

KHẢO SÁT BIẾN THỂ NUDT15 VÀ TPMT TRÊN BỆNH NHÂN BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM ĐIỀU TRỊ DUY TRÌ TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU - HUYẾT HỌC

Huỳnh Nghĩa, Huỳnh Hữu Thân, Trần Thanh Tông, Cao Văn Động, Trần Thị Kiều Oanh, Võ Thị Thanh Trúc, Cai Thị Thu Ngân, Huỳnh Thiện Ngồn, Phan Thị Xinh
Bệnh viện Truyền máu - Huyết học TP. HCM

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: 6-mercaptopurine (6-MP) đóng vai trò quan trọng trong điều trị của bệnh lý bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) trẻ em. Biến thể của gen NUDT15 và TPMT được cho là có liên quan đến việc tăng độc tính khi sử dụng thuốc 6-MP. Vì vậy, mục tiêu của nghiên cứu này là khảo sát biến thể NUDT15 và TPMT, cũng như ảnh hưởng của các biến thể này tới điều trị thuốc 6-MP ở quần thể dân số bệnh nhi BCCDL Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp:** Sử dụng kỹ thuật giải trình tự Sanger để phát hiện các biến thể NUDT15 và TPMT trên 70 bệnh nhi BCCDL. Trong giai đoạn điều trị duy trì, mức độ giảm bạch cầu hạt (BCH) và liều thuốc 6-MP sử dụng được ghi nhận lại. **Kết quả:** 23/70 (32,9%) trường hợp ghi nhận biến thể NUDT15. Ba biến thể đã được xác định ở các nghiên cứu khác là NUDT15 *2 (p.V18_V19insGV và p.R139C), *3 (p.R139C), và *6 (p.V18_V19insGV); bên cạnh đó, một biến thể mới được chúng tôi ghi nhận NUDT15 R111Q. Tỷ lệ NUDT15 wild-type, biến thể dị hợp tử, và biến thể đồng hợp tử lần lượt là 67,1%, 30,1%, và 2,8%. Hai biến thể dị hợp tử của gen TPMT được ghi nhận là TPMT *3C và *6, chiếm 2,8%. Bệnh nhân có hoạt độ NUDT15 giảm ở mức trung bình và thấp phải sử dụng liều thuốc 6-MP dung nạp là 55,2 và 37,2 so với 69,5mg/m²/ngày của nhóm bệnh nhân có hoạt độ NUDT15 bình thường (p=0,0001). Cũng tương tự vậy, liều trung bình thuốc 6-MP được sử dụng ở nhóm có hoạt độ NUDT15 thấp cũng phải giảm đáng kể tương đương 49,6% của liều thuốc chuẩn so với 73,6% và 92,7% ở nhóm hoạt độ trung bình và hoạt độ bình thường. **Kết luận:** Với kết quả trên, nhóm nghiên cứu khuyến nghị cần có sự điều chỉnh liều thuốc 6-MP dựa trên kiểu biến thể NUDT15 được ghi nhận ở nhóm dân số bệnh nhân BCCDL trẻ em ở Việt Nam.

Từ khóa: Bạch cầu cấp dòng lympho; NUDT15; TPMT; 6-mercaptopurine

ABSTRACT

EFFECTS OF NUDT15 AND TPMT VARIANTS ON MERCAPTOPURINE TREATMENT IN VIETNAMESE PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS

Introduction: 6-mercaptopurine (6-MP) plays a critical role in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). NUDT15 and TPMT gene variants have been strongly associated with myelotoxicity caused by using 6-MP. Therefore, the purpose of this study is to investigate the frequency of NUDT15 and TPMT polymorphisms, as well as the impact of NUDT15 variants on the use of 6-MP to treat pediatric ALL in Vietnam.

Method: Sanger sequencing was applied to detect NUDT15 and TPMT gene variants in 70 pediatric

Nhận bài: 15-2-2022; Chấp nhận: 20-4-2022

Người chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Nghĩa

Địa chỉ: Bệnh viện Truyền máu - Huyết học TP. HCM

ALL patients. Duration of drug interruption, level of neutropenia, and 6-MP tolerance dose were recorded. **Result:** NUDT15 variants were detected from 23 out of 70 (32.9%) patients. Three well-known haplotype variants were identified as NUDT15 *2 (p.V18_V19insGV and p.R139C), *3 (p.R139C), and *6 (p.V18_V19insGV); besides, a novel NUDT15 p.R11Q was not previously reported. The NUDT15 wild-type, heterozygous variant, and homozygous variant genotypes were 67.1%, 30.1%, and 2.8%, respectively. Two TPMT heterozygous polymorphisms were TPMT*3C and *6, accounted for 2.8%. Patients with intermediate and low activity NUDT15 were given the median 6-MP tolerance dose of 55.2 and 37.2 versus 69.5mg/m²/day of patients with NUDT15 normal activity (p=0.0001). Patients with homozygous variant diplotype were drastically sensitive to 6-MP, with an average dose intensity of 49.6%, compared to 73.6% and 92.7% of those with heterozygous and wild-type diplotype, respectively (p=0.0001). **Conclusion:** Our results suggest that 6-MP dose adjustment should be based on NUDT15 variants in pediatric Vietnamese ALL patients.

