

ĐỘC TÍNH TRONG QUÁ TRÌNH ĐIỀU TRỊ THEO PHÁC ĐỒ COG A9961 REGIMEN B Ở BỆNH NHÂN U NGUYÊN TỬ BÀO TỪ 3 ĐẾN 18 TUỔI

Phạm Thị Hồng^{1*}, Trần Đức Hậu², Trần Thu Hà²

DOI: 10.38103/jcmhch.2021.67.9

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phác đồ COG A9961 đã được sử dụng cho điều trị u nguyên tử bào ở trẻ từ 3 tuổi trở lên tại Bệnh viện Nhi trung ương từ 2008. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá độc tính của phác đồ này.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu, 37 bệnh nhân được điều trị ít nhất 1 đợt hóa chất theo phác đồ COG A9961 nhánh B tại khoa Ung thư Bệnh viện Nhi Trung ương từ ngày 1/1/2015 đến 31/06/2019.

Kết quả: Các độc tính trên lâm sàng hay gặp nhất là rụng tóc (100%), nôn, sút cân (86,5%), liệt vận động (62,2%), tiếp đến là viêm loét miệng, dị ứng, ỉa chảy (đều chiếm 35,1%) và giảm sức nghe (13,5%), đái máu (5,4%). Hầu hết các độc tính ghi nhận trên lâm sàng ở mức độ nhẹ (độ 1 và 2). 100% bệnh nhân bị giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm hemoglobin, 86,5% bệnh nhân bị giảm tiểu cầu. Giảm bạch cầu hạt, thiếu máu và giảm tiểu cầu nặng được ghi nhận ở tương ứng là 86,5%, 83,8% và 18,9% bệnh nhân. Số bệnh nhân bị tăng GOT chiếm 62,1%, tăng GPT 72,9%, trong đó chủ yếu (91,9%) là mức độ nhẹ. Có 11 bệnh nhân tăng creatinin máu, chiếm 29,7%, tất cả đều ở mức độ nhẹ.

Kết luận: Các độc tính trên lâm sàng đa phần ở mức độ nhẹ, thoáng qua, hồi phục sau khi kết thúc điều trị. Độc tính trên cận lâm sàng hay gặp nhất là độc tính trên hệ tạo máu và nặng nhất là giảm bạch cầu hạt. Các độc tính khác như tăng men gan, tăng creatinin ít được ghi nhận ở mức độ nặng, không ảnh hưởng đến điều trị.

Từ khóa: bệnh u nguyên tử bào, hóa trị, độc tính.

ABSTRACT

TOXICITY OF TREATMENT BY COG A9961 REGIMEN B IN MEDULLOBLASTOMA FROM 3 TO 18 YEARS

Pham Thi Hong^{1*}, Tran Duc Hau², Tran Thu Ha²

Background: COG A9961 regimen has been used in the treatment of medulloblastoma in children 3 years of age and older at the National Hospital of Pediatrics since 2008. However, there have been no studies evaluating the toxicity of this regimen.

¹Bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội

- Ngày nhận bài (Received): 16/12/2020; Ngày phản biện (Revised): 10/01/2021; Ngày đăng bài (Accepted): 25/02/2021.

²Khoa Ung Thư, Bệnh viện Nhi Trung Ương, Hà Nội

- Người phản hồi (Corresponding author): Phạm Thị Hồng
- Email: hongphamhmu@gmail.com; SĐT: 0977147318

Subjects and methods: Descriptive, retrospective medulloblastoma patients who were treated at least 1 batch of chemicals according to the regimen A9961 branch B at the Department of Oncology of the National Hospital of Pediatrics from January 1, 2015 to June 31.

Results: 37 patients, mean age is 8.4 ± 3.2 (4-15.5). During chemotherapy, the most common clinical toxicity were alopecia (100%), vomiting, weight loss (86.5%), motor paralysis (62.2%), oral ulcers, allergies, diarrhea (35.1%), less common toxicity were hearing loss (13.5%), hematuria (5.4%). Almost clinical toxicity were mild (grade 1 and 2). All patients had hematologic toxicity, 100% of patients had leukopenia, agranulocytosis, anemia; thrombocytopenia were 86.5%. Agranulocytosis was the most severe with grade 3 and 4 recorded in almost patients. Severe neutropenia, anemia and thrombocytopenia were reported in 86.5%, 83.8%, and 18.9% of patients, respectively. The patients with increasing GOT were 62.1%, increasing GPT were 72.9%, mostly mild (91.9%). There were 11 patients with hypercreatinemia, accounting for 29.7%, all with mild levels (grade 1).

