

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ ĐỘC TÍNH HÓA TRỊ MỘT THUỐC CÔNG NGHỆ NANO: NANOPARTICLE ALBUMIN-BOUND PACLITAXEL SO VỚI PACLITAXEL TRONG UNG THƯ VÚ DI CẦN

Nguyễn Văn Cầu¹, Cao Ngọc Thanh²

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

(2) Bộ môn Sản, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả và độc tính của hóa trị một thuốc nab-paclitaxel so với paclitaxel trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn di căn. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu 92 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn di căn gồm hai nhóm, nhóm một 44 bệnh nhân nhận hóa trị một thuốc nab-paclitaxel so với nhóm 2 gồm 48 bệnh nhân nhận hóa trị paclitaxel với liều điều trị lần lượt 260mg/m² và 175mg/m² mỗi chu kỳ trong tổng số 8 chu kỳ hóa trị tại Khoa ung bướu Bệnh viện Đại học Y Dược Huế và Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 2 năm 2013 đến tháng 10 năm 2015. **Kết quả:** Tuổi trung bình hay gặp ở 2 nhóm bệnh nhân là 54 và 53 tuổi. Chỉ số hoạt động thể lực ECOG ở mức 0-1 ở cả hai nhóm. Mãn kinh ở hai nhóm chiếm 73%. Vị trí di căn hay gặp ở hai nhóm là xương, phổi, gan. Di căn trên vị trí 2 vị trí ở nhóm nab-paclitaxel và paclitaxel lần lượt 18% và 20%. Tỷ lệ đáp ứng với hóa trị nab-paclitaxel 54,5% so với 31,2% ở nhóm paclitaxel, $p = 0,024$. Thời gian đến khi tiến triển bệnh 8,46 tháng ở nhóm nab-paclitaxel và 7,38 tháng ở nhóm paclitaxel, $p = 0,019$. Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm nab-paclitaxel và paclitaxel lần lượt là 28,89 và 27,79 tháng với $p = 0,554$. Tỷ lệ giảm bạch cầu ở nhóm nab-paclitaxel và paclitaxel lần lượt là 27,3% và 39,6%, $p = 0,033$. Các độc tính khác là tương tự nhau ở cả hai nhóm hóa trị. **Kết luận:** Nab-paclitaxel có lợi ích lâm sàng hơn paclitaxel trong ung thư vú di căn do tỷ lệ đáp ứng cao hơn, kéo dài thời gian đến khi tiến triển bệnh và ít gây ra giảm bạch cầu.

Từ khóa: Ung thư vú di căn, nab-paclitaxel, paclitaxel.

Abstract

EFFICACY AND SAFETY OF NANOPARTICLE ALBUMIN-BOUND PACLITAXEL VERSUS PACLITAXEL IN METASTATIC BREAST CANCER

Nguyen Van Cau¹, Cao Ngọc Thanh²

(1) PhD Student of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Department of Obstetrics And Gynecology, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Purpose: To compare the efficacy and safety of nab-paclitaxel versus paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. **Patients and Methods:** A total of 92 patients with metastatic breast cancer received chemotherapy for nab-paclitaxel versus paclitaxel at the dose of 260mg/m² and 175mg/m² respectively for total 8 cycles at the Hospital of Hue University of Medicine and Pharmacy and of Hue Central Hospital from February 2013 to October 2015. **Results:** The mean age in two groups of patients is 54 and 53 years old. The ECOG index was 0-1 in both groups. Menopausal status accounted for 73% in 2 groups. Dominant metastatic organ sites of two groups are bone, lung, liver. Multiple sites of metastasis in nab-paclitaxel and paclitaxel groups were 18% and 20%, respectively. The response rate of patients with nab-paclitaxel was 54.5% versus 31.2% in the paclitaxel group, $p = 0.024$. The time to progression was 8.46 months in the nab-paclitaxel group and 7.38 months in the paclitaxel group, $p = 0.019$. The median survival time of the nab-paclitaxel and paclitaxel groups was 28.89 and 27.79 months, respectively, $p = 0.554$. Neutropenia rates in the nab-paclitaxel and paclitaxel groups were 27.3% and 39.6% respectively, $p = 0.033$. Other toxicities were similar in both groups. **Conclusion:** Nab-Paclitaxel has clinical benefits over paclitaxel in metastatic breast cancer because of higher response rate, prolonged time to progression and less neutropenia.

