

HẠ BẠCH CẦU TRUNG TÍNH VÀ SỐT HẠ BẠCH CẦU TRUNG TÍNH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ĐƯỢC HÓA TRỊ PHÁC ĐỒ 4AC - 4T TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU THÁI NGUYÊN

Nguyễn Thành Lam¹, Vi Trần Doanh¹,
Nguyễn Quang Hưng¹, Hoàng Minh Tú¹, Trần Thị Kim Phượng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát một số đặc điểm hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính ở bệnh nhân ung thư vú được hóa trị phác đồ 4AC - 4T tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến hành trên 57 bệnh nhân nữ ung thư vú được hóa trị phác đồ 4AC - 4T tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2021.

Kết quả: 57,9% bệnh nhân có ít nhất 1 đợt hạ bạch cầu trung tính, 14% bệnh nhân có ít nhất 1 đợt sốt hạ bạch cầu trung tính. Sau 456 chu kỳ hóa trị, có 72 đợt hạ bạch cầu trung tính (15,8%), 13 đợt ở độ 3 (2,9%), 7 đợt ở độ 4 (1,5%) và 10 đợt sốt hạ bạch cầu trung tính (2,2%, đều ở độ 3 và 4). Hạ bạch cầu trung tính, sốt hạ bạch cầu trung tính gặp nhiều hơn sau chu kỳ 1 và 5 của phác đồ. Hạ bạch cầu trung tính kèm thiếu máu ở 15,3% trường hợp, kèm hạ tiểu cầu ở 6,9% trường hợp, kèm cả thiếu máu và hạ tiểu cầu ở 2,8% trường hợp. Không có trường hợp nào phải trì hoãn, giảm liều điều trị hoặc tử vong trong thời gian nghiên cứu. Tỷ lệ hạ bạch cầu trung

tính và sốt hạ bạch cầu trung tính giảm có rõ rệt ở những trường hợp được dự phòng bằng G-CSF.

Kết luận: Hạ bạch cầu trung tính xảy ra ở 57,9% bệnh nhân và 15,8% chu kỳ hóa trị, 4,4% chu kỳ hóa trị có hạ bạch cầu trung tính độ 3 và 4. Sốt hạ bạch cầu trung tính xảy ra ở 14% bệnh nhân và 2,2% chu kỳ hóa trị. Hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính xảy ra nhiều hơn sau chu kỳ đầu liệu trình AC và T. Thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt có hiệu quả trong dự phòng hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính do hóa trị.

Từ khóa: Ung thư vú, hạ bạch cầu trung tính, sốt hạ bạch cầu trung tính, thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt (G-CSF).

SUMMARY

CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUTROPENIA AND FEBRILE NEUTROPENIA AMONG BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH 4AC - 4T REGIMEN AT THAI NGUYEN ONCOLOGY CENTRE

Objectives: To survey on some features of neutropenia and febrile neutropenia among breast cancer patients treated with 4AC - 4 T regimen at Thai Nguyen Oncology Centre.

Materials and method: A descriptive study was conducted on 57 breast cancer patients treated at Thai Nguyen Oncology Centre from January 2019 to June 2021.

Results: 57.9% patients had at least 1 episode of neutropenia, 14% patients had at least

¹Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

²Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thành Lam

Email: lamthanhnguyen2008@gmail.com

Ngày nhận bài: 23/5/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

1 episode of febrile neutropenia. After 456 cycles of chemotherapy, there were 72 neutropenic episodes (15.8%), 13 neutropenic episodes were at grade 3 (2.9%), 7 neutropenic episodes were at grade 4 (1.5%) and 10 febrile neutropenic episodes (both grades 3 and 4). Neutropenia and febrile neutropenia were more common after the 1st cycle and 5th cycle of regimen. Neutropenia with anemia in 15.3% cases, with thrombocytopenia in 6.9% cases, with anemia and thrombocytopenia in 2.8% cases. There were no cases of delay, dose reduction or death during the study period. The rates of chemotherapy - induced neutropenia and febrile neutropenia decreased remarkably in cases used G-CSF for prophylaxis.

