

ỨNG DỤNG PHÁC ĐỒ “GRAALL 2005” ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO PH (+)

Huỳnh Văn Mẫn¹, Phù Chí Dũng², Nguyễn Tấn Bình³

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn phác đồ Hyper-CVAD + imatinib (GRAALL 2005) điều trị bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) ph+.

Phương pháp nghiên cứu: bệnh nhân chẩn đoán BCC lympho ph+ từ 12/2009 đến 09/2013 tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP HCM được điều trị với phác đồ GRAALL 2005; phương pháp mô tả loạt ca.

Kết quả: 14 bệnh nhân tham gia điều trị đầy đủ phác đồ, tuổi trung bình 36, tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn 100%. Thời gian sống không bệnh trung bình 24 ± 3 tháng, thời gian sống toàn bộ trung bình 27 ± 3 tháng. Tác dụng phụ của thuốc ở mức có thể kiểm soát được.

Kết luận: Nghiên cứu bước đầu cho thấy phác đồ Hyper-CVAD + imatinib (GRAALL 2005) cải thiện thời gian sống đối với BCCDL Ph+.

Từ khóa: Bạch cầu cấp dòng lympho Ph(+), GRAALL 2005

ABSTRACT

TREATMENT OF PHILADELPHIA CHROMOSOME-POSITIVE ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA WITH “HYPER-CVAD AND IMATINIB MESYLATE”

Huynh Van Man¹, Phu Chi Dung², Nguyen Tan Binh³

Objectives: To report the efficacy and safety of imatinib plus Hyper-CVAD (GRAALL 2005) chemotherapy regimen in the treatment of patients with ph chromosome positive acute lymphocytic leukemia (Ph(+))ALL).

Method and patients: Adult Ph(+))ALL patient was treated with GRAALL 2005 regimen at our hospital since December 2009 to September 2013.

Results: Among 14 patients on chemotherapy, their average age was 36 years, the total response rate 100% following induction chemotherapy and the median overall survival 27 ± 3 months, disease free survival 24 ± 3 months.

Conclusions: Imatinib plus Hyper-CVAD chemotherapy regimen is associated with significantly improved survival rates.

Key words: ALL Ph (+), GRAALL 2005

1. Đại học Y Dược TP HCM
2. BV TM HH TP HCM
3. Sở Y tế TP HCM

- Ngày nhận bài (received): 11/11/2014; Ngày phản biện (revised): 15/11/2014;
- Ngày đăng bài (accepted): 29/11/2014
- Người phản biện: PGS. TS Nguyễn Duy Thắng; ThS.BSCKII Nguyễn Văn Tránh
- Người phản hồi (corresponding author): Huỳnh Văn Mẫn.
- Email: bstranvanluong@gmail.com; ĐT: 0975449818

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng lympho có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính (BCC lympho Ph+) thuộc nhóm tiên lượng xấu, thời gian sống ngắn, tỷ lệ tái phát cao [9]. Những năm gần đây, với nhiều tiến bộ về sinh học phân tử và các thuốc điều trị trúng đích ra đời góp phần cải tiến phác đồ điều trị BCC lympho Ph+ [5]. Theo Adrienne và CS [1] điều trị BCC lympho ph+ (GRAALL 2003) tỷ lệ lui bệnh là hoàn toàn 100%, thời gian sống không bệnh 1,5 năm là 51%, thời gian sống toàn bộ 1,5 năm là 65%. Một số nghiên cứu trên thế giới [4], [7], [10] chứng minh rằng phác đồ HyperCVAD + Imatinib điều trị bạch cầu cấp lympho người lớn Ph+ cho kết quả khả quan hơn so với các nghiên cứu khác nên nhóm GRAALL vào năm 2005 đã thay đổi phác đồ trong đó giữ nguyên phác đồ điều trị BCCDL Ph- và thay phác đồ BCC lympho ph+ bằng HyperCVAD + Imatinib.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bạch cầu cấp dòng lympho người lớn Ph(+) (BCC lympho ph+) bằng phác đồ GRAALL 2005.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán BCC lympho ph+ từ 12/2009 đến 09/2013 tại BV TMHH TP HCM thỏa các tiêu chuẩn:

