

THỰC TRẠNG GIẢM BẠCH CẦU TRUNG TÍNH DO HOÁ TRỊ LIỆU VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ SỬ DỤNG PHÁC ĐỒ HOÁ CHẤT AC VÀ TC TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Trần Thị Thu Trang¹, Giáp Thị Anh Thư¹, Bạch Văn Dương²
Hán Thị Bích Hợp², Hoàng Thị Lê Hào² và Nguyễn Thị Hồng Hạnh^{1,✉}

¹Trường Đại học Dược Hà Nội

²Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Nghiên cứu khảo sát đặc điểm và một số yếu tố liên quan đến biến cố giảm bạch cầu trung tính (BCTT) trên 118 bệnh nhân ung thư vú sử dụng phác đồ hoá chất AC và TC tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội (437 chu kỳ hóa trị). Có 34 bệnh nhân (28,8%) gặp ít nhất một đợt giảm BCTT, 15 bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính nặng (12,7%) và 5 bệnh nhân gặp biến chứng liên quan đến giảm bạch cầu trung tính (6,0%). Phân tích đơn biến cho thấy phác đồ nguy cơ cao làm tăng có ý nghĩa tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính bất kỳ mức độ nào, điều trị ở chu kỳ 1 có nguy cơ giảm bạch cầu trung tính mức độ nặng cao hơn các chu kỳ khác, rối loạn chức năng thận và có biến chứng giảm bạch cầu trung tính trước đó làm tăng tỷ lệ biến chứng giảm bạch cầu trung tính, bệnh nhân có tiền sử giảm bạch cầu trung tính bất kỳ mức độ nào hoặc giảm bạch cầu trung tính nặng làm tăng tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính (mức độ bất kỳ và mức độ nặng) ($p < 0,05$). Phân tích đa biến ghi nhận một số yếu tố làm tăng có ý nghĩa tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính ở mọi mức độ và giảm bạch cầu trung tính nặng bao gồm: phác đồ nguy cơ cao, điều trị ở chu kỳ 1 và tiền sử giảm bạch cầu trung tính ở chu kỳ trước. Cần tiếp tục hoàn thiện mô hình dự đoán các yếu tố làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu trung tính nhằm tối ưu hóa chiến lược dự phòng cho từng bệnh nhân dựa trên dữ liệu đời thực.

Từ khóa: Giảm bạch cầu trung tính do hoá trị liệu, sốt giảm bạch cầu trung tính, thuốc tăng sinh dòng bạch cầu hạt, G-CSF, ung thư vú.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm bạch cầu trung tính (BCTT) là một biến cố thường gặp trong quá trình hóa trị liệu trên bệnh nhân ung thư; làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, có thể dẫn đến giảm liều, trì hoãn điều trị, tăng chi phí điều trị và tỷ lệ tử vong.¹⁻³ Một số yếu tố đã được ghi nhận có liên quan đến nguy cơ giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân ung thư, bao gồm: tuổi cao, thể trạng kém, dinh dưỡng kém, ung thư tiến triển, rối loạn chức

năng gan thận và một số bệnh lý đi kèm nghiêm trọng...⁴ Các hướng dẫn hiện nay đều thống nhất sử dụng G-CSF cho những bệnh nhân có nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính cao có thể giảm nguy cơ này. Tại mỗi chu kỳ hóa trị liệu, bệnh nhân cần được đánh giá nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính dựa trên nguy cơ của phác đồ, yếu tố thuộc về bệnh nhân, tiền sử biến chứng giảm bạch cầu trung tính và đặc điểm dự phòng G-CSF tại các chu kỳ trước.⁵⁻⁷ Tuy nhiên, các nghiên cứu hiện nay vẫn ghi nhận một số điểm chưa thống nhất, dẫn đến tình trạng lạm dụng, dự phòng thiếu hay thời gian dự phòng G-CSF chưa đầy đủ trong thực hành lâm sàng.^{8,9}

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Hồng Hạnh

Trường Đại học Dược Hà Nội

Email: hanhnth@hup.edu.vn

Ngày nhận: 20/05/2025

Ngày được chấp nhận: 17/06/2025

Bệnh viện Ung bướu Hà Nội là bệnh viện chuyên khoa ung bướu hạng I trực thuộc Sở y tế Hà Nội được xếp cấp chuyên môn kỹ thuật là cấp chuyên sâu, đồng thời là bệnh viện tuyến cuối chuyên môn kỹ thuật chuyên khoa Ung bướu. Trong đó, ung thư vú là một trong những bệnh ung thư phổ biến tại bệnh viện. Theo dữ liệu sử dụng thuốc nội trú của bệnh viện, hai phác đồ hóa trị liệu được sử dụng phổ biến trong điều trị ung thư vú là AC (*doxorubicin, cyclophosphamid*) và TC (*docetaxel, cyclophosphamid*). Đây là hai phác đồ được phân loại có nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính cao hoặc trung bình tùy theo chu kỳ điều trị đòi hỏi cần đánh giá toàn diện nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính của bệnh nhân trước mỗi chu kỳ hóa trị để đảm bảo việc dự phòng G-CSF và xử trí phù hợp.⁵⁻⁷ Một số nghiên cứu tiến hành tại Việt Nam đã ghi nhận tỷ lệ biến cố giảm bạch cầu trung tính; đồng thời cũng báo cáo một số vấn đề liên quan đến dự phòng G-CSF còn chưa phù hợp với các khuyến cáo hiện nay.^{8,9} Do đó, nhằm ghi nhận đặc điểm biến cố giảm bạch cầu trung tính trên bệnh nhân ung thư vú sử dụng hóa trị liệu và tìm hiểu một số yếu tố liên quan để có các can thiệp được lâm sàng phù hợp, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: *Khảo sát đặc điểm biến cố giảm bạch cầu trung tính và tìm hiểu một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân ung thư vú sử dụng hóa trị liệu tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân ung thư vú điều trị nội trú được chỉ định sử dụng phác đồ AC hoặc TC trong ít nhất hai chu kỳ tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ 01/10/2024 đến 30/11/2024. Nghiên cứu loại trừ các bệnh nhân mắc từ hai loại ung thư trở lên.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thuần tập hồi cứu dựa trên dữ liệu lưu trữ trong bệnh án điều trị của bệnh nhân.

