

PEGFILGRASTIM DỰ PHÒNG NGUYÊN PHÁT SỐT GIẢM BẠCH CẦU SAU HOÁ TRỊ UNG THƯ VÚ PHÁC ĐỒ DOCETAXEL, DOXORUBICIN, CYCLOPHOSPHAMIDE

Vương Đình Thy Hảo¹, Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng¹, Nguyễn Thị Thu Hằng¹,
Nguyễn Tiến Dũng¹, Nguyễn Thị Thanh Mai¹, Võ Trần Tuyết Diễm¹, Lê Tuấn Anh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tần suất giảm bạch cầu sau hoá trị ung thư vú phác đồ Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide (TAC) khá cao, ảnh hưởng chất lượng sống của bệnh nhân. Nhóm thuốc yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt người trong đó Pegfilgrastim là dạng thải chậm của Filgrastim làm giảm đáng kể tỷ lệ sốt giảm bạch cầu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu mô tả loạt ca, nhấn mạnh mục tiêu đánh giá hiệu quả và an toàn của Pegfilgrastim 1 liều duy nhất cho mỗi chu kỳ hoá trị ung thư vú phác đồ TAC.

Kết quả: 31 bệnh nhân ung thư vú được hoá trị hỗ trợ hoặc hoá trị giảm nhẹ. Độc tính được ghi nhận trên lâm sàng và xét nghiệm công thức và sinh hoá máu. 30/31 (97%) bệnh nhân hoàn tất 6 chu kỳ hoá trị. Tỷ lệ sốt giảm bạch cầu xảy ra ở 3 bệnh nhân (6,4%), tỷ lệ giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 3 hoặc 4 là 5/31 (16,1%). Thời gian giảm bạch cầu kéo dài từ 2-5 ngày. Tỷ lệ bệnh nhân giữ nguyên liều hoá trị đạt 74,2% (23/31). 10/31 bệnh nhân (32%) than phiền đau nhức xương sau tiêm Pegfilgrastim mức độ từ nhẹ đến trung bình trong 5 ngày sau hoá trị.

Kết luận: Pegfilgrastim ưu việt hơn các thuốc khác trong nhóm thuốc yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt người, không phải tiêm thuốc hàng ngày vẫn góp phần cải thiện nguy cơ sốt giảm bạch cầu, nhờ vậy chất lượng hoá trị được nâng cao về hiệu quả và an toàn

Từ khóa: hoá trị, ung thư vú, yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt người, sốt giảm bạch cầu

ABSTRACT

PEGFILGRASTIM IN PRIMARY PROPHYLAXIS OF FEBRILE NEUTROPENIA IN BREAST CANCER RECEIVING DOCETAXEL, DOXORUBICIN, CYCLOPHOSPHAMIDE REGIMEN CHEMOTHERAPY

Vuong Dinh Thy Hao¹, Nguyen Ngoc Bao Hoang¹, Nguyen Thi Thu Hang¹,
Nguyen Tien Dung¹, Nguyen Thi Thanh Mai¹, Vo Tran Tuyet Diem¹, Le Tuan Anh¹

Background: The incidence of neutropenia following chemotherapy in breast cancer with Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide (TAC) regimen is quite high and impairs patients' quality of life. Colony-stimulating factors including Pegfilgrastim, a long acting form of Filgrastim, induced decreasing febrile neutropenia rate.

-
1. TT UB. Bệnh viện Chợ Rẫy - Ngày nhận bài (Received): 9/8/2018; Ngày phản biện (Revised): 14/8/2018;
- Ngày đăng bài (Accepted): 27/8/2018
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng
- Email: bshoangungthu@gmail.com: ltadr@yahoo.com

Patients and method: Non- randomized, prospective, descriptive, open- label research to assess the efficacy and safety profile of one- per- cycle Pegfilgrastim.