Keywords: metastatic breast cancer, nab-paclitaxel, paclitaxel

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh ác tính phổ biến nhất và luôn là mối quan tâm lớn về sức khỏe của phụ nữ ở Việt Nam và trên toàn cầu. Ung thư vú giai đoạn sớm điều trị phối hợp phẫu thuật, xạ trị và điều trị đường toàn thân [1]. Điều trị ung thư vú di căn luôn là một thử thách cho các bác sĩ lâm sàng trong đó hóa trị có vai trò chính để kiểm soát triệu chứng, cải thiện chất lượng sống, trì hoãn bệnh tiến triển và kéo dài thời gian sống thêm [2].

Paclitaxel là thuốc hóa trị đã được chứng minh có vai trò quan trọng trong điều trị nhiều loại ung thư trong đó có ung thư vú di căn [3]. Tuy nhiên, paclitaxel có nhược điểm do thuốc kém hòa tan trong nước nên hấp thu kém khi tiêm chuyển tĩnh mạch. Để khắc phục nhược điểm này, các nhà sản xuất đã đưa vào chất cremophor EL kèm với paclitaxel như là dung môi để tăng độ hòa tan trong nước. Tuy nhiên, cremophor EL lại gây tăng phản ứng trên bệnh nhân với các mức độ từ nhẹ đến nặng có thể trầm trọng làm ảnh hưởng chất lượng sống bệnh nhân và cản trở liệu trình hóa trị. Cremophor EL gây ra đờm hóa và tan chảy nhựa có PVC của dây chuyển hóa chất tĩnh mạch tiêu chuẩn, gây phóng thích histamine và tình trạng phản vệ nặng, tăng lipid máu, tạo ra các lipoprotein bất thường, ngưng tập hồng cầu và tê đầu chi do gây độc thần kinh cảm giác ngoại vi và các tác dụng phụ này có thể không hồi phục [4]. Để khắc phục nhược điểm này, truyền TM paclitaxel đã trở nên khá phức tạp, đòi hỏi lượng dịch chuyển TM lớn, thời gian truyền kéo dài (từ 3 đến 24 giờ) với bộ dây chuyển tĩnh mạch chuyên dụng đắt tiền có kèm với bộ lọc và phải dự phòng tăng phản ứng với thuốc nhóm steroid và thuốc kháng histamin để giảm thiểu nguy cơ phản ứng quá mẫn do paclitaxel [5]. Mặc dù đã có những biện pháp phòng ngừa, phản ứng quá mẫn vẫn có thể xảy ra ở nhiều mức độ và thậm chí gây tử vong [6].

Để khắc phục các nhược điểm của paclitaxel, công nghệ nano đã tạo ra một hợp chất paclitaxel mới không có cremophor EL và gắn paclitaxel với các hạt tiểu phân nano albumin còn gọi là nanoparticle albumin-bound paclitaxel hoặc nab-paclitaxel. Do các hạt tiểu phân nano albumin có kích thước nhỏ chỉ 130nm đường kính và có diện tích bề mặt lớn nên đã tạo ra những khác biệt quan trọng và đã khắc phục được những hạn chế của paclitaxel cũng như có lợi ích đáng chú ý về dược động học và dược lực học.

Ngoài ra, các hạt tiểu phân nano albumin cũng làm tăng khả năng dung nạp thuốc vì vậy liều khuyến cáo của nab-paclitaxel là 260mg/m² da cơ thể mỗi ba tuần là cao hơn đáng kể so với liều paclitaxel thông

thường là 175mg/m² [7]. Thuốc nab-paclitaxel đã được FDA phê duyệt chỉ định vào 2005 đối với ung thư vú di căn và đã được sử dụng tại Thừa Thiên Huế từ năm 2012 nhưng đến nay chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá hiệu quả và dung nạp của thuốc, vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này trên bệnh nhân ung thư vú di căn tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện TW Huế nhằm các mục tiêu như sau:

1. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh ung thư vú di căn.

2. Đánh giá hiệu quả và độc tính của hóa trị nab-paclitaxel so với paclitaxel.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

2.1.1. Tiêu chuẩn nhận bệnh

- 92 phụ nữ ung thư vú giai đoạn di căn không mang thai tuổi từ 18 đến 72.

- Chỉ số hoạt động thể lực ECOG 0-1[8].

