

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU KINH DÒNG TỬY VỚI IMATINIB TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ TỪ NĂM 2012 ĐẾN 2016

Phạm Thị Ngọc Phương¹, Nguyễn Duy Thăng¹, Nguyễn Văn Sơn¹,
Cao Nguyễn Trường Nguyễn¹, Nguyễn Đình Thiện¹

TÓM TẮT

Imatinib mesylate được sử dụng trong điều trị bệnh bạch cầu kinh dòng tủy. Đây là phương pháp điều trị hoàn toàn mới: thuốc điều trị nhắm đích và đạt hiệu quả cao.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bạch cầu kinh dòng tủy với imatinib tại Bệnh viện Trung ương Huế từ năm 2012 đến 2016.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu. Bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh bạch cầu kinh dòng tủy tại khoa Huyết học Lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế.

Kết quả: Đáp ứng hoàn toàn về huyết học là 92,6%, về sinh học phân tử: đáp ứng hoàn toàn là 50,9%, có đáp ứng là 27,8%.

Kết luận: imatinib mesylate đạt hiệu quả điều trị cao cho bệnh nhân chẩn đoán bệnh bạch cầu kinh dòng tủy giai đoạn mạn tính.

Từ khóa: Bạch cầu kinh dòng tủy, imatinib mesylate, sinh học phân tử.

ABSTRACT

RESULTS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH IMATINIB MESYLATE AT HOSPITAL HUE CENTRAL IN 2012 TO 2016

Pham Thi Ngoc Phuong¹, Nguyen Duy Thang¹, Nguyen Van Son¹,
Cao Nguyen Truong Nguyen¹, Nguyen Dinh Thien¹

Imatinib mesylate is a drug of chronic myeloid leukemia. This is an entirely new treatment: targeted and highly effective.

Objective: Results of chronic myeloid leukemia with imatinib mesylate at Hospital Hue Central from 2012 to 2016.

Subjects and methods: A prospective study on. Patients diagnosed chronic myeloid leukemia at the Department of Clinical Hematology, Hue Central Hospital.

Results: Complete response was 92.6% in hematology. In molecular biology: complete response and response were 50.9%, 27.8% respectively.

Conclusions: imatinib mesylate achieve high treatment effectiveness for chronic myeloid leukemia patients in chronic phase.

Key words: Chronic myeloid leukemia, imatinib mesylate, molecular biology

1. Trung tâm Huyết học, Bệnh viện
TW Huế

- Ngày nhận bài (Received): 12/9/2017; Ngày phản biện (Revised): 2/10/2017;
- Ngày đăng bài (Accepted): 31/10/2017
- Người phản hồi (Corresponding author): Phạm Thị Ngọc Phương
- Email: phuonghhls@gmail.com; ĐT: 0916 304 302

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu kinh dòng tủy (CML) là bệnh thuộc hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính, đặc trưng bởi sự tăng sinh nổi trội dòng tủy, sự hiện diện của nhiễm sắc thể bất thường đặc hiệu là nhiễm sắc thể Philadelphia (NST Ph₁) và hoặc bất thường về phân tử: sự sắp xếp đoạn breakpoint cluster region-Ableson leukemia virus (BCR/ ABL) mà cơ chế bệnh sinh (và phần nào đó chính là bệnh nguyên của bệnh) đã được xác định. Đây là cơ sở để ứng dụng các phương pháp điều trị hoàn toàn mới: điều trị nhắm đích bằng các thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase (tyrosine kinase inhibitors - TKI). CML là bệnh lý mắc phải và bệnh gặp chủ yếu ở lứa tuổi trưởng thành [2], [6].

Có tới trên 90% bệnh nhân bị bệnh bạch cầu kinh dòng tủy có nhiễm sắc thể Ph₁ (Philadelphia) trong tế bào tủy. Ở Việt Nam bệnh chiếm 18% trong các bệnh lơ xê mi, tỷ lệ nam / nữ là: 2/1 [2].