Conclusion: Chemotherapy - induced neutropenia occurred 57.9% in breast cancer patients treated with 4AC - 4T regimen, 15.8% after chemotherapy cycles, there were neutropenia at grades 3 and 4 in 4.4% chemotherapy cycles; chemotherapy - induced febrile neutropenia occurred 14 % in breast cancer patients, 2.2% after chemotherapy cycles. Chemotherapy - induced neutropenia and febrile neutropenia occurred more frequently after the first cycle of AC and T courses of regimen. G-CSFs were effective in prevention of chemotherapy - induced neutropenia and febrile neutropenia.

Keywords: Breast cancer, neutropenia, febrile neutropenia, granulocyte - colony stimulating factor (G-CSF).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở nhiều nước trên thế giới. Theo GLOBOCAN, ước tính năm 2018 trên thế giới có hơn 2 triệu phụ nữ mới mắc ung thư vú và 627.000 người tử vong. Theo

thống kê năm 2018, mỗi năm nước ta có khoảng hơn 15.230 trường hợp mắc mới, hơn 6.100 người tử vong, hơn 42.000 người sống cùng ung thư vú. Tỷ lệ mắc ung thư vú có xu hướng tăng trong những năm gần đây.

Hiện nay với nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, ung thư vú có thể được phát hiện sớm, điều trị có kết quả khả quan, giảm tỷ lệ tử vong. Đối với hầu hết các trường hợp, điều trị cần phối hợp đa phương pháp: Phẫu thuật, xạ trị và điều trị nội khoa toàn thân (hóa trị, nội tiết, đích) nhưng cần cá thể hóa theo từng người bệnh. Tùy theo giai đoạn, thể mô bệnh học, thụ thể nội tiết, thể trạng bệnh nhân, bệnh lý phối hợp... sẽ chỉ định các phương pháp phù hợp nhằm đem lại hiệu quả cao và ít tác dụng không mong muốn nhất. Ngày nay, ung thư vú được xem như là một bệnh toàn thân, nhất là khi hạch nách (+). Đối với ung thư vú đã di căn, lan tràn, tái phát, hóa trị đóng vai trò quan trọng. Hạ bạch cầu do hóa trị là độc tính hay gặp. Hạ bạch cầu trung tính nhất là hạ bạch cầu trung tính nặng và sốt hạ bạch cầu trung tính (hạ bạch cầu trung tính có sốt) làm trì hoãn hoặc giảm liều hóa trị dẫn đến ảnh hưởng đến kết quả điều trị, đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân, gia tăng chi phí điều trị và làm tăng nguy cơ nhiễm trùng, tử vong ở bệnh nhân. Phác đồ hóa trị 4AC - 4T (phác đồ phối hợp 3 loại hóa chất: Doxorubicin, Cyclophosphamid 4 chu kỳ, kế tiếp Paclitaxel/ Docetaxel 4 chu kỳ) trên bệnh nhân ung thư vú đã được nhiều nghiên cứu chứng minh là hiệu quả với độc tính chấp nhận được và là một phác đồ được ưu tiên chọn lựa. Tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên chúng tôi đã áp dụng phác đồ này điều trị cho nhiều trường hợp bệnh nhân trong những năm qua và đã có những nghiên cứu đánh giá về kết quả điều trị, tuy nhiên

các nghiên cứu ít đề cập về độc tính nhất là hạ bạch cầu do hóa trị.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

Khảo sát một số đặc điểm hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính ở bệnh nhân ung thư vú hóa trị phác đồ 4AC - 4T tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu

Bệnh nhân nữ ung thư vú được hóa trị phác đồ 4AC - 4T tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên (thuộc Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên) từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2021.

* Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân nữ, tuổi ≥ 18 , sau mổ, có chỉ định hóa trị bổ trợ phác đồ 4AC - 4T.

- Bệnh nhân chưa từng được hóa trị trước đó.

- Bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ≤ 2 , số lượng bạch cầu $\geq 4G/L$, bạch cầu trung tính $\geq 2G/L$, số lượng tiểu cầu $\geq 100G/L$, Hb $\geq 110g/L$, albumin huyết thanh $> 30g/L$.

- Bệnh nhân có chức năng, tim, gan, thận bình thường.

* Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đang có thai, đang cho con bú.

- Bệnh nhân mắc thêm ung thư khác.

- Bệnh nhân được theo dõi không đầy đủ sau hóa trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả.

2.2.2. Chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện và có chủ đích.

2.2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu

+ Tuổi của bệnh nhân.

+ Chỉ số toàn trạng ECOG của bệnh nhân trước hóa trị.