- Mô bệnh học đã xác định ung thư vú, hóa mô miễn dịch cung cấp chi tiết các đặc điểm phân tử của ung thư vú.

- Đánh giá di căn dựa trên chứng cứ của CT scan, xạ hình xương.

- Chức năng huyết học, gan và thận ở mức độ 1-2.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Di căn não.

- Bệnh kèm nghiêm trọng.

- Chỉ số hoạt động thể lực ECOG > 2; có độc tính thần kinh cảm giác độ ≥ 1.

- Đã nhận hóa trị trong vòng 6 tháng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp chẩn đoán:

- Chẩn đoán xác định ung thư vú dựa trên mô bệnh học khối u nguyên phát và hạch vùng. Hóa mô miễn dịch trên bệnh phẩm khối u vú và hạch khu vực cung cấp thêm thông tin về đặc điểm ung thư vú.

- Phân giai đoạn TNM theo AJCC 2016 [9]: Phân giai đoạn khối u nguyên phát và hạch vùng dựa vào lâm sàng và siêu âm. Chẩn đoán di căn phổi và gan dựa vào chụp cắt lớp điện toán. Chẩn đoán di căn xương dựa vào xạ hình xương.

- Xác định diện tích da cơ thể theo phương pháp Du Bois trên phần mềm chuyên dụng EBM Calc 2014.

2.2.2. Phác đồ hóa trị:

- Nhóm 1: Hóa trị paclitaxel liều 175mg/m² da cơ thể truyền TM 180 phút, kèm dự phòng tăng phản ứng với các thuốc steroid, kháng histamine và sử dụng bộ dây truyền dịch chuyên biệt không có PVC.

- Nhóm 2: Hóa trị nab-paclitaxel liều 260mg/m² da cơ thể truyền TM 30 phút, không dự phòng tăng

phản ứng với các thuốc steroid, kháng histamine, không sử dụng thuốc kích thích bạch cầu hạt (filgrastim, pegfilgrastim) và không sử dụng bộ dây truyền dịch chuyên biệt.

- Điều trị được lặp lại mỗi 3 tuần/một chu kỳ hóa trị, tổng số 8 chu kỳ.

- Giảm 25% liều hóa trị ở cả hai nhóm khi có độc tính huyết học độ 4, có sốt hoặc nhiễm trùng huyết hoặc có độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3 hoặc độ 4. Nếu bệnh nhân tiếp tục dung nạp kém với hóa trị sau khi đã giảm liều thì ngưng hóa trị và rút khỏi nghiên cứu.

2.2.3. Phương pháp đánh giá đáp ứng:

Đánh giá đáp ứng khối u dựa trên tiêu chuẩn RECIST phiên bản 1.1 đối với khối u đặc, so sánh kết quả trước và sau điều trị để đánh giá kết quả đáp ứng, thời gian đến khi bệnh tiến triển. Các trường hợp di căn xương gây tiêu xương đánh giá đáp ứng dựa vào phương pháp xạ hình xương.

2.2.4. Phương pháp đánh giá độc tính hóa trị:

Đánh giá độc tính huyết học và ngoài hệ tạo huyết theo tiêu chuẩn ECOG [10].

2.2.5. Phương pháp thống kê: Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Phân tích số liệu trên phần mềm chuyên dụng SPSS 20.0. So sánh khác biệt giữa hai nhóm dựa trên giá trị P. Ước lượng thời gian đến khi tiến triển bệnh, thời gian sống thêm trung bình theo phương pháp phân tích sống thêm Kaplan Meier. So sánh thời gian đến khi tiến triển bệnh và thời gian sống thêm trung bình bằng kiểm định test Log Rank.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Từ tháng 02 năm 2013 đến tháng 02 năm 2015, 92 bệnh nhân ung thư vú di căn đã được ghi nhận đầy đủ về đặc điểm giải phẫu bệnh, lâm sàng, cận lâm sàng, hình ảnh học và điều trị. Tất cả bệnh nhân đều được phân tích về tính an toàn và hiệu quả của hóa trị nab-paclitaxel so với paclitaxel. Đặc điểm bệnh nhân được liệt kê trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân	Nab-paclitaxel 260mg/m ² da mỗi 3 tuần N= 44		Paclitaxel 175mg/m ² da mỗi 3 tuần N= 48	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Tuổi (năm)	54 32-72		53 34-70	
Trung bình				
Khoảng tuổi				
Chỉ số ECOG				
0	24	54,5	26	54
1	20	45,5	22	46
Tình trạng kinh nguyệt				
Còn kinh	12	27	13	27
Mãn kinh	32	73	35	73
Vị trí di căn				
Phổi	10	23	12	25
Gan	9	20	11	22
Xương	13	29	16	33
Nhiều vị trí	12	18	8	20
Hóa trị đã nhận trước đó				
Chưa được hóa trị	6	14	9	19
Đã được hóa trị	38	86	39	81
Hóa trị không có Anthracycline	12	17	15	31
Hóa trị có Anthracycline	32	73	33	69

