

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**HOÀNG THỊ HỒNG**

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN  
VÀ LIÊN QUAN TỚI KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỚM  
Ở BỆNH LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM  
THEO PHÁC ĐỒ FRALLE 2000**

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2021**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**HOÀNG THỊ HỒNG**

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN  
VÀ LIÊN QUAN TỚI KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỚM  
Ở BỆNH LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM  
THEO PHÁC ĐỒ FRALLE 2000**

Chuyên ngành : Huyết học và Truyền máu

Mã số : 62720151

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Quang Tùng
2. TS. Nguyễn Triệu Vân

**HÀ NỘI - 2021**

## LỜI CẢM ƠN

*Để hoàn thành luận án này, tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn tới:*

*Ban Giám Hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học, Bộ môn Huyết học, Trường Đại học Y Hà Nội; Ban lãnh đạo Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, các khoa Bệnh máu trẻ em, Di truyền – Sinh học phân tử, Miễn dịch, Tế bào - Tổ chức học, và các phòng ban đã giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và thu thập số liệu trong quá trình nghiên cứu.*

***PGS. TS. Nguyễn Quang Tùng** và **TS. Nguyễn Triệu Vân**, những người thầy đã tận tình chỉ bảo, hướng dẫn và chia sẻ cho tôi những kiến thức, phương pháp nghiên cứu khoa học vô cùng quý giá trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.*

***GS. TS. Phạm Quang Vinh, PGS. TS. Nguyễn Hà Thanh** và các thầy cô bộ môn Huyết học, Trường Đại học Y Hà Nội đã luôn khích lệ, chia sẻ và giúp đỡ tôi trong suốt những năm tháng học tập, làm việc và nghiên cứu.*

***TS. Bạch Quốc Khánh**, Viện trưởng Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, người đã động viên khuyến khích, chỉ bảo tận tình và đã cho tôi điều kiện tốt nhất để học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.*

***BS. CKII. Mai Lan**, trưởng khoa Bệnh máu trẻ em cùng toàn thể các bác sĩ và điều dưỡng của khoa đã luôn tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong quá trình học tập, giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu.*

*Xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới những bệnh nhi và gia đình bệnh nhi đã hợp tác và tạo điều kiện cho tôi trong quá trình nghiên cứu.*

*Cuối cùng, tôi vô cùng biết ơn cha mẹ, chồng, các con, những người thân trong gia đình và các bạn bè đã luôn quan tâm, động viên, khích lệ, là nguồn sức mạnh, là chỗ dựa vững chắc để tôi vượt qua mọi khó khăn, trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn!*

*Hà Nội, ngày 05 tháng 04 năm 2021*

***Hoàng Thị Hồng***

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Hoàng Thị Hồng, nghiên cứu sinh khóa 35, 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 PGS.TS. Nguyễn Quang Tùng và TS. Nguyễn Triệu Vân.
2. Công trình này không trùng lặp với bất cứ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Những số liệu, kết quả nêu trong luận án là hoàn toàn chính xác, trung thực, khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày 05 tháng 04 năm 2021

**Tác giả luận án**

**NCS. Hoàng Thị Hồng**

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADN	Acid Desoxyribonucleic
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia (Lơ xê mi cấp dòng lympho)
ARN	Acid Ribonucleic
BC	Bạch cầu
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster ALLStudy Group
BN	Bệnh nhi
cADN	Complimentary deoxyribonucleic acid (ADN bổ sung)
CCG	Children's Cancer Group
COALL	Cooperative ALL Study Group
CR	Complete remission (lui bệnh hoàn toàn)
CRi	Complete remission with Incomplete Hematologic Recovery (lui bệnh hoàn toàn chậm phục hồi tạo máu)
ĐB	Đột biến
ĐBG	Đột biến gen
DCOG	Dutch Childhood Oncology Group
Del	Deletion (Mất đoạn)
EDTA	Ethylenediamine tetracetic acid
FAB	French-America-British
FISH	Fluorescence in situ hybridization (Lai huỳnh quang tại chỗ)
Hb	Hemoglobin
HC	Hồng cầu
Inv	Invertion (Đảo đoạn)
LXM	Lơ xê mi
MRD	Minimal Residual Disease (Tồn dư tối thiểu của bệnh)
NBLP	Nguyên bào lympho
NC	Nghiên cứu

NOPHO	Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (Hội Huyết học và ung thư nhi khoa Bắc Âu)
NR	No remission (không lui bệnh)
NST	Nhiễm sắc thể
NST Ph	Nhiễm sắc thể Philadelphia
PCR	Polymerase Chain Reaction (Phản ứng khuếch đại chuỗi)
RT - PCR	Reverse transcriptase Polymerase chain reaction
SLBC	Số lượng bạch cầu
t	Translocation (chuyển đoạn nhiễm sắc thể)
TKTW	Thần kinh trung ương
TX	Tủy xương
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. BỆNH SINH LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO.....</b>	<b>3</b>
1.1.1. Vai trò của biến đổi di truyền trong bệnh sinh lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em.....	3
1.1.2. Vai trò của yếu tố môi trường trong bệnh sinh lơ xê mi cấp .....	5
<b>1.2. TỔNG QUAN VỀ LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM.....</b>	<b>7</b>
1.2.1. Dịch tễ học.....	7
1.2.2. Chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em .....	7
1.2.3. Xếp loại lơ xê mi cấp dòng lympho ở trẻ em.....	9
1.2.4. Nguyên tắc và các phương pháp điều trị.....	13
1.2.5. Một số yếu tố tiên lượng lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em.....	15
<b>1.3. MỘT SỐ BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM VÀ GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG.....</b>	<b>17</b>
1.3.1. Bất thường di truyền trong lơ xê mi cấp dòng lympho B .....	17
1.3.2. Bất thường di truyền trong lơ xê mi cấp dòng lympho T .....	24
<b>1.4. PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 TRONG ĐIỀU TRỊ LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM.....</b>	<b>30</b>
1.4.1. Xếp loại nhóm nguy cơ điều trị theo phác đồ FRALLE 2000 .....	30
1.4.2. Điều trị các nhóm trong phác đồ FRALLE 2000.....	31
<b>1.5. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM .....</b>	<b>32</b>
1.5.1. Nghiên cứu về điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em trên thế giới....	32
1.5.2. Nghiên cứu về điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em tại Việt Nam .....	35
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>36</b>
<b>2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>36</b>
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhi .....	36

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhi .....	36
<b>2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>36</b>
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	36
2.2.2. Cỡ mẫu .....	37
2.2.3. Nội dung và các thông số nghiên cứu .....	37
2.2.4. Vật liệu và kỹ thuật nghiên cứu .....	40
2.2.5. Các tiêu chuẩn xếp loại và đánh giá đáp ứng.....	42
2.2.6. Tóm tắt phác đồ FRALLE 2000 sử dụng trong nghiên cứu .....	50
2.2.7. Phân tích, xử lý số liệu .....	55
2.2.8. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu .....	55
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ.....</b>	<b>58</b>
<b>3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHI NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>58</b>
3.1.1. Đặc điểm về tuổi .....	58
3.1.2. Đặc điểm về giới .....	59
3.1.3. Đặc điểm xếp loại miễn dịch.....	59
<b>3.2. XÁC ĐỊNH BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ VÀ ĐỘT BIẾN DUNG HỢP MỘT SỐ GEN LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM THEO PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 .....</b>	<b>60</b>
3.2.1. Đặc điểm bất thường nhiễm sắc thể và đột biến dung hợp một số gen ....	60
3.2.2. Một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm lơ xê mi cấp dòng lympho B theo nhóm nguy cơ di truyền và lơ xê mi cấp dòng lympho T .....	65
3.2.3. Liên quan giữa nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B và xếp loại nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000 .....	73
<b>3.3. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỚM THEO PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 VÀ LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN....</b>	<b>74</b>
3.3.1. Đánh giá kết quả điều trị sớm nhóm bệnh nhi nghiên cứu .....	74
3.3.2. Đánh giá kết quả điều trị sớm các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B .....	85
3.3.3. Liên quan giữa một số yếu tố với xác suất sống còn .....	95



<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN .....</b>	<b>97</b>
<b>4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHI NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>97</b>
4.1.1. Đặc điểm về tuổi .....	97
4.1.2. Đặc điểm về giới .....	98
4.1.3. Đặc điểm xếp loại thể bệnh theo dấu ấn miễn dịch .....	98
<b>4.2. XÁC ĐỊNH BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ VÀ ĐỘT BIẾN DUNG HỢP MỘT SỐ GEN LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM THEO PHÁC ĐỒ FRALLE 2000.....</b>	<b>100</b>
4.2.1. Đặc điểm bất thường nhiễm sắc thể và đột biến dung hợp một số gen.....	100
4.2.2. Một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm các nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B theo nguy cơ di truyền và lơ xê mi cấp dòng lympho T ....	109
4.2.3. Liên quan giữa nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B và xếp loại nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000 ...	114
<b>4.3. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỚM THEO PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 VÀ LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN..</b>	<b>114</b>
4.3.1. Đánh giá đáp ứng sớm với điều trị.....	114
4.3.2. Đánh giá đáp ứng sau điều trị tấn công.....	117
4.3.3. Đánh giá tồn dư tối thiểu của bệnh .....	120
4.3.4. Chia nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000 sau đánh giá đáp ứng sớm với điều trị. ....	121
4.3.5. Tỷ lệ tái phát sau điều trị.....	122
4.3.6. Xác suất sống còn.....	124
4.3.7. Liên quan của một số yếu tố đến xác suất sống còn .....	130
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>132</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>134</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1.	Xếp loại lơ xê mi cấp dòng lympho theo FAB 1986.....	10
Bảng 1.2.	Xếp loại lơ xê mi cấp dòng lympho theo WHO 2016.....	11
Bảng 1.3.	Xếp loại miễn dịch dưới nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B ....	12
Bảng 1.4.	Xếp loại miễn dịch dưới nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho T ....	12
Bảng 1.5.	Tổng hợp vai trò của các yếu tố tiên lượng lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em của các nhóm nghiên cứu .....	16
Bảng 1.6.	Chức năng của các nhóm gen bị đột biến trong lơ xê mi cấp dòng lympho T.....	26
Bảng 1.7.	Bất thường di truyền trong lơ xê mi cấp dòng lympho T.....	29
Bảng 1.8.	Các nhóm nghiên cứu có báo cáo kết quả điều trị gần đây .....	34
Bảng 2.1.	Đánh giá mức độ thiếu máu ở trẻ em .....	43
Bảng 2.2.	Xếp loại lơ xê mi cấp thể lai .....	44
Bảng 2.3.	Chia nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền .....	45
Bảng 2.4.	Chia nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B nguy cơ cao .....	47
Bảng 2.5.	Chia nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho T .....	47
Bảng 2.6.	Tiêu chuẩn xếp loại nguy cơ tái phát.....	50
Bảng 3.1.	Đặc điểm về tuổi nhóm bệnh nhi nghiên cứu.....	58
Bảng 3.2.	Phân bố bệnh nhi theo xếp loại miễn dịch.....	59
Bảng 3.3.	Xếp loại dưới nhóm miễn dịch Lơ xê mi cấp dòng lympho B...	60
Bảng 3.4.	Tỷ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể.....	61
Bảng 3.5.	Xếp loại bất thường nhiễm sắc thể .....	61
Bảng 3.6.	Mô tả cụ thể bất thường nhiễm sắc thể.....	62
Bảng 3.7.	Chia nhóm nguy cơ ABT theo phác đồ FRALLE 2000.....	64
Bảng 3.8.	Chia nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền .....	64
Bảng 3.9.	Số lượng bạch cầu các nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B theo nguy cơ di truyền và lơ xê mi cấp dòng lympho T.....	67

Bảng 3.10.	Bất thường nhiễm sắc thể theo xếp loại miễn dịch.....	69
Bảng 3.11.	Tỷ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể và một số đột biến dung hợp gen theo xếp loại miễn dịch các nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B .....	70
Bảng 3.12.	Tỷ lệ phát hiện đột biến dung hợp gen khảo sát theo xếp loại miễn dịch ở các nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B.....	71
Bảng 3.13.	Tỷ lệ xuất hiện dấu ấn CD10 ở các nhóm nguy cơ theo bất thường di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B.....	72
Bảng 3.14.	Tỷ lệ xếp loại nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000 ở các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B ...	73
Bảng 3.15.	Đáp ứng sớm với corticoid trên máu ngoại vi ngày 8 .....	74
Bảng 3.16.	Đáp ứng sớm với hóa trị trên tủy đồ ngày 21 .....	75
Bảng 3.17.	Kết quả điều trị tấn công.....	75
Bảng 3.18.	Đánh giá tồn dư tối thiểu của bệnh sau điều trị tấn công bằng phác đồ FRALLE 2000.....	76
Bảng 3.19.	Tỷ lệ tái phát các nhóm nguy cơ ABT phác đồ FRALLE 2000.	78
Bảng 3.20.	Tỷ lệ tái phát theo các nhóm nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000....	79
Bảng 3.21.	Đáp ứng sớm với corticoid trên máu ngoại vi ngày 8 .....	85
Bảng 3.22.	Đánh giá nhạy cảm với hóa trị trên tủy đồ ngày 21 .....	85
Bảng 3.23.	Đáp ứng sau điều trị tấn công các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B .....	86
Bảng 3.24.	Đánh giá tồn dư tối thiểu của bệnh sau điều trị tấn công các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B .....	87
Bảng 3.25.	Tỷ lệ tái phát các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B.....	88
Bảng 3.26.	Kết quả phân tích mối liên quan đơn biến giữa một số yếu tố đến xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng .....	95

Bảng 3.27.	Liên quan đa biến giữa một số yếu tố đến xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng .....	96
Bảng 4.1.	Phân bố theo xếp loại miễn dịch ALL trẻ em trong một số nghiên cứu.....	99
Bảng 4.2.	So sánh tỷ lệ phát hiện đột biến dung hợp một số gen khảo sát với một số nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới .....	106

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Biến đổi di truyền gặp trong ALL trẻ em .....	17
Biểu đồ 3.1.	Phân bố theo tuổi nhóm bệnh nhi nghiên cứu .....	58
Biểu đồ 3.2.	Đặc điểm về giới nhóm bệnh nhi nghiên cứu.....	59
Biểu đồ 3.3.	Tỷ lệ phát hiện các đột biến dung hợp gen khảo sát .....	63
Biểu đồ 3.4.	Phân bố tuổi ở lơ xê mi cấp dòng lympho B theo nhóm nguy cơ di truyền và lơ xê mi cấp dòng lympho T .....	65
Biểu đồ 3.5.	Một số đặc điểm lâm sàng ở các nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B theo nguy cơ di truyền và lơ xê mi cấp dòng lympho T .....	66
Biểu đồ 3.6.	Đặc điểm phân bố số lượng bạch cầu lơ xê mi cấp dòng lympho B theo nhóm nguy cơ di truyền và lơ xê mi cấp dòng lympho T.....	68
Biểu đồ 3.7.	Xếp nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000.....	77
Biểu đồ 3.8.	Đường biểu diễn xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng.....	80
Biểu đồ 3.9.	Đường biểu diễn xác suất sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng .....	80
Biểu đồ 3.10.	Đường biểu diễn xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng ở các nhóm ABT của phác đồ FRALLE 2000 .....	81
Biểu đồ 3.11.	Đường biểu diễn xác suất sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng ở các nhóm ABT của phác đồ FRALLE 2000.....	82
Biểu đồ 3.12.	Đường biểu diễn xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng các nhóm nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000.....	83
Biểu đồ 3.13.	Đường biểu diễn xác suất sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng các nhóm nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000 .....	84
Biểu đồ 3.14.	Đường biểu diễn xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng ở các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B .....	89

Biểu đồ 3.15. Đường biểu diễn xác suất sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng ở các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B .....	90
Biểu đồ 3.16. Đường biểu diễn xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng liên quan tới đột biến gen <i>BCR-ABL1</i> trong phân nhóm B của phác đồ FRALLE 2000 .....	91
Biểu đồ 3.17. Đường biểu diễn xác suất sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng liên quan tới đột biến gen <i>BCR-ABL1</i> trong phân nhóm B của phác đồ FRALLE 2000 .....	92
Biểu đồ 3.18. Đường biểu diễn xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng liên quan tới đột biến gen <i>TEL-AML1</i> trong phân nhóm A của phác đồ FRALLE 2000 .....	93
Biểu đồ 3.19. Đường biểu diễn xác suất sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng liên quan tới đột biến gen <i>TEL-AML1</i> trong phân nhóm A của phác đồ FRALLE 2000 .....	94

## DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Chia nhóm điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em theo phác đồ FRALLE 2000 .....	32
Sơ đồ 2.1. PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 - NHÓM A .....	52
Sơ đồ 2.2. PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 - NHÓM B.....	53
Sơ đồ 2.3. PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 - NHÓM T.....	54
Sơ đồ 2.4. Sơ đồ nghiên cứu theo mục tiêu .....	57

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Gen <i>E2A</i> trên NST số 19, <i>PBX1</i> trên NST số 1 và cấu trúc đột biến gen <i>E2A-PBX1</i> .....	19
Hình 1.2. Cấu trúc gen <i>BCR</i> , <i>ABL1</i> và protein lai BCR-ABL1.....	20
Hình 1.3. Cấu trúc gen <i>MLL</i> trên NST số 11 (11q23.3).....	21
Hình 1.4. Cấu trúc gen <i>TEL</i> , <i>AML1</i> và đột biến gen <i>TEL-AML1</i> .....	22

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Lơ xê mi cấp dòng lympho (Acute Lymphoblastic Leukemia - ALL) là bệnh lý tăng sinh ác tính của các tế bào dòng lympho của hệ thống tạo máu. ALL xảy ra với tỷ lệ mắc khoảng 1-1,5 trên 100.000 người [1]. Theo các thống kê trên thế giới cũng như ở Việt Nam, bệnh ALL là bệnh ác tính thường gặp nhất ở trẻ em, chiếm khoảng 80% của tất cả các bệnh lơ xê mi ở trẻ [2]. Theo thống kê tại Mỹ, mỗi năm có khoảng 6.000 bệnh nhân ALL mới, hơn một nửa trong số đó là trẻ em [1]. Lứa tuổi mắc bệnh nhiều nhất ở trẻ em là 4 - 5 tuổi, với tỷ lệ mắc khoảng 4-5 trên 100.000 trẻ [1].

