

# **ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ ĐỘC TÍNH CỦA HOÁ CHẤT (ELF) ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY ĐÃ PHẪU THUẬT TRIỆT ĐỂ TẠI KHOA NGOẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH THÁI BÌNH TỪ THÁNG 1/2006 ĐẾN 12/2008**

**ĐỖ TRỌNG QUYẾT - Trường Đại học Y Thái Bình  
ĐỖ ĐỨC VÂN - Trường Đại học Y Hà Nội  
TRỊNH HỒNG SƠN - Bệnh viện Việt Đức**

## **TÓM TẮT**

Nghiên cứu 70 trường hợp ung thư dạ dày được phẫu thuật triệt để, điều trị bổ trợ hóa chất theo phác đồ ELF tại Khoa Ngoại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình từ 01/2006 đến 12/2008, cho kết quả:

- Có sự giảm rõ rệt số bạch cầu (SBC), SBC hạ trước đợt truyền thứ 2, nhưng vẫn trong giới hạn cho phép truyền được các đợt tiếp theo.

- Giảm bạch cầu độ 1: 22%. Độ 2: 7,4%. Độ 3: 0,6%. Không có giảm bạch cầu độ 4; Không có độc tính nặng trên gan. Các độc tính kiểm soát được (kết hợp dùng Ozymolin, Helivin) để đảm bảo điều trị đúng phác đồ và liều lượng thuốc.

- Điều trị UTDD bằng phẫu thuật triệt căn + điều trị hóa chất bổ trợ ELF, kết hợp cùng Ozymolin, Helivin là phác đồ ít gây ra những thay đổi các thành phần cơ bản máu ngoại vi, ít độc với gan, thận.

Từ khoá: ung thư dạ dày, phác đồ ELF.

## **SUMMARY**

A study on 70 gastric cancer patients who underwent absolute operation and treatment with (ELF) combination chemotherapy at the surgical department of Thaibinh General Hospital we have some conclusions as follows:

- Clearly decreased quantity of white blood cells, neutrophil granulocytes before the 2<sup>nd</sup> transfusion but it is still in the range possible for next transfusion.

- Decreased quantity of white blood cells at level 1: 22%; level 2: 7.4%; level 3: 0.6%. No decreased quantity of white blood cells at level 4; no severe toxicity for liver. Toxicities are easily controlled (in combination with Ozymolin, Helivin) to ensure the treatment correctly as

guidance and drug dose.

- Treatment of gastric cancer with absolute operation + chemotherapy of ELF together with Ozymolin, Helivin is a method which less causes changes in basic peripheral blood components and has lower toxicity to the liver and kidney.

Keywords: gastric cancer, ELF.

## **ĐẶT VẤN ĐỀ.**

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong các loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới và đứng hàng đầu trong các loại ung thư đường tiêu hóa. Về điều trị UTDD cho tới nay chủ yếu là phẫu thuật triệt căn. Tuy nhiên, đa số bệnh nhân UTDD khi được phát hiện, chẩn đoán đã ở giai đoạn muộn. Vì thế 60% số bệnh nhân đã mổ sẽ tái phát ung thư sau 2-3 năm. Để cải thiện tiên lượng của các UTDD tiến triển, cần điều trị bổ trợ sau mổ bằng hóa chất, miễn dịch và xạ trị [3], [5].

Điều trị hóa chất đối với UTDD đã bắt đầu từ những năm 60 của thế kỷ XX. Hiện nay sử dụng đa hóa trị, sự phối hợp trong đó có 5-FU được coi là nhiều hứa hẹn nhất vì cho tỷ lệ đáp ứng cao và có cải thiện thời gian sống thêm một cách rõ rệt [3].

