

ẢNH HƯỞNG CỦA ĐỘT BIẾN GEN NUDT15 VÀ TPMT ĐẾN ĐIỀU TRỊ MERCAPTOPURINE Ở TRẺ BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Đào Thị Tú Anh^{1,✉}, Allen Yeoh Eng Juh³, Chen Zhiwei³, Trần Thị Liên Nhi², Nguyễn Thị Nga², Nguyễn Ngọc Khôi², Bùi Ngọc Lan²

¹Trường Đại Học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

³Bệnh viện Đại học Quốc Gia Singapore

2 enzyme Nudix hydrolase 15 (NUDT15) và Thiopurine methyl transferase (TPMT) liên quan đến chuyển hóa thuốc mercaptopurine (MP) dùng trong điều trị bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em giai đoạn duy trì. Bệnh nhân có đột biến gen mã hóa 2 enzyme này dẫn đến tăng độc tính của MP khi dùng liều thông thường. Nghiên cứu trên 80 bệnh nhân BCC được xác định đột biến 2 gen NUDT15 và TPMT bằng kỹ thuật RT-PCR và được chia làm 3 nhóm, nhóm 1 không có đột biến dùng liều MP thông thường. Nhóm 2 có đột biến nhưng vẫn dùng liều khởi đầu thông thường. Nhóm 3 có đột biến và được giảm liều khởi đầu MP theo hướng dẫn điều trị của hiệp hội ứng dụng gen và dược học di truyền CPIC 2018. Theo dõi độc tính/biến chứng của MP trên bệnh nhân như giảm bạch cầu hạt, tăng men gan. Kết quả cho thấy, nhóm có đột biến và giảm liều MP chủ yếu giảm bạch cầu hạt độ III (92,3%), đa số không có tăng men gan (60%) và không bị dùng thuốc do giảm bạch cầu hạt nặng. Trong khi nhóm không có đột biến và có đột biến với liều MP thông thường hầu hết giảm bạch cầu hạt độ IV (75,8% và 92,3%) và phải ngừng thuốc do giảm bạch cầu hạt nặng (1 và 2 đợt), tỷ lệ tăng men gan độ III là 62,9% và 69,2%. Đột biến gen NUDT15 và TPMT làm tăng mức độ nặng, tần suất số đợt dùng thuốc do giảm bạch cầu hạt nặng; và mức độ nặng do tăng men gan GOT và/hoặc GPT.

Từ khoá: NUDT15, TPMT, độc tính, mercaptopurine, bạch cầu cấp dòng lympho.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp là bệnh ung thư phổ biến nhất ở trẻ em trong đó chủ yếu là bạch cầu cấp dòng lympho (Acute lymphoblastic leukemia, ALL). Xác suất sống không sự kiện 5 năm ở nhóm nguy cơ thấp đạt 93%.¹ Điều trị ALL gồm 4 giai đoạn: tấn công, củng cố, tái tấn công và duy trì. Mercaptopurine (MP) được duy trì hàng ngày trong 2-3 năm nhằm giảm tỉ lệ tái phát, kéo dài thời gian lui bệnh. Tuy nhiên, dùng MP kéo dài gây độc tính và dùng điều trị do độc tính là

nguyên nhân phổ biến làm tăng tái phát bệnh. Độc tính thường gặp của MP là giảm bạch cầu hạt (BCH) và tăng men gan. Theo Bệnh viện Nghiên cứu Trẻ em St.Jude, tỷ lệ tử vong liên quan đến độc tính thuốc điều trị là 2,9%.²