- Tuổi 15 - 60, chức năng gan, thận, tim, phổi bình thường: EF >50%
- Không có bệnh lý nội khoa nặng tiến triển
- Bệnh nhân có điều kiện theo dõi trong suốt quá trình điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tiền sử có ung thư khác; đã được điều trị trước đó bởi hóa trị.
- Bạch cầu cấp Biphenotype, bạch cầu mãn dòng tủy chuyển cấp; nữ có thai.
- BCCDL thể L3, loạn sinh tủy chuyển BCCDL

2.2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả loạt ca

2.2.1. Phác đồ điều trị: Hyper CVAD và imatinib

(phác đồ GRAALL 2005)

PREDNISONE : 60 mg/m² N1 - N7(hay N10)
(trong khi chờ kết quả ph)

Đợt 1/3/5/7:

Vincristine 2 mg TMC	N4, N11
Doxorubicine 50 mg/m ² TTM	N4
Cyclophosphomide 300 mg/m ² /12g TTM (3g)	N1, N2, N3
Dexamethasone 40 mg, uống	N1 → N4, N8 → N11

Imatinib mesylate 600 mg uống chia làm 2 lần sáng và tối N1 → N14

IT (tiêm kênh tủy) N1

G-CSF 300 UI TDD N15 → cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm³ x 2 ngày liên tiếp

Đợt 2/4/6/8:

Methotrexate 1g/m ² TTM dùng với Lederfoline	N1
Aracytine 3g/m ² /12g TTM	N2, N3
Imatinib Mesylate 600 mg uống chia làm 2 lần sáng và tối	N1 → N14

IT (tiêm kênh tủy) N1; G-CSF 300 UI TDD N9 → cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm³ x 2 ngày liên tiếp

Giai đoạn duy trì: 2 năm

Vincristine 2mg TM / tháng . Prednisone 200mg/ ngày N1-N5 /tháng .

Imatinib Mesylate 600 mg uống /ngày.

2.2.2. Tiêu chuẩn đánh giá: đánh giá lui bệnh dựa vào tiêu chuẩn của Hiệp hội chống ung thư quốc tế -UICC/WHO bằng lâm sàng, huyết-tủy đồ. Xét nghiệm nhiễm sắc thể (FISH), và RT-PCR.

2.2.3. Phương pháp xử lý số liệu: phần mềm vi sinh SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân: Tổng số 14 bệnh nhân, trong đó 9 nam, 5 nữ. Tuổi trung bình 38 (20-58). Nồng độ Hb trung bình 8,3 g/dl(6,5-11,5), Số lượng bạch cầu 104 x10⁹/l (18-221), Số lượng tiểu cầu 29x10⁹/l (8-112).

Ứng dụng phác đồ “Graall 2005” điều trị bạch cầu cấp dòng lympho Ph (+)

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng

Tiêu chí	n	%
Thiếu máu	14	100
Xuất huyết	8	57
Sốt-nhiễm trùng	11	79
Gan to	5	36
Lách to	7	50
Hạch to	2	0

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng

Tiêu chí	n	%
FAB		
L1	1	7
L2	13	93
Dấu ấn miễn dịch		
Pre-B	5	36
Common B	9	64
Dịch não tủy CNS1	14	100
FISH: Ph(+)	14	100
RT-PCR (BCR-ABL) (+)	14	100
Minor BCR-ABL: e1a2	11	79
Major BCR-ABL: b3a2	1	7
b2a2 + e1a2	2	14

3.2. Kết quả điều trị:

3.2.1. Tỷ lệ lui bệnh:

Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau 1 chu kỳ là 100%. Số ngày bạch cầu $>10^9/l$: 20 ngày, tiểu cầu $>100 \times 10^9/l$: 21 ngày.