Quy trình nghiên cứu

Sàng lọc bệnh nhân từ phần mềm quản lý của bệnh viện và phiếu y lệnh, lựa chọn những bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Dựa trên phần mềm quản lý bệnh viện, thu thập thông tin về: đặc điểm nhân khẩu học, bệnh ung thư, phác đồ hóa trị liệu, đặc điểm dự phòng G-CSF và đặc điểm biến cố giảm bạch cầu trung tính vào phiếu thu thập thông tin được thiết kế sẵn. Kết quả biến cố giảm bạch cầu trung tính tại một chu kỳ hoá chất sẽ được thu thập dựa trên kết quả xét nghiệm máu sau khi kết thúc chu kỳ đó và trước khi bắt đầu chu kỳ tiếp theo. Nếu có nhiều kết quả xét nghiệm, sẽ lấy giá trị bạch cầu trung tính thấp nhất.

Chỉ số nghiên cứu và các quy ước sử dụng trong nghiên cứu:

Biến cố giảm BCTT:

Mức độ giảm bạch cầu trung tính (theo CTCAE v5.0): Độ 1: 1,5 - 2,0 G/L; độ 2: 1,0 - 1,5 G/L; độ 3: 0,5 - 1,0 G/L; độ 4: < 0,5 G/L.¹⁰

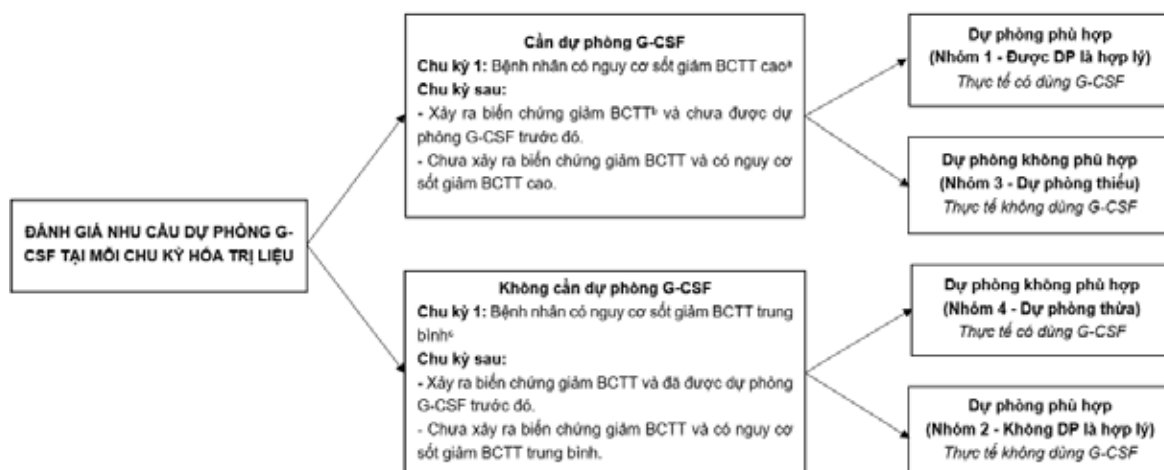
Giảm bạch cầu trung tính mức độ nặng: giảm bạch cầu trung tính mức độ 3, 4.

Biến chứng giảm bạch cầu trung tính: Sốt giảm bạch cầu trung tính: khi bệnh nhân có nhiệt độ đo ở miệng $\geq 38,3^\circ\text{C}$ hoặc nhiệt độ đo tại vị trí bất kỳ $\geq 38,0^\circ\text{C}$ và kéo dài trong 1 giờ; và kèm theo giảm BCTT;⁷ *Tri hoãn điều trị:* phác đồ hóa trị liệu bị trì hoãn ≥ 3 ngày so với lịch trình được dự kiến ở từng chu kỳ; *Giám liều:* giảm > 10% tính trên ít nhất 1 tác nhân trong phác đồ hóa trị liệu so với chế độ liều tiêu chuẩn; *Thay đổi phác đồ:* ít nhất một thuốc trong phác đồ hoá trị liệu thay đổi so với phác đồ theo kế hoạch ban đầu.

Đánh giá tính phù hợp của chỉ định dự phòng biến cố giảm bạch cầu trung tính bằng thuốc G-CSF:

Bệnh nhân trong nghiên cứu được đánh giá đặc điểm dự phòng biến cố giảm bạch cầu trung tính bằng G-CSF dựa trên các hướng

dẫn của Mạng lưới Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) phiên bản 1.2025 và Bộ Y tế.^{6,7} Các tiêu chí đánh giá và phân loại đặc điểm dự phòng sốt giảm bạch cầu trung tính bằng G-CSF (phù hợp/không phù hợp) được trình bày ở Sơ đồ 1.