Keywords: ALL; NUDT15; TPMT; 6-Mercaptopurine; Vietnamese.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) là bệnh lý ác tính thường gặp nhất ở trẻ em, mỗi năm trên thế giới có thêm khoảng 100,000 trường hợp BCCDL mới, trong đó 70% là ở trẻ em [1], gây tỷ lệ tử vong cao. Ngày nay gần 80% trẻ em mắc bệnh được chữa khỏi với tỷ lệ sống không biến cố (EFS) trong 5 năm từ 75% đến 83% [2]. Thành công này là nhờ vào những tiến bộ trong điều trị với các phác đồ đa hóa trị liệu tăng cường và điều trị nâng đỡ (truyền máu, kháng sinh, kháng virus và dinh dưỡng). Hiện nay trên thế giới có rất nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được áp dụng để điều trị bệnh nhi bệnh BCCDL đã đạt được kết quả cao với thời gian sống toàn bộ (OS) trong 5 năm khoảng 80% [3]. Nhằm mục đích nâng cao tỷ lệ chữa khỏi, kéo dài EFS và OS, làm cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân cũng như giảm các độc tính của thuốc, bệnh viện đã áp dụng phác đồ FRALLE 2000 từ 6/2003 và đã đạt được những hiệu quả đáng kể với OS và EFS 5 năm lần lượt là 87,5% và 80% [4].

Phác đồ điều trị FRALLE 2000 có 5 giai đoạn điều trị kéo dài gần 1 năm bao gồm: tấn công, củng cố, tăng cường I, trung gian và tăng cường II. Để duy trì hiệu quả lui bệnh, cũng như tránh tái phát bệnh, những bệnh nhân này đòi hỏi điều trị tiếp tục trong thời gian dài từ 1 đến 2 năm tiếp

theo. Sự phối hợp thuốc methotrexate mỗi tuần và mercaptopurine mỗi ngày được xem là điều trị chuẩn trong giai đoạn điều trị duy trì, đã có những chứng minh rằng nếu không điều trị duy trì thì nguy cơ tái phát sẽ cao hơn [5]. Cũng vì thế, liều của 6-MP trong điều trị duy trì là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến thời gian sống không sự cố (EFS) trong điều trị bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL). Giảm bạch cầu hạt do độc tính lên tủy liên quan đến 6-thioguanin nucleotides (TGNs), những chất chuyển hóa ở dạng hoạt động của mercaptopurine, từ đó làm giảm đi tác động của thuốc 6-MP đến việc điều trị bệnh và làm ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh. Độc tính tủy quá mức thường làm gián đoạn tiến trình điều trị, gây hậu quả không mong muốn [5]. Sự tích lũy ngày càng cao thioguanin nucleotides bên trong tế bào làm tăng độc tính của thuốc, vì thế việc điều chỉnh liều mercaptopurine ở mức dung nạp phù hợp sẽ có hiệu quả điều trị tốt hơn. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) là enzyme chuyển hóa chính của mercaptopurine. Tính đa hình đơn nucleotide của TPMT ảnh hưởng lớn đến hoạt động enzyme trong sản xuất protein. Dựa trên các nghiên cứu đã có, hướng dẫn điều trị thuốc thiopurine theo biến thể gen TPMT đã được đưa ra và hội dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ gợi ý cần làm xét nghiệm xác định kiểu gen TPMT trước khi sử dụng thiopurine. Ghi

nhận sự khác biệt về tần suất của biến thể của gen TPMT giữa người châu Á so với người châu Âu và vì vậy biến thể TPMT không đủ để được cho là phù hợp với tần suất của độc tính giảm bạch cầu hạt do thuốc 6-MP ở người châu Á. Gần đây, một nghiên cứu cho thấy một biến thể của gen NUDT15 c.C415T (rs116855232) thường không dung nạp với 6-MP ở bệnh nhân Hàn Quốc mắc bệnh Crohn, có sự liên quan giữa biến thể gen này với việc giảm bạch cầu hạt do thiopurine[6]. Và hiện nay, đã có các nghiên cứu về gen NUDT15 trong điều trị bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em ghi nhận có giảm bạch cầu hạt do thiopurine; các kiểu biến thể của NUDT15 và TPMT cũng đã được xác định có liên quan đến độc tính này. Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về tần suất gặp các biến thể của gen NUDT15, TPMT cũng như ảnh hưởng của các biến thể này trên sự dung nạp mercaptopurine trong điều trị. Do đó, câu hỏi được đặt ra nghiên cứu là: *tần suất các kiểu biến thể NUDT15, TPMT là bao nhiêu ở bệnh nhi BCCDL, tác dụng ức chế tuỷ của thuốc 6-mercaptopurine trong giai đoạn điều trị duy trì của các bệnh nhi có kiểu biến thể như thế nào.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả hàng loạt ca.