Cùng với sự tiến bộ của phương pháp miễn dịch và các kỹ thuật di truyền – sinh học phân tử, việc chẩn đoán, điều trị và theo dõi đáp ứng ALL hiện nay có những bước tiến vượt bậc [3],[4],[5]. Xác định các biến đổi di truyền đặc trưng nhằm tiên lượng, xếp loại nguy cơ bệnh có vai trò đặc biệt [6]. Các phác đồ điều trị ALL mà đặc biệt là ALL ở trẻ em được áp dụng hiện nay đều dựa trên các chia nhóm nguy cơ, trong đó xếp loại miễn dịch, xếp loại nguy cơ theo biến đổi di truyền là một trong những yếu tố quan trọng để lựa chọn phác đồ điều trị. Các phác đồ điều trị theo chia nhóm nguy cơ ngày càng chứng minh được hiệu quả. Xác suất sống thêm toàn bộ đã tăng lên đều đặn kể từ những năm đầu của thập niên 1960 đến nay, từ xấp xỉ 10% đã lên đến gần 80% trong các nghiên cứu [7]. Theo nghiên cứu của Hunger P Stephen và cộng sự, xác suất sống thêm 5 năm không bệnh ở trẻ em ALL tại Mỹ từ năm 2006-2009 thậm chí đã đạt được tỷ lệ lên đến trên 90% [1].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy, có những biến đổi di truyền đặc trưng cho dòng tế bào lympho B hay T. Điều này ảnh hưởng trực tiếp đến tiên lượng bệnh, đồng thời giúp xác định tồn dư tối thiểu của bệnh ngày càng chính xác [8],[9],[10].



Tại Việt Nam, nhiều nghiên cứu về ALL trẻ em đặc biệt các nghiên cứu về đánh giá kết quả điều trị đã được tiến hành cho thấy hiệu quả điều trị ALL ở trẻ em tại Việt Nam cũng ngày càng được nâng cao [11],[12],[13]. Một số nghiên cứu ứng dụng các kỹ thuật trong chẩn đoán và xác định tồn dư tối thiểu của bệnh ALL cũng đã góp phần nâng cao hiệu quả chẩn đoán và điều trị bệnh nhi [3],[4],[14]. Tuy nhiên, tại Việt Nam còn ít các nghiên cứu chuyên sâu về biến đổi di truyền các thể ALL trẻ em và mối liên quan của các biến đổi di truyền tới kết quả điều trị. Để góp phần tìm hiểu những đặc điểm sinh học, biến đổi di truyền ở trẻ mắc ALL tại Việt Nam, đánh giá hiệu quả phác đồ điều trị và mối liên quan với các biến đổi di truyền đặc trưng nhằm góp phần nâng cao hiệu quả điều trị, chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu một số biến đổi di truyền và liên quan tới kết quả điều trị sớm ở bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em theo phác đồ FRALLE 2000”** với hai mục tiêu sau:

- 1. Xác định các bất thường nhiễm sắc thể và đột biến dung hợp một số gen liên quan đến bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em theo phác đồ FRALLE 2000 tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương trong thời gian 2016 – 2019.**
- 2. Đánh giá kết quả điều trị sớm và mối liên quan với các bất thường nhiễm sắc thể, đột biến dung hợp một số gen ở trẻ mắc bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho theo phác đồ FRALLE 2000 tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương trong thời gian 2016 – 2019.**

# CHƯƠNG 1

## TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. BỆNH SINH LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO

Các giả thuyết về bệnh sinh ALL chủ yếu tập trung vào hai yếu tố là biến đổi di truyền và môi trường sống. Cũng giống như các lơ xê mi (LXM) cấp khác, ALL phát sinh từ các đột biến di truyền của các tế bào tiền thân tế bào gốc tạo máu, tác động đến quá trình sinh trưởng và biệt hoá bình thường của các tế bào dòng lympho. Các tế bào tiền thân bị biến đổi này gọi là các tế bào khởi đầu LXM. Các tế bào tiền thân này cũng quy định loại tế bào định hướng phát triển theo dòng, đặc tính chức năng hay dấu ấn trên bề mặt các tế bào LXM.

#### 1.1.1. Vai trò của biến đổi di truyền trong bệnh sinh lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em

Quá trình phát triển của LXM cấp được kiểm soát thông qua hoạt động của các yếu tố phiên mã và lựa chọn thông qua chức năng của các con đường dẫn truyền tín hiệu. LXM cấp dòng lympho B hay T là bệnh lý ác tính đơn dòng lympho, phát sinh từ các bất thường di truyền làm ngừng quá trình biệt hoá của dòng lympho, làm cho các tế bào lympho bất thường tăng sinh và tồn tại. So sánh quá trình bệnh và hậu quả của ALL giữa quần thể người lớn và trẻ em càng cho thấy sự khác biệt giữa các nhóm sinh học, qua đó khẳng định vai trò của các biến đổi di truyền trong bệnh sinh ALL ở trẻ em [15], [16],[17]. Tuy nhiên, các biến đổi về di truyền này không đủ gây ra bệnh mà phải có sự tương tác với các yếu tố tác động từ môi trường. Có hơn 50 biến đổi ở các vùng ADN đã được xác định, trong đó chủ yếu là ảnh hưởng tới các gen trong quá trình phát triển bình thường của dòng lympho như: Các gen chi phối các yếu tố điều hoà phiên mã phát triển dòng lympho (*PAX5*, *IKZF1*, *EBF1*, *LEF1*), yếu tố ức chế khối u (*CDKN2A*, *CDKN2B*, *RBI*, *TP53*), các

gen tín hiệu dòng lympho (*BTLA*, *CD200 TOX*), các đồng yếu tố và điều hoà phiên mã (*TBL1XR1*, *ERG*), cũng như các yếu tố điều hoà cấu trúc chromatin và yếu tố di truyền ngoài gen (*CTCF*, *CREBBP*). LXM cấp dòng lympho T thì đặc trưng bởi hoạt hoá các đột biến *NOTCH1* và cấu trúc lại của các yếu tố phiên mã *TLX1 (HOX11)*, *TLX3 (HOX11L2)*, *LYL1*, *TALI*, và *MLL*. Giải trình tự hệ gen của nhiều dưới nhóm ALL chỉ ra sự thay đổi của nhiều con đường, bao gồm các thụ thể cytokine và con đường Ras, yếu tố ức chế khối u, điều hoà sinh trưởng phát triển dòng lympho [15],[17].

Nhiều nghiên cứu gần đây còn cho thấy vai trò của gen *KIR* (Killer cell immunoglobulin-like receptors) và các HLA (Human leucocyte antigen) liên kết các gen này trong nguyên nhân gây ALL ở trẻ em. Một nghiên cứu ở Canada cho thấy cơ thể có chứa gen kích hoạt *KIR* có liên quan đến giảm nguy cơ phát triển ALL tế bào B [18]. Cơ sở phân tử bệnh sinh ALL cũng có liên quan đến thay đổi quá trình điều hoà kiểm soát tăng sinh tạo máu, sự biệt hoá và quá trình chết theo chương trình của tế bào [17]. Bất thường có thể xuất hiện ở nhiều cơ chế như thay đổi các tín hiệu tế bào với các đột biến làm ảnh hưởng tới hoạt động của protein hoặc sự xuất hiện của các kinase đặc hiệu và các protein khác, trình diện nhằm gen tiền ung thư hoặc làm cho gen ức chế không hoạt động và biểu lộ các yếu tố phiên mã mới được mã hoá do chuyển đoạn NST. Chuyển đoạn NST thường liên quan đến các yếu tố phiên mã, kết quả xuất hiện một yếu tố phiên mã mới. Những biến đổi di truyền khác thường gặp hơn trong ALL là những mất đoạn nhỏ, đột biến của ADN hoặc thay đổi hoá học của ADN (ví dụ sự methylamine) có thể gây ức chế gen ức chế khối u hoặc kích hoạt gen sinh ung thư. Điểm đột biến có thể là đột biến sai nghĩa (missense), đột biến vô nghĩa (nonsense) hoặc đột biến dịch khung (frame shift). Cũng giống như các bệnh lý ung thư khác, các đột biến gen gây ung thư (oncogen) trong ALL cũng có thể gây ảnh hưởng đến các con đường khác nhau trong quá trình phát sinh bệnh. Các sản phẩm của oncogen

liên quan đến bệnh sinh ALL có thể được xếp loại như mô tả dưới đây [15],[19],[20],[21]:

- **Các yếu tố phiên mã (transcription factors):** Các yếu tố phiên mã cần tương tác với các protein khác để hoạt động, có thể ảnh hưởng đến biểu hiện của một số gen kiểm soát sự phân chia tế bào.
- **Chromatin tái tạo (chromatin remodeling):** Đóng một vai trò quan trọng với mức độ nén của NST và do đó kiểm soát sự biểu hiện gen, nhân đôi và phân ly NST.
- **Các thụ thể yếu tố tăng trưởng (Growth factor receptors):** Tầm quan trọng của sự hình thành mạch và các đường dẫn tín hiệu liên quan đến sự hình thành mạch trong sự tăng trưởng của tế bào trong bệnh LXM cấp.
- **Tín hiệu gắn (Signal transducers):** Gắn kết các receptor Tyrosine Kinase, với thụ thể phối tử thích hợp, dẫn đến sự tổ chức lại và tự phosphoryl hóa Tyrosine trong phần nội bào của các phân tử, điều này làm tăng hoạt động của các thụ thể hoặc tăng sự tương tác của thụ thể trong nội bào với các protein khác qua đó ảnh hưởng đến quá trình sinh trưởng, biệt hóa tế bào.
- **Các chất điều hòa quá trình chết theo chương trình của tế bào (Regulators of apoptosis):** Các chất điều hòa cuối cùng dẫn đến quá trình chết theo chương trình của tế bào, trong đó gen *BCL2* mã hoá một protein nội bào được định vị trong ty thể và tăng sự sống còn của tế bào bằng cách ức chế quá trình chết theo chương trình của tế bào.

### 1.1.2. Vai trò của yếu tố môi trường trong bệnh sinh lơ xê mi cấp

- **Tiếp xúc với bức xạ ion hóa**

Bức xạ ion hóa có thể dẫn đến đột biến, xóa hoặc chuyển đổi ADN bằng cách gây ra đứt sợi đôi trong các tế bào gốc tạo máu theo cách phụ thuộc vào liều tác động. Tác dụng lên bạch cầu của bức xạ ion hóa từ lâu đã được xác định, chủ yếu là do tỷ lệ tăng của cả LXM cấp dòng tủy (acute myeloid

leukemia - AML) và ALL trong số những người sống sót từ vụ nổ bom nguyên tử và các chuyên gia X-quang đã tiếp xúc với mức bức xạ cao. Tương tự như vậy, bức xạ được sử dụng trong điều trị ung thư là yếu tố nguy cơ cho sự phát triển của bệnh LXM cấp [22],[23].

- **Tiếp xúc với benzen**

Tiếp xúc với benzen được biết trong vài thập kỷ gần đây là làm tăng nguy cơ phát triển LXM cấp dòng tủy và rối loạn sinh tủy (MDS). Ngoài ra còn có mối liên hệ với sự phát triển của ALL, và ở nhiều nước, bệnh lý LXM cấp sau khi tiếp xúc với benzen trong công việc đã được công nhận là một bệnh nghề nghiệp [22].

- **Lối sống**

Bên cạnh việc tiếp xúc với hóa chất, lối sống có thể ảnh hưởng đến nguy cơ phát triển LXM cấp. Trong khi các cơ chế sinh lý bệnh chưa được biết đến, các nhà khoa học đã chứng minh thừa cân và hút thuốc cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh LXM cấp. Không có bằng chứng rõ ràng về vai trò của việc uống rượu ở người lớn, nhưng việc uống rượu của cha mẹ có thể làm tăng nguy cơ phát triển bệnh LXM cấp ở trẻ em.

- **Điều trị hóa trị trước đó**

Các tác nhân gây độc tế bào thường được sử dụng trong điều trị các bệnh ác tính có liên quan đến phát sinh ALL, đặc biệt là các tác nhân alkyl hóa (ví dụ: melphalan, busulfan, cyclophosphamide, carbo- và cisplatin) và chất ức chế topoisomerase II (ví dụ, etoposide và doxorubicin).

- **Virus**

Nhiễm virus có liên quan đến bệnh sinh ALL, ví dụ bệnh LXM cấp tế bào T người lớn (do loại virus T-lymphotropic người I (HTLV-I)) và u lympho/lơ xê mi Burkitt, có liên quan với virus Epstein Barr (EBV).

*Như vậy, thông qua nhiều cơ chế khác nhau, rõ ràng biến đổi di truyền cùng với các yếu tố môi trường là cơ sở phát sinh bệnh ALL [24].*

## **1.2. TỔNG QUAN VỀ LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM**

### **1.2.1. Dịch tễ học**

Theo thống kê trên thế giới cũng như ở Việt Nam, ALL là bệnh ung thư hay gặp nhất ở trẻ em. Sự xuất hiện của bệnh được mô tả lần đầu ở nước Anh vào những năm 1920, tiếp sau đó là ở Mỹ vào những năm 1940 và ở Nhật Bản vào những năm 1960. Sự xuất hiện của bệnh vào những mốc thời gian trên là những thời gian tương ứng với những giai đoạn phát triển công nghiệp hóa của những nước này gợi ý sự xuất hiện của những yếu tố môi trường mới gây ung thư máu [25]. Tỷ lệ mắc hàng năm của ALL trẻ em trên toàn thế giới khoảng 1 đến 4 ca/100.000 trẻ dưới 15 tuổi, tỷ lệ mắc mới của ALL gặp nhiều nhất ở lứa tuổi từ 2 - 5 tuổi, gặp ở trẻ nam nhiều hơn trẻ nữ, đặc biệt ở lứa tuổi dậy thì [1],[26]. ALL gặp ở trẻ da trắng nhiều hơn da đen. Bệnh ALL thường phổ biến hơn ở Trung Quốc, Ấn Độ tuy nhiên vẫn còn ít hơn ở các nước công nghiệp phương Tây [27]. Ở các vùng địa lý khác nhau người ta thấy các kiểu hình miễn dịch của ALL khác nhau, ở các nước đang phát triển chủ yếu gặp ALL tế bào B trong khi ở các nước công nghiệp thì lại gặp tỷ lệ ALL tế bào T nhiều hơn, điều này cho thấy trẻ ở các nước công nghiệp phơi nhiễm với yếu tố gây ALL nhiều hơn [28],[29],[30]. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, theo Nguyễn Công Khanh, bệnh ALL chiếm 45,2% các bệnh ung thư trẻ em, mỗi năm có khoảng 170 bệnh nhi mới vào viện và tỷ lệ bệnh ALL chiếm 67,5% [31]. Nghiên cứu của tác giả Mai Lan năm 2016 tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, ALL là bệnh lý phổ biến nhất trong các bệnh máu ác tính ở trẻ em [32].