Các phương pháp điều trị cổ điển như: Busulfan, Hydroxyurea, Interferon- α , tách bạch cầu, tia xạ lách, cắt lách và dị ghép tủy xương⁽⁴⁾.

Bất thường di truyền đặc trưng của bệnh bạch cầu kinh dòng tủy là NST Ph₁ do sự chuyển đoạn nhánh dài của NST số 9 và NST số 22, tạo ra tổ hợp gene BCR-ABL. Gene này mã hóa protein KDa gọi là protein 210 BCR-ABL là protein tyrosine kinase hoạt hóa có vai trò quan trọng trong việc điều hòa sự phát triển của tế bào.

Imatinib mesylate là thuốc ức chế men BCR-ABL tyrosine kinase, kiểm soát được bệnh trong thời gian dài và có thể điều trị lành bệnh với ít tác dụng phụ [2].

Nhờ sử dụng thuốc imatinib, bệnh nhân đã được cải thiện nhanh chóng về kết quả điều trị: đạt được mức độ lui bệnh về huyết học, tế bào di truyền và phân tử, ổn định cuộc sống lâu dài tiến tới khỏi bệnh [6].

Để góp phần đánh giá kết quả, chúng tôi đã thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bạch cầu kinh dòng tủy với imatinib tại Bệnh viện Trung ương Huế từ năm 2012 đến 2016.

II. PHƯƠNG PHÁP VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân được chẩn đoán bạch cầu kinh dòng tủy, tại khoa Huyết học Lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế đáp ứng đủ các tiêu chuẩn sau:

Tuổi ≥ 15 .

Được chẩn đoán xác định CML, nhiễm sắc thể Ph₁ (+) ở giai đoạn mạn tính.

Tự nguyện tuân thủ phác đồ điều trị với imatinib và theo dõi định kỳ đáp ứng điều trị về huyết học và sinh học phân tử.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân ở giai đoạn tăng tốc và giai đoạn chuyển cấp.

Bệnh nhân có các bệnh lý khác đi kèm, tim mạch, bệnh lý về gan...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Sử dụng phương pháp nghiên cứu tiến cứu, mẫu thuận tiện, thời gian từ 2012 đến 2016, xét kết quả sau 1 năm điều trị.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

Bước 1: Tất cả những bệnh nhân đến khám có số lượng bạch cầu tăng cao, lách lớn đều được thăm khám lâm sàng, làm các xét nghiệm về huyết học, sinh hóa, tìm NST Ph₁ ngay từ đầu khi chưa điều trị, định lượng BCR-ABL.

Bước 2: Chọn các bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh CML với Ph₁ dương tính, sẽ bắt đầu được điều trị với imatinib 400mg/ 1 lần/ ngày.

Theo dõi về lâm sàng, xét nghiệm huyết học, xét nghiệm sinh hóa và định lượng BCR-ABL.

Bước 3: Thu nhập số liệu, phân tích và tiến hành đánh giá:

Hiệu quả điều trị sau 1 năm điều trị;

Tác dụng phụ của imatinib.

Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị imatinib - Đáp ứng về huyết học

Máu ngoại biên bình thường.

Số lượng bạch cầu <10 G/l, không có tế bào chưa trưởng thành.

Bệnh viện Trung ương Huế

Số lượng tiểu cầu < 450 G/l.

Hiện diện $< 5\%$ tủy bào và hậu tủy bào.

Không có nguyên tủy bào và tiền tủy bào trong máu ngoại vi.

Lâm sàng ổn định.

- *Đáp ứng sinh học phân tử*

Đánh giá qua xét nghiệm định lượng bản sao BCR-ABL bằng phương pháp Real time PCR.

Đáp ứng hoàn toàn: Không tìm thấy bản sao BCR-ABL nghĩa là không phát hiện được bản sao BCR-ABL trên 10^6 tế bào.

Đáp ứng không hoàn toàn: Nồng độ bản sao BCR-ABL giảm ít nhất 1 log.

Từ tháng 01/2011 đến tháng 01/2016 có 108 bệnh nhân thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu, với các đặc điểm:

Tuổi trung bình là: $44,39 \pm 13,28$ tuổi.

