

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO Ở TRẺ EM VỚI PHÁC ĐỒ CÓ SỬ DỤNG PEG ASPARGASE TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Cai Thị Thu Ngân¹, Võ Thị Thanh Trúc¹, Phù Chí Dũng¹,
Nguyễn Hưng Tiến¹, Nguyễn Chân Phương¹,
Đặng Quốc Nhi¹, Huỳnh Nghĩa²

TÓM TẮT.

Mục tiêu nghiên cứu: Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em với phác đồ có sử dụng pegaspargase tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học (BV TMHH).

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca

Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhi chẩn đoán bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) đạt lui bệnh sau giai đoạn tấn công với phác đồ có sử dụng pegaspargase tại BV TMHH thỏa các tiêu chuẩn chọn bệnh.

Kết quả: Nghiên cứu chúng tôi có 26 bệnh nhân (BN) thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ. Tuổi trung vị 5,73 tuổi (2-14), tỷ lệ nam/nữ 1,9/1. Đặc điểm BN lúc nhập viện ghi nhận: bạch cầu (WBC) lúc nhập viện dưới 50 k/^μl chiếm tỷ lệ 88,5%, không xâm lấn tinh hoàn, 100% BN không xâm lấn thần kinh trung ương lúc chẩn đoán (CNS1). Đánh giá đáp ứng điều trị ghi nhận 26,9% BN có MRD N8 < 1%, 80% BN đạt MRD N29 đạt mức < 0,01%, tỷ lệ đạt lui bệnh sau giai đoạn tấn công là 96,2%, tỷ

lệ tử vong chiếm 3,8%. Tỷ lệ OS-1 năm là 91,7 ± 0,8%, tỷ lệ EFS-1 năm 81,5 ± 11,9%. Biến chứng ghi nhận trong quá trình điều trị có 57,7% BN có giảm Fibrinogen, 23,1% BN sốt nhiễm trùng, viêm tụy cấp do thuốc chiếm tỷ lệ 3,8%, viêm gan cấp ghi nhận 3,8%. Tỷ lệ tử vong trong giai đoạn tấn công là 3,8%.

Kết luận: Bạch cầu cấp dòng lympho B ở trẻ em điều trị với phác đồ có pegaspargase cho tỷ lệ đáp ứng cao, cải thiện thời gian sống còn.

Từ khóa: Bạch cầu cấp dòng lympho, pegaspargase.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF ACUTE LYMPHOLOGIC LEUKEMIA IN CHILDREN WITH PROTOCOL USING PEG ASPARGASE AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Aims: initial evaluation of the effectiveness of treatment of acute lymphologic leukemia in children with protocol using pegaspargase at Blood Transfusion Hematology Hospital.

Methods: case series study.

Objective: pediatric patient diagnosed with acute B-cell lymphocytic leukemia (BCCDL B) achieved remission after the attack phase with a regimen using pegaspargase at BTH hospital.

Result: In our study, there were 26 patients who met the sampling criteria and exclusion

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

²Trường Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Cai Thị Thu Ngân
SĐT: 0978492299

Email: thungany05@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 04/9/2024

criteria. Median age 5.73 years (2-14), male/female ratio 1.9/1. Characteristics of patients at admission recorded: WBC at admission was less than 50 k/ μ l, accounting for 88.5%, no testicular invasion, 100% of patients had CNS1. Evaluation of treatment response recorded that 26.9% of patients had MRD N8 < 1%, 80% of patients achieved MRD N29 < 0.01%, and the rate of remission after the attack phase was 96.2%. The mortality rate is 3.8%. The OS-1-year rate is , the EFS-1-year rate is . Complications recorded during treatment were 57.7% of patients with decreased Fibrinogen, 23.1% of patients with infectious fever, 3.8% of patients with drug-induced acute pancreatitis, and 3.8% of patients with acute hepatitis. The mortality rate during the induction is 3.8%.