Conclusions: Clinical toxicity was mostly mild, transient, reversible after finishing treatment. The most subclinical toxicity was hematologic toxicity. Other toxicity such as elevated liver enzymes, increased creatinine weren't serious level, weren't affected treatment.

Key words: Medulloblastoma, chemotherapy, toxicity.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên tủy bào (Medulloblastoma) là u ác tính phổ biến nhất ở hệ thần kinh trung ương, chiếm tới 20% u não ở trẻ em và 30 - 40% u não ở vùng hố sau. Bệnh có thể ảnh hưởng đến nhiều lứa tuổi, nhưng thường gặp nhất là trẻ từ 5 - 9 tuổi [1].

Nếu được chẩn đoán điều trị sớm, bệnh có tiên lượng khá tốt. Tùy từng lứa tuổi mà lựa chọn phương pháp điều trị khác nhau, bao gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị. Các phương pháp điều trị, đặc biệt là hóa chất thường có nhiều độc tính có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị của bệnh nhân.

Phác đồ A9961 đã được sử dụng trong điều trị u nguyên tủy bào tại BV Nhi trung ương từ năm 2008, chúng tôi tiến hành nghiên cứu về các độc tính trong quá trình điều trị theo phác đồ này ở bệnh nhân u nguyên tủy bào từ 3-18 tuổi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Bệnh nhi từ 3 tuổi đến 18 tuổi. Được chẩn đoán u nguyên tủy bào, đã được phẫu thuật và có kết quả mô bệnh học. Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ COG A9961 nhánh B hoàn thành ít nhất là 1 đợt điều trị hóa chất trong thời gian từ 1/1/2015 đến 30/06/2019.

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Ung thư, bệnh viện Nhi trung ương.

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 07/2018 đến tháng 6/2019.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu một loạt các ca bệnh.

- Mẫu thuận tiện, tất cả bệnh nhân đủ điều kiện đều được đưa vào nghiên cứu.

- Đánh giá độc tính theo lâm sàng, xét nghiệm.

+ **Độc tính lâm sàng dựa vào ghi chép** của bác sĩ, khai thác người nhà bệnh nhân.

+ Độc tính trên các hệ cơ quan thể hiện trên các xét nghiệm lâm tại bệnh viện Nhi Trung Ương.

+ Tiêu chí đánh giá mức độ độc tính: Theo bảng độc tính của Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ, giá trị khoảng tham chiếu các xét nghiệm sinh hóa tại bệnh viện Nhi trung ương. Chia thành các mức độ từ độ 0 (không có) đến độ 4. Trong đó 1 là mức độ độc tính nhẹ nhất, 4 là nặng nhất; 1 và 2 được đánh giá là nhẹ còn 3 và 4 được đánh giá là nặng.

+ Ghi nhận số lượt độc tính và số lượng bệnh nhân bị theo các mức độ độc tính.

2.3. Xử lý số liệu

- Số liệu thu thập được xử lý theo chương trình SPSS 20.0.

2.4. Vấn đề y đức

- Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Y đức của Bệnh viện Nhi trung ương, được sự chấp thuận của bố mẹ (hoặc người giám hộ) của bệnh nhi.