Phân bố theo giới: nam 55,6%, nữ 44,4%.

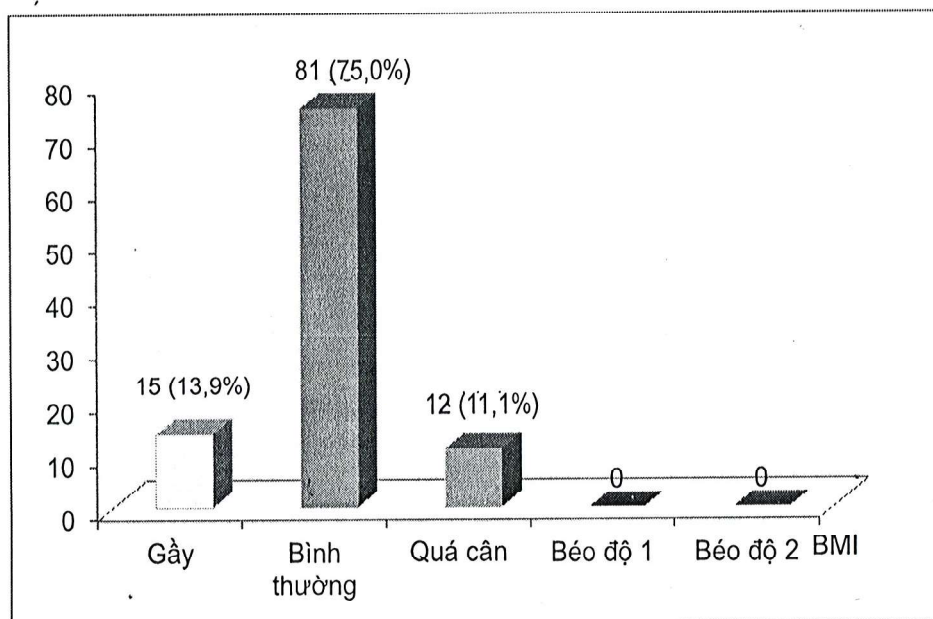
Phân bố theo độ tuổi: nhóm ≤ 20 tuổi chiếm 2,8%; nhóm 21-40 tuổi chiếm 41,7%; nhóm 41-60 tuổi chiếm 47,2%; nhóm trên 60 tuổi chiếm 8,3%.

3.2. Triệu chứng lâm sàng khi nhập viện

3.2.1. Điểm Sokal

Đa số bệnh nhân được nghiên cứu có thang điểm Sokal ở mức có nguy cơ thấp và trung bình chiếm tỷ lệ cao, trong đó nguy cơ thấp chiếm tỷ lệ 47,2%, nguy cơ trung bình có tỷ lệ 47,2%. Bệnh nhân có thang điểm Sokal ở mức nguy cơ cao, chiếm tỷ lệ 5,6%.

3.2.2. Tổng trạng chung (BMI)



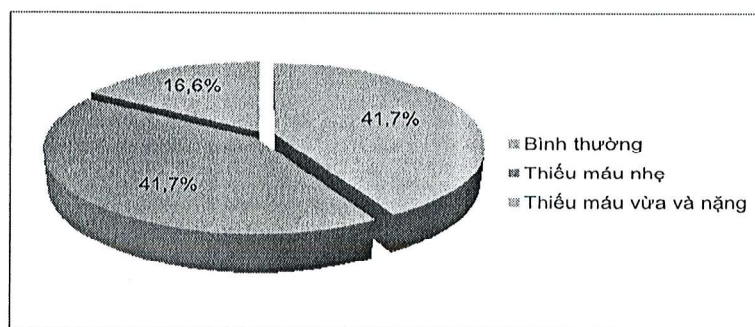
Biểu đồ 1: Tổng trạng chung của bệnh nhân theo BMI

3.2.3. Lý do vào viện

Bảng 1: Lý do vào viện của mẫu nghiên cứu

Lý do vào viện	n	%
U hạ sườn trái	66	61,1
Tình cờ phát hiện bạch cầu tăng cao	33	30,6
Mệt- da xanh	9	8,3
Tổng	108	100

