

HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA PHÁC ĐỒ CHỨA RAMUCIRUMAB ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN DI CĂN

Nguyễn Xuân Đại¹, Vũ Hồng Thăng^{1,2}, Chữ Quốc Hoàn²

Lê Thị Yến^{1,2,3} và Phạm Tuấn Anh^{2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

³Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam

Nhằm đánh giá hiệu quả, tính an toàn và một số yếu tố tiên lượng của phác đồ chứa Ramucirumab trên 51 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày/vùng nối dạ dày - thực quản giai đoạn di căn hoặc tái phát di căn, điều trị tại Bệnh viện K giai đoạn 01/2025 - 05/2026. Ramucirumab chủ yếu được sử dụng ở bước 2, chiếm 40/51 trường hợp (78,4%); phác đồ thường gặp nhất là Ramucirumab phối hợp Paclitaxel, chiếm 37/51 trường hợp (72,5%). Tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt 3,9% trên toàn bộ mẫu và 4,5% trên nhóm đánh giá được đáp ứng; tỷ lệ kiểm soát bệnh tương ứng là 29,4% và 34,1%. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) và sống thêm toàn bộ (OS) lần lượt là 3,12 và 7,98 tháng. Tiền sử phẫu thuật u nguyên phát là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến tăng nguy cơ tiến triển bệnh (HR = 2,20; KTC 95%: 1,01 - 4,80; p = 0,048), trong khi nam giới liên quan với nguy cơ tử vong thấp hơn (HR = 0,21; KTC 95%: 0,06 - 0,70; p = 0,011). Về tính an toàn, 94,1% ghi nhận ít nhất một biến cố bất lợi trong quá trình điều trị; biến cố độ 3-4 gặp ở 25 bệnh nhân (49,0%), thường gặp nhất là hạ bạch cầu/giảm bạch cầu hạt độ 3-4 (25,5%). Không ghi nhận tử vong liên quan biến cố bất lợi. Phác đồ chứa Ramucirumab cho thấy khả năng kiểm soát bệnh ở một phần bệnh nhân trong thực hành lâm sàng, với hồ sơ độc tính có thể theo dõi và xử trí được.

Từ khóa: Ung thư dạ dày, Ramucirumab, Paclitaxel.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là gánh nặng ung thư lớn trên toàn cầu và tại Việt Nam. Theo GLOBOCAN 2022, ung thư dạ dày là ung thư phổ biến thứ 5 trên thế giới, với 968.784 ca mắc mới và 660.175 ca tử vong, đứng thứ 5 về số ca tử vong do ung thư. Tại Việt Nam, năm 2022 ước tính có 16.277 ca mắc mới và 13.264 ca tử vong do ung thư dạ dày, với tỷ suất mắc và tử vong chuẩn hóa theo tuổi lần lượt là 13,4 và 10,9 trên 100.000 dân.¹ Phần lớn người bệnh

ở giai đoạn tiến xa hoặc tái phát/di căn có tiên lượng xấu; sau thất bại phác đồ bước một chứa fluoropyrimidine và platinum, mục tiêu điều trị chuyển sang kiểm soát triệu chứng, kéo dài thời gian sống thêm và duy trì chất lượng sống.

Cơ sở sinh học của Ramucirumab nằm ở vai trò trung tâm của trục VEGF/VEGFR-2 trong tân tạo mạch và lan tràn khối u. Ramucirumab là kháng thể đơn dòng người tái tổ hợp gắn chọn lọc VEGFR-2, qua đó ức chế tín hiệu tạo mạch phụ thuộc VEGF. Trong thử nghiệm pha III REGARD, Ramucirumab đơn trị cải thiện sống thêm toàn bộ so với giả dược ở bệnh nhân ung thư dạ dày hoặc vùng nối dạ dày - thực quản tiến triển sau hóa trị bước một, với trung vị OS 5,2 so với 3,8 tháng (HR = 0,776; p =

Tác giả liên hệ: Phạm Tuấn Anh

Bệnh Viện K

Email: phamtuananh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 30/04/2026

Ngày được chấp nhận: 01/06/2026

0,047) và trung vị PFS 2,1 so với 1,3 tháng (HR = 0,483; $p < 0,0001$).² Thử nghiệm RAINBOW, trong đó Ramucirumab phối hợp Paclitaxel làm tăng trung vị OS lên 9,6 tháng so với 7,4 tháng ở nhóm Paclitaxel - giả dược (HR = 0,807; $p = 0,017$), đồng thời cải thiện PFS 4,4 so với 2,9 tháng (HR = 0,635; $p < 0,0001$) và tỷ lệ đáp ứng khách quan (Overall response rate - ORR) 28% so với 16%. Trên cơ sở này, các hướng dẫn điều trị hiện hành, bao gồm NCCN 2025, xếp Ramucirumab - Paclitaxel là lựa chọn ưu tiên cho điều trị bước hai ở ung thư dạ dày/vùng nối dạ dày - thực quản tiến xa khi người bệnh còn đủ điều kiện điều trị taxane.^{3,4}