Sơ đồ 1. Lưu đồ đánh giá tính phù hợp của chỉ định dự phòng sốt giảm bạch cầu trung tính bằng G-CSF

^a**Nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính cao:** Bệnh nhân sử dụng phác đồ nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính cao (AC-14 ngày hoặc TC-21 ngày) hoặc phác đồ nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính trung bình (AC-21 ngày) và có ít nhất 1 trong các yếu tố nguy cơ: tuổi ≥ 65 tuổi; PS ≥ 2 ; albumin < 35 g/L và/hoặc hemoglobin < 120 g/L; ung thư vú giai đoạn tiến triển; tiền sử xạ trị (≤ 6 tháng); tiền sử phẫu thuật/vết thương hở (≤ 1 tháng); khối u di căn xương; rối loạn chức năng gan (bilirubin > 2 mg/dL), rối loạn chức năng thận (Clcr < 50 ml/phút)

^b**Nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính trung bình:** Bệnh nhân sử dụng phác đồ nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính trung bình và không kèm bất kỳ một yếu tố nguy cơ nào

^c**Biến chứng giảm bạch cầu trung tính gồm:** Sốt giảm BCTT, tri hoãn điều trị, giảm liều, thay đổi phác đồ hóa trị liệu

Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm Excel và R. Các biến liên tục được biểu diễn dưới dạng trung bình (độ lệch chuẩn) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị). Các biến định tính được biểu diễn dưới dạng số lượng và tỷ lệ %. Kiểm định χ^2 và Fisher's Exact (khi biến cố xuất hiện dưới 5 lần ở một nhóm) được sử dụng để phân tích mối liên quan đơn biến của các yếu tố tới nguy cơ giảm BCTT, phương pháp hồi quy logistic được sử dụng để phân tích mối liên quan đa biến. Các biến liên quan đến tiền sử giảm bạch cầu trung tính (tiền sử có giảm BCTT, tiền sử giảm bạch cầu trung tính nặng và tiền sử gặp biến chứng giảm BCTT) được xem xét trong các mô hình đa biến riêng biệt do chúng không độc lập với nhau. Các biến được kiểm tra hiện tượng đa cộng tuyến với tiêu chuẩn lựa chọn VIF < 2 trước khi đưa vào mô hình đa biến. Mô hình hồi quy logistic

đa biến được xác định bằng phương pháp Backward Stepwise. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đề cương cấp cơ sở (Quyết định số 1126/QĐ-BVUB ngày 16/4/2025) và Hội đồng đạo đức tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội. Nghiên cứu thu thập số liệu được lưu trữ trong bệnh án, cơ sở dữ liệu nghiên cứu không lưu trữ thông tin về danh tính của đối tượng tham gia nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu chỉ phục vụ cho mục đích

khoa học. Mọi số liệu công bố sẽ không bao gồm thông tin về danh tính bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu thu thập được 118 bệnh nhân với 437 chu kỳ hóa trị liệu. Tuổi trung bình của bệnh nhân là $52,5 \pm 11,7$; (24 – 82 tuổi). Tỷ lệ bệnh nhân được sử dụng phác đồ TC-21 lớn nhất (43,2%), tiếp theo là AC-14 (35,6%) và thấp nhất là phác đồ AC-21 (21,2%).

Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm	Kết quả (n = 118), n (%)
Tuổi (TB $\pm$ SD), min - max	52,5 $\pm$ 11,7; (24 - 82)
Giai đoạn bệnh	
Giai đoạn I	32 (27,1)
Giai đoạn II	60 (50,8)
Giai đoạn III	26 (22,0)
Phác đồ hóa trị liệu (phác đồ - chu kỳ)	
TC-21	51 (43,2)
AC-14	42 (35,6)
AC-21	25 (21,2)
Loại phác đồ	
Bổ trợ	103 (87,3)
Tân bổ trợ	15 (12,7)
Tổng số chu kỳ hóa trị liệu (số chu kỳ trung bình/1 bệnh nhân), min - max	437 (3,7); 2 - 6

2. Đặc điểm nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính và chỉ định dự phòng G-CSF tại mỗi chu kỳ hoá trị liệu

Phần lớn các chu kỳ bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ hoá chất có nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính cao (81,0%). Hai yếu tố nguy

cơ chiếm tỷ lệ lớn nhất là hemoglobin < 120 g/L (36,2%) và tuổi ≥ 65 tuổi (20,8%).

Đánh giá chỉ định dự phòng G-CSF tại mỗi chu kỳ theo các khuyến cáo, nhóm nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ dự phòng phù hợp là 78,9%, dự phòng thiếu 12,6% và dự phòng thừa 8,5%.

Bảng 2. Các yếu tố nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính và đặc điểm dự phòng G-CSF tại mỗi chu kỳ

Đặc điểm	Kết quả (n = 437), n (%)
Đặc điểm nguy cơ sốt giảm BCTT	
Nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính theo phác đồ hoá trị liệu	
Phác đồ nguy cơ cao	354 (81,0)
Phác đồ nguy cơ trung bình	83 (19,0)
Nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính thuộc về bệnh nhân	
Albumin < 35 g/L và/hoặc hemoglobin < 120 g/L	158 (36,2)
Tuổi ≥ 65 tuổi	91 (20,8)
Rối loạn chức năng thận ($Cl_{cr} < 50 \text{ ml/phút}$)	25 (5,7)
Từng có xạ trị trước đó ($\leq 6 \text{ tháng}$)	22 (5,0)
Có phẫu thuật và/hoặc vết thương hở ($\leq 1 \text{ tháng}$)	22 (5,0)
Tiền sử gặp biến chứng sốt giảm BCTT	
Đã dự phòng G-CSF	6 (1,4)
Chưa dự phòng G-CSF	0 (0)
Đặc điểm dự phòng G-CSF	
Dự phòng phù hợp	
Được dự phòng là hợp lý	340 (77,8)
Không dự phòng là hợp lý	5 (1,1)
Dự phòng không phù hợp	
Dự phòng thiếu	55 (12,6)
Dự phòng thừa	37 (8,5)

3. Đặc điểm biến cố giảm bạch cầu trung tính và các yếu tố ảnh hưởng tại mỗi chu kỳ hoá trị liệu