Results: 31 breast cancer patient received adjuvant or palliative treatment. Toxicity was recorded on clinical examination and work-up. 30/31 (97%) of patients completed 6 cycles. The duration of febrile neutropenia was from 2- 5 days. The rate of dosage compliance was 75.2% (23/31). 10/31 patients (32%) complained mild or severe bone pain after receiving Pegfilgrastim for 3-5 days. 30/31 (97%) patients completed 6 cycles. Febrile neutropenia's rate and neutropenia was 6.4% and 16.1%, respectively.

Conclusion: Pegfilgrastim was a renovate form of the colony-stimulating factors, reducing the need of daily injection. It decreased febrile neutropenia risk in almost breast cancer patients treated TAC regimen in this series.

Keyword: chemotherapy, breast cancer, colony-stimulating factors, neutropenia

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các phác đồ hoá trị ung thư vú hiệu quả thường chứa nhóm Taxane (Paclitaxel hoặc Docetaxel). Tỷ lệ đáp ứng với Docetaxel khoảng 61% trong ung thư vú di căn [3]. Nghiên cứu NSABP BP-58 phối hợp Docetaxel với Doxorubicin và Cyclophosphamide (TAC) đã cho tỷ lệ đáp ứng bước 72,5%, thời gian sống còn trung vị 36,5 tháng ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III/IV [13]. Tuy nhiên tỉ lệ sốt giảm bạch cầu trong nghiên cứu lên đến 38%, bệnh nhân cần được sử dụng kháng sinh và yếu tố tăng trưởng bạch cầu dự phòng thứ phát. Còn trong bối cảnh hoá trị hỗ trợ ung thư vú, phác đồ TAC so sánh với phác đồ phối hợp 5-Fluorouracil/ Doxorubicin/ Cyclophosphamide (FAC) cho thấy cải thiện hơn về sống còn không tái phát và sống còn toàn bộ [8]. Nhưng một lần nữa nghiên cứu cho thấy tác dụng phụ giảm bạch cầu độ 3, độ 4 của nhóm TAC cao hơn hẳn nhóm được điều trị FAC, tỷ lệ lần lượt là 65,5% so với 24,7%, tỷ lệ sốt giảm bạch cầu 24,7% so với 2,5% ($p < 0,001$). Vì vậy một trong những phác đồ hữu hiệu của ung thư vú như TAC lại bị cho là dung nạp kém do độc tính giảm bạch cầu cao [7].

Sốt giảm bạch cầu là một trong những tác dụng phụ nguy hiểm của hoá trị do tủy xương bị ức chế. Sốt giảm bạch cầu có thể dẫn đến biến chứng nhiễm trùng, bệnh nhân phải nhập viện để điều trị kháng sinh kịp thời. Sau khi xuất hiện biến cố sốt giảm bạch cầu, chu kỳ hoá trị tiếp theo thường bị trì hoãn và bác sĩ thường giảm liều thuốc hoá trị. Việc giảm

liều trong điều trị hỗ trợ sau mổ triệt để ung thư vú có thể ảnh hưởng đến sống còn. Nghiên cứu của Bonadonna sau 30 năm theo dõi, tỉ lệ sống không bệnh tái phát và sống còn toàn bộ ở bệnh nhân nhận được ít nhất 85% liều hoá trị dự kiến cải thiện so với bệnh nhân nhận mức liều thấp hơn [1]. Gần đây, nghiên cứu về ung thư vú hỗ trợ với phác đồ có chứa Anthracyclin, phân tích đa biến những yếu tố ảnh hưởng làm giảm sống còn không bệnh tái phát 10 năm gồm số chu kỳ bị hoãn hoá trị và dùng liều hoá trị thấp hơn 85% liều dự kiến ban đầu [2].