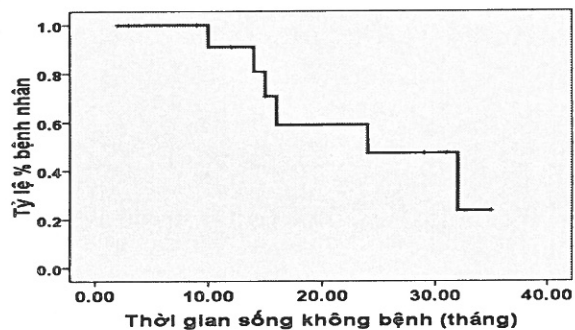
Sau 4 chu kỳ điều trị: 11/12 trường hợp FISH âm tính, 1 trường hợp FISH: Ph+ 17% (trước điều trị 95%). 10/12 trường hợp RT-PCR âm tính, 2 trường hợp còn dương tính.

Sau 8 chu kỳ: 10 bệnh nhân cả FISH và RT-PCR đều âm tính và chuyển sang điều trị duy trì. 2 bệnh nhân kết quả FISH âm tính, RT-PCR còn dương tính cũng chuyển sang điều trị duy trì. Tuy nhiên 2 bệnh nhân này tái phát sau 2 tháng.

Cho đến thời điểm hiện tại, có 6 bệnh nhân đã tái phát, trong đó 4 bệnh nhân đã tử vong, 2 bệnh nhân còn sống; 8 bệnh nhân còn đang lui bệnh và đang

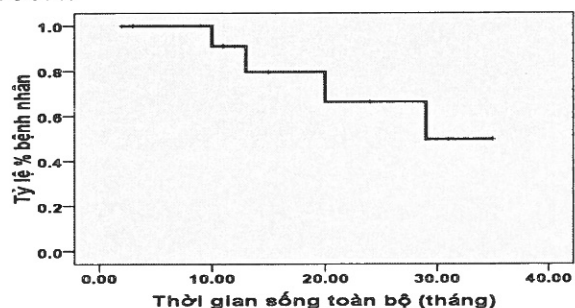
điều trị, trong đó 6 bệnh nhân đã hoàn tất 8 đợt điều trị, 1 bệnh nhân đang điều trị chu kỳ 3 và một bệnh nhân điều trị chu kỳ 2. Hai bệnh nhân này chưa đánh giá về FISH cũng như RT-PCR.

3.2.2. Thời gian sống không bệnh (DFS): trung bình 24 ± 3 tháng. Thời gian sống không bệnh sau 2 năm là 47%.



Biểu đồ 1. Thời gian sống không bệnh

3.2.3. Thời gian sống toàn bộ (OS): trung bình 27 ± 3 tháng. Thời gian sống toàn bộ sau 2 năm là 58%.



Biểu đồ 2. Thời gian sống toàn bộ

Bảng 3. Biến chứng và độc tính:

Biến chứng và độc tính		n	%
Lâm sàng	Sốt-nhiễm trùng	14	100
	Đau thượng vị	8	57
	Tiêu chảy	5	36
	Viêm loét miệng	3	21
	Viêm phổi	3	21
Cận lâm sàng	Giảm bạch cầu hạt	14	100
	Giảm huyết sắc tố	14	100
	Giảm tiểu cầu	14	100
	Tăng men gan	7	50
	Tăng đường huyết	5	36

IV. BÀN LUẬN

- Các đặc điểm bệnh nhân tương đồng với các nghiên cứu khác [1], [4], [10]. Chưa gặp bệnh nhân nào xâm lấn não-màng não. Theo FAB hầu hết là L2, kiểu BCR-ABL hầu hết là minor BCR-ABL (e1a2). Có một bệnh nhân biểu hiện major BCR-ABL (a2b3); hai bệnh nhân biểu hiện 2 kiểu bản sao major BCR-ABL (a2b2) và minor BCR-ABL (e1a2). Về nhiễm sắc thể đồ, có gần 50% là cây không mọc, những trường hợp cây mọc, phân tích được thì kết quả cũng cho thấy chuyển vị t (9;22). Kết quả này cũng tương đương với các nghiên cứu khác [2], [5].

- Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn theo phác đồ GRAALL 2005 của nhóm nghiên cứu chúng tôi đạt được 100%, tương đương với các tác giả khác [1], [3], [4], [10]. Không có bệnh nhân nào tử vong trong quá trình điều trị.