2.2. Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Truyền máu - Huyết học TP.HCM.

2.3. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01.2016 đến tháng 07.2019.

2.4. Cỡ mẫu

$$N = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

- p: là tỷ lệ xuất hiện biến thể trong gen NUDT15. Chúng tôi lấy tỷ lệ p là 11,6% theo kết quả nghiên cứu của tác giả D-C Liang (2015) [7].

- $Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số tin cậy, là 1,96 với độ tin cậy 95%.

- d: sai số cho phép (d = 0.05).

Từ đó cỡ mẫu tính được N = 160 người bệnh.

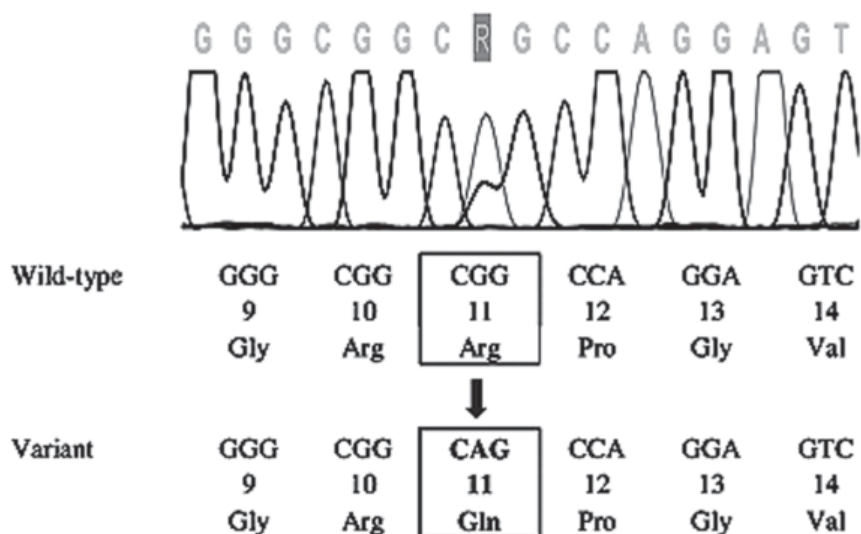
Mỗi năm có khoảng 30 - 50 bệnh nhân bắt đầu vào giai đoạn duy trì, chúng tôi sẽ lấy tất cả bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian tiến hành nghiên cứu, khoảng từ 60-100 mẫu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu 70 bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) trẻ em đang điều trị duy trì phác đồ FRALLE 2000 tại Bệnh viện Truyền máu - Huyết học thành phố Hồ Chí Minh ghi nhận tuổi trung vị là 6 tuổi (2 - 16 tuổi), nam chiếm 38/70, hầu hết bệnh nhân điều trị thuộc dòng B bệnh lý với tỷ lệ 97%.

Kết quả nghiên cứu cho thấy 23 bệnh nhân có biến thể NUDT15 và 2 bệnh nhân có biến thể TPMT, trong đó bao gồm 1 bệnh nhân có cả hai biến thể. Khảo sát biến thể NUDT15, chúng tôi ghi nhận được bốn kiểu biến thể NUDT15, chiếm nhiều nhất là kiểu biến thể NUDT15 *3 là dạng biến đổi p.R139C, với 13 trường hợp chiếm 18,6%. Tiếp theo là các kiểu biến thể NUDT15 *2 và *6 xấp xỉ nhau, lần lượt chiếm 7,2% và 5,7%. Kiểu biến thể NUDT15 *2 với dạng biến đổi p.R139C kèm với dạng biến đổi p.Val18_Va119insGlyVal; trong khi đó kiểu biến thể NUDT15 *6 chỉ có dạng biến đổi p.Val18_Va119insGlyVal. Đặc biệt, chúng tôi ghi nhận được một trường hợp có dạng biến đổi chưa được ghi nhận ở các nghiên cứu đã công bố trước đây, dạng biến đổi p.R111Q (Hình 1), chiếm tỷ lệ 1,4%. Mặt khác, chúng tôi chỉ ghi nhận 2 trường hợp có biến thể TPMT là *3C (p.Y240C) và *6 (p.Y180C), dạng dị hợp tử TC, chiếm tỷ lệ mỗi biến thể là 2,8% (Bảng 1).