Nhóm thuốc yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt người (G-CSF) có tác dụng điều hoà sản xuất và phóng thích bạch cầu trung tính từ tủy xương, giúp giảm tỉ lệ sốt giảm bạch cầu, rút ngắn thời gian giảm bạch cầu sau hoá trị giúp hoá trị an toàn và hiệu quả hơn [4], [6]. Hội ung thư Hoa Kỳ khuyến cáo sử dụng thuốc nhóm G-CSF để dự phòng nguyên phát biến chứng sốt giảm bạch cầu tức là dự phòng ngay từ chu kỳ hoá trị đầu tiên nhằm giảm nguy cơ sốt giảm bạch cầu trong những loại phác đồ hoá trị có nguy cơ gây biến chứng này $> 20\%$ và dựa vào một số đặc điểm bất lợi của bệnh nhân [14]. Filgrastim là thuốc cơ bản trong nhóm G-CSF, do thuốc được thanh lọc qua thận và có độ bán thải ngắn chỉ từ 3-4 giờ nên cần dùng liều tiêm dưới da hàng ngày sau hoá trị gây ra nhiều bất tiện cho bệnh nhân [17]. Pegfilgrastim là dạng giải phóng chậm của filgrastim có thời gian bán thải trong tuần hoàn dài hơn do

giảm độ thanh thải qua thận nên liều dùng duy nhất thuận tiện hơn sau mỗi chu kỳ hoá trị [9]. Nghiên cứu pha III mù đôi, ngẫu nhiên có đối chứng so sánh Pegfilgrastim với giả dược ở bệnh nhân ung thư vú hoá trị phác đồ có Docetaxel ở Châu Âu và Bắc Mỹ đã cho thấy làm giảm đáng kể tỉ lệ sốt giảm bạch cầu cũng như tỉ lệ nhập viện do sốt giảm bạch cầu và dùng kháng sinh [1], [15]. Tác dụng phụ thường gặp của Pegfilgrastim là đau xương, chủ yếu do gia tăng khối lượng tủy xương và phóng thích cytokine gây viêm. Xuất độ đau xương từ 15-39% bệnh nhân [4].

Tại Việt Nam, việc áp dụng Pegfilgrastim dự phòng giảm bạch cầu cho các phác đồ nguy cơ cao sốt giảm bạch cầu đã được Bộ Y tế chấp thuận. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu tiền cứu, không nhóm đối chứng sử dụng Pegfilgrastim một liều duy nhất tại mỗi chu kỳ hoá trị phác đồ Docetaxel, Adriamycin, Cyclophosphamide (TAC) nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của Pegfilgrastim trong dự phòng nguyên phát giảm bạch cầu hạt sau hoá trị phác đồ TAC ở bệnh nhân ung thư vú.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư vú được điều trị hoá chất phác đồ TAC tại khoa Hoá xạ trị Bệnh viện Chợ Rẫy.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân nữ > 18 tuổi.
- Bằng chứng giải phẫu bệnh ung thư vú nguyên phát xâm lấn.
- Chỉ số thể trạng (ECOG) ≤ 2
- Dự kiến hoá trị phác đồ phối hợp TAC.
- Số lượng bạch cầu trung tính $\geq 2 \times 10^9 / L$
- Tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9 / L$
- Hemoglobin $\geq 10 \text{ g/dL}$
- SGOT, SGPT $\leq 2,5$ lần mức giới hạn trên bình thường
- Bilirubin $\leq 1,5$ lần mức giới hạn trên bình thường
- Nồng độ creatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$

- Phân suất tổng máu $\geq 50\%$
- Bệnh nhân có ký cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tiền căn hoá trị, xạ trị trong vòng 3 tháng.
- Tiền căn ghép tủy
- Phụ nữ có thai
- Có tiền sử rối loạn tâm thần kinh
- Tiền căn điều trị Pegfilgrastim, Filgrastim trong vòng 6 tuần
- Có bệnh lý nhiễm trùng hoạt động
- Có bệnh lý ung thư khác ngoài ung thư vú
- Viêm gan siêu vi B hoạt động. Viêm gan siêu vi C

2.2. Phương pháp nghiên cứu: tiền cứu mô tả loạt ca, nhãn mở, không nhóm đối chứng.

2.3. Quy trình điều trị:

- Ngày 1 của chu kỳ hoá trị, bệnh nhân được hoá trị đường truyền phác đồ TAC: Docetaxel ($75\text{mg}/\text{m}^2$); Doxorubicin ($50\text{mg}/\text{m}^2$); Cyclophosphamide ($500 \text{ mg}/\text{m}^2$), lặp lại mỗi 3 tuần x 6 chu kỳ. Điều trị kèm theo: 8 mg Dexamethasone tiêm mạch chậm vào ngày 1; 16 mg Methylprednisolone uống ngày 2 và 3. Thuốc chống nôn Palonosetron $0,25\text{mg}/\text{ống}$, trước hoá trị 30 phút.