Ở Việt Nam thường áp dụng công thức ELF (Etoposid 120 mg/m<sup>2</sup>, Leucovorin 300 mg/m<sup>2</sup>, và 5 Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>). Ngoài ra còn áp dụng các phác đồ khác như PC(Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, Ciplastin 75 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch), EAP, FAM. Theo kết quả nghiên cứu của Bệnh viện K Hà Nội, sử dụng phác đồ ELF (Etoposide, leucovorin, 5-FU) điều trị ung thư dạ dày tiến triển cho kết quả: Thời gian sống thêm toàn bộ sau 3 năm là 65,6% [3].

Mặc dù hóa chất trị liệu có những kết quả đáng khích lệ, nhưng tác dụng không mong muốn của liệu pháp cũng khiến chúng ta phải lưu tâm. Độc tính với tủy xương và biểu mô đường tiêu hóa do các thuốc ức chế không đặc hiệu sự nhân lên của tế bào. Hầu hết các phác đồ điều trị hóa chất đều có tác dụng không mong muốn. Thấy thuốc lâm sàng nên biết trước các tác dụng này để phòng ngừa và kiểm soát sớm, giảm thiểu được sự mệt mỏi, suy sụp về thể chất, tinh thần của bệnh nhân hoặc các biến chứng nguy hiểm đến tính mạng người bệnh [1], [3], [5].

Xuất phát từ những vấn đề nêu trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu:

Đánh giá một số độc tính của hoá chất (ELF) điều trị bệnh nhân ung thư dạ dày đã phẫu thuật triệt để tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình từ tháng 1/2006 đến 12/2008.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả những bệnh nhân UTDD được phẫu thuật triệt căn, truyền hóa chất (ELF) tại khoa ngoại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình từ tháng 01/2006 đến tháng 12/2008

### 2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu mô tả thông qua theo dõi độc bệnh nhân ung thư dạ dày được phẫu thuật triệt căn và truyền hoá chất điều trị hỗ trợ tại Bệnh viện tỉnh Thái Bình.

#### 2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Chẩn đoán ung thư dạ dày: thăm khám lâm sàng và cận lâm sàng (Xquang, nội soi sinh thiết dạ dày)
- Các xét nghiệm huyết học, sinh hoá gan, thận, protein huyết tương ở giới hạn bình thường. Các xét nghiệm khác đủ điều kiện mổ có kế hoạch.

- Phẫu thuật mang tính chất triệt căn.
- GPB sau mổ khẳng định là Adenocarcinoma.
- Được truyền hóa chất theo phác đồ ELF.

#### 2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mắc các bệnh lý mạn tính nặng kèm theo.
- Những bệnh nhân không theo đúng phác đồ điều trị.

#### 2.3. Cơ mẫu nghiên cứu

Thu thập số liệu bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

#### 2.4. Các thuốc, kĩ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Phương pháp phẫu thuật: Phẫu thuật triệt căn ung thư dạ dày + nạo vét hạch.

- Hóa trị liệu theo phác đồ ELF:

+ Truyền 6 đợt (mỗi đợt 03 ngày) hóa chất, mỗi đợt cách nhau 21 ngày. Đợt 1 truyền trong vòng 15 ngày sau mổ.

+ Truyền tĩnh mạch 5FU 500 mg/m<sup>2</sup> da + acid folinic 300 mg/m<sup>2</sup>da/ngày + Etoposide 120 mg/m<sup>2</sup> da x 3 ngày.

Đồng thời bệnh nhân còn được dùng thêm thuốc cải thiện chức năng gan Helivin (một ngày tiêm tĩnh mạch 2 ống 5 ml,) và thuốc kích thích tăng bạch cầu Ozymolin (ngày uống 4 viên 80 mg chia 2 lần, uống liên tục giữa các đợt truyền).

- **Xét nghiệm máu:** Được thực hiện tại khoa Huyết học Bệnh viện tỉnh Thái bình

- **Giải phẫu bệnh:**

Các mẫu bệnh phẩm được làm xét nghiệm giải phẫu bệnh tại khoa Giải phẫu bệnh Bệnh Viện tỉnh Thái Bình

để xác định loại ung thư theo phân loại của tổ chức y tế thế giới (WHO)-2000.