- Tuổi trung bình hay gặp ở 2 nhóm hóa trị là tương tự với nab-paclitaxel là 54 và ở nhóm paclitaxel là 53.
- Chỉ số hoạt động thể lực mức độ 0 hay gặp hơn mức độ 1 ở cả hai nhóm bệnh nhân.

- Đa số bệnh nhân ung thư vú di căn đã mãn kinh ở cả hai nhóm chiếm 73%.
- Vị trí di căn hay gặp ở cả hai nhóm là xương, phổi, gan. Di nhiều vị trí 2 vị trí cũng gặp ở hai nhóm nab-paclitaxel và paclitaxel (18% so với 20%).

3.2. Hiệu quả so sánh của hai phác đồ hóa trị nab-paclitaxel và paclitaxel

3.2.1. Tỷ lệ đáp ứng của hai nhóm hóa trị

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng trong nhóm bệnh nhân điều trị nab-paclitaxel so với paclitaxel

Đáp ứng hóa trị	Nab-paclitaxel 260mg/m ² mỗi 3 tuần. N= 44	Paclitaxel 175mg/m ² mỗi 3 tuần N= 48	Giá trị P
Tỷ lệ có đáp ứng (CR+PR)	24/44(54,5%)	15/48 (31,2%)	0,024
Bệnh không thay đổi hoặc bệnh tiến triển	20/44 (45%)	33/48 (69%)	
Thời gian đến khi bệnh tiến triển (tháng)	8,4	7,3	0,019
Đáp ứng/bệnh nhân đã nhận hóa trị	10/24 (41,7%)	6/15 (40,0%)	0,918
Đáp ứng /bệnh nhân chưa nhận hóa trị	14/24 (58,3%)	9/15 (60,0%)	
Đáp ứng/bệnh nhân đã hóa trị Anthracycline	10/24 (41,7%)	5/15 (33,3%)	0,603
Đáp ứng/bệnh nhân chưa hóa trị Anthracycline	14/24 (58,3%)	10/15 (66,7%)	
Sống thêm trung bình	28,88	27,92	0,554

- Tỷ lệ có đáp ứng của hóa trị một thuốc nab-paclitaxel với liều 260mg/m² mỗi 3 tuần 54,5% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với hóa trị paclitaxel 175mg/m² mỗi 3 tuần, p=0,024.

- Thời gian đến khi bệnh tiến triển của hóa trị một thuốc nab-paclitaxel với liều 260mg/m² mỗi 3 tuần (8,4 tháng) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với hóa trị paclitaxel 175mg/m² mỗi 3 tuần (7,3 tháng), p = 0,019.

3.2.2. Thời gian đến khi bệnh tiến triển trong nhóm bệnh nhân

Bảng 3. Đánh giá thời gian đến khi bệnh tiến triển trong nhóm bệnh nhân điều trị nab-paclitaxel so với paclitaxel

Nhóm bệnh nhân	Trung bình thời gian bắt đầu tiến triển của khối u (tháng)	95% khoảng tin cậy	P (Log Rank test)
Điều trị nab-paclitaxel, N=44	8,46	7,66 - 9,25	0,019
Điều trị paclitaxel, N=48	7,38	6,65 - 8,10	
Tổng	7,89	7,35 - 8,44	