Hình 1. Giải trình tự của biến thể mới NUDT15 R11Q

Bảng 1. Đặc điểm kiểu biến thể của dân số nghiên cứu (n=70)

NUDT15		TPMT	
Biến thể	Tỷ lệ (%)	Biến thể	Tỷ lệ (%)
*1/*1	47 (67.1%)	*1/*1	68 (97.2%)
*1/*2	5 (7.2%)	*1/*3C	1 (1.4%)
*1/*3	12 ^a (17.2%)	*1/*6	1 ^a (1.4%)
*1/*6	3 (4.3%)		
*1/R11Q	1 (1.4%)		
*3/*3	1 (1.4%)		
*6/*6	1 (1.4%)		

Chú thích: NUDT15 *1: wild-type; *2: p.Val18_Va119insGlyVal và R139C; *3: R139C; *6: p.Val18_Va119insGlyVal. TPMT *1: wild-type; *3C: p.Y240C; *6: Y180C. ^aTrường hợp ghi nhận cả hai biến thể của NUDT15 và TPMT.

3.2. Mối liên quan giữa kiểu hình NUDT15 và tác dụng giảm BCH do thuốc 6-MP

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 2 trường hợp ghi nhận có biến thể TPMT, do đó chúng tôi chỉ đánh giá mối tương quan giữa nhóm có biến thể và không có biến thể NUDT15 về tác dụng giảm BCH do thuốc 6-MP tại thời điểm hoàn tất 48 tuần điều trị duy trì trên 51 trường hợp. Vì độc tính tuỷ, các bệnh nhân ở nhóm có kiểu hình hoạt độ bình thường (nhóm A), hoạt độ trung

bình (nhóm B), và hoạt độ thấp (nhóm C) cần phải kéo dài số tuần điều trị lần lượt với 56, 61, và 77 tuần (Bảng 2). Tương đương với số tuần gián đoạn điều trị của các nhóm A, B, và C lần lượt là 9, 14, và 29 tuần.

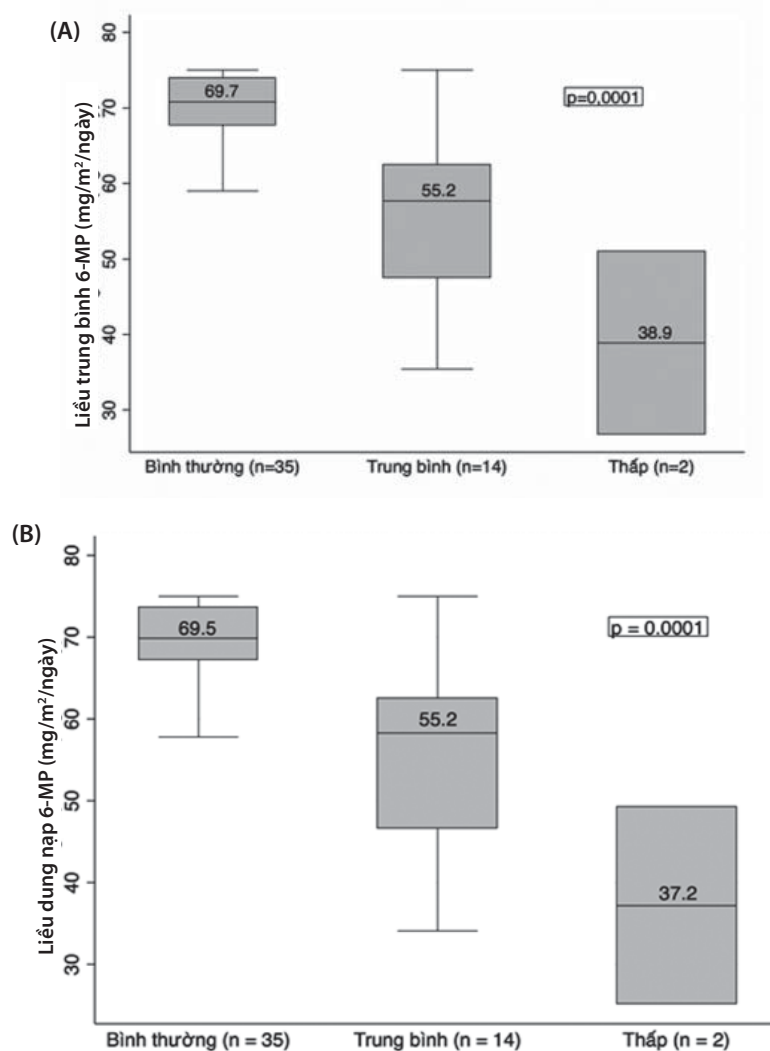
Các kiểu hình NUDT15 ghi nhận mức giảm bạch cầu hạt khác nhau được thể hiện qua bảng 2. Nhóm A giảm BCH mức độ 3, với trung bình là $0,61 \times 10^9/L$. Nhóm B và C giảm BCH mức độ 4, với trung bình lần lượt là $0,45$ và $0,32 \times 10^9/L$.