- **Xét nghiệm sinh hoá** gan (GOT, GPT) thực hiện tại khoa Sinh hóa Bệnh viện tỉnh Thái Bình.

- Ghi nhận các tác dụng không mong muốn khác như: Rụng tóc, mệt mỏi, chán ăn, nôn và buồn nôn, ngứa, ãa chảy khi truyền hoá chất.

### 2.5. Phân tích số liệu

- Xử lý số liệu bằng các thuật toán thống kê Y học qua phần mềm SPSS 13.0

- So sánh các chỉ số huyết học: Số bạch cầu (SBC), bạch cầu (BC) hạt vào thời điểm t, trước mỗi đợt truyền hóa chất theo Test t. So sánh kết quả thu được với p=0,05

Phân độ độc tính của thuốc dựa vào tiêu chuẩn của Viện ung thư Quốc gia Hoa Kỳ [2].

#### \* Phân độ độc tính của thuốc

Bảng 1. Phân độ độc tính của thuốc.

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Giảm HST(g/l)	BT	100 - BT	80 - 100	65 - 79	< 65
Giảm bạch cầu	≥ 4	3 - 3,9	2 - 2,9	1 - 1,9	< 1,0
Giảm tiểu cầu	BT	75 - BT	50 - 74,9	25 - 49,9	< 25,0
Tăng Bilirubin	BT	BT	> 1,5 lần BT	1,5 - 3 lần BT	> 3 lần BT
Tăng GOT, GPT	BT	< 2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-20 lần BT	> 20 lần BT
Tăng Creatinine	BT	< 1,5 lần BT	1,5-3 lần BT	3,1-6 lần BT	> 6 lần BT

## KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Tại Thái Bình Từ 1/2006 đến 12/2008, chúng tôi điều trị cho 70 bệnh nhân sau mổ UTDD bằng truyền hoá chất theo phác đồ ELF. Chúng tôi điều trị theo một qui trình thống nhất về liều lượng và cách dùng. Mỗi bệnh nhân điều trị 6 đợt, chu kỳ 3 ngày cách nhau 21 ngày. Chúng tôi thu được kết quả như sau:

### 1. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân:

#### 1.1. Tuổi:

Bảng 2. Phân bố tuổi theo giới.

Giới Tuổi	Nam		Nữ		Tổng	
	N	%	N	%	N	%
40 - 49	9	12,9	3	4,3	12	17,2
50 - 59	21	30,0	5	7,1	26	37,1
60 - 69	15	21,4	7	10,0	22	31,4
70 - 75	7	10,0	3	4,3	10	14,3
Tổng	52	74,3	18	25,7	70	100,0

Tuổi trung bình: 58,51 ± 9,5 tuổi (Min - Max: 40 - 75).

Kết quả bảng 2 cho thấy UTDD trải rộng 40 đến 75 tuổi, trong đó tập trung nhiều ở nhóm tuổi từ 50 đến 59 tuổi (37,1%). Trong nghiên cứu này mặc dù bệnh nhân tuổi cao, điều trị ở giai đoạn đã muộn nhưng vẫn đảm bảo về sức khoẻ để điều trị hoá chất [3], [5].

#### 1.2. Giới:

Nam: 52 (74,3%); Nữ: 18 (25,7%); Tỷ lệ Nam/Nữ=2,9

Kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước cho thấy UTDD thường gặp ở nam giới gấp 2 lần nữ giới [4], [4], [5]. Kết quả số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nam giới gấp nhiều hơn của các

tác giả khác.

## 2. Sự thay đổi SBC, BC hạt trước các đợt điều trị hóa chất.

### 2.1. So sánh SBC trước các đợt truyền hóa chất

Bảng 3: Sự thay đổi SBC trước các đợt truyền hóa chất.

