

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

BỘ Y TẾ

NGUYỄN NGỌC DŨNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
XÉT NGHIỆP, PHÂN LOẠI VÀ KẾT QUẢ
ĐIỀU TRỊ TẤN CÔNG LOXÊMI CẤP
CHUYỂN TỪ LOXÊMI KINH DÒNG HẠT**

Chuyên ngành : Huyết học và truyền máu

Mã số : 62720151

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Nguyễn Anh Trí
2. PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh

HÀ NỘI – 2015

LỜI CAM ƠN

Trước hết, tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám hiệu, Phòng Sau Đại học, Bộ môn Huyết học – Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn GS.TS. Đỗ Trung Phần, nguyên Viện trưởng, nguyên chủ nhiệm Bộ môn Huyết học – Truyền máu, người Thầy đã tận tình giúp đỡ và góp ý cho tôi những ý kiến quý báu để tôi sửa chữa và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn GS. TS. Nguyễn Anh Trí, Viện trưởng Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, Thầy hướng dẫn khoa học, đã tận tình trực tiếp hướng dẫn tôi thực hiện nghiên cứu và tạo mọi điều kiện để tôi hoàn thành đề tài nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn GS.TS. Phạm Quang Vinh, Phó viện trưởng Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, Chủ nhiệm Bộ môn Huyết học – Truyền máu, người Thầy nghiêm khắc đã tận tình truyền đạt kiến thức và những kinh nghiệm quý báu, đồng thời tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện đề tài và hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn PGS. TS. Nguyễn Hà Thanh, Phó Chủ nhiệm Bộ môn Huyết học – Truyền máu, Thầy hướng dẫn khoa học, đã tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các Thầy Cô đã giúp tôi những ý kiến quý báu trong quá trình học tập và hoàn thiện luận án: PGS.TS Bạch Khánh Hòa, PGS.TS. Nguyễn Thị Lan, PGS.TS Bùi Thị Mai An, PGS.TS Nguyễn Văn Hiếu, TS. Dương Bá Trực, PGS.TS. Vũ Minh Phương, PGS.TS. Tạ Văn Tờ, PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Hà, TS.Trương Công Duẩn, TS.Bạch Quốc Khánh.

- Tôi xin chân thành cảm ơn các bác sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật viên Khoa Điều trị hóa chất, Khoa Ghép Tế bào gốc, Khoa Khám bệnh, Khoa Miễn

Dịch, Khoa Tế bào – Tổ chức học, Khoa Di truyền - Sinh học phân tử, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

- Tôi xin cảm ơn toàn thể các cán bộ, đồng nghiệp Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương và Bộ môn Huyết học – Truyền máu đã giúp đỡ tôi trong quá trình học tập.

- Tôi xin trân trọng cảm ơn đến các Bệnh nhân cùng gia đình của bệnh nhân đã giúp tôi có được các số liệu trong luận án này.

Cuối cùng, tôi xin ghi nhớ công ơn sinh thành, nuôi dưỡng và tình yêu thương của bố mẹ tôi, cảm ơn vợ và hai con trai thân yêu đã luôn ủng hộ, động viên và hy sinh rất nhiều để tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận án.

Hà Nội, tháng 7 năm 2015

NCS. Nguyễn Ngọc Dũng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Ngọc Dũng, nghiên cứu sinh khóa 28, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Huyết học – Truyền máu, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS Nguyễn Anh Trí và PGS.TS Nguyễn Hà Thanh.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, tháng 05 năm 2015

Người viết cam đoan

Nguyễn Ngọc Dũng

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ABL	Gen Abelson
AND	Acid Deoxyribonucleic
ATP	Adenosine Triphosphat
BCR	Breakpoint Cluster Region
CCyR	Complete Cytogenetic Response (Đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn)
CD	Cluster of Differentiation (cụm biệt hóa)
CHR	Complete Hematologic Response (Đáp ứng huyết học hoàn toàn)
CML	Chronic Myelogenous Leukemia (Lơ xê mi kinh dòng tủy)
CMR	Complete Molocular Response (Đáp ứng phân tử hoàn toàn)
g/l	Gam/lít
G/L	Giga/lít
HHTB	Hóa học tế bào
HTH	Hình thái học
KLB	Không lui bệnh
LBHT	Lui bệnh hoàn toàn
LBKHT	Lui bệnh không hoàn toàn
LXM	Lơ xê mi
LXMKDH	Lơ xê mi kinh dòng hạt
MCyR	Major Cytogenetic Response (Đáp ứng di truyền tế bào phần nhiều)
mCyR	Minor Cytogenetic Response (Đáp ứng di truyền tế bào tối thiểu)
MMR	Major Molocular Response (Đáp ứng phân tử phần nhiều)
MPO	Myelo Peroxydase

NST	Nhiễm sắc thể
P190	Protein 190
P210	Protein 210
PCyR	Partial Cytogenetic Response (Đáp ứng di truyền tế bào một phần)
Ph1	Philadelphia
SLBC	Số lượng bạch cầu
SLHC	Số lượng hồng cầu
SLTC	Số lượng tiểu cầu
WHO	World Health Organization (Tổ chức y tế thế giới)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. KHÁI QUÁT CHUNG VỀ BỆNH LXMKDH.....	3
1.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA BỆNH MÁU ÁC TÍNH.....	4
1.2.1. Sinh tế bào máu bình thường và bệnh máu ác tính.....	4
1.2.2. Sự liên quan giữa ung thư với hệ thống gen trong tế bào.....	6
1.2.3. Hoạt hóa oncogen ở bệnh máu ác tính.....	7
1.2.4. Bất hoạt gen ức chế u.....	8
1.3. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA LỖ XÊ MI KINH DÒNG HẠT.....	8
1.3.1. Nhiễm sắc thể Philadelphia.....	8
1.3.2. Gen hỗn hợp bcr-abl.....	9
1.3.3. Protein P210- sản phẩm mã hoá của gen hỗn hợp bcr-abl.....	9
1.4. CƠ CHẾ BỆNH SINH CHUYỂN LOXÊMI CẤP CỦA LXMKDH.....	10
1.4.1. Vai trò gen hỗn hợp bcr-abl và NST Ph1.....	10
1.4.2. Sự ngừng quá trình biệt hoá.....	13
1.4.3. Sự mất tính ổn định hệ gen và tổn thương DNA.....	13
1.4.4. Sự gia tăng NST bất thường.....	13
1.4.5. Sự bất hoạt gen ức chế khối U.....	15
1.5. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG CỦA LXM CẤP CHUYỂN TỪ LXMKDH..	16
1.6. BIỂU HIỆN CẬN LÂM SÀNG CỦA LXM CẤP CHUYỂN TỪ LXMKDH.....	16
1.6.1. Các xét nghiệm huyết học.....	16
1.6.2. Xét nghiệm tìm NST Ph1 và các bản sao bcr-abl.....	17
1.7. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN LXMKDH.....	18
1.7.1. Giai đoạn mạn tính.....	18
1.7.2. Giai đoạn tăng tốc.....	19
1.7.3. Giai đoạn chuyển cấp.....	19
1.8. XẾP LOẠI LXM CẤP.....	19

1.8.1. Xếp loại LXM cấp theo FAB.	19
1.8.2. Xếp loại LXM cấp theo tiêu chuẩn của WHO 2001	21
1.9. ĐIỀU TRỊ LXMKDH.....	22
1.9.1. Đa hoá trị liệu	23
1.9.2. Các phương pháp ghép tủy trong LXMKDH	25
1.10. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ LỖ XÊ MI CẤP CHUYÊN TỪ LXMKDH TẠI VIỆT NAM.....	27
1.11. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU LXM CẤP CHUYÊN TỪ LXMKDH TRÊN THẾ GIỚI.....	30
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	35
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	36
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	36
2.2.2. Nội dung và biến số nghiên cứu.....	36
2.2.3. Các kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu.....	37
2.2.4. Quy trình nghiên cứu	40
2.2.5. Các tiêu chuẩn đánh giá	44
2.3. VẬT LIỆU NGHIÊN CỨU	47
2.3.1. Bệnh phẩm.....	47
2.3.2. Phương tiện dụng cụ	48
2.4. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU.....	50
2.5. ĐẠO ĐỨC Y HỌC	50
2.6. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU	51
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	52
3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BN NGHIÊN CỨU ...	52
3.1.1. Số bệnh nhân nghiên cứu.....	52
3.1.2. Phân bố theo tuổi	52
3.1.3. Phân bố theo giới	53
3.2. KẾT QUẢ VỀ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC VÀ XẾP LOẠI THỂ BỆNH.....	53

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng khi vào viện	53
3.2.2. Đặc điểm xét nghiệm huyết học	55
3.2.3. Phân loại lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt theo F.A.B có bổ sung phương pháp miễn dịch	67
3.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN LOXÊMI CẤP CHUYỂN TỪ LXMKDH	71
3.3.1. Đặc điểm tuổi và giới nhóm BN điều trị hóa chất tấn công	71
3.3.2. Phân bố thể bệnh nhóm BN điều trị	71
3.3.3. Kết quả điều trị tấn công LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH	72
3.3.4. Kết quả điều trị tấn công lơ xê mi cấp dòng lympho chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt.....	75
3.3.5. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị tấn công của bệnh nhân lơ xê mi cấp chuyển từ LXMKDH.....	78
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	82
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU.....	82
4.1.1. Đặc điểm về giới tính.....	82
4.1.2. Đặc điểm về tuổi.....	83
4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC VÀ XẾP LOẠI THỂ BỆNH.....	85
4.2.1. Đặc điểm lâm sàng khi vào viện	85
4.2.2. Đặc điểm xét nghiệm huyết học bệnh nhân giai đoạn lơ xê mi cấp	87
4.2.3. Đặc điểm bất thường nhiễm sắc thể và gen	94
4.2.4. Xếp loại lơ xê mi cấp sau lơ xê mi kinh dòng hạt bằng phương pháp hình thái, hóa học tế bào và miễn dịch.....	99
4.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN LOXÊMI CẤP CHUYỂN TỪ LXMKDH	101
4.3.1. Kết quả điều trị về lâm sàng bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH.....	102

4.3.2. Đặc điểm một số chỉ số xét nghiệm huyết học trước và sau điều trị hoá chất tấn công.....	103
4.3.3. Đáp ứng điều trị hoá chất tấn công BN lơ xê mi cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH.....	105
4.3.4. Đáp ứng điều trị hoá chất tấn công BN lơ xê mi cấp dòng lympho chuyển từ LXMKDH.....	109
4.3.5. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị tấn công bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH.....	114
KẾT LUẬN.....	121
KIẾN NGHỊ.....	123
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Những gen chính ảnh hưởng đến tiến triển bệnh.....	12
Bảng 1.2.	Các bất thường NST thứ cấp ở BN LXM cấp chuyển từ LXMKDH..	14
Bảng 1.3.	Tỷ lệ % các bất thường nhiễm sắc thể.....	14
Bảng 1.4.	Xếp loại LXM cấp theo F.A.B có bổ sung phương pháp miễn dịch.	20
Bảng 2.1.	Panel sử dụng để xếp loại LXM cấp dòng tủy và dòng lympho ...	38
Bảng 3.1.	Tỷ lệ các triệu chứng thâm nhiễm phối hợp	54
Bảng 3.2.	Mức độ lách to.....	55
Bảng 3.3.	Một số chỉ số xét nghiệm tế bào máu ngoại vi	55
Bảng 3.4.	Phân bố bệnh nhân theo mức độ giảm lượng huyết sắc tố.....	56
Bảng 3.5.	Phân bố bệnh nhân theo số lượng tiểu cầu	56
Bảng 3.6.	Phân bố bệnh nhân theo số lượng bạch cầu.....	57
Bảng 3.7.	Đặc điểm các chỉ số xét nghiệm tủy đồ.....	58
Bảng 3.8.	Tỷ lệ bệnh nhân có bất thường nhiễm sắc thể	61
Bảng 3.9.	Tỷ lệ các bất thường về số lượng NST.....	61
Bảng 3.10.	Tỷ lệ các bất thường về cấu trúc NST	62
Bảng 3.11.	Tỷ lệ các bất thường cả số lượng và cấu trúc NST.....	62
Bảng 3.12.	Tỷ lệ bệnh nhân có NST Ph1	63
Bảng 3.13.	Các bất thường số lượng NST hay gặp ở giai đoạn LXM cấp.	64
Bảng 3.14.	Các bất thường cấu trúc NST khác ngoài NST Ph1.....	65
Bảng 3.15.	Tỷ lệ các bất thường NST hay gặp.....	66
Bảng 3.16.	Tỷ lệ kiểu đột biến abl-bcr ở BN LXM cấp chuyển từ LXMKDH.....	67
Bảng 3.17.	Phân bố BN lơ xê mi cấp chuyển từ LXMKDH theo dòng	67
Bảng 3.18.	Bảng tổng hợp xếp loại lơ xê mi cấp theo FAB	70
Bảng 3.19.	Đặc điểm tuổi, giới nhóm BN điều trị hoá chất.....	71
Bảng 3.20.	Phân bố thể bệnh nhóm bệnh nhân điều trị hóa chất tấn công.	71
Bảng 3.21.	Một số chỉ số tế bào máu ngoại vi trước và sau điều trị	73

Bảng 3.22.	Một số chỉ số xét nghiệm tủy xương trước và sau điều trị.....	73
Bảng 3.23.	Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng điều trị hóa chất tấn công	74
Bảng 3.24.	Một số chỉ số tế bào máu ngoại vi trước và sau điều trị	76
Bảng 3.25.	Một số chỉ số xét nghiệm tủy xương trước và sau điều trị.....	77
Bảng 3.26.	Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng điều trị hoá chất tấn công	78
Bảng 3.27.	So sánh tỷ lệ LBHT theo tuổi, giới và thời gian mạn tính	78
Bảng 3.28.	So sánh tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn theo một số chỉ số huyết học	79
Bảng 3.29.	So sánh tỷ lệ LBHT giữa dòng tủy và dòng lympho	80
Bảng 3.30.	So sánh tỷ lệ LBHT giữa nhóm có và không có bất thường NST khác .	80
Bảng 3.31.	So sánh giữa nhóm BN lui bệnh và không lui bệnh của nhóm có và nhóm không có thêm bất thường NST khác ngoài Ph1.....	81
Bảng 4.1.	Tỷ lệ nam/nữ theo một số tác giả.....	82
Bảng 4.2.	Tỷ lệ nam/nữ theo từng nhóm bệnh	83
Bảng 4.3.	Tuổi trung bình theo một số tác giả.....	83
Bảng 4.4.	Tuổi trung bình theo thể bệnh.....	84
Bảng 4.5.	Tỷ lệ BN lách to, gan to theo một số tác giả	86
Bảng 4.6.	Lượng huyết sắc tố khi chuyển cấp theo một số nghiên cứu ...	87
Bảng 4.7.	Số lượng bạch cầu khi chuyển LXM cấp theo một số nghiên cứu...	89
Bảng 4.8.	Số lượng BC >50 G/l theo một số nghiên cứu	89
Bảng 4.9.	Tỷ lệ % BC ưa base theo một số nghiên cứu.....	90
Bảng 4.10.	Số lượng tiểu cầu trung bình theo một số nghiên cứu	91
Bảng 4.11.	Số lượng tiểu cầu giảm dưới 100G/l.....	91
Bảng 4.12.	Tỷ lệ % tế bào non ác tính theo một số nghiên cứu.....	93
Bảng 4.13.	Tỷ lệ BN có hai NST Ph1, trisomy 8, isochromosome 17 theo một số nghiên cứu	96
Bảng 4.14.	Tỷ lệ LXM cấp chuyển từ LXMKDH theo một số nghiên cứu	100
Bảng 4.15.	Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn của bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH theo một số nghiên cứu	107

Bảng 4.16.	Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH so với bệnh nhân LXM cấp dòng tủy nguyên phát	108
Bảng 4.17.	Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn ở bệnh nhân LXM cấp dòng lympho chuyển từ LXMKDH theo một số nghiên cứu	110
Bảng 4.18.	Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn bệnh nhân LXM cấp dòng lympho chuyển từ LXMKDH so với bệnh nhân LXM cấp dòng lympho nguyên phát	110
Bảng 4.19.	Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn của bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH sử dụng thuốc ức chế tyrosin kinase theo một số nghiên cứu	112

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	52
Biểu đồ 3.2.	Phân bố theo giới.....	53
Biểu đồ 3.3.	Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân.....	54
Biểu đồ 3.4.	Tỷ lệ gen abl-bcr.....	66
Biểu đồ 3.5.	Phân bố thể bệnh LXM cấp dòng tủy.....	68
Biểu đồ 3.6.	Phân bố thể bệnh LXM cấp dòng lympho.....	69
Biểu đồ 3.7.	Đặc điểm lâm sàng trước và sau điều trị.....	72
Biểu đồ 3.8.	Nguyên nhân tử vong.....	75
Biểu đồ 3.9.	Đặc điểm lâm sàng trước và sau điều trị.....	76

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 3.1:	Kết quả nhiễm sắc thể bệnh nhân Hồ Văn T.	59
Hình 3.2:	Kết quả nhiễm sắc thể bệnh nhân Trần Thị G.	60

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1.	Các giai đoạn LXMKDH.....	4
Sơ đồ 1.2.	Cấu trúc NST Ph1.....	9
Sơ đồ 2.1.	Sơ đồ nghiên cứu.....	51

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt (LXMKDH) là một bệnh lý ác tính hệ tạo máu với đặc điểm chính là tăng sinh dòng bạch cầu hạt. Bệnh diễn biến qua ba giai đoạn chính là giai đoạn mạn tính, tăng tốc và chuyển cấp. LXMKDH thường tiến triển kéo dài nhưng cuối cùng bao giờ cũng tiến triển thành lơ xê mi (LXM) cấp. LXMKDH có thể tiến triển thành LXM cấp dòng tuỷ hoặc dòng lympho. Thời gian từ khi chẩn đoán giai đoạn mạn tính đến khi chuyển thành LXM cấp của bệnh nhân LXMKDH là 3-5 năm, trung bình là 42 tháng. Khi bệnh chuyển cấp, bệnh nhân thường sống thêm một khoảng thời gian rất ngắn, trung bình khoảng 2 tháng đối với chuyển cấp dòng tuỷ và khoảng 6 tháng đối với chuyển cấp dòng lympho.

LXMKDH là một bệnh lý ác tính được các nhà nghiên cứu quan tâm nhiều, một phần vì có cơ chế bệnh sinh khá điển hình. Một biến đổi nhiễm sắc thể trong LXMKDH rất đặc trưng, nhiễm sắc thể Philadelphia (NST Ph1). NST Ph1 có mặt trên 95% bệnh nhân LXMKDH ở giai đoạn mạn tính. Gen tổ hợp BCR-ABL được tạo thành mã hoá tổng hợp protein bcr-abl, có hoạt tính tyrosin kinase nội sinh mạnh. Sự ảnh hưởng của protein bcr-abl tới các đường truyền tín hiệu trong tế bào dẫn tới hậu quả là bất thường về phân bào, ảnh hưởng tới quá trình chết theo chương trình (apoptosis) và tăng sinh tế bào. Đây là cơ chế bệnh sinh chủ yếu được cho là gây ra bệnh LXMKDH.

Sự hiểu biết khá rõ về cơ chế bệnh sinh của bệnh đã thúc đẩy việc nghiên cứu ứng dụng các thuốc điều trị mới. Các thuốc này tác động trực tiếp vào cơ chế gây bệnh, ức chế hoạt tính tyrosin kinase của protein bcr-abl.

Giai đoạn chuyển LXM cấp là giai đoạn cuối cùng của bệnh LXMKDH. Các biểu hiện lâm sàng giai đoạn này thường nặng hơn so với thời điểm trước với các đặc điểm thiếu máu tăng lên, xuất huyết, nhiễm trùng,

loét hoại tử, gan lách hạch to lên...Xét nghiệm tế bào máu thấy xuất hiện nhiều hơn tế bào non, tiểu cầu thường giảm, hồng cầu giảm...Ngoài nhiễm sắc thể Ph1, trong giai đoạn chuyển cấp BN có thể xuất hiện thêm nhiều bất thường NST khác nữa. Khi chuyển sang giai đoạn cấp các bệnh nhân phải được sử dụng đa hoá trị liệu kết hợp hồi sức huyết học tích cực. Điều trị vô cùng phức tạp và rất khó để đạt được lui bệnh. Điều trị LXMKDH giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp hiện nay chủ yếu dùng phác đồ đa hóa trị liệu. Đối với bệnh nhân LXMKDH chuyển cấp dòng tủy dùng phác đồ điều trị tấn công, củng cố và duy trì giống như bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy với các thuốc như daunorubicin, cytarabin...Đối với bệnh nhân chuyển cấp dòng lympho, phác đồ điều trị cũng giống như bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho với các thuốc như prednisolon, vincristin, doxorubicin, methotrexate...Tuy nhiên, tiên lượng các bệnh nhân chuyển cấp thường rất xấu.

Việc chẩn đoán sớm giai đoạn chuyển cấp, điều trị kịp thời là rất cần thiết để tái lập lại lui bệnh hoàn toàn nhằm kéo dài và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm, phân loại và kết quả điều trị tấn công loxêmi cấp chuyển từ loxêmi kinh dòng hạt”** này với hai mục tiêu như sau:

1. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và xếp loại bệnh loxêmi cấp chuyển từ loxêmi kinh dòng hạt theo F.A.B.*
2. *Đánh giá kết quả và một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị hoá chất tấn công loxêmi cấp chuyển từ loxêmi kinh dòng hạt.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

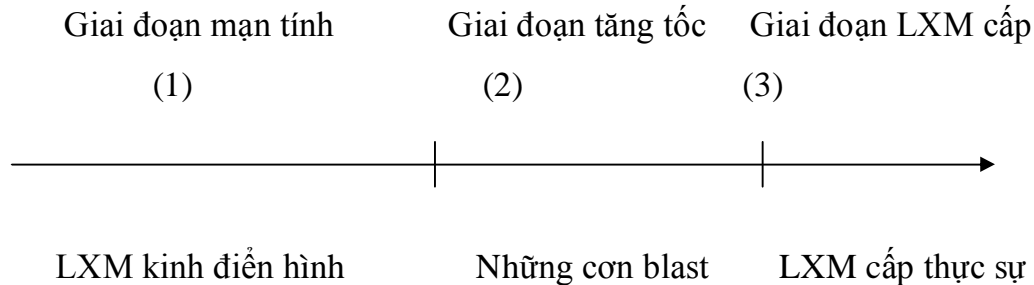
1.1. KHÁI QUÁT CHUNG VỀ BỆNH LXMKDH

LXMKDH (Chronic Myeloid Leukemia - CML) là bệnh ác tính hệ tạo máu, đặc trưng bởi sự tăng sinh quá mức dòng bạch cầu hạt đã biệt hoá, hậu quả là số lượng bạch cầu hạt tăng cao ở máu ngoại vi với đủ các lứa tuổi dòng bạch cầu hạt. Đây là một trong bốn bệnh thuộc hội chứng tăng sinh tủy, bao gồm: (1) LXMKDH; (2) Đa hồng cầu tiên phát (Bệnh Vaquez); (3) Lách to sinh tủy (Xơ tủy vô căn); (4) Tăng tiểu cầu tiên phát. Các bệnh tăng sinh tủy mạn có biểu hiện bệnh lý khác nhau nhưng chúng đều do tổn thương tế bào gốc. Trong quá trình bệnh lý, các bệnh trong hội chứng tăng sinh tủy có mối liên quan rất chặt chẽ với nhau, có sự chuyển đổi qua lại và đều có thể kết thúc bằng một LXM cấp [1].

LXMKDH được mô tả lần đầu tiên năm 1845 bởi Bennett và Virchow dựa trên những bệnh nhân lách to, thiếu máu và tăng cao bạch cầu trong máu. Năm 1960 ghi nhận một sự kiện rất quan trọng là Nowel và Hungerford phát hiện ra sự bất thường của nhiễm sắc thể nhóm G trên các bệnh nhân LXMKDH, đặt tên là NST Philadelphia (tên thành phố nơi hai ông tìm ra), viết tắt là NST Ph1.

Năm 1973, bằng kỹ thuật nhuộm băng NST dùng Quinacrine và Giemsa, Rowley khám phá ra NST Ph1 là kết quả của chuyển đoạn nhánh dài giữa NST số 9 và NST số 22. Năm 1985 người ta đã chứng minh được kết quả của sự chuyển đoạn tạo nên NST Ph1 làm hình thành gen hỗn hợp bcr-abl và sản phẩm mã hoá của gen này là protein P210 bcr-abl có hoạt tính tyrosine kinase cao.

LXMKDH là một bệnh lý nhiều giai đoạn, thường diễn biến qua ba giai đoạn [2], [3], [4].



Sơ đồ 1.1. Các giai đoạn LXMKDH

(1) *giai đoạn mạn tính (chronic phase)*: Đặc trưng của giai đoạn này là có các triệu chứng của một LXM kinh điển hình

(2) *giai đoạn tăng tốc (accelerated phase)*: Đặc trưng là trên nền của LXM kinh xuất hiện những cơn blast (blastic crisis)

(3) *giai đoạn LXM cấp thực sự (overt acute leukemia)*: Đặc trưng là thể hiện thành một LXM cấp.

1.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA BỆNH MÁU ÁC TÍNH

1.2.1. Sinh tế bào máu bình thường và bệnh máu ác tính

Các tế bào máu gồm hồng cầu, các loại bạch cầu và tiểu cầu được cơ quan tạo máu sinh ra hàng ngày để thực hiện chức năng nuôi dưỡng, bảo vệ cơ thể.

Cơ quan tạo máu ở người trưởng thành chủ yếu là tủy xương; ngoài ra hệ thống hạch bạch huyết, tuyến ức cũng tham gia vào quá trình tạo máu. Cấu tạo của cơ quan tạo máu là tổ chức tạo máu còn gọi là vi môi trường sinh máu và tế bào gốc tạo máu.

Quá trình sinh tế bào máu là quá trình tăng sinh tức là nhân lên của tế bào gốc kèm theo hiện tượng biệt hóa và trưởng thành để hình thành nên các

tế bào chức năng. Các tế bào máu thực hiện chức năng là những tế bào đã biệt hóa và trưởng thành thông qua nhiều giai đoạn. Mỗi giai đoạn trong quá trình sinh tế bào máu có những sự trưởng thành nhất định, thể hiện bằng các protein đặc trưng.

Quá trình sinh tế bào máu được kiểm soát chặt chẽ, thông qua cơ chế điều hòa sinh máu. Cơ chế điều hòa sinh máu hết sức phức tạp nhằm đảm bảo sinh vừa đủ số lượng tế bào theo yêu cầu của cơ thể.

Một sự bất thường trong tạo máu do các nguồn gốc khác nhau làm cho tế bào nhân lên quá mức mất sự kiểm soát bình thường của cơ thể hay nhân lên mà không biệt hóa, trưởng thành được đó là hiện tượng ác tính và hậu quả là bệnh máu ác tính.

Sự tăng sinh mất kiểm soát kèm theo có hay không ức chế biệt hóa, trưởng thành có thể xảy ra ở các tế bào dòng tủy hay dòng lympho - vì vậy người ta chia bệnh máu ác tính thành các bệnh ác tính tủy sinh máu và bệnh ác tính lympho.

Bệnh máu ác tính là do tăng sinh các tế bào máu không kiểm soát được có thể kèm theo ức chế biệt hóa, trưởng thành. Những tế bào này ở trong tủy, máu hay tổ chức lympho. Như vậy, ở đây có hiện tượng mất kiểm soát sự nhân lên của tế bào và có thể kèm theo rối loạn biệt hóa của quá trình sinh máu. Khi phân tích vật chất di truyền (ADN và nhiễm sắc thể) các tế bào sinh máu ở những bệnh nhân này người ta phát hiện các bất thường và những bất thường đó có liên quan tới bệnh và thể bệnh. Thực chất quá trình nhân lên, biệt hóa và trưởng thành của tế bào được thể hiện bởi sự nhân lên của ADN, sự tổng hợp các protein đặc trưng. Tất cả các hiện tượng này là do hoạt động của gen chi phối. Nghiên cứu các gen và sự hoạt động của gen chi phối phân chia và trưởng thành tế bào này cho thấy cơ chế phát sinh bệnh [5].

1.2.2. Sự liên quan giữa ung thư với hệ thống gen trong tế bào

Boveri cho rằng trong tế bào có 2 hệ thống gen hoạt động bình thường:

- Hệ thống gen kích thích tế bào phân chia.
- Hệ thống gen ức chế sự phân chia của tế bào.

Ung thư có thể xảy ra khi mất cân bằng giữa hai hệ thống này (hoạt hóa quá mức gen kích thích phân bào hoặc mất chức năng gen ức chế phân bào).

Hiện nay, gen kích thích phân bào có thể gây ung thư được gọi là gen ung thư (oncogen) và ức chế phân bào được gọi là gen ức chế u (tumor suppressor gene). Ngoài ra, cơ thể còn có hệ thống các gen sửa chữa AND xảy ra khi tế bào phân chia. Nếu hoạt động này giảm hoặc mất do di truyền hay do đột biến mắc phải sẽ làm cho các sai sót không được sửa chữa, khi các sai sót làm cho gen ung thư bị hoạt hóa hay gen ức chế u bị bất hoạt sẽ phát sinh ung thư [5].

Gen ung thư: (oncogen)

Lichman, Hoffbrand cho rằng các oncogen bình thường mã hóa các protein tham gia biệt hóa, điều hòa tăng sinh. Khi những gen này đột biến, tạo ra các protein có hoạt tính mạnh hơn, hoặc thể hiện ở những giai đoạn không thích hợp cho sự phát triển tế bào sẽ gây bệnh ác tính [6], [7].

Các oncogen chia thành 4 nhóm:

- Oncogen mã hóa protein là yếu tố kích thích tăng sinh.
- Oncogen mã hóa protein là vị trí tiếp nhận trên bề mặt tế bào
- Oncogen mã hóa protein là các chất truyền tin từ màng qua bào tương vào nhân tế bào.
- Oncogen nhân: là các gen mã hóa protein nằm ở trong nhân tế bào, các protein này tác động lên các gen chi phối sự phân chia tế bào.

Ngoài ra, theo Hoffbrand một số gen gây ung thư là do bình thường tham gia vào chung trình chết của tế bào, khi bị rối loạn, tế bào sẽ tồn tại lâu, tích tụ dẫn đến ung thư [7].

Gen ức chế u

Ngoài vai trò của bốn nhóm oncogen trên, người ta cũng chứng minh rằng trong tế bào bình thường có những gen kiểm soát hiện tượng tăng sinh, đó là gen ức chế u. Khi những gen này mất hay bất hoạt, dẫn tới không kiểm soát, không kìm chế được sự phân chia, sẽ gây ra u. Theo Naeim, gen ức chế u hoạt động theo cơ chế điều khiển ngược. Các gen muốn hoạt động thì phải có yếu tố phiên mã. Khi tế bào phân chia mạnh do có nhiều yếu tố phiên mã, thì yếu tố phiên mã này sẽ kích thích gen ức chế u tạo ra một yếu tố để ức chế yếu tố phiên mã. Trong trường hợp gen ức chế u bị mất vai trò, yếu tố phiên mã sẽ tự tác động làm tế bào phân chia quá mức gây bệnh. Gen ức chế u p53 trên NST 17 được nghiên cứu nhiều. Có khoảng 230 đột biến gây bất thường gen p53 và đó là nguyên nhân của nhiều bệnh ác tính khác nhau (lơ xê mi cấp dòng tủy và dòng lympho, lơ xê mi kinh dòng lympho, LXMKDBCH...) [8], [9].

1.2.3. Hoạt hóa oncogen ở bệnh máu ác tính.

*** Chuyển đoạn và cấu trúc lại NST:**

Chuyển một đoạn của NST này tới NST khác tạo nên sự sắp xếp mới, chuyển phần khởi động của gen này nối với phần gen khác làm gen mới này được phiên mã, hay chuyển phần cấu trúc gen này đến với phần cấu trúc của gen khác tạo ra gen lai mới, mã hóa một protein mới có hoạt tính tăng sinh tế bào. Bệnh lơ xê mi kinh dòng bạch cầu do cơ chế này mà gây ra.

*** Đột biến điểm:**

Khi có sự thay đổi thành phần hoặc số lượng các nucleotid trên AND sẽ gây nên đột biến điểm. Đó là các dạng thêm bớt, thay thế hay đảo vị trí của

một vài cặp nucleotid trên gen. Ví dụ: protein sản phẩm của gen RAS có chức năng truyền tin trong tế bào bằng cách phân giải GTP thành GDP. Theo Hoffbrand thì oncogen RAS khi bị đột biến ở các bộ ba mã hóa 12, 13 hoặc 61 sẽ tạo ra protein mới. Protein này có khả năng phân giải cao làm tế bào phản ứng quá mạnh với chất kích thích và là nguyên nhân của nhiều bệnh ác tính [9], [10].

* **Nhân gen:** Có nhiều nghiên cứu cho thấy thừa NST 8 sẽ thừa gen MYC và gây lơ xê mi [11]

1.2.4. Bất hoạt gen ức chế u

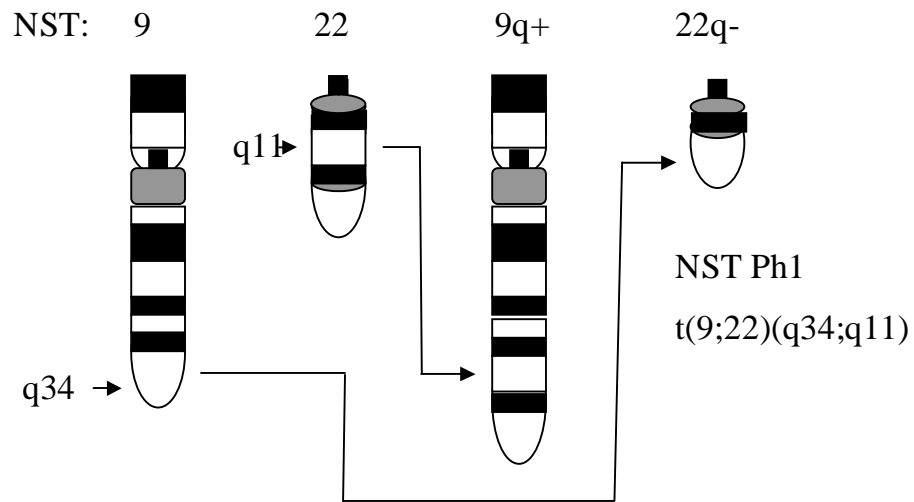
Khác với cơ chế sinh bệnh do hoạt hóa oncogen đa số do gen trội quy định, ung thư do gen ức chế u đa số do gen lặn quy định nên chỉ xảy ra ung thư khi cả 2 alen đều bị bất hoạt. Những trường hợp dị hợp tử bất hoạt gen ức chế u dễ bị mắc bệnh là do alen lành còn lại bị mất hoặc bị đột biến.

Mất gen có thể do mất đoạn NST. Nhiều nhà nghiên cứu thấy rằng đây cũng là nguyên nhân gây ra bệnh lơ xê mi [12].

1.3. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA LƠ XÊ MI KINH DÒNG HẠT

1.3.1. Nhiễm sắc thể Philadelphia (NST Ph1)

NST Philadelphia là một NST đột biến gặp ở trên 90% bệnh nhân LXMKDH. Đây là một NST thuộc nhóm G được tạo ra do sự chuyển đoạn giữa nhánh dài của NST số 9 và NST số 22. Bằng kỹ thuật nhuộm Quinacrine và Giemsa, người ta đã xác định được điểm đứt gãy của NST số 9 và số 22 là cố định trên cùng một băng NST, gặp ở các bệnh nhân LXMKDH, cụ thể là băng q34 trên NST số 9 và băng q11 trên NST số 22. Như vậy NST Ph1 là kết quả chuyển đoạn t(9;22)(q34;q11).



Sơ đồ 1.2. Cấu trúc NST Ph1 (theo Goldman - 1991) [13]

1.3.2. Gen hỗn hợp bcr-abl

Gen hỗn hợp bcr-abl được tạo thành do kết quả chuyển đoạn $t(9;22)(q34;q11)$ tạo nên NST Ph1. Gen hỗn hợp bcr-abl được tìm thấy trên tất cả BN LXMKDH có NST Ph1 dương tính và cả trên các BN LXMKDH có NST Ph1 âm tính. Do đó người ta đưa ra giả thiết rằng sự hình thành gen này đóng vai trò quan trọng nhất trong cơ chế bệnh sinh của bệnh LXMKDH [13].