- Ngày 2 của chu kỳ hoá trị (ít nhất 24 giờ sau hoá trị), bệnh nhân được tiêm dưới da 1 liều Pegfilgrastim 6mg. Không được dùng Filgrastim hoặc kháng sinh dự phòng trong quá trình nghiên cứu, ngoại trừ trường hợp sốt giảm bạch cầu xảy ra.

- Trước khi bắt đầu chu kỳ hoá trị tiếp theo, số lượng bạch cầu phải $>1,5 \times 10^9 / L$

- Xét nghiệm đánh giá tại mỗi chu kỳ:

o Công thức máu: trước ngày hoá trị 2 ngày; sau hoá trị 10 ngày. Nếu xuất hiện giảm bạch cầu trung tính độ 3, 4, công thức máu sẽ được thực hiện mỗi ngày cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính phục hồi $>1,5 \times 10^9 / L$

o Chức năng gan (SGOT, SGPT), nồng độ Bilirubin, chức năng thận (Ure, Creatinin máu).

- Hướng dẫn bệnh nhân đo nhiệt độ ở nách và ghi nhật ký về nhiệt độ tại nhà hàng ngày. Định nghĩa

Sốt giảm bạch cầu là tình trạng sốt $\geq 38,2^{\circ}\text{C}$ kèm giảm bạch cầu trung tính < 500 bạch cầu/ mL cùng ngày hoặc ngày tiếp theo. Nếu xảy ra sốt giảm bạch cầu độ 3 trở lên, bệnh nhân cần nhập viện nội trú và điều trị theo phác đồ kháng sinh hiện hành.

- Đánh giá hiệu quả: ghi nhận

- Tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính độ 3, độ 4
- Thời gian kéo dài giảm bạch cầu độ 3, độ 4
- Tỷ lệ sốt giảm bạch cầu độ 3, độ 4
- Tỷ lệ nhập viện do sốt giảm bạch cầu
- Tỷ lệ duy trì được liều hoá trị đủ như dự kiến

- Đánh giá an toàn: ghi nhận các tác dụng ngoại ý qua thăm khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu và sinh hoá. Đặt tên theo phân loại tiêu chuẩn của thuật ngữ tác dụng ngoại ý (CTCAE) phiên bản 4.

○ Nếu xuất hiện tác dụng phụ huyết học độ 3 hoặc 4 (sốt giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm hồng cầu) $\rightarrow$ giảm 20% liều hoá trị ở chu kỳ tiếp theo. Chỉ được giảm liều 1 lần, không quay lại liều ban đầu một khi đã giảm liều.

- Nếu xuất hiện tác dụng phụ ngoài huyết học độ

3 trở lên $\rightarrow$ ngưng hoá trị cho đến khi phục hồi về độ 1, có thể lặp lại liều hoá trị như ban đầu hoặc giảm 20% liều hoá trị ở chu kỳ tiếp theo tùy theo nhận định của bác sĩ lâm sàng. Chỉ được giảm liều 1 lần, không quay lại liều ban đầu một khi đã giảm liều.

- Bệnh nhân hoãn hoá trị quá 3 tuần, sẽ loại khỏi nghiên cứu.

2.4. Phương pháp thống kê: sử dụng phần mềm SPSS 21.0 để thu thập và phân tích số liệu. Thống kê mô tả các biến định tính dùng tần số và tỉ lệ. Biến định lượng dùng trung vị.