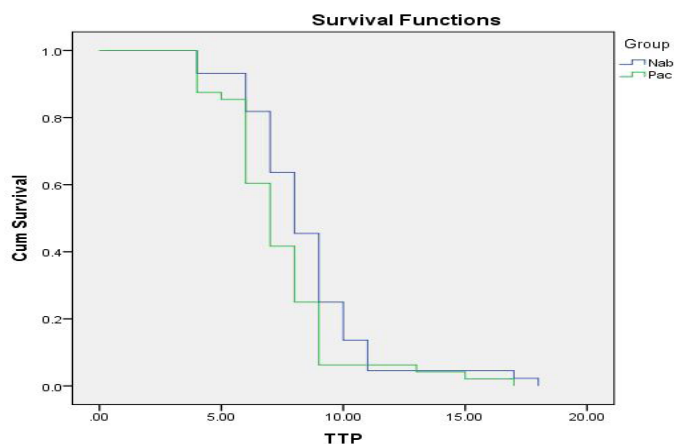
- Thời gian đến khi bệnh tiến triển trong nhóm bệnh nhân điều trị nab-paclitaxel so với paclitaxel khác biệt có ý nghĩa thống kê, P =0,019.

3.2.3. Thời gian sống trong nhóm bệnh nhân điều trị nab-paclitaxel so với paclitaxel

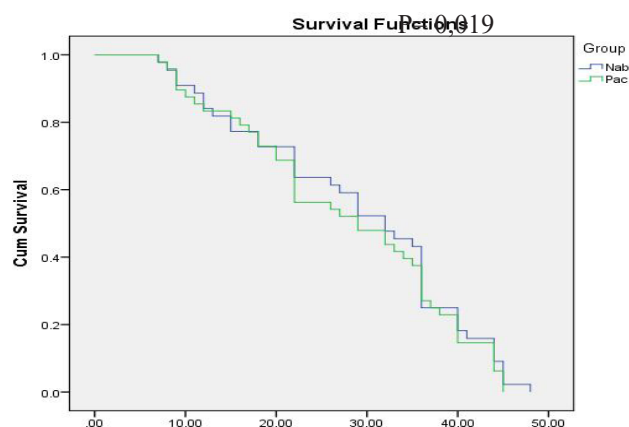
Bảng 4. Đánh giá thời gian sống trong nhóm bệnh nhân điều trị nab-paclitaxel so với paclitaxel

Nhóm bệnh nhân	Trung bình thời gian sống (tháng)	95% khoảng tin cậy	p (Log Rank test)
Điều trị nab-paclitaxel	28,89	25,25 - 32,52	0,554
Điều trị paclitaxel	27,79	24,37 - 31,22	
Tổng	28,32	25,83 - 30,80	

- Sống thêm trung bình của hóa trị nab-paclitaxel nhiều hơn một tháng so với paclitaxel nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, p = 0,554.



Biểu đồ 1. Đánh giá thời gian đến khi tiến triển ung thư vú trong nhóm bệnh nhân điều trị nab-paclitaxel so với paclitaxel



Biểu đồ 2. Đánh giá thời gian sống trong nhóm bệnh nhân điều trị nab-paclitaxel so với paclitaxel

3.3. Đánh giá độc tính hóa trị độ 3 và 4

Bảng 5. Độc tính độ 3 và 4 so sánh giữa hóa trị nab-paclitaxel và paclitaxel

Độc tính độ 3 và 4	Nab-paclitaxel 260mg/m ² da mỗi 3 tuần N= 44	Paclitaxel 175mg/m ² da mỗi 3 tuần N= 48	Giá trị P
Độc tính trên hệ tạo huyết (%)			
Giảm bạch cầu	12 (27,3)	19 (39,6)	0,033
Sốt giảm bạch cầu	3 (6,8)	1 (2,1)	NS
Thiếu máu	2 (4,5)	1 (2,1)	NS
Giảm tiểu cầu	0 (0,0)	0 (0,0)	NS
Độc tính ngoài hệ tạo huyết (%)			
Rụng tóc độ 1 và 2	44 (100,0)	48 (100,0)	NS
Bệnh thần kinh cảm giác	2 (4,5)	3 (6,2)	NS
Đau cơ	13 (29,5)	17 (35,4)	NS
Tiêu chảy	7 (15,9)	8 (16,7)	NS
Buồn nôn	2 (4,5)	0 (0,0)	NS
Viêm dạ dày	1 (2,3)	0 (0,0)	NS

Không có bệnh nhân giảm tiểu cầu độ 3 và 4 ở cả hai nhóm thuốc hóa trị.

- 100% bệnh nhân hai nhóm điều trị đều có rụng tóc mức độ 1 và 2.