1.3.3. Protein P210- sản phẩm mã hoá của gen hỗn hợp bcr-abl.

Gen hỗn hợp bcr-abl mã hoá tổng hợp một protein có trọng lượng phân tử 210 kDa (ký hiệu là P210). P210 có hoạt tính tyrosin kinase cao và được tìm thấy trong bào tương tế bào. Cơ chế hoạt động của P210 là gắn với ATP và chuyển nhóm phosphat từ phân tử ATP sang gốc tyrosin ở protein đích tức là xúc tác cho phản ứng phosphoryl hoá. Người ta đã xác định rằng P210 gây ra tình trạng giảm khả năng liên kết của các tế bào gốc tạo máu với tế bào đệm của vi môi trường sinh máu. Kết quả là thời gian tương tác giữa các tế bào này bị giảm và đây có thể là nguyên nhân gây rối loạn quá trình truyền tín

hiệu biệt hoá và trưởng thành tới các tế bào gốc tạo máu. Hậu quả là các tế bào gốc tạo máu trong LXMKDH có thời gian sinh sản lâu hơn trước khi bước vào quá trình biệt hoá.

Gen hỗn hợp bcr-abl và protein P210 còn được cho là có thể làm giảm khả năng chết theo chương trình tế bào máu. Vì vậy, các tế bào này sống lâu hơn các tế bào bình thường và góp phần làm tăng bạch cầu trong bệnh LXMKDH [13].

1.4. CƠ CHẾ BỆNH SINH CHUYÊN LOXÊMI CẤP CỦA LXMKDH

Cơ chế của sự tiến triển và chuyển cấp của LXMKDH rất phức tạp, mới được hiểu biết một phần. Nhiều yếu tố được xác định là tham gia vào sự chuyển từ LXMKDH giai đoạn mạn tính sang giai đoạn cấp tính. Thay đổi di truyền tế bào và phân tử xảy ra ở phần lớn các BN LXMKDH trong quá trình chuyển cấp.

1.4.1. Vai trò gen hỗn hợp bcr-abl và NST Ph1

Vai trò gen hỗn hợp bcr-abl và NST Ph1 trong giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp cũng đang được làm rõ. Ở giai đoạn này, số lượng NST Ph1 có thể nhân đôi đồng thời xuất hiện các đột biến NST khác như trisomy 8, trisomy 19...Người ta đưa ra giả thiết cơ chế đồng hồ sinh học để giải thích cơ chế chuyển thành LXM cấp. Theo cơ chế này, gen hỗn hợp bcr-abl đóng vai trò gián tiếp làm gia tăng khả năng đột biến của quần thể tế bào gốc tạo máu, hậu quả là LXMKDH tất yếu chuyển thành LXM cấp sau một thời gian nhất định.

Gen bcr-abl trong bệnh LXMKDH mã hoá tổng hợp protein bcr-abl (p210, p185), trong đó p210 thường có mặt ở bệnh LXMKDH với hoạt tính tyrosine kinase nội sinh mạnh hơn rất nhiều so với sản phẩm bình thường của

gen abl là protein p145. Protein bcr-abl chủ yếu có mặt trong bào tương thay vì luân chuyển giữa nhân tế bào và bào tương như sản phẩm p145 bình thường. Vì vậy protein bcr-abl dễ bị phosphoryl hóa và trở thành điểm gắn cho các protein GRB2 và CRK (oncogen-like-protein). Các phân tử này sau đó sẽ hoạt hóa các protein khác trong đường truyền tín hiệu trong tế bào.

Cơ chế tiến triển bệnh: P210 không những đóng vai trò trung tâm trong quá trình tiến triển bệnh LXMKDH ở giai đoạn mạn mà các biểu hiện hoạt động của nó tiếp tục đóng vai trò quan trọng trong hoạt động tăng sinh và sống sót của tế bào trong pha chuyển cấp. Những nghiên cứu mới nhất cho thấy gen bcr-abl tăng ở những tế bào đầu dòng hay còn gọi là tế bào gốc lờxêmi (LSCs: leukemia stem cells), những tế bào này còn chưa biệt hóa thành dòng tủy hay dòng lympho. Tuy nhiên, những dòng tế bào gây ra tình trạng chuyển cấp thường có nguồn gốc từ những tế bào gốc đa năng hoặc biệt hóa hơn (LPCs: leukemia progenitor cells).

Hiện tại cơ chế ở mức độ phân tử của quá trình tiến triển bệnh còn chưa được rõ ràng, nhưng đều liên quan đến hoạt động của những gen tiền ung thư và sự bất hoạt của những yếu tố bất hoạt khối u. Cơ chế chuyển cấp bao gồm nhiều giai đoạn, theo thời gian và phụ thuộc cả từ gen bcr-abl cũng như phát sinh thêm các dòng tế bào ác tính (CML – BP clone). Một điều đã được chứng minh là chỉ tác động của gen bcr-abl không thể dừng sự biệt hóa của các tế bào dòng tủy mà còn cần sự phối hợp các tác động của những bất thường di truyền khác để chuyển sang pha cấp. Gen bcr-abl thúc đẩy sự tích lũy biến đổi di truyền ở mức độ tế bào và sinh học phân tử. Nó trực tiếp hoặc gián tiếp gây rối loạn sự biểu hiện các gen (PRAME, MZF1, EVI1, WT1, JUN-B,...), các yếu tố điều hòa chu trình tế bào (p53, CEBPA, PP2A,...) làm giảm sự chết theo chương trình và thúc đẩy quá trình tăng sinh tế bào để đẩy

nhánh quá trình chuyển cấp. Phối hợp với sự giảm hiệu quả của quá trình sửa chữa DNA, nhiều dòng tế bào mang biến đổi di truyền và sinh học phân tử thứ cấp xuất hiện sẽ thúc đẩy quá trình ác tính hóa.

Ở mức độ phân tử, LXM kinh dòng hạt chuyển cấp là do sự tích lũy tác hại phối hợp nhiều đột biến khác nhau. Những đột biến khác xảy ra trên vùng gen ức chế khối u p53 (20-30%) và gen runt-related transcription factor (RUNX) (38%) ở pha cấp của lơ xê mi kinh dòng hạt. Với đối tượng lơ xê mi cấp dòng lympho, những đột biến phổ biến xảy ra trên vùng gen cyclin – dependent kinase inhibitor 2A/2B (CDKN 2A/B) (50%) và Ikaros transcription factor (IKZF1) (55%). Quá trình này dẫn đến sự tích lũy của β -catenin, một yếu tố quan trọng ở trong nhân của tế bào đầu dòng có chức năng điều hòa sự tái bản của tế bào gốc.

Bảng 1.1. Những gen chính ảnh hưởng đến tiến triển bệnh [14]

Tổn thương di truyền	Cơ chế	Chức năng bị ảnh hưởng
BCR/ ABL	Tăng biểu hiện	Tất cả chức năng
NUP98-HOXA9, AML-EVI1	Chuyển đoạn	Biệt hóa tế bào
TP53	Mất đoạn, đột biến điểm	Ức chế khối u
P16/ARF	Mất đoạn	Tăng sinh tế bào
CEBPA	Ức chế dịch mã	Biệt hóa tế bào
hnENPE2	Tăng biểu hiện	Biệt hóa tế bào
PP2A	Ức chế bởi SET	Ức chế khối u
Bcl2	Tăng biểu hiện	Chết theo chương trình
FOXO3A	Giảm biểu hiện	Chết theo chương trình
JunB	Giảm biểu hiện	Điều hòa phiên mã
BMI1	Tăng biểu hiện	Tăng sinh tế bào

Như vậy, sự ảnh hưởng của gen bcr-abl tới các đường truyền tín hiệu trong tế bào dẫn tới hậu quả là bất thường về biểu hiện gen, phân bào, ảnh hưởng tới quá trình chết theo chương trình (apoptosis) và tăng sinh tế bào. Tăng biểu hiện gen bcr-abl sẽ dẫn đến sự biến đổi thứ cấp về mặt di truyền tế bào hoặc thúc đẩy tăng mức độ sản xuất protein bcr-abl, đột biến điểm vùng gắn với ATP, tăng hoạt động các gen tiền ung thư hoặc bất hoạt các gen ức chế khối u. Điều này đều dẫn đến việc chuyển đổi từ giai đoạn mạn sang giai đoạn LXM cấp [14], [15].

1.4.2. Sự ngừng quá trình biệt hoá

Đây là một trong những nguyên nhân chính gây ra chuyển cấp. Người ta nhận thấy yếu tố sao chép CEBP α , nền tảng cho sự biệt hoá bình thường của tế bào bạch cầu hạt được tìm thấy trên các tế bào bình thường trong tủy xương và trên các tế bào bạch cầu ở giai đoạn mạn tính. Tuy nhiên, CEBP α không thấy trên tế bào bạch cầu giai đoạn chuyển cấp [14], [15].

1.4.3. Sự mất tính ổn định hệ gen và tổn thương DNA

Gen bcr-abl được cho là gây ra sự hoạt hoá oxy nội sinh, dẫn đến tổn thương DNA, tạo nên các đột biến điểm và các bất thường di truyền. Các tổn thương gen thường thấy ở lơ xê mi kinh dòng hạt chuyển cấp dòng tủy hơn là dòng lympho [14], [15].

1.4.4. Sự gia tăng NST bất thường

Nghiên cứu của một số tác giả nhận thấy khoảng 80% bệnh nhân lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt có kèm thêm các NST bất thường khác ngoài NST Ph1. Các tổn thương NST thường thấy là trisomy 8, isochromosome 17 và nhân đôi NST Ph1. Ngoài các đột biến này thì trisomy 19, trisomy 21, trisomy 17, mất NST số 7 cũng được mô tả nhưng với tỷ lệ gặp ít hơn dưới 10% trường hợp chuyển cấp [14], [15].

Bảng 1.2. Các bất thường NST thứ cấp ở BN LXM cấp chuyển từ LXMKDH

Bất thường	Tần suất (%)
Thêm NST Ph1	38%
Trisomy 8	38%
i(17q)	20%
Trisomy 19	13%
t(3;21)	2%
t(7;11)	1%

Bruno Calabretta and Danilo Perrotti, 2004, The biology of CML blast crisis, Blood, 103, 4010-4022 [14].

Tác giả *Johansson.B, Fioretos* và cộng sự cũng thấy rằng các đột biến ở NST Ph1, trisomy 8, i(17q) là hay gặp nhất (theo bảng 1.3) [16].

Bảng 1.3. Tỷ lệ % các bất thường nhiễm sắc thể

Bất thường	Tần suất (%)
Thêm NST Ph1	30%
Trisomy 8	34%
i(17q)	20%
Trisomy 19	13%
-Y	8% (đàn ông)
+21	7%
+7	5%
+17	5%

Trisomy 8: Do gen MYC nằm ở 8q24 nên dẫn đến giả thuyết về sự tăng biểu hiện gen c-Myc do thừa NST 8 là nguyên nhân gây ra sự chuyển đổi từ giai đoạn mạn tính sang giai đoạn LXM cấp.

i(17q): được cho là ảnh hưởng đến quá trình chuyển cấp do sự giảm biểu hiện một số gen chưa xác định rõ. Ngoài ra, do mất của cánh ngắn NST 17 trên đó có p53 nên sẽ giảm/ức chế hoạt động của gen p53. Mất gen này hoặc gen này bị ức chế sẽ không có sản phẩm protein để kiểm soát quá trình phân chia và tế bào sẽ tăng sinh liên tiếp.

Thêm NST Ph1: vai trò của nó đến diễn tiến bệnh sinh vẫn chưa được làm rõ. Có thể sự xuất hiện của bất thường NST này sẽ dẫn đến sự tăng biểu hiện của gen hỗn hợp bcr-abl [16].

Ngoài ra, một số nghiên cứu cho thấy 10 – 15% bệnh nhân LXMKDH có sự mất đoạn từ NST số 9 ngay từ ban đầu sẽ dẫn đến sự biến đổi thứ cấp về mặt di truyền ở mức độ phân tử và tế bào. Những bệnh nhân này sẽ chuyển sang giai đoạn cấp tính nhanh hơn nhiều so với những bệnh nhân không có sự mất đoạn từ NST số 9 ngay từ ban đầu.

Người ta còn nhận thấy tần suất các biến đổi NST thứ cấp phụ thuộc vào phác đồ điều trị. Ví dụ: 44% bệnh nhân điều trị bằng busufan được phát hiện có biến đổi NST thứ cấp trisomy 8. Trong khi chỉ có 12% bệnh nhân điều trị bằng hydroxyurea được phát hiện có biến đổi NST này [16].

1.4.5. Sự bất hoạt gen ức chế khối U

Một trong những đột biến hay gặp nhất trong sự tiến triển của LXMKDH là đột biến gen ức chế khối u p53. Đột biến này gặp từ 25% đến 30% bệnh nhân chuyển cấp dòng tủy. Trong khi đó, khoảng 50% bệnh nhân chuyển cấp dòng lympho bị mất đồng hợp tử INK4A/locus gen ARF trên NST số 9 [14], [15].

1.5. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG CỦA LXM CẤP CHUYỂN TỪ LXMKDH

Lơ xê mi cấp là giai đoạn cuối cùng trong tiến triển của bệnh LXMKDH. Các triệu chứng lâm sàng đều nặng lên và đặc trưng như lơ xê mi cấp, gồm có:

- Thiếu máu mức độ nặng hơn các giai đoạn trước;
- Xuất huyết đa hình thái, ở nhiều vị trí;
- Thường có biểu hiện nhiễm trùng;
- Biểu hiện hội chứng thâm nhiễm: gan to, lách to hơn, hạch to;
- Lách to không đáp ứng với điều trị.

Bệnh LXMKDH ở giai đoạn này có thể chuyển cấp thành LXM cấp dòng tuỷ hoặc LXM cấp dòng lympho. Khả năng điều trị đưa trở lại lui bệnh hoàn toàn rất thấp và nếu có thì thời gian lui bệnh cũng rất ngắn. Một số lớn các bệnh nhân khi chuyển thành LXM cấp không đáp ứng với điều trị và tử vong do biến chứng nhiễm trùng hoặc xuất huyết. Nói chung, thời gian sống thêm ở giai đoạn này của bệnh LXMKDH rất ngắn. Theo một số tác giả có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân chuyển thành LXM cấp dòng lympho sau điều trị có thể quay trở lại giai đoạn mạn tính [1], [3], [4], [17], [18].

1.6. BIỂU HIỆN CẬN LÂM SÀNG CỦA LXM CẤP CHUYỂN TỪ LXMKDH

1.6.1. Các xét nghiệm huyết học

Đặc điểm tế bào học của máu ngoại vi:

- Số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin giảm;
- Số lượng tiểu cầu giảm hoặc tăng cao không đáp ứng với điều trị, độ tập trung tiểu cầu giảm hoặc tăng;
- Số lượng bạch cầu thường tăng;
- Công thức bạch cầu có tăng tỷ lệ blast (thường $\geq 20\%$), bạch cầu bazo tăng.

Đặc điểm tế bào học của tuỷ xương:

- Tuỷ xương có thể giàu, bình thường hoặc nghèo tế bào;
- Tỷ lệ tế bào blast $\geq 20\%$;
- Giảm sinh dòng hồng cầu và mẫu tiểu cầu do sự lấn át của tế bào ác tính;
- LXMKDH có thể chuyển thành LXM cấp dòng tuỷ hoặc dòng lympho.

Giai đoạn này được chẩn đoán, xếp loại và điều trị như một LXM cấp.

1.6.2. Xét nghiệm tìm NST Ph1 và các bản sao bcr-abl

Chẩn đoán LXMKDH qua huyết tuỷ đồ và được xác định khi có sự hiện diện của NST Ph1 và/hoặc các bản sao bcr-abl

1.6.2.1. Xét nghiệm di truyền tế bào

- **Nhiễm sắc thể đồ:** Sự hiện diện NST Ph1 thường được phát hiện qua xét nghiệm NST đồ trên mẫu tuỷ hoặc máu ngoại vi với phương pháp nhuộm băng, trong đó băng G được sử dụng nhiều nhất. Phân tích NST đồ có thể phát hiện các bất thường NST đi kèm và các chuyển vị NST phức tạp. Xét nghiệm này được quan sát trên 20 tế bào đang gián phân.

- **Phương pháp lai huỳnh quang tại chỗ (FISH; Fluorescence in situ hybridization):** sử dụng các đoạn dò BCR và ABL định vị đặc hiệu trên NST số 9 và 22 và các đoạn dò này gắn với chất nhuộm huỳnh quang khác nhau. Các đoạn dò được cho lai hóa với tế bào của bệnh nhân và quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang. FISH rất nhạy để phát hiện chuyển đoạn NST Ph1 và được dùng để theo dõi điều trị trong trường hợp không định lượng được số bản sao bcr-abl. FISH phát hiện được chuyển đoạn NST phức tạp không nhận ra qua NST đồ và phát hiện mất đoạn của ABL trên NST số 9.

1.6.2.2. Các xét nghiệm sinh học phân tử

Các xét nghiệm này được dùng để xác định loại bản sao bcr-abl và định lượng số lượng bản sao để giúp theo dõi đáp ứng sinh học phân tử trong quá trình điều trị.

- RT- PCR (Reverse transcriptase- Polymerase chain reaction)

RNA được chuyển thành cDNA gọi là phản ứng reverse transcriptase. Sau đó cDNA được khuếch đại sử dụng các đoạn mồi xuôi và mồi ngược đặc hiệu cho BCR và ABL. Sản phẩm PCR được điện di trên thạch và kết quả được quan sát bằng tia cực tím. RT –PCR được dùng để xác định loại bản sao bcr-abl mà bệnh nhân có như b2a2, b3a2, e1a2, e19a2. Phương pháp này không định lượng số bản sao bcr-abl.

- RQ- PCR (Real time quantitative- polymerase chain reaction)

Phương pháp RQ-PCR thường được sử dụng để chẩn đoán và theo dõi đáp ứng của bệnh. Xét nghiệm RQ-PCR khi chẩn đoán cho biết vạch ranh giới đặc hiệu để theo dõi đáp ứng sinh học phân tử và xác định mức độ đáp ứng điều trị. Có nhiều phương pháp RQ-PCR để phát hiện các bản sao bcr-abl, tùy vào loại máy PCR, hóa chất, nguồn gốc mẫu và chọn lựa gen chứng. Các kết quả có thể là tỷ số của số bản sao bcr-abl/gen chứng, phần trăm tỷ số, sự khác biệt giữa các giá trị ngưỡng, hoặc biểu diễn bằng sự giảm các bản sao theo log so với một giá trị chuẩn. Tất cả các khác biệt này làm phức tạp cho việc so sánh các kết quả RQ-PCR giữa các phòng xét nghiệm khác nhau. Một thang điểm quốc tế (IS: International scale) được đề nghị để diễn đạt kết quả bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD: minimal residual disease) theo cách chuẩn hóa. IS dựa vào 2 giá trị xác định: đường cơ bản được chuẩn hóa đại diện 100% nồng độ bcr-abl lúc chẩn đoán và sự giảm xuống 3 log tương ứng đáp ứng tốt về sinh học phân tử bằng với nồng độ bản sao bcr-abl 0,1% trên IS.

Khi bước sang giai đoạn chuyển cấp, việc chẩn đoán xếp loại tương tự như LXM cấp nguyên phát.

1.7. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN LXMKDH

1.7.1. Giai đoạn mạn tính

* Máu ngoại vi: Thiếu máu bình sắc, kích thước hồng cầu bình thường, số lượng bạch cầu tăng cao trên 50G/l; Gặp đủ các tuổi dòng bạch cầu hạt

trong công thức bạch cầu máu ngoại vi, tỷ lệ tế bào blast (hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào) dưới 15%, có thể tăng bạch cầu đoạn ura acid và bạch cầu đoạn ura bazơ.

*Tuỷ xương: Tuỷ rất giàu tế bào, số lượng tế bào tuỷ trên 100G/l, tăng sinh dòng bạch cầu đủ các lứa tuổi, tỷ lệ dòng bạch cầu hạt /dòng hồng cầu (tỷ lệ M/E) trên 10/1, tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào dưới 10%.

1.7.2. Giai đoạn tăng tốc

Tỷ lệ tế bào blast (hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào) trên 10% nhưng dưới 20% ở máu ngoại vi hoặc tuỷ xương.

1.7.3. Giai đoạn chuyển cấp

*Máu ngoại vi: Tăng tỷ lệ tế bào blast (hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào) $\geq 20\%$, giảm số lượng hồng cầu và hemoglobin, giảm tiểu cầu.

* Tuỷ xương: Giảm sinh dòng hồng cầu và dòng mẫu tiểu cầu do bị lấn át bởi các tế bào non ác tính, tuỷ xương tăng sinh các tế bào non ác tính (tế bào blast), trong đó tỷ lệ tế bào blast (hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào) $\geq 20\%$.

1.8. XẾP LOẠI LXM CẤP

1.8.1. Xếp loại LXM cấp theo FAB.

Xếp loại LXM cấp theo FAB đã được sử dụng rộng rãi hơn 3 thập kỷ nay từ năm 1976 dựa trên hình thái và hóa học tế bào. Tiêu chuẩn tiên quyết để chẩn đoán LXM cấp theo FAB dựa trên tỷ lệ tế bào non ác tính $\geq 30\%$ các tế bào có nhân trong tuỷ. Phương pháp nhuộm hoá học tế bào được sử dụng rộng rãi và là phương pháp giá trị nhất để phân biệt LXM cấp dòng tuỷ với dòng lympho. Đến năm 1986 do sự phát triển không ngừng của các kỹ thuật miễn dịch, xếp loại FAB được bổ sung thêm các tiêu chuẩn chẩn đoán dựa trên sự khác biệt về các kháng nguyên màng tế bào blast. Những trường hợp khó phân biệt giữa LXM cấp dòng lympho và LXM cấp dòng tuỷ cũng như các dưới nhóm của LXM cấp bằng hình thái tế bào và hóa học tế bào thì có thể đánh giá chính xác bằng kiểu hình miễn dịch.

Bảng 1.4. Xếp loại LXM cấp theo F.A.B có bổ sung phương pháp miễn dịch [19], [20]

Thể	Đặc điểm hình thái học và hóa học tế bào	Kháng nguyên màng tế bào
M0	Blast $\geq 90\%$ các tế bào có nhân không thuộc dòng hồng cầu, không có thể Auer, $< 3\%$ MPO+	CD34+
M1	Blast $\geq 90\%$ các tế bào có nhân không thuộc dòng hồng cầu, hiếm thể Auer, $> 3\%$ MPO+	HLA-DR, CD13, CD33, CD15, CD11 \pm
M2	Blast $< 90\%$ các tế bào có nhân không thuộc dòng hồng cầu, nhiều thể Auer	HLA-DR, CD13, CD33, CD15, CD11 \pm
M3	Tiền tủy bào $\geq 30\%$ Dưới nhóm: M3v	CD33, CD13, CD15, CD11
M4	20-80 % là mô nò chưa trưởng thành; Dưới nhóm: M4eo	HLA-DR, CD34 \pm , CD33, CD15 \pm , CD14, CD64, CD11
M5	$\geq 80\%$ là mô nò chưa trưởng thành	HLA-DR, CD34 \pm , CD33, CD15 \pm , CD14, CD64, CD11
M6	$\geq 50\%$ là các tiền thân hồng cầu Blast dòng tủy $\geq 20\%$ các tế bào có nhân không thuộc dòng hồng cầu	Glycophorin A
M7	Tế bào ác tính có đặc điểm của dòng mẫu tiểu cầu	HLA-DR, CD61, CD42, CD34 \pm , CD33 \pm
L1	Tế bào kích thước nhỏ đồng đều, nhân đồng nhất	LXM cấp dòng B: CD10, CD19, TdT LXM cấp dòng T: CD3, CD5, TdT
L2	Tế bào kích thước to nhỏ không đồng đều	
L3	Tế bào kích thước lớn, nguyên sinh chất nhiều không bào	

1.8.2. Xếp loại LXM cấp theo tiêu chuẩn của WHO 2001

1.8.2.1. Xếp loại LXM cấp dòng tủy theo tiêu chuẩn WHO 2001.

Song song với các ứng dụng của xếp loại miễn dịch, các kỹ thuật về di truyền tế bào và phân tử ngày một phát triển đóng góp những hiểu biết về cơ chế bệnh sinh của LXM cấp dòng tủy nói riêng cũng như bệnh máu ác tính nói chung. Từ năm 1995 một dự án xếp loại mới LXM cấp dòng tủy của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã được tiến hành và được công bố vào năm 2001. Xếp loại này không phá bỏ những tiêu chuẩn trong xếp loại FAB mà bổ sung thêm những quan niệm mới. Đặc biệt do tính ứng dụng cao trong lâm sàng nên xếp loại LXM cấp dòng tủy theo WHO 2001 được các nước trên thế giới sử dụng khá rộng rãi. Xếp loại WHO 2001 đã phối hợp hình thái tế bào, kiểu hình miễn dịch, di truyền và hình thái lâm sàng để có thể đạt tới một hình ảnh toàn thể về đặc điểm sinh học cũng như lâm sàng. Xếp loại LXM cấp dựa trên bản chất của dòng tế bào non ác tính.

Xếp loại LXM cấp dòng tủy dựa trên 4 nhóm chính: [21], [22]

- (1) LXM cấp dòng tủy có những biến đổi di truyền tái diễn;
- (2) LXM cấp dòng tủy có rối loạn đa dòng;
- (3) LXM cấp dòng tủy, hội chứng rối loạn sinh tủy liên quan tới điều trị;
- (4) LXM cấp dòng tủy xếp loại tương đồng FAB.

1.8.2.2. Xếp loại LXM cấp dòng lympho theo tiêu chuẩn WHO 2001

Năm 2001 Tổ chức y tế thế giới (WHO) đã xếp loại LXM cấp dòng lympho bổ sung cho xếp loại FAB. Xếp loại WHO nhấn mạnh đến ý nghĩa tiên lượng của các tổn thương về tế bào di truyền và tổn thương gen trong

LXM cấp. LXM cấp dòng lympho được chẩn đoán xác định khi tỷ lệ tế bào non ác tính chiếm ít nhất 20% trên tổng số các tế bào có nhân trong tủy xương và được xếp chung với bệnh lý ác tính dòng lympho.

Xếp loại LXM cấp dòng lympho chia thành các dưới nhóm sau: [21]

- (1) LXM cấp dòng lympho và U lympho tế bào tiền thân dòng B;
- (2) LXM cấp dòng lympho và U lympho tế bào tiền thân dòng T;
- (3) U lympho và LXM cấp Burkitt.

1.9. ĐIỀU TRỊ LXMKDH

Hóa trị liệu là một trong các phương pháp điều trị hiệu quả, giúp đạt tình trạng lui bệnh ổn định về huyết học cho phần lớn bệnh nhân LXMKDH giai đoạn mạn tính với giá thành điều trị hợp lý. Vì vậy mặc dù ra đời từ khá lâu, hóa trị liệu vẫn được coi là phương pháp điều trị bệnh LXMKDH ở các nước đang phát triển. Những năm 1960 - 1970, busulfan và hydroxyurea là những thuốc tiêu chuẩn để điều trị LXMKDH. Sự hiểu biết khá rõ về cơ chế bệnh sinh của LXMKDH đã góp phần thúc đẩy việc nghiên cứu, ứng dụng các thuốc điều trị mới nhằm vào khâu cơ bản trong cơ chế gây bệnh: ức chế hoạt tính tyrosin kinase của protein bcr-abl.

Trước khi FDA đồng ý cho phép đối với imatinib năm 2001, không có loại thuốc nào từng được sử dụng có thể thay đổi được tiến triển tự nhiên của LXMKDH và chỉ có các loại thuốc gây độc tế bào như busulfan, hydroxyurea hoặc interferon alpha hoặc ghép tủy. Hiện nay, chất ức chế bcr-abl tyrosine kinase là liệu pháp điều trị đầu tay cho hầu hết các bệnh nhân mắc LXMKDH ở tất cả các giai đoạn bệnh. Hiệu quả của các thuốc ức chế tyrosin kinase đã quá rõ ràng. Thuốc thế hệ đầu tiên được đưa vào sử dụng là imatinib. Tuy

nhiên để khắc phục một số tình trạng kháng thuốc, không dung nạp hay bệnh tiến triển sang giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp, sự phát triển của các thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ 2 đã xuất hiện và đem lại hiệu quả điều trị tốt. Ngoài ra, người ta còn áp dụng những biện pháp phối hợp các thuốc ức chế tyrosin kinase với hóa chất hoặc ghép tủy đồng loại...điều trị cho các bệnh nhân giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp đã đạt được một số kết quả khả quan. Đối với LXMKDH giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp, thuốc nhắm đích phân tử được lựa chọn là imatinib 600 hoặc 800 mg hoặc các thuốc ức chế TKI thế hệ II.

1.9.1. Đa hoá trị liệu

Trong giai đoạn chuyển LXM cấp, đa hoá trị liệu là phương pháp điều trị chủ yếu giúp đạt được tình trạng lui bệnh. Đa hoá trị liệu được sử dụng đơn độc, hoặc phối hợp với thuốc điều trị nhắm đích phân tử, hoặc phối hợp với ghép tủy.

1.9.1.1. Đa hoá trị liệu

Điều trị LXM cấp chuyển từ LXMKDH tương tự như điều trị BN LXM cấp nguyên phát. Mục đích là tạo ra và duy trì tình trạng lui bệnh hoàn toàn.

Quy trình điều trị lơ xê mi cấp thường được phân chia thành hai giai đoạn lớn: giai đoạn điều trị tấn công (để có lui bệnh hoàn toàn) và giai đoạn điều trị sau lui bệnh hoàn toàn (để kéo dài đến mức tối đa thời gian lui bệnh hoàn toàn). Giai đoạn thứ hai bao gồm điều trị duy trì, củng cố và tái tấn công.

Điều trị tấn công:

Điều trị tấn công dựa trên nguyên tắc phối hợp các thuốc mà có tác dụng tốt đối với lơ xê mi cấp. Đối với BN chuyển cấp dòng tủy, phác đồ

chuẩn hay phác đồ kinh điển hiện nay đang được áp dụng rộng rãi là sử dụng phác đồ tấn công '3+7' bao gồm 3 ngày daunorubicin và 7 ngày cytarabin, củng cố bằng phác đồ hidac. Phác đồ này có thể đưa lại sự lui bệnh khoảng 50%, tuy nhiên không kéo dài. Hai nhóm thuốc đang được sử dụng nhiều nhất hiện nay trên thế giới là arabinosylcytosine (ara-c) và anthracycline. ARA-C, khi được dùng với liều $200\text{mg}/\text{m}^2$ da/ngày trong 5 ngày, có thể cho kết quả lui bệnh hoàn toàn khoảng 40% bệnh nhân. Daunorubicine (một thành viên của nhóm anthracycline) với liều trung bình $60\text{mg}/\text{m}^2$ /ngày trong 3-7 ngày cho kết quả lui bệnh hoàn toàn tương tự như ara-c. Các thuốc trên thường gây các tác dụng phụ như suy tủy, rụng tóc, rối loạn tiêu hoá, nôn, chán ăn và bệnh cơ tim đối với anthracycline. Phác đồ chuẩn phối hợp hai thuốc trên là 3+7: daunorubicine $40-60\text{mg}/\text{m}^2$ /ngày trong 3 ngày(1→3) và ara-C $100-200\text{mg}/\text{m}^2$ /ngày trong 7 ngày (1→7). Khoảng một nửa số bệnh nhân không đạt được lui bệnh hoàn toàn chết trong giai đoạn suy tủy sau điều trị vì các biến chứng nhiễm trùng và xuất huyết. Một số phác đồ khác cũng đã được sử dụng, tuy nhiên tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn cũng như thời gian sống thêm của các bệnh nhân chuyển cấp dòng tủy không khác nhau nhiều giữa các phác đồ. Đối với BN chuyển cấp dòng lympho, sử dụng thuốc điều trị tấn công và củng cố bao gồm daunorubicin, prednisolon, vincristin... Nhìn chung các BN chuyển cấp dòng lympho thường có tiên lượng tốt hơn so với chuyển cấp dòng tủy. Hiện nay ngoài phác đồ điều trị kinh điển, BN LXM cấp chuyển từ LXMKDH còn có thêm một số lựa chọn điều trị khác.

Điều trị sau lui bệnh hoàn toàn:

Qui trình điều trị tiến hành đều đặn hàng tháng bằng các thuốc hoá chất nhẹ, kéo dài 2-3 năm sau lui bệnh hoàn toàn gọi là điều trị duy trì. Điều

trị củng cố hoặc tái tấn công là phương pháp điều trị sử dụng phác đồ đã sử dụng trong điều trị tấn công hoặc phác đồ khác mà cũng có độ mạnh tương tự để củng cố lui bệnh hoàn toàn, giảm đến mức tối đa nguy cơ tái phát, kéo dài thời gian lui bệnh hoàn toàn. Các thuốc thường được sử dụng là 6-mercaptopurine, thioguanine, etoposide hoặc ara-C.

1.9.1.2. Đa hoá trị liệu kết hợp với thuốc điều trị nhắm đích phân tử

Sử dụng Imatinib giúp BN đạt được lui bệnh về mặt tế bào di truyền nên tỷ lệ LBHT về huyết học rất cao có thể đến trên 96%. Giai đoạn mạn tính, BN thường chỉ cần duy trì liều thuốc từ 400 mg/ngày. Tuy nhiên khi bệnh chuyển sang giai đoạn cấp tính, liều imatinib sử dụng có thể tăng lên gấp đôi, đồng thời tác dụng phụ cũng tăng theo, mức độ đề kháng thuốc cũng tăng lên. Gần đây đã có những thông báo về tình trạng kháng thuốc của imatinib. Do vậy, các nghiên cứu phối hợp thuốc cũng đang được tiến hành để nhằm mang lại hiệu quả điều trị tốt hơn. Tiếp theo thành công của imatinib là thuốc ức chế TKI thế hệ đầu tiên, một loạt các thuốc ức chế TKI thế hệ hai ra đời như nilotinib, dasatinib, ponatinib, bosutinib...đã mang lại những hy vọng lớn cho các bệnh nhân LXMKDH giai đoạn chuyển lơ xê mi cấp [23], [24], [25], [26], [27].

1.9.2. Các phương pháp ghép tủy trong LXMKDH

1.9.2.1. Ghép tủy đồng loại

Trước khi phát hiện ra các thuốc điều trị nhắm đích trong LXMKDH, ghép tủy đồng loại vẫn được coi là phương pháp duy nhất có khả năng giúp điều trị khỏi bệnh LXMKDH. Ghép tủy đồng loại là phương pháp điều trị đặc hiệu đầu tiên đối với bệnh LXMKDH dựa trên các hiểu biết về cơ chế bệnh sinh của bệnh. Trong ghép tủy đồng loại, người ta sử dụng hoá chất liều cao và hoặc xạ trị nhằm mục đích tiêu diệt tối đa tế bào ác tính. Sau đó bệnh nhân

được ghép tủy của người cho phù hợp HLA. Ghép tủy đồng loại trong giai đoạn mạn tính có thể giúp đạt tỷ lệ sống thêm không tái phát trên năm năm đối với 50 – 80% BN, dài hơn so với phương pháp hoá trị liệu kinh điển. Tỷ lệ tái phát trên các BN ghép tủy trong giai đoạn mạn tính 10 đến 20 %. Theo đa số tác giả, ghép tủy nên được thực hiện càng sớm càng tốt. Khi bệnh chuyển sang giai đoạn cấp tính, ghép tủy sẽ gặp khó khăn hơn và tỷ lệ thất bại cao hơn [28], [29].

Chỉ định ghép tủy đồng loại trong LXMKDH

Những năm 1980 và 1990, ghép tế bào gốc được coi là cơ hội duy nhất để điều trị khỏi bệnh LXMKDH. Tuy nhiên hiện nay chỉ định này không còn rộng rãi như trước nhờ sự ra đời của các thuốc điều trị mới. Ghép tủy đồng loại có thể được chỉ định cho tất cả các bệnh nhân LXMKDH đủ điều kiện. Tuy nhiên, tiên lượng bệnh nhân thường rất kém nếu tiến hành ghép tủy ở giai đoạn tăng tốc hoặc chuyển cấp [28], [29].

Lựa chọn người cho trong ghép tủy đồng loại

Trên thực tế chỉ có 10 -15% bệnh nhân LXMKDH có người cho là anh em phù hợp HLA. Tình trạng thiếu người cho dẫn tới việc cân nhắc khả năng lựa chọn người cho không phù hợp hoàn toàn về HLA. Nhiều nghiên cứu cho thấy nếu người cho và bệnh nhân không hòa hợp về antigen hệ HLA (-A hoặc -B hoặc -DR) thì kết quả ghép tủy không chênh lệch nhiều so với ghép phù hợp HLA hoàn toàn. Tuy nhiên nếu mức độ không hòa hợp HLA từ 2 antigen trở lên thì tiên lượng bệnh nhân ghép tủy xấu đi rõ rệt.