Conclusion: Acute B lymphocytic leukemia in children treated with regimens using pegaspargase resulted in high response rates and improved survival time.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, pegaspargase

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Asparaginase là một trong những thuốc có vai trò quan trọng trong việc cải thiện khả năng sống sót trên bệnh nhi bệnh bạch cầu cấp lympho. Qua nhiều thập kỷ cho thấy tỷ lệ sống sót đã tăng lên kể từ khi đưa asparaginase phác đồ điều trị. Với phác đồ hiện nay tỷ lệ sống toàn bộ đạt trên 90%. Hiện nay, L-asparaginase có nguồn gốc từ *Escherichiacoli* (pegasparaginase) gốc polyethylen glycolated là chế phẩm asparaginase hàng đầu được ưu tiên đưa vào phác đồ điều trị giúp cải thiện hiệu quả điều trị. Nghiên cứu Pui CH., trên 598 BN ghi nhận tỷ lệ OS-5 năm là $94,3 \pm 1,4\%$ và EFS - 5 năm là $90,9 \pm 15,8\%$ ⁽¹⁾⁽²⁾.

Từ tháng 7 năm 2023, BV TMHH đã triển khai phác đồ điều trị BCCDL ở trẻ em có sử dụng pegaspargase. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm cho cái nhìn tổng quát về **“Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em với phác đồ có sử dụng pegaspargase tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhi chẩn đoán bạch cầu cấp dòng lympho B (BCCDLB) đạt lui bệnh sau giai đoạn tấn công với phác đồ có sử dụng pegaspargase thỏa các điều kiện chọn mẫu.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Tuổi: trên 1 tuổi và dưới 16 tuổi

Chẩn đoán BCCDL B hoàn tất giai đoạn tấn công của phác đồ COG

Điều trị với pegaspargase.

Cỡ mẫu: lấy trọn mẫu

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:

Lập danh sách các BN thỏa tiêu chí chọn mẫu.

Thu thập dữ liệu dựa vào phiếu thu thập thông tin.

Các dữ liệu được nhập vào máy tính và phân tích bằng chương trình Excel 2010 và SPSS 18.

Định nghĩa trong nghiên cứu

MRD ngày 8: đánh giá tồn lưu tế bào ác tính ở máu ngoại vi bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy vào ngày 8 hóa trị liệu.

MRD ngày 29: đánh giá tồn lưu tế bào ác tính ở tủy xương bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy sau giai đoạn tấn công.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 7 năm 2023 đến nay tại BV TMHH có 26 BN thỏa các điều kiện chọn mẫu. Tuổi trung vị là 5,73 tuổi, trong đó nhỏ

nhất là 02 tuổi, tuổi cao nhất là 14 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,8/1.

Đặc điểm của bệnh nhi BCCDL B**Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu**

Đặc điểm	% (n)
Nhóm tuổi	
1- < 10 tuổi	76,9 (20)
≥ 10 tuổi	23,1 (6)
Giới	
Nam	65,4 (17)
Nữ	34,5 (9)
Xâm lấn tinh hoàn	
Có	0 (0)
Không	100 (17)
Xâm lấn TKTW	
CNS 1	100 (26)
CNS 2	0 (0)
CNS 3	0(0)
WBC (k/μl)	
< 50	88,5 (23)
≥ 50	11,5 (3)
Nhiễm sắc thể	
Bình thường	38,5 (10)
Đa bội	38,5 (10)
Thiếu bội	0 (0)
Phức tạp	23 (6)
PCR	
Âm tính	69,2 (18)
BCR/ABL	3,8 (1)
TEL/AML1	23,1 (6)
E2A/PBX1	3,8 (1)

Nhận xét: BCCDL B thường gặp nhóm trẻ có tuổi từ 1 đến 10 tuổi (79,6%) với 88,5% BN có WBC lúc nhập viện dưới 50 (K/μl). Xét nghiệm sinh học phân tử (SHPT) ghi nhận bộ nhiễm sắc thể (NST) đa số là bình thường và đa bội (38,5% vs 38,5%), đa số có kết quả PCR âm tính (69,2%), tổ hợp gen TEL/AML1 chiếm tỷ lệ 23,1%.