Sự chuyển hóa MP liên quan đến đa hình di truyền. Theo một số kết quả nghiên cứu, tỉ lệ đột biến gen TPMT tại châu Á thấp hơn nhiều so với châu Âu, với tỉ lệ tương ứng là 3% và 10-15%.³ Tuy nhiên, tại châu Á lại có tỉ lệ độc tính cao. Năm 2014 Yang và cộng sự lần đầu tiên mô tả đột biến gen NUDT15. Bệnh nhân đột biến NUDT15 tăng nguy cơ giảm BCH gấp 7 lần so với bệnh nhân không đột biến.⁴ Kỹ thuật xác định đột biến gen NUDT15 và TPMT là RT-PCR. Bệnh nhân có đột biến gen NUDT15 và

Tác giả liên hệ: Đào Thị Tú Anh,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tuanh28693@gmail.com

Ngày nhận: 13/11/2020

Ngày được chấp nhận: 16/11/2020

TPMT được giảm liều MP nhằm hạn chế độc tính giảm BCH. Trong đó bệnh nhân không đột biến gen dùng liều MP khởi đầu là 75mg/m²/ngày. Bệnh nhân có đột biến 1 gen dị hợp tử hoặc đồng hợp tử 1 gen, dị hợp tử 2 gen dùng liều MP khởi đầu lần lượt là 30 mg/m²/ngày và 5mg/m²/ngày theo hướng dẫn điều trị của hiệp hội ứng dụng gen và dược học di truyền CPIC 2018. Tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của đột biến gen NUDT15 và TPMT đến độc tính MP. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: đánh giá ảnh hưởng của đột biến gen NUDT15 và TPMT đến một số độc tính của MP ở bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho trong điều trị giai đoạn duy trì.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: Trẻ được chẩn đoán xác định bạch cầu cấp dòng lympho theo tiêu chuẩn WHO 2008; tuổi từ 1 đến 18 tuổi; đạt lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn tấn công; điều trị duy trì tối thiểu 6 tháng đến khi bệnh nhân có sự kiện (tử vong, tái phát) hoặc kết thúc điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu; bệnh nhân bỏ điều trị.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu chùm ca bệnh.

Cỡ mẫu: Cỡ mẫu thuận tiện, tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đều được đưa vào phân tích trong thời gian nghiên cứu từ tháng 6/2018 đến hết tháng 6/2010 tại khoa Ung Thư, Bệnh viện Nhi Trung Ương.

Chỉ số và biến số nghiên cứu:

- Đặc điểm đối tượng nghiên cứu: tuổi (năm), giới, điểm nguy cơ (risk score). RC = 0: không đột biến; RC = 1: đột biến 1 gen dị hợp tử; RC = 2: đột biến 2 gen dị hợp tử hoặc 1 gen đồng hợp tử.

- Độc tính MP: có đột biến và giảm liều MP khởi đầu (RC = 1 hoặc RC = 2 và liều MP khởi đầu lần lượt là 30 mg/m²/ngày và 5 mg/m²/ngày); có đột biến và không giảm liều MP khởi đầu (RC = 1 hoặc RC = 2 và liều MP khởi đầu là 75 mg/m²/ngày); Số đợt dừng thuốc MP do giảm BCH nặng (tổng số đợt bệnh nhân dừng thuốc MP do BCH < 0,5G/L); Phân độ giảm BCH (BCH giảm nặng nhất trong giai đoạn duy trì, Phân độ III-V theo tiêu chuẩn CTCAE3.0); Số đợt sốt giảm bạch cầu hạt (tổng số đợt BCH < 0,5G/L và sốt > 38,3°C hoặc sốt ≥ 38°C kéo dài trên 1 giờ); Phân độ tăng men gan GOT hoặc GPT (GOT hoặc GPT tăng cao nhất trong giai đoạn duy trì, Phân độ I-IV theo tiêu chuẩn CTCAE 3.0); số đợt dừng thuốc MP do tăng men gan GOT và/hoặc GPT (tổng số đợt bệnh nhân dừng thuốc MP do GOT hoặc GPT > 400UI/L).

