiêu chảy	2	8,3	6	28,6
Độ 1	2	8,3	6	28,6
Độ 2,3,4	—	—	—	—
Viêm niêm mạc miệng	2	8,3	—	—
Độ 1	2	8,3	—	—
Độ 2,3,4	—	—	—	—
Hội chứng bàn tay bàn chân	1	4,2	1	4,8
Độ 1	1	4,2	1	4,8
Độ 2,3,4	—	—	—	—
Triệu chứng thần kinh ngoại biên	—	—	4	19
Độ 1	—	—	1	4,8
Độ 2	—	—	2	9,4
Độ 3	—	—	1	4,8
Độ 4	—	—	—	—
Tri hoãn hóa trị có liên quan tác dụng phụ	5	20,8	11	52,4
Giảm liều TS-1	6	25	5	23,8

Trong 6 bệnh nhân thuộc nhóm TS-1 cần giảm liều TS-1, có 1 bệnh nhân phải giảm 2 mức liều do mệt mỏi hậu covid, 5 trường hợp còn lại giảm 1 mức liều do mệt mỏi, buồn nôn, ăn kém, giảm bạch cầu (1 trường hợp). Trong 5 bệnh nhân hóa trị SOX cần giảm liều TS-1, có 2 bệnh nhân giảm

2 mức liều do tiêu chảy, ăn kém và giảm tiểu cầu (giảm liều cùng với oxaliplatin), 3 bệnh nhân còn lại giảm 1 mức liều do mệt mỏi, giảm tiểu cầu, hội chứng bàn tay chân độ 2 và triệu chứng thần kinh ngoại biên độ 3 (giảm liều cùng với oxaliplatin).

Bảng 5. So sánh tác dụng phụ của TS-1 giữa các nghiên cứu

	ACTS-GC (n=517) ^[4]		Nghiên cứu này (n=24)	
	Tỷ lệ chung (%)	Tỷ lệ độ ≥ 3 (%)	Tỷ lệ chung (%)	Tỷ lệ độ ≥ 3 (%)
Giảm bạch cầu	59	1,2	25	4,2
Thiếu máu	90	1,2	58,3	—
Giảm tiểu cầu	25,9	0,2	4,2	—
Tăng AST	44,8	1,7	58,3	4,2
Tăng ALT	43,3	1,2	37,5	—
Mệt mỏi	59	0,6	29,2	—
Chán ăn	57,2	6	29,2	—
Buồn nôn	39	3,7	16,7	—
Nôn	22,6	1,2	—	—

	ACTS-GC (n=517) ^[4]		Nghiên cứu này (n=24)	
	Tỷ lệ chung (%)	Tỷ lệ độ ≥ 3 (%)	Tỷ lệ chung (%)	Tỷ lệ độ ≥ 3 (%)
Tiêu chảy	59,7	3,1	8,3	—
Viêm niêm mạc miệng	—	—	8,3	—
HFS	—	—	4,2	—

Bảng 6. So sánh tác dụng phụ của SOX giữa các nghiên cứu

	Tỷ lệ chung/Tỷ lệ ≥ độ 3 (%)			
	Shitara (n=62) ^[6]	Yamada (n=318) ^[7]	Koizumi (n=55) ^[8]	Nghiên cứu này (n=21)
Giảm bạch cầu hạt	79/32,3	68,9/19,5	56/22	23,8/0
Thiếu máu	56,5/3,2	55,3/15,1	61/9	61,7/4,7
Giảm tiểu cầu	46,8/4,8	78,4/10,1	76/13	33,3/0
Tăng AST	54,8/1,6	60,7/3	—	76,1/0
Tăng ALT	33,9/0	40,2/3	—	52,7/0
Mệt mỏi	30,6/4,8	57,7/6,5	76/6	38,1/0
Chán ăn	56,5/6,5	74,6/15,4	74/6	14,3/0
Buồn nôn	41,9/4,8	61,5/3,8	70/2	19/0
Nôn	14,5/0	34,9/0,6	35/0	
Tiêu chảy	54,8/1,6	48,2/5,6	41/2	28,6/0
Viêm niêm mạc miệng	25,8/0	32,2/1,5	39/0	—
Hội chứng bàn tay chân	—	—	26/0	4,8/0
Triệu chứng thần kinh ngoại biên	85,5/0	85,5/4,7	89/4	19/4,8