1.9.2.2. Ghép tủy tự thân trong LXMKDH

Ghép tủy đồng loại cho kết quả tốt và có thể chữa khỏi thêm một số bệnh nhân được chọn lọc nhưng phần lớn không đủ tiêu chuẩn để ghép vì quá

già và không có người cho phù hợp HLA. Các nghiên cứu về tế bào di truyền và sinh học phân tử cho thấy trong tủy xương và máu ngoại vi của các bệnh nhân LXMKDH vẫn còn các tế bào tạo máu bình thường (NST Ph1 âm tính hoặc gen bcr-abl âm tính). Phát hiện này đặt ra khả năng ghép tủy hoặc tế bào gốc máu ngoại vi tự thân trong điều trị LXMKDH.

Các mục đích để tiến hành ghép tủy tự thân bao gồm: làm giảm số lượng tế bào ác tính do đó có thể trì hoãn sự chuyển cấp, diệt tủy đầy đủ sẽ giảm đáng kể tế bào ác tính còn sót lại, tự ghép có thể phục hồi sự tạo máu với tế bào Ph1 âm tính trong giai đoạn mạn tính sau hóa trị liệu liều cao hoặc interferon – α .

Tế bào gốc tạo máu bình thường được thu hoạch từ tủy xương hoặc máu ngoại vi trong giai đoạn mạn tính và sau đó truyền cho bệnh nhân. Kết quả bước đầu cho thấy ghép tủy tự thân phối hợp với hóa trị liệu có thể kéo dài thời gian sống thêm của bệnh nhân lâu hơn hóa trị liệu đơn thuần [28], [29].

1.9.2.3. Ghép tế bào gốc máu cuống rốn

Ghép tế bào máu cuống rốn có thuận lợi như hệ thống miễn dịch chưa trưởng thành nên đòi hỏi về phù hợp HLA ít hơn, nguồn tế bào tương đối có sẵn trong ngân hàng nên rút ngắn thời gian tìm kiếm. Khó khăn của phương pháp này là số lượng tế bào nguồn thấp có thể gây thất bại [28], [29].

1.10. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ LỢI XÊ MI CẤP CHUYỂN TỪ LXMKDH TẠI VIỆT NAM

Hiện nay tại Việt Nam, các công trình nghiên cứu về LXMKDH đã có rất nhiều. Các tác giả chủ yếu tập trung mô tả triệu chứng bệnh, dịch tễ, các xét nghiệm để chẩn đoán và điều trị LXMKDH giai đoạn mạn tính. Các

nghiên cứu này đều cho thấy rằng ở nước ta, LXMKDH là một bệnh thường gặp nhất trong số các bệnh thuộc hội chứng tăng sinh tuỷ ác tính. Theo tác giả Bạch Quốc Tuyên, từ năm 1982 - 1986 đã gặp 77 bệnh nhân LXMKDH trong số 187 bệnh nhân LXM tại bệnh viện Bạch mai. Trần Văn Bé thấy rằng LXMKDH chiếm tỷ lệ 5,73% trong tổng số các bệnh máu và 82,63% trong các bệnh thuộc hội chứng tăng sinh tuỷ ác tính [30]. Theo tác giả Lê Quế và Nguyễn Anh Trí, LXMKDH chiếm tỷ lệ 9,84% các bệnh hệ tạo máu [31]. Theo Nguyễn Thị Minh An, LXMKDH chiếm tỷ lệ 23,91% trong các bệnh LXM và 5,36% các bệnh hệ tạo máu [1]. Theo Trần Thị Minh Hương, LXMKDH chiếm 71,4% trong các bệnh thuộc hội chứng tăng sinh tuỷ ác tính [32].

Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của LXMKDH giai đoạn mạn cũng được mô tả trong các nghiên cứu ở Việt Nam. Nguyễn Thị Minh An (1990) đã tổng kết các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm cho thấy các triệu chứng điển hình là lách to, gan to, thiếu máu, tắc mạch [33]. Nguyễn Thị Quỳnh Nga mô tả chi tiết biểu hiện tắc tĩnh mạch dương vật trên 2 bệnh nhân LXMKDH giai đoạn mạn tính [34]. Theo Phạm Quang Vinh, khoảng 90-98% bệnh nhân LXMKDH có NST Ph1 dương tính [35], [36]. Đa số BN có gen BCR/ABL, trong đó đột biến hay gặp là kiểu b3a2 [35], [37]. Theo Nguyễn Hà Thanh, có 92,5% bệnh nhân có NST Ph1 dương tính. Sau điều trị bằng Hydroxyurea đơn thuần không có sự thay đổi sự có mặt NST Ph1 [38], [39], [40].

Việc sử dụng thuốc điều trị nhắm đích phân tử đã được áp dụng tại Việt Nam trong những năm gần đây. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Mỹ Hòa (2010) trên 146 bệnh nhân LXMKDH giai đoạn mạn có NST Ph dương tính sử dụng Imatinib cho kết quả sau 48 tháng đáp ứng hoàn toàn huyết học là 96%, đáp ứng tốt tế bào di truyền là 81%, đáp ứng hoàn toàn sinh học phân tử là 62% [41]. Vũ

Quang Hưng theo dõi đáp ứng điều trị trên 40 BN LXMKDH giai đoạn mạn tính tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương. Kết quả điều trị cho thấy đáp ứng huyết học hoàn toàn sau 3 tháng là 97,5%, đáp ứng tế bào di truyền sau 6 tháng có 10% lui bệnh hoàn toàn, 75% lui bệnh một phần, 15% lui bệnh ít. Sau 12 tháng có 50% lui bệnh hoàn toàn, 40% lui bệnh một phần, 10% lui bệnh ít. Sau 18 tháng có 55% lui bệnh hoàn toàn, 35% lui bệnh một phần, 10% lui bệnh ít [42]. Nguyễn Thị Thảo nghiên cứu mức độ lui bệnh và phát hiện bệnh tồn dư tối thiểu ở 109 BN LXMKDH được điều trị bằng imatinib cho thấy 100% lui bệnh huyết học hoàn toàn, 64,2% đạt lui bệnh hoàn toàn về di truyền tế bào và 46,8% LBHT về sinh học phân tử [43]. Năm 2014, Cồ Nguyễn Phương Dung đánh giá đáp ứng điều trị thuốc imatinib mesylat trên 118 BN LXMKDH sau 5 năm thấy 100% đáp ứng huyết học hoàn toàn, 85,7% đáp ứng hoàn toàn về di truyền tế bào và 57,1 % đáp ứng hoàn toàn về sinh học phân tử [44]. Đồng thời tác giả cũng đã đưa ra một số tác dụng phụ hay gặp khi điều trị bằng imatinib [45].

Chuyển biến thành LXM cấp là một quy luật tất yếu của LXMKDH, là giai đoạn rất khó khăn trong điều trị. Nghiên cứu về vấn đề chuyển thành LXM cấp chuyển từ LXMKDH tại Việt Nam hiện nay còn rất ít hoặc nghiên cứu từ rất lâu. Đặc biệt chưa có công trình nào nghiên cứu điều trị và hiệu quả điều trị về giai đoạn này. Nguyễn Anh Trí theo dõi 13 bệnh nhân LXMKDH (từ 1985-1992) thấy có 8 bệnh nhân chuyển thành LXM cấp (61,54%), trong đó thể M1 là 6 bệnh nhân và thể M2 là 2 bệnh nhân [46]. Nguyễn Thị Minh An nghiên cứu 41 bệnh nhân giai đoạn LXM cấp thấy 39 bệnh nhân LXM cấp dòng tuỷ và 2 bệnh nhân dòng lympho [26]. Nguyễn Hà Thanh nghiên cứu 34 bệnh nhân và kết luận rằng đa số bệnh nhân chuyển cấp dòng tuỷ (86,7%),

một tỷ lệ ít chuyển cấp dòng lympho (13,3%) [40]. Nguyễn Thị Mỹ Hòa theo dõi 14 BN LXMKDH giai đoạn tăng tốc tại bệnh viện Truyền máu Huyết học thành phố Hồ Chí Minh được điều trị bằng imatinib đạt kết quả đáp ứng hoàn toàn huyết học 57%, đáp ứng hoàn toàn di truyền tế bào là 7% [47].

Hiện nay, việc sử dụng đa hóa trị liệu phối hợp thuốc điều trị nhắm đích chưa được sử dụng rộng rãi do giá thành quá cao và hiệu quả chưa được nghiên cứu nhiều. Chính vì vậy, đa hóa trị liệu vẫn là phác đồ được sử dụng rộng rãi.

1.11. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU LXM CẤP CHUYỂN TỪ LXMKDH TRÊN THẾ GIỚI

Vấn đề chuyển thành LXM cấp của bệnh LXMKDH đã được các tác giả trên thế giới rất quan tâm. Từ năm 1966, Bernard đã đề cập đến vấn đề này. Ông cho rằng chuyển cấp là sự thay đổi quan trọng của bệnh. Dựa vào phương pháp kính hiển vi và hoá học tế bào, ông thấy có sự tăng sinh của dòng lympho thay thế dòng hạt. Năm 1989, báo cáo của Goldman cho thấy các tế bào LXM đều có cùng nguồn gốc từ tế bào gốc vạn năng vì thế LXMKDH có thể chuyển cấp dòng tủy hoặc dòng lympho, tỷ lệ chuyển cấp dòng lympho khoảng 20%, còn lại thường chuyển LXM cấp dạng myeloblastic hoặc myelomonocytic, một số rất ít có thể chuyển cấp dòng hồng cầu hoặc mẫu tiểu cầu. Ở giai đoạn LXMC, ngoài NST Ph1, BN có thể xuất hiện thêm nhiều đột biến khác. Theo kết quả nghiên cứu của các tác giả Tang X., Kantarjian H.M., các bất thường thường gặp ở bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH là hai NST Ph1, trisomi 8 và i17. Các tác giả trên đều nhận xét rằng các bệnh nhân chuyển cấp có kèm theo các rối loạn NST khác ngoài NST Ph1 đều có tiên lượng xấu. Việc điều trị các bệnh nhân chuyển cấp nói

chung còn nhiều khó khăn, tỷ lệ thất bại cao, thời gian sống thêm ngắn. Từ hơn 40 năm nay, hàng loạt các công trình nghiên cứu nhằm tìm ra một phác đồ chuẩn tấn công dùng cho các bệnh nhân LXM cấp dòng tuỷ [13], [26].

Phác đồ điều trị cho bệnh nhân LXM cấp dòng tuỷ được sử dụng rộng rãi nhất hiện nay và được coi như phác đồ chuẩn là phác đồ '3+7'. Phác đồ này bao gồm daunorubicin $45\text{mg}/\text{m}^2$ da trong 3 ngày và cytarabin $100\text{mg}/\text{m}^2$ da trong 7 ngày liên tiếp đem lại sự LBHT từ 50 đến 75%. Một số nghiên cứu khác đề nghị dùng idarubicin phối hợp etoposid hoặc dùng HiDAC, mitoxantron... để điều trị tấn công loxêmi cấp dòng tuỷ tuy nhiên tỷ lệ thành công không khác biệt.

Năm 1986, Iacoboni đã tiến hành điều trị hoá chất tấn công cho 21 bệnh nhân LXMKDH chuyển cấp trong đó 15 BN chuyển cấp dòng tuỷ và 6 BN chuyển cấp dòng lympho. Tỷ lệ đáp ứng tương ứng là 31% và 50% với thời gian sống thêm là 6 tháng đối với nhóm có đáp ứng điều trị và 1,5 tháng đối với nhóm không đáp ứng [48].

Nghiên cứu của Kantarjian năm 1992 trên 48 BN LXMKDH chuyển cấp được điều trị bằng daunorubicin, cytarabin, GM-CSF thì có 29% BN đạt LBHT, đáp ứng tế bào đạt 23% [26].

Năm 1993, Derderian PM đưa ra kết quả nghiên cứu 296 BN LXMKDH giai đoạn chuyển cấp, trong đó có 68 trường hợp chuyển cấp dòng lympho. Tác giả nhận thấy ở nhóm BN chuyển cấp dòng lympho thường trẻ hơn, mức độ thiếu máu khi được chẩn đoán ít hơn, số lượng bạch cầu và số lượng tế bào blast thấp hơn ở máu ngoại vi nhưng tỷ lệ cao ở tủy xương. Đáp ứng điều trị hóa chất tấn công ở nhóm chuyển cấp lympho là 49% so với

nhóm dòng tủy là 20%. Tác giả đã đưa ra kết luận việc chẩn đoán phân loại chuyển cấp dòng tủy hay lympho rất quan trọng để áp dụng phác đồ điều trị và tiên lượng cho BN [49].

Năm 1999, Sacchi S nghiên cứu 162 BN LXMKDH chuyển cấp dòng tủy trong đó có 90 BN nhận hóa trị liệu tấn công và các BN khác điều trị decitabine. Ở nhóm điều trị hóa chất, tỷ lệ đáp ứng đạt 28% với thời gian sống trung bình là 21 tuần còn nhóm dùng decitabine có tỷ lệ đáp ứng 26% và thời gian sống trung bình 29 tuần. Độc tính trên huyết học nặng nề hơn ở nhóm dùng hóa chất so với nhóm dùng decitabine [25].

Cùng với sự phát triển của kỹ thuật di truyền phân tử, nhiều biến đổi gen đặc hiệu ở BN LXM cấp được phát hiện. Các nghiên cứu xác định đích phân tử đặc hiệu giúp can thiệp điều trị ví dụ như điều trị LXM cấp dòng tủy bằng chống CD33, điều trị LXM cấp có gen abl – bcr dương tính bằng sử dụng phác đồ có imatinib. Các nghiên cứu gần đây cho thấy thêm các chất ức chế tyrosin kinase như imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib... vào phác đồ hóa trị liệu cải thiện được đáp ứng ở các BN chuyển cấp [50], [51], [52].

Hiện nay các tác giả trên thế giới đang nghiên cứu sử dụng imatinib kết hợp cùng với hoá chất để điều trị cho BN LXM kinh dòng hạt giai đoạn LXM cấp. Kết quả thử nghiệm lâm sàng pha II cho thấy với liều thuốc sử dụng 600 mg/ngày thì kết quả tốt hơn nhiều so với liều 400 mg/ngày (vẫn dùng điều trị LXMKDH giai đoạn mạn tính) xét theo các tiêu chí như thời gian tiến triển bệnh và thời gian sống thêm. Tỷ lệ BN đạt đáp ứng huyết học là 82% và tỷ lệ đáp ứng tế bào di truyền là 24%. Với liều thuốc tăng lên (600 mg/ngày so với 400 mg/ngày) tỷ lệ bệnh nhân mắc tác dụng phụ không có dấu hiệu tăng thêm [53], [54], [55], [56]. Gần đây đã có những thông báo về tình trạng kháng

thuốc của imatinib. Do vậy, các nghiên cứu phối hợp thuốc cũng đang được tiến hành để nhằm mang lại hiệu quả điều trị tốt hơn [18], [19], [54], [55], [26, 57]. Sau 7 năm nghiên cứu trên 111 BN LXMKDH chuyển cấp được điều trị phác đồ sử dụng Imatinib liều 600mg, Palandri và cộng sự đưa ra kết quả có 71% BN đạt lui bệnh [58]. Fruehauf S phối hợp imatinib cùng hóa chất mitoxantron/etoposide và cytarabine để điều trị cho 16 BN chuyển cấp dòng tủy. Tất cả các BN điều trị đều dung nạp tốt với thuốc và đạt tỷ lệ lui bệnh về huyết học trong đó lui bệnh hoàn toàn là 6/16 BN. 6BN này tiếp theo được ghép tủy đồng loại và có thời gian sống thêm trung bình đạt 16,2 tháng trong khi đó nhóm còn lại có thời gian này là 4,7 tháng [55].

Nilotinib, một chất kháng TKI thế hệ II đã được sử dụng cho các bệnh nhân LXMKDH giai đoạn chuyển cấp. Trong một nghiên cứu pha II, kết quả cho thấy đáp ứng phần lớn về tế bào di truyền ở nhóm chuyển cấp dòng tủy là 60%, dòng lympho là 59%. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn về tế bào là 30% ở nhóm chuyển cấp dòng tủy và 32% nhóm chuyển cấp dòng lympho [57].

Hiệu quả của dasatinib trên BN LXMKDH giai đoạn chuyển lơ xê mi cấp kháng hay không dung nạp imatinib cũng được mô tả trong nghiên cứu START – B (chuyển cấp dòng tủy) và START – L(chuyển cấp dòng lympho). Sau 12 tháng, nhóm BN chuyển cấp dòng tủy đạt lui bệnh nhiều tế bào di truyền là 33%, nhóm BN chuyển cấp dòng lympho là 52%. Năm 2010, Saglio G công bố kết quả nghiên cứu về sử dụng dasatinib để điều trị cho các BN kháng imatinib, hoặc không dung nạp imatinib hoặc chuyển cấp. Tác giả nhận thấy, tỷ lệ đáp ứng huyết học phần lớn là 28% ở các BN chuyển cấp dòng tủy và 42% chuyển cấp dòng lympho [59], [60], [61], [62].

Trong thập niên 70, ghép tủy xương được chỉ định trên những bệnh nhân vượt quá giai đoạn mạn tính (giai đoạn tiến triển và chuyển cấp). Báo cáo của Goldman năm 1988 cho thấy khả năng sống sau 4 năm ở những BN LXMKDH được ghép trong giai đoạn mạn tính là 49%, giai đoạn tiến triển là 32% và giai đoạn chuyển cấp là 12%. Ghép tủy đồng loại được đánh giá cao ở các BN LXMKDH giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp. Người ta nhận thấy rằng gen bcr-abl dương tính sau ghép có ảnh hưởng lớn tới tiên lượng bệnh. Nếu bcr-abl dương tính trong vòng 6 đến 12 tháng sau ghép đồng nghĩa với nguy cơ cao tái phát. Vì vậy việc phát hiện sớm gen bcr-abl có ý nghĩa quan trọng quyết định điều trị tiếp theo cho bệnh nhân trước khi bệnh tái phát hoàn toàn. Ghép tủy đồng loại là lựa chọn đầu tiên (first – line) cho các BN LXMKDH giai đoạn chuyển lơ xê mi cấp, các BN có đột biến T315I và các đột biến bcr-abl kháng tất cả các chất ức chế TKI và các BN không dung nạp chất ức chế TKI.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm 215 bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên điều trị tại Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương từ tháng 1/2009 đến tháng 10/2014 đáp ứng các tiêu chuẩn sau:

- Chẩn đoán xác định và xếp loại lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt theo tiêu chuẩn của WHO 2001 và theo F.A.B;
- Không có chống chỉ định về điều trị các thuốc hóa chất: bệnh tim mạch, các bệnh ác tính khác, bệnh gan thận, bệnh tâm thần;
- Bệnh nhân và gia đình đồng ý điều trị.

Phân nhóm đối tượng nghiên cứu:

- Nhóm bệnh nhân nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và phân loại lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt có 215 bệnh nhân. Bao gồm:

- + LXM cấp dòng tuỷ: 168 bệnh nhân;
- + LXM cấp dòng lympho: 42 bệnh nhân;
- + LXM cấp lai tuỷ-lympho: 5 bệnh nhân.

Trong đó số bệnh nhân:

- + Khám lâm sàng và làm xét nghiệm Tế bào máu ngoại vi, huyết tủy đồ, hóa học tế bào: 215 bệnh nhân;
- + Xét nghiệm Flow Cytometry: 162 bệnh nhân;
- + Xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể: 173 bệnh nhân.
- + Xét nghiệm gen bcr-abl: 137 bệnh nhân.

- Nhóm bệnh nhân nghiên cứu kết quả điều trị hóa chất tấn công có 116 bệnh nhân, được chia thành hai nhóm:

+ Nhóm LXM cấp dòng tuỷ: có 87 bệnh nhân

+ Nhóm LXM cấp dòng lympho: có 29 bệnh nhân;

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả lâm sàng, hồi cứu kết hợp tiền cứu.

2.2.2. Nội dung và biến số nghiên cứu

2.2.2.1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của lơ xê mi cấp sau lơ xê mi kinh dòng hạt bao gồm:

- Hội chứng thiếu máu: da xanh, niêm mạc nhợt, mạch nhanh...
- Hội chứng xuất huyết: xuất huyết dưới da, niêm mạc, chảy máu chân răng...
- Hội chứng nhiễm trùng: Sốt, môi khô, lưỡi bẩn...
- Hội chứng thâm nhiễm: Gan to, lách to, hạch to, phì đại lỵ...

2.2.2.2. Nghiên cứu đặc điểm huyết học, xếp loại bệnh của lơ xê mi cấp sau lơ xê mi kinh dòng hạt bao gồm:

- Các chỉ số tế bào máu ngoại vi và tuỷ xương, tỷ lệ LXM cấp dòng tuỷ chuyển từ LXMKDH, tỷ lệ LXM cấp dòng lympho chuyển từ LXMKDH, các thể chuyển cấp, các kiểu biến đổi NST và gen.

2.2.2.3. Nghiên cứu kết quả điều trị về mặt lâm sàng và huyết học: diễn biến điều trị, kết quả điều trị (tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn, lui bệnh không hoàn toàn, không lui bệnh và tỷ lệ tử vong).

2.2.3. Các kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu

2.2.3.1. Kỹ thuật xét nghiệm huyết đồ [63]

- Tiến hành theo quy trình tiêu chuẩn của khoa tế bào và tổ chức học, Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương, dựa trên kỹ thuật đã được Williams mô tả và được trình bày trong sách kỹ thuật huyết học [63].

- Lấy máu tĩnh mạch làm tiêu bản máu đần, nhuộm Giemsa, nhuộm hồng cầu lưới. Đếm các chỉ số huyết học bằng máy đếm tế bào tự động .

- Đọc tiêu bản và lập công thức bạch cầu (500 bạch cầu), tính % hồng cầu lưới, mô tả hình thái tế bào hồng cầu, hình thái bạch cầu, hình thái tiểu cầu, độ tập trung tiểu cầu và những bất thường trên tiêu bản.

2.2.3.2. Kỹ thuật xét nghiệm tuỷ đồ và hóa học tế bào: [63]

Tiến hành theo quy trình tiêu chuẩn của khoa tế bào và tổ chức học, Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương, dựa trên kỹ thuật đã được Williams mô tả và được trình bày trong sách kỹ thuật huyết học [63].

- Lấy dịch tuỷ làm tiêu bản máu đần, nhuộm Giemsa, nhuộm hồng cầu lưới. Đếm các chỉ số huyết học bằng máy đếm tế bào tự động.

- Nhuộm hoá học tế bào: Tiến hành nhuộm hoá học tế bào bằng 5 phương pháp bao gồm: nhuộm peroxydase (MPO), sudan đen, P.A.S, esterase đặc hiệu và không đặc hiệu, theo quy trình tiêu chuẩn của khoa tế bào và tổ chức học, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, dựa trên kỹ thuật đã được Williams mô tả và kỹ thuật đã được Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương thông qua.

- Đọc tiêu bản: đánh giá mật độ tế bào có nhân và đặc điểm phân bố của tế bào kể cả hồng cầu trưởng thành, nhận định đặc điểm về số lượng, hình thái tế bào và tình trạng biệt hoá của mỗi dòng tế bào cũng như tương quan phát triển của các dòng tế bào, những bất thường trên tiêu bản nhuộm. Lập

công thức tế bào tủy xương (500 tế bào), tỷ lệ % hồng cầu lưới, nhận định kết quả nhuộm hoá học tế bào.

- Chẩn đoán và xếp loại lơ xê mi cấp dựa theo tiêu chuẩn WHO 2001 và tiêu chuẩn của F.A.B [19], [21].

2.2.3.3. Kỹ thuật xác định kháng nguyên màng tế bào bằng kháng thể đơn dòng dựa trên phương pháp flow cytometry [64]:

Tiến hành trên máy flowcytometry theo quy trình tiêu chuẩn của khoa miễn dịch, Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương

Kỹ thuật xếp loại miễn dịch học sử dụng máy flow cytometry là kỹ thuật mới, tiên tiến, đã được nhiều labo huyết học trên thế giới áp dụng cho xếp loại miễn dịch. Đây là phương pháp có nhiều ưu điểm, có thể tách biệt quần thể tế bào LXM cần nghiên cứu và phân tích được nhiều thông số cùng lúc trên cùng một tế bào do vậy có độ chính xác cao. Các panel sử dụng để xếp loại bao gồm:

Bảng 2.1. Panel sử dụng để xếp loại LXM cấp dòng tủy và dòng lympho

Thể loại	Dấu ấn miễn dịch
LXM cấp dòng tủy	Anti-MPO; CD13; CD33; CD34; CD117; CD14; CD64; CD61; Anti-glycophorin A.
LXM cấp dòng lympho	CD2; CyCD3; CD5; CD7; CD10; CD19; CD20; cyCD22; CD16; CD56; TdT.

2.2.3.4. Xét nghiệm di truyền tế bào và sinh học phân tử: [65]

Được tiến hành theo quy trình tiêu chuẩn của khoa di truyền – sinh học phân tử của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương được trình bày trong sách kỹ thuật huyết học [65], gồm có:

Xét nghiệm di truyền tế bào:

- Xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể: Sự hiện diện của nhiễm sắc thể Ph1 được phát hiện qua xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể trên mẫu tủy với phương pháp nhuộm băng G. Phân tích các nhiễm sắc thể có thể phát hiện các bất thường NST đi kèm và các chuyển vị trí nhiễm sắc thể phức tạp. Xét nghiệm này được quan sát trên 20 tế bào đang gián phân.

- Phương pháp lai huỳnh quang tại chỗ: (FISH: Fluorescence in situ hybridization): là xét nghiệm tìm NST Ph1.

Nguyên lý kỹ thuật FISH:

Kỹ thuật FISH sử dụng các đoạn dò BCR và ABL tìm vị trí đặc hiệu trên NST 9 và NST 22 và các đoạn dò này gắn với chất bắt màu huỳnh quang khác nhau. Các đoạn dò được cho lai hóa với tế bào của bệnh nhân và quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang. FISH rất nhạy để phát hiện chuyển đoạn NST Ph và được dùng để theo dõi điều trị trong trường hợp không định lượng được số bản sao BCR/ABL.

Xét nghiệm sinh học phân tử:

Các xét nghiệm sinh học phân tử được dùng để xác định bản sao bcr-abl và định lượng số lượng bản sao để giúp theo dõi đáp ứng sinh học phân tử trong quá trình điều trị.

- RT-PCR (Reverse transcriptase- Polymerase chain reaction)

Xét nghiệm xác định gen BCR/ABL thực hiện bằng kỹ thuật RT-PCR, theo qui trình tiêu chuẩn đang thực hiện tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương.

Nguyên lý kỹ thuật RT-PCR:

RNA được chuyển thành cDNA gọi là phản ứng reverse transcriptase. Sau đó cDNA sử dụng các đoạn mồi xuôi và mồi ngược đặc hiệu cho BCR, ABL và được khuếch đại. Sản phẩm PCR được điện di trên thạch và kết quả

được quan sát bằng máy si gen. RT –PCR được dùng để xác định loại bản sao BCR/ABL mà bệnh nhân có các bản sao như b2a2, b3a2, e1a2, e19a2. Phương pháp này không định lượng số bản sao BCR/ABL.

- RQ- PCR (*Real time quantitative- polymerase chain reaction*)

Phương pháp RQ-PCR thường được sử dụng để chẩn đoán và theo dõi đáp ứng của bệnh. Kết quả có thể là tỷ số của số bản sao bcr-abl/gen chứng, phần trăm tỷ số, sự khác biệt giữa các giá trị ngưỡng, hoặc biểu diễn bằng sự giảm các bản sao theo log so với một giá trị chuẩn. Tất cả các khác biệt này làm phức tạp cho việc so sánh các kết quả RQ-PCR giữa các phòng xét nghiệm khác nhau. Một thang điểm quốc tế (IS: International scale) được đề nghị để diễn đạt kết quả bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD: minimal residual disease) theo cách chuẩn hóa. IS dựa vào 2 giá trị: đường cơ bản được chuẩn hóa đại diện 100% nồng độ bcr-abl lúc chẩn đoán và sự giảm xuống 3 log tương ứng đáp ứng tốt về sinh học phân tử bằng với nồng độ bản sao bcr-abl 0,1% trên IS.

2.2.3.5. Xét nghiệm sinh hoá

Xét nghiệm các chỉ số sinh hoá máu ngoại vi của bệnh nhân LXMKDH thực hiện tại Khoa sinh hoá Viện Huyết học – Truyền máu trung ương theo qui trình chuẩn được trình bày trong sách kỹ thuật huyết học.

2.2.3.6. Chẩn đoán hình ảnh

Tiến hành tại Khoa chẩn đoán hình ảnh Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương theo qui trình chuẩn.

2.2.4. Quy trình nghiên cứu

2.2.4.1. Lập hồ sơ chi tiết

- Tiến hành khám bệnh nhân, khai thác triệu chứng, tiền sử bệnh.

2.2.4.2. Tiến hành các xét nghiệm để chẩn đoán xác định và xếp loại lơ xê mi cấp sau lơ xê mi kinh dòng hạt

* Các xét nghiệm:

- Huyết tủy đồ: chẩn đoán lơ xê mi cấp nếu tỷ lệ tế bào non ác tính \geq 20% các tế bào có nhân trong máu và/hoặc tủy xương (WHO 2001) [21].

- Hóa học tế bào: 5 phương pháp nhuộm: peroxidase, soudan đen, P.A.S và esterase không đặc hiệu, esterase không đặc hiệu có ức chế bằng NaF để xếp loại lơ xê mi cấp. Nếu các tế bào non âm tính với P.A.S, dương tính với peroxidase và soudan đen: chẩn đoán xác định là LXM cấp dòng tủy. Nếu các tế bào non ác tính dương tính dạng hạt, cực với P.A.S và âm tính với peroxidase và soudan đen: chẩn đoán xác định là LXM cấp dòng lympho.

- Miễn dịch: Xác định kháng nguyên màng tế bào non ác tính bằng kháng thể đơn dòng theo các panel bằng phương pháp flow cytometry.

- Xét nghiệm di truyền: Phân tích công thức nhiễm sắc thể bằng nhuộm giem sa và nhuộm băng G để xác định các tổn thương của nhiễm sắc thể.

- Sinh học phân tử: Sử dụng kỹ thuật PCR với các cặp mồi đặc hiệu xác định sự có mặt từng biến đổi gen.

* Chẩn đoán xác định: theo tiêu chuẩn WHO 2001 [21].

* Phân loại thể bệnh lơ xê mi cấp dựa theo tiêu chuẩn F.A.B có bổ sung phương pháp miễn dịch học [19].

2.2.4.3. Tiến hành các xét nghiệm cơ bản khi bệnh nhân vào viện

- Các xét nghiệm cơ bản về chức năng gan, thận

- Acid uric, LDH, điện di protein

- Đông máu toàn bộ

- Xét nghiệm virus HIV, HCV, HBsAg

- Chụp tim phổi
- Điện tâm đồ
- Siêu âm ổ bụng

2.2.4.4. Tư vấn và cam kết điều trị

Tư vấn cho bệnh nhân và gia đình bệnh nhân hiểu về bệnh và phương hướng điều trị cho bệnh nhân và các diễn biến có thể gặp trong quá trình điều trị. Nếu gia đình bệnh nhân và bệnh nhân đồng ý với hướng điều trị hóa chất thì cần có cam kết trong hồ sơ bệnh án.

2.2.4.5. Tiến hành điều trị

*** Phác đồ điều trị tấn công lơ xê mi cấp dòng tuỷ: [66]**

- Đối với nhóm bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tuỷ không phải thể M3 sử dụng phác đồ “3+7” đã được điều chỉnh và phê duyệt tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương bao gồm:

+ Daunorubicin: 45 mg/m² da ngày 1-3

+ Cytosar: 100 mg/m² da ngày 1-7

- Đối với nhóm bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tuỷ thể M3 dùng phác đồ được phê duyệt tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương:

+ Daunorubicin: 45 mg/m² da ngày 1-3.

+ ATRA 45 mg/m² da uống hàng ngày.

*** Phác đồ điều trị tấn công lơ xê mi cấp dòng lympho: [66]**

Điều trị tấn công theo phác đồ LALA 94 đã được điều chỉnh và phê duyệt tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương:

+ Doxorubicin 30 mg/m² da ngày 1,8,15,22.

+ Vincristin 1,4 mg/m² da ngày 1,8,15,22.

+ Prednisolon 40 mg/m² da từ ngày 1-15, sau giảm liều và kết thúc vào tuần thứ 5.

(nếu số lượng bạch cầu máu ngoại vi >10G/l, dùng thêm Cyclophosphamid 200 mg/ngày từ ngày 1-14).

+ Điều trị dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương: Tiêm tủy sống methotrexate vào tuần thứ 2 và thứ 4 của đợt điều trị.

* Điều trị hỗ trợ trong thời gian điều trị hóa chất tấn công

- Truyền khối hồng cầu khi huyết sắc tố dưới 80g/l.

- Truyền khối tiểu cầu khi số lượng tiểu cầu máu ngoại vi dưới 20G/l hoặc có xuất huyết và số lượng tiểu cầu dưới 50G/l.

- Điều trị dự phòng chống nấm bằng fluconazol 150mg/ngày.

- Điều trị dự phòng chống virut bằng acyclovir 400mg/ngày.

- Điều trị dự phòng chống nhiễm trùng do vi khuẩn bằng kháng sinh ciprofloxacin 1g/ngày khi số lượng bạch cầu giảm dưới 1G/l.

- Điều trị các biến chứng xảy ra.

* Theo dõi và chăm sóc:

- Trong quá trình điều trị tấn công: tiến hành xét nghiệm tế bào máu ngoại vi hàng ngày, các xét nghiệm chức năng gan thận, điện giải 2 lần/ tuần.

- Xét nghiệm lại Huyết tủy đồ sau 01 tháng điều trị.

- Hướng dẫn bệnh nhân chế độ ăn uống, giữ vệ sinh.

2.2.4.6. Theo dõi, đánh giá điều trị

- Theo dõi biến đổi đặc điểm lâm sàng, các chỉ số tế bào máu ngoại vi trước, trong và sau quá trình điều trị hoá chất.

- Tính thời gian sống thêm của BN từ khi chuyển lơ xê mi cấp đến lúc tử vong.

- Đánh giá kết quả điều trị: bằng huyết tủy đồ (sau 4 tuần khi kết thúc đợt điều trị): lui bệnh hoàn toàn, lui bệnh không hoàn toàn, không lui bệnh, tử vong.

2.2.4.7. Thu thập và xử lý số liệu, viết báo cáo

2.2.5. Các tiêu chuẩn đánh giá

2.2.5.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên
- Chẩn đoán xác định lơ xê mi cấp sau lơ xê mi kinh dòng hạt theo tiêu chuẩn của F.A.B có bổ sung phương pháp miễn dịch và tiêu chuẩn của WHO 2001 [19] [21].

- Không có chống chỉ định về điều trị các thuốc hóa chất: bệnh tim mạch, các bệnh ác tính khác, bệnh gan thận, bệnh tâm thần.

2.2.5.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định LXM cấp chuyển từ LXMKDH: theo WHO-2001 [21]:

Các bệnh nhân có tiền sử được chẩn đoán xác định LXMKDH, vào viện có một số biểu hiện trong các tiêu chuẩn sau:

***Tiêu chuẩn lâm sàng:**

- Hội chứng thiếu máu: da xanh, niêm mạc nhợt, mạch nhanh...
- Hội chứng xuất huyết: xuất huyết dưới da, niêm mạc, chảy máu chân răng...
- Hội chứng nhiễm trùng: Sốt, môi khô, lưỡi bẩn...
- Hội chứng thâm nhiễm: Gan to, hạch to, lách to không đáp ứng với điều trị (dựa vào khám lâm sàng).

*** Tiêu chuẩn cận lâm sàng:**

Tế bào blast (bao gồm cả nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào) $\geq 20\%$ ở máu và hoặc ở tuỷ xương. Đây là tiêu chuẩn bắt buộc để chẩn đoán xác định giai đoạn lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt. Từ năm 2001, Tổ chức Y tế thế giới đã quyết định sử dụng tiêu chuẩn này để chẩn đoán sớm bệnh lơ xê mi cấp. Nhằm mục đích giúp cho bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị sớm hơn. Do đó, tăng tỷ lệ đáp ứng với điều trị cho bệnh nhân [21].

2.2.5.3. Tiêu chuẩn xếp loại loxêmi cấp theo F.A.B có bổ sung phương pháp miễn dịch [19]:

➤ Thể M0: Lo xê mi cấp dòng tủy biệt hóa tối thiểu

- Các tế bào dòng hồng cầu chiếm < 50% tế bào có nhân trong tủy.
- Không gặp tế bào trưởng thành dòng hạt. Không gặp thể Auer.
- MPO dương tính < 3% blast.
- CD13 và CD33 dương tính, các CD dòng lympho âm tính.