Cặp (N=70)	Số bạch cầu	$\bar{X} \pm SD$ (G/l)	$p_{A-B}$
1	Trước đợt truyền hóa chất 1	6,20±1,9	0,001
	Trước đợt truyền hóa chất 2	4,87±1,56	
2	Trước đợt truyền hóa chất 2	4,87±1,56	0,9
	Trước đợt truyền hóa chất 3	4,91±2,08	
3	Trước đợt truyền hóa chất 3	4,91±2,08	0,02
	Trước đợt truyền hóa chất 4	5,60±2,06	
4	Trước đợt truyền hóa chất 4	5,60±2,06	0,04
	Trước đợt truyền hóa chất 5	5,11±1,66	
5	Trước đợt truyền hóa chất 5	5,11±1,66	0,11
	Trước đợt truyền hóa chất 6	4,72±1,63	

Kết quả bảng 3 cho thấy: Số lượng bạch cầu giảm rõ rệt giữa 2 đợt truyền hoá chất lần 1 và lần 2 với  $p = 0,001$ . Tăng lên giữa các đợt 3-4 và giữa các đợt 4-5, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Bảng 4: Sự thay đổi SBC ĐNTT trước các đợt truyền hóa chất

Cặp (N=70)	Số bạch cầu ĐNTT	$\bar{X} \pm SD$ (G/l)	$p_{A-B}$
1	Trước đợt truyền hóa chất 1	55,7±12,2	0,001
	Trước đợt truyền hóa chất 2	40,8±14,1	
2	Trước đợt truyền hóa chất 2	40,8±14,1	0,9
	Trước đợt truyền hóa chất 3	40,5±14,0	
3	Trước đợt truyền hóa chất 3	40,5±14,0	0,7
	Trước đợt truyền hóa chất 4	41,3±11,8	
4	Trước đợt truyền hóa chất 4	41,3±11,8	0,5
	Trước đợt truyền hóa chất 5	40,2±12,9	
5	Trước đợt truyền hóa chất 5	40,2±12,9	0,2
	Trước đợt truyền hóa chất 6	37,7±12,7	

Kết quả bảng 4 cho thấy: Số lượng bạch cầu hạt giảm rõ rệt giữa 2 đợt truyền hoá chất lần 1 và lần 2 với  $p=0,001$ .

Bạch cầu thường nhấc nhiều trong quá trình điều trị vì dễ bị ảnh hưởng do hoá chất và đóng vai trò quan

### 2.2 Các độc tính của thuốc.

Bảng 5: Các độc tính của thuốc:

Độc tính		Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm HST	350	58	16,6	197	56,3	70	20	25	7,1	0	0,0
Giảm Bạch cầu	350	245	70,0	77	22,0	26	7,4	2	0,6	0	0,0
Giảm tiểu cầu	350	302	86,3	48	13,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tăng Bilirubin	350	343 (98%)				6	1,7	1	0,3	0	0,0
Tăng GOT, GPT	350	236	67,4	110	31,4	4	1,2	0	0,0	0	0,0
Tăng Creatinin	350	334	95,4	16	4,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0

#### \* Độc tính với huyết học.

Về HST: Giảm ở mức độ nhẹ (độ 1) là 56,3%, độ 2 là 20%, độ 3 là 7,1%, không có giảm HST độ 4. Theo Tzeon-Jye Chiou, Shiao-Lin Tung CS [8] nghiên cứu tác dụng của ELF trên bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn, di căn không điều trị phẫu thuật thì có 24,2% giảm HST độ 1, 12,4% giảm độ 2 và 3,9% giảm HST độ 3. Chúng tôi cho rằng có sự khác nhau về các tỷ lệ trên là bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã phải trải qua một cuộc