3.2.4. Tình trạng thiếu máu



Biểu đồ 2: Tình trạng thiếu máu trên lâm sàng

3.2.5. Triệu chứng cận lâm sàng khi nhập viện

Bảng 2: Triệu chứng cận lâm sàng khi nhập viện

Chỉ số đánh giá	Phân loại	n(%), N= 108
Số lượng hồng cầu	< 4,0 T/l	63 (58,3)
	4,0 - 5,5 T/l	45 (41,7)
Số lượng bạch cầu	< 10 G/l	0
	10,1 - 50 G/l	27 (25,0)
	50,1 - 100 G/l	27 (25,0)
	> 100 G/l	54 (50,0)
Số lượng tiểu cầu	< 150 G/l	0
	150 - 450 G/l	72 (66,7)
	451 - 700 G/l	24 (22,2)
	> 700 G/l	12 (11,1)
Lượng hemoglobin	Bình thường	42 (38,9)
	Thiếu máu nhẹ	48 (44,4)
	Thiếu máu vừa	15 (13,9)
	Thiếu máu nặng	3 (2,8)
% blast máu ngoại vi	≤ 5 %	100 (92,6)
	> 5 %	8 (7,4)
% blast ở tủy	≤ 5 %	100 (92,6)
	> 5 %	8 (7,4)
Axit Uric	Bình thường	87 (80,6)
	Tăng	21 (19,4)
Định lượng số bản sao BCR-ABL	> 10%	108 (100,0)
Kích thước của lách trên siêu âm	< 12 cm	18 (16,7)
	12 - 14 cm	24 (22,2)
	15 - 17 cm	36 (33,3)
	> 17 cm	30 (27,8)

3.3. Kết quả đáp ứng điều trị

Bảng 3: Kết quả đáp ứng điều trị

Chỉ số đánh giá	Phân loại	Trước điều trị (N= 108); %	Sau điều trị (N= 108); %
Cải thiện về tình trạng thiếu máu	Bình thường	63 (58,3)	96 (88,9)
	Thiếu máu nhẹ	27 (25)	4 (3,7)
	Thiếu máu vừa và nặng	18 (16,7)	8 (7,4)
Đáp ứng về hồng cầu	< 4,0 T/lít	45 (41,7)	8(7,4)
	≥ 4,0 T/lít	63 (58,3)	100 (92,6)
Đáp ứng về bạch cầu	< 4 G/l	0	2 (1,9)
	4 - 10 G/l	0	98 (90,7)
	10,1 - 50 G/l	27 (25)	8 (7,4)
	50,1 - 100 G/l	27 (25)	0
	> 100 G/l	54 (50)	0
Đáp ứng về tiểu cầu	< 150 G/l	0	2 (1,9)
	150 - 450 G/l	72 (66,7)	98 (90,7)
	451 - 700 G/l	24 (22,2)	8 (7,4)
	> 700 G/l	12 (11,1)	0
Đáp ứng về hemoglobin	Bình thường	63 (58,3)	96 (88,9)
	Thiếu máu nhẹ	27 (25)	4 (3,7)
	Thiếu máu vừa	15 (13,9)	8 (7,4)
	Thiếu máu nặng	3 (2,8)	0
% blast ở máu ngoại vi và tủy	≤ 5 %	105 (97,2)	108 (100)
	> 5 %	3 (2,8)	0
Kết quả xét nghiệm BCR-ABL	0 %	0(0)	55(50,9)
	0 - 10 %	0(0)	30(27,8)
	> 10%	108(100)	23(21,3)
Cải thiện kích thước của lách trên siêu âm	< 12 cm	18 (16,7)	18 (16,7)
	12 - 14 cm	24 (22,2)	51 (47,2)
	15 - 17 cm	36 (33,3)	39 (36,1)
	> 17 cm	30 (27,8)	0
Đáp ứng về chỉ số của axit uric	Bình thường	87 (80,6)	108 (100)
	Tăng	21(19,4)	0

IV. BÀN LUẬN

4.1. Hiệu quả điều trị

Thuốc có hiệu quả tốt trong giai đoạn mạn với sự cải thiện như sau:

4.1.1. Đáp ứng lâm sàng

Tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu vừa và nặng giảm từ

16,7% xuống còn 7,4%.