- Độc tính phổ biến nhất trên hệ tạo huyết là giảm bạch cầu. Độc tính giảm bạch cầu độ 3 và 4 của hóa trị nab-paclitaxel thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với paclitaxel, $P = 0,033$.

- Các độ tính khác không khác biệt có ý nghĩa thống kê (NS).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân: Tuổi hay gặp trung bình ở cả hai nhóm nghiên cứu là 53 và 54 tuổi phù hợp với độ tuổi của phụ nữ thường mắc ung thư vú. Xương, gan và phổi là ba cơ quan hay gặp nhất trong ung thư vú di căn. Số bệnh nhân di căn xương là nhiều hơn di căn phổi và di căn gan trong nghiên cứu của chúng tôi và cũng phù hợp với các nghiên cứu khác [11]. Sức khỏe bệnh nhân là một yếu tố quan trọng liên quan đến dung nạp hóa trị và nếu chỉ số hoạt động thể lực ECOG > 2 thì nguy cơ tăng độc tính khi phối nhiễm với hóa trị tăng lên đáng kể. Để tăng khả năng dung nạp hóa trị cho các bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi chọn những bệnh nhân còn sức khỏe đảm bảo với chỉ số ECOG trong khoảng 0 đến 1. Ung thư vú trước khi tiến triển di căn, nhiều bệnh nhân đã trải qua hóa trị với mục đích hỗ trợ trong đó phác đồ hóa trị có anthracycline là phổ biến. Nhiều nghiên cứu cho thấy nếu đã nhận hóa trị có anthracycline trước đó thì khả năng đáp ứng với hóa trị paclitaxel sẽ suy giảm [12]. Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng quan tâm đến đáp ứng của hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu có hay không có phối nhiễm với anthracyclin trước đó.

4.2. Hiệu quả của hóa trị nab-paclitaxel so với paclitaxel:

4.2.1. Lợi điểm của nab-paclitaxel so với paclitaxel

Các thuốc hóa trị nhóm taxane trong đó paclitaxel là thuốc hóa trị độc tế bào có cơ chế gây tổn thương các vi ống của thoi vô sắc làm cho tế bào không thể phân chia được và gây chết tế bào. Paclitaxel đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu có hoạt tính mạnh điều trị ung thư vú giai đoạn di căn. Tuy nhiên do paclitaxel không tan trong nước nên muốn tăng độ hòa tan trong nước để tăng hấp thu khi tiêm truyền tĩnh mạch phải hòa vào dung môi cremphor-EL và chính dung môi này đã gây một số phản ứng nguy hiểm cho bệnh nhân. Để giảm thiểu nguy cơ này, công thức paclitaxel-cremophor-EL cần tiêm truyền đặc biệt để giảm thiểu sự tiếp xúc với chất di (2-ethylhexyl phthalate (DHEP)). Thời gian tiêm truyền kéo dài, dự phòng với corticosteroid và thuốc kháng histamin là rất cần thiết để giảm phản ứng quá mẫn. Tuy nhiên, các phản ứng phụ này vẫn xảy ra trong khoảng 40% bệnh nhân đang sử dụng

paclitaxel-cremophor EL và gần 3% phát triển các phản ứng đe dọa đến tính mạng. [4].

Nanoparticle albumin-bound paclitaxel hay nab-paclitaxel là một công thức mới bao gồm thuốc paclitaxel gắn với các tiểu phân nano albumin là chất “mang” tự nhiên của cơ thể của nhiều loại thuốc. Nab-paclitaxel có một số lợi thế thực tế so với cremphor-EL-paclitaxel, bao gồm thời gian truyền ngắn hơn (30 phút), không cần thiết dự phòng phản ứng quá mẫn và không cần bộ dây chuyền chuyên dụng [7]. Như vậy, nab-paclitaxel có thể tránh được các chống chỉ định liều cao corticoid trên các bệnh nhân đái tháo đường, viêm loét dạ dày và tránh được giảm ion kali/máu do tăng thải kali qua đường tiết niệu có nguy cơ gây ra rối loạn dẫn truyền của cơ tim [4]. Việc tránh sử dụng bộ dây chuyền chuyên dụng và thời gian chuyển TM nhanh hơn cũng làm giảm chi phí về tài chính, nhân lực và tiết kiệm thời gian cho bệnh nhân và cán bộ y tế.