trọng chống nhiễm khuẩn nhất là ở bệnh nhân ung thư. Bảng 2 cho thấy SBC trung bình của bệnh nhân trước các đợt điều trị hóa chất là trong mức bình thường. Trước đợt 1:  $\bar{X} = 6,2 \pm 1,9$  (G/l), đợt 2 thấy SBC trung bình giảm nhiều còn  $4,87 \pm 1,56$  (G/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,001$ . Giữa đợt 2 và đợt 3 SBC có tăng lên  $4,91 \pm 2,08$  (G/l), nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,9$ . ở đợt 3 và đợt 4 SBC tăng lên  $5,6 \pm 2,06$  (G/l), có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,02$ . Rồi lại giảm xuống  $5,11 \pm 1,66$ , với  $p = 0,04$ , trước khi lại giảm ở đợt 6 còn  $4,72 \pm 1,63$  (G/l). Tại sao SBC lại có sự thay đổi như vậy? Vì khi truyền hóa chất lần thứ nhất và lần thứ hai là những lần đầu hóa chất được truyền vào cơ thể, gây ra độc tính với tủy xương, ức chế quá trình sản sinh bạch cầu một cách mạnh mẽ. Nhưng đến những lần sau (lần 3 và lần 4) thì tủy xương đã thích nghi với độc tính của hóa chất, nên lượng bạch cầu sản sinh ra vẫn đạt ở mức cho phép. Đồng thời trong suốt quá trình điều trị chúng tôi đều sử dụng Ozimolin là thuốc kích thích tủy xương sinh bạch cầu. Sau đó SBC lại giảm xuống, nhưng ở giới hạn cho phép và thông thường khi hết 6 đợt truyền hoá chất, SBC lại trở lại giới hạn bình thường.

Sự giảm bạch cầu này tới giới hạn cho phép trên 4 G/l để tiếp tục truyền được hoá chất. Mặc dù tổng số BC giảm ở mức độ cho phép, nhưng BC hạt cũng giảm (bảng 3.3), mà BC hạt được chú trọng hơn vì nó trực tiếp đóng vai trò chống nhiễm khuẩn, vì thế phải xem xét BC hạt giảm ở mức cho phép hay không? Kết quả bảng 2 cho thấy bạch cầu hạt giảm rõ rệt giữa truyền lần 1 ( $\bar{X} = 55,7 \pm 12,2$ ) và lần 2 ( $\bar{X} = 40,8 \pm 14,1$ ), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,001$ . Các lần truyền sau BC hạt giảm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ , và vẫn ở giới hạn cho phép. Về mặt nguyên tắc điều trị hoá chất không được phép điều trị khi BCĐN dưới  $1500/\text{mm}^3$  máu, do vậy nhất thiết phải tạm ngừng điều trị 7- 10 ngày để tủy xương hồi phục và số lượng đủ cho phép điều trị. Trong quá trình điều trị chúng tôi đều sử dụng Ozimolin là thuốc kích thích tủy xương sinh bạch cầu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào phải tạm dừng điều trị vì số BCĐN giảm dưới mức cho phép [2], [7], [8].

phẫu thuật (cắt dạ dày triệt căn) đồng thời lại phải chịu độc tính của hóa chất. Tuy nhiên tất cả các trường hợp giảm HST đều ở mức độ nhẹ, không trường hợp nào phải can thiệp bằng truyền máu. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của Nguyễn Văn Hiếu, Đỗ Đức Văn, Nguyễn Tiến Cường [3], [5], [1]. Qua đó chứng tỏ độ an toàn về phát triển dòng hồng cầu khi điều trị.