### **1.2.2. Chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em**

#### *a. Triệu chứng lâm sàng*

Đặc điểm nổi bật của các triệu chứng lâm sàng trong ALL ở trẻ em giai đoạn điển hình là triệu chứng của lãn át các tế bào trong tủy xương và các triệu chứng thâm nhiễm [33],[34], biểu hiện:

- Triệu chứng toàn thân:
  - + Mệt mỏi, gầy sút cân, chán ăn.
  - + Sốt: thường gặp sốt thất thường, kém đáp ứng với điều trị kháng sinh.
  - + Thiếu máu từ nhẹ đến nặng, do nguyên bào lympho lấn át dòng hồng cầu, hoặc do xuất huyết.
  - + Xuất huyết: Xuất huyết dưới da, niêm mạc, đa hình thái hoặc chảy máu mũi, chân răng, vông mạc hoặc đôi khi gặp chảy máu tiêu hoá, nội sọ, phổi.
  - + Nhiễm khuẩn do hậu quả giảm bạch cầu trung tính.
- Triệu chứng thâm nhiễm:
  - + Hạch to khu trú hoặc toàn thân. Có thể là ngoại vi, trung thất trên hoặc mạc treo ổ bụng. U trung thất gặp trong 10% bệnh nhi.
  - + Lách to, từ nhẹ đến vừa.
  - + Gan to, mức độ nhẹ đến vừa.
  - + Biểu hiện ở xương gặp ở 1/3 bệnh nhi, nhất là trẻ nhỏ do thâm nhiễm nguyên bào lympho vào màng xương, xương, khớp, hoặc khoang tủy. Biểu hiện sớm như đi khập khiễng, không chịu đi bộ, đau khớp, đau các xương dài.
  - + Thần kinh trung ương (TKTW): đau đầu, nôn và buồn nôn, li bì hoặc kích thích, cứng gáy, phù gai thị, liệt thần kinh sọ.
  - + Hệ sinh dục - tiết niệu: ít gặp, tinh hoàn to, đau.
  - + Đường tiêu hóa: ít gặp, có thể gặp thâm nhiễm đại tràng gây hội chứng giống thương hàn, hoặc hoại tử và chảy máu thành ruột như viêm ruột.

*b. Triệu chứng xét nghiệm*

- **Huyết đồ:**

- + Bạch cầu: Số lượng tăng, bình thường hoặc giảm, có thể gặp tế bào non (blast) ra máu ngoại vi;

- + Huyết sắc tố: Thường giảm, mức độ từ nhẹ đến nặng;
- + Tiểu cầu: Thường giảm hoặc có thể bình thường.
- **Tủy đồ:** Tỷ lệ tế bào non ác tính (blast) dòng lympho trong tủy  $\geq 20\%$  tế bào có nhân trong tủy. Mẫu tiểu cầu giảm.
- + Hóa học tế bào: PAS (+), Sudan - black (-), Peroxydase (-).
- **Miễn dịch tế bào:**
  - + Dấu ấn tế bào non: CD34, HLA-DR, TdT;
  - + Dấu ấn dòng lympho B (CD19, CD79a, CD10, CD20...), dòng lympho T (CD3, CD7, CyCD3, CD2, CD5...).
- **Di truyền tế bào và sinh học phân tử:** Một số đột biến có ý nghĩa tiên lượng trong lơ xê mi cấp dòng lympho (được trình bày ở phần sau).

### c. Chẩn đoán xác định

- Chẩn đoán ALL dựa trên các tiêu chuẩn lâm sàng, hình thái học, nhuộm hoá học tế bào, xếp loại miễn dịch và các biến đổi di truyền đặc trưng của dòng lympho. Chẩn đoán xác định khi nguyên bào lympho (NBLP) chiếm trên 20% tế bào có nhân trong tủy, mang dấu ấn miễn dịch đặc trưng dòng lympho.

- Một số phác đồ điều trị trên thế giới lấy ngưỡng NBLP để chẩn đoán và điều trị ALL trẻ em là NBLP chiếm trên 25% tế bào có nhân trong tủy (Phác đồ BFM-ALL, phác đồ CCG, POG...) [13].

### 1.2.3. Xếp loại lơ xê mi cấp dòng lympho ở trẻ em

#### a. Xếp loại theo FAB 1986

Xếp loại ALL theo FAB (French-America-British) chủ yếu dựa trên đặc điểm hình thái học nguyên bào lympho và được chia thành ba thể như sau [35]:



**Bảng 1.1. Xếp loại lơ xê mi cấp dòng lympho theo FAB 1986**

<b>Hình thái TB</b>	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>
Kích thước	Nhỏ chiếm đa số	Lớn, không đều	TB lớn, không đều
Chất nhuộm sắc	Đồng nhất, mịn	Không đồng nhất	Mịn và đồng nhất
Hình dạng nhân	Đều đặn, đôi khi có rãnh, khía	Không đều, thường có rãnh, khía	Đều đặn hình bầu dục hoặc tròn
Hạt nhân	Không thấy hoặc nhỏ	Một hay nhiều hạt nhân to	Một hay nhiều hạt nhân hình túi
Tỷ lệ nhân/NSC	Thấp	Khá cao, thay đổi	Cao
Độ kiềm NSC	Thay đổi	Vừa hoặc đậm	Rất đậm
Không bào	Thường không có	Thường không có	Hốc to và nhiều

*b. Xếp loại theo WHO*

Theo bảng xếp loại của WHO, ALL được xếp loại dựa trên các tiêu chí: đặc điểm tế bào, miễn dịch và bất thường vật chất di truyền ở mức độ NST và gen. Năm 2001, WHO đưa ra xếp loại ALL trong khuôn khổ Bảng xếp loại bệnh lý ác tính dòng lympho (bao gồm LXM cấp, LXM kinh dòng lympho và u lympho ác tính). Bảng xếp loại này được cập nhật năm 2008 và gần đây nhất là năm 2016, ngày càng chú trọng đến vai trò của các biến đổi di truyền. Đặc biệt, phân nhóm LXM cấp dòng lympho B (B-ALL) có các dưới nhóm được xếp loại theo các tổn thương di truyền tái diễn. Xếp loại LXM cấp dòng lympho theo WHO 2016 được mô tả dưới đây [36]:

**Bảng 1.2. Xếp loại lơ xê mi cấp dòng lympho theo WHO 2016**

<b>LXM cấp/u lympho tế bào B</b>	<b>LXM cấp/u lympho tế bào T</b>
LXM cấp/ u lympho tế bào B, không xếp loại	Lơ xê mi cấp tế bào T sớm
LXM cấp/ u lympho tế bào B với bất thường di truyền tái diễn: <ul style="list-style-type: none"> <li>- LXM cấp/ u lympho tế bào B với trên lưỡng bội NST;</li> <li>- LXM cấp/ u lympho tế bào B với dưới lưỡng bội NST;</li> <li>- LXM cấp/ u lympho tế bào B với chuyển đoạn t(9;22)(q34.1;q11.2) tạo gen lai <i>BCR-ABL1</i>;</li> <li>- LXM cấp/ u lympho tế bào B với chuyển đoạn t(v;11q23.3): cấu trúc lại gen <i>MLL</i>;</li> <li>- LXM cấp/ u lympho tế bào B với t(12;21)(p13.2;q22.1) tạo gen lai <i>TEL-AML1</i>;</li> <li>- LXM cấp/ u lympho tế bào B với t(5;14)(q31.1;q32.3) tạo gen lai <i>IL3-IGH</i>;</li> <li>- LXM cấp/ u lympho tế bào B với t(1;19)(q23;p13.3) tạo gen lai <i>E2A-PBX1</i>;</li> <li>- LXM cấp/ u lympho tế bào B với đột biến gen <i>BCR-ABL1-like</i>;</li> <li>- LXM cấp/ u lympho tế bào B với đột biến gen <i>iAMP21</i>.</li> </ul>	Lơ xê mi cấp/u lympho tế bào NK

*c. Xếp loại theo dấu ấn miễn dịch*

Xếp loại ALL trẻ em theo kiểu hình miễn dịch có ý nghĩa rất quan trọng trong điều trị và tiên lượng. Các tiêu chuẩn xếp loại ALL theo kiểu hình miễn dịch và xếp loại dưới nhóm ALL tế bào B hay T được xác định bằng hệ thống cho điểm của nhóm EGIL (Châu Âu) [37],[38].

**Bảng 1.3. Xếp loại miễn dịch dưới nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B**

Dòng B (CD19 <sup>++</sup> , và/hoặc CD79a <sup>++</sup> , và/hoặc CD22 <sup>+</sup> )	B sớm	HLA-DR <sup>+</sup> ; TdT <sup>+</sup> ; CD19 <sup>++</sup> ; CD10 <sup>-</sup> , CyIg <sup>-</sup>
	B chung	HLA-DR <sup>+</sup> ; TdT <sup>+</sup> ; CD19 <sup>++</sup> ; <b>CD10<sup>++</sup></b>
	Tiền B	HLA-DR <sup>+</sup> ; TdT <sup>+</sup> ; CD19 <sup>++</sup> ; <b>CD10<sup>++</sup>; CD20<sup>+</sup>; cyIgM<sup>++</sup></b>
	B trưởng thành	HLA-DR <sup>+</sup> ; CD19 <sup>++</sup> ; CD10 <sup>+/-</sup> ; CD20 <sup>++</sup> ; <b>sIgM<sup>++</sup>. CD34 và TdT</b> thường âm tính.

**Bảng 1.4. Xếp loại miễn dịch dưới nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho T**

Dòng T (CyCD3 <sup>+</sup> và/hoặc CD3 <sup>+</sup> )	T sớm		CD2 <sup>-</sup> , <b>CD7<sup>+</sup></b> , CD4 <sup>-</sup> , CD8 <sup>-</sup>
	T trung gian	Tiền T	<b>CD2<sup>+</sup></b> , CD7 <sup>+</sup> , CD4 <sup>-</sup> , CD8 <sup>-</sup>
		T ở tuyến ức	CD7 <sup>+</sup> , CD2 <sup>+</sup> , <b>CD5<sup>+</sup></b> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , CD1a <sup>+</sup>
	T trưởng thành		<b>CD3<sup>+</sup></b> , CD2 <sup>+</sup> , CD7 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> hoặc CD8 <sup>+</sup> , <b>TdT/CD34/CD1a<sup>-</sup></b>

*Ghi chú: - : < 10%, +/- : 10-25%, + : 25-75%, ++ : > 75% quần thể tế bào non ác tính dương tính.*

*d. Xếp loại theo nhóm nguy cơ*

Xếp loại theo nhóm nguy cơ tái phát lần đầu tiên được đưa ra tại Roma (1986) dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng cơ bản là tuổi và số lượng bạch cầu tại thời điểm chẩn đoán. Tiêu chuẩn này đã được xem xét lại tại hội thảo của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ - National Cancer Institute, NCI (1996). Tùy theo các nhóm nghiên cứu khác nhau mà ALL được chia ra 2 nhóm nguy cơ

(không cao và cao) hoặc 3 nhóm nguy cơ (không cao, trung bình và cao) hoặc 4 nhóm nguy cơ (nguy cơ thấp - low risk, nguy cơ tiêu chuẩn - standard risk, nguy cơ cao - high risk và nguy cơ rất cao - very high risk) [39],[40],[41]. Hai tiêu chuẩn chính được các nhóm nghiên cứu áp dụng là tuổi và số lượng bạch cầu. Ngoài ra, mỗi nhóm nghiên cứu khi đưa ra phác đồ điều trị đều có tiêu chuẩn chia nhóm nguy cơ riêng. Ngoài tuổi và số lượng bạch cầu, nhiều yếu tố tiên lượng khác đã được xem xét và đưa vào tiêu chuẩn xếp loại theo nhóm nguy cơ, đặc biệt là biến đổi di truyền, kiểu hình miễn dịch, đáp ứng sớm với điều trị cảm ứng, tồn dư tối thiểu của bệnh sau điều trị tấn công, giới tính, tình trạng thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương (CNS), thâm nhiễm tinh hoàn. Xếp loại theo nhóm nguy cơ trong ALL trẻ em là xếp loại được áp dụng chủ yếu hiện nay do liên quan trực tiếp đến việc lựa chọn phác đồ điều trị.

#### **1.2.4. Nguyên tắc và các phương pháp điều trị**

- a. Nguyên tắc điều trị:* Mục tiêu điều trị LXM cấp nói chung và ALL ở trẻ em là làm lui bệnh tới khỏi bệnh, gồm:
- Làm lui các biểu hiện lâm sàng và huyết học;
  - Duy trì tình trạng lui bệnh bằng hóa trị liệu hệ thống và điều trị dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương;
  - Điều trị hỗ trợ: giảm độc tính của hóa chất: chống thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng;
  - Điều trị các biến chứng của bệnh và biến chứng do điều trị, chú trọng đến tăng chất lượng cuộc sống của trẻ.

#### *b. Các phương pháp điều trị*

##### **- Điều trị hóa chất**

Điều trị hóa chất là phương pháp điều trị tiên phong và chủ yếu trong ALL trẻ em. Có nhiều phác đồ điều trị, song tất cả các phác đồ đều bao gồm 4 giai đoạn với các mục đích khác nhau: (1) điều trị cảm ứng kéo dài 4 - 5 tuần

để đạt lui bệnh, (2) điều trị củng cố để tăng cường lui bệnh hoặc giảm tồn dư tối thiểu của bệnh, (3) điều trị dự phòng bệnh lý ALL ở hệ thống thần kinh trung ương, và (4) điều trị duy trì để kéo dài tình trạng lui bệnh, giảm tái phát. Nguyên tắc điều trị đa hoá trị liệu là [42]:

- + Điều trị cá thể hoá: Dựa trên xếp loại nhóm nguy cơ của từng bệnh nhi cụ thể để lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp;
- + Theo dõi đáp ứng điều trị và tồn dư tối thiểu của bệnh;
- + Hoá trị tăng cường sau khi đạt được lui bệnh sau điều trị tấn công;
- + Điều trị dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương;
- + Có khoảng thời gian điều trị hợp lý;
- + Có kế hoạch ghép tế bào gốc tạo máu trên những bệnh nhi có chỉ định.

#### - **Ghép tế bào gốc tạo máu**

Trong khoảng hơn 60 năm qua, điều trị ALL trẻ em đã đạt được nhiều thành công, chất lượng điều trị đã có những cải thiện rõ rệt. Hầu hết bệnh nhi ngày nay được điều trị thành công, đạt được tình trạng lui bệnh mà không cần sử dụng đến phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu. Ghép tế bào gốc tạo máu được đặt ra với nhóm bệnh nhi nguy cơ cao, hoặc không đạt được tình trạng lui bệnh (kháng hoá trị), hoặc tái phát, đặc biệt tái phát sớm sau khi hoàn thành hóa trị liệu [23].