➤ Thể M1: Lo xê mi cấp dòng tủy không biệt hóa

- Các tế bào dòng hồng cầu chiếm < 50% tế bào có nhân trong tủy.
- Tỷ lệ blast chiếm $\geq 90\%$ tế bào không thuộc dòng HC, hiếm gặp thể Auer.
- Blast dương tính với MPO hoặc Soudan đen; CD13 và CD33 dương tính.

➤ Thể M2: Lo xê mi cấp dòng tủy có biệt hóa

- Các tế bào dòng hồng cầu chiếm < 50% tế bào có nhân trong tủy.
- Blast < 90% tế bào tủy không thuộc dòng hồng cầu.
- Tỷ lệ tế bào dòng mono chiếm < 20%.
- Blast dương tính với MPO hoặc Soudan đen; CD13 và CD33 dương tính.

➤ Thể M3: Lo xê mi cấp thể tiền tủy bào

- Tế bào ác tính trong tủy có hình thái tiền tủy bào bất thường. Trong bào tương các tế bào này chứa rất nhiều hạt và thể Auer.

- Các tế bào dòng hồng cầu chiếm < 50% tế bào có nhân trong tủy.
- Tế bào non dương tính với MPO, Soudan đen; CD13 và CD33

dương tính.

M3v: là biến thể của M3, có các đặc điểm của thể M3 nhưng các tế bào non chứa các hạt rất nhỏ và mịn, khó quan sát trên kính hiển vi quang học.

➤ Thế M4: Lơ xê mi cấp hỗn hợp dòng tủy và mono

- Các tế bào dòng hồng cầu chiếm < 50% tế bào có nhân trong tủy.
- Tỷ lệ tế bào dòng mono chiếm từ 20% đến 80%.
- Blast dương tính với MPO, Sudan đen; CD13, CD33, CD14 dương tính.

M4eo: Lơ xê mi cấp thể M4 có tăng bạch cầu ưa acid: tương tự như thể M4.

Kèm theo tăng bạch cầu ưa acid > 5% và có rối loạn hình thái.

➤ Thế M5: Lơ xê mi cấp dòng mono.

- Các tế bào dòng hồng cầu chiếm < 50% tế bào có nhân trong tủy.
- Tỷ lệ tế bào dòng mono trong tủy $\geq 80\%$:

✧ M5a: $\geq 80\%$ tế bào dòng mono là monoblast.

✧ M5b: < 80% tế bào dòng mono là monoblast.

- Blast dương tính với MPO, Sudan đen; CD14 dương tính.

➤ Thế M6: Lơ xê mi cấp dòng hồng cầu.

- Dòng HC chiếm $\geq 50\%$ tế bào có nhân trong tủy và rối loạn hình thái.
- Tỷ lệ blast chiếm $\geq 20\%$ tế bào có nhân trong tủy không thuộc dòng HC.
- Blast dương tính với P.A.S; Glycophorin A dương tính.

➤ Thế M7: Lơ xê mi cấp dòng mẫu tiểu cầu.

- Tế bào Blast thể hiện đặc điểm của dòng mẫu tiểu cầu.
- Tủy thường xơ hóa rất mạnh, nên có thể sinh thiết tủy xương.
- PAS dương tính, CD61 dương tính.

➤ Thế L1: + < 50% tế bào có nhân trong tủy thuộc dòng hồng cầu.

+ Tế bào nhỏ, đồng đều, chất nhiễm sắc đồng nhất, nhân tròn, hạt nhân nhỏ hoặc không rõ, nguyên sinh chất ưa basơ nhẹ.

➤ *Thế L2:* + < 50% tế bào có nhân trong tuỷ thuộc dòng hồng cầu.

+ Tế bào to nhỏ, không đồng đều, chất nhuộm sắc không đồng nhất, nhân không đều, có hạt nhân, nguyên sinh chất vừa phải, ưa basơ.

➤ *Thế L3:* + < 50% tế bào có nhân trong tuỷ thuộc dòng hồng cầu.

+ Tế bào lớn, đồng đều, chất nhuộm sắc không đồng nhất, nhân tròn, có hạt nhân rõ, nguyên sinh chất rộng, ưa basơ và có nhiều không bào.

2.2.5.4. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị: [67]

Đánh giá kết quả sau 4 tuần khi kết thúc điều trị theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ:

- Lui bệnh hoàn toàn (LBHT): bệnh nhân ổn định trên lâm sàng, có số lượng bạch cầu trung tính >1,5G/l, Hct >0,31/l, số lượng tiểu cầu >100 G/l, không còn blast ở máu ngoại vi, blast trong tủy xương < 5% trên một nền các dòng tế bào sinh máu phát triển bình thường.

- Lui bệnh không hoàn toàn (LBKHT): blast ở tủy xương từ 5- 25%.

- Không lui bệnh (KLB): blast ở tủy xương >25%.

2.2.5.5. Xử lý số liệu

- Quản lý, phân tích và tính toán các số liệu trung bình, độ lệch, trung vị, giá trị lớn nhất, nhỏ nhất, so sánh sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê giữa 2 biến (giá trị p)...bằng chương trình SPSS 13.0.

2.3. VẬT LIỆU NGHIÊN CỨU

2.3.1. Bệnh phẩm

- Máu ngoại vi của bệnh nhân: Lấy 1 ml máu tĩnh mạch có chống đông bằng EDTA K3 để đếm các chỉ số huyết học máu ngoại vi và làm tiêu bản máu đàn.

- Dịch hút tuỷ xương của bệnh nhân: Lấy 0,5 ml dịch tuỷ có chống đông bằng EDTA K3 để đếm chi số huyết học, làm tiêu bản tuỷ đồ. Lấy 2 ml dịch tuỷ chống đông bằng heparin dùng để xét nghiệm tế bào di truyền và 2 ml để làm xét nghiệm sinh học phân tử.

2.3.2. Phương tiện dụng cụ

2.3.2.1. Phương tiện dụng cụ làm xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, huyết tuỷ đồ.

- Bộ sát trùng tại chỗ: cồn Iod 5%, cồn 70⁰, bông, gạc;
- Kim chọc tuỷ;
- Bơm tiêm 5-10ml;
- Thuốc gây tê xylocain 2 %;
- Ống nghiệm có EDTA K3;
- Bộ dụng cụ làm tiêu bản máu, tiêu bản tuỷ, thuốc nhuộm Giemsa, thuốc nhuộm hồng cầu lưới;
- Hoá chất nhuộm hoá học tế bào;
- Máy đếm tế bào tự động XT-2000i của hãng Sysmex của Nhật bản;
- Kính hiển vi quang học Nikon của Nhật Bản;
- Máy Flowcytometry FC500 của hãng Beckman – Coulter của Mỹ.

2.3.2.2. Phương tiện dụng cụ, hóa chất sinh vật phẩm làm xét nghiệm tế bào di truyền và sinh học phân tử

❖ Phương tiện, dụng cụ nghiên cứu

- Ống Heparin Sodium (Hãng: Beaton Dickinson, Mỹ)
- Chai nuôi cấy vô trùng (25cm²; hãng SPL Hàn Quốc)

- Pipet nhựa vô trùng (Samco Scientific, Mexico)
- Ống Falcon 15 ml (Corning, Mỹ)
- Ống Falcon 50ml (Corning, Mỹ)
- Hệ thống phân tích NST tự động (của hãng Carl Zeiss, Nhật)
- Máy ly tâm của hãng Hitachi, Nhật.
- Máy lắc ủ nhiệt Thermomixer compact của hãng Eppendorf, Đức.
- Máy Vortex.
- Máy PCR Light Cyclers 2.0 của Roche.
- Máy điện di, máy chụp ảnh gel của hãng Beckman Coulter, Mỹ.

❖ **Hóa chất - sinh phẩm**

• **Hóa chất sinh phẩm cho xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể Ph1.**

- Môi trường RPMI 1640 (Hãng Gibco, Mỹ).
- Huyết thanh bào thai bê (Hãng Gibco, Mỹ).

• **Hóa chất sinh phẩm cho xét nghiệm FISH.**

Probe: Vysis LSI BCR-ABL Dual Cobe, Dual Fusion (Abbott Molecular, Mỹ) và hóa chất đệm.

• **Hóa chất - sinh phẩm để tách chiết ARN:**

Kít tách ARN của Qiagen, Đức.

• **Hóa chất sinh phẩm cho xét nghiệm Nested-RT-PCR**

- 10X Buffer, 25mM MgCl₂, 2.5mM dNTP, Revert Transcriptase, Taq polymerase.

- Cặp mồi đặc hiệu: *P190 ABL-a3-B + BCR-b1-A ABL-a3-D+ BCR-b2-C

*P210 ABL-a3-B + BCR-c1-A ABL-a3-D+ BCR-c1-C

2.4. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

- Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương;

- Các xét nghiệm Tổng phân tích tế bào máu, huyết đồ, tuỷ đồ, dấu ấn miễn dịch, di truyền và sinh học phân tử được thực hiện tại Khoa Tế bào, Khoa Miễn dịch và Khoa Di truyền, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

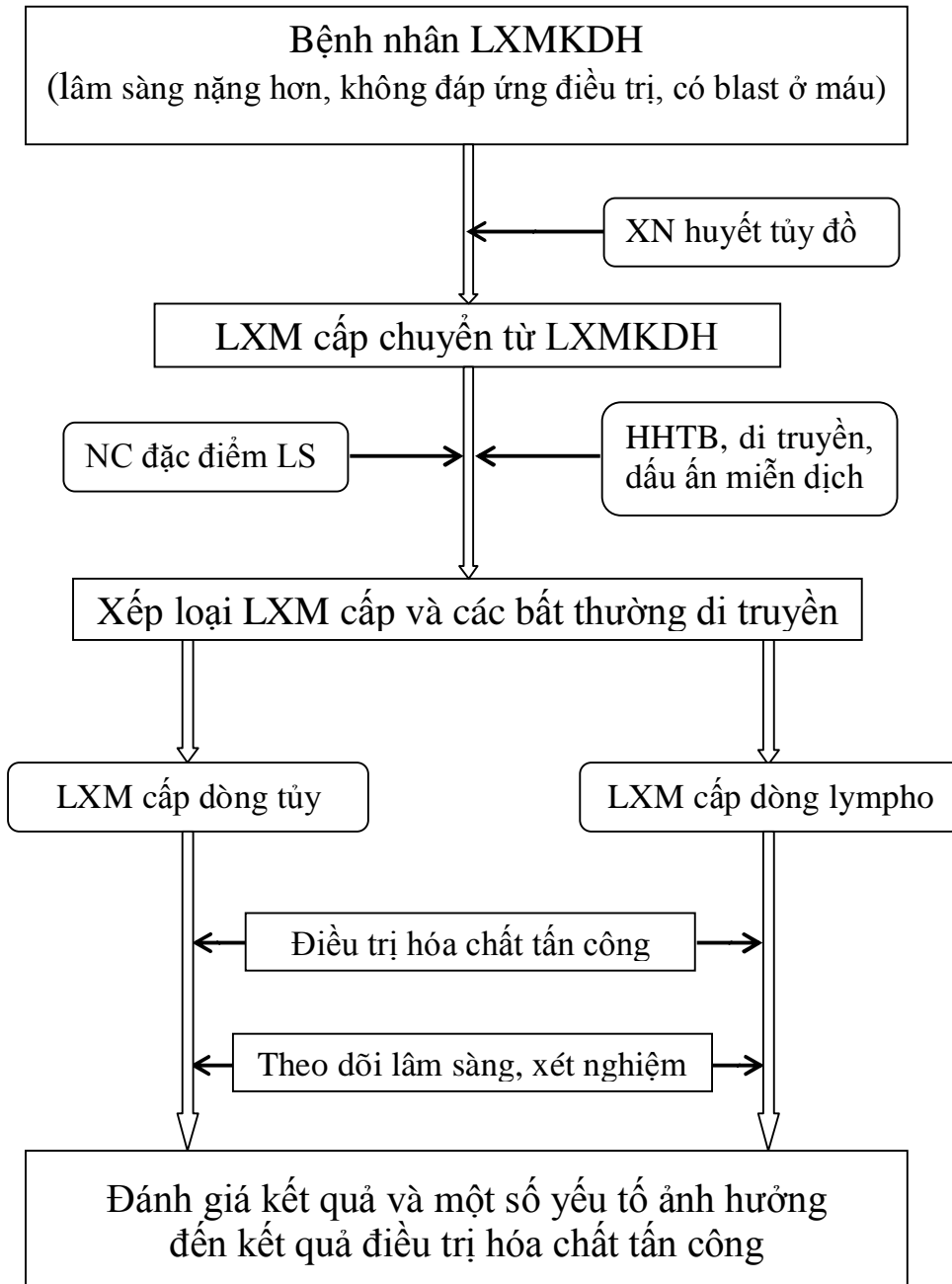
- Đề tài được tiến hành từ tháng 1/2009 đến 10/2014.

2.5. ĐẠO ĐỨC Y HỌC

- Các bệnh nhân và gia đình được thông báo ý nghĩa, sự cần thiết của xét nghiệm được tiến hành trong quá trình chẩn đoán và điều trị.

- Các xét nghiệm và phương pháp điều trị chỉ được tiến hành khi có sự đồng ý của bệnh nhân và gia đình.

2.6. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

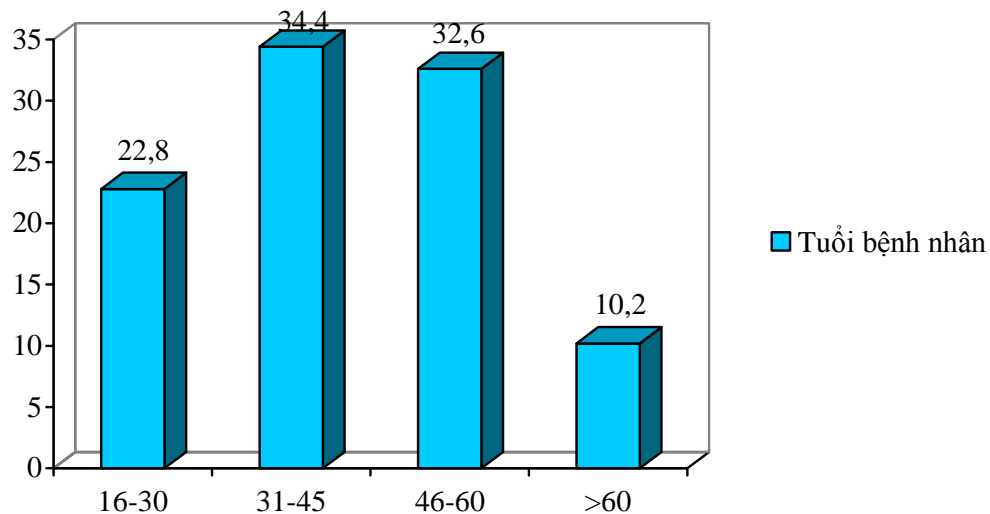
3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BN NGHIÊN CỨU

3.1.1. Số bệnh nhân nghiên cứu: Gồm 215 bệnh nhân được chẩn đoán xác định lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt theo tiêu chuẩn của WHO-2001: Tế bào blast (bao gồm cả nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào) $\geq 20\%$ ở máu và hoặc ở tuỷ xương.

3.1.2. Phân bố theo tuổi

Tuổi trung bình của 215 BN trong nghiên cứu của chúng tôi có là $43,1 \pm 14,1$, cao nhất là 84 tuổi và thấp nhất là 16 tuổi. Trong đó, tuổi trung bình của 168 BN LXM cấp dòng tủy là $44,8 \pm 13,9$; của 42 BN LXM cấp dòng lympho là $37,8 \pm 13,4$ và của 5 BN LXM cấp lai tủy lympho là $39,8 \pm 15,6$

Phân bố theo các độ tuổi của bệnh nhân được trình bày ở biểu đồ 3.1:

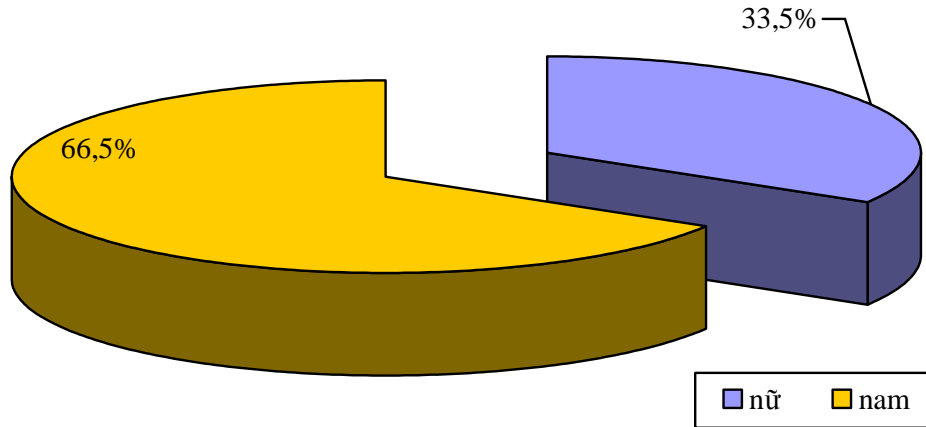


Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Nhận xét:

Theo biểu đồ 3.1, bệnh nhân có độ tuổi từ 31 đến 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 67%, sau đó đến độ tuổi từ 16 đến 30 tuổi (chiếm 22,8%).

3.1.3. Phân bố theo giới



Biểu đồ 3.2. Phân bố theo giới

Nhận xét:

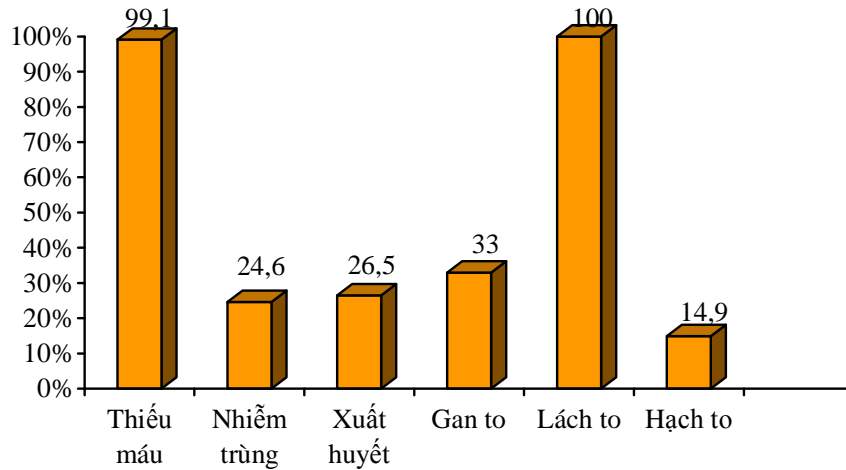
- Trong 215 BN nghiên cứu của chúng tôi, có 143 BN nam chiếm tỷ lệ 66,5% và có 72 BN nữ chiếm tỷ lệ 33,5%. Tỷ lệ nam/nữ là 1,99.

- Nhóm BN LXM cấp dòng tủy có tỷ lệ nam/nữ là 108/60 (1,8); dòng lympho là 30/12 (2,5).

3.2. KẾT QUẢ VỀ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC VÀ XẾP LOẠI THỂ BỆNH

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng khi vào viện

Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân khi vào viện gồm các hội chứng thiếu máu, hội chứng nhiễm trùng, hội chứng xuất huyết và hội chứng thâm nhiễm được trình bày ở biểu đồ 3.3, bảng 3.1 và bảng 3.2 dưới đây.



Biểu đồ 3.3. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

Nhận xét:

- Biểu đồ 3.3 cho thấy hai triệu chứng hay gặp nhất ở các BN LXM cấp chuyển từ LXMKDH là lách to và thiếu máu. Thiếu máu gặp ở hầu hết các BN (99,0%), tất cả 215 BN đều có lách to (100%).

- Hội chứng nhiễm trùng, hội chứng xuất huyết, gan to và hạch to gặp lần lượt với tỷ lệ 24,6%; 26,5%; 33,0% và 14,9%.

Bảng 3.1. Tỷ lệ các triệu chứng thâm nhiễm phối hợp

Mức độ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Lách to đơn thuần	123	57,2
Lách to + Gan to	60	27,9
Lách to + Hạch to	21	9,8
Lách to + Gan to + Hạch to	11	5,1
Tổng số	215	100

Bảng 3.1 cho thấy: Lách to đơn thuần gặp ở 123 BN (57,2%), lách to và gan to có 60BN (27,9%), lách to và hạch to có 21 BN (9,8%), cả lách to, gan to và hạch to có 11BN (5,1%).

Bảng 3.2. Mức độ lách to

Mức độ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Lách không to	0	0
Lách to độ I	11	5,1
Lách to độ II	47	21,8
Lách to độ III	58	27,0
Lách to độ IV	99	46,1
Tổng số	215	100

Theo bảng 3.2, 100% bệnh nhân đều có lách to. Đặc biệt lách to độ IV chiếm tỷ lệ cao nhất là 46,1%, còn lách to độ III chiếm 27%.

3.2.2. Đặc điểm xét nghiệm huyết học

Đặc điểm xét nghiệm huyết học của các BN khi vào viện gồm các chỉ số tế bào máu ngoại vi và tủy xương được trình bày ở bảng 3.3, bảng 3.4, bảng 3.5 và bảng 3.6 dưới đây.

3.2.2.1. Đặc điểm xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi

Bảng 3.3. Một số chỉ số xét nghiệm tế bào máu ngoại vi

Chỉ số	Trung bình	Cao nhất	Thấp nhất
Hồng cầu (T/l)	2,72 ± 0,79	5,37	0,85
Hemoglobin (g/l)	84,6 ± 22,0	126	26
Bạch cầu (G/l)	65,5 ± 81,9	440	0,99
Tỷ lệ blast máu (%)	50,6 ± 26,4	98	0
Tủy bào (%)	3,2 ± 4,3	28	0
Hậu tủy bào (%)	3,3 ± 4,1	23	0
Bạch cầu đũa (%)	3,2 ± 4,8	15	0
Bạch cầu ưa axit (%)	1,8 ± 3,0	14	0
Bạch cầu ưa ba zơ (%)	3,2 ± 5,9	52	0
Bạch cầu trung tính (%)	20,4 ± 12,9	44	1
Monocyte (%)	0,5 ± 0,1	37	3
Lymphocyte (%)	2,1 ± 0,5	65	11
Tiểu cầu (G/l)	82,9 ± 132,1	1001	1
Hồng cầu lưới (%)	0,2 ± 0,4	1,4	0,1

Nhận xét:

Bảng 3.3 cho thấy các BN thường có số lượng hồng cầu thấp ($2,72 \pm 0,79$ T/l) và lượng huyết sắc tố giảm ($84,6 \pm 22,0$). Số lượng tiểu cầu giảm ($82,9 \pm 132,1$ G/l). Số lượng bạch cầu tăng cao ($65,5 \pm 81,9$ G/l). Trong công thức bạch cầu, tỷ lệ tế bào blast gặp khá cao ($50,6 \pm 26,4$ %), cao nhất tới 98%, tuy nhiên cũng có BN không có tế bào blast ở máu ngoại vi. Tỷ lệ % bạch cầu ưa ba zơ tăng ($3,2 \pm 5,9\%$), trong đó 9,8% BN có BC ưa ba zơ tăng trên 10%.

Bảng 3.4. Phân bố bệnh nhân theo mức độ giảm lượng huyết sắc tố

Chỉ số	Số BN	Tỷ lệ %
Huyết sắc tố <60 (g/l)	27	12,6
$60 \leq$ Huyết sắc tố < 80(g/l)	45	20,9
$80 \leq$ Huyết sắc tố < 100 (g/l)	84	39,1
Huyết sắc tố \geq 100 (g/l)	59	27,4
Tổng số	215	100

Nhận xét:

Bảng 3.4 cho thấy phần lớn BN có lượng Hb giảm dưới 100 g/l chiếm 72,6%. Trong đó, BN có lượng Hb giảm nặng dưới 60 g/l là 27 BN (12,6%).

Bảng 3.5. Phân bố bệnh nhân theo số lượng tiểu cầu

Chỉ số	Số BN	Tỷ lệ %
SLTC < 20 (G/l)	44	20,5
$20 \leq$ SLTC < 50 (G/l)	59	27,4
$50 \leq$ SLTC < 100 (G/l)	60	27,9
$100 \leq$ SLTC < 450 (G/l)	46	21,4
SLTC \geq 450 (G/l)	6	2,8
Tổng số	215	100

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy: 103 bệnh nhân (chiếm 48,1%) có số lượng TC dưới 50G/l. 44 bệnh nhân có số lượng TC giảm nặng dưới 20G/l (20,5%) và 59 BN (27,4%) có số lượng TC từ 20 đến dưới 50G/l. Đặc biệt trong nhóm BN nghiên cứu có 6 BN số lượng TC cao trên 450G/l (2,8%).

Bảng 3.6. Phân bố bệnh nhân theo số lượng bạch cầu

Chỉ số	Số BN	Tỷ lệ %
SLBC < 1 (G/l)	1	0,5
$1 \leq \text{SLBC} < 10$ (G/l)	40	18,6
$10 \leq \text{SLBC} < 50$ (G/l)	92	42,8
$50 \leq \text{SLBC} < 100$ (G/l)	38	17,7
SLBC ≥ 100 (G/l)	44	20,4
Tổng số	215	100

Theo kết quả bảng 3.6: Có 80,9 % BN có số lượng BC tăng trên 10G/l. Trong đó số lượng BC từ 10 đến 50G/l là 42,8%, từ 50 đến 100 G/l là 17,7 % và 20,4% BN có số lượng BC tăng trên 100G/l. 01 BN có số lượng BC < 1,0 G/l.

3.2.2.2. Đặc điểm xét nghiệm tủy xương

Đặc điểm xét nghiệm tủy xương của các BN được trình bày tại bảng 3.7 dưới đây:

Bảng 3.7. Đặc điểm các chỉ số xét nghiệm tủy đồ

Chỉ số	Trung bình	Cao nhất	Thấp nhất
Tế bào tủy (G/l)	282,8 ± 243,5	660	10
Tế bào non ác tính(%)	60,5 ± 22,5	98	10
Tủy bào (%)	3,0 ± 4,1	25	0
Hậu tủy bào (%)	3,1 ± 3,4	14	0
BC đũa (%)	3,5 ± 4,0	21	0
BC hạt trung tính (%)	25,0 ± 15,5	70	1
BC hạt ưa axit (%)	1,7 ± 2,7	21	0
BC hạt ưa base (%)	3,0 ± 5,2	59	0
Monocyte (%)	0,2 ± 0,1	45	5
Lymphocyte (%)	2,1 ± 0,5	70	12
Nguyên hồng cầu (%)	7,8 ± 7,8	25	1
Hồng cầu lưới (%)	0,3 ± 0,3	0,9	0,1

Nhận xét:

- Trong nhóm BN nghiên cứu của chúng tôi, số lượng tế bào tủy tăng, trung bình là 282,8 ± 243,5 G/l. Số lượng tế bào tủy dao động rất rộng từ 10 đến 660G/l.

- Tỷ lệ tế bào non ác tính tăng cao, trung bình là 60,5% còn các tế bào dòng bạch cầu hạt và dòng hồng cầu đều giảm sinh.

3.2.2.3. Kết quả xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể cho 173 BN và đã phát hiện một số bất thường nhiễm sắc thể hay gặp như: bệnh nhân có 2 nhiễm sắc thể Ph1, trisomy 8, trisomy 19, trisomy 21, i(17q)...(hình 3.1 và 3.2).



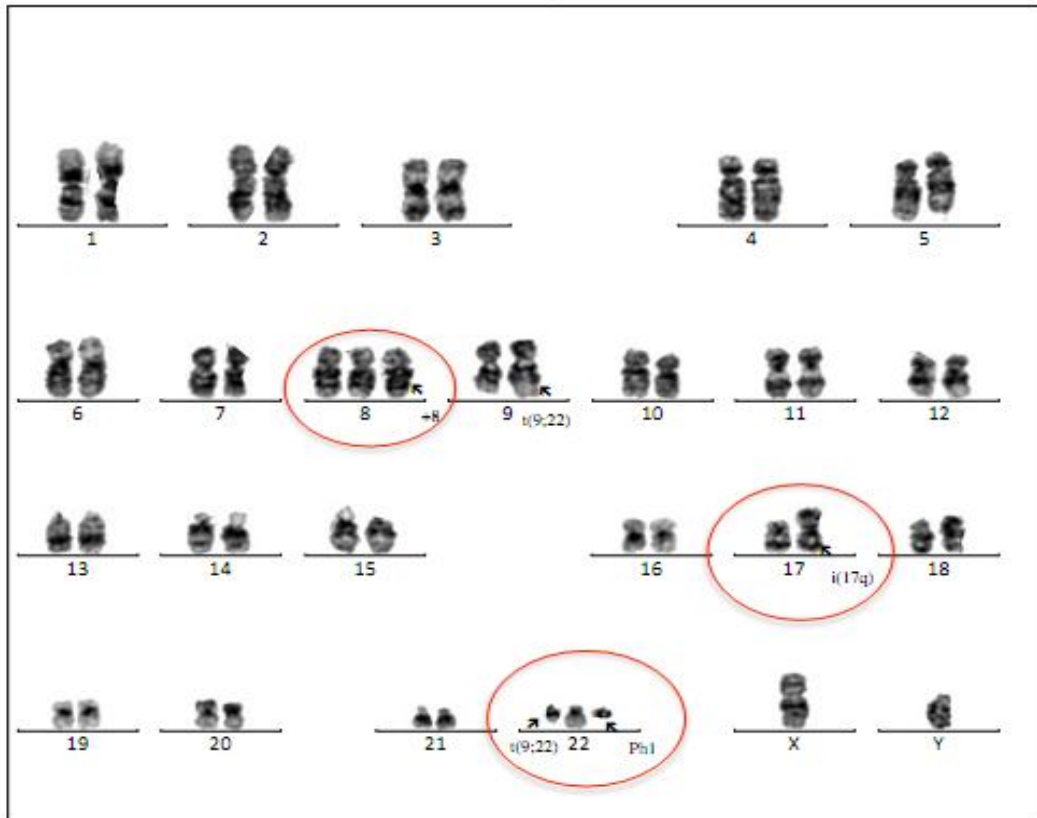
Viện Huyết học - Truyền máu TW

Khoa Di truyền - SHPT

Họ và tên: Hồ Văn T
 Ngày sinh: 1987
 Giới tính: nam
 Khoa:
 H7
 Chẩn đoán lâm sàng: CML => LA
 Kết quả:

48, XY, +8, +Ph1(+), t(9;22), i(17q)

Số lượng metaphase quan sát:
 Mã bệnh nhân: 13020720



Hình 3.1: Kết quả nhiễm sắc thể bệnh nhân Hồ Văn T.



Viện Huyết học - Truyền máu TW

Khoa Di truyền - SHPT

Họ và tên: Trần Thị G.

Ngày sinh: 1972

Giới tính: Nữ

Khoa:

H7

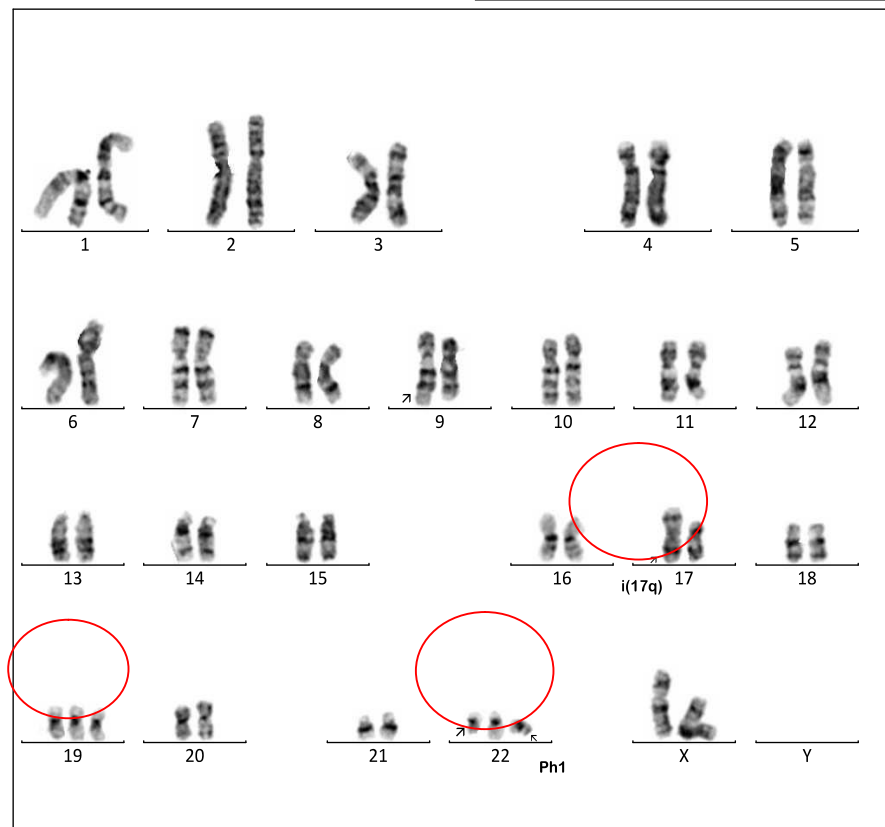
Chẩn đoán lâm sàng: CML CC

Kết quả:

48,XX,+19, Ph1(+), t(9;22), i(17q).

Số lượng metaphase quan sát:

Mã bệnh nhân: 06003253



Hình 3.2: Kết quả nhiễm sắc thể bệnh nhân Trần Thị G.

Qua nghiên cứu 173 bệnh nhân làm xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể, chúng tôi thu được kết quả thể hiện ở các bảng 3.8, 3.9, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14 và 3.15 như sau:

Bảng 3.8. Tỷ lệ bệnh nhân có bất thường nhiễm sắc thể

Nhóm bệnh	Số BN	Số BN có bất thường NST	Tỷ lệ %	p
LXMC dòng tủy	140	137	97,9%	>0,05
LXMC dòng lympho	30	29	96,7%	
LXMC lai tủy - lympho	3	3	100%	
Tổng số	173	169	97,7%	

Nhận xét:

- Bảng 3.8 cho thấy 169/173 BN có bất thường NST chiếm tỷ lệ 97,7%.
- Bất thường NST ở BN LXMC dòng tủy là 97,9% và LXMC dòng lympho là 96,7%. Sự khác biệt giữa hai nhóm chuyển cấp dòng tủy và lympho không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Tỷ lệ các bất thường về số lượng NST.

Nhóm bệnh	Số BN	Bất thường số lượng NST	Tỷ lệ %	p
LXMC dòng tủy	140	53	37,9%	>0,05
LXMC dòng lympho	30	11	36,7%	
LXMC lai tủy-lympho	3	1	33,3%	
Tổng	173	65	37,6%	

- Kết quả bảng 3.9 cho thấy: 37,6% BN có bất thường về số lượng NST bao gồm 2 NST Ph1, thêm NST (số 8,19, 21...) hoặc mất NST (7,8,9,...).
- Bất thường về số lượng NST ở BN LXMC dòng tủy là 37,9% và dòng lympho là 36,7% và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.10. Tỷ lệ các bất thường về cấu trúc NST

Nhóm bệnh	Số BN	Bất thường cấu trúc NST	Tỷ lệ %	p
LXMC dòng tủy	140	137	97,9%	>0,05
LXMC dòng lympho	30	29	96,7%	
LXMC lai tủy-lympho	3	3	100%	
Tổng	173	169	97,7%	

Kết quả bảng 3.10 cho thấy:

- 97,7% BN có bất thường cấu trúc NST như: mất đoạn, chuyển đoạn, đảo đoạn NST, bao gồm cả chuyển đoạn t(9;22)...

- Bất thường cấu trúc NST ở BN LXMC dòng tủy là 97,9% và dòng lympho 96,7%. So sánh hai nhóm chuyển cấp dòng tủy và lympho về bất thường cấu trúc NST sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Tỷ lệ các bất thường cả số lượng và cấu trúc NST

Nhóm bệnh	Số BN	Số BN có bất thường	Tỷ lệ %	p
LXM cấp dòng tủy	140	50	35,7	>0,05
LXM cấp dòng lympho	30	11	36,7	
LXM cấp lai tủy-lympho	3	1	33,3	
Tổng	173	62	35,8	

Nhận xét:

Kết quả bảng 3.11 cho thấy:

- 35,8% bệnh nhân có bất thường cả số lượng và cấu trúc NST.
- BN LXMC dòng tủy có 35,7% bất thường cả số lượng và cấu trúc NST.
- BN LXMC dòng lympho có 36,7% bất thường cả số lượng và cấu trúc NST.
- So sánh nhóm chuyển cấp dòng tủy và lympho về bất thường số lượng và cấu trúc NST không có sự khác biệt ($p>0,05$).