Về bạch cầu: Bạch cầu là yếu tố đáng quan tâm trong quá trình điều trị hóa chất vì chúng dễ bị tác động

và đóng vai trò quan trọng chống nhiễm khuẩn, đặc biệt là ở bệnh nhân ung thư. Có 105 trường hợp bị giảm bạch cầu, trong đó đa số là bị ở mức độ nhẹ, có 77 trường hợp (22%) giảm bạch cầu độ 1; 26 trường hợp (7,4%) trường hợp độ 2; và chỉ có 2 trường hợp (0,6%) trường hợp giảm nặng ở độ 3 - đây là 2 trường hợp bệnh nhân không dùng Ozimolin theo đúng hướng dẫn của Bác sỹ điều trị (dùng không đủ liều). Không có trường hợp nào giảm BC độ 4. So sánh với Tzeon-Jye Chiou, Shiao-Lin Tung và CS [6], [9] giảm BC mức độ nhẹ có thấp hơn, độ 1 có 17,6%, giảm độ 2 có 11,1%, nhưng tỷ lệ giảm bạch cầu mức độ nặng lại cao hơn, giảm độ 3 có 3,9%, và có 2,0% giảm bạch cầu độ 4. Đây là điều đáng khích lệ. Có lẽ là do tác dụng kích thích tăng bạch cầu của Ozimolin.

**Về tiểu cầu:** Hạ tiểu cầu cũng là một biểu hiện của suy tủy xương. Nếu hạ tiểu cầu nặng có thể gây xuất huyết dưới da, niêm mạc, nguy hiểm hơn gây xuất huyết nội tạng, nhất là xuất huyết não. Nếu tiểu cầu giảm nhiều (giảm độ 4) thì nhất thiết phải truyền khối tiểu cầu. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 48 trường hợp (13,7%) trường hợp bị giảm tiểu cầu, và ở mức độ nhẹ - độ 1. Kết quả nghiên cứu của Tzeon-Jye Chiou và CS [6] có 1,3% trường hợp giảm tiểu cầu độ 2, và 0,7% giảm độ 3. Theo Sang- Joon Shin và CS [9] có 3% số trường hợp giảm độ 1 và 7% giảm tiểu cầu độ 2. Nghiên cứu của Nguyễn Tiến Cương [1] trên 47 trường hợp cho thấy: 4,2% hạ tiểu cầu độ 1, tương tự như tác giả Nguyễn Văn Hiếu, Đỗ Đức Vân [3], [5], chúng tôi phác đồ ELF an toàn khi điều trị.

#### \* Độc tính với gan thận

Độc tính trên gan thận là yếu tố ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Các hoá chất dùng trong nghiên cứu điều trị UTDD đều được chuyển hoá ở gan và thải trừ qua thận, vì thế có thể gây độc tính cho cơ quan này. Tất cả bệnh nhân đều được xét nghiệm đánh giá men gan và creatinin trước mỗi đợt điều trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy: có 110 bệnh nhân (31,4%) tăng men gan độ 1 và 4 bệnh nhân (1,2%) tăng men gan độ 2. Theo Nguyễn Văn Hiếu gặp 1 trường hợp tăng men gan độ 2 (2,2%) [3]. Thông thường khi men gan cao chúng tôi hoá chất gây huỷ hoại tế bào gan. Có thể khẳng định hoá chất này an toàn khi sử dụng với liều tiêu chuẩn. Kết quả tăng Bilirubin máu rất thấp: Chỉ có 6 trường hợp (1,7%) tăng độ 2 và 1 trường hợp (0,3%) tăng độ 3. Có thể nhóm BN của chúng tôi đã được căn dặn tuyệt đối không được sử dụng thuốc không cần thiết khác, đặc biệt không được uống rượu trong thời gian điều trị nên gan đỡ bị ảnh hưởng hơn. Đồng thời trong mỗi đợt hóa trị liệu chúng tôi đều dùng Helivin đã làm giảm được độc tính của hóa chất đối với tế bào gan. Đối với chức năng thận, kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ tăng creatinin là thấp: Chỉ có 16 trường hợp (4,6%) tăng độ 1. Theo Nguyễn Tiến Cương [1] chỉ có 2,1% tăng creatinin.