Bảng 2. Liên quan giữa kiểu hình hoạt độ NUDT15 với các đặc điểm lâm sàng tại thời điểm hoàn tất 48 tuần điều trị duy trì (n=51)

Đặc điểm	Hoạt độ bình thường (n = 35)	Hoạt độ trung bình (n = 14)	Hoạt độ thấp (n = 1)	p
Tổng thời gian điều trị [trung vị (khoảng)] (tuần)	56 (51-63)	61 (55-71)	77 (66-88)	0,0027*
Mức giảm BCH(trung bình±độ lệch chuẩn) (x 10 ⁹ /L)	0.61±0.12	0,45±0,10	0,32±0,06	0,0001 ⁼

Chú thích: *Kruskal Wallis non-parametric test. =One-way ANOVA test.

Liều thuốc 6-MP trung bình ghi nhận lần lượt là 69,7±4,6, 55,2±11,6, và 38,9±17,2mg/m²/ngày cho các nhóm A, B, và C (Hình 2A). Nhóm B và C phải giảm 73% và 50% liều thuốc so với liều tiêu chuẩn là 75mg/m²/ngày. Trong khi đó, nhóm A có hoạt độ NUDT15 bình thường có thể dùng thuốc tương đương 93% liều tiêu chuẩn.



Hình 2. Biểu đồ hộp thể hiện mối liên quan giữa kiểu hình hoạt độ NUDT15 và liều trung bình 6-MP (A) và liều dung nạp 6-MP (B).

Liều dung nạp thuốc 6-MP được ghi nhận lần lượt là $69,5 \pm 4,8$, $55,2 \pm 11,8$, và $37,2 \pm 17,0$ mg/m²/ngày cho các nhóm A, B, và C (Hình 2B). So sánh với liều chuẩn 75 mg/m²/ngày, nhóm A dung nạp được 92,7% liều thuốc, trong khi đó, nhóm B dung nạp được 73,6% và nhóm C chỉ dung nạp được ở mức 49,6% liều chuẩn.

Trường hợp biến thể mới NUDT15 R11Q được nhóm nghiên cứu ghi nhận, bệnh nhân phải trì hoãn 5 tuần điều trị do giảm BCH với mức giảm $0,47 \times 10^9$ /L trong thời gian điều trị 48 tuần duy trì thuốc.

4. BÀN LUẬN

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi bắt đầu vào phác đồ điều trị duy trì dao động từ 2 - 16 tuổi, trung vị là 6 tuổi, giới nam chiếm phần nhiều hơn, kết quả tương tự cũng được ghi nhận ở nghiên cứu của tác giả Tanaka và cs năm 2015 với độ tuổi trung vị là 6 tuổi và nam giới chiếm 51% [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi thực hiện khảo sát 70 bệnh nhân trước và trong khi điều trị duy trì, ghi nhận được 23/70 (32,9%) trường hợp có biến thể NUDT15, gồm nhiều kiểu biến thể. Theo nghiên cứu của Moriyama và cs năm 2018[9], nhóm tác giả xác định trên 55 bệnh nhi BCCDL, và tỷ lệ thu nhận được là 11/55 (20%) trường hợp có biến thể NUDT15. Ngoài ra, trên một nghiên cứu trước đó vào năm 2016 của cùng tác giả Moriyama và cs [10], nhóm tác giả ghi nhận tần suất của biến thể NUDT15 ở ba quần thể dân số BCCDL trẻ em. Ở bệnh nhi Guatamela, biến thể NUDT15 được ghi nhận 20/159 (12,6%) trường hợp, ở bệnh nhi Singapore tỷ lệ này là 19/79 (24%) trường hợp, và với bệnh nhi Nhật Bản, ghi nhận được 10/32 (31,25%). Có thể thấy, nhìn chung, biến thể NUDT15 được ghi nhận nhiều ở quần thể dân số châu Á nói chung. Với nghiên cứu trên dân số bệnh nhi Nhật Bản ghi nhận tỷ lệ này cao hơn 30%, và nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ cao hơn 30% ở bệnh nhi BCCDL như vậy. Tuy nhiên, số mẫu khảo sát của