#### - **Điều trị nhắm đích và hướng điều trị trong tương lai**

Điều trị hóa chất có nhược điểm chung, đó là cùng một lúc làm tổn thương cả tế bào ác tính và tế bào lành, dẫn đến một số hạn chế trong hiệu quả điều trị và khả năng phục hồi sau điều trị. Từ nhiều năm nay, các nhà khoa học đã tiến hành nhiều nghiên cứu để tìm ra các loại thuốc đặc hiệu có tác dụng

chọn lọc trên tế bào ác tính, hoặc trên một số phân tử đặc hiệu có tính quyết định trong cơ chế bệnh sinh của bệnh, gọi là điều trị nhắm đích (targeted therapies) [43]. Một bước tiến quan trọng trong điều trị ALL là hiệu quả của điều trị nhắm đích bằng liệu pháp phân tử, tấn công vào các bản dịch mã đặc hiệu, như phân tử protein lai BCR-ABL1 bởi các thuốc ức chế Tyrosine Kinase (Imatinib, Dasatinib...). Liệu pháp kháng thể đơn dòng đặc hiệu (kháng thể kháng CD19, CD22, CD20) như Epratuzumab, Inotuzumab ozogamicin, rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab, Coltuximab ravtansine cũng đang được nghiên cứu điều trị kết hợp cùng các phác đồ hóa trị liệu hoặc điều trị đơn độc sau khi kết thúc hóa trị liệu [44]. Ngoài ra, các thuốc ức chế Proteasome (Bortezomib), thuốc ức chế JAK (Ruxolitinib), thuốc làm giảm quá trình Methyl hoá (Decitabine), thuốc ức chế PI3K/mTOR cũng đang bắt đầu với các thử nghiệm lâm sàng pha 2, pha 3. Liệu pháp miễn dịch tế bào CAR – Ts (Chimeric Antigen Receptor T cells) cũng là một trong các liệu pháp đang được lựa chọn sử dụng cho các bệnh nhi kháng trị/tái phát [43], [44].

#### **1.2.5. Một số yếu tố tiên lượng lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em**

Trong hơn nửa thập kỷ vừa qua, để nâng cao hiệu quả điều trị bệnh ALL, rất nhiều nhóm nghiên cứu ung thư trẻ em trên thế giới đã tiến hành một loạt các thử nghiệm lâm sàng. Từ các thử nghiệm lâm sàng đó, dựa trên phân tích ảnh hưởng của các yếu tố đến kết quả điều trị, các nhà khoa học đã rút ra được các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng. Các yếu tố tiên lượng hiện đang được áp dụng bởi hầu hết các nhóm thử nghiệm lâm sàng trong thiết kế và thực hiện phác đồ điều trị phân tầng nguy cơ cho trẻ em mới được chẩn đoán ALL được tóm tắt trong bảng 1.5 [45].

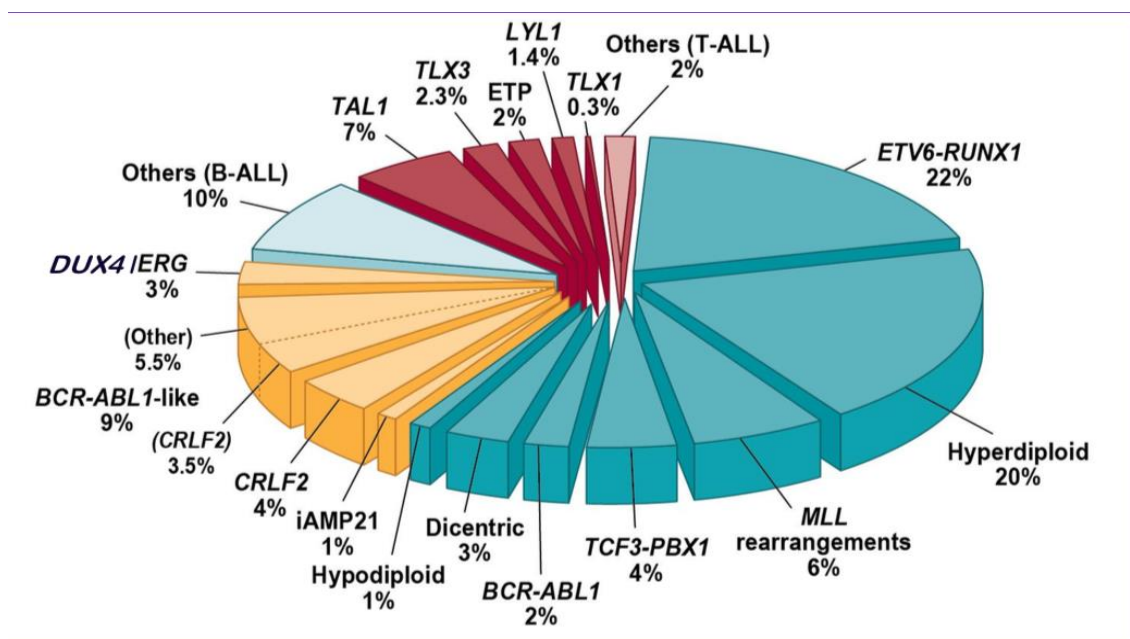
**Bảng 1.5. Tổng hợp vai trò của các yếu tố tiên lượng lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em của các nhóm nghiên cứu**

<b>Nhóm</b> <b>Yếu tố</b>	<b>BFM</b>	<b>COG</b>	<b>DCOG</b>	<b>DFCI</b>	<b>FRALLE</b>	<b>St. Jude</b>	<b>TPOG</b>
Tuổi	Không	Có	Không	Có	Có	Có	Có
Số lượng bạch cầu	Không	Có	Không	Có	Có	Có	Có
Kiểu hình miễn dịch	Có	Có	Không	Có	Có	Có	Có
Giới	Không	Có	Không	Không	Không	Không	Có
Tình trạng thâm nhiễm TKTW	Có	Có	Không	Có	Có	Có	Có
Đáp ứng huyết học sớm	Có	Có	Có	Không	Có	Không	Có
MRD	Có	Có	Có	Có	Có	Có	Có
<i>TEL-AML1</i>	Có	Có	Không	Không	Không	Có	Có
Trên lưỡng bội NST	Không	Có	Không	Không	Không	Có	Có
Dưới lưỡng bội NST	Có	Có	Có	Có	Có	Có	Có
Ph (+)	Có	Có	Có	Có	Có	Có	Có
Cấu trúc lại gen <i>MLL</i>	Có	Có	Có	Có	Có	Có	Có
t(1;19)	Không	Không	Không	Không	Không	Có	Có
iAMP21	Không	Không	Không	Không	Có	Không	Không
Thâm nhiễm tinh hoàn	Không	Có	Không	Không	Không	Có	Có

### 1.3. MỘT SỐ BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN LỢ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM VÀ GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG

Mối liên quan giữa tiên lượng và bất thường nhiễm sắc thể trong ALL tại thời điểm chẩn đoán được mô tả lần đầu tiên bởi Secker-Walker (1978). Kể từ đó các bất thường di truyền đã được coi như yếu tố tiên lượng hàng đầu trong ALL. Các nghiên cứu sau này cho thấy, bất thường di truyền trong ALL được phát hiện ở 75-80% các trường hợp [41],[46],[47],[48]. Các biến đổi này có ý nghĩa đặc biệt quan trọng trong tiên lượng bệnh, đánh giá nguy cơ tái phát, từ đó giúp bác sĩ lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp.

Các bất thường di truyền theo thể xếp loại miễn dịch và giá trị tiên lượng của các bất thường di truyền này được trình bày dưới đây:



**Biểu đồ 1.1. Biến đổi di truyền gặp trong ALL trẻ em (Charles-2013) [48]**

#### 1.3.1. Bất thường di truyền trong lơ xê mi cấp dòng lympho B

##### 1.3.1.1. Bất thường về số lượng nhiễm sắc thể

Bất thường số lượng NST trong bệnh ALL có thể đơn độc hoặc phối hợp với bất thường cấu trúc.



### **a. Trên lưỡng bội nhiễm sắc thể (> 46 NST)**

Trong ALL trẻ em, bất thường trên lưỡng bội NST có thể gặp là trên lưỡng bội tăng ít NST (47-50 NST), trên lưỡng bội tăng nhiều NST (51-68 NST), tăng bội NST (tam bội, tứ bội). Bất thường trên lưỡng bội tăng nhiều NST (thường từ 51-68 NST) là bất thường hay gặp nhất trong ALL trẻ em (20-22%) [49]. Đây cũng là bất thường có tiên lượng tốt nhất trong các bất thường về số lượng NST [49]. Đột biến trên lưỡng bội NST gặp ở trẻ em nhiều hơn người lớn với tỷ lệ lần lượt là 15% ở trẻ em và 6% ở người lớn [1],[46],[47]. Các nhiễm sắc thể cộng thêm thường gặp là: +4 (78%), +6 (85%), +10 (63%), +14 (84%), +17 (68%), +18 (76%), +21 (99%), và +X (89%) [50],[51],[52]. Thêm nhiễm sắc thể 4, 10, và 17 liên quan đến tiên lượng tốt trong ALL trẻ em với xác suất sống thêm không sự kiện lên tới gần 90% [52]. Các bệnh nhi có đột biến trên lưỡng bội nhiễm sắc thể thường có đáp ứng tốt với methotrexate liều cao [52].

### **b. Dưới lưỡng bội nhiễm sắc thể (<46 NST)**

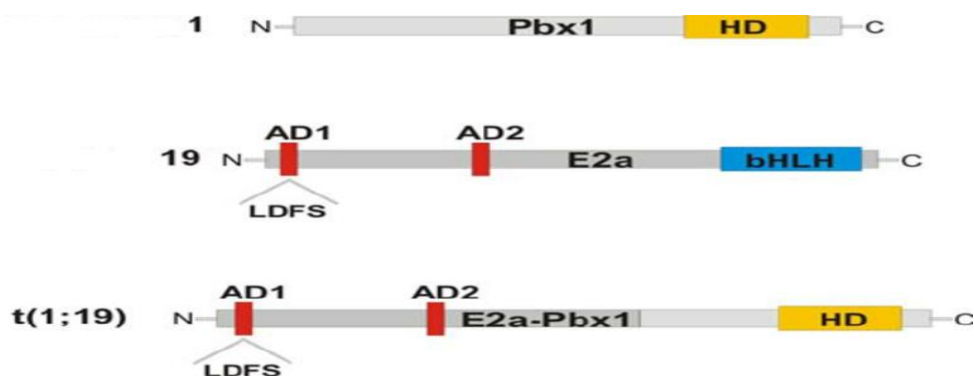
Bất thường dưới lưỡng bội NST có thể gặp là gần đơn bội (24-29 NST), dưới lưỡng bội thấp (33-39 NST), dưới lưỡng bội cao (40-43 NST) và gần lưỡng bội (44 NST). Nhóm có số lượng NST gần một nửa lưỡng bội (24-31 NST) có sự thay đổi đích thụ thể của tín hiệu Tyrosine Kinase và tín hiệu Ras (71%) và yếu tố gen điều hoà phiên mã IKZF3 (13%). Ngược lại, nhóm ALL có số lượng 32 - 39 NST thì được đặc trưng bằng sự thay đổi trong *TP53* (91,2%), *IKZF2* (53%) và *RBI* (41%). Cả hai nhóm có bộ NST dưới lưỡng bội đều hoạt hoá con đường tín hiệu Ras và phosphoinositide 3-kinase (PI3K) [49],[53]. Đột biến dưới lưỡng bội NST (dưới 45 NST), được phát hiện ở khoảng 2% LXM cấp dòng lympho tế bào tiền B, liên quan đến tiên lượng xấu [54].

### 1.3.1.2. Bất thường về gen

Các bất thường về gen chủ yếu do đột biến cấu trúc NST, có thể gây nên bởi chuyển đoạn NST, mất đoạn, đảo đoạn, cấu trúc lại gen hay đột biến điểm trên NST. Dưới đây là một số đột biến gen xuất hiện với tần xuất khá cao và có ý nghĩa trong ALL, đặc biệt là ALL trẻ em.

#### a. Đột biến gen *E2A-PBX1* với t(1;19) (q23;p13)

Gen *E2A* (*TCF3-Transcription factor 3*) nằm trên NST 19p13.3, mã hóa cho một protein thuộc họ yếu tố phiên mã E protein, có vai trò trong quá trình sinh sản dòng lympho. Gen *PBX1* (pre-B-cell leukemic homeobox1) nằm trên NST 1q23.3, mã hóa cho một protein hạt nhân của gia đình các yếu tố phiên mã homeobox, có vai trò trong quá trình tạo xương. Hoạt động của gen lai không gây ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình tạo máu mà thông qua hoạt hoá quá mức gen *BM11*, qua đó gián tiếp ức chế gen *TP53*, ảnh hưởng đến quá trình tự đổi mới, tăng sinh và biệt hoá của tế bào lympho B.



**Hình 1.1. Gen *E2A* trên NST số 19, *PBX1* trên NST số 1 và cấu trúc đột biến gen *E2A-PBX1***

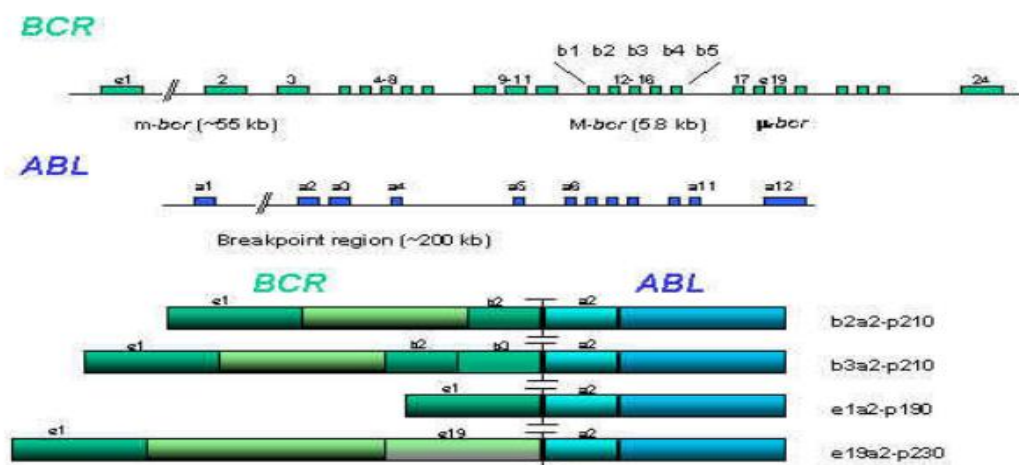
(<https://www.researchgate.net/figure/A-schemaitic-representation-of-the-structure-of-Pbx1-and-E2a-proteins>)

HD: Homeodomain; bHLH: basix helix - loop – helix domain; AD: transactivation domain

Đột biến gen *E2A-PBX1* tạo ra bởi chuyển đoạn t(1;19) (q23;p13) gặp ở khoảng 5% trẻ em bị ALL. Đột biến này thường gặp trong nhóm ALL tế bào tiền B theo xếp loại miễn dịch (25%) [1],[40],[55]. Đột biến này có tiên lượng trung bình, đáp ứng tốt với điều trị methotrexate liều cao, tuy nhiên lại là yếu tố nguy cơ tái phát trên thần kinh trung ương [1],[40],[56]. Vì vậy, *E2A-PBX1* là một trong đột biến gen được khảo sát tại thời điểm chẩn đoán nhằm dự đoán nguy cơ thâm nhiễm TKTW và lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp.

### b. Đột biến gen *BCR-ABL1* với t (9; 22) (q34; q11)

Gen *ABL1* nằm trên nhánh dài NST số 9 (9q34), mã hóa cho một protein Tyrosine Kinase có vai trò trong biệt hóa, phân chia và bám dính của tế bào. Gen *BCR* nằm trên nhánh dài NST 22 (22q11), mã hóa cho một loại protein, tuy nhiên chức năng của nó còn chưa được rõ ràng. Chuyển đoạn NST t(9;22)(q34;q11) tạo ra đột biến dung hợp gen *BCR-ABL1*, mã hoá cho protein BCR-ABL1 có hoạt tính Tyrosine Kinase. Tùy theo vị trí đứt gãy trên đoạn gen *BCR* mà khi chuyển đoạn với gen *ABL1* sẽ tạo ra các gen lai *BCR-ABL1* mã hoá các protein có trọng lượng phân tử khác nhau được gọi là p190, p210 và p230 (hình 1.3). Trong ALL, loại protein BCR-ABL1 thường gặp là p190.