4.2.2. Tỷ lệ đáp ứng trong nhóm bệnh nhân điều trị nab-paclitaxel so với paclitaxel

Theo nghiên cứu của Guan (2009) [13] trên 210 bệnh nhân ung thư vú di căn, nab-paclitaxel cho thấy có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa so với paclitaxel ở bệnh nhân ung thư vú di căn (54% so với 29%, $p < 0,001$). Tỷ lệ đáp ứng cũng cao hơn ở bệnh nhân chưa hóa trị với Anthracycline trước đó. Theo nghiên cứu pha III của Gradishar WJ (2005) [14] so sánh hiệu quả và an toàn của hóa trị nab-paclitaxel ($n = 229$) so với paclitaxel ($n = 225$), tỷ lệ đáp ứng của nhóm nab-paclitaxel cao hơn có ý nghĩa so với paclitaxel (33% so với 19%, $P = 0,001$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ đáp ứng với hóa trị nab-paclitaxel cao hơn có ý nghĩa so với paclitaxel (54,5% so với 31,2%, $p = 0,024$) là phù hợp với các nghiên cứu trên.

4.2.3. Thời gian đến khi bệnh tiến triển trong nhóm bệnh nhân điều trị Nab-paclitaxel so với Paclitaxel

Theo nghiên cứu pha III của Gradishar WJ (2005) so sánh hiệu quả và an toàn của hóa trị nab-paclitaxel ($n = 229$) so với paclitaxel ($n = 225$), thời gian đến khi tiến triển bệnh của nhóm Nab-paclitaxel dài hơn hơn có ý nghĩa so với nhóm Paclitaxel (5,3 tháng so với 3,9 tháng, $p = 0,006$) [14]. Nghiên cứu pha II của Nuha K (2005) trên 63

bệnh nhân ung thư vú di căn, thời gian đến khi tiến triển bệnh trung bình là 26,6 tuần và thời gian sống trung bình là 63,6 tuần [15].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ thời gian đến khi tiến triển bệnh của nhóm Nab-paclitaxel dài hơn có ý nghĩa so với Paclitaxel thông thường (8,46 tháng so với 7,38 tháng, $P=0,019$). Như vậy nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt với các tác giả trong hai nghiên cứu này.

4.2.4. Thời gian sống trong nhóm bệnh nhân điều trị nab-paclitaxel so với paclitaxel

Theo nghiên cứu pha III của Gradishar WJ (2005) [14] so sánh hiệu quả và an toàn của hóa trị nab-paclitaxel ($n=229$) so với paclitaxel ($n=225$), thời gian đến khi tiến triển bệnh của nhóm nab-paclitaxel dài hơn hơn có ý nghĩa so với nhóm paclitaxel (5,3 tháng so với 3,9 tháng, $P=0,006$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ đáp ứng với hóa trị nab-paclitaxel cao hơn có ý nghĩa so với paclitaxel thông thường (54,5% so với 31,2%, $p=0,024$)

4.2.5. Độc tính hóa trị độ 3 và 4 của nhóm bệnh nhân điều trị Nab-paclitaxel so với Paclitaxel

Theo nhiều nghiên cứu, đa số bệnh nhân điều trị với nab-paclitaxel và paclitaxel đều có độc tính huyết học và độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 1 và 2 nhưng tất cả đều hồi phục trong vòng 1 tuần sau hóa trị. Trong nghiên cứu này, chúng tôi quan tâm đến các độc tính muộn độ 3 và 4 của hai thuốc hóa trị nghiên cứu. Các độc tính phổ biến nhất được trình bày trong Bảng 3. Độc tính huyết học phổ biến nhất ở cả 2 thuốc là giảm bạch cầu. Tuy nhiên với liều hóa trị cao hơn, nab-paclitaxel ($260\text{mg}/\text{m}^2$) vẫn cho thấy dung nạp tốt hơn khi giảm bạch cầu thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với paclitaxel (liều $175\text{mg}/\text{m}^2$) (nab-paclitaxel 27,3% so với paclitaxel 39,6%, với $p=0,033$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tác giả Gradishar WJ [14].