Bảng 3.12. Tỷ lệ bệnh nhân có NST Ph1

Nhóm	Số BN	Số BN có NST Ph1	Tỷ lệ %	p
LXM cấp dòng tủy	140	132	94,3	>0,05
LXM cấp dòng lympho	30	29	96,7	
LXM cấp lai tủy-lympho	3	3	100	
Tổng	173	164	94,8	

Nhận xét:

- Theo kết quả bảng 3.12: Trong số 173 BN nghiên cứu, có 164 BN giai đoạn LXM cấp có NST Ph1 chiếm tỷ lệ 94,8%.

- 94,3% BN LXM cấp dòng tủy có NST Ph1; 96,7% BN LXMC cấp dòng lympho có NST Ph1. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Bảng 3.13. Các bất thường số lượng NST hay gặp ở giai đoạn LXM cấp

Bất thường	Số bệnh nhân (n=173)	Tỷ lệ %
Có 2 NST Ph1	22	12,7
+4	3	1,7
+5	4	2,3
+7	7	4,0
+8	9	5,2
+9	2	1,2
+12	3	1,7
+13	3	1,7
+15	2	1,2
+17	4	2,3
+19	5	2,9
+21	8	4,6
-7	3	1,7
-8	4	2,3
-9	4	2,3
-17	4	2,3
-19	3	1,7

Nhận xét:

Theo nghiên cứu của chúng tôi, các biến đổi số lượng NST ở giai đoạn LXM cấp hay gặp nhất là 2 NST Ph1 (chiếm 12,7%), sau đó là trisomy 8 (chiếm 5,2%), trisomy 21 (4,6%) và trisomy 7 (4,0%).

Bảng 3.14. Các bất thường cấu trúc NST khác ngoài NST Ph1

Bất thường	Số BN (n=173)	Tỷ lệ %
i(17q)	5	2,9
7q ⁻	1	0,6
9q ⁻	1	0,6
15q ⁻	1	0,6
17q ⁻	2	1,2
9p ⁻	1	0,6
4p ⁺	1	0,6
7p ⁺	1	0,6
4q ⁺	2	1,2
3q ⁺	1	0,6
8q ⁺	2	1,2
19q ⁺	1	0,6

Nhận xét:

Theo bảng 3.14, các bất thường cấu trúc NST ngoài NST Ph1 ở giai đoạn LXM cấp rất đa dạng. Trong đó, i(17q) chiếm tỷ lệ cao nhất là 2,9% (5BN).

Bảng 3.15. Tỷ lệ các bất thường NST hay gặp

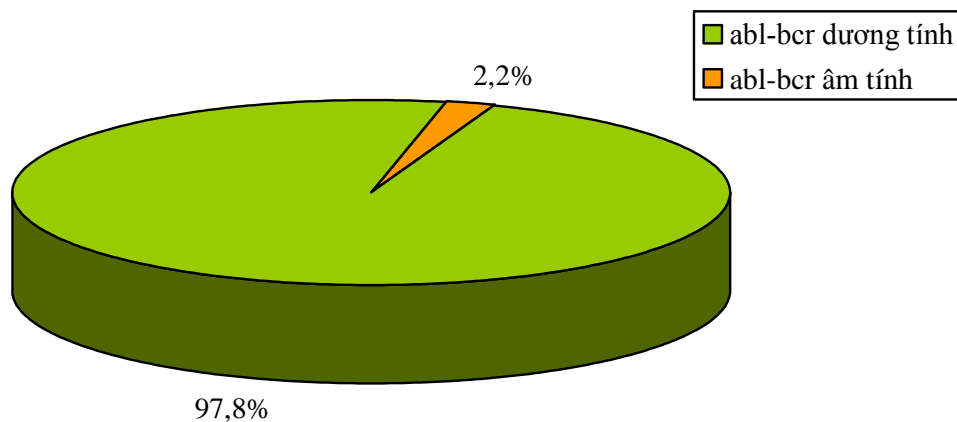
Bất thường	LXM cấp dòng tủy (n=140)		LXM cấp dòng lympho (n=30)	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
2 NST Ph1	17	12,1	5	15,7
Trisomy 7	7	5,0	0	0
Trisomy 8	9	6,4	0	0
Trisomy 19	5	3,6	0	0
Trisomy 21	8	5,7	0	0
i(17q)	5	3,6	0	0

Nhận xét:

Kết quả bảng 3.15 cho thấy đột biến 2 NST Ph1 gặp ở 17BN (12,1%) LXM cấp dòng tủy và 5BN (15,7%) LXM cấp dòng lympho. Các đột biến trisomy 7, trisomy 8, trisomy 19, trisomy 21, i(17q) chỉ thấy ở BN LXM cấp dòng tủy.

3.2.2.4. Kết quả xét nghiệm gen *abl-bcr*

Chúng tôi tiến hành phân tích gen *abl-bcr* cho 137 BN. Kết quả được trình bày ở biểu đồ 3.4, bảng 3.16 sau đây:

**Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ gen *abl-bcr***

Nhận xét:

- Theo biểu đồ 3.4., tỷ lệ gen *abl-bcr* gặp ở 134 BN LXM cấp chuyển từ LXMKDH (97,8%).

Bảng 3.16. Tỷ lệ kiểu đột biến abl-bcr ở BN LXM cấp chuyển từ LXMKDH

Kiểu đột biến	Số BN	Tỷ lệ %
Major abl-bcr	127	92,7
Minor abl-bcr	2	1,5
Major và Minor abl-bcr	5	3,6
Âm tính	3	2,2
Tổng số	137	100

Nhận xét:

- Kết quả ở bảng 3.16 cho thấy: Kiểu đột biến gen thường gặp nhất là Major abl-bcr chiếm tỷ lệ 92,7 %. Đặc biệt 5 BN (3,6%) có cả hai đột biến Major abl-bcr và Minor abl-bcr.

3.2.3. Phân loại lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt theo F.A.B có bổ sung phương pháp miễn dịch

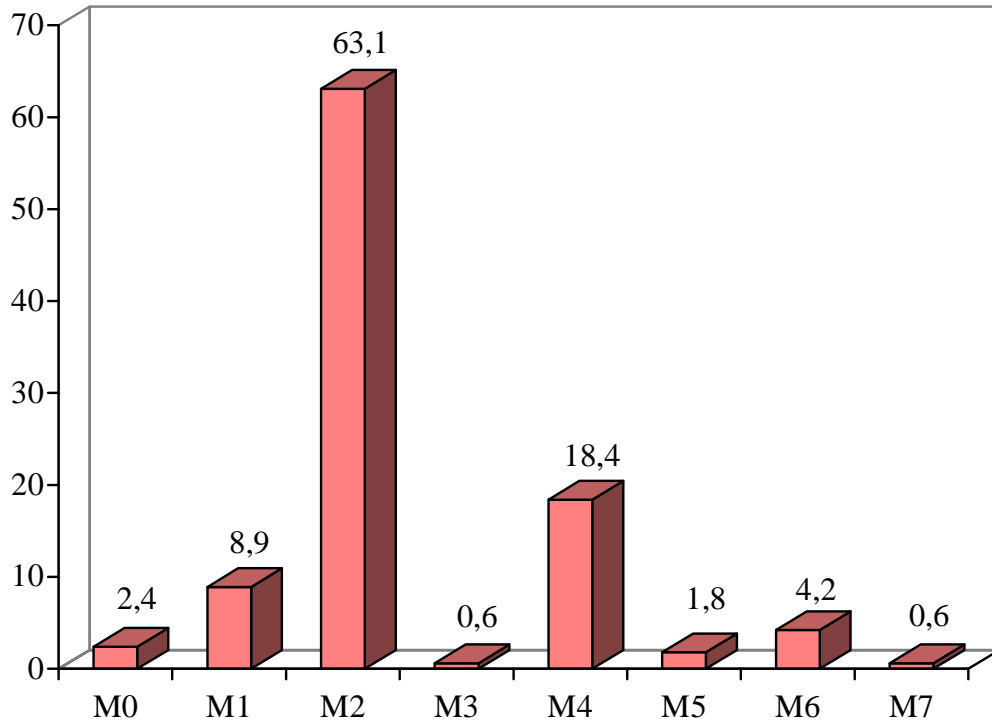
Chúng tôi phân tích kết quả của 215 BN bằng phương pháp hình thái, hóa học tế bào và dấu ấn miễn dịch học (bằng kỹ thuật Flow Cytometry). Kết quả xếp loại được thể hiện ở các bảng 3.17, biểu đồ 3.5, biểu đồ 3.6 và bảng 3.18 sau:

Bảng 3.17. Phân bố BN lơ xê mi cấp chuyển từ LXMKDH theo dòng

Xếp loại	Số BN	Tỷ lệ %
Lơ xê mi cấp dòng tủy	168	78,2
Lơ xê mi cấp dòng lympho	42	19,5
Lơ xê mi cấp lai tủy - lympho	5	2,3
Tổng số	215	100

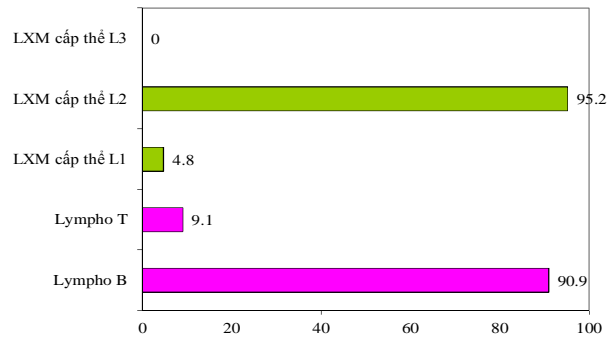
Nhận xét:

Theo nghiên cứu của chúng tôi, các BN chuyển cấp dòng tủy chiếm 78,2% và chuyển cấp dòng lympho chiếm 19,5%. Đặc biệt chúng tôi gặp 5 BN (2,3%) chuyển cấp thể lai tủy – lympho.



Biểu đồ 3.5. Phân bố thể bệnh LXM cấp dòng tử

Nhận xét: Kết quả biểu đồ 3.5. cho thấy, LXM cấp chuyển từ LXMKDH có thể gặp ở tất cả các thể và các dòng tế bào như dòng bạch cầu hạt, dòng hồng cầu, dòng mô nô, dòng mẫu tiểu cầu. Trong đó, chủ yếu gặp thể M2 chiếm 63,1%; Sau đó là thể M4 chiếm 18,4% và thể M1 chiếm 8,9%.



Biểu đồ 3.6. Phân bố thể bệnh LXM cấp dòng lympho

Nhận xét: Kết quả biểu đồ 3.6. cho thấy:

- LXM cấp thể L2 chiếm chủ yếu ở nhóm BN chuyển cấp dòng lympho (chiếm 95,2%). Trong nghiên cứu này chúng tôi không gặp bệnh nhân LXM cấp thể L3.

- LXM cấp dòng lympho B chiếm chủ yếu (90,9%).

Bảng 3.18. Bảng tổng hợp xếp loại lơ xê mi cấp theo FAB

Dòng tế bào	Thể bệnh	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Lơ xê mi cấp dòng tủy	M0	4	1,9
	M1	15	7,0
	M2	106	49,3
	M3	1	0,5
	M4	31	14,4
	M5	3	1,4
	M6	7	3,2
	M7	1	0,5
Lơ xê mi cấp dòng lympho	L1	2	0,9
	L2	40	18,6
	L3	0	0
Lơ xê mi cấp lai tủy-lympho	Lai tủy- lympho	5	2,3
Tổng số		215	100

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.18. cho thấy: trong nghiên cứu của chúng tôi, LXM cấp chuyển từ LXMKDH gặp ở hầu hết các thể và các dòng tế bào. Trong đó, LXM cấp thể M2 chiếm tỷ lệ cao nhất 49,3 %, tiếp đến là thể L2 18,6%, sau đó đến thể M4 là 14,4% và thể M1 là 7.0%. Đặc biệt, chúng tôi gặp 5/215BN (chiếm 2,3%) thể lai tủy - lympho.

3.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN LOXÊMI CẤP CHUYỂN TỪ LXMKDH

3.3.1. Đặc điểm tuổi và giới nhóm BN điều trị hóa chất tấn công

Chúng tôi tiến hành điều trị hóa chất tấn công cho 116 BN trong đó 87 BN LXM cấp dòng tủy (75%) và 29 BN LXM cấp dòng lympho (25%).

Bảng 3.19. Đặc điểm tuổi, giới nhóm BN điều trị hoá chất

Chỉ số	Tuổi	Nam		Nữ	
		Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
LXMC dòng tủy (n=87)	39,3 ± 12,3	62	71,3	25	28,7
LXMC dòng lympho (n=29)	33,9 ± 10,2	22	75,9	7	24,1

Nhận xét:

Bảng 3.19 cho thấy: BN LXM cấp dòng tủy có tuổi trung bình là 39,3 ± 12,3 tuổi, nam chiếm 71,3% và nữ 28,7%. BN LXM cấp dòng lympho có tuổi trung bình là 33,9 ± 10,2, nam chiếm 75,9% và nữ 24,1%.

3.3.2. Phân bố thể bệnh nhóm BN điều trị

Bảng 3.20. Phân bố thể bệnh nhóm bệnh nhân điều trị hóa chất tấn công

Thể bệnh	Số BN	Tỷ lệ %
M0	2	1,7
M1	6	5,2
M2	55	47,4
M3	1	0,9
M4	17	14,6
M5	3	2,6
M6	3	2,6
M7	0	0
L1	0	0
L2	29	25,0
L3	0	0
Tổng	116	100

Nhận xét:

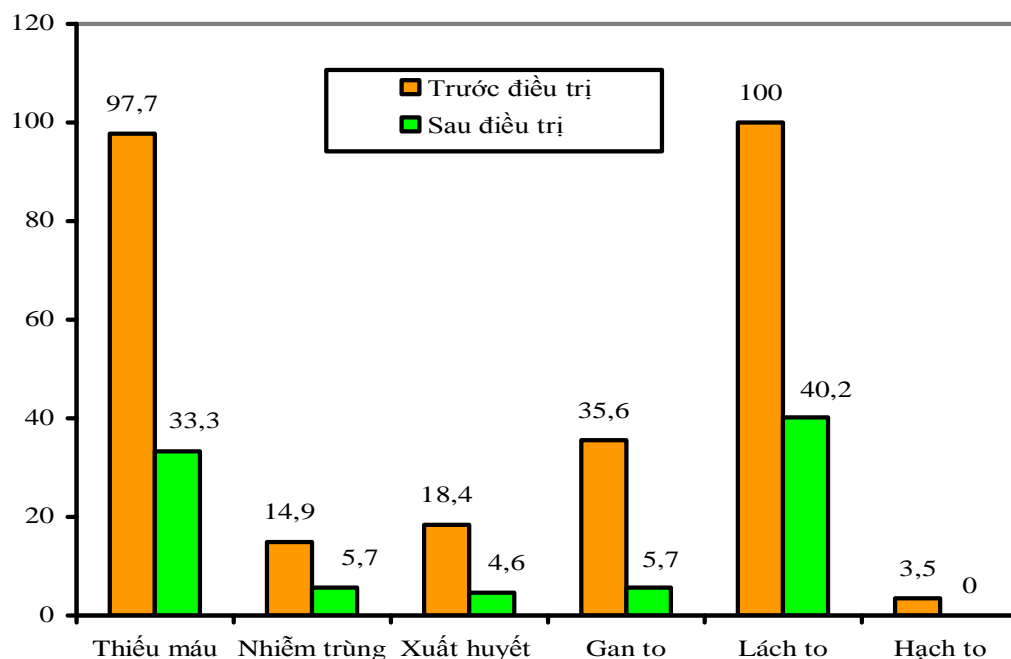
- Kết quả bảng 3.20 cho thấy: trong 87 BN LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH được điều trị, thể M2 chiếm tỷ lệ cao nhất (47,4%), sau đó là thể M4 (14,6%) và thể M1 (5,2%), còn các thể khác chiếm tỷ lệ thấp. Đặc biệt, có 01 BN điều trị được chẩn đoán thể M3.

- 29 BN LXM cấp dòng lympho được điều trị hóa chất đều là LXM cấp thể L2. Không có BN nào thể L1 và L3.

3.3.3. Kết quả điều trị tấn công LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH

3.3.3.1. Kết quả điều trị về đặc điểm lâm sàng

Kết quả về đặc điểm lâm sàng trước và sau 4 tuần kết thúc điều trị hóa chất tấn công được trình bày ở biểu đồ 3.7 dưới đây:



Biểu đồ 3.7. Đặc điểm lâm sàng trước và sau điều trị

Nhận xét:

Theo biểu đồ 3.7, so với trước điều trị, các triệu chứng đều giảm nhiều so với trước điều trị, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.3.2. Một số đặc điểm xét nghiệm trước và sau điều trị hóa chất tấn công

Kết quả một số chỉ số xét nghiệm huyết học trước và sau điều trị hóa chất tấn công được thể hiện ở bảng 3.21 và bảng 3.22 sau đây:

Bảng 3.21. Một số chỉ số tế bào máu ngoại vi trước và sau điều trị

Chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị	p
Hồng cầu (T/l)	2,79 ± 0,8	3,62 ± 0,42	<0,01
Hemoglobin (g/l)	86,6 ± 22,0	114 ± 12,4	<0,01
Bạch cầu (G/l)	55,7 ± 69,5	10,2 ± 3,9	<0,01
Blast (%)	48,6 ± 26,8	12,5 ± 13,8	<0,01
Tiểu cầu (G/l)	88,2 ± 91,6	129 ± 68,8	<0,05
Hồng cầu lưới (%)	0,3% ± 0,2%	2,1% ± 0,8%	<0,01

Nhận xét: Bảng 3.21 cho thấy:

- Sau điều trị, các chỉ số huyết học thay đổi rõ rệt trong đó số lượng HC, lượng Hb, số lượng TC và tỷ lệ % hồng cầu lưới tăng lên. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Số lượng BC, tỷ lệ % blast sau điều trị giảm so với trước khi điều trị. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Tế bào blast chủ yếu gặp ở các BN không lui bệnh hoặc chỉ lui bệnh không hoàn toàn sau điều trị.

Bảng 3.22. Một số chỉ số xét nghiệm tủy xương trước và sau điều trị

Chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị	p
Số lượng tế bào (G/l)	169,9 ± 114,7	74,5 ± 40,4	<0,05
Blast (%)	57,6 ± 21,0	26,3 ± 18,6	<0,05
Dòng hồng cầu (%)	8,7 ± 9,7	15,2 ± 13,4	<0,05
Dòng BC hạt (%)	25,3 ± 17,4	48,7 ± 20,9	<0,05
% hồng cầu lưới	0,2 ± 0,2	2,3 ± 1,1	<0,05

Nhận xét: Bảng 3.22 cho thấy:

- Trước điều trị, số lượng tế bào tủy tăng trung bình là 169,9G/l. Sau điều trị, SLTBTX trở về bình thường. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Trước điều trị tế bào non ác tính chiếm tỷ lệ rất cao 57,6%; dòng hồng cầu và bạch cầu hạt giảm sinh. Sau điều trị tế bào non ác tính giảm xuống còn trung bình là 26,3%, chủ yếu gặp ở BN không lui bệnh hoặc lui bệnh không hoàn toàn; dòng hồng cầu và bạch cầu hạt hồi phục và trở về mức độ bình thường. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.3.3. Đáp ứng điều trị hóa chất tấn công

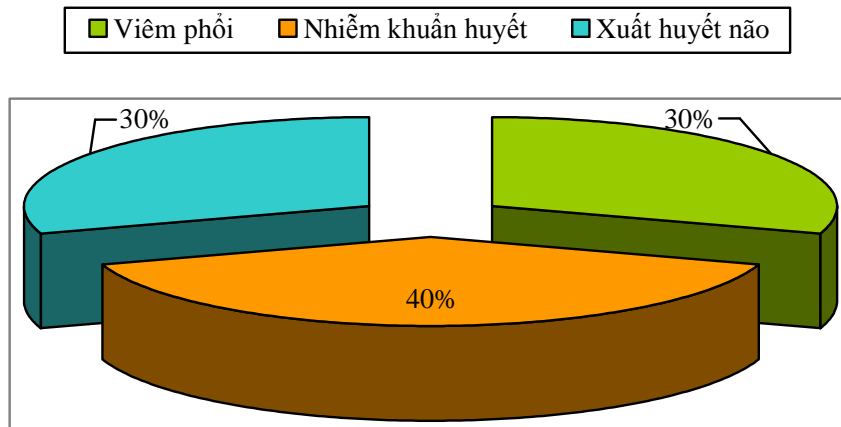
Đáp ứng điều trị hóa chất tấn công bao gồm BN lui bệnh hoàn toàn, lui bệnh không hoàn toàn và tử vong. Kết quả được trình bày ở bảng 3.23 và biểu đồ 3.8 dưới đây:

Bảng 3.23. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng điều trị hóa chất tấn công

Đáp ứng điều trị	Số BN	Tỷ lệ %
Lui bệnh hoàn toàn	17	19,5
Lui bệnh không hoàn toàn	12	13,8
Không lui bệnh	48	55,2
Tử vong	10	11,5
Tổng số	87	100

Nhận xét:

Bảng 3.23. cho thấy sau 4 tuần kết thúc điều trị hoá chất tấn công có 17 BN LXM cấp dòng tủy đạt LBHT (19,5%), 12 BN LBKHT (13,8%), 48 BN không lui bệnh (55,2 %) và 10 BN tử vong trong quá trình điều trị (11,5%).



Biểu đồ 3.8. Nguyên nhân tử vong

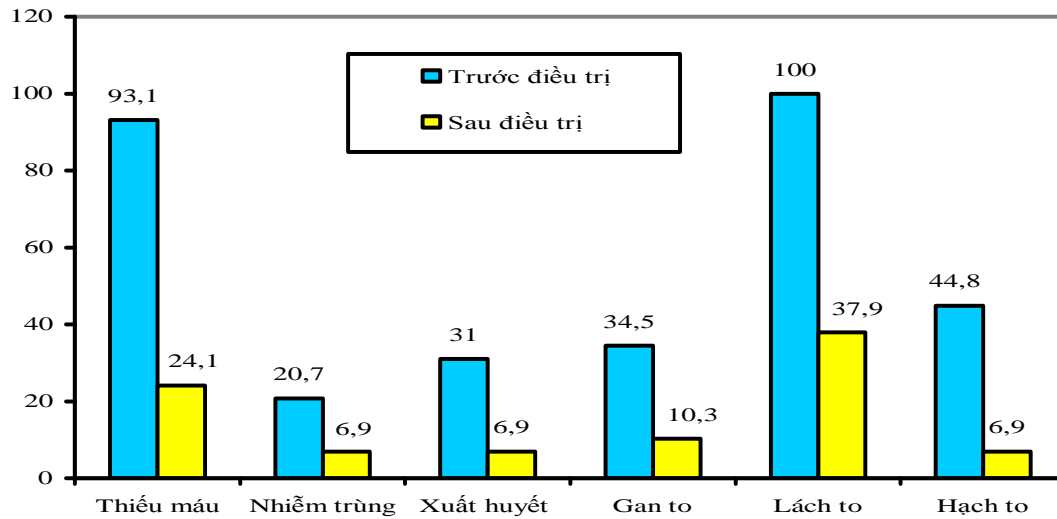
Nhận xét:

Theo biểu đồ 3.8, trong số 10 BN tử vong, 3 trường hợp tử vong do xuất huyết não (30%), 4 trường hợp tử vong do nhiễm khuẩn huyết gây sốc nhiễm khuẩn (40%) và 3 trường hợp tử vong do viêm phổi gây suy hô hấp (30%). Các BN đều tử vong ở giai đoạn suy tủy nặng sau điều trị hóa chất tấn công.

3.3.4. Kết quả điều trị tấn công lơ xê mi cấp dòng lympho chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt

3.3.4.1. Kết quả điều trị về lâm sàng

Kết quả đặc điểm lâm sàng trước và sau điều trị hóa chất tấn công BN LXM cấp dòng lympho được trình bày ở biểu đồ 3.9. dưới đây:



Biểu đồ 3.9. Đặc điểm lâm sàng trước và sau điều trị

Nhận xét:

Theo biểu đồ 3.9, sau điều trị các triệu chứng thiếu máu, nhiễm trùng, xuất huyết và hội chứng thâm nhiễm giảm rõ rệt so với trước điều trị. Đặc biệt triệu chứng thiếu máu trước điều trị có 93,1% bệnh nhân, nhưng sau điều trị chỉ còn 24,1% bệnh nhân. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.4.2. Một số đặc điểm xét nghiệm huyết học trước và sau điều trị hóa chất tấn công

Bảng 3.24. Một số chỉ số tế bào máu ngoại vi trước và sau điều trị

Chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị	p
Số lượng hồng cầu	$2,73 \pm 0,95$	$3,73 \pm 0,40$	$<0,05$
Hemoglobin g/l)	$85,3 \pm 22,8$	$116 \pm 12,4$	$<0,05$
Bạch cầu (G/l)	$53,4 \pm 73,4$	$11,2 \pm 4,2$	$<0,05$
Tiểu cầu (G/l)	$78,4 \pm 88,6$	$151,3 \pm 81,6$	$<0,05$
Blast (%)	$52,3 \pm 28,9$	$9,5 \pm 14,7$	$<0,05$
Hồng cầu lưới (%)	$0,2 \pm 0,1$	$1,9\% \pm 0,9\%$	$<0,05$

Nhận xét:

Bảng 3.24 cho thấy sau điều trị:

- Lượng Hb và số lượng TC trước điều trị là $85,3 \pm 22,8$ và $78,4 \pm 88,6$, còn sau điều trị tăng lên $116 \pm 12,4$ và $151,3 \pm 81,6$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Số lượng BC trước điều trị là $53,4 \pm 73,4$ G/l còn sau điều trị là $11,2 \pm 4,2$ G/l; tỷ lệ % blast trước điều trị là $52,3 \pm 28,9$ và sau điều trị là $9,5 \pm 14,7$ (tế bào blast chủ yếu gặp ở bệnh nhân không lui bệnh. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$).

Bảng 3.25. Một số chỉ số xét nghiệm tủy xương trước và sau điều trị

Chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị	p
Số lượng tế bào (G/l)	$198,2 \pm 125,1$	$69,1 \pm 36,9$	$<0,05$
Blast (%)	$69,6 \pm 21,3$	$19,1 \pm 18,8$	$<0,05$
Dòng hồng cầu (%)	$8,1 \pm 7,1$	$18,3 \pm 12,5$	$<0,05$
Dòng BC hạt (%)	$17,1 \pm 13,2$	$53,7 \pm 21,2$	$<0,05$
% hồng cầu lưới	$0,3 \pm 0,2$	$2,0 \pm 1,3$	$<0,05$

Nhận xét:

Bảng 3.25 cho thấy:

- Số lượng tế bào tủy xương của BN trước khi điều trị rất cao, trung bình là $198,2 \pm 125,1$ G/l. Sau điều trị số lượng tế bào tủy xương trở về giới hạn bình thường là $69,1 \pm 36,9$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Trước điều trị, tế bào non ác tính chiếm 69,6%; dòng hồng cầu và bạch cầu hạt giảm sinh. Sau điều trị, tế bào non ác tính giảm xuống còn 19,1%, gặp ở các BN KLB hoặc LBKHT; tỷ lệ % dòng hồng cầu và bạch cầu hạt trở về giới hạn bình thường. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.4.3. Đáp ứng điều trị hóa chất tấn công bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng lympho sau lơ xê mi kinh dòng hạt.

Bao gồm tỷ lệ bệnh nhân lui bệnh hoàn toàn, lui bệnh không hoàn toàn, không lui bệnh và tử vong. Kết quả được trình bày ở bảng 3.26. sau đây:

Bảng 3.26. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng điều trị hoá chất tấn công

Đáp ứng điều trị	Số BN	Tỷ lệ %
Lui bệnh hoàn toàn	11	37,9
Lui bệnh không hoàn toàn	5	17,3
Không lui bệnh	11	37,9
Tử vong	2	6,9
Tổng số	29	100

Nhận xét:

Bảng 3.26. cho thấy: sau khi kết thúc điều trị hoá chất tấn công cho 29 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho có 11 BN đạt LBHT (37,9%), 5 bệnh nhân LBKHT (17,3%), 11 BN bệnh nhân không lui bệnh (37,9 %) và 2 bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị (6,9%).

3.3.5. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị tấn công của bệnh nhân lơ xê mi cấp chuyển từ LXMKDH

Một số yếu tố ảnh hưởng tới tỷ lệ LBHT của BN LXM cấp chuyển từ LXMKDH được trình bày ở bảng 3.27, 3.28, 3.29, 3.30 và 3.31 dưới đây:

Bảng 3.27. So sánh tỷ lệ LBHT theo tuổi, giới và thời gian mạn tính

Chỉ số	Số BN	Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn	p
Tuổi	≥50	3/23 BN	p>0,05
	<50	25/93 BN	
Giới	nam	22/84 BN	p>0,05
	Nữ	6/32 BN	
Thời gian mạn tính	≥ 12 tháng	19/82 BN	p>0,05
	< 12 tháng	9/34 BN	

Nhận xét:

Bảng 3.27. cho thấy: tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn giữa các nhóm BN theo tuổi, giới và thời gian giai đoạn mạn tính tuy có khác nhau nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Bảng 3.28. So sánh tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn theo một số chỉ số huyết học

Chỉ số		Số BN	Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn	p
Hb (g/l)	≥ 100	35	8/35 BN	$p>0,05$
	< 100	81	20/81 BN	
TC (G/l)	≥ 100	35	9/35 BN	$p>0,05$
	< 100	81	19/81 BN	
BC (G/l)	≥ 20	73	14/73 BN	$p>0,05$
	< 20	43	14/43 BN	
Blast máu (%)	≥ 30	88	16/88 BN	$P<0,01$
	< 30	28	12/28 BN	
Blast tủy (%)	≥ 30	105	24/105 BN	$p>0,05$
	< 30	11	4/11 BN	

Nhận xét:

Bảng 3.28 cho thấy:

- Nhóm bệnh nhân có tế bào blast ở máu ngoại vi trên 30% có tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn cao hơn nhóm có tế bào blast ở máu ngoại vi dưới 30%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$.

- Tỷ lệ bệnh nhân đạt LBHT có khác nhau giữa nhóm có huyết sắc tố trên và dưới 100g/l, TC trên và dưới 100G/l, BC trên và dưới 20G/l, tỷ lệ % blast tủy trên và dưới 30%, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Bảng 3.29. So sánh tỷ lệ LBHT giữa dòng tủy và dòng lympho

Xếp loại	Số BN	Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn	p
LXMC dòng tủy	87	19,5% (17/87 BN)	<0,05
LXMC dòng lympho	29	37,9% (11/29 BN)	
Tổng số	116	24,1% (28/116 BN)	

Nhận xét:

Theo bảng 3.29, bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có tỷ lệ đạt LBHT thấp hơn dòng lympho, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.30. So sánh tỷ lệ LBHT giữa nhóm có và không có bất thường NST khác

Bất thường ngoài NST Ph1	Số BN	Lui bệnh hoàn toàn	p
Có	39	2/39 BN	<0,01
Không	70	26/70 BN	
Tổng số	109	28/109 BN	

Nhận xét:

Theo bảng 3.30., tỷ lệ bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn ở nhóm có thêm bất thường nhiễm sắc thể khác ngoài bất thường Ph1 thấp hơn nhóm chỉ có bất thường nhiễm sắc thể Ph1, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.31. So sánh giữa nhóm BN lui bệnh và không lui bệnh của nhóm có và nhóm không có thêm bất thường NST khác ngoài Ph1

Chỉ số	Không có thêm bất thường NST khác	Có thêm bất thường NST khác	Tổng
Lui bệnh	36	7	43
Không lui bệnh hoặc tử vong	34	32	66
Tổng	70	39	109
OR	5,1	95%CI (1,87÷15,47)	

Nhận xét:

Bảng 3.31. cho thấy: Khi so sánh kết quả điều trị của nhóm có thêm bất thường khác ngoài nhiễm sắc thể Ph1 ban đầu và nhóm không có thêm bất thường nhiễm sắc thể khác, chúng tôi nhận thấy: số bệnh nhân đạt được lui bệnh của nhóm không có thêm bất thường nhiễm sắc thể khác cao hơn nhóm có thêm bất thường NST, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Khả năng lui bệnh của nhóm không có thêm bất thường NST trung bình cao hơn gấp 5,1 lần so với nhóm có thêm bất thường NST khác ngoài nhiễm sắc thể Ph1.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về giới tính

Chúng tôi nghiên cứu trên 215 bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH, nam có 143 BN (66,5%) và 72 BN nữ (33,5%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,99.

Bảng 4.1. Tỷ lệ nam/nữ theo một số tác giả

Tác giả	Số BN	Tỷ lệ nam/nữ
Marks [68]	50	34/16
Hernandes JC [69]	30	19/11
Kantarjian HM [70]	242	155/87
Palandri F [71]	92	59/33
Wadhwa J [72]	78	55/23
Cervantes F [73]	80	53/27
Nguyễn Ngọc Dũng	215	143/72

Kantarjian HM nghiên cứu 242 BN LXMKDH chuyển cấp thấy có 155 nam và 87 nữ. Palandri F nghiên cứu 92 BN cũng thấy nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ nam/nữ là 59/33. Số liệu của Marks, Hernandez JC, Cervantes F và Wadhwa J cũng như vậy. Trong 215 BN nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam gặp nhiều hơn nữ với 143 nam và 72 nữ, tương tự kết quả của các nghiên cứu khác.

Bảng 4.2. Tỷ lệ nam/nữ theo từng nhóm bệnh

Tác giả	LXM cấp dòng tủy		LXM cấp dòng lympho	
	Số BN	Tỷ lệ nam/nữ	Số BN	Tỷ lệ nam/nữ
Sacchi S [25]	162	90/72	-	-
Cortes J [61]	109	63/46	48	25/23
Wadhwa J [72]	57	41/16	19	13/6
Strati P [74]	-	-	42	29/13
Nguyễn Ngọc Dũng	168	108/60	42	30/12

Các tác giả nước ngoài như Sacchi S, Cortes J, Wadhwa J, Strati P đều có cùng nhận xét rằng LXM cấp dòng tủy hoặc LXM cấp dòng lympho chuyển từ LXMKDH đều có số BN nam nhiều hơn số BN nữ. Nhóm bệnh nhân của chúng tôi có kết quả về giới nam/nữ khá tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới.

Như vậy, các nghiên cứu đều cho thấy rằng bệnh LXM cấp chuyển từ LXMKDH gặp ở nam nhiều hơn nữ.

4.1.2. Đặc điểm về tuổi

Bảng 4.3. Tuổi trung bình theo một số tác giả

Tác giả	Số BN	Tuổi trung bình
Cervantes F [73]	80	45
Wadhwa J [72]	78	39,1
Palandri F [71]	92	55
Axdorph U [53]	83	55
Kantarjian HM [75]	303	46
Nguyễn Ngọc Dũng	215	43,1 ± 14,1

Tuổi trung bình của bệnh nhân theo nghiên cứu của Cervantes F, Palandri F, Axdorph U, Wadhwa J, Kantarjian HM lần lượt là 45, 55, 55, 39, 46. Nghiên cứu của chúng tôi thì lứa tuổi mắc bệnh của bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH là $43,1 \pm 14,1$ tương đương kết quả nghiên cứu của tác giả Cervantes F, Wadhwa J và Kantarjian HM; trẻ hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Palandri F và Axdorph U.

Bảng 4.4. Tuổi trung bình theo thể bệnh

Tác giả	LXM cấp dòng tủy		LXM cấp dòng lympho	
	Số BN	Tuổi TB	Số BN	Tuổi TB
Wadhwa J [72]	57	44	19	36
Cortes J [61]	109	55	48	49,5
Sacchi S [25]	162	47	-	-
Strati P [74]	-	-	42	48
Nguyễn Ngọc Dũng	168	$44,8 \pm 13,9$	42	$37,8 \pm 13,4$

Bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH có tuổi trung bình theo nghiên cứu của Wadhwa J, Cortes J, Sacchi S lần lượt là 44, 55, 47 tuổi. Bệnh nhân LXM cấp dòng lympho chuyển từ LXMKDH có tuổi trung bình là 36, 49,5 và 48 tuổi theo các nghiên cứu của Wadhwa J, Cortes J và Strati P. Nghiên cứu của chúng tôi trên 168 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có tuổi trung bình là $44,8 \pm 13,9$ và 42 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho có tuổi TB là $37,8 \pm 13,4$. Kết quả của chúng tôi cũng tương đương của các tác giả khác.

Như vậy, các nghiên cứu đều nhận thấy rằng bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH gặp tỷ lệ cao ở lứa tuổi trung niên.

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC VÀ XẾP LOẠI THỂ BỆNH

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng khi vào viện

Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân khi vào viện gồm các hội chứng thiếu máu, hội chứng nhiễm trùng, hội chứng xuất huyết và hội chứng thâm nhiễm được trình bày ở biểu đồ 3.3, bảng 3.1 và bảng 3.2.

