

# Tổn thương thần kinh ngoại vi ở bệnh nhân hóa trị phác đồ có oxaliplatin

## Peripheral neuropathy in oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy patients

Nguyễn Minh Ngọc, Lê Thị Thu Nga,  
Lương Thị Mai Hương, Nguyễn Thanh Tâm,  
Nguyễn Thị Thúy

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Khảo sát triệu chứng tổn thương thần kinh ngoại vi ở bệnh nhân hóa trị phác đồ có oxaliplatin. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả, hồi cứu trên 151 bệnh nhân ung thư dạ dày, đại tràng điều trị 6 tháng hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX, mFOLFOX6 tại Khoa Ung thư tổng hợp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Kết quả:** Triệu chứng thần kinh ngoại vi cấp tính thường gặp là tê buốt đầu chi khi gặp lạnh (64,4% ở phác đồ XELOX và 65,4% ở phác đồ mFOLFOX6, tê buốt tại vị trí truyền gặp nhiều hơn ở phác đồ XELOX (38,4% so với 15,4%;  $p=0,001$ ); đau khớp hàm gặp nhiều hơn ở phác đồ XELOX (20,5% so với 3,8%;  $p=0,002$ ). Tổn thương mạn tính với biểu hiện chính là tê bì đầu chi tăng dần theo liều tích lũy oxaliplatin (từ 3,8% sau chu kỳ 1 lên 74,4% sau 12 chu kỳ mFOLFOX6 và từ 2,7% sau chu kỳ 1 lên 71,2% sau 8 chu kỳ XELOX) nhưng chủ yếu ở độ 1, 2 và giảm dần sau khi ngừng điều trị (73,1% kéo dài trong 24 tháng với phác đồ XELOX và 94,8% với phác đồ mFOLFOX6). **Kết luận:** Tổn thương thần kinh ngoại vi do oxaliplatin gồm tổn thương cấp tính liên quan đến lạnh và xuất hiện trong và ngay sau truyền, tổn thương mạn tính tăng dần theo liều tích lũy nhưng chủ yếu độ 1, 2 và giảm dần sau khi ngừng điều trị.

**Từ khóa:** Tổn thương thần kinh ngoại vi, oxaliplatin, hóa chất bổ trợ.

### Summary

**Objective:** To identify peripheral neuropathy in oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy patients. **Subject and method:** Retrospective study on 151 gastric and colon cancer patients treated with 6-month adjuvant chemotherapy regimens with XELOX, mFOLFOX6 at the Department of General Oncology - 108 Military Central Hospital. **Result:** The most common acute peripheral neuropathy was numbness of extremities when experiencing cold (64.4% in XELOX regimen and 65.4% in mFOLFOX6 regimen), numbness at the infusion site was more common in XELOX regimen (38.4% vs 15.4%;  $p=0.001$ ); jaw pain was more common in XELOX regimen (20.5% vs 3.8%;  $p=0.002$ ). Chronic peripheral neuropathy with numbness of the extremities increasing gradually with the cumulative dose of oxaliplatin (from 3.8% after cycle 1 to 74.4% after 12 cycles of mFOLFOX6 and from 2.7% after cycle 1 to 71, 2% after 8 cycles of XELOX) but mainly at grade 1, 2 and gradually decreased after stopping treatment (73.1% lasted for 24 months with XELOX regimen and 94.8% with mFOLFOX6 regimen). **Conclusion:** Peripheral neuropathy due to oxaliplatin includes acute cold-related injury, occurs during and immediately

Ngày nhận bài: 12/7/2021, ngày chấp nhận đăng: 4/8/2022

Người phản hồi: Nguyễn Minh Ngọc, Email: nguyennminhngocv108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

after infusion; and chronic toxicity increases gradually with cumulative dose but mainly grade 1, 2 and decreases after stopping treatment.

*Keywords:* Peripheral neuropathy, oxaliplatin, adjuvant chemotherapy.