+ Tình trạng u, hạch, di căn, giai đoạn bệnh, thụ thể nội tiết ER, PR, HER2.

+ Số lượng các loại tế bào máu ngoại vi, Hb ở bệnh nhân trước hóa trị.

+ Số lượng các loại tế bào máu ngoại vi, Hb ở bệnh nhân sau mỗi chu kỳ hóa trị.

+ Tình trạng sốt hạ bạch cầu trung tính ở bệnh nhân sau mỗi chu kỳ hóa trị.

+ Độ hạ bạch cầu trung tính, hạ bạch cầu trung tính có sốt sau hóa trị.

+ Bệnh nhân dùng thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt dự phòng, điều trị.

+ Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính, hạ bạch cầu trung tính có sốt sau hóa trị ở những bệnh nhân dùng và không dùng thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt.

2.2.4. Các bước tiến hành

- Bệnh nhân được khám, làm đủ các xét nghiệm cần thiết, đánh giá tình trạng bệnh nhân trước hóa trị, đánh giá nguy cơ hạ bạch cầu trung tính, sốt hạ bạch cầu trung tính sau hóa trị.

- Thực hiện quy trình hóa trị ung thư vú phác đồ 4AC - 4T.

- Tiêm thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt dự phòng (G-CSF) cho những trường hợp có nguy cơ cao hạ bạch cầu trung tính (có kết hợp ≥ 1 yếu tố tăng nguy cơ hoặc có hạ bạch cầu trung tính độ 3, 4, hạ bạch cầu trung tính có sốt ở chu kỳ hóa trị trước) sau chu kỳ hóa trị 24h.

- Đo nhiệt độ, xét nghiệm lại số lượng tế bào máu ngoại vi sau mỗi chu kỳ hóa trị nhiều lần để đánh giá tình trạng hạ bạch cầu trung tính, sốt hạ bạch cầu trung tính.

- Đánh giá mức độ hạ bạch cầu trung tính, hạ bạch cầu trung tính có sốt theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0 (năm 2017) của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCI)[9].

- Đánh giá hiệu quả dự phòng hạ bạch cầu trung tính của thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt.

2.2.5. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 for Windows.

2.2.6. Đạo đức nghiên cứu

Kỹ thuật được thực hiện đúng quy trình. Các xét nghiệm là thường quy và cần thiết.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân trước hóa trị

Bảng 1. Tuổi của bệnh nhân

Độ tuổi	Số bệnh nhân (n = 57)	Tỷ lệ %
≤ 40	17	29,8
> 40 - 60	29	50,9
> 60	11	19,3
Tuổi trung bình: 48,3 ± 21,2. Tuổi thấp nhất: 24. Tuổi cao nhất: 71		

Nhận xét: Tuổi trung bình ở bệnh nhân là 48,3 ± 21,2. Bệnh nhân gặp nhiều nhất ở độ tuổi trên 40 - 60 tuổi (50,9%).

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh của bệnh nhân sau mổ, trước hóa trị

Đặc điểm	Phân nhóm	Số bệnh nhân (n = 57)	Tỷ lệ %
T	T1	18	31,6
	T2	28	49,1
	T3	11	19,3
N	N1	30	52,6
	N2	27	47,4
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn I	5	8,8
	Giai đoạn II	32	56,1
	Giai đoạn III	20	35,1
Thể mô bệnh học	Thể ống xâm nhập	46	80,7
	Thể tiểu thùy xâm nhập	8	14,0
	Khác (thể tủy, nhú...)	3	5,3
Độ mô bệnh học	Độ 1	11	19,3
	Độ 2	39	68,4
	Độ 3	7	12,3
ER, PR	ER và/hoặc PR (+)	38	66,7
	ER và PR (-)	19	33,3
HER2/neu	HER2 (+)	21	36,8
	HER2 (-)	36	63,2

Nhận xét: 56,1% bệnh nhân ung thư vú ở giai đoạn II, 35,1% ở giai đoạn III, 100% có hạch nách (+), 80% là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập, 68% ở độ mô bệnh học 2, ER và/hoặc PR (+) ở 66,7% bệnh nhân, HER2 (+) ở 36,8% bệnh nhân.