III. KẾT QUẢ

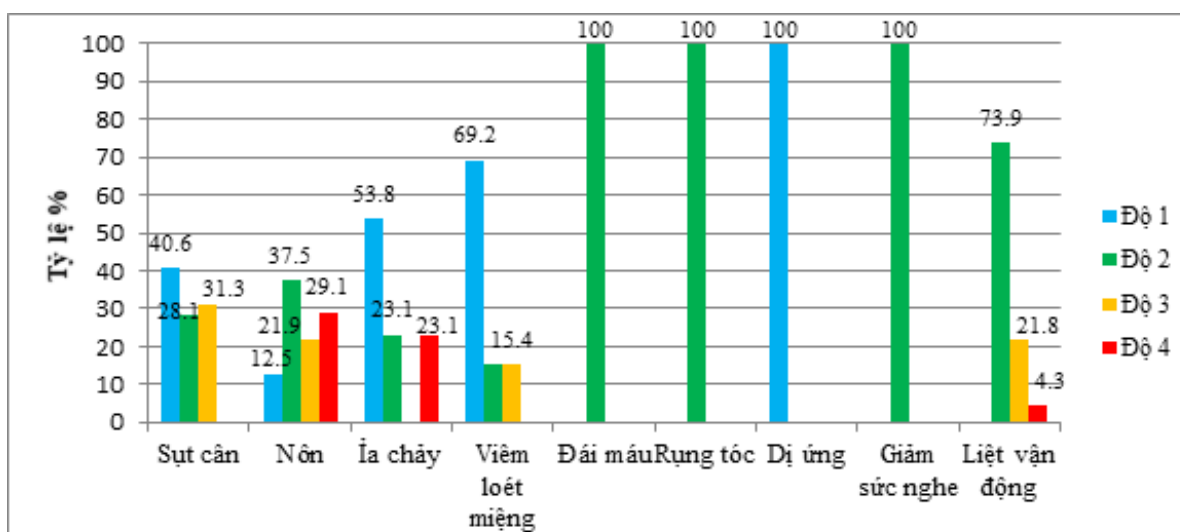
- Có 37 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, tuổi trung bình: $8,4 \pm 3,2$ tuổi (4-15,5).

- Tỷ lệ nam/nữ: 1,5:1

3.1. Độc tính trên lâm sàng

- Trong quá trình hóa trị, các độc tính trên lâm sàng hay gặp nhất là rụng tóc (100%), Tiếp theo là nôn, sút cân (86,5%). Ít gặp hơn là viêm loét miệng, dị ứng, ỉa chảy (đều chiếm 35,1%). Các tác dụng phụ ít gặp nhất là giảm sức nghe (13,5%), đái máu (5,4%). Các độc tính đều tự hết sau khi điều trị, trừ giảm sức nghe cải thiện ít. Tuy khả năng nghe không được phục hồi nhưng ở mức nhiên đều ở mức độ nhẹ, ít ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.

- Mức độ các độc tính trên lâm sàng



Biểu đồ 1: Mức độ các độc tính trên lâm sàng

Hầu hết các độc tính được ghi nhận trên lâm sàng ở mức độ nhẹ (1 và 2) trong đó tất cả bệnh nhân bị rụng tóc, đái máu và giảm sức nghe ở mức độ 2, dị ứng chỉ ở mức độ 1. Độc tính ở mức độ 4 chỉ ghi nhận với liệt, nôn và ỉa chảy, trong đó nôn là biểu hiện lâm sàng duy nhất có mức độ nặng (3 và 4) tương đương với mức độ nhẹ (tính trên số lượng bệnh nhân được ghi nhận).

3.2. Độc tính trên cận lâm sàng

- Độc tính trên hệ tạo máu

Tất cả các bệnh nhân điều trị hóa chất đều bị độc tính trên huyết học. Trong đó 100% bệnh nhân bị giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm hemoglobin, 86,5% bệnh nhân bị giảm tiểu cầu.

- Mức độ độc tính trên hệ tạo máu

Bảng 1: Mức độ độc tính trên hệ tạo máu tính trên số bệnh nhân

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Giảm bạch cầu	37 (100%)	36 (97,3%)	32 (86,5%)	28 (75,7%)
Giảm bạch cầu hạt	37 (100%)	36 (97,3%)	30 (81,1%)	31 (83,8%)
Giảm tiểu cầu	31 (83,8%)	13 (35,1%)	7 (18,9%)	5 (13,5%)
Giảm hemoglobin	37 (100%)	33 (89,2%)	23 (62,3%)	7 (18,9%)

Trừ 5 bệnh nhân không bị giảm tiểu cầu, tất cả bệnh nhân được ghi nhận độc tính trên hệ tạo máu ở tất

