

## ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA LIỆU PHÁP NHIỆT LẠNH DỰ PHÒNG BỆNH LÝ THẦN KINH NGOẠI VI Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT

*Hồ Viết Hoàn<sup>1</sup>, Hà Văn Trí<sup>1\*</sup>, Nguyễn Đình Trường<sup>2</sup>, Lê Văn Kiên<sup>2</sup>  
Đào Quang Trường<sup>2</sup>, Phạm Nhật Hào<sup>2</sup>, Thái Văn Tuấn<sup>2</sup>*

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp nhiệt lạnh trong dự phòng bệnh lý thần kinh ngoại vi do hóa trị (chemotherapy-induced peripheral neuropathy - CIPN) ở bệnh nhân (BN) ung thư vú điều trị hóa chất. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu lâm sàng can thiệp có đối chứng tự thân trên 30 BN nữ ung thư vú điều trị tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 10/2023 - 5/2024. Liệu pháp nhiệt lạnh được áp dụng cho tay và chân bên trái, trong khi tay và chân bên phải không can thiệp được dùng để đối chứng. CIPN được đánh giá tại thời điểm bắt đầu hóa trị, sau khi bắt đầu hóa trị 6 tuần, 12 tuần và sau khi kết thúc hóa trị 3 tháng bằng công cụ CTCAE (common terminology criteria for adverse events) và PNQ (patient neurotoxicity questionnaire). **Kết quả:** Tuổi trung bình là  $54 \pm 8,1$ . Ở bên không can thiệp, tỷ lệ CIPN theo CTCAE độ  $\geq 2$  là 56,7%; theo PNQ mức  $\geq C$  là 60%. Ở bên được can thiệp, các tỷ lệ tương ứng là 23,3%; chênh lệch tuyệt đối -33,3% và -36,7% ( $p < 0,05$ ). Không ghi nhận biến chứng nặng, tác dụng phụ thường gặp là dị cảm đầu chi tức thì. **Kết luận:** Liệu pháp nhiệt lạnh cho thấy hiệu quả và an toàn trong dự phòng CIPN do taxane ở BN ung thư vú.

**Từ khóa:** Liệu pháp nhiệt lạnh; Bệnh lý thần kinh ngoại vi; Ung thư vú; Hóa trị.

<sup>1</sup>Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

<sup>2</sup>Học Viện Quân y

\*Tác giả liên hệ: Hà Văn Trí (dr.havantri1994@gmail.com)

Ngày nhận bài: 17/7/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 28/8/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i8.1452>

## EVALUATION OF THE EFFICACY OF CRYOTHERAPY IN THE PREVENTION OF CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY IN BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH CHEMOTHERAPY

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of cryotherapy in preventing chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) in breast cancer patients treated with chemotherapy. **Methods:** A self-controlled interventional clinical study was conducted on 30 female breast cancer patients treated at the Oncology Center, Military Hospital 103, from October 2024 to May 2025. Cryotherapy was applied to the left hand and foot, while the right hand and foot received no intervention and served as controls. Peripheral neuropathy was assessed at baseline, at 6 weeks and 12 weeks after chemotherapy initiation, and 3 months after completion using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and the patient neurotoxicity questionnaire (PNQ). **Results:** The mean age was  $54 \pm 8.1$  years. On the non-intervention side, the incidence of CIPN of grade  $\geq 2$  by CTCAE was 56.7%, and CIPN of grade  $\geq C$  by PNQ was 60%. On the intervention side, the corresponding rates were 23.3%, with absolute reductions of -33.3% (CTCAE) and -36.7% (PNQ), both statistically significant ( $p < 0.05$ ). No severe complications were reported; the most common side effect was transient distal paresthesia. **Conclusion:** Cryotherapy demonstrated high efficacy and a favorable safety profile in the prevention of taxane-induced CIPN in breast cancer patients.