Bảng 3. Bệnh kèm theo ở bệnh nhân trước hóa trị

Bệnh mạn tính kèm theo	Số bệnh nhân (n = 57)	Tỷ lệ %
Không có bệnh kèm theo	46	80,7
1 bệnh kèm theo	8	14,0
2 bệnh kèm theo	2	3,5
≥ 3 bệnh kèm theo	1	1,8

Nhận xét: Có 11 bệnh nhân mắc bệnh mạn tính kèm theo (19,3%), trong đó 1 bệnh nhân mắc cả tăng huyết áp, xơ vữa động mạch, đái tháo đường, 1 bệnh nhân khác mắc tăng huyết áp và viêm phế quản mạn, 1 bệnh nhân đái tháo đường và suy giáp.

Bảng 4. Chỉ số toàn trạng ở bệnh nhân trước hóa trị (theo thang điểm ECOG)

Điểm PS	Số bệnh nhân (n = 57)	Tỷ lệ %
0	21	36,8
1	31	54,4
2	5	8,8

Nhận xét: Đa số bệnh nhân đều có chỉ số toàn trạng sức khỏe ≤ 1, chỉ 5 bệnh nhân (8,8%) có thể tự chăm sóc bản thân nhưng không làm việc được (PS = 2).

Bảng 5. Tỷ lệ trường hợp dùng thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt (G-CSF)

Mục đích dùng G-CSF	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Dự phòng	48	10,5
Điều trị	20	4,4

Nhận xét: Có 48 trường hợp bệnh nhân (10,5%) được dùng thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt (G-CSF) để dự phòng nguyên phát hoặc thứ phát ở những trường hợp có nguy cơ hạ bạch cầu (tuổi > 60, có chỉ số toàn trạng là 2, có bệnh mạn tính kèm theo, có sốt hạ bạch cầu trung tính hoặc hạ bạch cầu độ 4, độ 3 sau chu kỳ hóa trị trước.

Có 20 trường hợp sốt hạ bạch cầu trung tính hoặc hạ bạch cầu trung tính nặng 94,4%) được điều trị bằng G-CSF (đều có kết quả tốt).

3.2. Đặc điểm hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính ở bệnh nhân sau các chu kỳ hóa trị

Bảng 6. Tỷ lệ hạ bạch cầu ở bệnh nhân tính trên tổng số bệnh nhân

Đợt hạ bạch cầu sau các chu kỳ hóa trị	Hạ bạch cầu		Hạ bạch cầu trung tính		Sốt hạ bạch cầu trung tính	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Không có đợt	26	45,6	24	42,1	50	87,7
Có ít nhất 1 đợt	31	54,4	33	57,9	8	14,0
Có 1 đợt	10	17,5	11	19,3	6	7,0
Có 2 đợt	8	14,0	10	17,5	2	3,5
Có 3 đợt	9	15,8	8	14,0	0	0,0
Có 4 đợt	3	5,3	3	5,3	0	0,0
Có 5 đợt	1	1,8	1	1,8	0	0,0

Nhận xét: 57 bệnh nhân được hóa trị phác đồ 4AC - 4T đều hoàn thành 8 chu kỳ hóa trị (tổng số 456 chu kỳ), không có trường hợp nào phải trì hoãn, giảm liều hóa trị hoặc tử vong trong thời gian nghiên cứu. Bệnh nhân có ít nhất 1 đợt hạ bạch cầu, hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính là 54,4%, 57,9% và 14%. Có 1 và 3 bệnh

nhân có 5 và 4 đợt hạ bạch cầu đồng thời hạ bạch cầu trung tính sau 5 và 4 chu kỳ hóa trị ở các độ khác nhau. Có 2 bệnh nhân có 2 đợt sốt hạ bạch cầu trung tính sau các chu kỳ không kế nhau (chu kỳ kế tiếp được dự phòng bằng G-CSF thì không có sốt hạ bạch cầu trung tính).