Bệnh viện Trung ương Huế

cả các tiêu chí và ở các mức độ khác nhau. Trong đó nặng nhất là giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt với mức độ 3, 4 được ghi nhận ở phần lớn bệnh nhân. Tình trạng thiếu máu ít nặng nề hơn và mức độ giảm tiểu cầu là độc tính nhẹ nhất trên hệ tạo máu

- Độc tính gan

Tăng GOT gặp ở 23 bệnh nhân, chiếm 62,1%, tăng GPT gặp ở 72,9%. Có 22 bệnh nhân có tăng cả GOT và GPT chiếm 59,5%. Số bệnh nhân bị tăng men gan mức độ 1 là 28 trong số 37 bệnh nhân chiếm 75,7%, độ 2 là 8 bệnh nhân, chiếm 21,6%, độ 3 là 3 bệnh nhân chiếm 8,1%, không có bệnh nhân nào bị tăng men gan độ 4.

- Độc tính thận

Có 11 bệnh nhân bị tăng creatinin máu, chiếm 29,7%. Có 10 bệnh nhân (chiếm 27%) chỉ bị tăng creatinin độ 1, chỉ có 1 bệnh nhân (chiếm 2,7%) bị tăng creatinin ở cả mức độ 1 và 2.

IV. BÀN LUẬN

1. Độc tính trên lâm sàng

Độc tính trên lâm sàng hay gặp nhất là rụng tóc. Tiếp theo là nôn, sút cân, liệt vận động. Các tác dụng phụ ít gặp hơn là ỉa chảy, viêm loét miệng, dị ứng. Giảm thính lực, đái máu là các tác dụng phụ hiếm gặp nhất.

Rụng tóc ở các bệnh đều ở mức độ 2 là rụng toàn bộ tóc, thường phục hồi hoàn toàn sau khi kết thúc điều trị. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của El - Aal 2005 [2], 27/27 bệnh nhân rụng tóc khi điều trị hóa chất, đều ở mức độ 2. Có 9/32 bệnh nhân chiếm 28,1% bị nôn nặng (>10 lần/ngày), cần sự hỗ trợ của cha mẹ. Tuy nhiên nôn thường chỉ xảy ra khi truyền hóa chất, sau đó tự thuyên giảm. Số bệnh nhân bị sụt cân $\geq 10\%$ cân nặng (từ độ 2 trở lên) chiếm 59,4%, thường gặp trong những đợt điều trị hóa chất đầu tiên, sau đó cân nặng thường duy trì ở mức ổn định. Nghiên cứu của Tabori 2005 [3], tỷ lệ bệnh nhân bị sụt $\geq 10\%$ cân nặng là 41/56 bệnh nhân, chiếm 73%. Có 5/37 bệnh nhân bị giảm khả năng nghe sau khi điều trị (chiếm 13,5%), đều ở mức độ 2. Kết quả này tương đương với nghiên cứu

của Abdelaziz 2018 [4] là 17,3%. Khả năng nghe là không phục hồi ở tất cả 5 bệnh nhân bị độc tính này, phù hợp với kết quả nghiên cứu của Li 2004 [5]. Do thời gian nghiên cứu ngắn nên chúng tôi chưa đánh giá được một số độc tính lâu dài như ảnh hưởng trên nội tiết, suy giảm trí tuệ, khối u ác tính thứ phát, là những độc tính đã được báo cáo [2], [6].

2. Độc tính trên cận lâm sàng

- Độc tính trên hệ tạo máu

Tất cả bệnh nhân đều được ghi nhận có độc tính ở hệ tạo máu liên quan đến bệnh và điều trị ở các mức độ khác nhau. Giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt là nặng nhất với mức độ 3, 4 được ghi nhận ở phần lớn bệnh nhân. Tình trạng thiếu máu ít nặng nề hơn và mức độ giảm tiểu cầu là độc tính nhẹ nhất trên hệ tạo máu.

Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Taylor 2003 [7], có 90 bệnh nhân điều trị hóa chất, tỷ lệ bị giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu lần lượt là 93,3%, 93,4%, 88,8%. Trong đó giảm bạch cầu, thiếu máu mức độ nặng (độ 3 và độ 4) cũng chiếm đa số với tỉ lệ lần lượt là 85,6% và 81,1%. Hay như nghiên cứu Tabori 2005 [3] độc tính huyết học độ 3 - 4 gặp ở 52/56 bệnh nhân, chiếm tới 95%.