Tóm tắt quy trình nghiên cứu:

- Bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm tìm đột biến gen tại phòng xét nghiệm VIVA-NUS CenTRAL, Bệnh viện Đại Học Quốc Gia Singapore, trước hoặc trong khi điều trị giai đoạn duy trì.

- Sau khi có kết quả phân tích gen. Bệnh nhân được tính điểm nguy cơ (risk score; RC). Bệnh nhân không có đột biến gen; có đột biến dị hợp tử 1 gen; dị hợp tử 2 gen hoặc đồng hợp tử 1 gen có điểm nguy cơ lần lượt RC = 0; RC = 1 và RC = 2.

- 80 bệnh nhân chia 3 nhóm: nhóm 1 có 62 bệnh nhân không có đột biến gen được điều trị MP khởi đầu với liều thông thường là 75 mg/m²/ngày, nhóm 2 có 13 bệnh nhân có đột biến gen nhưng bắt đầu tham gia nghiên cứu khi đang điều trị giai đoạn duy trì nên không được giảm liều MP khởi đầu, nhóm 3 có 5 bệnh nhân có kết quả đột biến gen trước giai đoạn duy trì và được giảm liều MP khởi đầu 30 mg/m²/ngày theo hướng dẫn của CPIC 2018.

- Bệnh nhân được tiếp tục dò liều MP dung nạp, chỉnh liều MP theo phác đồ CCG1991, CCG1961 hoặc AALL0434, dựa trên xét nghiệm công thức máu, GOT, GPT hàng tháng với đích điều trị là bạch cầu hạt trong máu ngoại vi (ANC) 1-2 G/L; GOT và/hoặc GPT dưới 400UI/L và theo dõi độc tính MP trong suốt giai đoạn duy trì theo tiêu chuẩn CTCAE 3.0

- Nếu ANC 0,75-1G/L: bệnh nhân được giữ nguyên liều MP và xét nghiệm lại công thức máu sau 1 tuần.

- Nếu ANC 0,5-0,75G/L: bệnh nhân được giảm 50% liều MP đang uống đến khi ANC \geq 1G/L

- Nếu ANC $<$ 0,5G/L hoặc GOT,GPT \geq 400UI/L: bệnh nhân được dừng thuốc MP cho đến khi ANC \geq 1G/L; GOT,GPT $<$ 400UI/L. Sau đó, bệnh nhân được tiếp tục điều trị MP bằng 50% liều MP trước khi dừng thuốc.

3. Xử lý số liệu

Thu thập số liệu theo biểu mẫu, xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 với test Chi bình phương và test Fisher (kiểm định 2 phía) với 20% số ô có tần số mong đợi nhỏ hơn 5; so sánh giá trị trung bình biến không chuẩn của các nhóm sử

dụng test Kruskal-wallis H. Giá trị $p < 0,05$ được coi là ý nghĩa thống kê.

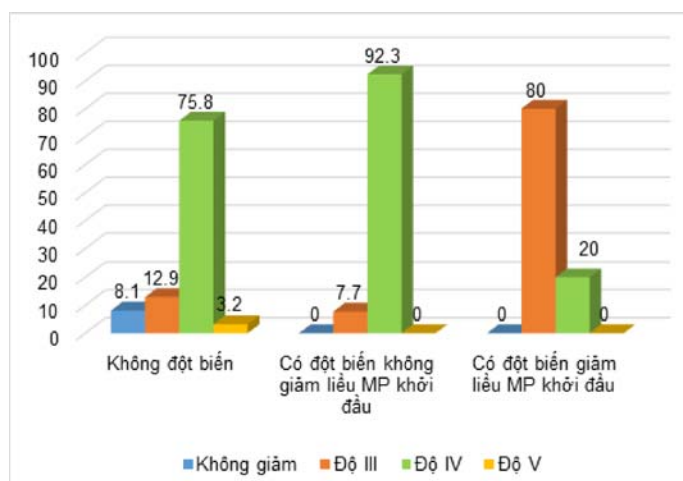
4. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng đạo đức Bệnh viện Nhi Trung Ương chấp thuận theo chứng nhận chấp nhận số 192/BVNTW-VNCSKTE năm 2016.