Tỉ lệ chung về tử vong do nhiễm độc theo Chochrane là 2.1% đối với đa hóa trị liệu, và 0.9% đối với đơn hóa trị liệu[8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi: không có tử vong, có lẽ do số liệu chưa nhiều, đặc biệt là chúng tôi tuân thủ nghiêm ngặt qui trình điều trị hoá chất.

#### \* Một số tác dụng không mong muốn

Bảng 6. Các tác dụng không mong muốn khác.

Độc tính	Sau 3 đợt		Sau 6 đợt	
	N	%	N	%

Rụng tóc	62	88,6	67	95,7
Ỉa chảy	9	12,8	4	5,7
Ngứa	3	4,3	1	1,4
Mệt mỏi	61	87,1	56	80
Chán ăn	57	81,4	49	70
Buồn nôn	11	15,7	6	8,6

- **Mệt mỏi:** Là biểu hiện thường gặp, cao nhất sau truyền đợt 1, và giảm hơn ở các đợt truyền sau, đến đợt truyền thứ 3 gặp 61 trường hợp (87,1%), đợt thứ 6 còn 56 trường hợp (80%), chúng tôi bệnh nhân thích ứng được sau mỗi đợt điều trị.

- **Rụng tóc:** Là dấu hiệu phổ biến, sau truyền đợt 1 gặp rụng tóc, các đợt truyền sau tăng lên, sau đợt 3 gặp 62 trường hợp (88,6%), sau 6 đợt gặp 67 trường hợp (95,7%). Rụng tóc làm bệnh nhân lo lắng, bi quan, nhất là bệnh nhân nữ. Cần giải thích rõ cho bệnh nhân là tóc sẽ mọc lại sau kết thúc điều trị để bệnh nhân yên tâm điều trị.

- **Chán ăn:** Đây cũng là một trong các triệu chứng thường gặp trong quá trình điều trị, gặp ở tất cả các đợt điều trị, sau 3 đợt gặp 57 trường hợp (81,4%) và giảm dần vào các đợt sau, sau 6 đợt có 56 trường hợp (80%). Với biểu hiện sợ những thức ăn vẫn ăn và ăn không cảm giác ngon miệng, không cảm giác thèm ăn khi đói. Các triệu chứng này khác phục bằng cách động viên và thay đổi món ăn, hoặc uống thêm vitamin nhóm B cũng khắc phục được dấu hiệu này. Chúng tôi không gặp trường hợp nào bỏ ăn trường diễn gây suy sụp cơ thể.

- **Buồn nôn/nôn:** Là dấu hiệu ít gặp hơn, thường sau đợt điều trị thứ 2,3,4, chúng tôi ghi nhận được thường gặp buồn nôn hơn là nôn. Triệu chứng này ít là do chúng tôi chủ động tiêm thuốc chống nôn trước khi truyền thuốc để phòng ngừa.

- **Ngứa:** Triệu chứng này gặp vùng tay truyền thuốc, sau đợt 3: 4,3% còn sau đợt 6 có 1,4% có triệu chứng này, không gặp trường hợp nào sốc phản vệ hay hội chứng dị ứng nặng nề như loét miệng nặng, bong vảy da giống như dị ứng khác mà phải ngừng truyền. Tuy nhiên khi truyền thuốc này cần lưu ý với tốc độ truyền, nếu thuốc vào tốc độ nhanh có thể gây ra chứng đỏ bừng mặt đôi khi nguy hiểm đã được nêu trong y văn. Chúng tôi không gặp có thể vì đã chủ động phòng tránh ngay từ đầu hoặc do đã được tiêm Dexamethason ngay trước khi truyền thuốc.

- **Ỉa chảy:** Tác dụng phụ này thấp, đợt 3 gặp 12,8% các trường hợp, đợt 6 tỷ lệ thấp hơn (5,7%). Trong nhóm nghiên cứu không gặp trường hợp nào ỉa chảy mức độ III, IV cần phải can thiệp như truyền dịch...chủ yếu ỉa chảy 2-3 lần/ngày (độ 2) kéo dài dưới 5 ngày hoặc chỉ ỉa phân nhão.