4.2.1.1. Thiếu máu, nhiễm trùng, xuất huyết

Biểu đồ 3.3 cho thấy hai triệu chứng hay gặp nhất ở các BN khi vào viện là thiếu máu và lách to. Thiếu máu gặp ở hầu hết các BN chiếm tỷ lệ 99,0%. Nhiễm trùng, xuất huyết gặp lần lượt với tỷ lệ 24,6%; 26,5%.

Marks nghiên cứu 50 bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH thấy tỷ lệ thiếu máu là 71 % [68]. Derdrian PM theo dõi cho 296 BN thấy có 126 BN thiếu máu chiếm tỷ lệ 43% [49]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả hội chứng thiếu máu gặp ở hầu hết các BN (99,0%). So sánh với các giả này thì hội chứng thiếu máu theo nghiên cứu của chúng tôi cao hơn hẳn và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy, có thể thấy rằng thiếu máu là một trong những nguyên nhân chính khiến BN phải đến nhập viện. Điều này có lẽ do các BN của chúng tôi được theo dõi điều trị bệnh trong giai đoạn mạn tính không được thường xuyên. Một số BN chỉ đến bệnh viện khi bệnh đã tiến triển nặng, chuyển sang giai đoạn lơ xê mi cấp thực sự. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp 1 BN không thiếu máu, là do BN được phát hiện từ sớm khi tỷ lệ tế bào ác tính trong tủy còn thấp.

Khi ở giai đoạn mạn tính, các BN thường ổn định, không có biểu hiện nhiễm trùng. Các BN chuyển sang giai đoạn LXM cấp theo nghiên cứu của chúng tôi có 24,6% BN nhiễm trùng. Rosenthal S thấy có 6/73 BN nhiễm trùng chiếm tỷ lệ 8% [76]. Marks nghiên cứu 45 BN có 11 BN nhiễm trùng khi bệnh chuyển sang giai đoạn cấp tính (24,4%) [68]. Điều này có thể do khi chuyển sang giai đoạn cấp, sự tăng sinh của tế bào ác tính đã lấn át sự phát

triển của các dòng tế bào bạch cầu trung tính bình thường nên sức đề kháng của BN giảm đi và BN dễ bị nhiễm trùng hơn.

Tình trạng thiếu máu, nhiễm trùng, xuất huyết ở các BN này là hậu quả của việc tăng sinh các tế bào non ác tính trong tủy xương và máu ngoại vi gây cản trở sự phát triển của các dòng tế bào bình thường.

4.2.1.2. Hội chứng thâm nhiễm

Hội chứng thâm nhiễm rất thường gặp ở các bệnh nhân LXMKDH. Theo nghiên cứu của chúng tôi thể hiện ở biểu đồ 3.3, tất cả 215 BN đều có lách to (100%). Gan to và hạch to gặp lần lượt với tỷ lệ là 33,0% và 14,9%. Kết quả ở bảng 3.1 cho thấy: lách to đơn thuần gặp ở 123 BN (57,2%), lách to và gan to có 60 BN (27,9%), lách to và hạch to có 21 BN (9,8%), cả lách to, gan to và hạch to có 11BN (5,1%). Trong đó, lách to độ IV chiếm tỷ lệ cao nhất là 46,1%.

Bảng 4.5: Tỷ lệ BN lách to, gan to theo một số tác giả

Tác giả	Số BN	Lách to		Gan to	
		Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Marks [68]	50	34	68	13	26
Wadhwa J [72]	50	29	58	29	58
Derdrian PM [49]	296	92	31	24	8
Rosenthal S [76]	73	47	64,4	38	52
Cervantes F [73]	80	26	32,5	55	69
Nguyễn Ngọc Dũng	215	215	100	71	33

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 215 BN đều có lách to. Lách to độ IV chiếm tỷ lệ cao nhất với 99 BN (46,1%). Marks nhận thấy 68% bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH có lách to. Wadhwa J đưa ra kết quả 58% BN lách to. Nghiên cứu của Derdrian PM lách to chiếm 31%. Rosenthal S theo

đôi 73 BN cho thấy 64,4% BN có lách to. So sánh với các tác giả trên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi lớn hơn rõ rệt với 100% BN lách to và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Tỷ lệ gan to theo Marks, Wadhwa J, Derdrian PM, Cervantes F, Rosenthal S lần lượt là 26%, 58%, 8%, 69% và 52%. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 33% BN có gan to. Sau khi BN được điều trị ở giai đoạn mạn tính có đáp ứng, gan lách sẽ trở về kích thước bình thường hoặc nhỏ đi so với trước điều trị. Khi BN chuyển sang giai đoạn cấp tính, các dấu hiệu thâm nhiễm trở lại rõ rệt hơn. Hội chứng thâm nhiễm mà điển hình là lách to là dấu hiệu rất quan trọng để theo dõi diễn biến của bệnh. Lách to ra chứng tỏ có sự tăng sinh của các tế bào bạch cầu. Nguyên nhân có thể do BN không còn đáp ứng với điều trị trước đó, hoặc BN uống thuốc không đúng chỉ định hoặc bệnh đã chuyển sang giai đoạn nặng hơn.

Tóm lại, biểu hiện lâm sàng dễ nhận thấy nhất khi BN ở giai đoạn LXM cấp là hội chứng thiếu máu và lách to. Vì vậy cần theo dõi sát các dấu hiệu này để có thể phát hiện sớm và xử lý kịp thời.

4.2.2. Đặc điểm xét nghiệm huyết học bệnh nhân giai đoạn lơ xê mi cấp

4.2.2.1. Số lượng hồng cầu và huyết sắc tố

Bảng 3.3 cho thấy các BN nhập viện có số lượng hồng cầu thấp (TB: $2,72 \pm 0,79$ T/l) và lượng huyết sắc tố giảm (TB: $84,6 \pm 22,0$ g/l).

Bảng 4.6. Lượng huyết sắc tố khi chuyển cấp theo một số nghiên cứu

Tác giả	Tuổi TB	Số BN	Hb (g/l)
Wadhwa J [72]	39,1	78	103
Cervantes F [73]	-	80	102
Palandri F [71]	55	92	95
Griesshammer M [77]	48	90	100
Nguyễn Ngọc Dũng	43,1	215	84,6

Các bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH trong nghiên cứu của chúng tôi có lượng huyết sắc tố trung bình là $84,6 \pm 22,0$ g/l thấp hơn so với các tác giả nước ngoài. Lượng huyết sắc tố trung bình theo nghiên cứu của Wadhwa J, Cervantes F, Palandri F, Griesshammer M lần lượt là 103; 102; 95; 100 g/l. Kantarjian theo dõi 242 BN có 106 BN có lượng huyết sắc tố dưới 100g/l chiếm tỷ lệ 44% [70]. Rosenthal S nhận thấy có 39/73 BN (53%) có lượng huyết sắc tố trung bình dưới 100g/l lúc nhập viện [76]. Kết quả của chúng tôi trên 215 BN cho thấy phần lớn BN có lượng huyết sắc tố giảm dưới 100 g/l chiếm 72,6%. Trong đó, số BN có lượng huyết sắc tố giảm nặng dưới 60 g/l là 27 BN (12,6%). Điều này có lẽ do các BN trong nghiên cứu của chúng tôi chưa được theo dõi sát sao các giai đoạn mạn tính và tăng tốc như ở các nước phát triển, nên không phát hiện sớm được giai đoạn bệnh chuyển dạng LXM cấp, hoặc có thể do các bệnh nhân dùng thuốc không đúng chỉ định như tự ý điều chỉnh liều thuốc, bỏ thuốc... và một số bệnh nhân chỉ đến bệnh viện khi bệnh đã nặng.

Tóm lại, ở giai đoạn lơ xê mi cấp, các BN đều có số lượng HC và lượng huyết sắc tố giảm hơn bình thường.

4.2.2.2. Đặc điểm số lượng bạch cầu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.3 cho thấy các BN nhập viện có số lượng bạch cầu cao (TB: $65,5 \pm 81,9$ G/l). Trong công thức bạch cầu, tỷ lệ tế bào blast gặp khá cao (TB $50,6 \pm 26,4$ %), cao nhất tới 98%, tuy nhiên cũng có BN không có tế bào blast ở máu ngoại vi. Tỷ lệ % bạch cầu ưa ba zơ tăng (TB: $3,2 \pm 5,9$ %), trong đó 9,8% BN có BC ưa ba zơ tăng trên 10%.

Bảng 4.7. Số lượng bạch cầu khi chuyển LXM cấp theo một số nghiên cứu

Tác giả	Số BN	BC (G/l)
Wadhwa J [72]	78	33,7
	BN LXMC dòng tủy	41
	BN LXMC dòng lympho	31
Cervantes F [73]	80	68,0
Strati P [74]	42 BN LXMC dòng lympho	23
Nguyễn Ngọc Dũng	215	65,5 ± 81,9

SLBC trung bình theo nghiên cứu 78 BN chuyển cấp của Wadhwa J là 33,7 G/l, trong đó bệnh nhân LXM cấp dòng tủy là 41G/l và dòng lympho là 31G/l. Cervantes F có số liệu SLBC trung bình lúc chuyển cấp là 68,0 G/L. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự với số lượng BC lúc chuyển cấp tăng cao, trung bình là 65,5 ± 81,9G/L, trong đó có trường hợp BN có SLBC tăng rất cao tới 440G/l.

Bảng 4.8. Số lượng BC >50 G/l theo một số nghiên cứu

Tác giả	Số BN	Số BN BC >50 (G/l)	Tỷ lệ %
Kantarjian HM [70]	242	103	43
Sacchi S [25]	162 LXMC không phải dòng lympho	51	31
Rosenthal S [76]	73	36	49,3
Cortes J [61]	109 LXMC dòng tủy	BC >20: 51BN	47
	48 LXMC dòng lympho	BC >20: 17 BN	35
Nguyễn Ngọc Dũng	215	82	38,1

Trong 242 bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH, Kantarjian HM nhận thấy có 43% BN có số lượng BC tăng cao trên 50G/l/. Rosenthal S nghiên cứu 73 BN có 49,3% BN có BC tăng trên 50G/l. Sacchi S, Cortes J đều nhận xét rằng số lượng BC tăng chiếm tỷ lệ tương đối cao. Kết quả

ngiên cứu 215 BN của chúng tôi cũng nhận thấy 38,1% BN có BC trên 50G/l. So sánh với các giả khác thì sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Chuyển thành LXM cấp là giai đoạn cuối cùng trong tiến triển của bệnh LXM dòng hạt. Các BN trong giai đoạn mạn tính thường điều trị duy trì liên tục bằng các thuốc như imatinib hoặc hydroxy urea. Khi BN chuyển sang giai đoạn LXM cấp tức là đã xuất hiện tỷ lệ cao tế bào non ác tính ở máu và/hoặc trong tủy xương (tế bào blast $\geq 20\%$). Như vậy, các thuốc điều trị giai đoạn mạn tính đã không thể duy trì bệnh ở giai đoạn mạn hoặc có thể do xuất hiện các đột biến mới như thêm hoặc mất nhiễm sắc thể, đứt gãy hoặc chuyển đoạn nhiễm sắc thể ngoài NST Ph1...

Như vậy, các nghiên cứu đều cho thấy ở giai đoạn chuyển cấp các BN đều có số lượng bạch cầu tăng cao.

4.2.2.3. Bạch cầu ưa base

Kết quả của chúng tôi ở 215 BN, theo bảng 3.3 thì tỷ lệ % BC ưa base trung bình là 3,2 % cao hơn giá trị bình thường. Trong đó, 9,8% BN có BC ưa base $\geq 10\%$.

Bảng 4.9. Tỷ lệ % BC ưa base theo một số nghiên cứu

Tác giả	Số BN	Tỷ lệ BC ưa base
Wadhwa J [72]	78	1,0 %
Cervantes F [73]	80	7,6 %
Rosenthal S [76]	67	32/67 BN có BC ưa base $\geq 5\%$
Marks [68]	50	16 % BN có BC ưa base $\geq 10\%$
Nguyễn Ngọc Dũng	215	3,2 % (9,8% BN có BC ưa base $\geq 10\%$)

Cervantes F thấy tỷ lệ % BC ưa base là 7,6%. Rosenthal S nghiên cứu 67 BN có 32 BN có tăng tỷ lệ % BC ưa base trên 5%. Marks nghiên cứu 50 BN thì thấy có 16% BN có BC ưa base $\geq 10\%$. Sự tăng về tỷ lệ % BC ưa base trong máu ngoại vi của LXMKDH cũng là một trong những dấu hiệu quan trọng để xác định BN đang trong quá trình chuyển sang giai đoạn tăng tốc hoặc lơ xê mi cấp là giai đoạn cuối của bệnh.

Như vậy, ở giai đoạn LXM cấp các BN có số lượng bạch cầu ưa base tăng cao hơn bình thường.

4.2.2.4. Số lượng tiểu cầu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.3 cho thấy các BN nhập viện có số lượng tiểu cầu giảm (TB là $82,9 \pm 132,1$ G/l).

Bảng 4.10. Số lượng tiểu cầu trung bình theo một số nghiên cứu

Tác giả	Số BN	TC (G/l)
Wadhwa J [72]	78	118
Palandri F [71]	92	109
Griesshammer M [77]	90	68
Nguyễn Ngọc Dũng	215	$82,9 \pm 132,1$

Theo bảng 4.10, các tác giả như Wadhwa J, Palandri F, Griesshammer M đều nhận thấy khi BN bước sang giai đoạn LXM cấp, số lượng tiểu cầu trung bình đều giảm hơn bình thường. Số lượng tiểu cầu trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $82,9 \pm 132,1$ G/l, thấp hơn so với bình thường, tương tự như kết quả của các tác giả khác.

Bảng 4.11. Số lượng tiểu cầu giảm dưới 100G/l

Tác giả	Số BN	TC <100G/l	Tỷ lệ %
Marks [68]	50	33	66,0
Derdrian PM [49]	296	151	51
Kantarjian HM [70]	242	75 (TC<50G/l)	31
Cortes J [61]	109 LXM cấp dòng tủy	71	65
	48 LXM cấp dòng lympho	38	79
Sacchi S [25]	162 LXM cấp không phải dòng lympho	79	
Nguyễn Ngọc Dũng	215	163	75,8

Kết quả phân lớp số lượng TC ở bảng 3.5 cho thấy: 163 BN (75,8%) có số lượng tiểu cầu dưới 100 G/l; 103 BN có số lượng TC giảm dưới 50G/l, trong đó, 44 BN (20,5%) có SLTC giảm nặng dưới 20G/L và 59 BN (27,4%) có SLTC từ 20 đến dưới 50G/L. Các nghiên cứu của Marks, Derdrian PM, Cortes J, Sacchi S đều cho thấy có đến hơn một nửa số bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH có số lượng TC thấp dưới 100G/l lúc chuyển cấp. Đặc biệt trong nhóm BN nghiên cứu của chúng tôi có 6 bệnh nhân SLTC cao trên 450G/L (2,8%). Marks cũng thấy có tới 8/50 BN (16%) có số lượng TC trên 400G/l [68].

Khi chuyển cấp phần lớn các BN có số lượng TC trung bình đều giảm hơn so với giai đoạn mạn tính và giai đoạn tăng tốc. Số lượng TC giảm so với bình thường ở giai đoạn chuyển LXM cấp là do có sự gia tăng của tế bào non bất thường trong máu và tủy xương BN gây lấn át sự phát triển của dòng mẫu tiểu cầu hoặc có thêm các rối loạn đông cầm máu gây tiêu thụ tiểu cầu. Chúng tôi gặp tỷ lệ nhỏ bệnh nhân giai đoạn LXM cấp có số lượng TC tăng. Điều này có lẽ do một số BN ở giai đoạn tăng tốc có số lượng TC tăng cao và sau đó nhanh chóng chuyển sang giai đoạn LXM cấp.

Như vậy, số lượng tiểu cầu trung bình của các BN ở giai đoạn lơ xê mi cấp giảm hơn so với bình thường.

4.2.2.5. Số lượng tế bào tủy xương

Theo bảng 3.7, BN nghiên cứu của chúng tôi có số lượng tế bào tủy tăng, trung bình là $282,8 \pm 243,5$ G/l. Số lượng tế bào tủy dao động rất rộng từ 10 đến 660G/l, trên 70% BN có số lượng tế bào tủy trên 100G/l. Tỷ lệ tế bào non ác tính tăng cao, trung bình là 60,5% còn các tế bào dòng bạch cầu hạt và dòng hồng cầu đều giảm sinh.

Như vậy, ở giai đoạn bệnh lơ xê mi cấp, tủy thường rất giàu tế bào thể hiện sự tăng sinh mạnh của các tế bào non ác tính và lấn át sự phát triển của các dòng tế bào bình thường khác trong tủy.

4.2.2.6. Tế bào non ác tính

Nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.3 và bảng 3.7 cho thấy tỷ lệ tế bào non ác tính rất cao, ở máu ngoại vi trung bình là $50,6 \pm 26,4(\%)$ và trong tủy xương là $60,5 \pm 22,5\%$. BN có tỷ lệ tế bào non ác tính cao nhất là 98% ở máu ngoại vi và tủy xương. Khi BN chuyển giai đoạn LXM cấp, trong máu và tủy xương xuất hiện tỷ lệ cao các tế bào non ác tính, biểu hiện sự kém biệt hóa của tế bào.

Bảng 4.12: Tỷ lệ % tế bào non ác tính theo một số nghiên cứu

Tác giả	Số BN	Tỷ lệ % tế bào non ác tính máu ngoại vi	Tỷ lệ % tế bào non ác tính ở tủy xương
Wadhwa J [72]	78	38	47
Palandri F [71]	92	28,5	49
Strati P [74]	42	-	79
Cervantes F [73]	80	23	40
Griesshammer M [77]	90	30	70
Nguyễn Ngọc Dũng	215	50,6	60,5

Tỷ lệ % tế bào non ác tính ở máu ngoại vi theo nghiên cứu của Palandri F, Cervantes F, Griesshammer M lần lượt là 28,5%, 23%, 30%, thấp hơn so với kết quả của chúng tôi là 50,6% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; Nghiên cứu của Wadhwa J trên 78 bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH thì tỷ lệ này là 38% sự khác biệt với nghiên cứu của chúng tôi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tỷ lệ % tế bào non ác tính ở tủy xương trong kết quả của chúng tôi là 60,5%, cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ khi so sánh với kết quả của Cervantes F là 40%, Wadhwa J là 47% nhưng không có sự khác biệt với kết quả của Griesshammer M là 70% và Palandri F là 49%.

Các tác giả nước ngoài cũng nhận thấy rằng khi chuyển cấp, tế bào non ác tính gặp tỷ lệ cao trong tủy xương (47% theo Wadhwa J, 49% theo Palandri F. 70% theo Griesshammer M, và tới 79% theo Strati P). Theo nghiên cứu của chúng tôi thì tỷ lệ tế bào non ác tính trong tủy tăng cao, chiếm 60,5%, cao hơn nghiên cứu của Wadhwa J và Palandri F. Sự khác biệt này có lẽ do sự hiểu biết và quan tâm đến bệnh còn thấp, điều kiện kinh tế còn khó khăn làm cho BN đến khám muộn hơn và cũng có thể còn do chúng ta chưa theo dõi được sát sao BN.

Tỷ lệ % tế bào non ác tính (bao gồm cả nguyên tủy bào và tiền tủy bào) trong tủy xương ở giai đoạn này cao hơn nhiều so với giai đoạn mạn tính. Đây là dấu hiệu công thức bạch cầu tủy chuyển trái báo hiệu bệnh tiến triển sang giai đoạn chuyển cấp, là tiêu chuẩn quan trọng để xác định bệnh đã chuyển sang giai đoạn lơ xê mi cấp. Đồng thời ở giai đoạn này, tỷ lệ % bạch cầu đoạn trung tính, tỷ lệ % nguyên hồng cầu và tỷ lệ % hồng cầu lưới trong tủy giảm rõ rệt. Nguyên nhân giảm tỷ lệ % bạch cầu đoạn trung tính, nguyên hồng cầu và hồng cầu lưới tủy là do quần thể tế bào non ác tính phát triển mạnh, dẫn đến sự lấn át các quần thể sinh máu bình thường trong tủy xương.

Tóm lại, khi BN chuyển sang giai đoạn lơ xê mi cấp là giai đoạn cuối của bệnh thì tủy xương tăng sinh rất mạnh đồng thời các tế bào tế bào non ác tính cũng phát triển mạnh dẫn đến xuất hiện nhiều tế bào tế bào non ác tính cả trong tủy xương và trong máu ngoại vi của BN.

4.2.3. Đặc điểm bất thường nhiễm sắc thể và gen

4.2.3.1. Bất thường nhiễm sắc thể

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể cho 173 BN. Bảng 3.8 cho thấy 169/173 BN có bất thường NST chiếm tỷ lệ 97,7%. Bất thường NST ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy là 97,9% và LXMC dòng lympho là 96,7%. Sự khác biệt giữa hai nhóm chuyển cấp dòng tủy và lympho không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bất thường về số lượng NST bao gồm 2 NST Ph1, thêm NST (số 8,19, 21...) hoặc mất NST (7,8,9,...) được thể hiện ở bảng 3.9 cho thấy: 37,6% BN có bất thường. Trong đó, bất thường về số lượng NST ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy là 37,9% và dòng lympho là 36,7%. Kết quả bảng 3.10 cho thấy 97,7% BN có bất thường cấu trúc NST như: mất đoạn, chuyển đoạn, đảo đoạn NST, bao gồm cả chuyển đoạn t(9;22)... Trong đó bất thường cấu trúc NST ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy là 97,9% và dòng lympho 96,7%.

Nghiên cứu của chúng tôi về các bất thường cả số lượng và cấu trúc NST cho kết quả ở bảng 3.11 là 35,8% BN có bất thường. LXM cấp dòng tủy có 35,7% và LXM cấp dòng lympho có 36,7% bất thường cả số lượng và cấu trúc NST.

So sánh nhóm chuyên cấp dòng tủy và lympho về các bất thường số lượng và cấu trúc NST không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

Các công trình nghiên cứu đều thấy rằng NST Ph1 đặc trưng cho bệnh LXMKDH thấy ở trên 90% trường hợp. Theo bảng 3.12: trong 173 BN nghiên cứu, 164 BN giai đoạn LXM cấp có NST Ph1 chiếm tỷ lệ 94,8%. Trong đó, 94,3% bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có NST Ph1 và 96,7% bệnh nhân LXM cấp dòng lympho có NST Ph1. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

NST Ph1 rất có ý nghĩa trong việc tiên lượng điều trị hóa chất ở các bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH. Nghiên cứu trên các bệnh nhân LXM cấp nguyên phát, tác giả Phạm Quang Vinh, Wetzler đều có nhận xét BN có NST Ph1 đáp ứng hóa trị liệu kém, thời gian lui bệnh ngắn, nên ghép tủy sớm cho những BN này sau ngay đợt lui bệnh đầu tiên [36], [78].

Theo nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.13, các bất thường NST ngoài NST Ph1 ở giai đoạn LXM cấp hay gặp nhất là thêm một NST Ph1 (chiếm 12,7%), sau đó là trisomy 8 (5,2%), trisomy 21 (4,6%) và trisomy 7 (4,0%). Bảng 3.14 cho thấy các bất thường cấu trúc NST ngoài NST Ph1 ở giai đoạn

LXM cấp rất đa dạng. Trong đó, i(17q) chiếm tỷ lệ cao nhất là 2,9% (5BN). Các BN có các bất thường NST như hai NST Ph1, trisomy 8, isochromosome 17 này thường có tiên lượng xấu và đáp ứng điều trị hóa chất kém hơn [79], [80].

Bảng 4.13. Tỷ lệ BN có hai NST Ph1, trisomy 8, isochromosome 17 theo một số nghiên cứu

Tác giả	Số BN	2Ph1		+8		i(17q)	
		n	%	n	%	n	%
Tang X [79]	31	3	9,7	3	9,7	2	6,5
Kantarjian HM [70]	163	43	26,4	41	25,2	29	17,8
Alimena G [81]	69	17	24,6	22	31,9	8	11,6
Derdrian PM [49]	228	57	25	57	25	35	15
Nguyễn Ngọc Dũng	173	22	12,7	9	5,2	5	2,9

Trong số 173 BN được phân tích NST, chúng tôi gặp tỷ lệ 12,7% BN có thêm một NST Ph1 ở giai đoạn LXM cấp. Tỷ lệ này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Kantarjian HM (26,4%), Alimena G (24,6%) và Derdrian PM (25%) một cách có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ nhưng không khác biệt so với kết quả của Tang X là 9,7%. 5,2% BN trong nghiên cứu của chúng tôi có xuất hiện trisomy 8. Tỷ lệ BN có trisomy 8 theo nghiên cứu của các tác giả Kantarjian HM (25,2%), Alimena G (31,9%) và Derdrian PM (25%) cao hơn của chúng tôi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đột biến i(17q) là một đột biến hay gặp chiếm tỷ lệ 2,9% theo nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên các kết quả của các tác giả khác gặp tỷ lệ đột biến này cao hơn nhiều như Kantarjian HM (17,8%), Alimena G (11,6%) và Derdrian PM (15%) và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhiều nghiên cứu khác cũng đưa ra nhận xét bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH đều có kèm theo các rối loạn NST khác ngoài NST Ph1. Việc phát hiện các bất thường NST khác ngoài Ph1 góp phần quan trọng trong việc lựa chọn phương pháp điều trị cho BN đồng thời tiên lượng quá trình điều trị.

Nghiên cứu của một số tác giả cũng cho thấy khoảng 80% bệnh nhân LXMKDH trong giai đoạn chuyển cấp có kèm thêm các NST bất thường khác ngoài NST Ph1. Các tổn thương NST thường thấy là trisomy 8, isochromosome 17 và nhân đôi NST Ph1. Ngoài các đột biến này thì trisomy 19, trisomy 21, trisomy 17, mất NST số 7 cũng được mô tả nhưng với tỷ lệ gặp ít hơn dưới 10% trường hợp chuyển cấp [14], [15].

Như vậy, các tác giả đều nhận thấy các bất thường hay gặp ở bệnh nhân LXM cấp sau LXM kinh dòng hạt là thêm NST Ph1, trisomy 8 và i(17q).

Thêm NST Ph1: Có thể sự xuất hiện của bất thường NST này dẫn đến sự tăng biểu hiện của gen hỗn hợp BCR/ABL. i(17q) được cho là ảnh hưởng đến quá trình chuyển cấp do sự giảm biểu hiện một số gen chưa xác định rõ. Ngoài ra, do mất của cánh ngăn NST 17 trên đó có p53 nên sẽ giảm/ức chế hoạt động của gen p53 (mất gen này hoặc gen này bị ức chế sẽ không có sản phẩm protein để kiểm soát quá trình phân chia và tế bào sẽ tăng sinh liên tiếp). Trisomy 8: các tác giả đưa ra nhận định gen MYC nằm ở 8q24 nên dẫn đến giả thuyết về sự tăng biểu hiện gen c-Myc do thừa NST 8 là nguyên nhân gây ra sự chuyển đổi từ giai đoạn mạn tính sang cấp tính. Ngoài ra, một số nghiên cứu cho thấy 10 – 15% bệnh nhân LXMKDH có sự mất đoạn từ NST số 9 ngay từ ban đầu sẽ dẫn đến sự bất thường thứ cấp về mặt di truyền ở mức độ phân tử và tế bào. Những bệnh nhân này sẽ chuyển sang giai đoạn cấp tính nhanh hơn nhiều so với những bệnh nhân không có sự mất đoạn từ NST số 9 ngay từ ban đầu [14], [15], [16]. Người ta còn nhận thấy tần suất các bất thường NST thứ cấp phụ thuộc vào phác đồ điều trị. Ví dụ: 44% bệnh nhân điều trị bằng busufan được phát hiện có biến đổi NST thứ cấp trisomy 8. Trong khi chỉ có 12% bệnh nhân điều trị bằng hydroxyurea được phát hiện có biến đổi NST này [14], [15], [16].

Những loại hay gặp nhất được gọi là loại chủ yếu gồm: trisomy 8, thêm một NST Ph1 nữa, i(17q), trisomy 19, đều không có tính ngẫu nhiên và có

liên quan đến bệnh sinh của chuyển cấp [16], [82]. Những loại ít gặp hơn được gọi là thứ yếu, như bất thường nhiễm sắc thể số 3, mất nhiễm sắc thể Y và các bất thường khác. Loại bất thường thứ yếu thì ít liên quan đến bệnh sinh của chuyển cấp hơn nhưng vẫn chỉ ra sự kém ổn định của bộ gen. Việc ảnh hưởng của loại bất thường chủ yếu khi chẩn đoán đối với tiên lượng và khả năng sống thêm đã được biết đến [83], [84].

4.2.3.2. Gen *abl-bcr*

Gen hỗn hợp *abl-bcr* được tạo thành do kết quả chuyển đoạn của NST số 9 và 22 tạo ra NST Ph1. Chúng tôi tiến hành phân tích gen *abl-bcr* cho 137 BN. Kết quả được trình bày ở biểu đồ 3.4, bảng 3.16 cho thấy gen *abl-bcr* gặp ở 134 bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXM kinh dòng hạt chiếm 97,8%. Kiểu đột biến gen thường gặp nhất là Major *abl-bcr* chiếm tỷ lệ 92,7%. Đặc biệt 5 BN (3,6%) có cả hai đột biến Major *abl-bcr* và Minor *abl-bcr*. 5 BN có 2 đột biến trên gặp ở BN có 2 NST Ph1. Nghiên cứu bệnh nhân LXMKDH ở giai đoạn mạn tính, Nguyễn Thiên Lữ cũng đưa ra kết quả tương tự [85]. Nhiều loại đột biến đã có liên quan với tiến triển thành chuyển cấp. Đột biến *abl-bcr* được nhận thấy ở khoảng 80% số bệnh nhân [86], [87], [88]. Đột biến *abl* ở giai đoạn mạn tính muộn với kháng imatinib có liên quan tới tăng nguy cơ chuyển cấp [89]. Các đột biến khác liên quan đến chuyển cấp bao gồm đột biến p53 ở khoảng 24% số ca chuyển cấp dòng tủy, đột biến p16 ở 50% số ca chuyển cấp dòng lympho [90], [91] và gần đây có các đột biến khác như RUNX-1, IKZF1, ASXL1, WT1, TET2, IDH1, NRAS, KRAS và CBL ở 3-33% số ca chuyển cấp dòng tủy và/hoặc lympho [92], [93], [94]. Thêm vào đó, một biến đổi khác đáng kể là sự biểu hiện gen còn thấy ở các tế bào CD34+ trong chuyển cấp nhiều hơn so với tế bào giai đoạn mạn tính [95], [96]. Gen biểu hiện quá mức, giảm điều hòa hoặc mất điều hòa trong chuyển cấp bao gồm SOCS2, CD52, HLA, PRAME, JunB, Fos, FosB, Il8 và gen của con đường Wnt/B-catenin [96].

Cơ chế của sự tiến triển và chuyển cấp của LXMKDH rất phức tạp và mới chỉ được hiểu biết một phần. Có rất nhiều yếu tố được xác định là tham gia vào sự chuyển từ LXMKDH giai đoạn mạn tính sang giai đoạn cấp tính. Thay đổi di truyền tế bào và phân tử xảy ra ở phần lớn các bệnh nhân LXMKDH trong quá trình chuyển cấp. Vai trò gen hỗn hợp bcr-abl và NST Ph1 trong giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp cũng đang được làm rõ. Trong giai đoạn này, số lượng NST Ph1 có thể nhân đôi đồng thời xuất hiện các đột biến NST khác như trisomy 8, trisomy 19... Gen hỗn hợp bcr-abl đóng vai trò gián tiếp làm gia tăng khả năng đột biến của quần thể tế bào gốc tạo máu, hậu quả là LXMKDH tất yếu chuyển thành LXM cấp sau một thời gian nhất định.

Tóm lại, phần lớn các bệnh nhân LXM cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt đều có các biến đổi NST và gen, trong đó hay gặp nhất là thêm một NST Ph1 nữa, trisomy 8 và i(17q)...

4.2.4. Xếp loại loxêmi cấp sau loxêmi kinh dòng hạt bằng phương pháp hình thái, hóa học tế bào và miễn dịch

Chúng tôi phân tích kết quả của bệnh nhân theo phương pháp hình thái, hóa học tế bào và dấu ấn miễn dịch học (bằng kỹ thuật Flow Cytometry). Kết quả xếp loại được thể hiện ở các bảng 3.17 cho thấy: BN chuyển cấp dòng tủy chiếm 78,2% và chuyển cấp dòng lympho chiếm 19,5%. Đặc biệt chúng tôi gặp 5 BN (2,3%) chuyển cấp thể lai tủy – lympho. Kết quả biểu đồ 3.5 cho thấy, LXM cấp chuyển từ LXMKDH có thể gặp ở tất cả các thể và các dòng tế bào như dòng bạch cầu hạt, dòng hồng cầu, dòng mô nô, dòng mẫu tiểu cầu. Trong đó, LXM cấp dòng tủy chủ yếu gặp thể M2 chiếm 63,1%; sau đó là thể M4 chiếm 18,4% và thể M1 chiếm 8,9%. Kết quả biểu đồ 3.6 cho thấy: LXM cấp dòng lympho chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt chủ yếu gặp thể L2 (chiếm 95,2%). Trong nghiên cứu này chúng tôi không gặp bệnh nhân LXM cấp thể L3. Trong đó, lơ xê mi cấp dòng lympho B chiếm 90,9%.

Tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, chẩn đoán LXMC dựa trên phương pháp hình thái, hóa học tế bào và miễn dịch bằng kỹ thuật Flow Cytometry là xét nghiệm bắt buộc phải thực hiện thường quy đối với tất cả các BN nghi ngờ LXM cấp nguyên phát hay thứ phát. Kết quả phân tích tất cả các BN đều thống nhất dựa trên các tiêu chuẩn của F.A.B có bổ sung. Phương pháp này đòi hỏi các bác sỹ phải có kinh nghiệm cao để phân tích kết quả tủy đồ và các phương pháp hóa học tế bào (nhuộm Peroxydase, Soudan black, P.A.S, Esterase không đặc hiệu không ức chế và có ức chế bằng NaF). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy LXMKDH chuyển lơ xê mi cấp thể M2 chiếm tỷ lệ cao nhất. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Triệu Vân năm 2009, Nguyễn Bá Khanh năm 2013 về xếp loại các BN lơ xê mi cấp nói chung [97], [98].

Bảng 4.14. Tỷ lệ LXM cấp chuyển từ LXMKDH theo một số nghiên cứu

Tác giả	Số BN	LXMC dòng tủy	LXMC dòng lympho	Lai tủy lympho
Marks [68]	50	40 (80%)	6 (12%)	0
Wadhwa J [72]	78	57 (73,1%)	19 (24,4%)	2 (2,5%)
Axdorph U [53]	61	51 (83,6%)	10 (16,4)	0
Cortes J [61]	157	109 (69,4%)	48 (30,6%)	0
Palandri F [58]	92	70 (77,1%)	20 (21,7%)	2 (2,2%)
Nguyễn Ngọc Dũng	142	117 (82,4%)	22 (15,6%)	3(2,1%)

Nghiên cứu của Marks, Wadhwa J, Palandri F, Axdorph U, Cortes J, Palandri F về tỷ lệ chuyển cấp đều gặp đa số chuyển LXM cấp dòng tủy với tỷ lệ khá cao tương ứng là 80%, 77,1%, 83,6%, 69,4%, 77,1%. Các tác giả đều nhận thấy rằng bệnh nhân LXMKDH giai đoạn cuối có thể gặp ở tất cả các thể LXM cấp như thể M1, M2, M3, dòng mono, L1, L2, L3...Nghiên cứu của Marks có 3 BN chuyển cấp M3, 1BN có DIC, không có BN dòng

mono, hạt mono, hồng cầu [68]. Sacchi S thấy trong 162 BN chuyển cấp không phải dòng lympho: dòng tủy có 109BN (67%) và dòng tiểu cầu 10BN (6%) [25]. Kết quả trong nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương tự với các tác giả nước ngoài. LXMKDH có thể kết thúc bằng một LXM cấp của bất kỳ dòng tế bào nào. Điều này cũng là dẫn chứng khẳng định bệnh LXM kinh dòng hạt là bệnh lý tổn thương từ tế bào gốc tạo máu.

Như vậy, lơ xê mi cấp chuyển từ LXMKDH thấy ở dòng tủy nhiều hơn dòng lympho, trong đó dòng tủy hay gặp nhất là thể M2 và dòng lympho là L2.