chúng tôi còn ít, 70 mẫu, chưa đại diện được cho bệnh nhi BCCDL ở Việt Nam. Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận 2 (2,86%) trường hợp biến thể TPMT *3C, dạng dị hợp tử TC. Kiểu biến thể này cũng đã được ghi nhận ở nghiên cứu của Suzuki và cs năm 2016, với tỷ lệ 3,92% [11]. Hay nghiên cứu của Tanaka và vs năm 2015 báo cáo kiểu biến thể này với tỷ lệ 4,35% [8]; nghiên cứu Zhu Y và cs có tỷ lệ biến thể là 4,26% [12]. Có thể thấy, kiểu biến thể TPMT được ghi nhận rất ít ở dân số châu Á nói chung và trên nghiên cứu của chúng tôi nói riêng. Vì vậy, nó không thể giải thích được về việc ức chế tủy sau sử dụng 6-mercaptopurine trên dân số châu Á, điều đó càng khẳng định được vai trò của NUDT15 trong vấn đề này.

Trong bảng 2, kết quả thu được cho thấy có sự khác biệt rõ rệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,0027$) giữa 3 nhóm kiểu hình hoạt độ NUDT15 bình thường, trung bình, và thấp về tổng số tuần điều trị trung vị lần lượt là 56, 61, và 77 tuần. Điều này cho thấy rằng, bệnh nhân để hoàn thành 48 tuần điều trị duy trì, thời gian thực tế luôn phải kéo dài hơn dù có hay không có biến thể NUDT15 *T. Với bệnh nhân bình thường không mang biến thể *T, tổng thời gian điều trị kéo dài thêm 9 tuần. Hoặc với bệnh nhân có kiểu gen dị hợp tử CT, việc điều trị này kéo dài thêm 14 tuần. Đặc biệt, ở bệnh nhân có kiểu gen đột biến đồng hợp tử TT, điều trị duy trì bị kéo dài thêm 29 tuần. Trong nghiên cứu của tác giả Tanaka vs cs, ghi nhận về tổng số tuần điều trị của 3 nhóm kiểu gen CC, CT, và TT lần lượt là 60 tuần, 61 tuần, và 77 tuần, sự khác biệt của nghiên cứu này không có ý nghĩa thống kê [8]. Việc kéo dài điều trị này có thể sẽ làm tăng chi phí điều trị đáng kể cho bệnh nhân, hơn nữa, việc ngưng thuốc do tác dụng phụ ức chế tủy có thể sẽ làm ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị, ảnh hưởng đến quá trình bệnh.

Khi xét mối tương quan giữa kiểu hình NUDT15 và mức độ giảm BCH, chúng tôi sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức giảm BCH của 3 nhóm, $p=0,0001$. Mỗi kiểu hình hoạt độ có mức độ giảm khác nhau như nhóm A có mức BCH

giảm là $0,61 \pm 0,12 \times 10^9/L$, nhóm B có mức giảm BCH là $0,45 \pm 0,10 \times 10^9/L$, nhóm C có mức giảm BCH là $0,32 \pm 0,06 \times 10^9/L$. Trong một số nghiên cứu, với phác đồ lựa chọn, BCH sẽ được giữ ở mức $2000-3000/mm^3$, và sẽ giảm liều hoặc ngưng khi $BCH < 2000/mm^3$. Vậy nên ít số liệu về mức $BCH < 1000/mm^3$ được báo cáo. Trong báo cáo của mình, tác giả Tanaka lấy mức giảm $BCH < 2000/mm^3$, ghi nhận mức giảm BCH này có khác nhau giữa 3 nhóm kiểu hình với $p < 0,001$ [8], vậy kết quả này cho thấy sự tương đồng nghiên cứu giữa chúng tôi và nhóm tác giả này.