Tuy nhiên, hiệu quả trong thử nghiệm lâm sàng không phản ánh đầy đủ thực hành thường quy, nơi bệnh nhân thường có gánh nặng di căn cao, di căn phúc mạc, cổ trướng, suy dinh dưỡng, đã phẫu thuật hoặc đã điều trị nhiều bước trước đó. Dữ liệu đời thực tại Hàn Quốc trên 1.063 bệnh nhân ghi nhận ORR 15,1%, tỷ lệ kiểm soát bệnh (disease control rate - DCR) 57,7%, mPFS 4,03 tháng và mOS 10,03 tháng với Ramucirumab - Paclitaxel.⁵ Tại Việt Nam, các nghiên cứu trước chủ yếu bước đầu đánh giá kết quả điều trị phác đồ chứa Ramucirumab với cỡ mẫu nhỏ, thời gian theo dõi ngắn, chưa phản ánh đầy đủ tác dụng không mong muốn của phác đồ.⁷ Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả, tính an toàn và một số yếu tố tiên lượng của phác đồ chứa Ramucirumab ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày/tâm vị giai đoạn di căn điều trị tại Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Gồm 51 bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học xác định ung thư biểu mô tuyến dạ dày hoặc vùng nối dạ dày-thực quản giai đoạn di căn tại chỗ không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn hoặc giai đoạn di căn, được điều trị ít

nhất 1 chu kỳ có chứa Ramucirumab tại Bệnh viện K từ tháng 01/2025 đến tháng 05/2026.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân có chẩn đoán mô bệnh học xác định; có thông tin lâm sàng, điều trị và theo dõi đáp ứng/sống còn để phân tích; được điều trị bằng Ramucirumab đơn trị hoặc phối hợp hoàn thành đủ ít nhất 1 chu kỳ (đủ 2 lần truyền cách nhau ít nhất 14 ngày).

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mắc ung thư thứ 2 đồng thời hoạt động. Bệnh nhân có bệnh nền hoặc vấn đề toàn thân không phải do ung thư dạ dày có nguy cơ tử vong gần.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả có theo dõi dọc.

Cỡ mẫu và chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện, hồi cứu lấy toàn bộ bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

Thuốc và liều dùng

Ramucirumab với liều dùng tiêu chuẩn 8 mg/kg (có thể dùng đơn trị hoặc phối hợp với Paclitaxel 80 mg/m² hoặc Irinotecan 150 mg/m² hoặc 5-FU/LV với liều Leucovorin 400 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1; 5-FU 400 mg/m² bolus tĩnh mạch ngày 1, sau đó 5-FU 2.400 mg/m² truyền liên tục 46 giờ)

Các biến số nghiên cứu

Tuổi, giới, ECOG PS, vị trí u nguyên phát, mô bệnh học, độ biệt hóa, vị trí di căn, tiền sử phẫu thuật dạ dày, bước điều trị Ramucirumab, thời gian thất bại phác đồ bước một, phác đồ phối hợp, số chu kỳ điều trị, đáp ứng u theo RECIST 1.1, độc tính theo CTCAE 5.0 và phương pháp điều trị sau tiến triển.

Đánh giá đáp ứng điều trị được xác định theo RECIST 1.1 dựa trên kết quả thăm khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh trong ghi chép hồ sơ bệnh án. PFS (thời gian sống thêm

bệnh không tiến triển) được tính từ ngày bắt đầu Ramucirumab đến ngày ghi nhận tiến triển bệnh (qua chẩn đoán hình ảnh và/hoặc có bằng chứng lâm sàng rõ ràng) hoặc tử vong do mọi nguyên nhân. OS (thời gian sống thêm toàn bộ) được tính từ ngày bắt đầu Ramucirumab đến ngày tử vong do mọi nguyên nhân hoặc thời điểm khóa số liệu nếu bệnh nhân còn sống. Độc tính được ghi nhận qua ghi chép hồ sơ bệnh án sau mỗi đợt điều trị, và kết quả xét nghiệm và được phân độ theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0.

Xử lý số liệu

Các biến định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm; biến định lượng được mô tả bằng trung vị và khoảng hoặc khoảng tứ phân vị phù hợp. PFS và OS được ước tính bằng

phương pháp Kaplan-Meier. So sánh sống còn giữa các nhóm sử dụng kiểm định Log-rank. Các yếu tố tiên lượng được khảo sát bằng mô hình hồi quy Cox đơn biến và đa biến. Ngưỡng ý nghĩa thống kê chọn $p < 0,05$. Phân tích được thực hiện bằng R.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng dữ liệu hồi cứu, thông tin cá nhân người bệnh được mã hóa trong quá trình phân tích. Nhóm nghiên cứu không can thiệp vào quá trình điều trị. Mọi thông tin của bệnh nhân được bảo mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu (n = 51)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tuổi, trung vị (khoảng)	55 (32 - 71)	-
Giới tính		
Nam	30	58,8
Nữ	21	41,2
Toàn trạng ECOG PS		
PS 0	7	13,7
PS 1	36	70,6
PS 2	8	15,7
Vị trí u nguyên phát		
Hang vị/môn vị	19	37,3
Thân vị/đáy vị/phình vị	15	29,4
Vùng nối dạ dày - thực quản/tâm vị	5	9,8
Ghi nhận chung là u dạ dày hoặc không đủ chi tiết để phân nhóm	12	23,5
Thể mô bệnh học		
Ung thư biểu mô tuyến	29	56,9
Ung thư biểu mô tuyến nhầy	4	7,8

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Ung thư biểu mô tế bào nhẵn/kém kết dính	18	35,3
Độ biệt hóa		
Kém biệt hóa	31	60,8
Biệt hóa vừa	9	17,6
Không đánh giá/không rõ	11	21,6
Tình trạng bệnh trước Ramucirumab		
Giai đoạn IV/di căn từ đầu	32	62,7
Tái phát/di căn sau điều trị triệt căn	19	37,3
Vị trí di căn		
Di căn phúc mạc	39	76,5
Dịch ổ bụng/cổ trướng	32	62,7
Di căn hạch xa (ổ bụng, thượng đòn, trung thất)	33	64,7
Di căn gan	17	33,3
Di căn phổi	13	25,5
Di căn buồng trứng/Krukenberg*	7	13,7
Di căn xương	6	11,8
Số cơ quan/vị trí di căn		
1 cơ quan/vị trí	11	21,6
2 cơ quan/vị trí	16	31,4
≥ 3 cơ quan/vị trí	24	47,1
HER2		
Âm tính	40	78,4
Dương tính	6	11,8
Không rõ/không có dữ liệu	5	9,8
MSI/MMR		
MSS/pMMR	35	68,6
MSI-H/dMMR	4	7,8
Không rõ/không có dữ liệu	12	23,5
PD-L1 CPS		
CPS < 1	9	17,6