**Keywords:** Cryotherapy; Peripheral neuropathy; Breast cancer; Chemotherapy.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý thần kinh ngoại vi do hóa trị là tác dụng phụ thường gặp khi sử dụng các thuốc như taxane, platin, hay chất ức chế proteasome [1], gây tê bì, dị cảm, đau, thậm chí tổn thương thần kinh vĩnh viễn, làm suy giảm chất lượng sống và khả năng tiếp tục hóa trị [2]. Hiện nay, chưa có thuốc nào được chấp thuận chính

thức để phòng ngừa hoặc điều trị CIPN. Liệu pháp nhiệt lạnh được xem là phương pháp tiềm năng giúp hạn chế độc tính thần kinh thông qua cơ chế giảm lưu lượng máu đến ngoại vi chi thể. Liệu pháp nhiệt lạnh đã được nghiên cứu và ứng dụng tại một số quốc gia trên thế giới. Tuy nhiên, tại Việt Nam, vẫn chưa có nhiều đánh giá lâm

sàng. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp nhiệt lạnh trong dự phòng CIPN ở BN ung thư vú điều trị hóa chất.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 30 BN nữ ung thư vú được điều trị hóa trị hỗ trợ hoặc tân bổ trợ bằng phác đồ có taxane tại Khoa Hóa trị, Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 10/2023 - 5/2024.

\* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN nữ, được hóa trị hỗ trợ hoặc tân bổ trợ bằng phác đồ có chứa nhóm taxane; độ tuổi từ 18 - 75; thể trạng tốt,  $PS \leq 2$  có khả năng hợp tác trong suốt quá trình nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu.

\* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Có tiền sử bệnh lý thần kinh ngoại vi; bệnh lý mạch máu ngoại vi nghiêm trọng; hội chứng Raynaud hoặc mê đay do lạnh.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

\* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu lâm sàng can thiệp có đối chứng tự thân:

Liệu pháp nhiệt lạnh được sử dụng ở 1 bên chi thể (tay trái và chân trái), BN được đeo găng tay lạnh, tất chân lạnh (bên trong có chứa túi gel giữ lạnh được làm lạnh ở nhiệt độ  $-20^{\circ}\text{C}$  đến  $-10^{\circ}\text{C}$ ) trước khi truyền hóa chất taxane 30 phút, trong suốt thời gian truyền và duy

trì sau truyền taxane 30 phút. Bên chi thể không can thiệp (tay phải, chân phải) được dùng để đối chứng.

\* *Cỡ mẫu, chọn mẫu*: Chọn mẫu toàn bộ.

\* *Phương pháp tiến hành*: Thu thập các chỉ tiêu: Tuổi, tỷ lệ và độ nặng của CIPN ở bên chi thể không can thiệp, tỷ lệ và độ nặng của CIPN ở bên chi thể có sử dụng liệu pháp nhiệt lạnh theo CTCAE và PNQ trước hóa trị, sau khi bắt đầu hóa trị 6 tuần, 12 tuần và sau khi kết thúc hóa trị 3 tháng cho từng bên chi thể. Đánh giá các tác dụng không mong muốn khi sử dụng liệu pháp.

\* *Xử lý số liệu*: Số liệu sau khi thu thập được xử lý bằng thuật toán thống kê y sinh học trên phần mềm SPSS 24.0.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

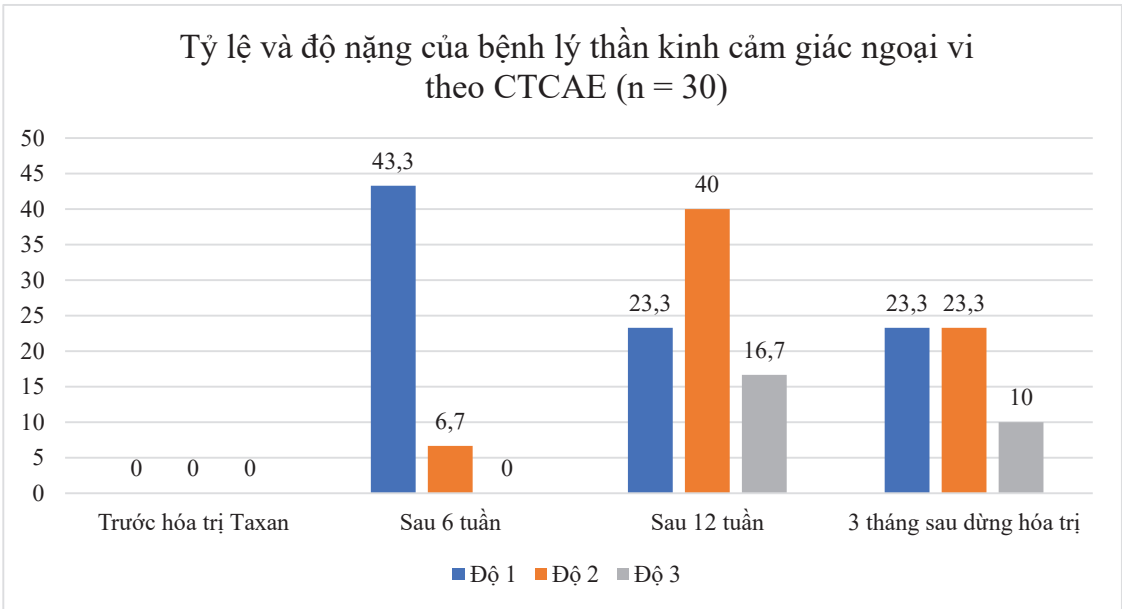
Nghiên cứu tuân thủ đúng các quy định hiện hành về y đức trong nghiên cứu y học của Bệnh viện Quân y 103. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Tuổi, giới tính