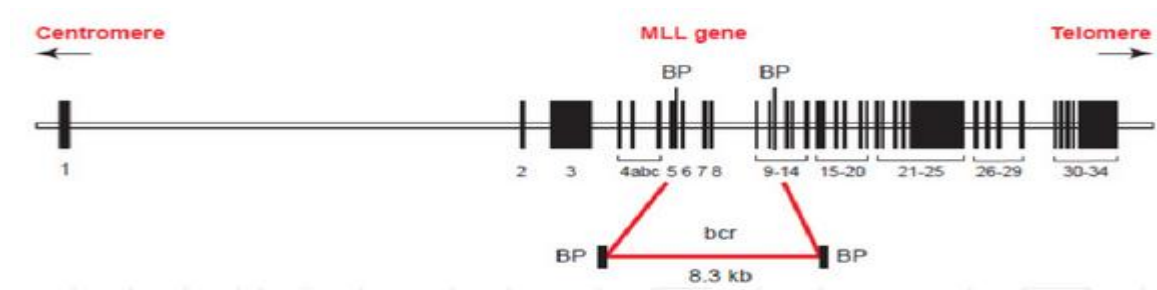


**Hình 1.2. Cấu trúc gen *BCR*, *ABL1* và protein lai BCR-ABL1**

([http://www.fedoa.unina.it/3382/1/Tesi\\_Dottorato\\_Nicola\\_Esposito.pdf](http://www.fedoa.unina.it/3382/1/Tesi_Dottorato_Nicola_Esposito.pdf))

Chuyển đoạn t(9;22)(q34;q11) tạo ra nhiễm sắc thể Philadelphia (Ph) với đột biến gen *BCR-ABL1*, gặp ở 3% ALL trẻ em, được coi là nhóm tiên lượng xấu nhất [41]. Đột biến gen này mã hoá protein có hoạt tính Tyrosine Kinase tăng cường tương tác với RAS, AKT, và con đường JAK/STAT [57],[58]. Việc sử dụng Imatinib kết hợp với hoá trị liệu tích cực đã cải thiện phần nào hiệu quả điều trị ở những bệnh nhi có đột biến này. Tuy nhiên, vấn đề kháng Imatinib gần cũng tăng lên khá nhanh.

### c. Sự sắp xếp lại gen *MLL* (Mixed lineage leukemia) (11q23)



**Hình 1.3. Cấu trúc gen *MLL* trên NST số 11 (11q23.3)**

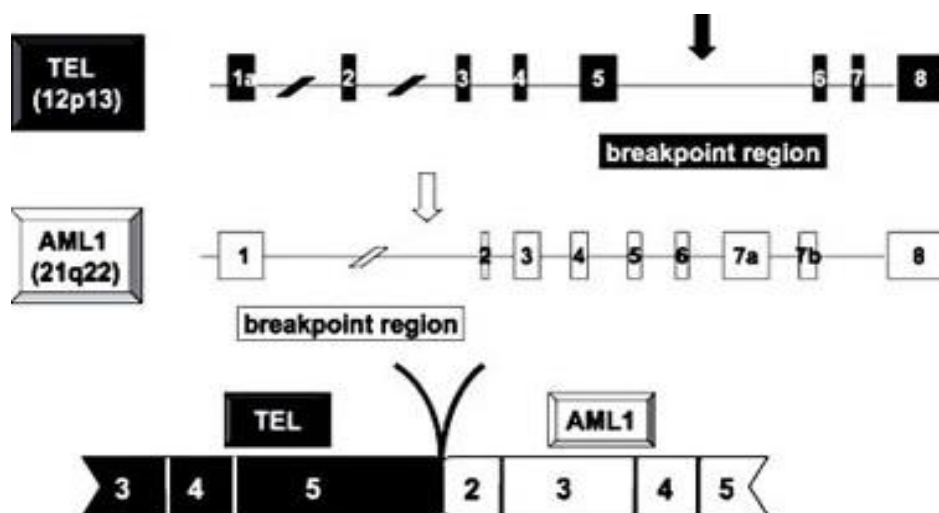
(<https://www.semanticscholar.org/paper/MLL-Gene-Alterations-in-Acute-Myeloid-Leukaemia/figure/2>)

Gen *MLL* nằm trên NST số 11 (11q23). Sự sắp xếp lại gen *MLL* là đột biến phổ biến nhất ở trẻ dưới 1 tuổi (80%), nhưng chỉ xảy ra ở khoảng 8% ALL trẻ em [1], 10% ALL người lớn. Sự sắp xếp lại gen *MLL* liên quan đến nhóm nguy cơ cao ở cả người lớn và trẻ em [1],[59]. Có khoảng 104 sự sắp xếp lại gen *MLL*, trong số đó 64 chuyển đoạn gen đã được phát hiện ở mức độ phân tử. 5 chuyển đoạn phổ biến nhất liên quan đến sắp xếp lại gen *MLL* với khoảng 80% các trường hợp LXM cấp có chuyển đoạn liên quan đến gen *MLL* là t(4;11)(q21;q23) mã hoá đột biến gen *MLL-AF4*, t(9;11)(p22;q23) mã hoá đột biến gen *MLL-AF9*, t(11;19)(q23;p13.3) mã hoá đột biến gen *MLL-ENL*, t(10;11)(p12;q23) mã hoá đột biến gen *MLL-AF10*, và t(6;11)(q27;q23)

mã hoá đột biến gen *MLL-AF6*. [1],[59]. Trong số đó, đột biến gen *MLL-AF4* gặp với tỷ lệ cao nhất và đặc biệt có ý nghĩa trong chia nhóm nguy cơ theo phác đồ điều trị.

**d. Đột biến gen *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)* với *t(12;21) (p13;q22)***

Gen *TEL (ETV6)* nằm trên nhánh ngắn của NST số 12 (12p13.2), bao gồm 8 exon và 2 codon mở đầu, mã hóa cho protein chứa 452 axit amin, có vai trò trong điều chỉnh quá trình phát triển và tăng trưởng của các loại tế bào, đặc biệt là tế bào máu. Gen *AML1 (RUNX1)* có chiều dài 260 kb, nằm trên nhánh dài NST số 21 (21q22.12), bao gồm 12 exon. *AML1* mã hóa cho một protein chứa 453 axit amin, là một yếu tố phiên mã có vai trò điều chỉnh quá trình biệt hóa từ tế bào gốc tạo máu thành các tế bào máu trưởng thành [60],[61].



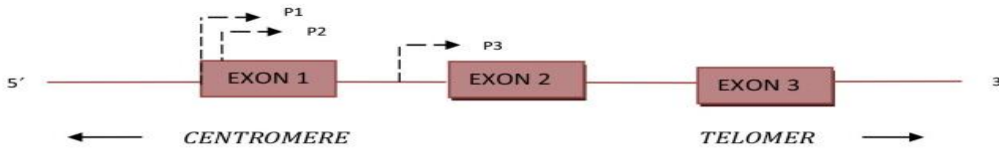
**Hình 1.4. Cấu trúc gen *TEL*, *AML1* và đột biến gen *TEL-AML1***

(<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006001100003>)

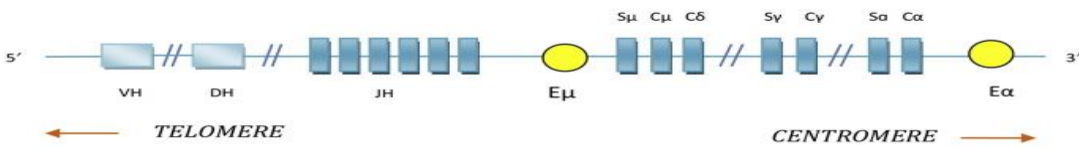
Chuyển đoạn này xảy ra ở 22% ALL trẻ em và 2% ALL người lớn [1],[47]. Đây là chuyển đoạn gen thường gặp nhất trong ALL tế bào tiền B [1]. Những bệnh nhi có chuyển đoạn gen này thường đáp ứng tốt với điều trị hoá chất, đặc biệt là các phác đồ có L-asparaginase [1].

### e. *MYC-IGH* (t(8;14), t(2;8) và t(8;22))

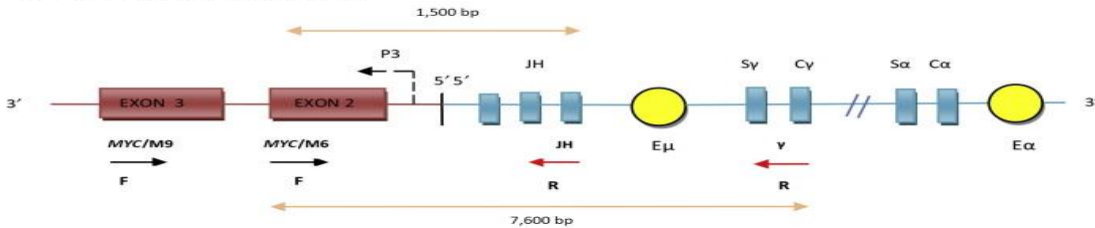
#### A Chromosome 8q24: *c-myc* gene



#### B Chromosome 14q32: *IGH* locus



#### C der 14 t(8;14) (q24;q32)



**Hình 1.5. Cấu trúc gen *MYC*, *IGH* và đột biến gen *MYC-IGH***

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658387616300310>)

- Cấu trúc gen *MYC* trên NST số 8 (8q24)
  - Cấu trúc gen *IGH* trên NST số 14 (14q32)
  - Cấu trúc gen lai *MYC-IGH* tạo bởi chuyển đoạn NST t(8;14)(q24;q32)
- P: Promoter (vùng khởi động – P1, P2, P3)

Chuyển đoạn t(8;14)(q24;q32) và các biến thể của nó là t(2;8)(p11;q24) và t(8;22)(q24;q11) liên quan đến sự phát triển của ALL tế bào B trưởng thành [40],[41]. Trong đó, chuyển đoạn t(8;14) phổ biến nhất, được phát hiện ở 85% trường hợp, t(2;8) và t(8;22) được tìm thấy ở 5-10% trường hợp [1]. Gen *MYC* điều hoà một số chu trình sinh học quan trọng như kiểm soát chu kỳ tế bào, sự phát triển của tế bào, tổng hợp protein, tân tạo mạch và chết theo chương trình. Vì vậy, đột biến gen *MYC* có thể ảnh hưởng đến chu kỳ tế bào, biệt hoá tế

bào, chuyển hoá, và quá trình chết theo chương trình. Tuy nhiên, do tỷ lệ ALL tế bào B trưởng thành thấp nên gen *MYC-IGH* hiện chưa được xét nghiệm thường quy cho bệnh nhi ALL.

#### **f. *BCR-ABL1-like***

Có tới 15% trường hợp B-ALL trẻ em biểu hiện gen tương tự như ALL có *BCR-ABL1* (+) và được gọi là những trường hợp có *BCR-ABL1 like*. Đó là do chuyển đoạn giữa gen *BCR* với các biến thể khác trong họ gen *ABL* như *ABL1*, *ABL2*, *JAK2*... Các bệnh nhi ALL có *BCR-ABL1 like* cũng có hoạt tính Tyrosine Kinase mạnh nên có cơ chế gây bệnh tương tự bệnh nhi có *BCR-ABL1* và cũng có khả năng đáp ứng với các thuốc ức chế Tyrosine Kinase (TKs). Ngoài ra, các trường hợp ALL có *BCR-ABL1 like* thường kèm theo mất đoạn/đột biến gen *IKZF1* và có tiên lượng xấu [40].

*Như vậy, trong số các đột biến gen thường gặp trong lơ xê mi cấp dòng lympho tế bào B ở trẻ em, 4 đột biến gen TEL-AML1, E2A-PBX1, MLL-AF4, BCR-ABL1 là những đột biến dung hợp gen có giá trị trong chẩn đoán cũng như có ý nghĩa tiên lượng trong điều trị và dự đoán nguy cơ tái phát (tủy xương và thân kinh trung ương). Do đó, 4 đột biến gen này được xét nghiệm thường quy tại thời điểm chẩn đoán và được thực hiện trong nghiên cứu.*

### **1.3.2. Bất thường di truyền trong lơ xê mi cấp dòng lympho T**

T-ALL chiếm khoảng 10-15% ALL ở trẻ em và thường có tiên lượng xấu hơn so với B-ALL. Các bất thường di truyền được phát hiện ở khoảng 50% các trường hợp T-ALL. Trong T-ALL, bất thường về số lượng nhiễm sắc thể hiếm gặp và thường không liên quan đến tiên lượng bệnh. Đột biến về cấu trúc chủ yếu là chuyển đoạn NST, liên quan đến gen *TCR* [1],[38],[62]. LXM cấp tế bào NK là một dưới nhóm của T-ALL theo xếp loại của WHO 2016

[36]. Tuy nhiên, do rất hiếm gặp, các biến đổi di truyền và ý nghĩa trong LXM cấp tế bào NK chưa được làm sáng tỏ.

T-ALL không phải là LXM cấp phổ biến nhưng di truyền của nó đã và đang được nghiên cứu ở mức độ khá sâu. Các đột biến chính trong T-ALL được phát hiện lần đầu tiên bởi việc nhân bản các đứt gãy tại NST chuyển đoạn. Các thí nghiệm này cho thấy những gen phát sinh ung thư bị giảm biểu hiện bởi sự tái tổ hợp giữa vùng khởi động và vùng tăng cường của các gen thụ thể tế bào T. Sau đó thì chính những gen phát sinh ung thư này bị biểu hiện quá mức bởi các cơ chế khác nhau. Việc giải trình tự toàn bộ đoạn gen mã hoá protein và giải trình tự gen đích đã cho thấy nhiều đột biến quan trọng trong T-ALL. Các gen phát sinh ung thư và gen ức chế khối u này được chia vào các nhóm gen chính. Locus *CDKN2A* (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A) mã hoá các gen điều hoà chu trình tế bào là *P14ARF* và *P16INK4A*, và locus này là gen không hoạt động phổ biến nhất trong T-ALL ở người. *CDKN2A* nằm trên NST số 9p21, vị trí bị mất đoạn đồng hợp tử ở hơn 72% bệnh nhi T-ALL. *CDKN2A* cũng bị bất hoạt bởi nhiều cơ chế khác. Mất đoạn NST vùng 13q14.2 bao gồm gen *RBI* (Retinoblastoma protein 1) xuất hiện ở 12% các bệnh nhi T-ALL; mất đoạn này được thấy ở những bệnh nhi còn nguyên vẹn *CDKN2A*, khi mà cả hai chất ức chế khối u này được cho là cùng hoạt động theo một con đường. Các đột biến ở *TP53* và *CDKN1B* (*p27*) đều không phổ biến, mỗi loại xuất hiện dưới 1% ở các bệnh nhi T-ALL [63],[64],[65].



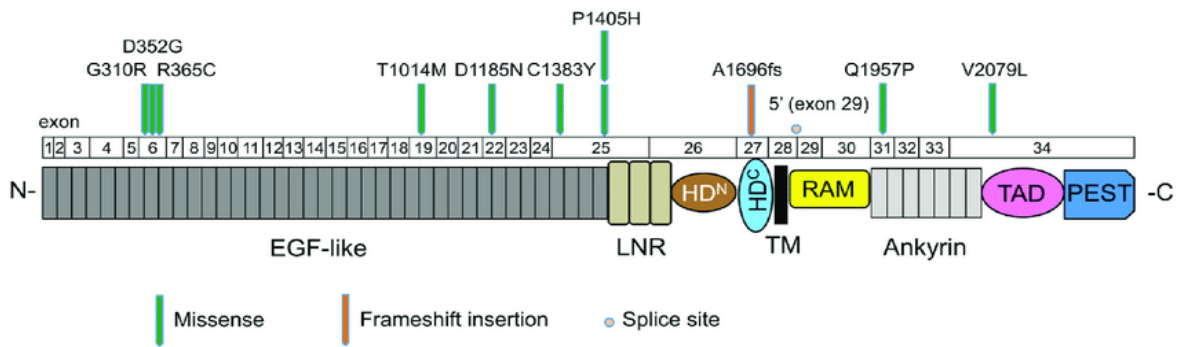
**Bảng 1.6. Chức năng của các nhóm gen bị đột biến trong lơ xê mi cấp dòng lympho T**

<b>Nhóm gen</b>	<b>Tần suất * (%)</b>	<b>Gen phát sinh ung thư hoặc ức chế khối u</b>
Các gen trong chu trình tế bào	85	<i>CDKN2A, RB1, TP53, CDKN1B</i>
Notch1 và các gen đích của Notch1	70	<i>NOTCH1, FBW7, MYC</i>
bHLH và các đối tác	35	<i>TAL1, TAL2, LYL1, OLIG2, LMO1-3</i>
Các gen homeobox	35	<i>TLX1, TLX3, cụm HOXA, MLL, CALM</i>
Các yếu tố phiên mã khác và các biến đổi NST	5-15	<i>MYB, BCL11B, PHF6, EZH2</i>
Cytokine và tín hiệu truyền	5-15	<i>ABL1, FLT3, IL7R, JAK1, LCK, NRAS, IGF1R</i>

\* Tần suất được thể hiện là trung bình của tất cả các tần suất của mỗi đột biến gen trong từng nhóm nhất định.