## 1. Đặt vấn đề

Hiện nay những tiến bộ trong điều trị ung thư giúp kéo dài thời gian sống thêm của bệnh nhân đặc biệt trên nhóm ung thư dạ dày, ung thư đại tràng giai đoạn được phẫu thuật triệt căn. Tác dụng không mong muốn lâu dài của hóa chất sau kết thúc điều trị hỗ trợ ngày càng được quan tâm vì nó ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [3]. Oxaliplatin là một thành phần không thể thiếu trong phác đồ điều trị hỗ trợ, tuy nhiên thuốc thường gây ra tổn thương thần kinh ngoại vi cấp và mạn tính. Tổn thương mạn tính tăng lên cùng với liều tích lũy oxaliplatin qua các chu kỳ hóa chất, ảnh hưởng tới cuộc sống sinh hoạt và lao động của người bệnh. Các triệu chứng này sẽ giảm dần sau khi ngưng điều trị nhưng mức độ và thời gian giảm khác nhau tùy từng bệnh nhân.

Điều dưỡng cùng với bác sĩ cần phát hiện sớm những dấu hiệu của tổn thương thần kinh ngoại vi do oxaliplatin để kịp thời có các biện pháp khắc phục và hướng dẫn bệnh nhân tự chăm sóc cũng như thay đổi liều thuốc phù hợp để vừa đảm bảo hiệu quả điều trị và mang lại chất lượng cuộc sống tốt hơn cho bệnh nhân. Chính vì vậy, chúng tôi đã thực hiện đề tài này với mục tiêu: *Khảo sát triệu chứng tổn thương thần kinh ngoại vi ở bệnh nhân hóa trị phác đồ có oxaliplatin.*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Gồm 151 bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định là ung thư dạ dày và ung thư đại tràng điều trị hóa trị hỗ trợ phác đồ có oxaliplatin (mFOLFOX6, XELOX) tại Khoa Ung thư tổng hợp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2018 đến năm 2021.

*Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân*

Có hồ sơ lưu trữ và theo dõi đầy đủ.

Bệnh nhân được hóa trị hỗ trợ phác đồ có oxaliplatin đủ 6 tháng.

BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

*Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân*

BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

BN có các bệnh lý gây tổn thương thần kinh ngoại vi trước hóa trị.

Tiền sử đã từng điều trị hóa trị.

### 2.2. Phương pháp

*Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả, hồi cứu.

*Các bước tiến hành*

Hồi cứu thu thập bệnh án các bệnh nhân ung thư dạ dày được hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX (oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup> N1, capecitabine 2000mg/m<sup>2</sup> N1-14) chu kỳ 21 ngày × 8 chu kỳ và ung thư đại tràng hóa chất hỗ trợ phác đồ mFOLFOX6 (oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> N1, calcifolinat 400mg/m<sup>2</sup> N1, 5FU 400mg/m<sup>2</sup> N1 tiêm truyền nhanh, 5FU 1200mg/m<sup>2</sup> N1-2 truyền liên tục trong vòng 46 giờ) chu kỳ mỗi 2 tuần × 12 chu kỳ.

Khai thác tiền sử: Nghiện rượu, đại tháo đường, bệnh lý thần kinh ngoại vi.

Phỏng vấn bệnh nhân trực tiếp hoặc qua điện thoại về triệu chứng của tổn thương thần kinh ngoại vi trong và sau mỗi chu kỳ hóa trị theo bộ công cụ thu thập số liệu.

Bệnh nhân có ít nhất 1 chu kỳ xuất hiện tổn thương cấp tính sẽ được ghi nhận có độc tính cấp và ghi rõ các biểu hiện.

Cảm giác tê bì tay chân tồn tại qua các chu kỳ hóa chất sẽ được xác định là tổn thương thần kinh ngoại vi mạn tính. Ghi nhận chu kỳ bắt đầu xuất hiện, thời gian kéo dài, đặc điểm và vị trí tổn thương, ảnh hưởng đến cuộc sống.

Sau khi bệnh nhân kết thúc hóa trị, định kỳ 3 tháng 1 lần gọi điện thoại hỏi bệnh nhân về các triệu chứng của tổn thương thần kinh ngoại vi.

Phân độ tổn thương thần kinh ngoại vi theo Bảng phân độ tác dụng phụ CTCAE phiên bản 4.0.

Độ 1: Không có triệu chứng, giảm phản xạ gân xương hoặc dị cảm.