Tuổi trung bình của 30 BN nữ là  $54 \pm 8,1$  (40 - 71), phổ biến nhất là từ 50 đến < 60 (46,7%), tiếp theo là nhóm từ 40 đến < 50 tuổi (26,7%).

2. Bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại vi ở chi thể không can thiệp



**Biểu đồ 1.** Tỷ lệ và độ nặng của CIPN cảm giác ngoại vi theo CTCAE.

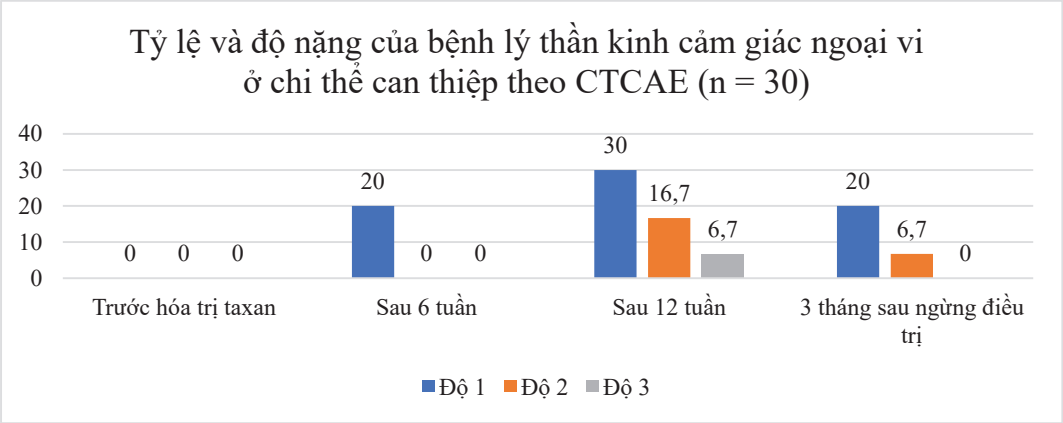
Tỷ lệ CIPN ngoại vi tăng rõ rệt theo số chu kỳ điều trị, tại thời điểm 12 tuần, 80% BN đã biểu hiện CIPN cảm giác ở các mức độ, trong đó có tới 40% BN có biểu hiện độc tính độ 2, và 16,7% biểu hiện độc tính độ 3. Sau khi kết thúc hóa trị 3 tháng, tổng tỷ lệ BN vẫn còn CIPN độ 2 và 3 là 33,3%.

**Bảng 1.** Tỷ lệ CIPN cảm giác theo PNQ.

| Thời điểm đánh giá         | PNQ mức B (%) | PNQ mức $\geq$ C (%) |
|----------------------------|---------------|----------------------|
| Trước hóa trị taxane       | 0             | 0                    |
| Sau 6 tuần                 | 43,3          | 6,7                  |
| Sau 12 tuần                | 20            | 60                   |
| Sau ngừng điều trị 3 tháng | 20            | 26,7                 |

PNQ mức  $\geq$  C tăng dần theo thời gian hóa trị, đạt 60% tại thời điểm 12 tuần từ khi bắt đầu điều trị hóa chất taxane.

3. Bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại vi ở chi thể sử dụng liệu pháp nhiệt lạnh



**Biểu đồ 2.** Tỷ lệ CIPN cảm giác theo CTCAE ở bên chi thể can thiệp.

Sau 12 tuần kể từ khi bắt đầu hóa trị nhóm taxane, tỷ lệ CIPN ghi nhận ở 53,3% các trường hợp, độ  $\geq 2$  là 23,3% và 6,7% độ 3.

**Bảng 2.** Tỷ lệ CIPN cảm giác theo PNQ.

| Thời điểm đánh giá         | PNQ mức B (%) | PNQ mức $\geq$ C (%) |
|----------------------------|---------------|----------------------|
| Trước hóa trị taxane       | 0             | 0                    |
| Sau 6 tuần                 | 20            | 0                    |
| Sau 12 tuần                | 30            | 23,3                 |
| Sau ngừng điều trị 3 tháng | 20            | 6,7                  |

Sau 12 tuần kể từ khi bắt đầu hóa trị nhóm taxane, tỷ lệ độc tính thần kinh cảm giác ngoại vi theo PNQ mức  $\geq$  C ghi nhận ở 23,3% trường hợp.

4. Hiệu quả của liệu pháp nhiệt lạnh

**Bảng 3.** So sánh hiệu quả liệu pháp nhiệt lạnh.

| Chỉ số                            | Chi thể không can thiệp | Chi thể can thiệp | Chênh lệch tuyệt đối | P      |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------|--------|
| CTCAE độ $\geq 2$ sau 12 tuần (%) | 56,7                    | 23,3              | -33,3%               | < 0,05 |
| PNQ mức $\geq$ C sau 12 tuần (%)  | 60                      | 23,3              | -36,7%               | < 0,05 |

Liệu pháp nhiệt lạnh đã giúp giảm > 30% các trường hợp độc tính thần kinh ngoại vi từ độ 2 trở lên, kết quả có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**5. Tác dụng không mong muốn của liệu pháp nhiệt lạnh**

**Bảng 4.** Tác dụng không mong muốn của liệu pháp nhiệt lạnh.

| Tác dụng không mong muốn           | Tỷ lệ (%) |
|------------------------------------|-----------|
| Cảm giác tê buốt đầu ngón tay/chân | 60        |
| Đau nhức nhẹ khi áp lạnh           | 10        |
| Bỏng lạnh nhẹ (độ I)               | 3,3       |
| BN phải ngưng liệu pháp            | 0         |

Hầu hết tác dụng phụ của nhiệt lạnh đều nhẹ và không cần ngừng điều trị. Không trường hợp nào bỏ điều trị vì khó chịu với liệu pháp nhiệt lạnh.

**BÀN LUẬN**

**1. Tuổi và giới tính**

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của nhóm BN là  $54 \pm 8,1$ , thấp nhất là 40, cao nhất là 71. Nhóm tuổi thường gặp nhất là từ 50 đến < 60 tuổi. Đây cũng là độ tuổi thường gặp của ung thư vú tại Việt Nam [3].

**2. Tỷ lệ và độ nặng của bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại vi ở chi thể không sử dụng liệu pháp nhiệt lạnh**

Biểu đồ 1 và bảng 1 cho thấy tỷ lệ BN bị độc tính thần kinh tăng nhanh theo thời gian và số chu kỳ hóa trị. Tại thời điểm sau 6 tuần hóa trị, có 43,3% BN xuất hiện triệu chứng độ 1 và 6,7% độ 2. Đến tuần thứ 12, tỷ lệ BN bị CIPN tăng cao, với 80% biểu hiện ở các mức độ khác nhau, trong đó 40% độ 2 và 16,7% độ 3. Điều này cho thấy mức độ độc tính ngày càng nặng dần theo tiến trình điều trị. Sau khi kết thúc hóa trị 3 tháng, tổng tỷ lệ BN còn tồn tại triệu

chứng độ 2 - 3 vẫn chiếm tới 33,3%. Điều này phản ánh tính dai dẳng và hồi phục chậm của bệnh lý thần kinh do taxane gây ra.