Bảng 7. Tỷ lệ các đợt hạ bạch cầu ở bệnh nhân sau các chu kỳ hóa trị

Thời điểm	Hạ bạch cầu		Hạ bạch cầu trung tính		Sốt hạ bạch cầu trung tính	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Sau chu kỳ 1	15	26,3	16	28,1	3	5,3
Sau chu kỳ 2	11	19,3	12	21,1	1	1,8
Sau chu kỳ 3	9	15,8	10	17,5	1	1,8
Sau chu kỳ 4	8	14,0	7	12,3	1	1,8
Sau chu kỳ 5	13	22,8	12	21,1	2	3,5
Sau chu kỳ 6	7	12,3	8	14,0	1	1,8
Sau chu kỳ 7	4	7,0	5	8,8	1	1,8
Sau chu kỳ 8	3	5,3	2	3,5	0	0,0
Tổng (n = 456)	70	15,4	72	15,8	10	2,2

Nhận xét: 57 bệnh nhân sau 456 chu kỳ hóa trị thấy tỷ lệ các đợt hạ bạch cầu, hạ bạch cầu trung tính, sốt hạ bạch cầu trung tính là 15,4%, 15,8%, 2,2%. Trong đó sau chu kỳ 1 (bắt đầu dùng Doxorubicin + Cyclophosphamide) và 5 (bắt đầu dùng

Taxane) các tỷ lệ này cao hơn rồi giảm dần sau những chu kỳ tiếp theo. Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính sau mỗi chu kỳ và sau 8 các chu kỳ hóa trị có thể cũng phản ánh được tỷ lệ hạ bạch cầu chung.

Bảng 8. Mức độ các đợt hạ bạch cầu trung tính sau các chu kỳ hóa trị

Thời điểm	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sau chu kỳ 1	6	10,5	4	7,0	4	7,0	2	3,5	16	28,1
Sau chu kỳ 2	5	8,8	4	7,0	2	3,5	1	1,8	12	21,1
Sau chu kỳ 3	3	5,3	5	8,8	1	1,8	1	1,8	10	17,5
Sau chu kỳ 4	3	5,3	3	5,3	1	1,8	0	0,0	7	12,3
Sau chu kỳ 5	4	7,0	3	5,3	3	5,3	2	3,5	12	21,1
Sau chu kỳ 6	4	7,0	1	1,8	1	1,8	1	1,8	7	12,3
Sau chu kỳ 7	5	8,8	0	0,0	1	1,8	0	0,0	6	10,5
Sau chu kỳ 8	2	3,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,5

Tổng (n = 456)	32	7,0	20	4,4	13	2,9	7	1,5	72	15,8
-------------------	----	-----	----	-----	----	-----	---	-----	----	------

Nhận xét: Phần lớn sau các chu kỳ hóa trị chúng tôi gặp hạ bạch cầu trung tính nhẹ (độ 1) và trung bình (độ 2). Hạ bạch cầu trung tính nặng và đe dọa tính mạng (độ 3 và 4) ít gặp hơn: 2,9% độ 3 và 1,5% độ 4. Hạ bạch cầu trung tính độ 3, 4 cũng có phần gặp nhiều hơn sau chu kỳ 1 (bắt đầu dùng AC) và 5 (bắt đầu dùng T) so với sau các chu kỳ khác.

Bảng 9. Mức độ các đợt sốt hạ bạch cầu trung tính sau các chu kỳ hóa trị

Thời điểm	Độ 3		Độ 4		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Sau chu kỳ 1	1	1,8	2	3,5	3	5,3
Sau chu kỳ 2	0	0,0	1	1,8	1	1,8
Sau chu kỳ 3	0	0,0	1	1,8	1	1,8
Sau chu kỳ 4	1	1,8	0	0,0	1	1,8
Sau chu kỳ 5	0	0,0	2	3,5	2	3,5
Sau chu kỳ 6	0	0,0	1	1,8	1	1,8
Sau chu kỳ 7	1	1,8	0	0,0	1	1,8
Sau chu kỳ 8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tổng (n = 456)	3	0,7	7	1,5	10	2,2

Nhận xét: Tất cả các trường hợp sốt hạ bạch cầu trung tính chúng tôi đều gặp có hạ bạch cầu trung tính độ 4 và độ 3. Tỷ lệ gặp sau chu kỳ 1 và 5 cũng có phần cao hơn.

Bảng 10. Số trường hợp thiếu máu, hạ tiểu cầu sau những chu kỳ có hạ bạch cầu trung tính

Đợt có hạ bạch cầu trung tính kèm theo	Có		Không	
	Số trường hợp	Tỷ lệ %	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Thiếu máu	11	15,3	61	84,7
Hạ tiểu cầu	5	6,9	67	93,1
Thiếu máu + hạ tiểu cầu	2	2,8	70	97,2

Nhận xét: Hạ bạch cầu trung tính kèm thiếu máu ở 15,3 % đợt, hạ bạch cầu trung tính kèm giảm tiểu cầu ở 6,9% đợt, giảm cả 3 dòng tế bào máu ở 2,8% đợt.