Đề cương nghiên cứu này đã được Hội đồng y đức Bệnh viện Chợ Rẫy thông qua trước khi tiến hành. Tất cả bệnh nhân đều hiểu và ký cam kết đồng ý tham gia trước khi bắt đầu điều trị nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Từ tháng 12/2016 đến tháng 1/2018, chúng tôi thu nhận được 31 bệnh nhân (tuổi: 26-64 tuổi; tuổi trung vị: 49 tuổi). Đặc điểm bệnh nhân được tóm tắt ở bảng 1.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

	n (%)
Giai đoạn bệnh	
Giai đoạn Ib	5 (16,1)
Giai đoạn II	19 (61,3)
Giai đoạn III	5 (16,1)
Giai đoạn IV	2 (6,4)
<i>Xương</i>	1 (3,2)
<i>Hạch thượng đòn</i>	1 (3,2)
Tỷ lệ di căn hạch nách	10 (47%)
Mục đích hoá trị	
Hỗ trợ	29 (93,5)
Triệu chứng	2 (6,5)
Diện tích da (m^2) trung vị	1,55 (1,3-1,8)
Chỉ số thể trạng	
0	29 (93,5)
1	2 (6,5)
Tình trạng thụ thể	
ER hoặc PR dương tính	18 (58)
ER và PR âm tính	13 (41,9)
Thụ thể Her2 (+++)	5 (16,1)

<i>Tình trạng kinh nguyệt</i>	
Tiền mãn kinh	18 (58%)
Hậu mãn kinh	13 (42%)
<i>Tác dụng ngoại ý</i>	
Giảm bạch cầu độ 3 hoặc 4	5 (16,1)
Sốt giảm bạch cầu độ 3 hoặc 4	3 (6,4)
Bệnh nhân giữ nguyên liều hoá trị	23 (74,2)
Tiêu chảy Độ 1 -2 Độ 3	7 (22,5) 3 (9,6)
Thiếu máu độ 2-3	6 (19)
Giảm tiểu cầu độ 2- 3	5 (16)

30/31 (97%) bệnh nhân hoàn tất đủ 6 chu kỳ hoá trị TAC kèm Pegfilgrastim. Một bệnh nhân rút lui khỏi nghiên cứu sau chu kỳ 1. Có 5/31 (16,1%) bệnh nhân bị tác dụng phụ giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 3 hoặc 4. Thời gian giảm bạch cầu kéo dài từ 2-5 ngày. Tỷ lệ sốt giảm bạch cầu độ 3, độ 4 là 3/31 bệnh nhân (6,4%). Cả 3 bệnh nhân (6,4%) đều phải nhập viện nội trú điều trị kháng sinh tĩnh mạch. Những bệnh nhân đó được bổ sung Filgrastim tiêm dưới da hàng ngày đến khi số lượng bạch cầu phục hồi (sau 1-2 liều tiêm). Sốt giảm bạch cầu xuất hiện ngay từ sau chu kỳ hoá trị đầu tiên ở 2 bệnh nhân, 1 bệnh nhân còn lại xuất hiện triệu chứng này sau chu kỳ 2. Cả 3 bệnh nhân đều được giảm liều hoá trị 20% kể từ chu kỳ tiếp theo sau đó.

Có 3 bệnh nhân (9,6%) có tác dụng phụ tiêu chảy độ 3, độ 4 cần nhập viện nội trú điều trị triệu chứng, bù nước điện giải. Tất cả bệnh nhân này đều phục hồi tốt sau 3-5 ngày điều trị.

Có 7/31 (22,5%) bệnh nhân phải giảm 20% liều hoá trị, trong đó 3 bệnh nhân do sốt giảm bạch cầu độ 3, độ 4; 1 bệnh nhân do giảm bạch cầu trung tính độ 3 xảy ra 2 lần liên tiếp; 3 trường hợp tiêu chảy độ 3, độ 4 đã nêu. Tỷ lệ bệnh nhân giữ nguyên liều hoá trị là 74,2% (23/31). Sau khi giảm liều 20%, không có bệnh nhân nào mắc thêm tác dụng phụ nào khiến phải gián đoạn điều trị.