Nghiên cứu này ghi nhận sự khác biệt rõ rệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm kiểu hình NUDT15 về liều thuốc trung bình, $p=0,0001$. Liều trung bình của nhóm kiểu hình hoạt độ bình thường CC sử dụng trong 48 tuần thuốc là $69,7 \pm 4,6 mg/m^2/ngày$, giảm hơn 7% so với liều chuẩn ban đầu. Ở nhóm kiểu hình hoạt độ trung bình CT, liều trung bình sử dụng thuốc đã giảm 27% so với liều $75 mg/m^2/ngày$ ban đầu, bệnh nhân chỉ sử dụng liều trung bình là $55,2 \pm 11,6 mg/m^2/ngày$. Liều thuốc trung bình $38,9 \pm 17,2 mg/m^2/ngày$ đã được ghi nhận ở nhóm hoạt độ thấp TT, với tỷ lệ giảm lên tới 50%. Trong nghiên cứu của tác giả Tanaka và cs năm 2015, với phác đồ có liều thuốc ban đầu là $40 mg/m^2/ngày$, đã báo cáo liều thuốc trung bình ở 3 nhóm kiểu gen CC, CT, và TT lần lượt là 40,7, 29,3, và $8,8 mg/m^2/ngày$, với tỷ lệ phần trăm so với liều ban đầu lần lượt là 101,75%, 73,25%, và 22%. Sự khác biệt này cũng được ghi nhận là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [8]. Trong nghiên cứu của mình, tác giả Chieng tính liều tích lũy trong vòng 6 tháng ở các nhóm bệnh nhân, ghi nhận được như sau: nhóm có kiểu gen CC, tổng liều tích lũy là $7616 mg/m^2$, tương đương với 84,6% tổng liều tích lũy chuẩn ban đầu; nhóm có kiểu gen dị hợp tử CT, tổng liều tích lũy là $6094 mg/m^2$, tương đương với 67,7% tổng liều tích lũy chuẩn ban đầu; và nhóm có kiểu gen đồng hợp tử TT, tổng liều tích lũy là $3481 mg/m^2$, tương đương với 38,68% tổng liều tích lũy chuẩn ban đầu. Kết quả này cũng có sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê với $p=0,001$ [13]. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với các nghiên cứu khác về liều thuốc trung bình giữa các nhóm kiểu gen, và sự khác biệt này là rõ rệt, dù rằng, có sự khác nhau ở thời điểm đánh giá, liều thuốc chuẩn ban đầu.

Tương tự, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa liều thuốc dung nạp với các kiểu hình NUDT15 cũng được ghi nhận, với $p = 0,0001$. Liều dung nạp ở nhóm có kiểu hình CC là $69,5 \pm 4,8 mg/m^2/ngày$, nhóm dị hợp tử CT là $55,2 \pm 11,8 mg/m^2/ngày$, và nhóm đồng hợp tử TT là $37,2 \pm 17,0 mg/m^2/ngày$. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả gần tương đương với nghiên cứu của tác giả Yang J và cs năm 2015. Trong nghiên cứu đó, phác đồ sử dụng liều ban đầu là $75 mg/m^2/ngày$ và sẽ lấy liều dung nạp là liều duy trì được 4 tuần, tác giả Yang ghi nhận 2 bệnh nhân đồng hợp tử TT chỉ dung nạp mức 8,3% liều ban đầu; 31 bệnh nhân dị hợp tử CT dung nạp thuốc với mức 63% liều ban đầu; và 625 bệnh nhân kiểu gen CC đạt được mức dung nạp thuốc 83,5% liều ban đầu. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với $p = 8,8 \times 10^{-9}$ [14]. Trong nghiên cứu của tác giả Moriyama và cs năm 2017, với phác đồ có liều thuốc ban đầu là $50 mg/m^2/ngày$, đã báo cáo liều thuốc dung nạp ở 3 nhóm kiểu gen CC, CT, và TT lần lượt là $48,0 \pm 21,2$, $34,1 \pm 17,0$, và $3,2 \pm 1,2 mg/m^2/ngày$, với tỉ lệ phần trăm giảm lần lượt là 4%, 31,8%, và 93,6%. Sự khác biệt này cũng được ghi nhận là có ý nghĩa thống kê với $p = 4,8 \times 10^{-4}$ [10]. Trong một nghiên cứu của tác giả Moriyama và cs năm 2016 trên 270 bệnh nhi của dân số Nhật Bản, Singapore, Guatemalan, sử dụng phác đồ với liều duy trì chuẩn ban đầu là $50 mg/m^2/ngày$, vẫn ghi nhận được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa liều dung nạp và 3 nhóm kiểu gen CC, CT, TT với $p=0,021$ của dân số Guatemalan, $p = 2,1 \times 10^{-5}$ của dân số Singapore và, $p = 0,0054$ của dân số Nhật Bản [14]. Trong nghiên cứu của Liang và cs năm 2015, với phác đồ dùng liều 6-mercaptopurine ban đầu là $60 mg/m^2/ngày$, tác giả ghi nhận liều dung nạp của 3 nhóm kiểu gen NUDT15 CC, CT,

và TT lần lượt là $44,1 \pm 15,3$, $30,7 \pm 11,7$, và $9,4 \pm 3,7\text{mg/m}^2/\text{ngày}$ ($p < 0,0001$) [7].