- Độc tính gan.

Số bệnh nhân bị độc tính gan nói chung chiếm 75,7%. Đa phần các lần tăng men gan đều ở mức độ nhẹ (độ 1 và 2). Chỉ có 2 bệnh nhân bị tăng men gan mức độ nặng (độ 3). Không có nhiều nghiên cứu về độc tính gan ở những bệnh nhân u nguyên thủy bào điều trị hóa chất. Một nghiên cứu của Kirscher năm 1991 [8], trên 36 bệnh nhân u nguyên thủy bào điều trị hóa chất với phác đồ có vincristine, có 1 trong số 36 bệnh nhân bị độc tính gan mức độ 3 (men gan tăng từ 5 đến 9 lần so với giá trị bình thường). Kết quả này cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

- Độc tính thận

Có ít bệnh nhân bị độc tính thận, 11/37 bệnh nhân, chiếm 29,7%. Tất cả các bệnh nhân bị tăng creatinin máu đều ở mức độ nhẹ, không ảnh hưởng đến điều trị. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu

của một số tác giả như nghiên cứu của El - Aal [2], có 2/28 bệnh nhân bị độc tính thận mức độ 1 - 2. Hay như nghiên cứu của Taylor 2003 [7], tỷ lệ bệnh nhân bị độc tính thận mức độ 1 và độ 2 là 6/90 bệnh nhân, chiếm 6,7%; độ 3 và độ 4 là 3/90 bệnh nhân (chiếm 3,3%).

IV. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 37 bệnh nhân u nguyên tủy bào điều trị hóa chất theo phác đồ COG A9961 ở khoa

Ung thư từ 1/1/2015 đến 30/6/2019 chúng tôi nhận thấy các độc tính trên lâm sàng được ghi nhận nhiều nhất là rụng tóc, nôn và sụt cân. Đa phần các độc tính này thường nhẹ, thoáng qua, hồi phục hoàn toàn sau điều trị.

Độc tính trên hệ cơ quan biểu hiện trên cận lâm sàng hay gặp nhất là độc tính trên hệ tạo máu. Các độc tính khác như tăng men gan, tăng creatinin ít được ghi nhận ở mức độ nặng, không ảnh hưởng đến điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Allison M Martin, Eric Raabe, Charles Eberhart and Kenneth J Cohen. Management of Pediatric and Adult Patients with Medulloblastoma. Current treatment options in oncology 2014, 15(4): 581-94.
2. Hisham H Abd El-Aal, Mohsen M Mokhtar, E E Habib, Amr T El-Kashef, Ezzat S Fahmy. Medulloblastoma: conventional radiation therapy in comparison to chemo radiation therapy in the post-operative treatment of high-risk patients. J Egypt Natl Canc Inst 2005. 17(4): 301-7.
3. Uri Tabori 1, Lillian Sung, Juliette Hukin, Norman Laperriere, Bruce Crooks, Anne-Sophie Carret et al. Medulloblastoma in the second decade of life: A specific group with respect to toxicity and management. Cancer 2005, 103(9), 1874-80.
4. Zeyad Abdelaziz, Basmaa Elsabe, Ahmed Farhod, Amr Abdelkarim, and Shady Fadel. Outcome and toxicity of medulloblastoma in Alexandria, Egypt. Neuro Oncol 2018. 20(2): 47-47.
5. Y Li 1, R B Womer, J H Silber. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. Eur J Cancer 2004, 40(16), 2445-51.
6. Piero Fossati 1, Umberto Ricardi, Roberto Orecchia Pediatric medulloblastoma: toxicity of current treatment and potential role of protontherapy. Cancer Treat Rev 2009, 35(1): 79-96.
7. Roger E Taylor, Clifford C Bailey, Kath Robinson, Claire L Weston, David Ellison, James Ironside et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. J Clin Oncol 2003, 21(8): 1581-91.
8. J P Krischer, A H Ragab, L Kun, T H Kim, J P Laurent, J M Boyett et al. Nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone as adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. A Pediatric Oncology Group study. J Neurosurg 1991, 74(6): 905-9.