#### **a. NOTCH1**

Gen *NOTCH1* nằm trên NST 9q34.3, mã hoá một protein thuộc gia đình protein thụ thể NOTCH1. NOTCH1 là một protein điều hoà quan trọng trong việc quyết định số phận của nhiều loại tế bào, bao gồm cả việc định hướng dòng tế bào T, tăng sinh, biệt hóa và quá trình chết theo chương trình của tế bào. NOTCH1 có cấu trúc xuyên màng, thông qua gắn với các phối tử để điều hoà chu trình tế bào [66],[67].



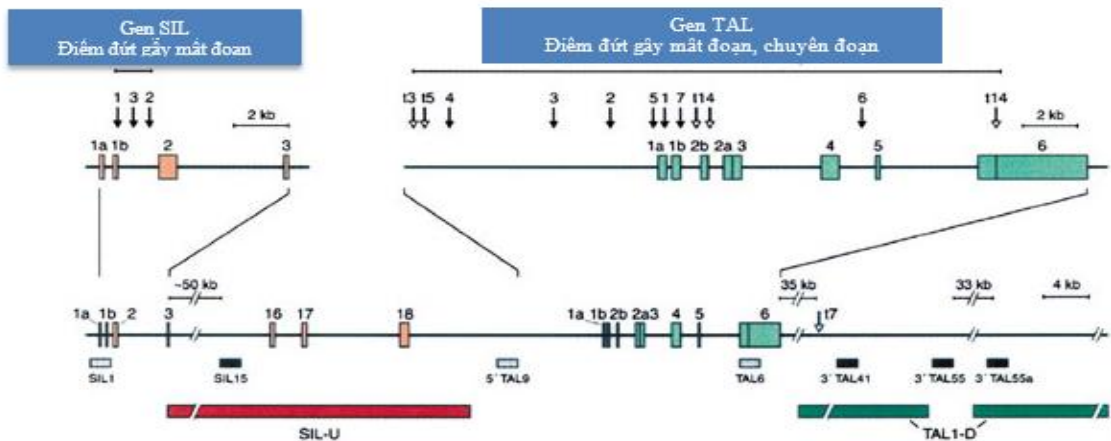
**Hình 1.6. Các kiểu đột biến *NOTCH1* và cấu trúc protein *NOTCH1***

([https://www.researchgate.net/figure/Mutation-distribution-in-the-exons-and-functional-domains-of-NOTCH1-Each-arrowhead\\_fig3\\_318446739](https://www.researchgate.net/figure/Mutation-distribution-in-the-exons-and-functional-domains-of-NOTCH1-Each-arrowhead_fig3_318446739))

EGF-like: epidermal growth factor-like; LNR: Lin12/Notch repeats; HD<sup>N</sup>: heterodimerization-N terminal; HD<sup>C</sup>: heterodimerization-C terminal; TM: transmembrane; RAM: Rbp-associated molecule; Ankyrin, CDC10/ankyrin domain; TAD: transactivation domain; PEST: một vùng giàu proline (P), glutamate (E), serine (S), và threonine (T).

### b. Gen *TAL1*

Gen *TAL1* nằm trên nhánh ngắn NST số 1 (1p33), quy định tổng hợp protein thuộc họ các yếu tố phiên mã Helix-Loop-Helix cơ bản (bHLH), có vai trò trong quá trình biệt hóa của các tế bào gốc tạo máu. Gen *TAL1* (T-cell acute lymphocytic leukemia protein 1) bị mất điều hoà trong 25% của T-ALL. Tuy nhiên, ý nghĩa tiên lượng của gen vẫn chưa thực sự rõ ràng. *TAL1* được tách dòng đầu tiên từ chuyển đoạn NST t(1;14)(p32;q11) tạo gen lai *TAL1/TCR*, chiếm 3% các bệnh nhi T-ALL. Trong chuyển đoạn này, vùng đứt gãy là đầu 5' chứa vùng mã hoá của *TAL1* trên NST số 1, và chuyển đoạn NST này cũng đặt *TAL1* dưới sự điều hoà của các gen  $\alpha/\beta$  thụ thể tế bào T trên NST số 14. Một nhóm thứ hai của các tái tổ hợp xảy ra ở 26% các bệnh nhi T-ALL gây mất đoạn từ 90 tới 100 kb của ADN từ vùng 5' ngược dòng của *TAL1*, đặt gen này dưới sự kiểm soát của cấu trúc khởi động *SIL* promoter vùng 5' [53].



**Hình 1.7. Cấu trúc gen *TAL1* và *SIL***

([https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-the-SIL-and-TAL1-genes-in-chromosome-region-1p32-Deletion\\_fig1\\_11407748](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-the-SIL-and-TAL1-genes-in-chromosome-region-1p32-Deletion_fig1_11407748))

### c. Gen *TLX1* (*HOX11*)

Gen *TLX1* (*HOX11*) thuộc nhóm gen homeobox, bị biểu hiện quá mức do sự tái tổ hợp NST hoặc các cơ chế khác trong 7% của T-ALL. *TLX3* (*HOX11L2*) bị mất điều hoà phổ biến nhất bởi chuyển đoạn NST t(5;14)(q35.1;q32) trong 20% các trường hợp T-ALL người trưởng thành. Cụm gen *HOXA* bị mất điều hoà trong 5% các trường hợp T-ALL bởi đảo đoạn NST số 7 inv(7)(p15.2;q34) và các cơ chế phiên mã khác. T-ALL biểu hiện quá mức *TLX1* có một sự ức chế đặc biệt ở giai đoạn vô của quá trình biệt hoá tế bào T. Dữ liệu gần đây sử dụng chuột chuyển gen biểu hiện quá mức *TLX1* cho thấy protein này có thể ức chế các gen kiểm soát sự phân bào, dẫn tới đột biến lệch bội, và có thể phá vỡ các yếu tố bình thường cần thiết cho quá trình tái tổ hợp thụ thể  $\alpha$  tế bào T. *MLL* và các đối tác lai của nó là *PICALM* và *MLLT10* được tái tổ hợp và biểu hiện quá mức trong 5-10% các trường hợp T-ALL và có thể có chức năng làm mất điều hoà biểu hiện của cụm gen *HOXA* [53]. Bất thường gen liên quan đến *TLX1* thường có tiên

lượng tốt so với các nhóm T-ALL khác. Một số bất thường di truyền trong LXM cấp dòng T với ý nghĩa tiên lượng được liệt kê trong bảng 1.7 [16]:

**Bảng 1.7. Bất thường di truyền trong lơ xê mi cấp dòng lympho T và ý nghĩa tiên lượng**

<b>Chuyển đoạn NST</b>	<b>Gen liên quan</b>	<b>Tỷ lệ gặp ở T-ALL trẻ em</b>	<b>Tiên lượng</b>
t(10;14)(q24;q11)	<i>TLX1 (HOX11)</i>	5%	Tốt
t(7;10)(q35;q24)	<i>TLX1 (HOX11)</i>	5%	Tốt
t(5;14)(q35;q32)	<i>TLX3 (HOX11L2)</i>	20%	Xấu
inv(7)(p15q34)	<i>HOXA@</i>	5%	-
t(1;14)(p32;q11), t(1;14)(p34;q11) t(1;7)(p32;q34)	<i>TAL1 (SCL,TCL5)</i>	40%	-
t(7;9)(q34;q32)	<i>TAL2</i>	2%	-
t(7;19)(q34;p13)	<i>LYL1</i>	Hiếm gặp	-
t(11;14)(p15;q11)	<i>LMO1</i>	-	-
t(11;14)(p13;q11)	<i>LMO2</i>	-	-
t(10;11)(p13;q14)	<i>PICALM-MLLT10</i> ( <i>CALM-AF10</i> )	10%	-
t(11;19)(q23;p13)	<i>MLL-MLLT1</i>	4%	-
t(9;9)(q34;q34)	<i>NUP214-ABL1</i>	6%	-

Như vậy, không có nhiều đặc hiệu về tổn thương trong lơ xê mi cấp dòng lympho tế bào T ở trẻ em. Các biến đổi di truyền trong T-ALL chủ yếu liên quan đến cấu trúc và mối liên quan đến tiên lượng bệnh còn chưa rõ ràng.

## 1.4. PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 TRONG ĐIỀU TRỊ LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM.

Phác đồ FRALLE 2000 (French acute lymphoblastic leukemia study group) là phác đồ điều trị theo phân tầng nguy cơ cho các bệnh nhi ALL ở lứa tuổi 1-20 của Pháp. Các phác đồ FRALLE được cải biên từ phác đồ có nguồn gốc từ nhóm BFM (Berlin-Frankfurt-Münster), được ứng dụng khá rộng rãi tại Pháp và một số các nước Châu Âu. Tại Việt Nam, phác đồ FRALLE 2000 được áp dụng điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương và Bệnh viện Truyền máu – Huyết học thành phố Hồ Chí Minh. Phác đồ đã được Bộ Y tế phê duyệt [34].

### 1.4.1. Xếp loại nhóm nguy cơ điều trị theo phác đồ FRALLE 2000

#### a. Đối với lơ xê mi cấp dòng lympho B [34]

- **Nhóm A:** Nguy cơ chuẩn (Standard risk): Lơ xê mi cấp dòng lympho B,  $1 < \text{tuổi} < 10$ , số lượng bạch cầu  $< 50\text{G/L}$  và có đủ các yếu tố sau:
  - Không có thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương;
  - Không có t(9;22), t(4;11) hoặc bộ nhiễm sắc thể  $\leq 44$ ;
  - *BCR-ABL1* hay *MLL-AF4* âm tính;
  - Không hiện diện sự tái sắp xếp gen *MLL* phát hiện bằng kỹ thuật Southern blot hay FISH cho trường hợp CD10 (+) yếu;
  - CD10 (+).

Nhóm A sẽ được chia ra 3 nhóm A1, A2, A3 dựa vào đánh giá tế bào blast trong tủy ngày 21 (bất kể sự nhạy cảm với corticoid vào ngày 8 hay không):

- Blast  $\leq 5\%$  (type M1): Nhóm A1
- Blast 6 - 25% (type M2): Nhóm A2
- Blast  $> 25\%$  (type M3): Nhóm A3

Bệnh nhi có MRD (+) ( $\geq 10^{-2}$ ) vào ngày 35-42 sẽ được chuyển sang nhóm A3

- **Nhóm B:** Nguy cơ cao (high risk): Lơ xê mi cấp dòng lympho B và có một trong những tiêu chuẩn sau:

- Tuổi  $\geq 10$ ;
- Có thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương;
- Bạch cầu  $\geq 50G/L$ ;
- Có t(9;22), t(4;11) hoặc bộ NST  $\leq 44$ ;
- *BCR-ABL1* hay *MLL-AF4* dương tính;
- Hiện diện sự tái sắp xếp gen *MLL* phát hiện bằng kỹ thuật Southern blot hay FISH cho trường hợp CD10 (+) yếu.

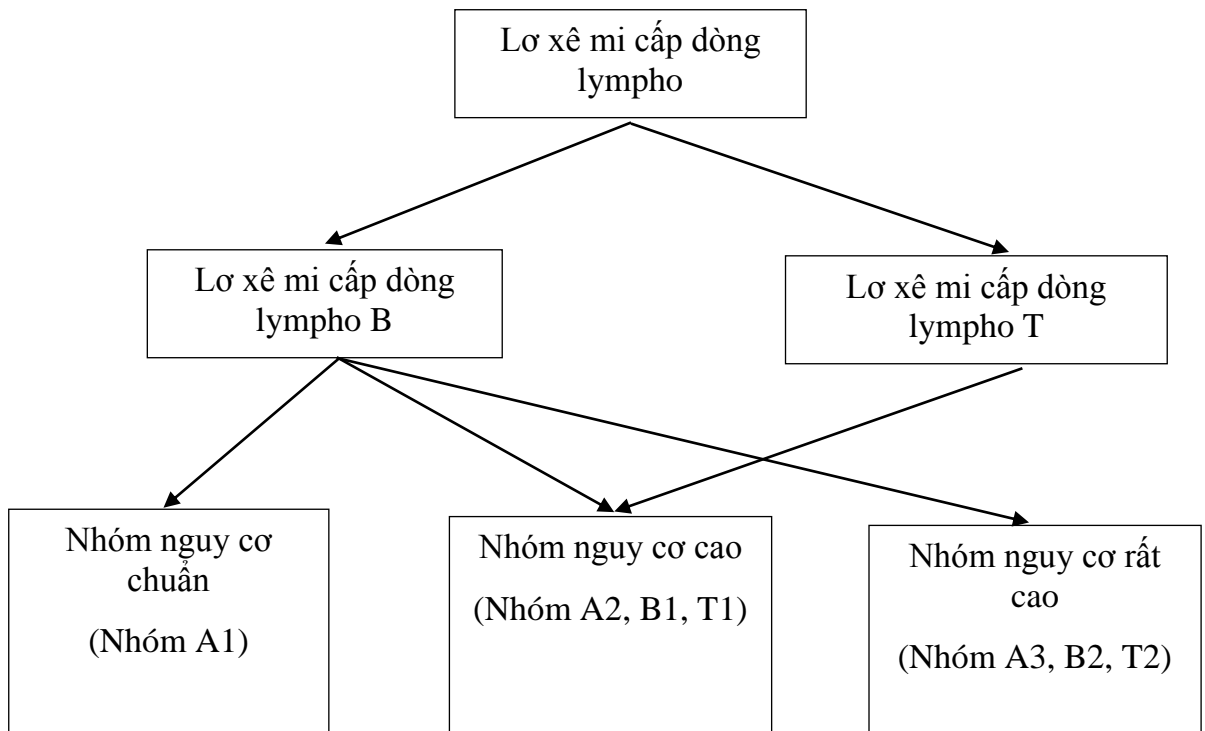
Chia nhóm B1 và B2 vào ngày 21 của điều trị tấn công dựa vào một số bất thường NST, đột biến dung hợp gen và sự nhạy cảm với corticoid vào ngày 8, nhạy cảm hóa trị vào ngày 21 (xin tham khảo bảng 2.4).

#### **b. Đối với lơ xê mi cấp dòng lympho T:**

Bệnh nhi được chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng lympho T (dựa trên dấu ấn miễn dịch). Chia nhóm T1 và T2 dựa trên sự đánh giá nhạy cảm corticoid ngày 8, nhạy cảm hóa trị ngày 21, MRD ngày 35 - 42 (xin tham khảo bảng 2.5).

#### **1.4.2. Điều trị các nhóm trong phác đồ FRALLE 2000**

Dựa trên kiểu hình miễn dịch và chia nhóm nguy cơ, phác đồ FRALLE 2000 có các nhánh áp dụng riêng cho các nhóm A, B và T và đều bao gồm các giai đoạn: Tấn công, củng cố, tăng cường 1, tích cực muộn, tăng cường 2 và duy trì trong 24 tháng. Sau khi đánh giá đáp ứng sớm với điều trị, phác đồ FRALLE 2000 tiếp tục được phân nhóm nguy cơ lại với từng nhóm A, B, T để lựa chọn phác đồ tiếp theo. Điều trị theo phân nhóm nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000 được mô tả tổng quát như sau:



**Sơ đồ 1.1. Chia nhóm điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em theo phác đồ FRALLE 2000**

Các phác đồ chi tiết cho các nhóm bao gồm các giai đoạn được trình bày trong phần đối tượng và phương pháp nghiên cứu.