Độ 2: Triệu chứng mức độ trung bình, giới hạn các hoạt động hằng ngày.

Độ 3: Triệu chứng mức độ nặng, giới hạn các hoạt động tự chăm sóc bản thân.

Độ 4: Đe dọa tính mạng.

Độ 5: Tử vong.

### 3. Kết quả

#### 3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Đặc điểm		Số lượng (n = 151)	Tỷ lệ %
Tuổi	Trung bình	58,5 ± 10,2	
	< 40	12	7,9
	40 - 60	53	35,1
	> 60	86	57,0
Giới	Nam	112	74,2
	Nữ	39	25,8
Chẩn đoán, phác đồ	Ung thư đại tràng, mFOLFOX6	78	51,7
	Ung thư dạ dày, XELOX	73	48,3
Tiền sử	Đái tháo đường	4	2,7
	Nghiện rượu	6	3,9
	Khỏe mạnh	141	93,4

*Nhận xét:* Tuổi trung bình của bệnh nhân là 58,5% với 74,2% là nam và 51,7% điều trị phác đồ mFOLFOX6 và 48,3% điều trị phác đồ XELOX.

#### 3.2. Tổn thương thần kinh ngoại vi cấp tính do oxaliplatin

**Bảng 2. Tổn thương thần kinh ngoại vi cấp tính**

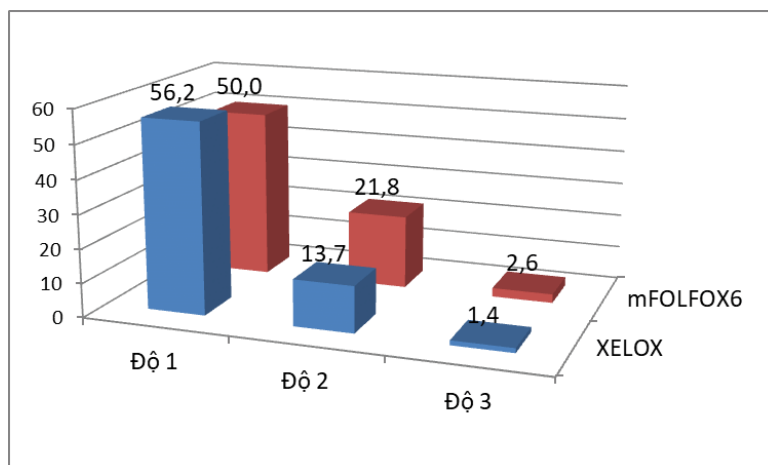
Triệu chứng		Phác đồ XELOX (n = 73)		Phác đồ mFOLFOX6 (n = 78)		p
		n	%	n	%	
Tê buốt tại vị trí truyền	Có	28	38,4	12	15,4	0,001
	Không	45	61,6	66	84,6	
Đau khớp hàm	Có	15	20,5	3	3,8	0,002
	Không	58	79,5	75	96,2	
Cứng hàm	Có	2	2,7	2	2,6	0,946
	Không	71	97,3	76	97,4	
	Có	47	64,4	51	65,4	0,898

Tê buốt đầu chi khi gặp lạnh	Không	26	35,6	27	34,6
------------------------------	-------	----	------	----	------

*Nhận xét:* Tỷ lệ tê buốt tại vị trí truyền, đau khớp hàm ở phác đồ XELOX cao hơn rõ rệt phác đồ mFOLFOX6 (p=0,001 và 0,002). Lần lượt là 38,4% và 20,5% so với 15,4% và 3,8%.

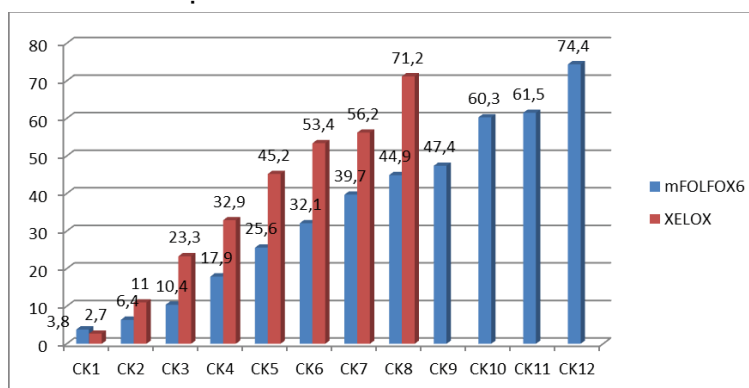
**3.3. Tổn thương mạn tính trên thần kinh ngoại vi do oxaliplatin**