Qua nghiên cứu của chúng tôi, có sự tương đồng với kết quả của các nghiên cứu khác, liều thuốc bệnh nhân dung nạp được là khác nhau giữa các nhóm kiểu gen NUDT15.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có các kiểu biến thể NUDT15, trong đó có một kiểu biến thể mới p.R11Q. Tỷ lệ biến thể NUDT15 của chúng tôi ghi nhận là tương đồng với các nghiên cứu khác trên quần thể dân số châu Á. Các biến thể NUDT15 này ảnh hưởng rõ rệt đến việc điều trị do độc tính của thuốc 6-mercaptopurine. Để từ đó, chúng tôi đề nghị về việc triển khai xét nghiệm tìm biến thể NUDT15 trước khi bệnh nhân bước vào điều trị duy trì.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần VB (2000). Mười năm hoạt động điều trị về máu năm 1990-2000. Y học Việt Nam 1-19: 248-249.

2. Trần VB (2002) Điều trị bệnh bạch cầu cấp. In: Cẩm nang điều trị các bệnh lý về máu. Nhà xuất bản Y học, pp 5-55.

3. Nguyễn AT (1997). Điều trị các bệnh máu ác tính cơ quan tạo máu. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

4. Võ TTT (2010). Đánh giá hiệu quả điều trị bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em bằng phác đồ FRALLE 2000. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.

5. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J (2014) Mercaptopurine/Methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction. Journal of pediatric hematology/oncology 36 (7):503-517. doi:10.1097/mph.0000000000000206.

6. Yang SK, Hong M, Baek J, Choi H, Zhao W, Jung Y, Haritunians T, Ye BD, Kim KJ, Park SH, Park SK, Yang DH, Dubinsky M, Lee I, McGovern DP, Liu J, Song K (2014) A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. Nature genetics 46 (9):1017-1020. doi:10.1038/ng.3060.

7. Liang DC, Yang PC (2015) NUDT15 gene polymorphism related to mercaptopurine intolerance in Taiwan Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. The Pharmacogenomics Journal 75:1-4

8. Tanaka Y, Kato M, Hasegawa D, Urayama KY, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, Koh K, Komiyama T, Manabe A (2015) Susceptibility to 6-MP toxicity conferred by a NUDT15 variant in Japanese children with acute lymphoblastic leukaemia. British journal of haematology 171 (1):109-115. doi:10.1111/bjh.13518.

9. Nishii R, Moriyama T, Janke LJ, Yang W, Suiter CC, Lin TN, Li L, Kihira K, Toyoda H, Hofmann U, Schwab M, Takagi M, Morio T, Manabe A, Kham S, Jiang N, Rabin KR, Kato M, Koh K, Yeoh AE, Hori H, Yang JJ (2018) Preclinical evaluation of NUDT15-guided thiopurine therapy and its effects on toxicity and antileukemic efficacy. Blood 131 (22):2466-2474. doi:10.1182/blood-2017-11-815506.

10. Moriyama T, Nishii R, Lin TN, Kihira K, Toyoda H, Jacob N, Kato M, Koh K, Inaba H, Manabe A, Schmiegelow K, Yang JJ, Hori H (2017) The effects of inherited NUDT15 polymorphisms on thiopurine active metabolites in Japanese children with acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenet Genomics 27 (6):236-239. doi:10.1097/fpc.0000000000000282.

11. Suzuki H, Fukushima H, Suzuki R, Hosaka S, Yamaki Y, Kobayashi C, Sakai A, Imagawa K, Iwabuchi A, Yoshimi A, Nakao T, Kato K, Tsuchida M, Kiyokawa N, Koike K, Noguchi E, Fukushima T, Sumazaki R (2016) Genotyping NUDT15 can predict the dose reduction of 6-MP for children with acute lymphoblastic leukemia especially at a preschool age. *J Hum Genet* 61 (9):797-801. doi:10.1038/jhg.2016.55.
12. Zhu Y, Yin D, Su Y, Xia X, Moriyama T, Nishii R, Liao F, Zhang S, Guo X, Hou Q, Ai Y, Zhou X, Sun S, Zhang D, Zhang Y, Lin C, Deng Y, Lu X, Wang Y, Ma Z, Wang H, Liu B, Yang L, Zhang W, Yang JJ, Shu Y, Gao J, Xu H (2018) Combination of common and novel rare NUDT15 variants improves predictive sensitivity of thiopurine-induced leukopenia in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 103 (7):e293-e295. doi:10.3324/haematol.2018.187658.
13. Chiengthong K, Ittiwut C, Muensri S, Sophonphan J, Sosothikul D, Seksan P, Suppipat K, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V (2016) NUDT15 c.415C>T increases risk of 6-mercaptopurine induced myelosuppression during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 101 (1):e24-26. doi:10.3324/haematol.2015.134775.
14. Takaya Moriyama. RN, et al. (2016) NUDT15 Polymorphisms Alter Thiopurine Metabolism and Hematopoietic Toxicity. *Nat Gênt* 48 (4): 367-373.