Nghiên cứu của Lixian S và CS (2024) cho thấy CIPN ở BN hóa trị ung thư vú nhóm taxane đạt 68 - 84% và có > 30% BN tồn tại triệu chứng dai dẳng [4].

**3. Tỷ lệ và độ nặng của bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại vi ở chi thể có sử dụng liệu pháp nhiệt lạnh**

Kết quả biểu đồ 2 và bảng 2 cho thấy tại thời điểm 12 tuần sau khi bắt đầu hóa trị với taxane, tỷ lệ CIPN cảm giác ở bên chi thể can thiệp là 53,3%, với 23,3% BN gặp ở mức độ  $\geq 2$  theo CTCAE và 6,7% ở độ 3. Đánh giá bằng thang điểm PNQ, tỷ lệ BN đạt mức  $\geq C$  là 23,3% sau 12 tuần và giảm còn 6,7% sau 3 tháng ngừng điều trị. Những kết quả này cho thấy liệu pháp nhiệt lạnh có hiệu quả trong giảm mức độ nghiêm trọng của CIPN.

#### 4. Hiệu quả của liệu pháp nhiệt lạnh

Kết quả từ bảng 3 cho thấy liệu pháp nhiệt lạnh có hiệu quả rõ rệt trong giảm CIPN do taxane gây ra. Cụ thể, tỷ lệ BN bị CIPN theo CTCAE độ  $\geq 2$  sau 12 tuần hóa trị giảm từ 56,7% xuống còn 23,3%, tương đương mức giảm tuyệt đối là 33,3% ở bên chi được can thiệp bằng nhiệt lạnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tương tự, theo thang đo PNQ, tỷ lệ BN có mức độ  $\geq C$  giảm từ 60% xuống còn 23,3%, tức giảm 36,7% tỷ lệ tuyệt đối, giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Với mức giảm tuyệt đối khoảng 33 - 37% có ý nghĩa thống kê, đây là lợi ích đáng kể về mặt lâm sàng trong bối cảnh CIPN làm giảm chất lượng cuộc sống và khả năng duy trì liệu điều trị.

Hiệu quả của liệu pháp nhiệt lạnh trong phòng ngừa CIPN đã được xác nhận qua công bố trên Breast Cancer Research and Treatment khi giúp giảm tỷ lệ CIPN độ  $\geq 2$  từ 42,4% xuống còn 24,9%, tương đương với giảm 55% nguy cơ ( $RR = 0,45$ ;  $p = 0,0031$ ) [5]. Nghiên cứu (POLAR trial) cho thấy tỷ lệ CIPN độ  $\geq 2$  ở tay được làm lạnh là 29% so với 50% ở tay không được can thiệp ( $p = 0,022$ ) [6]. Nghiên cứu của Hanai và CS (2018) cho thấy sử dụng băng lạnh, tắt lạnh trong khi truyền hóa chất taxane giúp giảm cả triệu chứng

khách quan và chủ quan của CIPN, cải thiện chức năng thao tác tinh tế [7]. Một nghiên cứu tổng quan hệ thống cũng cho thấy liệu pháp nhiệt lạnh có khả năng dự phòng CIPN do taxane, điều này cho thấy tính nhất quán về hiệu quả ở các quần thể BN, tuy nhiên cần thống nhất quy trình về nhiệt độ, thời gian và thiết bị làm lạnh [8]. Phần lớn nghiên cứu dùng băng/gắt đông lạnh ở mức  $-25$  đến  $-10^{\circ}\text{C}$ , bắt đầu từ 15 - 30 phút trước, duy trì trong suốt thời gian truyền và kéo dài từ 15 - 30 phút sau truyền [5 - 7]. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng băng, tắt lạnh từ  $-20$  đến  $-10^{\circ}\text{C}$ , trong thời gian từ 30 phút trước, trong suốt thời gian truyền và duy trì 30 phút sau truyền là đã bám sát các khuyến nghị gần đây.