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
CPS 1-4	7	13,7
CPS 5-9	8	15,7
CPS ≥ 10	8	15,7
Không rõ/không có dữ liệu	19	37,3

**Tỷ lệ di căn buồng trứng được tính trên tổng số 21 bệnh nhân nữ*

Tuổi trung vị của quần thể nghiên cứu là 55 tuổi, nam giới chiếm 58,8%. Đa số bệnh nhân còn toàn trạng tốt trước điều trị Ramucirumab, với ECOG PS 0-1 chiếm 84,3%. U nguyên phát thường gặp nhất ở vùng hang vị/môn vị và thân vị/đáy vị/phình vị. Về mô bệnh học, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất, tuy nhiên nhóm tế bào nhẵn/kém kết dính cũng chiếm tỷ lệ đáng kể 35,3%. Tất cả bệnh nhân đều ở giai đoạn di căn hoặc tái phát di căn trước Ramucirumab; trong đó 62,7% là giai đoạn IV/

di căn từ đầu và 37,3% là tái phát/di căn sau điều trị triệt căn. Gánh nặng di căn cao, với di căn phúc mạc 76,5%, di căn hạch xa 64,7% và gần một nửa bệnh nhân có từ 3 cơ quan/vị trí di căn trở lên. Dữ liệu sinh học phân tử cho thấy HER2 dương tính, MSI-H/dMMR và PD-L1 CPS ≥ 5 chỉ được ghi nhận ở một phần bệnh nhân có đủ xét nghiệm, phản ánh đặc điểm dữ liệu đòi hỏi thực hồi cứu.

2. Đặc điểm điều trị trước đó và phác đồ hiện tại

Bảng 2. Đặc điểm điều trị trước đó và phác đồ chứa Ramucirumab

Đặc điểm điều trị trước	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tình trạng phẫu thuật u nguyên phát trước điều trị Ramucirumab		
- Chưa phẫu thuật u nguyên phát	21	41,2
- Đã phẫu thuật u nguyên phát	30	58,8
+ mục tiêu triệt căn	19	37,3
+ mục tiêu giảm nhẹ/tạm thời	11	21,6
Bước điều trị Ramucirumab		
- Bước 2	40	78,4
+ Tiến triển sớm < 6 tháng	25	49,0
+ Tiến triển muộn ≥ 6 tháng	15	29,4
- Bước 3	6	11,8
- Bước 4	3	5,9
- Tiến triển khi điều trị hỗ trợ	2	3,9
Phác đồ điều trị chứa Ramucirumab		
Ramucirumab + Paclitaxel	37	72,5
Ramucirumab + Irinotecan	5	9,8

Đặc điểm điều trị trước	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Ramucirumab + 5-FU/LV	1	2,0
Ramucirumab đơn trị	8	15,7
Số chu kỳ Ramucirumab		
- Trung vị (tứ phân vị), khoảng	2,0 (1,0-3,5); 1,0-11,0 chu kỳ	

Trước điều trị Ramucirumab, 30 bệnh nhân (58,8%) đã được phẫu thuật u nguyên phát, trong đó 19 trường hợp (37,3%) phẫu thuật với mục tiêu triệt căn và 11 trường hợp (21,6%) phẫu thuật với mục tiêu giảm nhẹ hoặc tạm thời. Ramucirumab chủ yếu được sử dụng ở bước 2 trong điều trị bệnh tiến xa/tái phát/di căn, chiếm

40/51 trường hợp (78,4%). Trong nhóm bước 2 chuẩn, 25/40 bệnh nhân (62,5%) tiến triển sớm trong vòng dưới 6 tháng sau phác đồ bước 1. Phác đồ thường gặp nhất là Ramucirumab phối hợp Paclitaxel (72,5%); trung vị số chu kỳ điều trị là 2,0 chu kỳ.