- Thời gian sống: thời gian sống không bệnh, thời gian sống toàn bộ lần lượt là 24 ± 2 tháng và trung bình 27 ± 3 tháng ngắn hơn so với tác giả Guo Z thời gian sống toàn bộ trung bình là 28,8 tháng [4], nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo Thomas [10] sau 2 năm thời gian sống không bệnh 64%, thời gian sống toàn bộ 84%, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi (47% và 58%), nhưng khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Tác giả Phù Chí Dũng nghiên cứu trên toàn bộ bệnh nhân BCC Lympho tỷ lệ lui bệnh là 83%, DFS 19 tháng, OS

25 tháng [8]. Nghiên cứu chúng tôi trên nhóm bệnh nhân tiên lượng xấu (Ph+) nhưng kết quả bước đầu cũng tương đương với kết quả của Phù Chí Dũng [8] và Nguyễn Đình Văn [6].

- Các biến chứng và độc tính của thuốc: trong quá trình điều trị BCC lympho Ph+ bằng phác đồ GRAALL 2005, chúng tôi ghi nhận những biến chứng thường gặp và độc tính của thuốc tác động lên các cơ quan như: hầu hết bệnh nhân đều suy tủy sau hóa trị liệu, buồn nôn- nôn, rụng tóc, sốt - nhiễm trùng chiếm 100%, tăng men gan chiếm 50%, tăng đường huyết 36%, còn lại các biểu hiện khác chiếm tỉ lệ thấp hơn.

Nhưng nhìn chung đa số những bệnh nhân này được điều trị triệu chứng, nâng đỡ thể trạng hoặc điều trị theo nguyên nhân như nhiễm trùng huyết, viêm phổi thì hầu như không có trường hợp nào phải ngưng quá trình điều trị.

V. KẾT LUẬN

➤ Hiệu quả điều trị phác đồ GRAALL 2005 đối với BCC lympho ph+ bước đầu cho thấy có hiệu quả cao đạt tỉ lệ lui bệnh cao, độc tính chấp nhận được, mặt khác điều kiện sử dụng và theo dõi phác đồ không phức tạp.

➤ Chúng tôi đề xuất tiến hành nghiên cứu thêm với số mẫu lớn hơn, thời gian dài hơn và thực hiện đầy đủ các xét nghiệm về hình thái học, hóa tế bào, dấu ấn miễn dịch và di truyền tế bào, để đánh giá toàn bộ phác đồ một cách chính xác và đầy đủ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adrienne DL, Philippe R, Francoise HR (2007), Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study, *Blood*, 109(4), pp. 1408- 1413.
2. Đỗ Thị Vinh An, Phạm Quang Vinh (2011), Các bất thường tế bào di truyền ở bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho tại bệnh viện Bạch Mai, *Y học thực hành*, 783(9), tr. 121- 123.
3. Fielding, A.K. (2011), Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, pp. 231- 7.
4. Guo Z, Chen HR, Liu XD, Yang K, Chen P, Liu B, Liu D, Wang BR, Yao YS, He XP (2011), Application of imatinib plus Hyper-CVAD chemotherapy regimen in patients with Ph chromosome positive acute lymphocytic leukemia, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 91(20), pp. 1384- 7.

5. Lee, H.J., et al. (2011), Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment and future perspectives, *Cancer*, 117(8), pp. 1583- 94.
6. Nguyễn Đình Văn, N.H.T., Huỳnh Văn Mẫn, Huỳnh Nghĩa, Nguyễn Tấn Bình (2010), Hiệu quả điều trị phác đồ CALGB ở bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho người lớn, *Y học Việt Nam*, 373(2), tr. 227- 231.
7. Oliver G.O, Heike P (2009), Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL), *Hematology*, 9, pp. 371- 381.
8. Phù Chí Dũng (2009), Điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho người lớn bằng phác đồ LALA94, *Y học Việt Nam*, 353(2), tr. 6- 16.
9. Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA, O'Brien S, Garriss R, Faderl S, Huang X, Wen S, Burger JA, Ferrajoli A, Kebriaei P, Champlin RE, Estrov Z, Challagundla P, Wang SA, Luthra R, Cortes JE, Kantarjian HM (2013), Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia-chromosome positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy, *Blood*, Epub ahead of print.
10. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Francis J. Giles, Steven M (2004), Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate, *Blood*, 103(12), pp. 4396- 4407.