## **1.5. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM**

### **1.5.1. Nghiên cứu về điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em trên thế giới**

Trong vòng hơn 50 năm qua, thế giới đã chứng kiến sự thay đổi đáng kinh ngạc trong hiệu quả điều trị ALL trẻ em. Kết quả điều trị đã tăng từ xác suất sống thêm toàn bộ 5 năm (OS) 10% ở những năm 1960, lên tới trên 90% sống thêm toàn bộ 10 năm trong những nghiên cứu gần đây [1]. Năm 2013, tác giả Ching Hong Pui đã có một báo cáo tổng kết chặng đường 50 năm trong điều trị LXM cấp dòng lympho trẻ em của bệnh viện nghiên cứu trẻ em St Jude, nhận thấy xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 10 năm giai đoạn

2000-2007 đã lên tới  $91,1 \pm 2,8\%$  [68]. Andre Baruchel và các cộng sự đã tổng hợp các kết quả nghiên cứu của phác đồ FRALLE 2000 A trên 1201 trẻ được chẩn đoán ALL nhóm nguy cơ tiêu chuẩn của các nghiên cứu đa trung tâm từ năm 2000-2010 [69]. Theo các báo cáo ghi nhận, xác suất đạt lui bệnh hoàn toàn sau điều trị cảm ứng là 99,7%. Tỷ lệ sống thêm 5 năm không sự kiện (EFS) là 91,5%; sống thêm toàn bộ (OS) là 97,4%. EFS và OS 5 năm của hai nhóm A1 và A3 lần lượt là 93,1% và 61,2% ( $p < 0.001$ ), 98,3% và 84,2% ( $p < 0.0001$ ). 30 bệnh nhi có MRD  $> 0,1\%$  sau điều trị cảm ứng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm này là 58,8%. Đặc biệt, tỷ lệ EFS tại thời điểm 5 năm của nhóm bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1* là 96,6% (95% CI: 94,4–98,8) [69]. Tổ chức CCG đã thực hiện điều trị trên 13.298 bệnh nhi ALL dưới 21 tuổi với 16 thử nghiệm lâm sàng từ năm 1983 đến 2002 [70]. Kết quả được tổng hợp qua ba giai đoạn, giai đoạn 1983–1988, giai đoạn 1989–1995 và giai đoạn 1996–2002. Trong ba khoảng thời gian, tỷ lệ EFS tại thời điểm 10 năm cho nhóm nguy cơ tiêu chuẩn và nguy cơ cao ở bệnh nhi B-ALL lần lượt là 68% và 58%, 77% và 63%, 78% và 67%; trong khi đối với nguy cơ tiêu chuẩn và nguy cơ cao hơn ở nhóm bệnh nhi T-ALL, EFS lần lượt là 65% và 56%, 78% và 68%, và 70% và 72%. EFS 5 năm cho trẻ sơ sinh lần lượt là 36%, 38% và 43% [71]. Dưới đây là tổng hợp một số báo cáo theo dõi kết quả điều trị của một số nhóm nghiên cứu [71].



**Bảng 1.8. Các nhóm nghiên cứu có báo cáo kết quả điều trị gần đây**

Nhóm NC	Khoảng thời gian NC	Tuổi	Số lượng BN	Số lượng NC	EFS thời điểm 10 năm
AIEOP	1982-2000	≤ 15	4865	5	71,7±1,3%
BFM	1981-2000	< 18	6609	5	78,0±1,1%
CCG	1983-2002	< 21	13298	16	72,6±2,9%
COALL	1982-2003	< 18	1967	5	76,3±3,0%
CPH	1990-2002	< 18	730	2	72,1±2,3%
DCOG	1984-2004	< 18	1734	4	70,0±2,1%
DFCI	1985-2000	< 18	1457	4	80,8±2,1%
INS	1984-2003	< 18	786	3	76,5±2,4%
JCCLSG	1981-1993	< 18	1021	4	63,4±3,3%
NOPHO	1992-2007	1 - < 15	2668	2	75,0±1,0%
POG	1984-2001	1 - < 22	7393	12	73,2±2,1%
SJCRH	1984-1999	≤ 18	1011	5	77,6±2,9%
TCCSG	1984-1995	1 - < 15	1846	4	75,0±1,8%
TPOG	1997-2007	≤ 18	1390	2	72,5±1,3%
UK-WPCL	1980-2002	≤ 15	6516	4	74,1±1,0%

*AIEOP: Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (Italy); BFM: Berlin-Frankfurt-Münster ALL Study Group (Germany, Austria, Switzerland); CCG: Children's Cancer Group (USA); COALL: Cooperative ALL Study Group (Germany); DCOG: Dutch Childhood Oncology Group (Netherlands); DFCI: Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium (USA); INS: Israeli National Studies of childhood ALL; JCCLSG: Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group; NOPHO: Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology; POG: Pediatric Oncology Group (USA); SJCRH: St. Jude Children's Research Hospital (USA); TCCSG: Tokyo Children's Cancer Study Group; TPOG: Taiwan Pediatric Oncology Group; UK-WPCL: UK Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia (U.K).*

### 1.5.2. Nghiên cứu về điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em tại Việt Nam

Tại Việt Nam, một số phác đồ đã được áp dụng tại các trung tâm điều trị ALL trẻ em. Những báo cáo gần đây được ghi nhận như sau:

Nghiên cứu của tác giả Bùi Ngọc Lan năm 2004, tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau điều trị tấn công là 87,8%, tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị là 12,3%, tái phát là 12,2%, OS 5 năm đạt 74,2%, EFS 5 năm là 68,1% [13].

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Mai Hương, 102 trẻ ALL nguy cơ cao tại Viện Nhi Trung ương điều trị theo phác đồ CCG 1961 ghi nhận được kết quả: 88,2% bệnh nhi đạt CR sau điều trị tấn công, tỷ lệ tái phát là 16,7%, tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị là 37,3%, OS 5 năm đạt 48,6%, EFS 46% [72].

Nghiên cứu của tác giả Võ Thị Thanh Trúc năm 2010 trên 120 bệnh nhi ALL được điều trị bằng phác đồ FRALLE 2000, tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn sau điều trị tấn công đạt 97,6%, tỷ lệ lui bệnh một phần đạt 0,8%, chỉ có 1,6% bệnh nhi tử vong trong quá trình điều trị tấn công; OS 5 năm đạt 87,5%, EFS 5 năm đạt 80,0% [73].

Nghiên cứu so sánh đáp ứng điều trị khi áp dụng phác đồ FRALLE 2000 giữa trẻ em Việt Nam và trẻ da trắng (Bi) năm 2014 của tác giả Phương Thu Vu Hoang và cộng sự nhận thấy: trẻ LXM cấp ở Việt Nam có một số hằng số sinh học xấu hơn so với trẻ em da trắng, tỷ lệ sống thêm không tái phát (RFS-Relapse Free Survival) tại thời điểm 18 tháng và 5 năm ở trẻ em Việt Nam thấp hơn có ý nghĩa so với trẻ da trắng với tỷ lệ lần lượt là 70,4% và 47,8% ở trẻ em Việt Nam so với 95,7% và 83,8% ở trẻ da trắng [74].

Các nghiên cứu khác trong những năm gần đây với cùng phác đồ FRALLE 2000 đã bước đầu nghiên cứu những hướng mới như biến đổi di truyền và điều trị tấn công ALL trẻ em của tác giả Trần Quỳnh Mai [75], nghiên cứu về vai trò của MRD của tác giả Võ Thị Thanh Trúc [76], nghiên cứu hiệu quả điều trị với thời gian theo dõi nên đến 10 năm [77], nghiên cứu kết quả điều trị trên nhóm bệnh nhi có chuyển đoạn t(12;21) của Cai Thị Thu Ngân [78]...góp phần nâng cao chẩn đoán và điều trị ALL trẻ em tại Việt Nam.

## **CHƯƠNG 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Đối tượng nghiên cứu là 288 bệnh nhi được chẩn đoán ALL, điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ 1/8/2016 đến 1/8/2019. Trong số 288 bệnh nhi nghiên cứu, tất cả các bệnh nhi được thực hiện xét nghiệm xác định đột biến dung hợp gen (với 4 gen đột biến) và xét nghiệm công thức NST (có 188 bệnh nhi trong nghiên cứu có kết quả phân tích công thức NST). Tất cả các bệnh nhi được điều trị bằng phác đồ FRALLE 2000 theo các nhóm nguy cơ.

##### **2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhi**

- Bệnh nhi được chẩn đoán xác định là ALL;
- Tuổi < 16 tuổi;
- Gia đình bệnh nhi chấp nhận điều trị hoá chất và đồng ý tham gia nghiên cứu.

##### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhi**

- Lơ xê mi cấp thể L3;
- Lơ xê mi cấp có hội chứng Down;
- Lơ xê mi cấp thứ phát;
- Bệnh nhi bỏ điều trị.

#### **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

##### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang;
- Nghiên cứu can thiệp không có nhóm đối chứng, không ngẫu nhiên.

### 2.2.2. Cỡ mẫu

- **Cỡ mẫu thuận tiện:** Tất cả các bệnh nhi mới, được chẩn đoán ALL nhập viện trong thời gian nghiên cứu. Dự kiến ban đầu là 250-300 bệnh nhi. Trong thời gian nghiên cứu, có 322 bệnh nhi chẩn đoán ALL mới, nhưng chỉ có 288 bệnh nhi đủ tiêu chuẩn lựa chọn. 34 bệnh nhi bị loại khỏi nghiên cứu do không được làm đầy đủ xét nghiệm khảo sát hoặc không đảm bảo tiêu chuẩn lựa chọn như: không đồng ý điều trị hóa chất, bỏ điều trị, lơ xê mi cấp thứ phát, lơ xê mi cấp có hội chứng Down.

### 2.2.3. Nội dung và các thông số nghiên cứu

#### a. Mục tiêu 1: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

- **Nội dung nghiên cứu: Xác định bất thường nhiễm sắc thể, một số đột biến dung hợp gen và liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng, xếp loại lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em theo phác đồ FRALLE 2000:**
  - + Đặc điểm chung nhóm bệnh nhi nghiên cứu: Tuổi, giới, xếp loại thể bệnh.
  - + Xác định bất thường nhiễm sắc thể và một số đột biến dung hợp gen:
    - Xác định bất thường nhiễm sắc thể: Dựa trên số liệu của 188 bệnh nhi có kết quả phân tích NST (288 bệnh nhi trong nghiên cứu đều được thực hiện xét nghiệm NST tuy nhiên chỉ có 188 bệnh nhi có kết quả phân tích NST đủ tiêu chuẩn): Xác định tỷ lệ bất thường NST, phân tích đặc điểm bất thường số lượng, cấu trúc, bất thường theo thể xếp loại miễn dịch.
    - Xác định tỷ lệ một số đột biến dung hợp gen có ý nghĩa trong lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em: Dựa trên 288 bệnh nhi được thực hiện xét nghiệm PCR phát hiện 4 đột biến dung hợp gen: *BCR-ABL1*, *MLL-AF4*, *E2A-PBX1*, *TEL-AML1*. Lựa chọn 4 đột biến dung hợp gen trong nghiên cứu vì 4 đột biến gen này có tần xuất cao và có ý nghĩa trong tiên lượng: trong đó đột biến gen *TEL-AML1* mang ý nghĩa tiên lượng tốt, đột biến gen

*MLL-AF4* và *BCR-ABL1* có ý nghĩa tiên lượng xấu, được xếp vào nhóm nguy cơ rất cao trong phác đồ FRALLE 2000, đột biến gen *E2A-PBX1* có tiên lượng trung bình nhưng nguy cơ thâm nhiễm TKTW cao. Đây cũng là 4 đột biến dung hợp gen được khuyến cáo trong phác đồ FRALLE 2000 [79],[80].

- Xếp nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000 tại thời điểm chẩn đoán và nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền đối với lơ xê mi cấp dòng lympho B theo tiêu chuẩn của A. Moorman dựa trên các bất thường nhiễm sắc thể và các đột biến dung hợp gen được khảo sát trong nghiên cứu [81].
- + Một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm theo các nhóm biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B và lơ xê mi cấp dòng lympho T: Đặc điểm lâm sàng, tuổi, số lượng bạch cầu tại thời điểm chẩn đoán, các thể dưới nhóm xếp loại miễn dịch, đặc điểm dấu ấn CD10.
- + Tìm hiểu mối liên quan giữa xếp nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền và xếp nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000 với nhóm bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng lympho B.
- **Các thông số nghiên cứu:**
  - + Thông tin hành chính: Tuổi, giới;
  - + Thông số lâm sàng: Thiếu máu, xuất huyết, sốt, gan to, lách to, hạch to, đau xương. . . ;
  - + Số lượng bạch cầu (SLBC) tại thời điểm chẩn đoán;
  - + Chỉ số xét nghiệm xếp loại miễn dịch: thể LXM cấp theo xếp loại miễn dịch, các thể dưới nhóm, CD10, các CD khác trong panel xếp loại miễn dịch (Các CD đặc trưng dòng lympho, dấu ấn CD bất thường);
  - + Chỉ số xét nghiệm di truyền, sinh học phân tử:
    - Xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể từ dịch hút tủy xương: phân tích các bất thường số lượng, cấu trúc NST.
    - Xét nghiệm sinh học phân tử phát hiện 4 đột biến dung hợp gen: *BCR-ABL1*, *MLL-AF4*, *E2A-PBX1*, *TEL-AML1*.

**b. Mục tiêu 2: Nghiên cứu can thiệp, không có nhóm đối chứng, không ngẫu nhiên**

- **Nội dung nghiên cứu: Đánh giá kết quả điều trị sớm và liên quan đến một số bất thường nhiễm sắc thể, đột biến dung hợp một số gen.**

Các bệnh nhi trong nghiên cứu được điều trị theo các phân nhóm nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000 và theo dõi sau điều trị. Kết quả điều trị sớm là kết quả đánh giá thông qua đáp ứng sớm, sau điều trị tấn công và đánh giá tái phát sau khi bệnh nhi đạt được lui bệnh hoàn toàn, đánh giá xác suất sống còn tại thời điểm 12 tháng. Thời gian theo dõi dài nhất là 39 tháng, ngắn nhất là 3 tháng, trung vị thời gian theo dõi là 15,9 tháng.

+ Đánh giá kết quả sớm của điều trị theo phác đồ FRALLE 2000: Đánh giá đáp ứng sớm (huyết đồ ngày 8, tủy đồ ngày 21), đánh giá đáp ứng lui bệnh về huyết học và tồn dư tối thiểu của bệnh sau điều trị tấn công, xác định tỷ lệ tái phát sau điều trị, xác suất sống còn (OS và EFS) 12 tháng). So sánh giữa các nhóm nguy cơ theo xếp nhóm của phác đồ FRALLE 2000, bao gồm đánh giá theo các nhóm nguy cơ ABT tại thời điểm chẩn đoán và đánh giá theo nhóm nguy cơ được chia lại sau khi có kết quả đánh giá đáp ứng sớm trong điều trị tấn công.

+ Đánh giá kết quả điều trị sớm các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B: So sánh kết quả điều trị sớm giữa các nhóm. Dựa trên kết quả đáp ứng sớm (huyết đồ ngày 8, tủy đồ ngày 21), đánh giá đáp ứng lui bệnh về huyết học và tồn dư tối thiểu của bệnh sau điều trị tấn công, xác định tỷ lệ tái phát sau điều trị, xác suất sống còn (OS 12 tháng và EFS 12 tháng) giữa các nhóm.

+ Tìm hiểu mối liên quan giữa một số yếu tố với xác suất sống còn: Tìm hiểu mối liên quan đơn biến và đa biến đến xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng.

– **Thông số nghiên cứu:**

- + Tỷ lệ đáp ứng sớm với corticoid: Nhạy cảm corticoid, kháng corticoid ngày 8;
- + Tỷ lệ đáp ứng hóa trị ngày 21 dựa trên tủy đồ: Chia các mức M1, M2, M3;
- + Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị tấn công: Lui bệnh hoàn toàn (CR), Lui bệnh không hoàn toàn (CRi), không lui bệnh (NR);
- + MRD bằng phương pháp flowcytometry sau điều trị tấn công: Chia các mức:  $MRD < 10^{-4}$ ;  $10^{-4} \leq MRD < 10^{-3}$ ;  $10^{-3} \leq MRD < 10^{-2}$ ,  $MRD \geq 10^{-2}$ ;
- + Tỷ lệ tái phát sau điều trị: Đánh giá tái phát sau khi bệnh nhi đã đạt lui bệnh tối thiểu 01 tháng: Ghi nhận các biến: tái phát tủy xương (có/không), tái phát TKTW (có/không), tái phát ngoài tủy khác (có/không? Vị trí tái phát);
- + OS 12 tháng;
- + EFS 12 tháng.

## 2.2.4. Vật liệu và kỹ thuật nghiên cứu

### 2.2.4.1. Bệnh phẩm

- **Máu ngoại vi:**

+ 2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA K3 để đếm các chỉ số huyết học máu ngoại vi và làm tiêu bản máu đàn;

- **Dịch hút tủy xương:** Lấy tủy ở gai chậu sau trên của bệnh nhi.