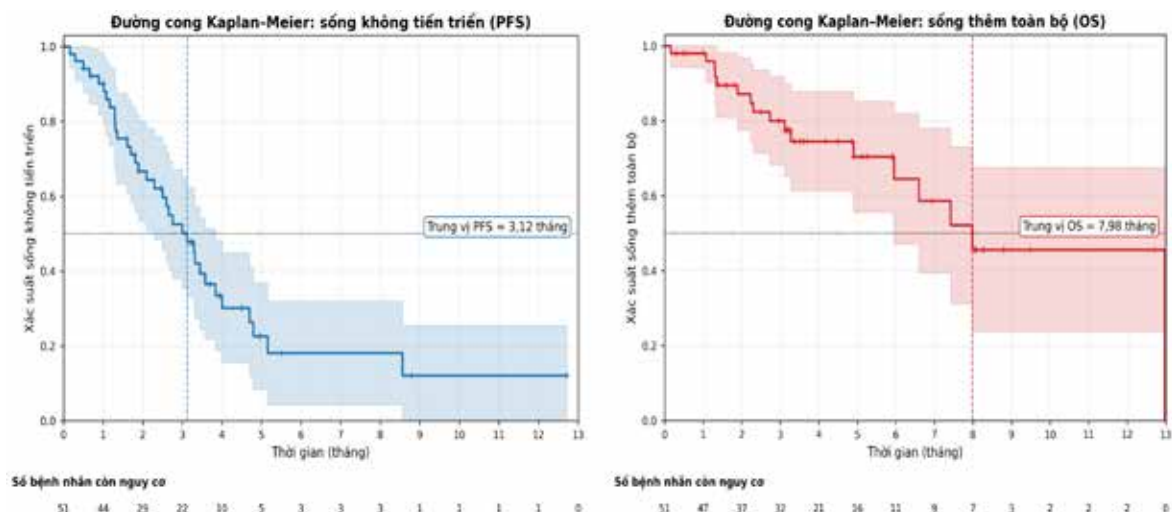
3. Kết quả điều trị

Bảng 3. Kết quả điều trị và xử trí sau tiến triển

Chỉ số đánh giá	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng khối u theo RECIST 1.1		
Số bệnh nhân đánh giá được đáp ứng	44/51	86,3
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	0	0,0
Đáp ứng một phần (PR)	2	3,9
Bệnh ổn định (SD)	13	25,5
Bệnh tiến triển (PD)	29	56,9
Không đánh giá được đáp ứng (NE)	7	13,7
Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh		
ORR trên toàn bộ	2/51	3,9
DCR trên toàn bộ	15/51	29,4
ORR trên nhóm đánh giá được đáp ứng	2/44	4,5
DCR trên nhóm đánh giá được đáp ứng	15/44	34,1
Xử trí sau tiến triển với Ramucirumab*		
Chăm sóc giảm nhẹ	23/34	67,7
Tiếp tục điều trị toàn thân bước sau	10/34	29,4
+ Hóa trị đơn chất (Paclitaxel, Irinotecan, Ufur...)	5/34	14,7
+ Miễn dịch đơn trị (Pembrolizumab)	1/34	2,9
+ Hóa trị phối hợp (mFOLFOX6, XELIRI, TAS-102...)	4/34	11,8
Xạ trị giảm nhẹ	1/34	2,9

Có 44/51 bệnh nhân đánh giá được đáp ứng điều trị trên hình ảnh. Không ghi nhận đáp ứng hoàn toàn; 2 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, 13 bệnh nhân bệnh ổn định và 29 bệnh nhân tiến triển. ORR đạt 3,9% trên toàn bộ mẫu và 4,5% trên nhóm đánh giá được đáp ứng; DCR

tương ứng là 29,4% và 34,1%. Trong 34 bệnh nhân có biến cố PFS, 10 bệnh nhân tiếp tục điều trị toàn thân bước sau, chủ yếu là hóa trị đơn chất hoặc hóa trị phối hợp; 23 bệnh nhân không tiếp tục điều trị toàn thân hoặc chuyển chăm sóc giảm nhẹ.



Biểu đồ 1. Thời gian sống không tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS) của toàn bộ đối tượng nghiên cứu (n = 51)

Đối với PFS, ghi nhận 34 biến cố (66,7%), với trung vị PFS là 3,12 tháng và trung vị thời gian theo dõi PFS là 4,96 tháng. Đối với OS, ghi nhận 17 trường hợp tử vong (33,3%), với trung vị OS là 7,98 tháng và trung vị thời gian theo dõi OS là 4,86 tháng.

4. Một số yếu tố tiên lượng

Bảng 4. Phân tích Cox đơn biến và đa biến đối với PFS và OS

Yếu tố tiên lượng	OS đơn biến	OS đa biến	PFS đơn biến	PFS đa biến
Tuổi ≥ 60	0,49 (0,16 - 1,56), p = 0,228	—	0,68 (0,31 - 1,47), p = 0,329	—
Nam giới	0,26 (0,09 - 0,73), p = 0,010	0,21 (0,06 - 0,70), p = 0,011	0,52 (0,26 - 1,03), p = 0,060	0,51 (0,24 - 1,10), p = 0,085
ECOG PS 2 so với 0-1	2,16 (0,61 - 7,62), p = 0,232	—	2,41 (1,03 - 5,65), p = 0,043	2,16 (0,88 - 5,29), p = 0,093
Thế tế bào nhẵn/kém kết dính	1,32 (0,49 - 3,56), p = 0,578	—	1,04 (0,52 - 2,09), p = 0,904	—
Kém biệt hóa	1,21 (0,43 - 3,40), p = 0,723	—	1,05 (0,52 - 2,12), p = 0,885	—

Yếu tố tiên lượng	OS đơn biến	OS đa biến	PFS đơn biến	PFS đa biến
Tái phát/di căn sau điều trị triệt căn	1,24 (0,46 - 3,34), p = 0,673	—	1,54 (0,78 - 3,06), p = 0,213	—
Di căn phúc mạc	Không ước tính ổn định	—	1,60 (0,66 - 3,87), p = 0,299	—
Dịch ổ bụng/cổ trướng	1,92 (0,61 - 6,01), p = 0,262	—	1,51 (0,71 - 3,20), p = 0,281	—
Di căn hạch xa	0,63 (0,21 - 1,90), p = 0,408	—	0,98 (0,45 - 2,14), p = 0,967	—
Di căn gan	0,22 (0,05 - 0,98), p = 0,047	0,18 (0,03 - 1,04), p = 0,056	0,70 (0,34 - 1,44), p = 0,328	—
Di căn phổi	0,91 (0,29 - 2,88), p = 0,878	—	1,36 (0,63 - 2,91), p = 0,431	—
Di căn xương	0,40 (0,05 - 3,06), p = 0,377	—	0,92 (0,35 - 2,40), p = 0,859	—
Số cơ quan/vị trí di căn ≥ 3	0,62 (0,22 - 1,72), p = 0,360	—	0,93 (0,47 - 1,83), p = 0,826	—
HER2 dương tính	0,48 (0,06 - 3,71), p = 0,485	—	0,62 (0,19 - 2,05), p = 0,435	—
MSI-H/dMMR	6,61 (1,76 - 24,82), p = 0,005	—	3,43 (0,97 - 12,10), p = 0,056	—
PD-L1 CPS ≥ 5	0,71 (0,23 - 2,23), p = 0,561	—	0,55 (0,25 - 1,21), p = 0,138	—
Đã phẫu thuật u nguyên phát	2,53 (0,71 - 9,01), p = 0,152	—	2,12 (1,00 - 4,49), p = 0,049	2,20 (1,01 - 4,80), p = 0,048
Thất bại phác đồ bước 1 < 6 tháng	0,80 (0,26 - 2,42), p = 0,689	—	0,64 (0,31 - 1,32), p = 0,229	—
Ramucirumab bước ≥ 3	2,51 (0,91 - 6,92), p = 0,075	0,76 (0,11 - 5,50), p = 0,787	1,96 (0,86 - 4,43), p = 0,107	—
Ramucirumab đơn trị	2,82 (1,02 - 7,79), p = 0,045	2,89 (0,43 - 19,30), p = 0,272	1,50 (0,65 - 3,48), p = 0,343	—
Ramucirumab + Paclitaxel	0,32 (0,12 - 0,85), p = 0,023	1,08 (0,21 - 5,45), p = 0,928	0,45 (0,22 - 0,94), p = 0,033	0,52 (0,23 - 1,17), p = 0,114