Đặc điểm của biến cố giảm bạch cầu trung tính

Nghiên cứu ghi nhận 34 bệnh nhân (28,8%)

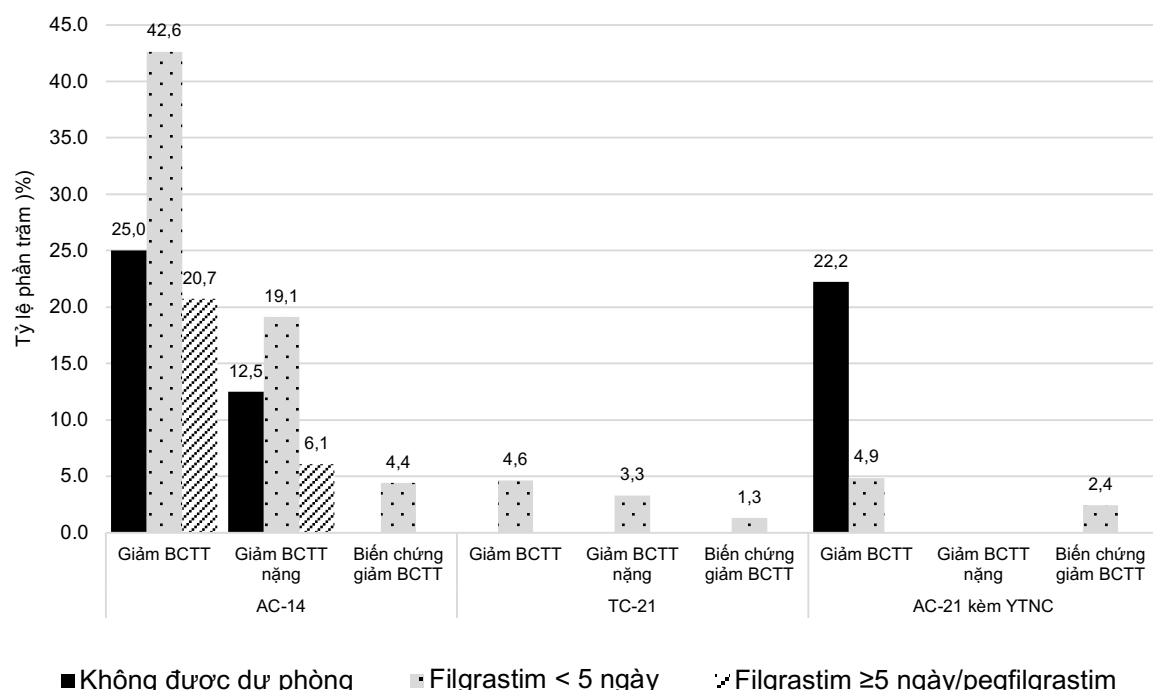
có ít nhất một đợt giảm bạch cầu trung tính tương ứng với 59 chu kỳ (13,5%). Tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính nặng và biến chứng giảm bạch cầu trung tính là 12,7% và 5,0%. Chỉ ghi nhận 1 bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu trung tính (0,8%).

Bảng 3. Tỷ lệ gặp và mức độ nghiêm trọng của biến cố giảm bạch cầu trung tính

Đặc điểm biến cố giảm bạch cầu trung tính	Kết quả, n (%)
Theo bệnh nhân	n = 118
Số đợt giảm bạch cầu trung tính	
1 đợt	17 (14,4)
2 đợt	9 (7,6)
3 đợt	8 (6,8)
Giảm bạch cầu trung tính bất kỳ mức độ nào	34 (28,8)
Giảm bạch cầu trung tính nặng	15 (12,7)
Biến chứng giảm bạch cầu trung tính	6 (5,0)
Tri hoãn điều trị	4 (3,4)
Sốt giảm bạch cầu trung tính	1 (0,8)
Giảm liều	1(0,8)
Theo chu kỳ	n = 437
Giảm bạch cầu trung tính bất kỳ mức độ nào	59 (13,5)
Giảm bạch cầu trung tính nặng	24 (5,5)
Biến chứng giảm bạch cầu trung tính	7 (1,5)
Tri hoãn điều trị	5 (1,1)
Sốt giảm bạch cầu trung tính	1 (0,2)
Giảm liều	1 (0,2)

Phân tích chi tiết đặc điểm biến cố giảm bạch cầu trung tính theo phác đồ hóa chất và đặc điểm dự phòng G-CSF tại mỗi chu kỳ. Kết quả cho thấy tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính nhìn chung cao nhất ở nhóm bệnh nhân dùng phác đồ AC-14, thấp hơn ở nhóm TC-21 và

thấp nhất ở nhóm AC-21. Các bệnh nhân có sử dụng dự phòng G-CSF bằng filgrastim $\geq$ 5 ngày hoặc pegfilgrastim có tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính thấp hơn nhóm không được dự phòng hoặc dự phòng filgrastim $<$ 5 ngày ở cả 3 phác đồ hoá chất.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính theo phác đồ hoá chất và đặc điểm dự phòng G-CSF

Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện của biến cố giảm bạch cầu trung tính

Phân tích đơn biến cho thấy các chu kỳ bệnh nhân sử dụng phác đồ nguy cơ cao và chỉ định dự phòng G-CSF hợp lý có tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính bất kỳ mức độ nào cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm phác đồ nguy cơ trung bình và nhóm chỉ định dự phòng không phù hợp ($p = 0,016$ và $p = 0,029$). Về tỷ lệ biến chứng giảm bạch cầu trung tính, sự khác biệt có ý nghĩa được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân có rối loạn chức năng thận ($p = 0,014$), nhóm

bệnh nhân có biến chứng giảm bạch cầu trung tính trước đó ($p = 0,041$). Giảm bạch cầu trung tính nặng xảy ra nhiều hơn ở chu kỳ 1 so với các chu kỳ sau (9,3% so với 4,1%; $p = 0,038$), nhưng không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính bất kỳ mức độ nào và biến chứng ở các chu kỳ ($p > 0,05$). Các bệnh nhân có tiền sử giảm bạch cầu trung tính bất kỳ mức độ nào và tiền sử giảm bạch cầu trung tính nặng trước đó có tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính (mức độ bất kỳ và mức độ nặng) cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và $p = 0,020$ (Bảng 4).