Theo nghiên cứu gộp của Reshma L (2018) [16], hóa trị nab-Paclitaxel ít gây ra các độc tính thần kinh

ngoại vi, thiếu máu, đau và tiêu chảy hơn paclitaxel. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi các độc tính này là không khác nhau có ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm có lẽ do mẫu nghiên cứu còn nhỏ, chọn bệnh vào hóa trị theo tiêu chuẩn khắt khe hơn và khả năng dung nạp với hóa trị ở người Việt Nam và người Châu Á so với bệnh nhân người Châu Âu vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Ngoài ra, chúng tôi nghi nhận sự tiện lợi trong sử dụng nab-paclitaxel so với paclitaxel trong thực tế lâm sàng mặc dù nab-paclitaxel có liều cao hơn Paclitaxel ($260\text{mg}/\text{m}^2$ so với $175\text{mg}/\text{m}^2$) nhưng thời gian chuyển TM ngắn hơn đáng kể (30 phút so với 180 phút), không dự phòng tăng phản ứng với liều cao corticoid và kháng histamin, đặc biệt không sử dụng bộ dây chuyển chuyên dụng cho paclitaxel.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 92 trường hợp ung thư vú di căn hóa trị một thuốc nab-paclitaxel so với paclitaxel chúng tôi có nhận xét như sau:

- Về hiệu quả so sánh của hai nhóm hóa trị nab-paclitaxel và paclitaxel:

- + Tỷ lệ đáp ứng với hóa trị nab-paclitaxel cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm paclitaxel, $p=0,024$.

- + Thời gian đến khi tiến triển bệnh của nhóm hóa trị nab-paclitaxel dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm hóa trị paclitaxel 1,08 tháng (8,46 tháng so với 7,38 tháng với $p=0,019$)

- + Thời gian sống thêm trung bình của hai nhóm hóa trị là tương tự nhau (28,89 tháng so với 27,79 với $p=0,554$)

- Về độc tính của hóa trị:

- + Độc tính trên hệ tạo huyết: nhóm hóa trị nab-paclitaxel cho thấy ưu thế về mặt dung nạp hơn khi có tỷ lệ giảm bạch cầu thấp hơn có ý nghĩa sơ với nhóm hóa trị paclitaxel (27,3% so với 39,6%, $p=0,033$)

- + Các độc tính khác là tương tự nhau ở cả hai nhóm hóa trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức (2010), “Ung thư vú”, Điều trị nội khoa bệnh ung thư, NXB Y học, trang 26 -44.
2. O'Shaughnessy J (2005). *Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer*. Oncologist 2005; 10 Suppl 3: 20-29.
3. Crown J and O'Leary M (2000). *The taxanes: an update*. Lancet 2000; 355: 1176-1178.

4. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T (1990). *Hypersensitivity reactions from taxol*. J Clin Oncol 1990; 8: 1263-1268.
5. Harries M, Ellis P (2005). *Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for metastatic breast cancer*. J Clin Oncol. 2005;23:7768-71.
6. Guan ZZ, Paul B (2009). *Superior efficacy of a*

cremophor-free albuminbound paclitaxel compared with solvent-based paclitaxel in chinese patients with metastatic breast cancer. Asia Pac J Clin Oncol 2009; 5: 165-174.

7. Zhao J and Yu SY (2008). Albumin-bound paclitaxel in treatment with advanced breast cancer. *Cancer Reserch on Prevention and Treatment* 2008; 35: 815-818.

8. Eastern Cooperative Oncology Group (2015). *ECOG performance status*. <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>. Accessed June 3, 2015.

9. American Joint Committee on Cancer - AJCC (2018) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.

10. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey (1982). Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.

11. Patanaphan V, Salazar OM, Risco R (1988). Breast cancer: Metastatic patterns and their prognosis. *South Med J*. 1988 Sep;81(9):1109-12.

12. Henderson, I. C. et al (2003). Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating

doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 21, 976–983 (2003).

13. Guan ZZ, Li QL, Feng F (2009). Superior efficacy of a Cremophorfree albumin-bound paclitaxel compared with solvent-based paclitaxel in Chinese patients with metastatic breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2009; 5:165–74.

14. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N (2005). Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23:7794–803.

15. Nuhad K, Brian Samuaels, Ray Page (2005). Multicenter Phase II Trial of ABI-007, an Albumin-Bound Paclitaxel, in Women With Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(25), 6019-6026, 2005.

16. Reshma L, Monika Parisi, Stefan Glück (2018). Comparative effectiveness of early-line nab-paclitaxel vs. paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a US community-based real-world analysis. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 249–256.