Phân tích hồi quy Cox đơn biến đối với OS cho thấy nam giới, di căn gan, MSI-H/dMMR, Ramucirumab đơn trị và Ramucirumab phổi

hợp Paclitaxel có liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ tử vong; Ramucirumab bước ≥ 3 có xu hướng liên quan với OS nhưng chưa

đạt ý nghĩa thống kê. Trong mô hình đa biến, chỉ nam giới còn duy trì ý nghĩa thống kê, liên quan với nguy cơ tử vong thấp hơn (HR = 0,21; KTC 95%: 0,06 - 0,70; p = 0,011), và được xác định là yếu tố tiên lượng độc lập của OS. Di căn gan có xu hướng liên quan với OS tốt hơn trong mô hình đa biến nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê (HR = 0,18; KTC 95%: 0,03 - 1,04; p = 0,056). Đối với PFS, phân tích đơn biến ghi nhận ECOG PS 2, đã phẫu thuật u nguyên phát và Ramucirumab phối hợp Paclitaxel có liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ tiến triển; nam giới và MSI-H/dMMR có xu hướng liên quan với PFS. Trong mô hình đa biến sau khi loại MSI-H/dMMR, đã phẫu thuật u nguyên phát là yếu tố tiên lượng độc lập duy nhất liên quan với tăng nguy cơ tiến triển bệnh (HR = 2,20; KTC 95%: 1,01 - 4,80; p = 0,048). Nam giới và ECOG PS 2 còn xu hướng liên quan với PFS nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê độc lập.

5. Một số tác dụng không mong muốn/biến cố bất lợi trong quá trình điều trị của phác đồ chứa Ramucirumab

Có 48 bệnh nhân (94,1%) ghi nhận ít nhất một biến cố bất lợi hoặc triệu chứng trong quá trình điều trị; biến cố độ 3-4 gặp ở 25 bệnh nhân (49,0%). Thiếu máu là độc tính huyết học thường gặp nhất, ghi nhận ở 37 bệnh nhân (72,5%), chủ yếu ở độ 1-2. Hạ bạch cầu/giảm bạch cầu hạt gặp ở 22 bệnh nhân (43,1%), trong đó 13 bệnh nhân (25,5%) có độc tính độ 3-4. Các độc tính liên quan nhóm kháng tạo mạch gồm xuất huyết 7 trường hợp (13,7%), tăng huyết áp 4 trường hợp (7,8%), huyết khối tắc mạch 3 trường hợp (5,9%) và protein niệu 1 trường hợp (2,0%). Có 3 bệnh nhân (5,9%) phải trì hoãn chu kỳ điều trị do độc tính; 2 bệnh nhân (3,9%) phải ngừng thuốc hoặc có biến cố liên quan nghiêm trọng. Không ghi nhận tử vong liên quan biến cố bất lợi.

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn/biến cố bất lợi và xử trí lâm sàng trong quá trình điều trị

	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Độ 1-2, n (%)	Độ 3-4, n (%)
Tỷ lệ biến cố bất lợi chung	48	94,1	23 (45,1%)	25 (49,0%)
Chi tiết độc tính ghi nhận				
1. Độc tính huyết học				
- Thiếu máu	37	72,5	32 (62,7%)	5 (9,8%)
- Hạ bạch cầu / Giảm bạch cầu hạt	22	43,1	9 (17,6%)	13 (25,5%)
- Hạ tiểu cầu	12	23,5	11 (21,6%)	1 (2,0%)
2. Độc tính kháng tạo mạch của Ramucirumab				
- Xuất huyết (tiêu hóa, vết mổ, niêm mạc)	7	13,7	4 (7,8%)	3 (5,9%)
- Tăng huyết áp	4	7,8	1 (2,0%)	3 (5,9%)
- Huyết khối tắc mạch	3	5,9	3 (5,9%)	0 (0,0%)
- Protein niệu	1	2,0	0 (0,0%)	1 (2,0%)
3. Độc tính tiêu hóa & gan thận				