Bảng 4. Mối liên quan đơn biến của một số yếu tố đến sự xuất hiện của biến cố giảm bạch cầu trung tính

Các yếu tố liên quan	Giảm bạch cầu trung tính mức độ bất kỳ		Giảm bạch cầu trung tính mức độ nặng		Biến chứng giảm bạch cầu trung tính	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
Tuổi						
< 65 (n = 346)	49 (14,2)	0,432	19 (5,5)	0,999	4 (1,2)	0,455
≥ 65 (n = 91)	10 (11,0)		5 (5,5)		2 (2,2)	
Albumin < 35 g/L, Hemoglobin < 120 g/L						
Có (n = 158)	24 (15,2)	0,438	9 (5,7)	0,888	3 (1,9)	0,483
Không (n = 279)	35 (12,5)		15 (5,4)		3 (1,1)	
Tiền sử phẫu thuật/vết thương hở (≤ 1 tháng)						
Có (n = 22)	4 (18,2)	0,512	2 (9,1)	0,453	0	0,995
Không (n = 415)	55 (13,3)		22 (5,3)		6 (1,4)	
Rối loạn chức năng thận (Clcr < 50 ml/phút)						
Có (n = 25)	3 (12,0)	0,821	1 (4,0)	0,737	2 (8,0)	0,014
Không (n = 412)	56 (13,6)		23 (5,6)		4 (1,0)	
Phác đồ hóa trị liệu						
Phác đồ nguy cơ cao (n = 354)	55 (15,5)	0,016	24 (6,8)	0,989	5 (1,4)	0,884
Phác đồ nguy cơ trung bình (n = 83)	4 (4,8)		0		1 (1,2)	
Chu kỳ hóa trị liệu						
Chu kỳ 1 (n = 118)	22 (18,6)	0,058	11 (9,3)	0,038	3 (2,5)	0,220
Chu kỳ sau (n = 319)	37 (11,6)		13 (4,1)		3 (0,9)	
Tiền sử có giảm bạch cầu trung tính						
Có (n = 82)	26 (31,7)	< 0,001	9 (11,0)	0,020	2 (2,4)	0,369
Không (n = 355)	33 (9,3)		15 (4,2)		4 (1,1)	
Tiền sử có giảm bạch cầu trung tính nặng						
Có (n = 36)	12 (33,3)	< 0,001	8 (22,2)	< 0,001	1 (2,8)	0,462
Không (n = 401)	47 (11,7)		16 (4,0)		5 (1,2)	

Các yếu tố liên quan	Giảm bạch cầu trung tính mức độ bất kỳ		Giảm bạch cầu trung tính mức độ nặng		Biến chứng giảm bạch cầu trung tính	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
Tiền sử có biến chứng giảm bạch cầu trung tính						
Có (n = 9)	1 (11,1)	0,832	1 (11,1)	0,466	1 (11,1)	0,041
Không (n = 428)	58 (13,6)		23 (5,4)		5 (1,2)	
Đặc điểm số ngày dự phòng G-CSF						
Filgrastim ≥ 5 ngày/ pegfilgrastim (n = 88)	17 (19,3)	0,084	5 (5,7)	0,416	0 (0)	0,368
Filgrastim < 5 ngày (n = 289)	38 (13,1)		18 (6,2)		6 (2,1)	
Không được dự phòng (n = 60)	4 (6,7)		1 (1,7)		0 (0)	
Thực trạng chỉ định dự phòng G-CSF						
Dự phòng hợp lý (n = 345)	54 (15,7)	0,029	22 (6,4)	0,213	5 (1,5)	0,527
Dự phòng thiếu (n = 55)	4 (7,3)		1 (1,8)		0 (0)	
Dự phòng thừa (n = 37)	1 (2,7)		1 (2,7)		1 (2,7)	

Nghiên cứu phân tích đa biến tại 3 mô hình sử dụng lần lượt các biến tiền sử biến cố giảm bạch cầu trung tính ở các mức độ khác nhau (tiền sử giảm bạch cầu trung tính bất kỳ mức độ nào - *mô hình 1*, tiền sử giảm bạch cầu trung tính mức độ nặng - *mô hình 2*, và tiền sử có biến chứng giảm bạch cầu trung tính - *mô hình 3*). Kết quả cho thấy bệnh nhân sử dụng phác đồ

nguy cơ cao làm tăng có ý nghĩa nguy cơ xảy ra biến cố giảm bạch cầu trung tính bất kỳ mức độ nào ($p < 0,001$). Bệnh nhân có tiền sử biến cố giảm bạch cầu trung tính trước đó và bệnh nhân điều trị ở chu kỳ 1 làm tăng cả nguy cơ giảm bạch cầu trung tính bất kỳ mức độ nào và giảm bạch cầu trung tính nặng ($p < 0,05$).