**Tóm lại:** Các triệu chứng lâm sàng do tác dụng của hoá chất gặp với tỷ lệ thấp và dễ dàng kiểm soát được, không trường hợp nào có biến chứng ở mức độ nặng.

#### KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu 70 trường hợp ung thư dạ dày được phẫu thuật triệt để, điều trị bổ trợ hóa chất theo phác đồ ELF tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình, chúng tôi xin rút ra một số kết luận sau:

- Có sự giảm rõ rệt SBC, SBC hạt trước đợt truyền thứ 2, nhưng vẫn trong giới hạn cho phép truyền được các đợt tiếp theo.
- Giảm bạch cầu độ 1: 22%. Độ 2: 7,4%. Độ 3: 0,6%.

Không có giảm bạch cầu độ 4; SBC hạt trung bình giảm ở giới hạn cho phép, không có trường hợp nào phải dùng truyền vì SBC hạt dưới 1.500/mm<sup>3</sup>. Không có độc tính nặng trên gan, thận. Các độc tính dễ dàng kiểm soát được (kết hợp dùng Ozymolin, Helivin) để đảm bảo điều trị đúng phác đồ và liều lượng thuốc.

- Điều trị UTDD bằng phẫu thuật triệt căn + điều trị hóa chất bổ trợ ELF, kết hợp cùng Ozymolin (thuốc kích thích tăng bạch cầu) và Helivin (thuốc trợ gan) là phác đồ ít gây ra những thay đổi về các thành phần cơ bản của máu ngoại vi và ít độc với gan thận.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Nguyễn Tiến Cương (2007), "Đánh giá kết quả điều trị hoá chất sau phẫu thuật cắt dạ dày do ung thư dạ dày tại bệnh viện Bạch Mai", Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội.

2. Nguyễn Bá Đức. (2003) "Hóa chất điều trị bệnh ung thư". NXB Y học, Trang 21-23, 75-81, 294.

3. Nguyễn Văn Hiếu (2005), "Nghiên cứu hiệu quả hoá chất trong điều trị ung thư dạ dày giai đoạn muộn" Báo cáo nghiệm thu đề tài nhánh của đề tài NCKH cấp nhà nước KC.10.06, Bộ khoa học công nghệ và môi trường, Hà Nội.

4. Trịnh Hồng Sơn. (2001): "Nghiên cứu nạo vét hạch

trong điều trị ung thư dạ dày". Luận án Tiến sĩ y học Trường Đại học y Hà Nội, tr. 80 - 91.

5. Đỗ Đức Vân, Nguyễn Xuân Hùng và cs. (2005) "Nghiên cứu các biện pháp chẩn đoán sớm và xây dựng phác đồ điều trị bệnh ung thư dạ dày". Đề tài NCKH nhánh cấp nhà nước, nghiệm thu năm 2005", Hà Nội.

6. Chiou T.J. (1998)." Pha II study of the modified regimen of etoposide, leucovorin and 5-fluorouracil for patients with advanced gastric cancer". Jpn-J-Clin-Oncol.1998. May; 28(5): 318-22.

7. Kei Muro. (2001)." Chemotherapy for advanced gastric cancer". Tài liệu hội thảo lần 2 - Trung tâm hợp tác nghiên cứu của tổ chức y tế thế giới về ung thư dạ dày. Bộ y tế-Tổ chức y tế thế giới. 146 - 152.

8. Roland T. Skeel. Neil A. Lachant (1995)." Combination chemotherapy Regimens". Handbook of Cancer Chemotherapy. Fourth Edition.Little, Brown and Company. 287 - 308.

9. Sang - Joon Shin (2004). "The efficacy of Docetaxel and Ciplastin combination chemotherapy for the treatment of advanced gastric cancer after failing to 5-Floururacin based chemotherapy".Cancer research and treatment 2004;36 (6):367-371.