	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Độ 1-2, n (%)	Độ 3-4, n (%)
- Chán ăn	29	56,9	29 (56,9%)	0 (0,0%)
- Độc tính gan (tăng men gan AST/ALT)	26	51,0	24 (47,1%)	2 (3,9%)
- Buồn nôn	12	23,5	12 (23,5%)	0 (0,0%)
- Nôn	5	9,8	5 (9,8%)	0 (0,0%)
- Viêm niêm mạc miệng	4	7,8	4 (7,8%)	0 (0,0%)
- Tiêu chảy	6	11,8	6 (11,8%)	0 (0,0%)
- Độc tính thận (tăng creatinine)	2	3,9	2 (3,9%)	0 (0,0%)
- Táo bón	4	7,8	4 (7,8%)	0 (0,0%)
4. Độc tính toàn thân & thần kinh				
- Mệt mỏi	27	52,9	27 (52,9%)	0 (0,0%)
- Viêm thần kinh ngoại vi (tê bì tay chân)	6	11,8	6 (11,8%)	0 (0,0%)
- Phù	6	11,8	6 (11,8%)	0 (0,0%)
- Sốt	7	13,7	7 (13,7%)	0 (0,0%)
- Nhiễm trùng	7	13,7	7 (13,7%)	0 (0,0%)
Quản lý tác dụng không mong muốn				
- Phải trì hoãn chu kỳ điều trị do độc tính	3	5,9	-	-
- Ngừng thuốc liên quan do độc tính	2	3,9	-	-

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu hiện tại trên 51 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày/vùng nối dạ dày - thực quản giai đoạn di căn hoặc tái phát di căn cho thấy phác đồ chứa Ramucirumab đạt ORR 3,9% và DCR 29,4% trên toàn bộ mẫu. Trong nhóm 44 bệnh nhân đánh giá được đáp ứng trên hình ảnh, ORR đạt 4,5% và DCR đạt 34,1%. Trung vị PFS là 3,12 tháng và trung vị OS là 7,98 tháng. Các kết quả này thấp hơn so với RAINBOW, trong đó Ramucirumab phối hợp Paclitaxel đạt mPFS 4,4 tháng, mOS 9,6 tháng và ORR 28%.³ Kết quả cũng thấp hơn

dữ liệu đời thực KCSG-ST19-16 tại Hàn Quốc, với ORR 15,1%, DCR 57,7%, mPFS 4,03 tháng và mOS 10,03 tháng.⁵ Sự khác biệt này nhiều khả năng liên quan đến đặc điểm quần thể nghiên cứu. Trong nghiên cứu, tỷ lệ di căn phúc mạc chiếm 76,5%, dịch ổ bụng/cổ trướng chiếm 62,7%, và 47,1% bệnh nhân có từ 3 cơ quan/vị trí di căn trở lên. Đây là nhóm bệnh nhân có gánh nặng bệnh lớn trong ổ bụng, dễ suy kiệt, rối loạn hấp thu, bán tắc ruột hoặc tắc ruột, và giảm khả năng duy trì điều trị. 25/40 bệnh nhân dùng Ramucirumab bước 2 chuẩn

tiến triển sớm trong vòng dưới 6 tháng sau phác đồ bước 1, chiếm 62,5%. Trung vị số chu kỳ Ramucirumab chỉ là 2,0 chu kỳ. Các yếu tố này cho thấy nhiều bệnh nhân bắt đầu Ramucirumab khi bệnh đã diễn biến nhanh, dự trữ điều trị thấp, và thời gian phơi nhiễm thuốc ngắn. Kết quả này cũng thấp hơn với nghiên cứu trong nước trước đây tại Bệnh viện K năm 2022 của tác giả Đỗ Anh Tú và Vũ Huyền Trang với ORR 31,8% và DCR 54,5%.⁷ Nghiên cứu trước báo cáo kết quả bước đầu với cỡ mẫu nhỏ hơn ($n = 22$), trong khi nghiên cứu hiện tại mở rộng đối tượng đời thực hơn, có tỷ lệ di căn phúc mạc/cổ trướng cao, nhiều bệnh nhân đã phẫu thuật trước đó, và một phần bệnh nhân dùng Ramucirumab đơn trị. Khác biệt này nhấn mạnh rằng hiệu quả của Ramucirumab trong thực hành không chỉ phụ thuộc vào thuốc, mà còn phụ thuộc vào thời điểm chỉ định, thể trạng, gánh nặng bệnh, khả năng phối hợp hóa chất và số chu kỳ duy trì được.

Kết quả PFS 3,12 tháng thấp hơn RAINBOW và thấp hơn một số báo cáo đời thực khu vực Đông Á.^{3,5,8} Tuy vậy, kết quả này vẫn có ý nghĩa trong bối cảnh quần thể bệnh nhân nặng và thời gian điều trị ngắn. Tổng quan hệ thống năm 2024 tại Nhật Bản và Hàn Quốc cho thấy Ramucirumab bước hai vẫn duy trì hiệu quả trong thực hành, nhưng kết cục dao động đáng kể theo đặc điểm bệnh nhân, tình trạng toàn trạng và khả năng tiếp tục điều trị.⁸ Dữ liệu thực hành tại Ý cũng cho thấy kết quả điều trị Ramucirumab có thể biến thiên rõ giữa các nhóm bệnh nhân, đặc biệt khi xét đến thể trạng và điều trị sau tiến triển.⁹ Do đó, PFS và OS trong nghiên cứu hiện tại nên được diễn giải trong bối cảnh đời thực tại trung tâm ung bướu tuyến cuối.

Một điểm đáng chú ý là sau tiến triển với Ramucirumab, 23/34 bệnh nhân không tiếp tục điều trị toàn thân hoặc chuyển chăm sóc giảm nhẹ, chiếm 67,7%; chỉ 10/34 bệnh nhân tiếp tục

điều trị toàn thân bước sau, chiếm 29,4%. Tỷ lệ tiếp tục điều trị sau tiến triển thấp có thể góp phần làm OS không đạt mức như các nghiên cứu quốc tế. Trong RAINBOW, bệnh nhân được tuyển chọn theo tiêu chuẩn thử nghiệm, phần lớn có ECOG 0-1 và đủ điều kiện điều trị Paclitaxel.³ Trong thực hành tại Việt Nam, nhiều bệnh nhân đến bước hai với di căn phúc mạc, cổ trướng, suy dinh dưỡng và giảm dự trữ điều trị. Phân tích dưới nhóm châu Á của RAINBOW cũng cho thấy lợi ích OS có thể chịu ảnh hưởng bởi điều trị sau nghiên cứu và đặc điểm vùng địa lý.¹⁰