Bảng 5. Mỗi liên quan đa biến của một số yếu tố đến sự xuất hiện của biến cố giảm bạch cầu trung tính

Các yếu tố liên quan	Giảm bạch cầu trung tính bất kỳ mức độ nào			Giảm bạch cầu trung tính nặng		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Mô hình 1:						
Phác đồ hóa trị liệu (Nguy cơ cao so với nguy cơ trung bình)	3,596	1,379 – 12,344	0,019	-	-	0,988

Các yếu tố liên quan	Giảm bạch cầu trung tính bất kỳ mức độ nào			Giảm bạch cầu trung tính nặng		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Chu kỳ hóa trị liệu (Chu kỳ 1 so với chu kỳ sau)	4,821	2,284 – 10,739	< 0,001	6,163	2,042 – 2,275	0,002
Tiền sử có giảm bạch cầu trung tính chu kỳ trước	9,394	4,461 – 21,012	< 0,001	6,861	2,153 – 2,605	0,002
Mô hình 2:						
Phác đồ hóa trị liệu (Nguy cơ cao so với nguy cơ trung bình)	3,414	1,330 – 11,611	0,023	-	-	0,988
Chu kỳ hóa trị liệu (Chu kỳ 1 so với chu kỳ sau)	2,408	1,283 – 4,500	0,006	5,884	2,074 – 19,146	0,001
Tiền sử có giảm bạch cầu trung tính nặng chu kỳ trước	4,756	2,070 – 10,628	< 0,001	14,208	4,410 – 50,240	< 0,001
Mô hình 3:						
Phác đồ hóa trị liệu (Nguy cơ cao so với nguy cơ trung bình)	3,721	1,465 – 12,581	0,014	-	-	0,988
Chu kỳ hóa trị liệu (Chu kỳ 1 so với chu kỳ sau)	1,796	0,992 – 3,194	0,05	2,507	1,059 – 5,842	0,033

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 118 bệnh nhân với 437 chu kỳ. Tuổi trung bình là $52,5 \pm 11,7$; dao động từ 24 - 82 tuổi. Kết quả này thấp hơn so với độ tuổi trung bình của bệnh nhân ung thư vú tại Mỹ (62 tuổi).¹¹ Điều này phản ánh ung thư vú có dấu hiệu trẻ hóa tại Việt Nam hoặc do tăng tỷ lệ phát hiện bệnh sớm, cụ thể, nghiên cứu ghi nhận bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 24 tuổi.

Về lựa chọn phác đồ hóa trị liệu, mặc dù phác đồ AC-14 được khuyến cáo ưu tiên lựa chọn trong điều trị bổ trợ, tân bổ trợ cho bệnh nhân ung thư vú, chúng tôi vẫn ghi nhận 21,2% bệnh nhân sử dụng phác đồ AC-21. Điều này có thể xuất phát từ lo ngại của các bác sĩ về khả năng phục hồi tủy xương khi áp dụng phác đồ liều dày, dẫn đến tăng nguy cơ gặp biến cố bất lợi cho bệnh nhân. Tuy nhiên, so với nghiên

cứu của Trần Thị Thu Trang tại Bệnh viện K năm 2020, con số này đã thấp hơn đáng kể với tỷ lệ sử dụng phác đồ AC-21 lên tới 75,2%.⁹ Kết quả này phản ánh xu hướng tích cực trong việc áp dụng phác đồ liều dày (AC-14), nhằm tối ưu hóa hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

Căn cứ vào hướng dẫn của NCCN và Bộ Y tế, chúng tôi đánh giá các yếu tố nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính thuộc về bệnh nhân.⁵⁻⁷ Kết quả cho thấy tình trạng dinh dưỡng kém (hemoglobin < 120 g/L) là yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao nhất (36,2%), do tác động ức chế tủy xương mạnh của phác đồ AC và TC. Tiếp theo là yếu tố nguy cơ về tuổi (20,8%). Mặc dù được hưởng lợi từ hoá trị liệu điều trị tích cực, bệnh nhân cao tuổi vẫn có thể được cân nhắc giảm liều để làm giảm nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính và các biến chứng liên quan. Tỷ lệ được chỉ định dự phòng G-CSF phù hợp với khuyến cáo của nghiên cứu là 78,9%, cho thấy vẫn còn một tỷ lệ không nhỏ các bệnh nhân chưa được đánh giá đúng nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính. Do đó, cần tiếp tục hoàn thiện việc đánh giá nguy cơ và dự phòng G-CSF phù hợp để các bệnh nhân, đặc biệt là nhóm bệnh nhân cao tuổi được thực hiện đủ liều, đúng lịch trình khi sử dụng phác đồ liều dày nhằm đem lại hiệu quả điều trị tích cực.

Nghiên cứu ghi nhận 34 bệnh nhân (28,8%) có ít nhất một đợt giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính mức độ nặng là 12,7%. Tính theo chu kỳ, tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính bất kỳ mức độ nào, giảm bạch cầu trung tính nặng và biến chứng giảm bạch cầu trung tính lần lượt là 13,5%, 5,5% và 1,5%. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Trần Thị Thu Trang⁹, trong đó ghi nhận tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính bất kỳ mức độ nào là 25,0%, giảm bạch cầu trung tính nặng là 6,6% và biến chứng giảm bạch cầu trung tính là 4,9%. Sự khác biệt này có thể giải thích do cả

hai nghiên cứu đều thực hiện thu thập thông tin hồi cứu từ hồ sơ bệnh án nên thông tin có thể chưa đầy đủ. Bên cạnh đó, việc bệnh nhân có điều trị ngoại trú giữa các chu kỳ có thể dẫn đến tình trạng giảm bạch cầu trung tính không được báo cáo chính xác. Ngoài ra, tỷ lệ được chỉ định dự phòng G-CSF phù hợp trong nghiên cứu chúng tôi là 78,9%, cao hơn so với nghiên cứu của Trần Thị Thu Trang (70,9%), điều này cũng có thể góp phần làm giảm tỷ lệ các biến cố liên quan đến giảm bạch cầu trung tính.