4.1.2. Đáp ứng cận lâm sàng

Đáp ứng hoàn toàn về huyết học là 92,6%.

Số lượng hồng cầu < 4,0 T/lít: từ 41,7% giảm xuống còn 7,4%.

Số lượng bạch cầu > 10 G/lít: từ 100 % giảm xuống

còn 7,4%. Đặc biệt SLBC >100 G/lít từ 50% giảm xuống 0.

Về sinh học phân tử: tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 50,9%, có đáp ứng là 27,8%.

4.2. So sánh kết quả nghiên cứu với một số tác giả

Trong nghiên cứu của tác giả Baccarni M. và cộng sự, trong 108 bệnh nhân bạch cầu kinh dòng tủy, bệnh nhân có số lượng bạch cầu thấp nhất là 14 G/l, bệnh nhân có số lượng bạch cầu cao nhất là 500 G/l. Số lượng bạch cầu trung bình của tất cả bệnh nhân là 148 G/l [1].

Theo Nguyễn Thị Thảo (viện Huyết học Truyền máu Trung ương): tỷ lệ lui bệnh về huyết học là 95,4% với thời gian trung bình $1,28 \pm 1,25$ tháng; tỷ lệ lui bệnh về mức độ phân tử là 46,8% với thời gian trung bình là $17,1 \pm 8,5$ tháng, thấp nhất là 3 tháng và cao nhất là 35 tháng [6].

Theo Nguyễn Thị Mỹ Hòa: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về huyết học là 96% với thời gian trung bình là 1 tháng; tỷ lệ đáp ứng về sinh học phân tử là 85%, thời gian để có đáp ứng sinh học phân tử (hoàn toàn hay có đáp ứng) thay đổi từ 12 tháng- 42 tháng. Tỷ lệ này tăng cao vào tháng thứ 12, sau đó tăng đều trong khoảng thời gian còn lại. Thời gian trung bình của đáp ứng sinh học phân tử là 15 tháng kể từ ngày bắt đầu điều trị [4].

Kết quả của thử nghiệm IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571) đối với imatinib (biệt dược Gleevec) - thuốc TKI thế hệ 1 - cho thấy tỷ lệ đáp ứng nhiều ở mức độ phân tử lên tới 86%, tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh và sống thêm toàn bộ tương ứng là 92% và 85% sau 8 năm. Đồng thời, đa số bệnh nhân dung nạp thuốc tốt và tỷ lệ tác dụng phụ rất thấp. Kết quả này thực sự ngoạn mục khi so sánh với các phương pháp điều trị CML khác từng được áp dụng [3].

4.3. Imatinib tỏ ra có ưu thế hơn hẳn khi so với những thuốc đã được sử dụng trước đây

Sử dụng thuốc Busulfan, Hydrouxyrea- hầu như không tạo được đáp ứng về sinh học phân tử đáng kể;

Sử dụng thuốc Interferon đạt được tỷ lệ đáp ứng sinh học phân tử thấp;

Ghép tế bào gốc tạo máu là một phương án tối ưu có thể điều trị khỏi cho bệnh nhân bạch cầu kinh dòng tủy, tuy nhiên có nhiều biến chứng có thể gây tử vong. Đối với những bệnh nhân còn sống sau ghép có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn không cao hơn nhiều so với sử dụng thuốc imatinib, trong khi thuốc imatinib lại ít gây tác dụng phụ nặng nề.

Điều trị bệnh CML bằng thuốc imatinib là một phương pháp hiện đang được chọn lựa đầu tiên do thuốc dễ dung nạp, giúp đạt được hiệu quả cao về đáp ứng điều trị, kéo dài thời gian sống. Các tác dụng phụ nếu có chỉ ở mức độ nhẹ đến trung bình, đa phần có thể tự hồi phục.