#### 5. Tác dụng không mong muốn của liệu pháp nhiệt lạnh

Kết quả từ bảng 4 cho thấy liệu pháp nhiệt lạnh có độ an toàn cao. Phản ứng phụ phổ biến nhất là cảm giác tê buốt đầu ngón tay/chân, ghi nhận ở 60% BN, nhưng đều ở mức độ nhẹ và thoáng qua. Đau nhức nhẹ khi áp lạnh chiếm tỷ lệ thấp hơn (10%) và chỉ có 1 trường hợp bong lạnh độ I (3,3%), không cần can thiệp đặc biệt. Đáng chú ý, không có BN nào phải ngừng liệu pháp vì khó chịu hay biến chứng.

Những kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Shigematsu và CS (2020) tại Nhật Bản, ghi nhận các phản ứng như tê đầu ngón, đau nhẹ, nhưng không có trường hợp nào bỏ điều trị. Trong đó, có 32% không tuân thủ tốt, nguyên nhân chủ yếu do cảm giác lạnh khó chịu chứ không phải biến chứng nghiêm trọng [9]. Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào phải dừng can thiệp, điều này cho thấy quy trình làm lạnh (nhiệt độ từ -20 đến -10°C từ thời điểm 30 phút trước, trong suốt thời gian truyền và duy trì 30 phút sau truyền) có thể góp phần cải thiện khả năng dung nạp.

Nghiên cứu của Loprinzi và CS (2020) khẳng định liệu pháp nhiệt lạnh có tác dụng phụ tối thiểu, chủ yếu là cảm giác khó chịu thoáng qua khi bắt đầu làm lạnh, và được BN chấp nhận tốt trong các thử nghiệm lớn [10].

## KẾT LUẬN

Liệu pháp nhiệt lạnh có hiệu quả và an toàn trong dự phòng bệnh lý thần kinh ngoại vi ở các BN ung thư vú hóa trị với phác đồ có nhóm taxane, giúp giảm rõ rệt CIPN sau 12 tuần: CTCAE độ  $\geq 2$  là 23,3% bên can thiệp so với 56,7% ở bên đối chứng (chênh -33,3%,  $p < 0,05$ ); PNQ mức  $\geq C$  là 23,3% so với 60% (chênh -36,7%;  $p < 0,05$ ). Tác dụng phụ chủ yếu là dị cảm đầu chi thoáng qua, không ghi nhận biến chứng nặng và không phải ngừng liệu pháp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Starobova H and I Vetter. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Mol Neurosci*. 2017; 10:174.
2. Maihöfner C, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): Current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Support Care Cancer*. 2021; 29(8):4223-4238.
3. Huỳnh Thị Thanh Giang và CS. Nghiên cứu đặc điểm ung thư vú giai đoạn sớm điều trị nội tiết tại Bệnh viện Quân y 175. *Tạp chí Y Dược học Việt Nam*. 2023.
4. Lixian S, et al. Risk factors of paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer: A prospective cohort study. *Front Oncol*. 2024; 14:1327318.
5. Julia Cipriano M. Cryotherapy with taxane infusion strategy for preventing peripheral neuropathy in breast cancer. 2025.
6. Michel L, et al. 1552O Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) prevention trial evaluating the efficacy of hand-cooling and compression in patients undergoing taxan-based (neo-)adjuvant chemotherapy for primary breast cancer: First results of the prospective, randomized POLAR trial. *Annals of Oncology*. 2022; 33:S1257-S1258.

7. Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Yano I, Nakagawa T, Imai S, Hamabe Y, Toi M, Arai H, Tsuboyama T. Effects of cryotherapy on objective and subjective symptoms of paclitaxel-induced neuropathy: Prospective self-controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Feb 1; 110(2):141-148. DOI: 10.1093/jnci/djx178. PMID: 29924336; PMCID: PMC6007752.
8. Sphar BG, Bowe C, Dains JE. The impact of peripheral cooling on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An integrative review. *J Adv Pract Oncol.* 2020 Nov-Dec; 11(8):845-857. DOI: 10.6004/jadpro. 2020.11.8.5. Epub 2020 Nov 1. PMID: 33489425; PMCID: PMC7810270.
9. Shigematsu H, et al. Cryotherapy for the prevention of weekly paclitaxel-induced peripheral adverse events in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2020; 28(10):5005-5011.
10. Loprinzi CL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology.* 2020; 38(28):3325-3348.