Bảng 11. Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính ở các trường hợp được dự phòng bằng G-CSF

Theo dõi sau hóa trị	Có dự phòng bằng G-CSF	Không dự phòng bằng G-CSF	Tổng	p
Hạ bạch cầu trung tính	2	70	72	< 0,05
Không hạ bạch cầu trung tính	46	338	384	
Tổng	48	408	456	

Nhận xét: Trong 48 trường hợp có nguy cơ hạ bạch cầu trung tính được dự phòng bằng G-CSF chỉ có 2 trường hợp có hạ bạch cầu trung tính độ 1, 46 trường hợp không có hạ bạch cầu trung tính dù có nguy cơ trước chu kỳ hóa trị. Có 8 bệnh nhân sốt hạ bạch cầu trung tính được dự phòng bằng G-CSF thứ phát thì sau chu kỳ kế tiếp không có hạ bạch cầu trung tính, chỉ 2 trong số đó có hạ bạch cầu trung tính ở chu kỳ sau nữa khi không được dự phòng bằng G-CSF. Như vậy G-CSF có hiệu quả trong dự phòng hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính do hóa trị.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân trước hóa trị

57 bệnh nhân ung thư vú chúng tôi nghiên cứu có tuổi trung bình $48,3 \pm 21,2$, độ tuổi 40 - 60 gặp 50,9% - ở mức trung bình so với độ tuổi bệnh nhân nghiên cứu của các tác giả khác[1],[2],[3]. Tất cả bệnh nhân của chúng tôi đều có hạch nách (+), chủ yếu ở giai đoạn II và III (91,2%). 80% là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập, 68% ở độ mô bệnh học 2, ER và hoặc PR (+) ở 66,7% bệnh nhân, HER2 (+) ở 36,8% bệnh nhân. Đa số bệnh nhân đều có chỉ số toàn trạng sức khỏe ≤ 1 , chỉ 5 bệnh nhân (8,8%) có thể tự chăm sóc bản thân nhưng không làm việc được. 19,3% số bệnh nhân có bệnh mạn tính kèm theo. Một số tác giả trong nước cũng nghiên cứu trên các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, IIIa và/ hoặc IIIb, phần lớn có chỉ số toàn trạng ≤ 1 và điều trị hỗ trợ phác đồ có Doxetaxel, Cyclophosphamid và Taxane cho bệnh nhân[1],[2],[3],[4],[5]. Như thể bệnh nhân của chúng tôi và các tác giả có nhiều nét tương đồng.

Từ các đặc điểm của bệnh nhân trước hóa trị chúng tôi đã phân loại những bệnh nhân có nguy cơ hạ bạch cầu cao hơn sau hóa trị (tuổi > 60 , chỉ số toàn trạng là 2, có bệnh mạn tính kèm theo...) để dự phòng nguyên phát bằng G-CSF và những trường hợp có sốt hạ bạch cầu trung tính hoặc hạ bạch cầu trung tính độ 4, độ 3 có nguy cơ kéo dài. Tổng số 48 trường hợp được dự phòng bằng G-CSF (10,5%) số trường hợp hóa trị.

4.2. Đặc điểm hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính ở bệnh nhân sau các chu kỳ hóa trị

57 bệnh nhân của chúng tôi qua 456 chu kỳ hóa trị, không có trường hợp nào phải trì hoãn, giảm liều hoặc tử vong trong thời gian nghiên cứu. Chúng tôi thấy hạ bạch cầu trung tính xảy ra ở 57,9% bệnh nhân và 15,8% chu kỳ hóa trị, 4,4% chu kỳ hóa trị có hạ bạch cầu trung tính độ 3 và 4. Sốt hạ bạch cầu trung tính xảy ra ở 14% bệnh nhân và 2,2% chu kỳ hóa trị (đều ở độ 3, 4). Võ Văn Phương (2020) nghiên cứu 39 bệnh nhân điều trị phác đồ 4AC - 4T thấy tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 61,5%, độ 3, 4 là 7,6%[5]. Nguyễn Diệu Linh (2013) thấy bệnh nhân điều trị phác đồ AC có tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 12,7%, hạ bạch cầu trung tính nặng là 1,6%[4]. Phùng Thị Huyền (2016) nghiên cứu trên 63 bệnh nhân điều trị phác đồ 4AC - 4TH thấy tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 61,9% (độ 3 là 15,8%, độ 4 là 7,9%), tỷ lệ sốt hạ bạch cầu trung tính là 20,7% (độ 3 là 8%, độ 4 là 8%); số chu kỳ hóa trị có đợt hạ bạch cầu trung tính là 17,7% (độ 3, 4 là 4,6%), hạ bạch cầu trung tính có sốt là 4,8% (độ 3, 4 là 2,8%)[3]. Phạm Tuấn Anh (2020) nghiên cứu trên 152 bệnh nhân điều trị phác đồ 4AC - 4T liều dày thấy tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 78,9% (độ 3 và 4 là 9,2%), sốt hạ bạch cầu trung tính là 6,5% (đều ở độ 3 và