So sánh tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính giữa các nhóm hoá chất, kết quả cho thấy tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính nhìn chung cao nhất ở nhóm bệnh nhân dùng phác đồ AC-14, thấp hơn ở nhóm TC-21 và thấp nhất ở nhóm AC-21. Điều này phù hợp với các hướng dẫn phân loại nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính, phác đồ AC-14 và TC-21 thuộc nhóm phác đồ có nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính cao, trong khi phác đồ AC-21 có nguy cơ trung bình. Đặc biệt, đối với phác đồ AC liều dày, chu kỳ mỗi 14 ngày với thời điểm bệnh nhân nhập viện để điều trị cho chu kỳ tiếp theo thường trùng với thời gian xảy ra nadir (10 - 14 ngày), làm tăng khả năng ghi nhận biến cố giảm bạch cầu trung tính so với 2 phác đồ còn lại.¹² Bên cạnh đó, nghiên cứu vẫn ghi nhận giảm bạch cầu trung tính ở những bệnh nhân đã có dự phòng G-CSF, và mức độ giảm bạch cầu trung tính cũng khác nhau ở các kiểu lựa chọn/số ngày dự phòng G-CSF. Do đó, theo dõi bệnh nhân để phát hiện và xử lý các biến cố giảm bạch cầu trung tính là cần thiết trong thực hành lâm sàng, đặc biệt trên nhóm bệnh nhân sử dụng phác đồ hoá chất nguy cơ cao.

Nghiên cứu phân tích đơn biến và đa biến có ghi nhận một số yếu tố ảnh hưởng làm tăng có ý nghĩa tỷ lệ biến cố giảm bạch cầu trung tính bao gồm: phác đồ nguy cơ cao, điều trị ở chu kỳ 1, rối loạn chức năng thận, có tiền sử

giảm BCTT/biến chứng giảm BCTT. Kết quả này phù hợp với một số hướng dẫn điều trị đã chỉ ra rằng phác đồ nguy cơ cao, rối loạn chức năng thận và giảm bạch cầu trung tính trước đó là những yếu tố nguy cơ liên quan đến biến cố giảm bạch cầu trung tính.^{7,13} Chúng tôi cũng phân tích sự ảnh hưởng của việc dự phòng G-CSF tới biến cố giảm BCTT, tuy nhiên chưa tìm thấy mối liên quan trong cả phân tích đơn biến và đa biến. Kết quả ghi nhận có 6 chu kỳ bệnh nhân gặp biến chứng sốt giảm bạch cầu trung tính; tất cả đều chỉ được dự phòng bằng filgrastim dưới 5 ngày. Các hướng dẫn hiện nay khuyến cáo có thể sử dụng dự phòng bằng filgrastim hoặc pegfilgrastim. Do filgrastim tác dụng ngắn nên cần sử dụng nhiều ngày đến khi số lượng bạch cầu trung tính phục hồi về mức bình thường. Các khuyến cáo hiện nay cũng chưa đồng thuận về số ngày cụ thể, đồng thời việc xét nghiệm thường quy để theo dõi bạch cầu trung tính hồi phục có thể gặp khó khăn do bệnh nhân thường điều trị ngoại trú sau khi truyền hóa chất 1 - 2 ngày; từ đó dẫn đến sự không thống nhất trong thực hành lâm sàng về thời gian dự phòng filgrastim.⁵⁻⁷ Trên thế giới, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng dự phòng filgrastim dưới < 7 ngày có liên quan đến việc tăng tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính, sốt giảm bạch cầu trung tính và tăng chi phí so với liệu trình ≥ 7 ngày.¹⁴ Tuy nhiên, nghiên cứu của Clemons M. và cộng sự đã chỉ ra rằng sử dụng filgrastim trong 5 ngày không thua kém so với 7 hoặc 10 ngày. Xét đến chi phí và độc tính của thuốc, phác đồ 5 ngày nên được xem là tiêu chuẩn điều trị.¹⁵

Mặc dù cỡ mẫu nhỏ chưa đủ để phân tích trên từng bệnh nhân, và biến chứng sốt giảm bạch cầu trung tính có thể chưa được ghi nhận đầy đủ, tuy nhiên kết quả của nghiên cứu cho thấy có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến biến cố giảm bạch cầu trung tính trên bệnh nhân ung thư sử dụng hoá trị liệu. Dự phòng bằng G-CSF

là một trong những biện pháp đã được khuyến cáo trong các hướng dẫn hiện nay, bên cạnh đó các yếu tố khác thuộc về bệnh nhân cũng cần được đánh giá kỹ lưỡng tại mỗi chu kỳ hoá trị liệu. Đặc biệt ở nhóm bệnh nhân tiền sử có giảm bạch cầu trung tính kéo dài mặc dù đã dùng dự phòng G-CSF vẫn có nguy cơ xảy ra biến cố này ở chu kỳ tiếp theo, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân để xử trí khi có biến cố xảy ra, hoặc có các chiến lược khác như trì hoãn, giảm liều hoặc thay đổi phác đồ điều trị phù hợp với bệnh nhân nhằm tối ưu hoá hiệu quả và an toàn. Đồng thời tiếp tục hoàn thiện các mô hình đánh giá nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính dựa trên dữ liệu đời thực trên từng nhóm đối tượng khác nhau để có định hướng dự phòng G-CSF phù hợp.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Trên bệnh nhân UTV sử dụng phác đồ AC và TC, nguy cơ gặp biến cố giảm BCTT, giảm bạch cầu trung tính mức độ nặng, và biến chứng giảm bạch cầu trung tính vẫn thường gặp dù đã được dự phòng bằng G-CSF. Đặc biệt, nguy cơ gặp các biến cố giảm bạch cầu trung tính (ở mọi mức độ và mức độ nặng) thường cao hơn ở chu kỳ đầu hoặc ở bệnh nhân có tiền sử hạ bạch cầu trung tính trong chu kỳ trước đó. Do vậy, cần có các biện pháp hiệu quả hơn nữa giúp giảm thiểu nguy cơ gặp các biến cố này, như phát triển các mô hình dự báo nguy cơ xảy ra biến cố giảm bạch cầu trung tính từ dữ liệu đời thực và tối ưu hóa việc sử dụng G-CSF trong dự phòng, từ đó nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội và Trường Đại học Dược Hà Nội đã cho phép và hỗ trợ chúng tôi thực hiện được đề tài nghiên cứu này.