**3.3.1. Tỷ lệ tổn thương thần kinh ngoại vi do oxaliplatin**



**Biểu đồ 1.** Tỷ lệ và mức độ tổn thương thần kinh ngoại vi mạn tính

*Nhận xét:* Tỷ lệ tổn thương thần kinh ngoại vi mạn tính ở phác đồ XELOX là 71,3% trong đó chủ yếu là độ 1 và 2; chỉ có 1,4% độ 3; ở phác đồ mFOLFOX6 là 74,4% trong đó chỉ có 2,6% độ 3. Cả hai phác đồ không có bệnh nhân nào độ 4 trở lên.



**Biểu đồ 2.** Tỷ lệ tổn thương thần kinh ngoại vi mạn tính qua các chu kỳ hóa chất

*Nhận xét:* Tỷ lệ tổn thương thần kinh ngoại vi mạn tính tăng dần qua các chu kỳ hóa chất từ 3,8% sau chu kỳ 1 tăng lên 74,4% sau 12 chu kỳ mFOLFOX6 và 2,7% sau chu kỳ 1 tăng lên 71,2% sau 8 chu kỳ XELOX.

**3.3.2. Các biểu hiện tổn thương thần kinh ngoại vi do oxaliplatin**

**Bảng 3. So sánh tổn thương thần kinh ngoại vi mạn tính của 2 phác đồ**

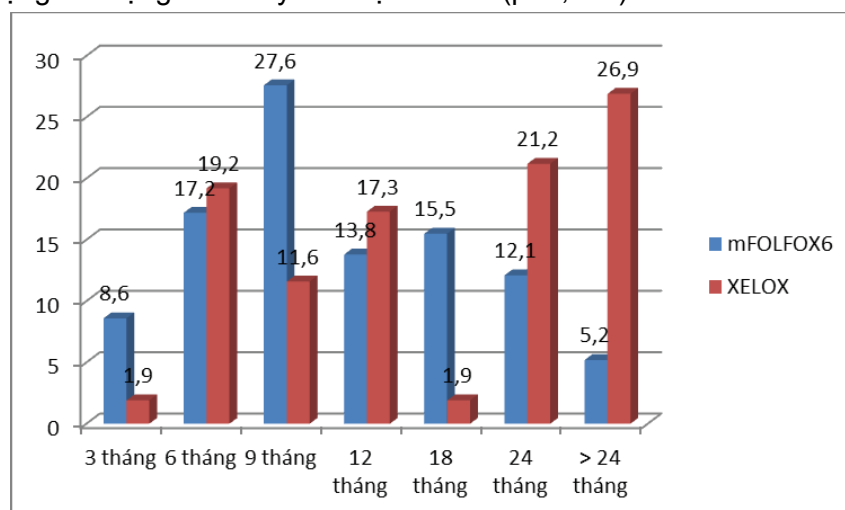
Triệu chứng	XELOX (%) (n = 52)	mFOLFOX6 (%) (n = 58)	P
-------------	-----------------------	--------------------------	---

Dấu hiệu	Kim châm	9,6	10,3	0,32
	Kiến bò	13,5	5,2	
	Bì da, mất cảm giác	76,9	84,5	
Vị trí	Đầu ngón tay	11,5	20,7	0,432
	Đầu ngón chân	9,6	8,6	
	Đầu ngón tay và chân	78,9	70,7	

**Bảng 3. So sánh tổn thương thần kinh ngoại vi mạn tính của 2 phác đồ (Tiếp theo)**

Triệu chứng		XELOX (%) (n = 52)	mFOLFOX6 (%) (n = 58)	P
Ảnh hưởng	Không cầm được bát đĩa	1,9	3,4	0,525
	Đi lại khó khăn	7,7	12,1	0,409
	Hạn chế việc văn phòng	0	1,7	0,517
	Hạn chế lao động chân tay	0	8,6	0,028
	Mất ngủ	11,5	6,9	0,432

*Nhận xét:* Biểu hiện thường gặp nhất của tổn thương thần kinh cảm giác ngoại vi mạn tính là bì da mất cảm giác (84,5%) ở cả đầu ngón tay và chân. Ở phác đồ mFOLFOX6 các triệu chứng này làm giảm rõ rệt hoạt động lao động chân tay của bệnh nhân ( $p=0,028$ ).