10/31 bệnh nhân (32%) than phiền triệu chứng đau nhức xương sau hoá trị, mức độ đau từ nhẹ đến

trung bình dựa theo đánh giá thang điểm đau, trung bình 3,5/10 điểm, triệu chứng đau xương kéo dài trong tuần lễ đầu sau hoá trị và cải thiện rõ rệt khi bác sĩ điều trị bổ sung thuốc giảm đau như Paracetamol.

01 bệnh nhân mắc viêm gan siêu vi B cấp sau khi vừa kết thúc hoá trị, chuẩn bị xạ trị mặc dù trước khi thu nhận vào nghiên cứu, bệnh nhân đã được kiểm tra xét nghiệm kháng nguyên, kháng thể viêm gan siêu vi B âm tính.

IV. BÀN LUẬN

Phác đồ TAC được xem là một trong những phác đồ đem lại hiệu quả cao về đáp ứng lần thời gian sống thêm trong ung thư vú giai đoạn di căn lần giai đoạn sớm nguy cơ tái phát cao. Trong nghiên cứu này có 6% bệnh di căn. Việc chọn lựa phác đồ hoá trị do các bác sĩ điều trị quyết định dựa trên nhiều yếu tố, và khác nhau giữa các bệnh nhân dù cùng giai đoạn bệnh. Bệnh nhân bệnh di căn thường chỉ số thể trạng kém, phác đồ TAC được cho là khá nhiều độc tính nên bệnh ở giai đoạn di căn, đơn hoá trị liệu thường được ưu tiên. Đa số bệnh nhân còn lại trong nghiên cứu này có bệnh ở giai đoạn II (61%) nhưng kèm theo các yếu tố bất lợi như thụ thể nội tiết âm tính, thụ thể Her-2 dương tính rõ, di căn hạch nách hoặc trẻ tuổi. Việc điều trị với phác đồ TAC nhằm mong muốn đem lại lợi ích giảm tỷ lệ tái phát và tử vong.

Tuy nhiên phác đồ TAC có độc tính trên hệ huyết học cao. Tỷ lệ sốt giảm bạch cầu trung tính trong phác đồ TAC ung thư vú trong các nghiên cứu từ 24,7% đến 38% [8], [13]. Giá trị tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính ở mức 20% là ngưỡng mà hướng dẫn của Hội Ung thư học lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) năm 2015 cho là cần được xem xét sử dụng nhóm thuốc yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt người (g-CSF) để dự phòng tác dụng phụ sốt giảm bạch cầu [14]. Đây là phương tiện hỗ trợ hoá trị đặc lực, giúp cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân thông qua việc giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân sau hoá trị. Tuy nhiên thuốc Filgrastim đòi hỏi bệnh nhân cần được tiêm thuốc hàng ngày với nhiều mũi do thời gian bán thải của thuốc ngắn (3,5-3,8 giờ). Nhóm G-CSF thế hệ mới, Pegfilgrastim cải tiến hơn so với Filgrastim. Đây là dạng thái chậm của Filgrastim nhờ gắn phân tử Peg 20kD vào đầu tận amino của Filgrastim. Dạng biến đổi này làm giảm độ thanh thải của thuốc qua thận và tăng cường thanh thải qua trung gian bạch cầu đa nhân trung tính. Thời gian bán thải của Pegfilgrastim lên đến 42 giờ. Hoạt tính của Pegfilgrastim có thể tự điều hoà do hiệu quả sinh học tiếp tục kéo dài khi số lượng bạch cầu đa nhân trung tính còn thấp.