Trong phân tích tiên lượng, ở mô hình đa biến đối với PFS, đã phẫu thuật u nguyên phát là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan với tăng nguy cơ tiến triển bệnh ($HR = 2,20$; KTC 95%: 1,01 – 4,80; $p = 0,048$). Kết quả này cần được diễn giải thận trọng vì cỡ mẫu còn nhỏ và quần thể không đồng nhất. Tuy nhiên, có thể gợi ý một nhóm bệnh nhân sau phẫu thuật có tái phát trong ổ bụng hoặc tái phát với sinh học bệnh bất lợi. Phẫu thuật trước đó cũng có thể đi kèm thay đổi giải phẫu - sinh lý, giảm dự trữ dinh dưỡng, rối loạn hấp thu và giảm khả năng duy trì đủ cường độ điều trị. Đây là giả thuyết lâm sàng, cần được kiểm định trong các nghiên cứu lớn hơn, có điều chỉnh cho thời gian từ phẫu thuật đến tái phát, tình trạng dinh dưỡng, vị trí tái phát và gánh nặng di căn. Đối với OS, nam giới là yếu tố còn duy trì ý nghĩa thống kê trong mô hình đa biến, liên quan với nguy cơ tử vong thấp hơn ($HR = 0,21$; KTC 95%: 0,06 – 0,70; $p = 0,011$). Di căn gan có xu hướng liên quan với OS tốt hơn nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ($HR = 0,18$; KTC 95%: 0,03 – 1,04; $p = 0,056$). Kết quả này không nên diễn giải theo hướng sinh học chắc chắn do số biến cố tử vong còn hạn chế. Nhiều khả năng đây là tín hiệu chịu ảnh hưởng bởi phân bố bệnh nhân, khả năng tiếp tục điều trị, hoặc khác biệt trong gánh nặng di căn phúc mạc. Cỡ mẫu lớn hơn và thời gian

theo dõi dài hơn là cần thiết để xác định giá trị tiên lượng thật sự của các yếu tố này.

Về phác đồ, Ramucirumab phối hợp Paclitaxel vẫn là lựa chọn được sử dụng nhiều nhất, chiếm 72,5%. Phù hợp với bằng chứng từ RAINBOW và khuyến cáo điều trị hiện hành.^{3,4} Trong phân tích đơn biến, Ramucirumab phối hợp Paclitaxel liên quan với PFS và OS tốt hơn, nhưng không còn ý nghĩa sau hiệu chỉnh đa biến. Có thể xảy ra thiên kiến chọn bệnh nhân: những người đủ điều kiện phối hợp Paclitaxel thường có toàn trạng và dự trữ tủy xương tốt hơn so với nhóm dùng Ramucirumab đơn trị. Về thực hành, Ramucirumab - Paclitaxel vẫn nên được ưu tiên khi bệnh nhân còn đủ thể trạng và không có chống chỉ định với taxane; Ramucirumab đơn trị phù hợp hơn với bệnh nhân không dung nạp hóa chất hoặc cần giảm cường độ điều trị.^{2,3}

Hồ sơ an toàn trong nghiên cứu nhìn chung có thể theo dõi và xử trí được, nhưng độc tính huyết học vẫn là vấn đề chính. Có 48 bệnh nhân (94,1%) ghi nhận ít nhất một biến cố bất lợi hoặc triệu chứng trong quá trình điều trị; biến cố độ 3-4 gặp ở 25 bệnh nhân (49,0%). Thiếu máu được ghi nhận ở 37 bệnh nhân (72,5%), chủ yếu độ 1-2. Kết quả này cần được hiểu thận trọng vì thiếu máu ở bệnh nhân ung thư dạ dày tiến xa có thể liên quan đến bệnh nền, xuất huyết tiêu hóa, suy dinh dưỡng hoặc điều trị trước đó, không nhất thiết hoàn toàn do Ramucirumab. Hạ bạch cầu/giảm bạch cầu hạt gặp ở 22 bệnh nhân (43,1%), trong đó 13 bệnh nhân (25,5%) có độc tính độ 3-4. Tỷ lệ này thấp hơn RAINBOW, ghi nhận giảm bạch cầu trung tính độ ≥ 3 gặp khoảng 40,7% ở nhánh Ramucirumab - Paclitaxel, và cũng thấp hơn KCSG-ST19-16, nơi giảm bạch cầu trung tính độ ≥ 3 là độc tính nặng thường gặp nhất.^{3,5} Các độc tính liên quan kháng tạo mạch gồm xuất huyết 13,7%, tăng huyết áp 7,8%, huyết khối tắc mạch 5,9% và protein niệu 2,0%. Phần lớn

biến cố ở mức độ nhẹ hoặc có thể xử trí. Không ghi nhận tử vong liên quan biến cố bất lợi. Chỉ 3 bệnh nhân (5,9%) phải trì hoãn chu kỳ do độc tính và 2 bệnh nhân (3,9%) phải ngừng thuốc do biến cố. Kết quả phù hợp với hồ sơ an toàn đã biết của Ramucirumab trong REGARD và RAINBOW.^{2,3} Trong nghiên cứu này của chúng tôi, đau bụng được ghi nhận ở 25/51 bệnh nhân, chiếm 49,0%, nhưng không được xem là biến cố bất lợi của Ramucirumab trong bảng an toàn chính. Lý do là quần thể nghiên cứu có tỷ lệ di căn phúc mạc và cổ trướng rất cao; đau bụng có thể do gánh nặng bệnh trong ổ bụng, bán tắc ruột, căng chướng ổ bụng, sau phẫu thuật hoặc tiến triển bệnh. Vì vậy, nên xem đây là triệu chứng lâm sàng ghi nhận trong quá trình điều trị, không thể quy kết là biến cố bất lợi do thuốc.