III. KẾT QUẢ

Từ tháng 6/2018 đến tháng 6/2020 nghiên cứu có 80 bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Trong đó 62 bệnh nhân không có đột biến gen chiếm 77,5% và 18 bệnh nhân có đột biến gen chiếm 22,5%. Tất cả bệnh nhân có đột biến gen thuộc nhóm 1-9 tuổi, trung vị là 3 tuổi và tỷ lệ giới nam, nữ là như nhau. Liều MP trung bình khởi đầu là 69,9 mg/m²/ngày.

Nhóm 1, bệnh nhân không có đột biến và nhóm 2, có đột biến với liều MP thông thường đa số giảm BCH (75,8%; 92,3%) và không có sự khác biệt về giảm BCH độ IV giữa 2 nhóm với $p > 0,05$. Nhóm 3, có đột biến và giảm liều MP chủ yếu giảm BCH độ III (80%) và độ IV chiếm 20%. Có sự khác biệt về giảm BCH độ III của nhóm 3 với 2 nhóm còn lại ($p < 0,05$). (biểu đồ 1)



Biểu đồ 1. Phân độ giảm bạch cầu hạt trong giai đoạn duy trì

Nhóm 2, có đột biến với liều MP thông thường có trung bình số đợt dùng thuốc do giảm BCH nặng cao nhất trong 3 nhóm, (2 đợt). Nhóm 3, có đột biến và giảm liều MP có trung bình số đợt dùng thuốc thấp nhất. Sự khác biệt giữa 3 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. (bảng 1)

Bảng 1. Số đợt dùng thuốc do giảm bạch cầu hạt nặng

Đặc điểm Nhóm	Số đợt dùng thuốc MP do giảm BCH nặng				
	Min	Max	Trung vị	\bar{R}	p
Không có đột biến (n = 62)	0	5	1	37,77	0,001
Có đột biến giảm liều MP khởi đầu (n=5)	0	2	0	24,2	
Có đột biến không giảm liều MP khởi đầu (n = 13)	1	10	2	59,77	

\bar{R} : trung bình thứ hạng của số đợt dùng thuốc MP do giảm BCH nặng

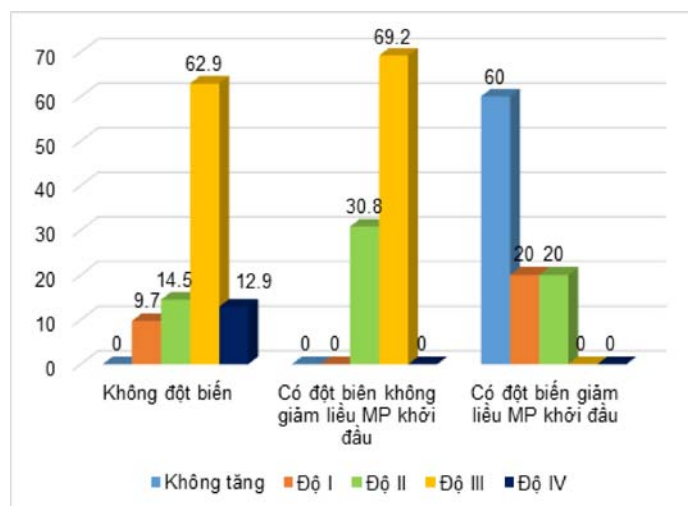
Trong giai đoạn duy trì, nhóm 3, có đột biến và giảm liều MP không có bệnh nhân bị sốt giảm bạch cầu hạt. Nhóm 2, có đột biến với liều MP thông thường trung bình số đợt sốt giảm bạch cầu hạt cao nhất trong 3 nhóm (1 đợt). Sự khác biệt giữa 3 nhóm có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. (bảng 2)