Nghiên cứu pha III Gepartrio thực hiện so sánh 4 nhóm ung thư vú hoá trị phác đồ TAC được hỗ trợ Filgrastim ± Ciprofloxacin hoặc Pegfilgrastim ± Ciprofloxacin [16]. Kết quả nhóm phối hợp Pegfilgrastim với kháng sinh Ciprofloxacin có tỷ lệ sốt giảm bạch cầu 5% so với nhóm không dùng kháng sinh là 7%, không khác biệt về ý nghĩa thống kê. Qua đó trong đề cương nghiên cứu chúng tôi không đặt ra việc bổ sung kháng sinh với Pegfilgrastim. Tỷ lệ sốt giảm bạch cầu độ 4 trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 6,4% tương đồng với nhóm chỉ dùng Pegfilgrastim đơn độc của nghiên cứu Gepartrio (7%).

Bên cạnh nguyên nhân sốt giảm bạch cầu độ 3, độ 4 khiến bệnh nhân phải giảm liều hoá trị thì tiêu chảy độ 3 (9,6%) cần nhập viện, là lý do khiến bác

sĩ phải giảm liều hoá trị ở chu kỳ tiếp theo. Hầu hết bệnh nhân còn lại trong nghiên cứu cũng mắc tiêu chảy nhưng đa số ở mức độ nhẹ (22,5%). Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Sang hoá trị hỗ trợ ung thư vú phác đồ TAC kèm Filgrastim ở bệnh viện K Hà Nội ghi nhận tỷ lệ mắc tiêu chảy khoảng 35% [12]. Đây là tác dụng phụ thường gặp của các phác đồ hoá trị có Docetaxel. Đa phần bệnh nhân phục hồi tốt sau khi được nhập viện điều trị triệu chứng kịp thời.

Tỷ lệ bệnh nhân phải giảm liều hoá trị so với liều chuẩn ban đầu là 22,5% khá cao so với các nghiên cứu tương tự ở châu Âu chỉ khoảng 5,7% [10]. Nhiều nghiên cứu phân tích gộp phát hiện có sự khác biệt về độc tính của hoá trị giữa các chủng tộc, người châu Á thường có khả năng dung nạp hoá trị kém có thể do những khác biệt về di truyền [11]. Đây cũng là điều thường gặp trong thực hành lâm sàng và cũng là hướng mở cho các nghiên cứu trong tương lai xác định liều phù hợp cho bệnh nhân.

Pegfilgrastim dung nạp tốt ở hầu hết bệnh nhân. Đau xương do Pegfilgrastim mặc dù y văn ghi nhận mức độ nhẹ đến trung bình nhưng nếu không được giải thích trước, triệu chứng này đôi khi làm bệnh nhân lo sợ. Triệu chứng đau xương trong nghiên cứu của tác giả Kirshner sử dụng Pegfilgrastim dự phòng giảm bạch cầu, đỉnh điểm đau ở ngày thứ 3 sau hoá trị; điểm đau trung bình là 7,71 [5]. Trung bình điểm đau của nghiên cứu chúng tôi là 3,5 điểm, thấp hơn so với nghiên cứu của Kirshner. Tuy nhiên đau là một cảm giác chủ quan, việc đánh giá thang điểm đau tùy vào mức chịu đau của bệnh nhân. Theo Kirshner, thuốc kháng viêm Naproxen có thể làm giảm đau xương 22%. Trong nghiên cứu này đa số bệnh nhân được điều trị với Paracetamol trong vòng 1-2 ngày đã cải thiện triệu chứng đau xương rõ rệt.

Không có bệnh nhân nào phải trì hoãn thời gian đến chu kỳ hoá trị tiếp theo vì tác dụng phụ. Có 1 bệnh nhân bỏ điều trị, không quay lại tái khám sau 3 tuần do bệnh nhân than mệt mỏi, bệnh nhân tự điều trị thuốc đông y.

1 trường hợp mắc viêm gan siêu vi B cấp tính mới được nghĩ là do tình trạng giảm miễn dịch sau hoá trị, bệnh nhân đã dùng các thuốc nhóm ức chế miễn dịch như Dexamethasone tiền hoá trị. Hơn nữa Việt Nam nằm trong vùng dịch tễ viêm gan siêu vi B, bệnh nhân này chưa được tiêm ngừa viêm gan nên có khả năng mắc phải.