Nghiên cứu có một số hạn chế. Thứ nhất, thiết kế hồi cứu và cỡ mẫu 51 bệnh nhân làm hạn chế sức mạnh thống kê, đặc biệt trong phân tích Cox đa biến và các phân tích dưới nhóm. Thứ hai, quần thể nghiên cứu không đồng nhất về bước điều trị và phác đồ phối hợp; ngoài Ramucirumab - Paclitaxel còn có Ramucirumab đơn trị, Ramucirumab - Irinotecan và một số phối hợp khác. Thứ ba, dữ liệu về HER2, PD-L1 CPS, MSI/MMR, tình trạng dinh dưỡng, cường độ liều và chất lượng sống chưa đầy đủ. Thứ tư, đánh giá đáp ứng trong thực hành hồi cứu phụ thuộc vào lịch chụp, ghi chép hồ sơ và tình trạng lâm sàng, nên có thể khác với đánh giá chuẩn hóa trong thử nghiệm lâm sàng. Dù vậy, nghiên cứu cung cấp dữ liệu đời thực cập nhật tại Việt Nam, phản ánh nhóm bệnh nhân nặng, gánh nặng di căn cao và điều kiện điều trị thường gặp tại trung tâm ung bướu tuyến cuối.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ chứa Ramucirumab cho thấy vai trò nhất định trong kiểm soát bệnh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày/vùng nối dạ dày

- thực quản di căn hoặc tái phát di căn trong thực hành lâm sàng. Hiệu quả điều trị còn bị giới hạn bởi gánh nặng bệnh lớn, tỷ lệ di căn phúc mạc/cổ trướng cao và khả năng tiếp tục điều trị bước sau thấp. Ramucirumab phối hợp Paclitaxel vẫn là lựa chọn phù hợp khi người bệnh còn đủ thể trạng. Hồ sơ an toàn nhìn chung có thể theo dõi và xử trí được, trong đó cần chú ý độc tính huyết học và các biến cố liên quan kháng tạo mạch. Việc lựa chọn đúng thời điểm điều trị, kiểm soát độc tính và duy trì toàn trạng có ý nghĩa quan trọng nhằm tối ưu kết quả điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer*; 2024. Accessed May 28, 2026. <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 383(9911): 31-39. doi:10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
3. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus Paclitaxel versus placebo plus Paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(11): 1224-1235. doi:10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
4. National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer (Version 2.2025). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Published 2025.
5. Han HS, Kim BJ, Jee HJ, et al. Ramucirumab plus Paclitaxel as second-line treatment in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a nationwide real-world outcomes in Korea study (KCSG-ST19-16). *Ther Adv Med Oncol*. 2021; 13: 17588359211042812. doi:10.1177/17588359211042812.
6. Kim BJ, Ryu MH, Oh DY, et al. Ramucirumab plus Paclitaxel as a second-line treatment in HER2-positive gastric cancer: subgroup analysis of a nationwide, real-world study in Korea. *Gastric Cancer*. 2022; 25(4): 757-767.
7. Đỗ Anh Tú, Vũ Huyền Trang. Bước đầu đánh giá kết quả điều trị của phác đồ chứa Ramucirumab trong ung thư dạ dày giai đoạn muộn tại Bệnh viện K. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2024; 181(8): 382-389. doi:10.52852/tncyh.v181i8.2578.
8. Zhang X, Zhou L, Zhou C, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Ramucirumab as a Second-Line Treatment for Patients with Unresectable Advanced or Metastatic Gastric/ Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in Japan and South Korea: a systematic literature review. *Adv Ther*. 2024; 41(6): 2112-2132. doi:10.1007/s12325-024-02838-5.
9. Di Bartolomeo M, Nigro M, Tirino G, et al. Ramucirumab as second-line therapy in metastatic gastric cancer: real-world data from daily clinical practice. *Tumori J*. 2018; 104(6): e9-e14.
10. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. The subgroup analysis of the RAINBOW study: efficacy and safety of Ramucirumab plus Paclitaxel for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in patients from Asia. *Eur J Cancer*. 2016; 53:69-77. doi:10.1016/j.ejca.2015.10.001.

Summary

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF RAMUCIRUMAB -CONTAINING REGIMENS IN ADVANCED GASTRIC CANCER AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

To evaluate the efficacy, safety, and selected prognostic factors of Ramucirumab-containing regimens in 51 patients with metastatic or recurrent metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma treated at Vietnam National Cancer Hospital from January 2025 to May 2026. Ramucirumab was mainly used as second-line treatment, accounting for 40/51 cases (78.4%). The most common regimen was Ramucirumab plus Paclitaxel, used in 37/51 patients (72.5%). The objective response rate was 3.9% in the overall cohort and 4.5% among evaluable patients; the corresponding disease control rates were 29.4% and 34.1%, respectively. Median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 3.12 and 7.98 months, respectively. Prior primary tumor surgery was an independent prognostic factor associated with a higher risk of disease progression (HR = 2.20; 95% CI: 1.01 - 4.80; $p = 0.048$), whereas male sex was associated with a lower risk of death (HR = 0.21; 95% CI: 0.06 - 0.70; $p = 0.011$). Regarding safety, 94.1% of patients experienced at least one adverse event or symptom during treatment; grade 3-4 adverse events occurred in 25 patients (49.0%), most commonly grade 3-4 leukopenia/neutropenia (25.5%). No adverse event-related deaths were recorded. Ramucirumab-containing regimens showed disease control in a subset of patients in routine clinical practice, with a toxicity profile that was monitorable and manageable.

Keywords: Gastric cancer, ramucirumab, paclitaxel.