4); số chu kỳ hóa trị có đợt hạ bạch cầu trung tính là 51% (độ 3 và 4 là 6,4%), sốt hạ bạch cầu trung tính là 4,9% (đều ở độ 3 và 4)[2]. Omolola Salako (2020) nghiên cứu trên 113 bệnh nhân hầu hết điều trị bằng phác đồ có Anthracyclin + Taxane thấy tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính ở bệnh nhân là 31,9% và 5,3%; có 11,4% đợt giảm bạch cầu trung tính sau các chu kỳ hóa trị (6,6% nhẹ, 3,4% trung bình, 1,4% nặng) và 2,2% đợt sốt hạ bạch cầu trung tính[8]. Các nghiên cứu báo cáo tỷ lệ khác nhau có thể do đặc điểm bệnh nhân, tình trạng bệnh khác nhau và tỷ lệ dùng G-CSF dự phòng khác nhau.

Phạm Tuấn Anh (2020) thấy liệu trình 4AC có đợt hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính cao hơn liệu trình 4 Parlitaxel (54,3% so với 47,7% và 5,9% so với 4,1%). Phùng Thị Huyền (2016) thấy liệu trình 4AC có đợt hạ bạch cầu trung tính độ 3, 4 và sốt hạ bạch cầu trung tính cao hơn liệu trình 4 Parlitaxel (6% so 2,2% và 3,6% so với 2%). Đỗ Thị Kim Anh (2008) thấy liệu trình 4AC có đợt hạ bạch cầu trung tính cao hơn liệu trình 4 Parlitaxel (57,3% so với 44,4%) nhưng hạ bạch cầu trung tính độ 3, 4 liệu trình 4AC thấp hơn liệu trình 4 Parlitaxel (3,7% so với 11,1%)[1]. Nghiên cứu của chúng tôi các tỷ lệ này ở phác đồ 4AC cao hơn chưa rõ rệt liệu trình 4T nhưng chúng tôi thấy rằng sau chu kỳ đầu của liệu trình AC và T (1 và 5), tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính, sốt hạ bạch cầu trung tính cao hơn sau các chu kỳ khác. Omolola Salako et al (2020) thấy rằng tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính thấp dần sau các chu kỳ hóa trị (14,2% sau chu kỳ 1 và 4,9% sau chu kỳ cuối)[8]. Nguyễn Diệu Linh (2013) cũng thấy tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3, 4 sau chu kỳ 1 cao hơn sau các chu kỳ khác[4]. Fontanella C. (2014) thống kê nhiều

nghiên cứu thấy nguy cơ sốt hạ bạch cầu trung tính xảy ra sau chu kỳ 1 cao gấp 4 lần sau các chu kỳ khác[7].