Bảng 2. Số đợt sốt giảm bạch cầu hạt trung bình

Đặc điểm Nhóm	Số đợt sốt giảm bạch cầu hạt				
	Min	Max	Trung vị	\bar{R}	P
Không đột biến (n = 62)	0	4	0	39,23	0,01
Có đột biến giảm liều MP khởi đầu (n=5)	0	0	0	22,5	
Có đột biến không giảm liều MP khởi đầu (n = 13)	0	9	1	53,46	

Nhóm 1, không có đột biến gen và nhóm 2, có đột biến với liều MP thông thường chủ yếu tăng men gan GOT và/ hoặc GPT độ III (62,9%; 69,2%); không có sự khác biệt về tăng men gan độ III giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). 60% nhóm 3, bệnh nhân có đột biến và giảm liều MP khởi đầu không bị

tăng men gan GOT và/ hoặc GPT; sự khác biệt với 2 nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. (biểu đồ 2)



Biểu đồ 2. Phân độ tăng men gan GOT và/hoặc GPT

Trong nghiên cứu có nhóm 1, không có đột biến gen và nhóm 2, có đột biến gen với liều MP thông thường có tỉ lệ dừng thuốc do tăng men gan nặng là 7,7% và 29,0%. Không có liên quan giữa đột biến gen và tỉ lệ bệnh nhân dừng thuốc do tăng men gan GOT và/ hoặc GPT với $p > 0,05$ (bảng 3)

Bảng 3. Số đợt dừng thuốc MP do tăng men gan GOT và/ hoặc GPT nặng

Đặc điểm	Dừng thuốc MP do tăng GOT và/ hoặc GPT nặng		
	N	%	p
Có đột biến giảm liều MP khởi đầu (n = 5)	0	0	0,169
Không đột biến (n= 62)	18	29,0	
Có đột biến không giảm liều MP khởi đầu (n = 13)	1	7,7n (n = 62)	

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu Hong Zhou và cộng sự (2018) tại Trung Quốc, đột biến gen NUDT15 và TPMT với tỉ lệ tương ứng 15,7% và 2,9%.⁵ Nghiên cứu của chúng tôi có 80 bệnh nhân tham gia nghiên cứu trong đó có 18 bệnh nhân có đột biến chiếm 22,5%. Tỉ lệ đột biến gen NUDT15 và TPMT của nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của Hong Zhou với $p > 0,05$.

Hầu hết phác đồ điều trị ALL trên thế giới có

liều MP khởi đầu là 50mg/m²/ngày. Tại châu Á, nghiên cứu Tanaka và cộng sự (2015) tại Nhật Bản, liều MP dung nạp của bệnh nhân RC = 0, RC = 1 và RC = 2 lần lượt là 40,7 mg/m²/ngày; 29,3 mg/m²/ngày và 8,8 mg/m²/ngày.⁴ Nghiên cứu Moriyama và cộng sự (2016) tại Singapore, liều MP dung nạp của bệnh nhân RC = 0, RC = 1 và RC = 2 lần lượt là 45 mg/m²/ngày; 35 mg/m²/ngày và 5 mg/m²/ngày.⁴ Nghiên cứu

này có liều MP trung bình là 69,9mg/m²/ngày và chỉ có 5 bệnh nhân được giảm liều MP khởi đầu (CPIC 2018). Vì vậy liều MP trung bình trong nghiên cứu cao hơn liều MP dung nạp của các nước trong khu vực.