TUYÊN BỐ XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nghiên cứu nằm trong đề tài nghiên cứu Khoa học công nghệ cấp cơ sở tại bệnh viện và thực hiện như một phần trong hoạt động cải tiến chất lượng thường quy của bệnh viện. Nhóm nghiên cứu cam kết không có bất kỳ xung đột lợi ích tài chính hoặc mối quan hệ cá nhân nào có thể ảnh hưởng đến nội dung và kết quả nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Blayney DW, Schwartzberg L. Chemotherapy-induced neutropenia and emerging agents for prevention and treatment: A review. *Cancer Treatment Reviews*. 2022/09/01/ 2022; 109: 102427. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102427>.
2. Dessalegn M, Fantahun M, Yesufe AA, Hussein M, Tsegaye A. Chemotherapy Induced Neutropenia, Febrile-Neutropenia and Determinants Among Solid Cancer Patients Attending Oncology Unit of a Tertiary Care Teaching Hospital in Ethiopia. *Cancer management and research*. 2023; 15: 185-195. doi:10.2147/cmar.S386181.
3. Mucenski JW, Shogan JE. Maximizing the outcomes in cancer patients receiving chemotherapy through optimal use of colony-stimulating factor. *J Manag Care Pharm*. Mar-Apr 2003; 9(2 Suppl): 10-4. doi:10.18553/jmcp.2003.9.s2.10.
4. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. Jan 2011; 47(1): 8-32. doi:10.1016/j.ejca.2010.10.013.
5. Bộ Y tế. Sốt và giảm bạch cầu trung tính trên bệnh nhân sử dụng hóa trị. *Hướng dẫn thực hành lâm sàng cho được sử dụng trong một số bệnh không lây nhiễm*. Nhà xuất bản Y học; 2019: 329-335.
6. Bộ Y tế. Sốt do giảm bạch cầu ở bệnh nhân ung thư. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh Ung bướu*. Nhà xuất bản Y học; 2020: 26-34.
7. National Comprehensive Cancer Network. *Hematopoietic Growth Factors (Version 1.2025)*. NCCN; 2025.
8. Hoàng Thị Phương, Trần Thị Thu Trang, Nguyễn Thị Thảo, Nguyễn Thị Thanh Hiền, Nguyễn Văn Thắng. Thực trạng dự phòng biến cố giảm bạch cầu trung tính do hóa trị liệu trên bệnh nhân ung thư tại Bệnh Viện Phụ Sản Trung Ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2025; 547(3): 157-162.
9. Trần Thị Thu Trang, Dương Khánh Linh, Đỗ Huyền Nga, Phùng Quang Toàn, Nguyễn Thị Hồng Hạnh, Nguyễn Thị Liên Hương. Thực trạng dự phòng biến cố giảm bạch cầu trung tính do hóa trị liệu bằng thuốc tăng sinh bạch cầu (G-CSF) trên bệnh nhân ung thư vú và u lympho tại Bệnh Viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2020; 488(2): 225-229.
10. National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0*. U.S. Department of Health and Human Services; 2017: 88.
11. American Cancer Society. How Common Is Breast Cancer? American Cancer Society. Accessed April 3, 2025. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>.
12. Moore DC. Drug-Induced Neutropenia: A Focus on Rituximab-Induced Late-Onset Neutropenia. *Pt*. Dec 2016; 41(12): 765-768.
13. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology

Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2015/10/01 2015; 33(28): 3199-3212. doi:10.1200/JCO.2015.62.3488.

14. Scott SD, Chrischilles EA, Link BK, Delgado DJ, Fridman M, Stolshek BS. Days of prophylactic filgrastim use to reduce febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy. *J Manag Care Pharm*. Mar-Apr 2003; 9(2 Suppl): 15-21.

doi:10.18553/jmcp.2003.9.s2.15.

15. Clemons M, Fergusson D, Simos D, et al. A multicentre, randomised trial comparing schedules of G-CSF (filgrastim) administration for primary prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in early stage breast cancer. *Annals of Oncology*. 2020/07/01/ 2020; 31(7): 951-957. doi:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.005.

Summary

OCCURRENCE AND RISK FACTORS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUTROPENIA AMONG BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

This study described the characteristics and investigated several factors related to neutropenia in 118 breast cancer patients receiving chemotherapy at Hanoi Oncology Hospital (437 chemotherapy cycles). Thirty-four patients (28.8%) experienced at least one episode of neutropenia, 15 patients had severe neutropenia (12.7%), and 5 patients had complications related to neutropenia (6.0%). Univariate analysis showed that high-risk regimens significantly increased the risk of any degree of neutropenia; treatment during cycle 1 increased the rate of severe neutropenia, and renal dysfunction along with previous complications of neutropenia increased the rate of neutropenia-related complications. Patients with a history of neutropenia at any level or severe neutropenia had an increased likelihood of developing recurrent neutropenia (both any-level and severe) ($p < 0,05$). Multivariate analysis identified several factors that significantly increased the risk of neutropenia of any grade and severe neutropenia, including high-risk regimens, treatment in cycle 1, and a history of neutropenia in previous cycles. It is necessary to further develop a predictive model for factors increasing the risk of neutropenia to optimize prophylactic strategies for each patient based on real-world data.

Keywords: Chemotherapy-induced neutropenia, febrile neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF, breast cancer.