4.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN LOXÊMI CẤP CHUYỂN TỪ LXMKDH

Điều trị LXMKDH giai đoạn chuyển cấp hiện nay chủ yếu dùng phác đồ đa hóa trị liệu. Đối với bệnh nhân LXMKDH chuyển cấp dòng tủy dùng phác đồ điều trị tấn công, củng cố và duy trì giống như BN LXMC dòng tủy nguyên phát với các thuốc như daunorubicin, cytarabin... Đối với BN chuyển LXM cấp dòng lympho, phác đồ điều trị cũng giống như bệnh nhân LXM cấp dòng lympho nguyên phát với các thuốc như prednisolon, vincristin, doxorubicin, methotrexate...Tuy nhiên, tiên lượng các BN chuyển LXM cấp thường rất xấu.

LXM cấp chuyển từ LXMKDH phần lớn chuyển LXM cấp dòng tủy. Các bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thường có tiên lượng xấu hơn so với dòng lympho. Điều này càng cho thấy việc điều trị các bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH sẽ khó khăn và kết quả điều trị cũng kém hơn. Một số đặc điểm có liên quan đến tiên lượng xấu như biến đổi dòng tế bào, có nhiều hơn 50% blast, tăng số lượng tiểu cầu, thời gian giai đoạn mạn tính ngắn và bệnh ngoài tủy. Yếu tố chỉ điểm quan trọng nhất đối với tiên lượng xấu là việc không đáp ứng với điều trị ban đầu.[73], [72], [99].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành điều trị hóa chất tấn công cho 116 BN trong đó 87 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy (75%) và 29 bệnh

nhân LXM cấp dòng lympho (25%) chuyển từ LXMKDH. Tuổi trung bình nhóm bệnh nhân LXM cấp dòng tủy là $39,3 \pm 12,3$ tuổi và nhóm BN dòng lympho là $33,9 \pm 10,2$. BN tuổi cao nhất là 73 tuổi và thấp nhất là 16 tuổi (bảng 3.19).

Theo bảng 3.20, trong 87 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH được điều trị, thể M2 chiếm tỷ lệ cao nhất (47,4%). Sau đó là thể M4 (14,6%) và thể M1 (5,2%), còn các thể khác chiếm tỷ lệ thấp. Đặc biệt, có 01 BN điều trị được chẩn đoán thể M3. 29 BN dòng lympho được điều trị hóa chất đều là LXM cấp thể L2. Không có BN nào thể L1 và L3 tham gia điều trị.

4.3.1. Kết quả điều trị về lâm sàng bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH.

Kết quả điều trị về lâm sàng ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được thể hiện ở biểu đồ 3.7 và dòng lympho ở biểu đồ 3.9 đều cho thấy các triệu chứng đều được cải thiện hơn so với trước điều trị, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Biểu đồ 3.7 cho thấy, trước điều trị, ở 87 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy, 100% BN có lách to, 97,7% BN thiếu máu, 35,6% BN gan to, 14,9% BN nhiễm trùng, 18,4% BN xuất huyết... Sau điều trị, các triệu chứng được cải thiện rõ rệt, thể hiện ở lách to còn 40,2%, gan to 5,7%, thiếu máu 33,3%, nhiễm trùng 5,7%, xuất huyết 4,6%... Theo biểu đồ 3.9, ở 29 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho sau điều trị các triệu chứng thiếu máu, nhiễm trùng, xuất huyết và hội chứng thâm nhiễm giảm rõ rệt so với trước điều trị. Đặc biệt triệu chứng thiếu máu trước điều trị có 93,1% bệnh nhân, nhưng sau điều trị chỉ còn 24,1% bệnh nhân. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Biểu hiện thiếu máu giảm đi là nhờ các BN được truyền khối hồng cầu trong quá trình điều trị đồng thời các tế bào non ác tính trong tuỷ xương bị tiêu diệt không ức chế được dòng hồng cầu do vậy dòng hồng cầu phát triển tốt hơn. Các bệnh nhân LXM cấp rất dễ bị nhiễm trùng do bạch cầu đoạn trung tính, một loại bạch cầu tham gia quá trình chống nhiễm trùng cho cơ thể

bị giảm cả số lượng và chất lượng. Tác dụng của hoá chất tấn công tiêu diệt các tế bào ác tính do đó dòng bạch cầu hạt được phục hồi. Tình trạng nhiễm trùng giảm đi còn do các bệnh nhân được dùng các thuốc kháng sinh, thuốc chống nấm, thuốc chống vi rút trong quá trình điều trị.

Hội chứng xuất huyết trước khi điều trị cao hơn có lẽ do bệnh nhân có giảm số lượng tiểu cầu hoặc kèm rối loạn đông máu huyết tương. Sau điều trị, tỷ lệ xuất huyết giảm đi là nhờ bệnh nhân được truyền các chế phẩm máu và thuốc chống rối loạn đông máu đồng thời số lượng tiểu cầu tăng lên do dòng mẫu tiểu cầu không bị lấn át bởi các tế bào blast và phát triển giải phóng tiểu cầu ra máu.

Hội chứng thâm nhiễm thể hiện ở lách to, gan to, hạch to, phì đại lợi... giảm đi sau điều trị là do số lượng tế bào bạch cầu giảm đi, tỷ lệ blast cũng giảm nên ít gây thâm nhiễm hơn. Lách to là một dấu hiệu rất đặc trưng ở các BN LXMKDH. Tỷ lệ lách to thường liên quan với số lượng bạch cầu tăng cao. Một số tác giả thấy rằng mức độ to của lách, gan có liên quan tới đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm của BN. Kantarjian HM nghiên cứu 162 BN cho thấy những BN có lách to trên 10cm hay gan to trên 5cm so với bình thường có thời gian sống thêm ngắn hơn hẳn BN khác với $p < 0,05$ [75]. Tuy nhiên, Sacchi lại thấy lách to, gan to không liên quan tới đáp ứng điều trị cũng như thời gian sống thêm của BN [25].

4.3.2. Đặc điểm một số chỉ số xét nghiệm huyết học trước và sau điều trị hóa chất tấn công

Nghiên cứu 87 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy trước và sau điều trị hóa chất tấn công, theo kết quả bảng 3.21 cho thấy: sau điều trị, các chỉ số huyết học thay đổi rõ rệt trong đó số lượng HC, lượng Hb, số lượng TC và tỷ lệ % hồng cầu lưới tăng lên. Số lượng BC, tỷ lệ % tế bào non ác tính sau điều trị giảm so với trước khi điều trị. Bảng 3.22 cho thấy trước điều trị, số lượng tế bào tủy tăng, trung bình là $169,9 \pm 114,7G/l$. Sau điều trị, số lượng tế bào tủy

ở giới hạn bình thường. Trước điều trị tế bào non ác tính chiếm tỷ lệ rất cao 57,6%; dòng hồng cầu và bạch cầu hạt giảm sinh. Sau điều trị tế bào non ác tính giảm xuống còn trung bình là 26,3%, chủ yếu gặp ở BN không lui bệnh hoặc lui bệnh không hoàn toàn; dòng hồng cầu và bạch cầu hạt hồi phục và trở về mức độ bình thường. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kết quả nghiên cứu điều trị 29 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho được thể hiện ở bảng 3.24 cho thấy: Lượng Hb và số lượng TC tăng lên so với trước điều trị; số lượng BC và tỷ lệ % blast giảm đi. Bảng 3.25 cho thấy số lượng tế bào tủy xương của BN trước khi điều trị rất cao, trung bình là $198,2 \pm 125,1$ G/l và tế bào non ác tính chiếm 69,6%. Sau điều trị số lượng tế bào tủy xương trở về giới hạn bình thường là $69,1 \pm 36,9$ và tế bào non ác tính giảm xuống còn 19,1% (tế bào blast sau điều trị chủ yếu gặp ở BN không lui bệnh hoặc LBKHT). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Trong nghiên cứu về diễn biến kết quả điều trị hóa chất tấn công bệnh nhân LXM cấp nguyên phát của Phạm Nguyễn Vân Nga, nồng độ huyết sắc tố giảm dần thấp nhất sau 14 ngày đạt 90g/l và tăng lên sau 21 ngày, đạt 100,3g/l [100] và của Lê Văn Yên cũng cho kết quả tương tự [101]. Có hai yếu tố ảnh hưởng đến lượng huyết sắc tố trong máu. Thứ nhất là thực tế trên lâm sàng, các bệnh nhân đều được truyền khối hồng cầu từ ngay khi mới vào viện và trong suốt quá trình điều trị khi có chỉ định nên sự dao động của lượng huyết sắc tố trong quá trình điều trị là không lớn. Do đời sống của hồng cầu khá dài nên khối hồng cầu truyền vào trong vòng 1 tháng vẫn được tồn tại trong tuần hoàn của bệnh nhân, làm lu mờ tình trạng giảm sinh hồng cầu hiện có. Thứ hai là sau đợt điều trị tấn công, khả năng tạo máu của tủy xương được phục hồi dần. Lượng huyết sắc tố tăng trên 100 g/l kể từ khoảng ngày thứ 21 trở đi đã gián tiếp cho thấy sự phục hồi của tủy xương sau điều trị. Điều này báo hiệu khả năng thoát ra khỏi trạng thái thiếu máu do tạo máu từ chính bệnh nhân trong thời gian sau.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hòa trên bệnh nhân LXM cấp dòng tủy nói chung cho thấy số lượng tiểu cầu giảm thấp nhất là 26,5G/l sau 10 ngày điều trị hóa chất tấn công, sau đó tăng dần và đạt 122,8G/l vào ngày 21 của quá trình trị liệu [102].

Một số nghiên cứu của tác giả khác nhận thấy rằng lượng huyết sắc tố, số lượng bạch cầu, số lượng bạch cầu, tỷ lệ tế bào non ác tính lúc chuyển cấp có liên quan tới đáp ứng điều trị cũng như thời gian sống thêm của BN [25], [49], [72], [75].

Như vậy sau điều trị tấn công, khả năng tạo máu của tủy xương được phục hồi, các tế bào ác tính bị tiêu diệt đồng thời chức năng các cơ quan gan lách...được cải thiện không bị xâm lấn bởi các tế bào ung thư nữa.

Tóm lại, đặc điểm lâm sàng và huyết học bệnh nhân lơ xê mi cấp chuyển từ LXMKDH sau điều trị hóa chất tấn công được cải thiện đáng kể.

4.3.3. Đáp ứng điều trị hoá chất tấn công BN lơ xê mi cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH

Đánh giá đáp ứng điều trị hóa chất tấn công được tiến hành sau 4 tuần kết thúc điều trị. Kết quả được thể hiện ở bảng 3.23 cho thấy: 87 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH có 17 BN đạt LBHT (19,5%), 12 bệnh nhân LBKHT (13,8%), 48 BN không lui bệnh (55,2 %) và 10 BN tử vong trong quá trình điều trị (11,5%).

Từ những năm 1970 đến nay, các nghiên cứu điều trị bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH vẫn chưa mang lại kết quả như ý. LXM cấp là giai đoạn cuối cùng của LXMKDH và cho đến nay các biện pháp điều trị mới chỉ đưa lại kết quả rất khiêm tốn. Nhiều phác đồ hóa chất khác nhau đã được thử nghiệm nhưng vẫn chưa có một phác đồ thống nhất, có hiệu quả đối với các BN này.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian sống thêm trung bình của 116 BN là $8,6 \pm 8,8$ tháng. Kết quả thời gian sống thêm theo nghiên cứu của

chúng tôi dài hơn các tác giả khác cỡ lẽ do việc xác định thời điểm chẩn đoán chuyển cấp khác nhau, cũng có thể do tỷ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có thêm bất thường nhiễm sắc thể thứ cấp ít hơn. Do đó, bệnh nhân đáp ứng điều trị và có thời gian lui bệnh lâu hơn. Những nỗ lực đầu tiên để chẩn đoán chuyển cấp đã tiến hành từ hơn 40 năm nay. Tiêu chuẩn được sử dụng rộng rãi nhất theo các thử nghiệm và theo khuyến cáo là tối thiểu 30% tế bào non ác tính trong máu hoặc tủy hoặc có biểu hiện xâm nhập tế bào non ác tính ngoài tủy. Tiêu chuẩn mới nhất của WHO đưa ra năm 2001 là tỷ lệ tế bào non ác tính trên 20% tương tự tiêu chuẩn với lơ xê mi cấp [22]. Cả 2 tiêu chuẩn đều không sử dụng các bằng chứng về sinh học. Những bệnh nhân có từ 20-29% tế bào non ác tính thì có tiên lượng tốt hơn có ý nghĩa so với nhóm có trên 30% tế bào non ác tính. Phần lớn các nghiên cứu của các tác giả thực hiện từ trước năm 2001 đều lấy tiêu chuẩn chẩn đoán chuyển cấp là tế bào non ác tính tủy trên 30%. Chính vì lý do đó, việc chẩn đoán và điều trị sẽ được tiến hành muộn hơn, do đó ảnh hưởng tới thời gian sống thêm cũng như tỷ lệ đáp ứng ở các BN chuyển cấp. Thêm vào đó, các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cho thấy một tỷ lệ khá cao các bất thường NST khi chuyển cấp. Có lẽ đây cũng là một lý do làm cho các BN có đáp ứng kém hơn với điều trị và thời gian sống thêm cũng ngắn hơn.

Trong giai đoạn trước những năm 1990, điều trị tấn công của nhóm chuyển LXMC dòng tủy thường dùng đa dạng kết hợp của anthracyclin, ara-C, 5-azacytidine, etoposide, carboplatin, fludarabin, decitabine... Cho đến nay, các phác đồ điều trị hóa chất cũng không có nhiều thay đổi và chủ yếu kết hợp đa hóa trị liệu và chưa có một phác đồ thống nhất, có hiệu quả đối với các BN này. Đa hóa trị liệu sử dụng cho bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH cũng chủ yếu sử dụng các phác đồ hóa chất tấn công và củng cố giống như bệnh nhân LXM cấp nguyên phát. Tuy nhiên, đáp ứng điều trị còn chưa cao.

Bảng 4.15. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn của bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH theo một số nghiên cứu

Tác giả	Số BN	Tỷ lệ LBHT (%)	p
Sacchi S [25]	162	22	>0,05
Cervantes F [73]	71	21,1	>0,05
Marks [68]	15	13	>0,05
Iacobini J [48]	21	24	>0,05
Kantarjian HM [70]	81	20	>0,05
Nguyễn Ngọc Dũng	87	19,5	

Theo bảng 4.15, so sánh tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn ở các bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH của nhóm nghiên cứu với tác giả khác. Sacchi S tổng kết điều trị 162 bệnh nhân LXM cấp không phải dòng lympho chuyển từ LXMKDH với nhiều phác đồ khác nhau gồm có fludarabin và ara - C, ara - C và mitoxantron, cyclophosphamide và ara - C, ara - C và topotecan, daunorubicin và ara - C, etoposide và mitoxantron...nhận thấy tỷ lệ LBHT chung cho tất cả các phác đồ là 22%. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Cervantes F là 21,1%. Iacobini J điều trị cho 21 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH bằng phác đồ sử dụng liều cao ara - C thấy tỷ lệ LBHT đạt 24%. Kantarjian HM nghiên cứu trên 81 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH có tỷ lệ LBHT là 20%. Kết quả của Marks thấp hơn là 13%. Nhóm bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH theo nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ LBHT là 19,5%, tương đương kết quả nghiên cứu của các tác giả khác ($p > 0,05$).

Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố như tuổi, số lượng BC, TC, tỷ lệ bào non ác tính, các biến đổi NST...khi chẩn đoán chuyển cấp. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh sự tương quan giữa tình trạng xấu lúc chẩn đoán ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH và đáp ứng trị liệu không mong muốn.

Trong số 10 BN tử vong, 3 trường hợp tử vong do xuất huyết não (30%), 4 trường hợp tử vong do nhiễm khuẩn huyết gây sốc nhiễm khuẩn (40%) và 3 trường hợp tử vong do viêm phổi gây suy hô hấp (30%) (biểu đồ 3.8). Các BN đều tử vong ở giai đoạn suy tủy nặng sau điều trị hóa chất tấn công. Nguyên nhân có lẽ do điều kiện vệ sinh kém hơn, thể trạng yếu hơn, trải qua quá trình hóa trị liệu kéo dài nên các bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH rất dễ bị nhiễm khuẩn, đặc biệt là các nhiễm khuẩn bệnh viện nguy hiểm.

Bảng 4.16. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH so với bệnh nhân LXM cấp dòng tủy nguyên phát

Tác giả	Số BN	Tỷ lệ LBHT (%)	p
Dillmann RO [103]	326	61	<0,01
Vogler WR [104]	113	58	<0,01
Wiernick PH [105]	111	49	<0,01
Weick JK [106]	665	54	<0,01
Zittoun RA [107]	941	66	<0,01
Huỳnh Văn Mẫn [108]	67	59,7	<0,01
Nguyễn Ngọc Dũng	87	19,5	

Dillmann RO nghiên cứu 326 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thấy có 61% BN đạt lui bệnh hoàn toàn. Tỷ lệ LBHT theo Vogler WR, Wiernick PH, Weick JK, Zittoun RA lần lượt là 58%, 49%, 54% và 66%. Một nghiên cứu trong nước trên 67 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy của Huỳnh Văn Mẫn cho thấy 59,7% BN LBHT. Các bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH theo nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ LBHT thấp hơn nhiều, chỉ có 19,5% và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Theo các nghiên cứu về biến đổi NST ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thì BN có NST Ph1 nằm trong nhóm tiên lượng xấu. Hầu hết BN LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH có bất thường nhiễm sắc thể tiên lượng xấu do kèm theo NST Ph1. Điều này đã giải thích tình trạng đáp ứng điều trị ở các

BN này kém hơn so với bệnh nhân LXM cấp dòng tủy nguyên phát. Các nghiên cứu về NST ở các BN này đều nhận thấy hầu hết BN ở giai đoạn LXM cấp có bất thường NST. Các gen kháng đa thuốc MDR1 (multidrug resistance) thường gặp trên tế bào non ác tính bệnh nhân LXM cấp dòng tủy chuyển từ LXMKDH hơn bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy nguyên phát. Các BN này trong giai đoạn mạn tính đều đã được dùng thuốc hóa chất diệt tế bào nên sức đề kháng của BN thường kém dẫn đến gặp nhiều biến chứng hơn khi điều trị đa hóa trị liệu [36], [36], [109], [110], [111], [112], [113].

Như vậy, sau điều trị hóa chất tấn công, các BN lơ xê mi cấp dòng tủy sau LXMDH đạt tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn thấp (19,5%).

4.3.4. Đáp ứng điều trị hoá chất tấn công BN lơ xê mi cấp dòng lympho chuyển từ LXMKDH

Chúng tôi tiến hành điều trị hóa chất tấn công cho 29 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho chuyển từ LXMKDH. Các BN được điều trị hóa chất đều là LXM cấp thể L2. Không có BN nào thể L1 và L3. Kết quả điều trị thể hiện ở bảng 3.26 cho thấy: sau khi kết thúc điều trị hoá chất tấn công có 11 BN đạt LBHT (37,9%), 5 bệnh nhân LBKHT (17,3%), 11 BN không lui bệnh (37,9%) và 2 BN tử vong trong quá trình điều trị (6,9%).

Trong nhiều năm qua, các tác giả đã nỗ lực tiến hành điều trị bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng hạt chuyển cấp dòng lympho bằng các phác đồ điều trị như LXM cấp dòng lympho. Theo đó, khoảng 30% số bệnh nhân có đáp ứng với những phác đồ có vincristine và prednisolone dùng trong phác đồ cho LXM cấp dòng lympho, còn 70% còn lại thì không [114], [115], [116]. Tế bào trong nhóm có đáp ứng thường mang đặc điểm của dòng lympho cùng với TdT dương tính [117]. Những phát hiện này dẫn đến việc phải phân biệt giữa chuyển cấp dòng tủy và lympho. Tỷ lệ đáp ứng với vincristine và predisolone và các loại thuốc khác hay dùng trong LXM cấp dòng lympho như 6-thioguanine, 6-mercaptopurine, ara-C và methotrexate dao động từ 15-50%. Đáp ứng chỉ diễn ra trong thời gian ngắn. Những bệnh nhân đáp ứng có

thời gian sống thêm 3-10 tháng, so với 1-5 tháng của nhóm không đáp ứng [114], [115], [116].

Bảng 4.17. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn ở bệnh nhân LXM cấp dòng lympho chuyển từ LXMKDH theo một số nghiên cứu

Tác giả	Số BN	Tỷ lệ LBHT (%)	p
Derderian PM [49] (1)	59	49	p(1,4)>0,05
Cervantes F [73] (2)	9	66,7	p(2,4)>0,05
Sales V [118] (3)	21	14,3	p(3,4)>0,05
Nguyễn Ngọc Dũng (4)	29	37,9	

Derderian PM điều trị cho 59 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho chuyển từ LXMKDH ghi nhận một tỷ lệ đáp ứng LBHT ở 49% BN. Cervantes F báo cáo 9 ca bệnh LXM cấp dòng lympho điều trị đa hóa trị liệu có 66,7% đạt LBHT. Tỷ lệ này theo nghiên cứu của Sales V thấp hơn là 14,3%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số 29 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho điều trị hóa chất thì có 37,9% đạt LBHT. Các tỷ lệ LBHT tuy khác nhau theo các nghiên cứu nhưng không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Bảng 4.18. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn bệnh nhân LXM cấp dòng lympho chuyển từ LXMKDH so với bệnh nhân LXM cấp dòng lympho nguyên phát

Tác giả	Số BN	Tỷ lệ LBHT (%)	p
Bạch Quốc Khánh [119]	71	82,6	<0,01
Nguyễn Thị Lan Hương [120]	20	80	<0,01
Phù Chí Dũng [121]	30	83	<0,01
Fiere D [122]	511	76	<0,01
Kantarjian HM [123]	288	92	<0,01
Rowe J [124]	1521	91	<0,01
Ribera JM [125]	222	82	<0,01
Thomas X [126]	922	84	<0,01
Annino L [127]	778	82	<0,01
Nguyễn Ngọc Dũng	29	37,9	

Theo các nghiên cứu cả trong nước và nước ngoài, các bệnh nhân LXM cấp dòng lympho nguyên phát có tỷ lệ LBHT cao trên 80%. Các phác đồ có khuynh hướng kết hợp các thuốc hóa chất để điều trị tấn công. Các phác đồ hiện nay đều có sự kết hợp của ba thuốc chính gồm vincristine, prednisolone, daunorubicin với liều lượng chuẩn trong điều trị tấn công nên tỷ lệ lui bệnh của các phác đồ điều trị với các bệnh nhân LXM cấp dòng lympho nguyên phát gần tương tự nhau. Gần đây, một số nghiên cứu đã cho rằng cyclophosphamide và asparaginase không ảnh hưởng đến tỷ lệ lui bệnh [127], [128]. Khi so sánh tỷ lệ LBHT theo nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ LBHT ở nhóm bệnh nhân LXM cấp dòng lympho nguyên phát, chúng tôi nhận thấy có một sự khác biệt rõ rệt và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Rõ ràng các bệnh nhân LXM cấp lympho chuyển từ LXMKDH có sự đáp ứng điều trị hóa chất tấn công kém hơn hẳn. Nguyên nhân có lẽ cũng liên quan tới các BN này thường có các đột biến NST kèm theo, đặc biệt là các đột biến NST Ph1.

Tổng thể, việc điều trị chuyển cấp có xu hướng kém thành công hơn so với điều trị LXM cấp nguyên phát mặc dù đã cân nhắc về độc tính và độ tích cực.

** So sánh đáp ứng điều trị hoá chất tấn công (không phối hợp thuốc điều trị nhắm đích) trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu điều trị có sử dụng thuốc nhắm đích phân tử:*

NST Ph1 ở các bệnh nhân LXM cấp là một yếu tố tiên lượng rất xấu trước khi có sự xuất hiện của các thuốc ức chế tyrosin kinase [129], [130], [131]. Tỷ lệ lui bệnh ở các bệnh nhân LXM cấp có NST Ph1 chỉ 50 – 60%. Tỷ lệ lui bệnh này thấp hơn hẳn so với các BN không có NST Ph1 sử dụng cùng phác đồ. Từ khi có những hiểu biết sâu hơn về cơ chế bệnh sinh của LXMKDH, đặc biệt là sự ra đời của các thuốc ức chế tyrosin kinase, việc điều trị hóa chất cùng với các thuốc ức chế này đã đem lại một tỷ lệ thành công đáng kể [132], [133], [134].

Bảng 4.19. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn của bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH sử dụng thuốc ức chế tyrosin kinase theo một số nghiên cứu

Tác giả	Thuốc	Bệnh nhân	Tỷ lệ LB về huyết học (%) (Tủy/Lympho)
Palandri F [71]	Imatinib 600mg	92 (20 LXM cấp dòng lympho)	50
Sawyers CL [24]	Imatinib 400-600mg	229 (LXM cấp dòng tủy)	52
Kantarjian HM [135]	Imatinib 300-1000mg	75 (10 LXM cấp dòng lympho)	52
Sureda A [136]	Imatinib 600mg	30	60
Talpaz M [137]	Dasatinib 50-100mg	33 (10 LXM cấp dòng lympho)	61/80
Cortes J [61]	Dasatinib 70-100mg	157 (48 LXM cấp dòng lympho)	33/36
Giles FJ [57]	Nilotinib 400mg	137 (31 LXM cấp dòng lympho)	60/59

Imatinib được phát triển vào cuối năm 1990 bởi nhà hóa sinh Nicholas Lydon, một nhà nghiên cứu của công ty Novartis, và bác sĩ chuyên khoa Brian Druker của đại học Oregon. Imatinib mesylat là một dẫn xuất 2-phenylaminopyrimidine, là thuốc ức chế men BCL/ABL tyrosine kinase thế hệ đầu tiên. Nghiên cứu của tác giả Palandri F, Sawyers CL, Kantarjian HM, Sureda A sử dụng imatinib cho các bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH thấy tỷ lệ lui bệnh về huyết học đạt trên 50% ở đa số các nghiên cứu [24], [71], [135], [136].

Trong các thử nghiệm lâm sàng pha II, các bệnh nhân nghiên cứu được dùng thuốc với nhiều sơ đồ liều khác nhau nhằm xác định liều điều trị tối ưu. Người ta xác định được rằng trong LXMKDH giai đoạn mạn tính, liều điều trị

hiệu quả là 400 mg/ngày, còn trong giai đoạn chuyển cấp, cần tăng liều lên ít nhất 600 mg/ngày. Kết quả một thử nghiệm lâm sàng cho thấy trong 454 bệnh nhân LXMKDH giai đoạn mạn tính đã điều trị bằng interferon- α thất bại trước thử nghiệm với imatinib, có tới 95% đạt tình trạng đáp ứng huyết học hoàn toàn và 60% đạt đáp ứng tế bào di truyền nhiều (hoàn toàn hoặc một phần). Thời gian sống không có bệnh trung bình là 18 tháng. Trong thử nghiệm này, liều điều trị hiệu quả là 400 mg/ngày. Một số thử nghiệm mới hơn cho thấy rằng với các bệnh nhân LXMKDH chẩn đoán lần đầu và chưa điều trị bằng các thuốc khác từ trước, tỷ lệ đáp ứng tế bào di truyền còn cao hơn nhiều và mức độ đáp ứng phụ thuộc vào liều thuốc điều trị. [138], [139], [140], [141], [142].

Đối với bệnh nhân LXMKDH ở giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp điều trị bằng imatinib, kết quả thử nghiệm lâm sàng pha II cho thấy với liều thuốc sử dụng 600 mg/ngày thì kết quả tốt hơn nhiều so với liều 400 mg/ngày (vẫn dùng điều trị LXMKDH giai đoạn mạn tính) xét theo các tiêu chí như thời gian tiến triển bệnh và thời gian sống thêm. Tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng huyết học là 52% và tỷ lệ đáp ứng tế bào di truyền là 16%. Với liều thuốc tăng lên (600 mg/ngày so với 400 mg/ngày) thì tỷ lệ bệnh nhân mắc tác dụng phụ không có dấu hiệu tăng thêm [24].

Tuy nhiên, một số BN không dung nạp thuốc hoặc xuất hiện tình trạng kháng thuốc. Vì vậy, các thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ II ra đời đã đem lại một kết quả điều trị khả quan hơn. Nghiên cứu của Talpaz M, Cortes J sử dụng dasatinib liều từ 50-100mg hai lần một ngày cho các bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH đã đạt được một tỷ lệ LBHT về huyết học khả quan. Giles FJ tiến hành điều trị nilotinib cho 137 BN chuyển cấp đạt được tỷ lệ LBHT về huyết học là 60% BN dòng tủy và 59% BN dòng lympho.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân chỉ được sử dụng phác đồ đa hóa trị liệu (không sử dụng phối hợp thuốc nhắm đích), kết quả

cho thấy: lơ xê mi cấp dòng tủy có 19,5% BN (17/87 BN) lui bệnh hoàn toàn; lơ xê mi cấp dòng lympho có 37,9% BN lui bệnh hoàn toàn; còn tỷ lệ chung cho cả dòng tủy và dòng lympho là 24,1%. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn của bệnh nhân chỉ điều trị hóa chất tấn công trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn rõ rệt so với nhóm được sử dụng hóa chất tấn công phối hợp thêm thuốc điều trị nhắm đích của các tác giả nước ngoài. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Như vậy, rõ ràng việc kết hợp hóa chất cùng với các thuốc nhắm đích đã mang lại một triển vọng điều trị khả quan hơn cho các bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH.

4.3.5. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị tấn công bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH

Từ những năm 1970 đến nay, các nghiên cứu điều trị bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH vẫn chưa mang lại kết quả như ý. LXM cấp là giai đoạn cuối cùng của LXMKDH và cho đến nay các biện pháp điều trị mới chỉ đưa lại kết quả rất khiêm tốn. Nhiều phác đồ hóa chất khác nhau đã được thử nghiệm nhưng vẫn chưa có một phác đồ thống nhất, có hiệu quả đối với các BN này.

Những nỗ lực đầu tiên để chẩn đoán chuyển cấp đã tiến hành từ hơn 40 năm nay. Tiêu chuẩn được sử dụng rộng rãi nhất theo các thử nghiệm và theo khuyến cáo là tối thiểu 30% tế bào non ác tính trong máu hoặc tủy hoặc có biểu hiện xâm nhập tế bào non ác tính ngoài tủy. Tiêu chuẩn mới nhất của WHO đưa ra năm 2001 là tỷ lệ tế bào non ác tính trên 20% tương tự tiêu chuẩn với lơ xê mi cấp [22]. Những bệnh nhân có từ 20-29% tế bào non ác tính thì tiên lượng tốt hơn và có ý nghĩa so với nhóm có trên 30% tế bào non ác tính. Phần lớn các nghiên cứu của các tác giả thực hiện từ trước năm 2001 đều lấy tiêu chuẩn chẩn đoán chuyển cấp là tế bào non ác tính trong tủy trên 30%. Chính vì lý do đó, việc chẩn đoán và điều trị được tiến hành muộn hơn, do đó ảnh hưởng tới tỷ lệ đáp ứng với điều trị cũng như thời gian sống thêm ở

các bệnh nhân chuyển cấp. Thêm vào đó, các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài đều cho thấy một tỷ lệ khá cao các bất thường về nhiễm sắc thể xuất hiện khi bệnh chuyển sang giai đoạn lơ xê mi cấp. Có lẽ đây cũng là một lý do làm cho các bệnh nhân lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt có đáp ứng kém hơn với liệu pháp điều trị và thời gian sống thêm của bệnh nhân cũng ngắn hơn.

Nhiều tác giả cũng đã tiến hành nghiên cứu về các yếu tố ảnh hưởng tới tỷ lệ đáp ứng với điều trị như tuổi, giới, thời gian giai đoạn mạn tính, các chỉ số xét nghiệm ở máu ngoại vi, thể bệnh, biến đổi nhiễm sắc thể khi bệnh nhân chuyển sang giai đoạn lơ xê mi cấp.

4.3.5.1. So sánh tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn của bệnh nhân theo tuổi, giới và thời gian giai đoạn mạn tính

Nghiên cứu về tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn (LBHT) của các bệnh nhân theo tuổi, giới và thời gian giai đoạn mạn tính trong bảng kết quả 3.27. Chúng tôi thấy: tỷ lệ đạt LBHT giữa các nhóm bệnh nhân theo tuổi, giới và thời gian giai đoạn mạn tính tuy có khác nhau nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tác giả Kantarjian HM nghiên cứu 242 bệnh nhân bệnh nhân lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt. Trong đó có 195 bệnh nhân được điều trị hóa chất. Tác giả nhận thấy BN trên 60 tuổi chỉ 12% đạt LBHT trong khi đó BN dưới 60 tuổi có 24% đạt LBHT ($p=0,03$). Thời gian giai đoạn mạn tính dưới 1 năm thì tỷ lệ LBHT là 34%, từ 1 đến 3 năm tỷ lệ này là 19%, trên 3 năm là 18%. Tuy nhiên, sự khác biệt tỷ lệ LBHT giữa các nhóm này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,07$) [70]. Nghiên cứu của các tác giả Schneller, Sacchi S, Bauduer cũng thấy tỷ lệ LBHT không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố tuổi, giới, thời gian giai đoạn mạn tính [18], [25], [143]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như của các tác giả trên.

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn của các bệnh nhân lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt không phụ thuộc vào các yếu tố tuổi, giới và thời gian giai đoạn mạn tính.

4.3.5.2. So sánh tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn theo một số chỉ số huyết học

Theo kết quả bảng 3.28 so sánh tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn theo một số chỉ số huyết học chúng tôi thu được kết quả: nhóm bệnh nhân có tế bào non ác tính ở máu ngoại vi dưới 30% có tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn là 42,9%, cao hơn so với nhóm có tế bào non ác tính ở máu ngoại vi $\geq 30\%$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân đạt LBHT giữa nhóm có lượng huyết sắc tố trên và dưới 100g/l, nhóm có số lượng tiểu cầu trên và dưới 100G/l, nhóm có số lượng bạch cầu trên và dưới 20G/l, nhóm có tỷ lệ % tế bào non ác tính trong tủy xương trên và dưới 30% có khác nhau, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Qua nghiên cứu 195 bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH được điều trị hóa chất, tác giả Kantarjian HM nhận thấy các bệnh nhân có số lượng TC dưới 50G/l tỷ lệ LBHT chỉ 9%. Trong khi đó, các bệnh nhân có số lượng TC trên 50G/l thì tỷ lệ LBHT là 29% ($p < 0,01$) [70].

Nghiên cứu của tác giả Sacchi S trên 162 bệnh nhân lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt, tác giả nhận thấy nhóm BN có số lượng TC dưới 50 G/l thì tỷ lệ LBHT là 12%, TC từ 50G/l đến 100G/l thì tỷ lệ LBHT là 22% và TC trên 100G/l tỷ lệ này là 29% ($p = 0,1$). Nhóm BN có lượng huyết sắc tố trên 100g/l có tỷ lệ LBHT 18%, còn nhóm dưới 100 g/l tỷ lệ LBHT là 26% ($p = 0,2$). Tỷ lệ LBHT ở nhóm BN có số lượng BC dưới 50 G/l là 25% và ở nhóm số lượng BC trên 50G/l là 18% ($p = 0,3$). Tỷ lệ % tế bào blast ở máu và tủy trên 50% và dưới 50% không thấy ảnh hưởng tới tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn [25].

Nghiên cứu của tác giả Schneller, Bauduer thì cho kết quả: tỷ lệ LBHT của bệnh nhân lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt không bị ảnh hưởng bởi các chỉ số tế bào máu ngoại vi [18], [143].

Như vậy, tỷ lệ LBHT không ảnh hưởng bởi số lượng TC, số lượng BC, lượng huyết sắc tố lúc chẩn đoán. Tuy nhiên, các BN có tỷ lệ tế bào non ác tính tăng cao chứng tỏ bệnh đang tiến triển rầm rộ và là một yếu tố tiên lượng không tốt cho đáp ứng điều trị.

4.3.5.3. So sánh tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn theo xếp loại bệnh

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.29 cho thấy bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có tỷ lệ LBHT là 19,5%, thấp hơn dòng lympho là 37,9%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tác giả Kantarjian HM thấy rằng tỷ lệ LBHT ở bệnh nhân chuyển LXM cấp dòng lympho là 48% và BN chuyển LXM cấp dòng tủy là 20%. So sánh hai nhóm chuyển cấp, tác giả nhận thấy tỷ lệ LBHT ở nhóm bệnh nhân chuyển LXM cấp dòng lympho cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) [70]. Tác giả Derderian cũng có nhận xét tương tự [49].

So sánh với các tác giả trên, kết quả thu được trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài.

Như vậy, tỷ lệ LBHT ở nhóm bệnh nhân chuyển cấp dòng lympho cao hơn so với nhóm bệnh nhân chuyển cấp dòng tủy.