4.4. Tác dụng phụ của thuốc imatinib

Về huyết học: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và thiếu máu ở mức độ nhẹ, có thể ngưng trong một thời gian ngắn và sau đó tiếp tục sử dụng thuốc với liều như cũ. Không có trường hợp nào phải ngưng thuốc hẳn.

Tác dụng phụ khác: phù mắt, giữ nước và tăng cân; đau nhức cơ, xương; rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, tiêu chảy); ngứa; tăng men gan. Các tác dụng phụ này chỉ ở mức độ nhẹ, bệnh nhân có thể chấp nhận được nên không cần phải ngưng thuốc.

V. KẾT LUẬN

Qua đánh giá hiệu quả điều trị của imatinib mesylate trong bệnh bạch cầu kinh dòng tủy có NST Philadelphia tại Bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

5.1. Hiệu quả điều trị

Thuốc có hiệu quả tốt trong giai đoạn mạn với sự cải thiện lâm sàng và cận lâm sàng như sau:

5.1.1. Đáp ứng lâm sàng

Tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu vừa và nặng giảm từ 16,7% xuống còn 7,4%.

5.1.2. Đáp ứng cận lâm sàng: Sau điều trị, tình trạng bệnh nhân đã được cải thiện rõ rệt thể hiện qua:

Đáp ứng hoàn toàn về huyết học là 92,6%.

Bệnh viện Trung ương Huế

Số lượng hồng cầu $< 4,0$ T/lít: từ 41,7% giảm xuống còn 7,4%.

Số lượng bạch cầu > 10 G/lít: từ 100% giảm xuống còn 7,4%. Đặc biệt SLBC > 100 G/lít từ 50% giảm xuống 0.

Tất cả bệnh nhân đều có chỉ số axit uric nằm trong giới hạn bình thường.

Kích thước của lách trên siêu âm đã giảm đáng kể từ 27,8% BN trước điều trị có lách lớn trên 17cm, sau điều trị không còn bệnh nhân nào có lách lớn trên 17cm mà chỉ tập trung vào khoảng 12 – 14cm.

Về sinh học phân tử: tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng

hoàn toàn là 50,9%, có đáp ứng là 27,8%.

5.2. Tác dụng phụ của thuốc imatinib

Về huyết học: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và thiếu máu ở mức độ nhẹ, có thể ngưng trong một thời gian ngắn và sau đó tiếp tục sử dụng thuốc với liều như cũ. Không có trường hợp nào phải ngưng thuốc hẳn.

Tác dụng phụ khác: phù mắt, giữ nước và tăng cân; đau nhức cơ, xương; rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, tiêu chảy); ngứa; tăng men gan. Các tác dụng phụ này chỉ ở mức độ nhẹ, bệnh nhân có thể chấp nhận được nên không cần phải ngưng thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baccarani M., Rosti G., Castagnetti F. et al (2009), Comparison of imatinib 400mg and 800mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European Leukemia Net Study, *Blood*, 113(19), pp.4497-4504
2. Đỗ Trung Phần (2003), *Bệnh lý tế bào nguồn tạo máu - chẩn đoán - phân loại và điều trị*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 223- 242; tr. 305- 316.
3. Joensuu H., Roberts P., Sarlomo-Rikala M., Andersson L. et al (2001), Effect of the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor, *N Engl Med*, 344(14), pp.1052-1056.
4. Nguyễn Ngọc Minh (2007), “Hội chứng tăng sinh tủy ác tính”, *Bài giảng huyết học truyền máu sau đại học*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr.243-251.
5. Nguyễn Thị Mỹ Hòa (2011), *Đánh giá hiệu quả thuốc ức chế men protein tyrosin kinase (imatinib mesylate) trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy*, Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
6. Nguyễn Thị Thảo (2014), “Nghiên cứu mức độ lui bệnh và phát hiện bệnh tồn dư tối thiểu ở bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt được điều trị bằng imatinib”, *Y học Việt Nam*, tr. 276-280.