Nghiên cứu của của A. Puangpetch và cộng sự (2019) chỉ ra rằng đột biến NUDT15 và TPMT tăng mức độ nặng giảm BCH⁶ ($p = 9,5 \times 10^{-5}$). Trong nghiên cứu, nhóm 2, có đột biến với liều MP thông thường và nhóm 1, không có đột biến chủ yếu là giảm BCH độ IV (92,3% và 75,8%), giữa 2 nhóm không có sự khác biệt về tỉ lệ giảm BCH độ IV ($p > 0,05$) do liều MP khởi đầu trong 2 nhóm đều cao hơn liều MP dung nạp mỗi nhóm. Tuy nhiên, giữa các nhóm có sự khác biệt về số đợt dừng thuốc do giảm BCH nặng ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm 2, có đột biến với liều MP thông thường có số đợt dừng thuốc trung bình cao nhất, trung vị là 2 đợt, cao nhất là 10 đợt. Cùng với liều MP khởi đầu là 75mg/m²/ngày thì nhóm 2, có đột biến với liều MP thông thường vẫn có số đợt giảm BCH độ IV cao hơn nhóm không đột biến. Vì vậy, đột biến làm tăng độc tính giảm BCH độ IV dẫn đến sự khác biệt số đợt giảm BCH độ IV, kết quả phù hợp với nghiên cứu của A.Puangpetch.

Nhóm 3, có đột biến và giảm liều MP chủ yếu là giảm BCH độ III (80%), trung bình số đợt dừng thuốc do giảm BCH độ IV thấp nhất với trung vị là 0 đợt, giá trị cao nhất là 2 đợt. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với 2 nhóm còn lại ($p < 0,05$). Trong quá trình duy trì, cả 3 nhóm sau khi điều trị liều MP khởi đầu đều sẽ được dò liều dung nạp để ổn định bạch cầu hạt duy trì 1-2G/L. Nhóm 3, được giảm liều MP khởi đầu tương ứng với điểm nguy cơ. Vì vậy giảm liều MP khởi đầu ở bệnh nhân đột biến giúp mức độ và tần suất giảm BCH độ IV mà vẫn duy trì được đích BCH là 1-2G/L trong khi bệnh nhân không đột biến mà giảm liều MP thì

sẽ tăng bạch cầu hạt trên ngưỡng cần duy trì.

Trong nghiên cứu này, nhóm 2, bệnh nhân có đột biến với liều MP thông thường có tần suất sốt giảm BCH cao nhất với giá trị cao nhất là 9 đợt, trung vị là 1 đợt. Sự khác biệt về tần suất sốt giảm BCH giữa 3 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này cho thấy đột biến các gen này làm tăng tần suất sốt giảm BCH trong quá trình duy trì. Trong nhóm 3, bệnh nhân có đột biến và giảm liều MP khởi đầu không có bệnh nhân bị sốt giảm BCH trong suốt quá trình duy trì, cho thấy việc giảm liều MP khởi đầu có ý nghĩa trong giảm tần suất sốt giảm BCH so với bệnh nhân có đột biến và không giảm liều MP khởi đầu.

Theo nghiên cứu của Khera và cộng sự (2018), tỉ lệ bệnh nhân phải dừng thuốc MP ít nhất 1 lần do tăng men gan GOT và/ hoặc GPT trong quá trình điều trị duy trì không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có đột biến và không có đột biến, với tỉ lệ bệnh nhân dừng thuốc giữa 2 nhóm lần lượt là 6,2% và 23,8% ($p = 0,158$, OR: 0,2; CI: 0,02-1,8).⁶ Trong nghiên cứu này, tỉ lệ bệnh nhân dừng thuốc ít nhất 1 lần do tăng men gan GOT và/hoặc GPT cũng không có sự khác biệt giữa các nhóm ($p > 0,05$). Cụ thể nhóm 2, có đột biến với liều MP thông thường có 7,7% bệnh nhân phải dừng thuốc ít nhất 1 lần do tăng men gan GOT và/ hoặc GPT và nhóm 1, không có đột biến có 29% bệnh nhân dừng thuốc ($p > 0,05$). Đột biến gen không làm tăng tỉ lệ bệnh nhân dừng thuốc do tăng men gan GOT và/ hoặc GPT, tuy nhiên đột biến làm tăng mức độ nặng của tăng GOT và/ hoặc GPT, việc giảm liều MP khởi đầu ở bệnh nhân có đột biến làm giảm tỉ lệ bệnh nhân tăng men gan. Trong nghiên cứu, bệnh nhân nhóm 1, không có đột biến gen và nhóm 2, có đột biến nhưng không giảm liều MP khởi đầu chủ yếu tăng men gan GOT và/ hoặc GPT độ III (62,9% và 69,2%) trong khi nhóm bệnh nhân 3, có đột biến được