4.3.5.4. So sánh tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn theo biến đổi nhiễm sắc thể

Theo kết quả bảng 3.30, tỷ lệ bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn ở nhóm có thêm bất thường nhiễm sắc thể khác ngoài bất thường Ph1 ban đầu là 5,1% thấp hơn nhiều so với nhóm chỉ có bất thường nhiễm sắc thể Ph1 (37,1%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. So sánh giữa nhóm bệnh nhân lui bệnh (hoàn toàn và không hoàn toàn) với không lui bệnh của nhóm có và không có thêm bất thường NST khác ngoài Ph1 ban đầu, chúng tôi thu được kết quả thể hiện trong bảng 3.31. Số bệnh nhân đạt được lui bệnh của nhóm

không có thêm bất thường nhiễm sắc thể khác cao hơn nhóm có thêm bất thường NST, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ và khả năng lui bệnh của nhóm không có thêm bất thường NST cao hơn gấp 5,1 lần so với nhóm có thêm bất thường NST khác ngoài nhiễm sắc thể Ph1 ban đầu.

Phân tích các biến đổi NST ảnh hưởng tới tỷ lệ lui bệnh, tác giả Kantarjian HM thu được kết quả: tỷ lệ LBHT ở nhóm BN có hai nhiễm sắc thể Ph1 là 16% trong khi nhóm không có hai nhiễm sắc thể Ph1 có tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn cao hơn (26%), tuy nhiên sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p=0,29$). Nhóm BN có isochromosome 17 tỷ lệ LBHT là 3% thấp hơn so với nhóm không có isochromosome 17 (tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn là 28%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,01$). Nhóm bệnh nhân có trisomy 8 có tỷ lệ LBHT là 12% , thấp hơn so với nhóm không có trisomy 8 là 27% ($p=0,08$) [70]. Các tác giả khác đều nhận thấy rằng BN có thêm bất thường NST khác ngoài Ph1 có tỷ lệ LBHT thấp hơn, đặc biệt là các bất thường như hai NST Ph1, trisomy 8 và isochromosome 17 [49], [72], [77], [144]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự.

Tóm lại, tỷ lệ % tế bào non ác tính lúc chẩn đoán trên 30% hoặc bệnh nhân chuyển LXM cấp dòng tủy hoặc bệnh nhân có thêm bất thường nhiễm sắc thể khác ngoài Ph1 ban đầu là các yếu tố tiên lượng xấu cho bệnh nhân lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt.

Việc sử dụng các thuốc điều trị nhắm đích gần đây mới được sử dụng ở bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng hạt. Ở Việt Nam, những năm gần đây đã bắt đầu dùng imatinib cho các bệnh nhân LXMKDH. Tuy nhiên, giá thành thuốc còn quá cao so với thu nhập của bệnh nhân. Tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, thuốc điều trị nhắm đích chỉ được phê duyệt dùng cho các bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng hạt giai đoạn mạn tính. Khi bệnh nhân chuyển sang giai đoạn lơ xê mi cấp sẽ phải dừng thuốc và điều trị đa hóa trị liệu như các bệnh nhân LXM cấp nguyên phát.

Theo các nghiên cứu gần đây, các tác giả khuyến cáo rằng nếu bệnh nhân được điều trị với các phác đồ chỉ có thuốc truyền thống (interferon hoặc hydroxyurea) thì nên sử dụng một loại ức chế tyrosin kinase (imatinib 600-800 mg/ngày, dasatinib 140 mg 1 lần/ngày, nilotinib 400 mg x 2 lần/ngày tùy theo loại đột biến) và lên kế hoạch ghép tế bào gốc đồng loại. Thời gian sống thêm trung bình của các bệnh nhân chuyển lơ xê mi cấp có sử dụng thuốc ức chế tyrosin kinase đều không quá 1 năm [24], [57], [61], [71], [135], [136], [137].

Như vậy, các phác đồ đa hóa trị liệu và cả sử dụng thuốc nhắm đích vẫn chưa đưa lại kết quả như mong đợi.

Nếu bệnh nhân sau điều trị bệnh chuyển về giai đoạn mạn tính hoặc lui bệnh hoàn toàn, cần tiến hành ghép tế bào gốc đồng loại càng sớm càng tốt nếu như bệnh nhân trải qua được quá trình điều trị và có người cho tế bào gốc phù hợp. Việc tìm kiếm người cho tế bào gốc nên thực hiện càng sớm càng tốt. Tiếp tục theo dõi kết quả điều trị ở những bệnh nhân sau ghép tế bào gốc đồng loại thì thấy cho kết quả khá tốt, mặc dù ghép tế bào gốc đồng loại thường chỉ thành công ở một nhóm nhỏ bệnh nhân chuyển cấp sau khi đã trở về giai đoạn mạn tính lần thứ 2. Trong một bài tổng hợp của EBMT từ 1980-2003, tỷ lệ sống thêm 2 năm của bệnh nhân sau ghép tế bào gốc đồng loại là 16-22% [145]. Hầu hết các bệnh nhân này được ghép trong giai đoạn trước khi có thuốc điều trị nhắm đích. Trong một báo cáo gần đây của nhóm nghiên cứu về bệnh lơ xê mi kinh dòng hạt tại Đức, thời gian sống thêm 3 năm của 28 bệnh nhân từng điều trị imatinib đã ghép ở giai đoạn tiến triển bệnh (25 bệnh nhân chuyển lơ xê mi cấp) là 59% [146]. Đây là các kết quả thu được khá thuyết phục. Như vậy, ghép tế bào gốc đồng loại là cơ hội tốt nhất để lui bệnh lâu dài hoặc chữa khỏi ở giai đoạn chuyển lơ xê mi cấp. Các kinh nghiệm hiện tại của các tác giả đã khuyến cáo: việc ghép tế bào gốc đồng loại nên được tiến hành sau khi bệnh nhân chuyển lơ xê mi cấp đã được sử dụng một loại thuốc ức chế tyrosin kinase đang có (tùy theo loại đột biến) kết hợp với

hóa trị liệu để đạt được giai đoạn mạn tính lần thứ 2. Với bệnh nhân chuyển lơ xê mi cấp dòng lympho, các tác giả khuyến cáo nên sử dụng dasatinib kết hợp với vincristin và prednisolone [27], [61], [74], [137], [145].

Một số tác giả nhận thấy với bệnh nhân lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt nếu thất bại khi điều trị với imatinib thì việc sử dụng thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ 2 cần được cân nhắc với các lựa chọn khác như điều trị theo phác đồ LXM cấp (có kết hợp với ức chế tyrosin kinase) để đem lại cơ hội lớn nhất trở về giai đoạn mạn tính hoặc tiêu giảm tế bào non [147], [148]. Việc ghép tế bào gốc đồng loại cần tiến hành ngay với người cho có HLA phù hợp. Phác đồ điều kiện hóa chuẩn với busulfan và cyclophosphamide (BuCy) hoặc tia xạ toàn thân nên được sử dụng. Phác đồ điều kiện hóa giảm liều không khuyến cáo trong trường hợp này. Việc chuyển về giai đoạn mạn tính hoặc lui bệnh hoàn toàn chính là cơ hội để ghép tế bào gốc. Các tác giả cho rằng không có cơ hội chữa khỏi nào thấy được nếu không ghép tế bào gốc đồng loại cho bệnh nhân [145], [149], [150], [151].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 215 bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH, trong đó có 116 BN được điều trị hóa chất tấn công từ tháng 01/2009 đến 10/2014 tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và phân loại thể bệnh theo F.A.B.

➤ **Lâm sàng:** Triệu chứng hay gặp là thiếu máu (99,0%) và lách to (100%). Đặc biệt lách to độ IV chiếm 46,1%.

➤ **Xét nghiệm:**

- Chỉ số số lượng hồng cầu, huyết sắc tố và số lượng tiểu cầu giảm. Số lượng bạch cầu tăng cao; tỷ lệ tế bào blast máu và tủy trung bình là 50,6% và 60,5%.

- Tỷ lệ % bệnh nhân có NST Ph1 là 94,8%; có gen bcr-abl là 97,8%; có bất thường số lượng NST là 37,6%, hay gặp nhất là bất thường có 2 NST Ph1 (chiếm 12,7%). Kiểu đột biến gen thường gặp nhất là Major bcr-abl.

➤ **Phân bố thể bệnh theo F.A.B:** LXM cấp chuyển từ LXMKDH gặp ở tất cả các dòng tế bào và hầu hết các thể bệnh. LXM cấp thể M2 chiếm tỷ lệ cao nhất (49,3%), thể L2 (18,6%) và thể M4 (14,4%).

2. Kết quả điều trị và một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị tấn công (gồm 87 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy và 29 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho).

➤ **Kết quả điều trị tấn công lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt:**

- Tỷ lệ % bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng như thiếu máu, nhiễm trùng, xuất huyết, thâm nhiễm đều giảm nhiều so với trước khi điều trị.

- Số lượng HC, lượng Hb và số lượng TC tăng lên so với trước điều trị; số lượng BC và tế bào tủy xương trở về giới hạn bình thường.

- Tỷ lệ % bệnh nhân LXM cấp dòng tủy lui bệnh hoàn toàn là 19,5%, lui bệnh không hoàn toàn là 13,8%, không lui bệnh là 55,2 % và tử vong là 11,5%.

- Tỷ lệ % bệnh nhân LXM cấp dòng lympho lui bệnh hoàn toàn là 37,9%, lui bệnh không hoàn toàn là 17,3%, không lui bệnh là 37,9 % và tử vong là 6,9%.

➤ **Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị:**

- Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn của nhóm LXM cấp dòng lympho cao hơn nhóm LXM cấp dòng tủy.
- Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn của nhóm bệnh nhân có tế bào blast ở máu ngoại vi <30% cao hơn so với nhóm có tế bào blast ở máu ngoại vi $\geq 30\%$.
- Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn của nhóm bệnh nhân không có thêm bất thường NST khác ngoài nhiễm sắc thể Ph1 cao hơn so với nhóm có thêm bất thường NST khác ngoài nhiễm sắc thể Ph1 ban đầu.

KIẾN NGHỊ

- Chỉ định xét nghiệm huyết tủy đồ khi bệnh nhân có một trong các dấu hiệu sau: thiếu máu nặng hơn, xuất huyết dưới da, lách to không đáp ứng với điều trị, xét nghiệm tế bào máu có lượng huyết sắc tố giảm so với trước, số lượng tiểu cầu giảm hoặc xuất hiện tế bào non ác tính ở máu ngoại vi.

- Áp dụng phác đồ điều trị hóa chất tấn công cho bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy và dòng lympho chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt tại các cơ sở điều trị.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Ngọc Dũng, Lê Xuân Hải, Nguyễn Triệu Vân và CS (2014). Nghiên cứu một số đặc điểm nhiễm sắc thể và gen BCR-ABL bệnh nhân loxêmi cấp sau loxêmi kinh dòng hạt. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 423, 213 – 218.
2. Nguyễn Ngọc Dũng, Nguyễn Anh Trí, Nguyễn Hà Thanh và CS (2014). Nghiên cứu một số đặc điểm huyết học và xếp loại loxêmi cấp sau loxêmi kinh dòng hạt tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 423, 737 – 742.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. An, N.T.M., *Bệnh lơ xê mi kinh dòng hạt*. Bệnh học nội khoa, 2004. 1: p. 119-124.
2. tế, B.Y., *Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy*. Giới thiệu một số bệnh ung thư thường gặp, 2012.
3. Phần, Đ.T., *Leukemia mạn dòng hạt*. Bệnh lý tế bào nguồn tạo máu, Nhà xuất bản Y học, 2004: p. 305-316.
4. Tuyên, B.Q., *Bệnh bạch cầu hạt kinh*. Bài giảng Huyết học-Truyền máu, 1991: p. tr. 119-124.
5. Vinh, P.Q., *Cơ chế sinh bệnh máu ác tính*. Bất thường di truyền tế bào và bệnh máu ác tính, Nhà xuất bản Y học, p. 7-11, 2013.
6. al, L.J.D.e., *The molecular pathology of acute myeloid leukemia*, p. 137-142. Hematology, 2005.
7. al, H.A.V.e., *The aetiology and genetics of haematological malignancies* Essential haematology, Oxford, p. 129-146 2006.
8. F, N., *Chronic myeloproliferative disorders*. Pathology of bone marrow, WWilliams and Wilkins, p. 166-188, 1998.
9. M.A, L., *Chronic myelogenous leukemia and related disorders*. William's hematology, Mc Graw-Hill, p. 202-223, 1995.
10. al, H.A.V.e., *Haematological malignancies: general aspects*. Essential haematology, Oxford, p. 186-205, 1993.
11. al, L.M.A.e., *Acute myelogenous leukemia*. William's hematology, Mc Graw-Hill, p.1047-1080, 2001.
12. Đái Duy Ban, et al., *Gen áp chế ung thư*. Phòng bệnh ung thư, Nhà xuất bản Y học, P.33-40, 2000.

13. J.M.Goldman, *"Chronic Myeloid Leukemia* Postgraduate Haematology, Butterworth-Heinemann Ltd, 1989: p. pp. 451-462.
14. Calabretta, B. and D. Perrotti, *The biology of CML blast crisis*. Blood, 2004. **103**(11): p. 4010-22.
15. Radich, J.P., *The Biology of CML blast crisis*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007: p. 384-91.
16. Johansson, B., T. Fioretos, and F. Mitelman, *Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia*. Acta Haematol, 2002. **107**(2): p. 76-94.
17. Nguyễn Anh Trí, N.H.T., *Loxêmi cấp Từ tiền loxêmi đến loxê mi cấp*, NXB Y học, 1995: p. tr. 113-183.
18. Schneller, F., et al., *Idarubicin and intermediate-dose cytarabine for myeloid blast crisis of chronic myelogenous leukemia--results of a phase-II trial*. Ann Hematol, 1998. **77**(5): p. 225-9.
19. Bennett JM, C.D., Daniel MT et a, *Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of French_ American_British Cooperative Group*. Ann Intern Med, 1985. **103**: p. 620-625.
20. Phán, Đ.T., *Kháng nguyên của máu*. Truyền máu hiện đại cập nhật và ứng dụng trong điều trị bệnh, 124-170, 2012.
21. James W. Vardima, N.L.H.a.R.D.B., *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplas*. Blood, 2001. **1 October**, vol **100**, No**7**: p. 2292-2302.
22. Swerdlow SH, C.E.e.a., *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed4)*. Lyon, France:IARC. 2008.
23. Trí, N.A., *Điều trị bệnh loxêmi kinh dòng hạt*. Điều trị các bệnh ác tính cơ quan tạo máu, Nhà xuất bản Y học, 2004: p. tr. 104-121.

24. Sawyers, C.L., et al., *Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study*. Blood, 2002. **99**(10): p. 3530-9.
25. Sacchi, S., et al., *Chronic myelogenous leukemia in nonlymphoid blastic phase: analysis of the results of first salvage therapy with three different treatment approaches for 162 patients*. Cancer, 1999. **86**(12): p. 2632-41.
26. Kantarjian, H.M., et al., *Treatment of chronic myelogenous leukemia in accelerated and blastic phases with daunorubicin, high-dose cytarabine, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*. J Clin Oncol, 1992. **10**(3): p. 398-405.
27. Talpaz, M., et al., *Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study*. Blood, 2002. **99**(6): p. 1928-37.
28. Phần, Đ.T., *Ghép tủy tế bào nguồn. Bệnh lý tế bào nguồn tạo máu*, Nhà xuất bản Y học. 2003: p. 383-396.
29. Bé, T.V., *Ghép tủy xương trong bệnh bạch cầu mãn dòng tủy. Ghép tủy xương*, Nhà xuất bản Y học. 2001: p. 52-53.
30. Bé, T.V., *Tình hình về bệnh máu tại trung tâm Truyền máu - Huyết học thành phố Hồ Chí Minh Báo cáo tại hội nghị Huyết học - Truyền máu thành phố Hồ Chí Minh.*, 1992.
31. Lê Quế, N.A.T., *Bệnh máu và bệnh loxêmi cấp sau các bệnh máu gặp tại bệnh viện Việt - Xô (1/1980-6/1992)"* Y học thực hành 1993. **1**: p. 10-13.

32. Trần Thị Minh Hương, Đ.T.P., *Tình hình bệnh máu tại Viện Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai. Kỹ yếu công trình nghiên cứu khoa học Huyết học-Truyền máu*, Nhà xuất bản Y học, 2002: p. 15-24.
33. An, N.T.M., *Tìm hiểu đặc điểm lâm sàng, huyết học và tiến triển của bệnh lơ xê mi kinh dòng hạt*. Luận án PTS y học, 1989.
34. Nguyễn Thị Quỳnh Nga, N.H.T., Nguyễn Thị Minh An, *Một số nhận xét về lâm sàng và điều trị hai trường hợp loxêmi kinh dòng hạt có biến chứng tắc tĩnh mạch dương vật*. Kỹ yếu công trình nghiên cứu khoa học 4, Trường Đại học Y Hà Nội, 1995: p. 183-184.
35. Vinh, P.Q., *Bất thường di truyền tế bào và bệnh máu ác tính*. Nhà xuất bản y học., 2013.
36. Vinh, P.Q., *Nghiên cứu bất thường nhiễm sắc thể trong các thể bệnh Loxêmi cấp ở người lớn tại Viện Huyết học -Truyền máu*. Luận án tiến sĩ y học, 2002.
37. Vinh, P.Q., *Ứng dụng kỹ thuật PCR và FISH nghiên cứu biến đổi ADN ở một số thể bệnh lơ xê mi và hemophillia A*. Đề tài cấp bộ 2007.
38. Thanh, N.H., *Nghiên cứu điều trị loxêmi kinh dòng hạt giai đoạn mạn tính bằng Hydroxyurea đơn thuần và phối hợp với ly tách bạch cầu tại Viện Huyết học - Truyền máu*. Luận án tiến sĩ y học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu., 2003.
39. Thanh, N.H., *Nhiễm sắc thể philadelphia trong bệnh lơ-xê-mi kinh dòng hạt Một số chuyên đề Huyết học-Truyền máu 1*, nhà xuất bản y học, 2004: p. 128-141.
40. Thanh, N.H., *Một số nhận xét bước đầu về thời gian sống thêm của các bệnh nhân leukemia kinh dòng hạt điều trị bằng Hydroxyurea* Kỹ yếu công trình nghiên cứu khoa học Huyết học - Truyền máu 1999-2001, Nhà xuất bản Y học, 2001: p. 69-74.

41. Hòa, N.T.M., *Hiệu quả điều trị Imatinib mesylate trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn tính tại bệnh viện truyền máu huyết học TP Hồ Chí Minh*. Y học Việt nam 2010. **373**: p. 343-352.
42. Hung, V.Q., *Nghiên cứu hiệu quả ban đầu điều trị Lơ-xê-mi kinh dòng hạt giai đoạn mạn tính bằng Imatinib*. Luận văn thạc sỹ y học, Trường đại học Y Hà Nội, 2012.
43. Thảo, N.T., *Nghiên cứu mức độ lui bệnh và phát hiện bệnh tồn dư tối thiểu ở bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng hạt được điều trị bằng imatinib*. Luận văn thạc sỹ y học, Trường đại học Y Hà Nội, 2013.
44. Dung, C.N.P., *Đánh giá đáp ứng điều trị thuốc imatinib mesylat trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy sau 5 năm*. Y học thực hành, 423, 281-288, 2014.
45. Dung, C.N.P., *Các tác dụng phụ của thuốc imatinib mesylat trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy*. Y học thực hành, 423, 578-584, 2014.
46. Trí, N.A., *Đặc điểm lâm sàng và huyết học của quá trình chuyển thành loxêmi cấp sau một số bệnh cơ quan tạo máu ở người lớn tuổi* Luận án phó tiến sĩ khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, 1993: p. tr. 3-91.
47. Hòa, N.T.M., *Nhận xét bước đầu hiệu quả của imatinib mesylat trong điều trị bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn tiến triển tại bệnh viện Truyền máu Huyết học thành phố Hồ Chí Minh*. Y học thực hành, 373, 153-162, 2010.
48. Iacoboni J, P.W., *High dose cytosine arabinoside: Treatment and cellular pharmacology of chronic myelogenous leukemia blast crisis*. Journal of clinical oncology, 1986. **4**, No 7: p. 1079 - 1088.

49. Derderian, P.M., et al., *Chronic myelogenous leukemia in the lymphoid blastic phase: characteristics, treatment response, and prognosis*. Am J Med, 1993. **94**(1): p. 69-74.
50. Jabbour, E.J., et al., *Potential mechanisms of disease progression and management of advanced-phase chronic myeloid leukemia*. Leuk Lymphoma, 2014. **55**(7): p. 1451-62.
51. Ghez, D., et al., *Clinical efficacy of second generation tyrosine kinase inhibitor and 5-azacytidine combination in chronic myelogenous leukaemia in myeloid blast crisis*. Eur J Cancer, 2013. **49**(17): p. 3666-70.
52. Kawano, N., et al., *Successful treatment of lymphoid blastic crisis in chronic myelogenous leukemia with the additional bcr/abl transcript using imatinib-combined chemotherapy and high-dose chemotherapy with allogeneic bone marrow stem cell transplantation*. Int J Hematol, 2011. **94**(6): p. 561-6.
53. Axdorph, U., et al., *Intensive chemotherapy in patients with chronic myelogenous leukaemia (CML) in accelerated or blastic phase--a report from the Swedish CML Group*. Br J Haematol, 2002. **118**(4): p. 1048-54.
54. Deau, B., et al., *The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFR01 study)*. Leuk Res, 2011. **35**(6): p. 777-82.
55. Fruehauf, S., et al., *Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis*. Cancer, 2007. **109**(8): p. 1543-9.

56. Bernardo, P.S., F.R. Reis, and R.C. Maia, *Imatinib increases apoptosis index through modulation of survivin subcellular localization in the blast phase of CML cells*. *Leuk Res*, 2012. **36**(12): p. 1510-6.
57. Giles, F.J., et al., *Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase*. *Leukemia*, 2012. **26**(5): p. 959-62.
58. Palandri, F., et al., *The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up*. *Haematologica*, 2009. **94**(2): p. 205-12.
59. Saglio, G., et al., *Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily*. *Cancer*, 2010. **116**(16): p. 3852-61.
60. Liu-Dumlao T, O.B.S.e.a., *Combination of the HyperCVAD regimen with dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoid blast phase of chronic myeloid leukemia (CML-LB)*. *Blood*, 2011. **118**: p. 2578.
61. Cortes, J., et al., *Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase*. *Leukemia*, 2008. **22**(12): p. 2176-83.
62. Kantarjian, H., et al., *Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up*. *Blood*, 2009. **113**(25): p. 6322-9.
63. Trương Công Tuấn, T.H.T., *Tế bào và tổ chức học cơ quan tạo máu. Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu*, 33-43

2005.

64. Nguyễn Triệu Vân, Đ.T.P., *Miễn dịch huyết học và truyền máu*. Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu, 213-217, 2005.
65. Vinh, P.Q., *Di truyền và sinh học phân tử trong huyết học truyền máu*. Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu, 213-217, 2005.
66. Trí, N.A., *Phác đồ xét nghiệm và điều trị các bệnh máu chủ yếu*. Tài liệu lưu hành nội bộ, Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương, 2004.
67. NCCN, *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic myelogenous leukemia*. 2013. **Version 4.2013**.
68. Marks, S.M., et al., *Blastic transformation in chronic myelogenous leukemia: experience with 50 patients*. Med Pediatr Oncol, 1978. **4**(2): p. 159-67.
69. Hernandez-Boluda, J.C., et al., *Single-agent therapy with oral mercaptopurine for nonlymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia*. Ann Hematol, 2001. **80**(9): p. 516-20.
70. Kantarjian, H.M., et al., *Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. Analysis of 242 patients*. Am J Med, 1987. **83**(3): p. 445-54.
71. Palandri, F., et al., *Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up*. Haematologica, 2008. **93**(12): p. 1792-6.
72. Wadhwa, J., et al., *Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myeloid leukemia*. Blood, 2002. **99**(7): p. 2304-9.
73. Cervantes, F., et al., *A study of prognostic factors in blast crisis of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia*. Br J Haematol, 1990. **76**(1): p. 27-32.

74. Strati, P., et al., *HCVAD plus imatinib or dasatinib in lymphoid blastic phase chronic myeloid leukemia*. *Cancer*, 2014. **120**(3): p. 373-80.
75. Kantarjian, H.M., et al., *Chronic myelogenous leukemia: a multivariate analysis of the associations of patient characteristics and therapy with survival*. *Blood*, 1985. **66**(6): p. 1326-35.
76. Rosenthal, S., et al., *Characteristics of blast crisis in chronic granulocytic leukemia*. *Blood*, 1977. **49**(5): p. 705-14.
77. Griesshammer, M., et al., *Chronic myelogenous leukemia in blast crisis: retrospective analysis of prognostic factors in 90 patients*. *Ann Hematol*, 1996. **73**(5): p. 225-30.
78. Wetzler M, B.C.D., *Acute and chronic myelogenous leukemia*. *Harrisons Principles of Internal Medicine*, 15th ED, 2000: p. 684-694.
79. Tang, X., et al., *[The morphological, immunophenotypical and cytogenetic characteristics study of blast crisis in chronic myeloid leukemia]*. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2002. **41**(10): p. 685-7.
80. Zhang, J., et al., *Analysis of altered proteins related to blast crisis in chronic myeloid leukemia by proteomic study*. *Int J Lab Hematol*, 2012. **34**(3): p. 267-73.
81. Alimena, G., et al., *Chromosomal, morphological and clinical correlations in blastic crisis of chronic myeloid leukaemia: a study of 69 cases*. *Scand J Haematol*, 1982. **28**(2): p. 103-17.
82. Mitelman, F., et al., *Non-random karyotypic evolution in chronic myeloid leukemia*. *Int J Cancer*, 1976. **18**(1): p. 24-30.
83. Fabarius, A., et al., *Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV*. *Blood*, 2011. **118**(26): p. 6760-8.

84. Luo, X., et al., [*Identification of differentially expressed genes related to blastic crisis in chronic myeloid leukemia*]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2012. **32**(6): p. 840-2.
85. Lữ, N.T., *Ứng dụng kỹ thuật PCR xác định bất thường gen đặc trưng trong bệnh lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt ở người lớn tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương*. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú bệnh viện., 2007.
86. Soverini, S., et al., *BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet*. Blood, 2011. **118**(5): p. 1208-15.
87. La Rosee, P. and A. Hochhaus, *Resistance to imatinib in chronic myelogenous leukemia: mechanisms and clinical implications*. Curr Hematol Malig Rep, 2008. **3**(2): p. 72-9.
88. Hochhaus, A. and P. La Rosee, *Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance*. Leukemia, 2004. **18**(8): p. 1321-31.
89. Soverini, S., et al., *ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia*. J Clin Oncol, 2005. **23**(18): p. 4100-9.
90. Prokocimer, M. and V. Rotter, *Structure and function of p53 in normal cells and their aberrations in cancer cells: projection on the hematologic cell lineages*. Blood, 1994. **84**(8): p. 2391-411.

91. Sill, H., J.M. Goldman, and N.C. Cross, *Homozygous deletions of the p16 tumor-suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia*. *Blood*, 1995. **85**(8): p. 2013-6.
92. Grossmann, V., et al., *A deep-sequencing study of chronic myeloid leukemia patients in blast crisis (BC-CML) detects mutations in 76.9% of cases*. *Leukemia*, 2011. **25**(3): p. 557-60.
93. Roche-Lestienne, C., et al., *RUNX1 DNA-binding mutations and RUNX1-PRDM16 cryptic fusions in BCR-ABL+ leukemias are frequently associated with secondary trisomy 21 and may contribute to clonal evolution and imatinib resistance*. *Blood*, 2008. **111**(7): p. 3735-41.
94. Mullighan, C.G., et al., *BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros*. *Nature*, 2008. **453**(7191): p. 110-4.
95. Zheng, C., et al., *Gene expression profiling of CD34+ cells identifies a molecular signature of chronic myeloid leukemia blast crisis*. *Leukemia*, 2006. **20**(6): p. 1028-34.
96. Radich, J.P., et al., *Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. **103**(8): p. 2794-9.
97. Khanh, N.B., *Nghiên cứu một số đặc điểm các dấu ấn của tế bào non ác tính trong bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương*. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú khóa XXXV, 2013.

98. Nguyễn Triệu Vân, N.A.T., *Đồ Trung Phần Giá trị của một số dấu ấn miễn dịch trong chẩn đoán phân loại lơ xê mi cấp tại Viện Huyết học - Truyền máu*. Y học Việt Nam 362: p. 40-45., 2009.
99. Druker, B.J., et al., *Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome*. N Engl J Med, 2001. **344**(14): p. 1038-42.
100. Nga, P.N.V., *Một số thay đổi lâm sàng và xét nghiệm máu ở bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy sau điều trị phác đồ ADE*. Khóa luận tốt nghiệp bác sỹ y khoa, Trường đại học Y Hà Nội 2006.
101. Yên, L.V., *Nghiên cứu hiệu quả điều trị tấn công và củng cố bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy bằng phác đồ '3+7' và ADE tại viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương*. Luận văn thạc sỹ y học, Trường đại học Y Hà Nội, 2006.
102. Hòa, N.T.T., *Một số thay đổi lâm sàng và tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy sau điều trị hóa chất tấn công bằng phác đồ 3+7*. Khóa luận tốt nghiệp bác sỹ y khoa., 2005: p. 19-32.
103. Dillman, R.O., et al., *A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B*. Blood, 1991. **78**(10): p. 2520-6.
104. Vogler, W.R., et al., *A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study*. J Clin Oncol, 1992. **10**(7): p. 1103-11.

105. Wiernik, P.H., et al., *Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia*. *Blood*, 1992. **79**(2): p. 313-9.
106. Weick, J.K., et al., *A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study*. *Blood*, 1996. **88**(8): p. 2841-51.
107. Zittoun, R.A., et al., *Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups*. *N Engl J Med*, 1995. **332**(4): p. 217-23.
108. Mãn, H.V., *Nhận xét điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy giai đoạn tấn công với phác đồ 7-3-5*. *Y học Việt nam*, 1,268, 2000: p. 28-36.
109. Bloomfield, C.D., et al., *The Philadelphia chromosome (Ph1) in adults presenting with acute leukaemia: a comparison of Ph1+ and Ph1- patients*. *Br J Haematol*, 1977. **36**(3): p. 347-58.
110. Carbonell, F., et al., *Chromosome banding patterns in patients with chronic myelocytic leukemia*. *Cancer Genet Cytogenet*, 1982. **7**(4): p. 287-97.
111. Fleischman, E.W., et al., *Correlations between the clinical course, characteristics of blast cells, and karyotype patterns in chronic myeloid leukemia*. *Hum Genet*, 1981. **58**(3): p. 285-93.
112. Ishihara, T., et al., *A summary of cytogenetic studies on 534 cases of chronic myelocytic leukemia in Japan*. *Cancer Genet Cytogenet*, 1983. **9**(1): p. 81-91.

113. Maddox, A.M., et al., *Philadelphia chromosome-positive adult acute leukemia with monosomy of chromosome number seven: a subgroup with poor response to therapy*. *Leuk Res*, 1983. **7**(4): p. 509-22.
114. Canellos, G.P., et al., *Chemotherapy of the blastic phase of chronic granulocytic leukemia: hypodiploidy and response to therapy*. *Blood*, 1976. **47**(6): p. 1003-9.
115. Marmont, A.M. and E.E. Damasio, *The treatment of terminal metamorphosis of chronic granulocytic leukaemia with corticosteroids and vincristine*. *Acta Haematol*, 1973. **50**(1): p. 1-8.
116. Rosenthal, S., et al., *Blast crisis of chronic granulocytic leukemia. Morphologic variants and therapeutic implications*. *Am J Med*, 1977. **63**(4): p. 542-7.
117. Marks, S.M., D. Baltimore, and R. McCaffrey, *Terminal transferase as a predictor of initial responsiveness to vincristine and prednisone in blastic chronic myelogenous leukemia: a co-operative study*. *N Engl J Med*, 1978. **298**(15): p. 812-4.
118. Sales, V., et al., *Chronic granulocytic leukemia in blastic crisis. Prognostic factors*. *In Vivo*, 1991. **5**(3): p. 281-5.
119. Khánh, B.Q., *Kết quả điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho tại viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương*. *Y học thực hành*, 497, 22-27, 2004.
120. Hương, N.T.L., *Đánh giá kết quả điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho bằng phác đồ Hyper CVAD*. *Y học lâm sàng*, 57, 54-60, 2010.
121. Dũng, P.C., *Điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho người lớn bằng phác đồ LALA 94*. *Y học Việt Nam*, 353 (2), 9-16, 2009.
122. Fiere, D., et al., *Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission*

- therapy. The French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol, 1993. 11(10): p. 1990-2001.*
123. Kantarjian, H., et al., *Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. Cancer, 2004. 101(12): p. 2788-801.*
 124. Rowe, J.M., et al., *Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood, 2005. 106(12): p. 3760-7.*
 125. Ribera, J.M., et al., *Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. Haematologica, 2005. 90(10): p. 1346-56.*
 126. Thomas, X., et al., *Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. J Clin Oncol, 2004. 22(20): p. 4075-86.*
 127. Annino, L., et al., *Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. Blood, 2002. 99(3): p. 863-71.*
 128. Nagura, E., et al., *Nation-wide randomized comparative study of doxorubicin, vincristine and prednisolone combination therapy with and without L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer Chemother Pharmacol, 1994. 33(5): p. 359-65.*
 129. Secker-Walker, L.M., et al., *Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. Leukemia, 1991. 5(3): p. 196-9.*

130. Preti, H.A., et al., *Philadelphia-chromosome-positive adult acute lymphocytic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis in 41 patients*. Am J Med, 1994. **97**(1): p. 60-5.
131. Faderl, S., et al., *Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia*. Leuk Lymphoma, 2000. **36**(3-4): p. 263-73.
132. Wassmann, B., et al., *Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL)*. Blood, 2006. **108**(5): p. 1469-77.
133. Thomas, D.A., et al., *Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate*. Blood, 2004. **103**(12): p. 4396-407.
134. Liu, Y.L., X.N. Wang, and H.S. Liu, *[Differential analysis of BM cell morphology, immunophenotypic, cytogenetic characters and prognosis between myeloblastic and lymphoblastic crisis of CML]*. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2014. **22**(3): p. 629-33.
135. Kantarjian, H.M., et al., *Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase*. Blood, 2002. **99**(10): p. 3547-53.
136. Sureda, A., et al., *Imatinib mesylate as treatment for blastic transformation of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia*. Haematologica, 2003. **88**(11): p. 1213-20.
137. Talpaz, M., et al., *Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias*. N Engl J Med, 2006. **354**(24): p. 2531-41.

138. Kantarjian, H.M., et al., *Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia*. *Blood*, 108(6): p. 1835-40., 2006.
139. Maekawa, T., E. Ashihara, and S. Kimura, *The Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor imatinib and promising new agents against Philadelphia chromosome-positive leukemias*. *Int J Clin Oncol*, 2007. **12**(5): p. 327-40.
140. Druker, B.J., et al., *Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(14): p. 1031-7.
141. O'Brien, S.G., et al., *Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(11): p. 994-1004.
142. O'Brien SG, G.F., Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348:994-1004., et al., *Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(23): p. 2408-17.
143. Bauduer, F., et al., *Treatment of chronic myelogenous leukemia in blast crisis and in accelerated phase with high- or intermediate-dose cytosine arabinoside and amsacrine*. *Leuk Lymphoma*, 1993. **10**(3): p. 195-200.
144. Anger, B. and H. Heimpel, *Daunomycin, cytosin-arabinoside and VP-16 (DAV) for myeloid blast crisis of CML*. *Blut*, 1989. **58**(6): p. 299-301.
145. Gratwohl, A., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-*

- term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Haematologica, 2006. 91(4): p. 513-21.*
146. Saussele, S., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. Blood, 2010. 115(10): p. 1880-5.*
 147. Shi, Y., et al., *Blast phase in chronic myelogenous leukemia is skewed toward unusual blast types in patients treated with tyrosine kinase inhibitors: a comparative study of 67 cases. Am J Clin Pathol, 2015. 143(1): p. 105-19.*
 148. Van Etten, R.A., et al., *Advances in the biology and therapy of chronic myeloid leukemia: proceedings from the 6th Post-ASH International Chronic Myeloid Leukemia and Myeloproliferative Neoplasms Workshop. Leuk Lymphoma, 2013. 54(6): p. 1151-8.*
 149. Jiang, H., et al., *Allogeneic hematopoietic SCT in combination with tyrosine kinase inhibitor treatment compared with TKI treatment alone in CML blast crisis. Bone Marrow Transplant, 2014. 49(9): p. 1146-54.*
 150. Hehlmann, R., *How I treat CML blast crisis. Blood, 2012. 120(4): p. 737-47.*
 151. Benyamini, N. and J.M. Rowe, *Is there a role for allogeneic transplantation in chronic myeloid leukemia? Expert Rev Hematol, 2013. 6(6): p. 759-65.*