V. KẾT LUẬN

Pegfilgrastim ưu việt hơn các thuốc khác trong nhóm thuốc yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt người, không phải tiêm thuốc hàng ngày vẫn góp phần cải thiện nguy cơ sốt giảm bạch cầu, nhờ vậy chất lượng hoá trị được nâng cao về hiệu quả và an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M., et al. (2005), "30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study", *BMJ*, 330 (7485), p. 217.
2. Chirivella I., Bermejo B., Insa A., et al. (2009), "Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients", *Breast Cancer Res Treat*, 114 (3), p. 479-84.
3. Fumoleau P., Chevallier B., Kerbrat P., et al. (1996), "A multicentre phase II study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer- Report of the Clinical Screening Group of the EORTC*", *Annals of Oncology*, 7, p. 165-171.
4. J Crawford, H Ozer and R Stoller (1991), "Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer", *Engl J Med*, 325, p. 164-170.
5. Kirshner J. J., Heckler C. E., Janelins M. C., et al. (2012), "Prevention of pegfilgrastim-induced bone pain: a phase III double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of the university of rochester cancer center clinical community oncology program research base", *J Clin Oncol*, 30 (16), p. 1974-9.
6. Kuderer N. M., Dale D. C., Crawford J., et al. (2007), "Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review", *J Clin Oncol*, 25 (21), p. 3158-67.
7. Martin M., Lluch A., Segui M. A., et al. (2006), "Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen", *Ann Oncol*, 17 (8), p. 1205-12.
8. Miguel Martin M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., John Mackey, M.D., Marek Pawlicki M.D., Jean-Paul Guastalla, M.D., Charles Weaver, M.D., Eva Tomiak M.D., Taher Al-Tweigeri, M.D., Linnea Chap, M.D., Eva Juhos, M.D., et al. (2005), "Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer", *The new england journal of medicine*, 352 (22), p. 2302-2313.
9. Molineux Graham, Kinstler Olaf, Briddella Bob, et al. (1999), "A new form of Filgrastim with sustained duration in vivo and enhanced ability to mobilize PBPC in both mice and humans", *Experimental Hematology* 27, p. 1724-1734.
10. Montella L., Addeo R., Guarrasi R., et al. (2010), "Once-per-cycle pegfilgrastim in breast cancer patients treated with docetaxel/epidoxorubicin/cyclophosphamide", *Eur J Cancer Care (Engl)*, 19 (2), p. 200-4.
11. O'Donnell P. H. and Dolan M. E. (2009), "Cancer pharmacogenetics: ethnic differences in susceptibility to the effects of chemotherapy", *Clin Cancer Res*, 15 (15), p. 4806-14.

12. Sang Nguyen Thi (2016), “Đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ phác đồ tác trong bệnh ung thư vú giai đoạn II, IIIa hạch nách dương tính tại Bệnh viện K”,
13. Smith R. E., Anderson S. J., Brown A., et al. (2002), “Phase II trial of doxorubicin/docetaxel/cyclophosphamide for locally advanced and metastatic breast cancer: results from NSABP trial BP-58”, *Clin Breast Cancer*, 3 (5), p. 333-40.
14. Smith T. J., Bohlke K., Lyman G. H., et al. (2015), “Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update”, *J Clin Oncol*, 33 (28), p. 3199-212.
15. Vogel C. L., Wojtukiewicz M. Z., Carroll R. R., et al. (2005), “First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study”, *J Clin Oncol*, 23 (6), p. 1178-84.
16. Von Minckwitz G., Schwenkglenks M., Skacel T., et al. (2009), “Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropaenia management: results from an integrated analysis”, *Eur J Cancer*, 45 (4), p. 608-17.
17. Welte Karl, Gabrilove Janice, Bronchud Miguel H., et al. (1996), “Filgrastim (r-metHuG-CSF)-The First 10 Years”, *Blood*, 88 (6), p. 1907-1929.