**Biểu đồ 3.** Thời gian kéo dài tổn thương thần kinh ngoại vi mạn tính

*Nhận xét:* Tổn thương mạn tính kéo dài chủ yếu trong vòng 24 tháng (73,1% với phác đồ XELOX và 94,8% với phác đồ mFOLFOX6).

#### 4. Bàn luận

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 58,5; là lứa tuổi thường gặp của bệnh ung thư dạ dày và đại tràng. Chúng tôi lựa chọn 2 phác đồ có oxaliplatin là XELOX (kết hợp với 5FU đường uống) và mFOLFOX6 (kết hợp với 5FU đường truyền) là 2 phác đồ điều trị hỗ trợ

được áp dụng phổ biến cho ung thư dạ dày và ung thư đại tràng. Các bệnh lý kết hợp như đái tháo đường, nghiện rượu chỉ chiếm 6,6% và những bệnh nhân này cũng chưa có tổn thương thần kinh ngoại vi trước hóa trị nên không ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

Tổn thương thần kinh ngoại vi bao gồm tổn thương cấp tính và mạn tính. Tổn thương cấp tính thường gặp trong lúc truyền hóa chất hoặc trong vòng vài giờ sau truyền, gặp ở 89% bệnh nhân trong nghiên cứu của Pachman [5] và 94%

trong nghiên cứu của Soveri [6]. Biểu hiện thường gặp trong nghiên cứu này là tê buốt đầu chi khi gặp lạnh (chiếm 64,4% ở phác đồ XELOX và 65,4% ở phác đồ mFOLFOX6). Tỷ lệ này tương đương như nghiên cứu của Pachman sử dụng phác đồ FOLFOX là 71% [5]. Ngoài ra tổn thương thần kinh ngoại vi còn gây tác động lên vận động với biểu hiện là đau và cứng khớp hàm. Triệu chứng này ở bệnh nhân điều trị phác đồ XELOX có tỷ lệ cứng khớp hàm cao hơn rõ rệt so với phác đồ mFOLFOX6 (20,5% so với 3,8% với  $p=0,002$ ). Điều này có thể do liều oxaliplatin trong 1 lần truyền của phác đồ XELOX là  $130\text{mg}/\text{m}^2$  cao hơn của phác đồ mFOLFOX6 là  $85\text{mg}/\text{m}^2$ . Và cũng làm cho bệnh nhân sử dụng phác đồ XELOX bị tê buốt tại vị trí truyền nhiều hơn (38,4% so với 15,4%;  $p=0,001$ ). Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Soveri và cộng sự thì không có sự khác biệt về độc tính cấp giữa 2 phác đồ [6].

Tổn thương thần kinh ngoại vi mạn tính thường liên quan đến lạnh, tồn tại qua các chu kỳ hóa trị và tăng dần lên khi liều tích lũy oxaliplatin tăng lên. Tỷ lệ tổn thương thần kinh ngoại vi mạn tính trong nghiên cứu này là 71,3% ở phác đồ XELOX và 74,4% ở phác đồ mFOLFOX6. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Soveri và cộng sự tính chung trên cả 2 phác đồ là 69% [6]. Tuy nhiên, chúng tôi không gặp bệnh nhân độ 4 và chỉ có 1,4-2,6% độ 3, trong khi đó nghiên cứu của Soveri và cộng sự có đến 9% bệnh nhân độ 3, 4. Sự khác biệt này có thể do khí hậu của từng nước. Nghiên cứu của Soveri và cộng sự thực hiện tại Phần Lan một nước có khí hậu lạnh cũng làm cho mức độ tổn thương thần kinh ngoại vi nặng hơn mặc dù liều tích lũy trung bình của oxaliplatin là  $770\text{mg}/\text{m}^2$  trong khi đó nghiên cứu này đều đặt 1020-1040 $\text{mg}/\text{m}^2$ . Tỷ lệ tổn thương mạn tính của phác đồ XELOX trong nghiên cứu này cao hơn nghiên cứu CLASSIC là 56% [2]; nghiên cứu của Nguyễn Thị Vượng và cộng sự (2013) là 51% [1]. Tỷ lệ tổn thương mạn tính ở phác đồ mFOLFOX6 của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu

của Jeon và cộng sự thực hiện tại Hàn Quốc - nước có khí hậu lạnh là 81,7% trong đó độ 3, 4 chiếm 13,4% [4].

Tổn thương thần kinh ngoại vi mạn tính tăng dần theo liều tích lũy oxaliplatin. Trong nghiên cứu này qua mỗi chu kỳ hóa chất thì tỷ lệ bệnh nhân gặp tổn thương mạn tính thần kinh ngoại vi tăng dần lên. Biểu hiện thường gặp của tổn thương mạn tính là kim châm, kiến bò, tê bì mất cảm giác ở các đầu ngón tay và chân và không có sự khác biệt giữa 2 phác đồ vì liều tích lũy oxaliplatin giữa 2 phác đồ tương tự nhau. Tổn thương thần kinh ngoại vi không ảnh hưởng đến sức khỏe chung của bệnh nhân và quá trình điều trị nhưng nó ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày cầm bút, cầm bát đũa, đi lại khó khăn do cảm giác không thật chân, mất ngủ. Đặc biệt những bệnh nhân làm các lao động chân tay thì phác đồ mFOLFOX6 ảnh hưởng nhiều hơn so với phác đồ XELOX (8,6% so với 0%;  $p=0,028$ ). Điều này có thể do phác đồ mFOLFOX6 có khoảng thời gian nghỉ giữa 2 chu kỳ là 2 tuần ngắn hơn so với phác đồ XELOX là 3 tuần nên bệnh nhân ít có thời gian nghỉ ngơi hồi phục. Tuy vậy, sau khi ngừng hóa trị tổn thương thần kinh ngoại vi giảm dần theo thời gian, đa phần hết các triệu chứng trong vòng 24 tháng.

## 5. Kết luận

Tổn thương thần kinh ngoại vi do oxaliplatin gồm tổn thương cấp tính liên quan đến lạnh và xuất hiện trong, ngay sau truyền. Tổn thương mạn tính tăng dần theo liều tích lũy (từ 3,8% sau chu kỳ 1 lên 74,4% sau 12 chu kỳ mFOLFOX6 và từ 2,7% sau chu kỳ 1 lên 71,2% sau 8 chu kỳ XELOX) nhưng chủ yếu độ 1, 2 và giảm dần sau khi ngừng điều trị (73,1% kéo dài trong 24 tháng với phác đồ XELOX và 94,8% với phác đồ mFOLFOX6).

## Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Thị Vượng (2013) *Đánh giá hiệu quả phác đồ XELOX trong điều trị hỗ trợ ung thư*

dạ dày. Luận văn thạc sĩ y học. Trường Đại học Y Hà nội.

2. Bang YJ, Kim YW, Yang HK et al (2012) *Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial.* Lancet Lond Engl 379(9813): 315-321.
3. Beijers AJM, Mols F, Tjan-Heijnen et al (2015) *Peripheral neuropathy in colonrectal cancer survivors: The influence of oxaliplatin administration. Results from the population-based PROFILES registry.* Acta Oncologica 54(4): 463-469.
4. Jeon HJ, Woo JH, Lee HY et al (2011) *Adjuvant chemotherapy using the FOLFOX regimen in colon cancer.* J Korean Soc Coloproctol 27(3): 140-146.
5. Pachman DR, Qin R, Drew K et al (2015) *Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: Results from the randomized phase III trial N08CB (Alliance).* J Clin Oncol 33: 3416-3422.
6. Soveri LM, Lamminmaki A, Hanninen A et al (2019) *Long-term neuropathy and quality of life in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin containing adjuvant chemotherapy.* Acta Oncologica 58(4): 398-406.