Đáp ứng điều trị**Bảng 2. Đánh giá đáp ứng điều trị**

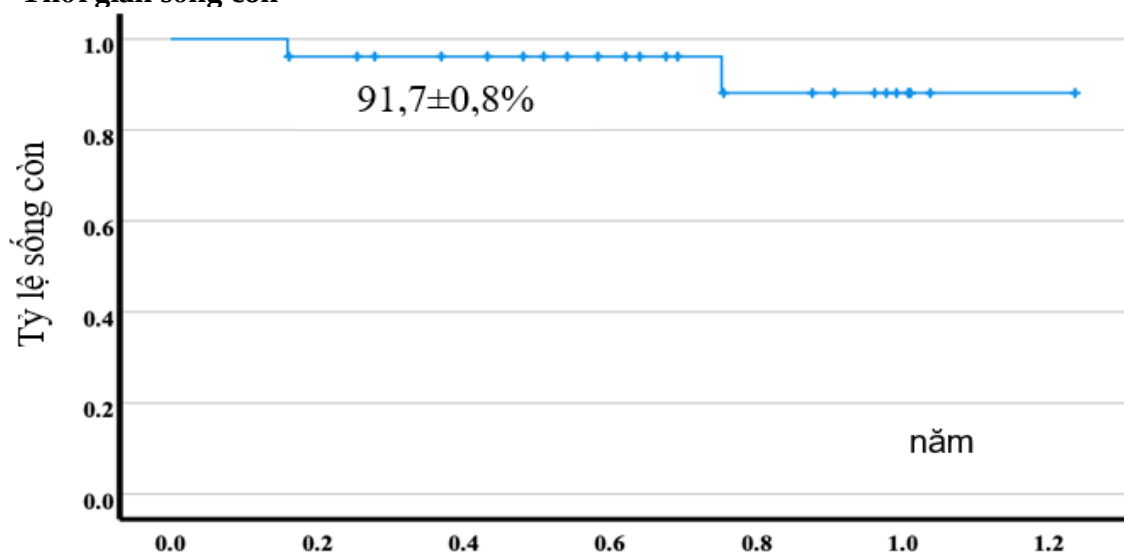
Đặc điểm	% (n)
MRD Ngày 8	
< 1%	26,9 (7)
≥ 1%	73,1 (19)
MRD ngày 29	
< 0,01%	80 (20)
≥ 0,01%	20 (05)
Đánh giá lui bệnh	
Lui bệnh hoàn toàn (CR)	96,2 (25)
Không lui bệnh (NR)	3,8 (01)

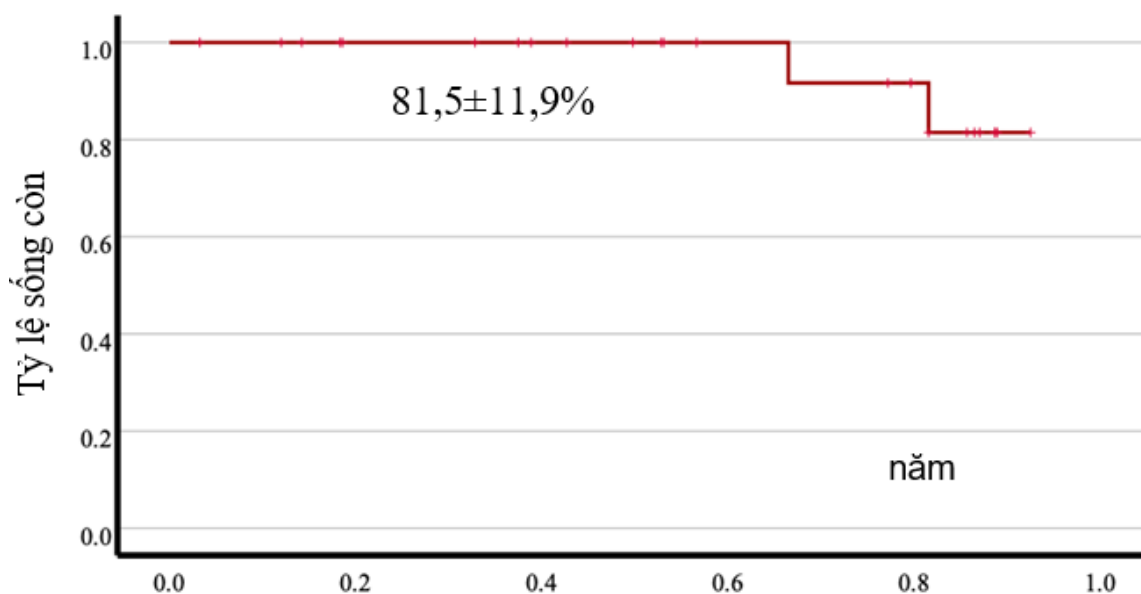
Nhận xét: Kết quả ghi nhận MRD N8 có giá trị $\geq 1\%$ chiếm tỷ lệ cao (73,1%). Tuy nhiên đánh giá lui bệnh vào N29 ghi nhận tỷ lệ MRD $< 0,01\%$ chiếm 80% và 96,2% đạt lui bệnh sau giai đoạn tấn công. Trong nghiên cứu có 01 BN (3,8%) tử vong trước thời điểm đánh giá lui bệnh.