giảm liều MP khởi đầu chủ yếu là không có tăng men gan (60%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

V. KẾT LUẬN

Đột biến gen NUDT15 và TPMT làm tăng mức độ nặng, tần suất số đợt dùng thuốc do giảm BCH nặng; không làm tăng tỉ lệ bệnh nhân dùng thuốc do tăng men gan nhưng làm tăng mức độ nặng của tăng men gan GOT và/ hoặc GPT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):199-209. doi:10.1016/S1470-2045(12)70600-9
2. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer.* 2004;101(7):1677-1684. doi:10.1002/cncr.20532
3. Singh M, Bhatia P, Khera S, Trehan A. Emerging role of NUDT15 polymorphisms in 6-mercaptopurine metabolism and dose related toxicity in acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia Research.* 2017;62:17-22. doi:10.1016/j.leukres.2017.09.012
4. Tanaka Y, Kato M, Hasegawa D, et al. Susceptibility to 6-MP toxicity conferred by a NUDT15 variant in Japanese children with acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology.* 2015;171(1):109-115. doi:10.1111/bjh.13518
5. Zhou H, Li L, Yang P, et al. Optimal predictor for 6-mercaptopurine intolerance in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: NUDT15, TPMT, or ITPA variants? *BMC Cancer.* 2018;18(1):516. doi:10.1186/s12885-018-4398-2
6. Khera, et al. NUDT15 genetic variants are related to thiopurine-induced neutropenia in Thai children with acute lymphoblastic leukemia | Pharmacogenomics. Accessed October 27, 2020. <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pgs-2019-0177>

Summary

THE EFFECTS OF NUDT15 AND TPMT VARIANTS TO MERCAPTOPURINE TREATMENT OF CHILDREN WITH LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA TREATED AT VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Nudix hydrolase 15 (NUDT15) and Thiopurine methyl transferase (TPMT) enzymes are related to MP metabolism during maintenance phase of acute lymphoblastic leukemia patients (ALL). Patients with these variants are at risk for excessive toxicity after receiving normal initial doses of MP. This study included 80 pediatric patients was detected NUDT15, TPMT variants by RT-PCR, divided into 3 groups. Group 1, non-variant patients with normal initial doses of MP. Group 2, variant patients had been treated with normal initial doses of MP. Group 3, variant patients had reduced initial doses of MP according to clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines (CPIC 2018). Monitoring the MP toxicity/complication on patients such as neutropenia, evaluated liver enzymes. Results: Patients with variant and treated with reduced initial doses of MP suffered from neutropenia grade III (92.3%), most of them did not undergo liver enzymes increase (60%) and none of episode of suspended treatments due to severe neutropenia. Meanwhile, patients with non-variant and variant had been treated with normal initial doses of MP experienced neutropenia grade IV (75.8% and 92.3%, respectively) and suspensions of treatment due to neutropenia (one and two episodes), the liver enzymes was grade III (62,9% and 69,2% respectively). NUDT15 and TPMT variants increase the severity and number of episodes of suspension of chemotherapy due to neutropenia; no significant increase in the frequency of suspension of chemotherapy due to elevation of liver enzyme but rather the severity of elevated liver enzyme.

Keywords: NUDT15, TPMT, toxicity, mercaptopurine, acute lymphoblastic leukemia.