Tỷ lệ hạ tiểu cầu và thiếu máu ở những trường hợp có hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính trong nghiên cứu này là thấp, chỉ có 2,8% giảm cả 3 dòng tế bào máu. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự[2],[3],[4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, dự phòng bằng G-CSF được thực hiện ở 48 trường hợp có nguy cơ xảy ra hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính cao theo các yếu tố nguy cơ Fontanella C đã tổng kết[7]. Các trường hợp được dự phòng bằng G-CSF của chúng tôi có tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các trường hợp không được dự phòng, trong đó chỉ có 2 trường hợp đã được dự phòng bằng G-CSF có hạ bạch cầu trung tính độ 1. Joy Bacriell (2018) nghiên cứu 524 bệnh nhân thấy dưới 5% trường hợp có sốt hạ bạch cầu trung tính trong số 18% trường hợp được dự phòng nguyên phát bằng G-CSF và chỉ 9% trường hợp được dự phòng thứ phát bằng G-CSF có sốt hạ bạch cầu trung tính[6]. Derek Weycker (2017) thấy sốt hạ bạch cầu trung tính là 8,8% ở những trường hợp được dự phòng bằng G-CSF so với 41,3% ở những trường hợp không được dự phòng sau các chu kỳ hóa trị ở bệnh nhân ung thư vú và u lympho không Hodgkin tại Mỹ[10]. Như vậy hiệu quả dự phòng hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính do hóa trị ở bệnh nhân ung thư vú của G-CSF là rất tốt.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 57 bệnh nhân nữ ung thư vú được hóa trị phác đồ 4AC - 4T tại Trung tâm

Ung Bướu Thái Nguyên từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2021 thu được kết quả:

57,9% bệnh nhân có ít nhất 1 đợt hạ bạch cầu trung tính, 14% bệnh nhân có ít nhất 1 đợt sốt hạ bạch cầu trung tính. 15,8% chu kỳ hóa trị có hạ bạch cầu trung tính trong đó 2,9% ở độ 3, 1,5% ở độ 4. 2,2% chu kỳ hóa trị có sốt hạ bạch cầu trung tính (đều ở độ 3 và 4). Hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính xảy ra nhiều hơn ở chu kỳ đầu liệu trình AC và T của phác đồ. Hạ bạch cầu trung tính do hóa trị kèm theo thiếu máu ở 15,3% đợt, kèm theo hạ tiểu cầu ở 6,9% đợt, kèm theo thiếu máu và hạ tiểu cầu ở 2,8% đợt sau các chu kỳ hóa trị. Không có trường hợp phải trì hoãn, giảm liều, tử vong sau các chu kỳ hóa trị. Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính thấp hơn rõ rệt ở những trường hợp được dự phòng bằng G-CSF.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Đỗ Thị Kim Anh** (2008): “Đánh giá kết quả điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ 4AC - 4 Paclitaxel trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II - III”. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 1/2008, trang 260 - 266.
- Phạm Tuấn Anh, Trần Văn Thuấn, Lê Thanh Đức, Nguyễn Tiến Quang** (2019): “Đánh giá hiệu quả bước đầu và tính an toàn của của phác đồ hóa trị 4AC - 4P liều dày trong điều trị bổ trợ ung thư vú”. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 4/2019, trang 222 - 228.
- Phùng Thị Huyền** (2016): “Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III”. Luận án Tiến sỹ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội, trang 50 - 70.
- Nguyễn Diệu Linh** (2013): “Nghiên cứu điều trị ung thư vú giai đoạn II - III bằng hóa chất bổ trợ phác đồ TAC và AC tại Bệnh viện K”. Luận án Tiến sỹ Y học. Trường đại học Y Hà Nội, trang 61 - 87.
- Võ Văn Phương, Nguyễn Văn Khoa, Trần Thị Thanh Hoa** (2020): “Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ phác đồ 4AC - 4T trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, IIIa hạch nách dương tính tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Hà Tĩnh”. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 65/2020, trang 36 - 42.
- Joy Bacri, Marc Laurans, Pauline Iorio, Emmanuelle Fourmel et al** (2018): ‘Febrile neutropenia in adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study in routine clinical practice from a single institution’. Supportive Care in Cancer, 26(3). <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4280-4>.
- Fontanella C., Bolzonello S., Lederer B et al** (2014): ‘Management of breast cancer patients with chemotherapy - induced neutropenia or febrile neutropenia’. Breast care, 9(4), pp. 239 - 245.
- Omolola Salako et al** (2020): ‘Chemotherapy-induced neutropenia among breast cancer patients presenting to a tertiary hospital in Nigeria’. J Clinical Oncology, 38(15). <https://doi.org/10.3332.ecancer.2011.1188>.
- US. Department of health and human service** (2017): ‘Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/about>.
- Derek Weycker, Xiaoyan Li, Spios Tzivelekis, Mark Atwood, Jacob Garcia et al** (2017): ‘Burden of chemotherapy-induced febrile neutropenia hospitalizations in US clinical practice, by use and patterns of prophylaxis with colony-stimulating factor’. Supportive Care in Cancer, 25, pp. 439 - 447.