Bảng 3. Biến chứng điều trị

Biến chứng	n	Tỷ lệ %
Sốt nhiễm trùng	06	23,1
Viêm tụy cấp	01	3,8
Viêm gan cấp	01	3,8
Giảm fibrinogen	15	57,7
Tử vong	01	3,8

Nhận xét: Fibrinogen là biến chứng thường gặp trong giai đoạn tấn công (57,7%). Tỷ lệ tử vong ghi nhận là 3,8%.

Thời gian sống còn



Biểu đồ 1. Kaplan Meier biểu diễn tỷ lệ OS – 1 năm và tỷ lệ EFS -1 năm

Nhận xét: Trong 26 BN tham gia nghiên cứu có tỷ lệ OS-1 năm là $91,7 \pm 0,8\%$ và EFS -1 năm là $81,5 \pm 11,9\%$.

pegaspargase ở giai đoạn tấn công, việc phân loại đáp ứng sau tấn công sẽ quyết định các liều pegaspargase tiếp theo được sử dụng.

Đáp ứng điều trị, biến chứng và sống còn

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 26 bệnh nhân trẻ em BCCDL-B. Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu đa phần ở nhóm tuổi từ 1 đến dưới 10 tuổi (76,9%) và tỷ lệ nam nhiều hơn nữ, và phần lớn các bệnh nhân có các đặc điểm thuộc nhóm nguy cơ chuẩn trước điều trị (WBC < 50 K/ μ L, không có xâm lấn TKTW tại thời điểm chẩn đoán, không xâm lấn tinh hoàn). So với một nghiên cứu lớn khác sử dụng pegaspargase trong điều trị BCCDL-B ở trẻ em khác của tác giả Raetz EA. cùng cộng sự (2015) trên hơn 8000 trường hợp BCCDL trẻ em đa phần bệnh nhân (63,2%) nằm ở nhóm nguy cơ chuẩn theo NCI [3]. Và dù ở nhóm nguy cơ nào, tất cả bệnh nhân đều dùng cùng một liều

Việc đánh giá đáp ứng sau tấn công ban đầu bao gồm việc đánh giá đáp ứng sớm thông qua MRD ngày 8 dựa trên mẫu máu và đánh giá sau tấn công bao gồm tỷ lệ đạt lui bệnh và MRD sau tấn công. Kết quả ghi nhận MRD N8 có giá trị $\geq 1\%$ chiếm tỷ lệ cao (73,1%). Tuy nhiên đánh giá lui bệnh vào N29 ghi nhận tỷ lệ MRD < 0,01% chiếm 80% và 96,2% đạt lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn tấn công. So sánh với nghiên cứu của Raetz cùng cộng sự, tỷ lệ đạt đáp ứng sớm của nhóm nguy cơ chuẩn và cao trong tấn công lần lượt là 84,1% và 73,1 [3] việc phân loại đáp ứng sớm trong nghiên cứu này của tác giả dựa vào tùy đồ vào N8 hoặc N15 và bao gồm kết quả MRD vào N29 nên nhìn chung, kết quả của nghiên cứu chúng tôi

cũng bước đầu cho kết quả tương đồng khi cho thấy được tỷ lệ đạt lui bệnh cao ở những BN có sử dụng pegaspargase trong điều trị tấn công.

Ngoài nhiều lợi ích lâm sàng rõ rệt đã được chứng minh, pegaspargase còn gây độc tính đáng kể ở 20–25% tổng số bệnh nhân sử dụng bao gồm cả trẻ em và người lớn [2]. Những độc tính này bao gồm phản ứng quá mẫn, viêm tụy, tăng đường huyết, tăng lipid máu, rối loạn chức năng gan, tăng bilirubin máu, huyết khối, chảy máu và hoại tử xương [4]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các tác dụng phụ liên quan đến pegaspargase bao gồm nhiều nhất là giảm fibrinogen máu (57,7%), các độc tính khác viêm gan, viêm tụy cấp chiếm 3,8%. Hầu hết các tác dụng phụ này có thể được kiểm soát bằng chăm sóc hỗ trợ mà không cần ngừng thuốc vĩnh viễn, ngoại trừ 01 trường hợp viêm tụy, là dấu hiệu để loại bỏ hoàn toàn asparaginase khỏi kế hoạch điều trị. Ngoài ra, tỷ lệ nhiễm trùng trong tấn công ghi nhận khoảng 23,1%, có thể do phần lớn dân số nghiên cứu thuộc nhóm chuẩn, điều trị tấn công chỉ 3 thuốc bao gồm pegaspargase không gây suy tủy sâu. Kết quả so sánh với nghiên cứu của Awwad Sameh trên 191 bệnh nhi BCCDL sử dụng pegaspargase trong điều trị ghi nhận sốc phản vệ/quá mẫn (36,7%) và nhiễm độc gan (31,6%) là những độc tính phổ biến nhất được báo cáo, tiếp theo là viêm tụy và tăng đường huyết (mỗi loại 12,7%). Theo phân loại của CTCAE, khoảng 70% độc tính được phân loại là độ 3 và 4 và đa số % các biến cố xảy ra trong giai đoạn khởi đầu và cuối của

của điều trị [1]. Và so sánh một báo cáo tổng hợp các tổng kết khác của những phác đồ có sử dụng pegaspargase trong điều trị BCCDL, ghi nhận tỷ lệ độc tính trên gan chiếm đa số trên 70%, kể đến là phản ứng quá mẫn dao động từ 13 – 22%, viêm tụy chiếm tỷ lệ khoảng 7%, ngoài ra còn một số độc tính khác như huyết khối/xuất huyết (3-8%), hoại tử xương (6-18%) [2]. Nghiên cứu của chúng tôi do cỡ mẫu ít và thời gian theo dõi ngắn nên các độc tính ghi nhận còn hạn chế.

Về hiệu quả điều trị, bước đầu thời gian ngắn sử dụng, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ OS-1 năm là $91,7 \pm 0,8\%$ và tỷ lệ sống không biến cố EFS -1 năm là $81,5 \pm 11,9\%$. Xác suất sống còn cao và nhiều công trình nghiên cứu khác có sử dụng pegaspargase trong điều trị cũng cho hiệu quả tương tự. Nghiên cứu DFCI 09-001 trên 551 BN cho thấy nhóm sử dụng pegaspargase có tỷ lệ sống còn rất cao, OS và EFS 5 năm lần lượt là 96% và 90% [7].

V. KẾT LUẬN

Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị BCCDL trẻ em với phác đồ có pegaspargase ghi nhận hiệu quả điều trị cao, tăng tỷ lệ sống còn. Các độc tính liên quan đến thuốc không nghiêm trọng, có thể kiểm soát và không làm gián đoạn điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Awwad S., Abu AR, et al. (2024), "Peg-asparaginase associated toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia: A single-center cross-sectional study". *Pediatric*

- Hematology Oncology Journal, 9 (1), pp. 54-62.
2. **Bender C., Maese L., Carter-Febres M., Verma A.** (2021), "Clinical Utility of Pegaspargase in Children, Adolescents and Young Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review". Blood Lymphat Cancer, 11, pp. 25-40.
 3. **Gupta S., Wang C., et al.** (2020), "Impact of Asparaginase Discontinuation on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group". J Clin Oncol, 38 (17), pp. 1897-1905.
 4. **Heo YA., Syed YY., Keam SJ.** (2019), "Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia". Drugs, 79 (7), pp. 767-777.
 5. **Inaba H., Pui C. H.** (2021), "Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia". J Clin Med, 10 (9).
 6. **Lynggaard LS., Rank CU., et al.** (2023), "PEG-asparaginase treatment regimens for acute lymphoblastic leukaemia in children: a network meta-analysis". Cochrane Database Syst Rev, 5 (5), pp. CD014570.
 7. **Medawar CV., Mosegui GB. G., et al** (2020), "PEG-asparaginase and native Escherichia coli L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: a systematic review". Hematol Transfus Cell Ther, 42 (1), pp. 54-61.