+ 0,5 ml dịch tủy có chống đông bằng EDTA K3 để làm xét nghiệm huyết tuỷ đồ, nhuộm hoá học tế bào;

+ 1 ml dịch tủy có chống đông bằng EDTA K3 để làm xếp loại miễn dịch bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy;

+ Lấy 0,5ml dịch tủy có chống đông heparin sodium cho vào ống nghiệm có 1,5ml môi trường nuôi cấy tế bào RPMI 1640;

+ Lấy 1ml dịch tủy cho vào ống chống đông EDTA K3, tách tế bào BC, bảo quản mẫu để làm xét nghiệm PCR phát hiện đột biến gen;

#### 2.2.4.2. Phương tiện, dụng cụ nghiên cứu, quy trình kỹ thuật xét nghiệm

- Các kỹ thuật xét nghiệm được thực hiện tại các khoa: Tế bào – Tổ chức học, Miễn dịch, Di truyền – Sinh học phân tử theo quy trình chuẩn của Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. Các quy trình được thực hiện đã thông qua hội đồng khoa học kỹ thuật của Viện. Nghiên cứu sử dụng các trang thiết bị, phương tiện dụng cụ hiện đại, trong đó có:

+ Các hệ thống máy đếm tế bào tự động DXH – 800 của Beckman Coulter, ADVIA 2120i của Siemens;

+ Hệ thống máy Đếm tế bào dòng chảy Navios của hãng BD, và hệ thống máy FC500 của Beckman Coulter;

+ Hệ thống tìm và phân tích nhiễm sắc thể của hãng ZEISS;

+ Hệ thống máy PCR của hãng BioRad.

#### - Quy trình xét nghiệm với dịch hút tế bào tủy xương:

+ **Xét nghiệm tủy đồ:** Phân tích hình thái, nhuộm hóa học tế bào.

+ **Xét nghiệm xếp loại miễn dịch:** Sử dụng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy, phân tích các CD với 8 màu.

#### • Giai đoạn 1: (lúc mới chẩn đoán)

Panel kháng thể đơn dòng để chẩn đoán bệnh LXM cấp tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương có tổng cộng 38 CD, chia thành 2 vòng.

○ Vòng 1: (sàng lọc) Các mẫu tủy được nhuộm cùng một bộ thuốc thử gồm 19 CD để chẩn đoán sơ bộ và gợi ý dòng của quần thể tế bào non.

+ Dấu ấn chung của tế bào tạo máu: CD45;

+ Dấu ấn non: HLA-DR, CD34, CD117;

+ Dấu ấn dòng tủy: CD13, CD33, CD15, MPO;

+ Dấu ấn dòng mono: CD14, CD64;



+ Dấu ấn dòng lympho B: CD19, CD20, CD22, CD10, CD79a;

+ Dấu ấn dòng lympho T: CD3, CD7, CD4, CD8.

○ Vòng 2: (xếp loại dưới nhóm) Dựa vào gợi ý của bước 1 hướng đến dòng tế bào nào, tiếp tục thiết kế thêm một số ống để xác định chính xác: CD71, CD235a, CD5, CyCD3, TdT, CD1a, CD2, CD38, IgM, FMC7, Kappa, Lamda, CD11b, CD41, CD61, CD16, CD56, CD138, CD38.

– *Giai đoạn 2: (sau hóa trị liệu):* Xác định MRD:

○ Sử dụng mẫu tủy của bệnh nhi đã trải qua giai đoạn điều trị theo các phác đồ chuẩn đối với từng nhóm bệnh và được xác định lui bệnh hoàn toàn theo tiêu chuẩn của Hiệp hội chống ung thư quốc tế UICC/WHO.

○ Tiến hành khảo sát dấu ấn miễn dịch của bệnh nhi bao gồm cả dấu ấn miễn dịch bất thường: Số lượng tế bào blast, sự tái hoạt hóa tế bào trong tủy, kiểu hình dấu ấn miễn dịch bất thường (nếu có).

+ *Xét nghiệm di truyền:*

○ *Nuôi cấy tế bào tuỷ xương:* Phân tích xét nghiệm nhiễm sắc thể từ dịch hút tế bào tuỷ xương.

○ *Lưu mẫu làm gen và xét nghiệm các đột biến dung hợp gen khi có chẩn đoán xác định lơ xê mi cấp dòng lympho:* Các đột biến gen *E2A-PBX1*; *MLL-AF4*; *TEL-AML1* bằng phương pháp RT-PCR đơn cho từng đột biến gen, đột biến gen *BCR-ABL1* bằng phương pháp Nested-RT-PCR cho cả *BCR-ABL1* p190 và *BCR-ABL1* p210.

Quy trình xét nghiệm và hóa chất, sinh phẩm làm xét nghiệm di truyền: Xin xem phần phụ lục.

### **2.2.5. Các tiêu chuẩn xếp loại và đánh giá đáp ứng**

Các triệu chứng lâm sàng được thăm khám và nhận định bởi các bác sĩ chuyên khoa, điều trị tại khoa Bệnh máu trẻ em, Viện Huyết học – Truyền

máu Trung ương. Các phương pháp xét nghiệm tế bào, miễn dịch, di truyền, sinh học phân tử được tiến hành theo quy trình chuẩn tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. Một số tiêu chuẩn đánh giá áp dụng trong nghiên cứu được mô tả dưới đây:

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng lympho: Theo NCCN 2.2016 [82]:**

+ Tăng sinh  $\geq 20\%$  nguyên bào lympho trong tủy xương, được xác định dựa trên:

- Hình thái tế bào trên tủy đồ hoặc sinh thiết tủy xương;
- Miễn dịch tế bào bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry): Dương tính với dấu ấn miễn dịch dòng lympho.

- **Tiêu chuẩn đánh giá mức độ thiếu máu: Theo WHO [83]**

**Bảng 2.1. Đánh giá mức độ thiếu máu ở trẻ em**

Độ tuổi	Không thiếu máu	Thiếu máu		
		Nhẹ	Vừa	Nặng
Trẻ từ 0 - < 5 tuổi	> 110 g/L	100 -109 g/L	70-99 g/L	< 70 g/L
Trẻ từ 5 - 11 tuổi	> 115 g/L	110-114 g/L	80-109 g/L	< 80 g/L
Trẻ từ 12 - 16 tuổi	> 120 g/L	110-119 g/L	80-109 g/L	< 80 g/L

- **Tiêu chuẩn đánh giá trên xếp loại miễn dịch [84]:**

- + Với mỗi một CD nếu tỷ lệ dương tính  $\geq 20\%$  thì được gọi là dương tính với CD đó, còn  $< 20\%$  thì được gọi là âm tính;
- + Đồng biểu hiện kháng nguyên: Khi có  $\geq 2$  CD cần phân tích cùng xuất hiện trên một tế bào với mật độ tế bào  $\geq 20\%$ ;

- **Xếp loại miễn dịch lơ xê mi cấp dòng lympho:** Tham khảo bảng 1.3 và bảng 1.4, mục 1.2.3 (trang 12).

+ Tiêu chuẩn xếp loại lơ xê mi cấp thể lai như sau [37]:

**Bảng 2.2. Xếp loại lơ xê mi cấp thể lai**

<b>Thang điểm</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>
<b>Dòng tế bào</b>			
<b>Lympho B</b>	CD79a, cyCD22, cyIgM	CD19, CD20, CD10	TdT, CD24
<b>Lympho T</b>	CD3, Anti- TCR $\alpha/\beta$ , Anti- TCR $\gamma/\Delta$	CD2, CD5, CD8, CD10	TdT, CD7, CD1a
<b>Dòng tủy</b>	MPO	CD117, CD33, CD13, CD65	CD14, CD15, CD64

*Chẩn đoán LXM cấp thể lai khi có > 2 điểm cho mỗi dòng*

- **Tiêu chuẩn đánh giá bất thường nhiễm sắc thể:** Theo quy định danh pháp quốc tế về nhiễm sắc thể người ISCN 2016 [85]: Phân tích tối thiểu 20 cụm phân bào. Quy định bất thường nhiễm sắc thể khi:

+ Bất thường cấu trúc: Khi có tối thiểu 2 cụm phân bào có cùng một bất thường cấu trúc.

+ Bất thường số lượng:

- Trên lưỡng bội: Khi có tối thiểu 2 cụm phân bào có thêm cùng một nhiễm sắc thể;

- Dưới lưỡng bội: Khi có tối thiểu 3 cụm phân bào mất cùng một nhiễm sắc thể.

- Tiêu chuẩn chia nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền Lơ xê mi cấp dòng lympho B theo A.V. Moorman [81]:

**Bảng 2.3. Chia nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền Lơ xê mi cấp dòng lympho B**

Nhóm nguy cơ	Bất thường di truyền
Nguy cơ thấp	Trên lưỡng bội tăng nhiều nhiễm sắc thể (51-65 NST)
	t(12;21)(p13;q32) <i>TEL-AML1</i>
Nguy cơ trung bình	B-ALL khác
	t(1;19) <i>E2A-PBX1</i>
	IGH translocations
Nguy cơ cao	Dưới lưỡng bội
	Gần nửa lưỡng bội
	<i>iAMP21</i>
	t(v;11q23): sự sắp xếp lại gen <i>MLL</i> ; trong đó có t(4;11)
	t(9;22)(q34;q11.2) <i>BCR-ABL1</i>
	Tổn thương NST phức tạp
t(17;19) <i>E2A-HLF</i>	

Hạn chế của nghiên cứu là một số đột biến gen chưa thực hiện được như *iAMP21*, IGH translocations, các biến đổi khác của gen *MLL*. Những trường hợp không phát hiện đột biến, bệnh nhi được xếp loại vào nhóm nguy cơ trung bình.

- **Xếp loại nhóm nguy cơ điều trị (ABT) theo phác đồ FRALLE 2000 [34]:**
- + **Nhóm A:** Nguy cơ chuẩn (Standard risk): Lơ xê mi cấp dòng lympho B, 1 < tuổi < 10, số lượng bạch cầu < 50G/L và có đủ các yếu tố sau:
  - Không có thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương;
  - Không có t(9;22), t(4;11) hoặc bộ nhiễm sắc thể  $\leq 44$ ;

- *BCR-ABL1* hay *MLL-AF4* âm tính;
- Không hiện diện sự tái sắp xếp gen *MLL* phát hiện bằng kỹ thuật Southern blot hay FISH cho trường hợp CD10 (+) yếu;
- CD10 (+).

Nhóm A sẽ được chia ra 3 phân nhóm A1, A2, A3 dựa vào sự đánh giá tế bào blast trong tủy vào ngày 21 (bất kể sự nhạy cảm với corticoid vào ngày 8 hay không):

- Blast  $\leq 5\%$  (type M1): Nhóm A1
- Blast 6-25% (type M2): Nhóm A2
- Blast  $>25\%$  (type M3): Nhóm A3

Bệnh nhi có MRD (+) ( $\geq 10^{-2}$ ) vào ngày 35 - 42 sẽ được chuyển sang nhóm A3 bất kể lúc đầu thuộc nhóm nào.

+ **Nhóm B:** Nguy cơ cao (high risk): Lơ xê mi cấp dòng lympho B *de novo* và có một trong những tiêu chuẩn sau:

- Tuổi  $\geq 10$ ;
- Có thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương;
- Bạch cầu  $\geq 50G/L$ ;
- Có t(9;22), t(4;11) hoặc bộ NST  $\leq 44$ ;
- *BCR-ABL1* hay *MLL-AF4* dương tính;
- Hiện diện sự tái sắp xếp gen *MLL* phát hiện bằng kỹ thuật Southern blot hay FISH cho trường hợp CD10 (+) yếu.

Chia nhóm B1 và B2 vào ngày 21 của điều trị tấn công dựa vào sự nhạy cảm với corticoid vào ngày 8 và nhạy cảm hóa trị vào ngày 21.

**Bảng 2.4. Chia nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B nguy cơ cao**

<b>Nhóm B1</b> (Tất cả các tiêu chuẩn sau)	<b>Nhóm B2</b> (Chỉ 1 trong các tiêu chuẩn)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Không có thể thiếu bội <math>\leq 44</math>, hoặc t(4;11) hoặc t(9 ;22)</li> <li>- Không có gen <i>MLL-AF4</i> hay <i>BCR-ABL1</i></li> <li>- Nhạy cảm corticoid ngày 8</li> <li>- Nhạy cảm hóa trị ngày 21</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Có thể thiếu bội <math>\leq 44</math>, hoặc t(4;11) hoặc t(9 ;22)</li> <li>- Có gen <i>MLL-AF4</i> hay <i>BCR-ABL1</i></li> <li>- Kháng corticoid ngày 8</li> <li>- Kháng hóa trị ngày 21</li> </ul>

+ **Nhóm T: Lơ xê mi cấp dòng lympho T**, chia nhóm T1 và T2.

**Bảng 2.5. Chia nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho T**

<b>Nhóm T1</b> (Khi có đủ cả 3 tiêu chuẩn)	<b>Nhóm T2</b> (Có từ 1 trong 3 tiêu chuẩn)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nhạy cảm corticoid ngày 8</li> <li>- Nhạy cảm hóa trị ngày 21</li> <li>- MRD ngày 35 <math>&lt; 10^{-2}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kháng corticoid ngày 8</li> <li>- Kháng hóa trị ngày 21</li> <li>- MRD ngày 35 <math>\geq 10^{-2}</math></li> </ul>

- **Xếp nhóm nguy cơ sau khi đánh giá đáp ứng điều trị sớm của phác đồ FRALLE 2000 [34]:**

+ Nhóm nguy cơ chuẩn: Bệnh nhi thuộc nhóm A1.

+ Nhóm nguy cơ cao: Các bệnh nhi thuộc nhóm A2, B1, T1.

+ Nhóm nguy cơ rất cao: Các bệnh nhi thuộc nhóm A3, B2, T2.

- **Đánh giá thâm nhiễm thần kinh trung ương theo NCCN 2.2016 [82]:**

+ CNS1: Không có tế bào bạch cầu trong dịch não tủy;

+ CNS2: Có  $< 5$  bạch cầu/ml với sự hiện diện nguyên bào lympho trong dịch não tủy;

- + CNS3: Có  $\geq 5$  bạch cầu/ml với sự hiện diện nguyên bào lympho trong dịch não tủy;
- + Nếu dịch não tủy có lẫn máu: so sánh tỷ lệ bạch cầu/hồng cầu dịch não tủy và máu ngoại vi, nếu bạch cầu/hồng cầu dịch não tủy  $>$  máu ngoại vi ít nhất 2 lần, được tính giai đoạn CNS3, dưới mức đó được tính CNS2.
- **Đánh giá đáp ứng sau điều trị theo phác đồ FRALLE 2000 [34]:**
  - + ***Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng corticoid trên huyết đồ ngày 8:***
    - Nhạy với corticoid: Số lượng tế bào blast máu ngoại vi ngày 8 của phác đồ  $< 1$  G/L;
    - Kháng với corticoid: Số lượng tế bào blast máu ngoại vi ngày 8 của phác đồ  $\geq 1$  G/L.
  - + ***Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng hóa trị trên tủy đồ ngày 21:***
    - Nhạy với hóa trị: tỷ lệ tế bào blast trong tủy đồ ngày 21 của phác đồ  $\leq 5\%$  (Type M1);
    - Đáp ứng kém với hóa trị: tỷ lệ tế bào blast trong tủy đồ ngày 21 của phác đồ  $> 5\%$ , chia làm 2 loại:
      - Type M2: Tế bào blast trong tủy từ 6 - 25%;
      - Type M3: Tế bào blast trong tủy  $> 25\%$ .
- **Tiêu chuẩn lui bệnh về huyết học sau điều trị tấn công theo NCCN 2.2016 [82]:**
  - + Tiêu chuẩn lui bệnh hoàn toàn về mặt huyết học (CR):
    - Không phát hiện tế bào ác tính trong máu ngoại vi hay biểu hiện thâm nhiễm ngoài tủy (hết các triệu chứng gan to, lách, hạch to, thâm nhiễm thần kinh trung ương);
    - Phục hồi các dòng tế bào sinh máu trong tủy; Tỷ lệ blast  $< 5\%$  tổng số tế bào có nhân trong tủy;
    - Số lượng tuyệt đối bạch cầu đoạn máu ngoại vi  $> 1$  G/l;

- Số lượng tiểu cầu  $> 100 \text{ G/l}$ ;
  - Không tái phát trong vòng 4 tuần.
- + Lui bệnh không hoàn toàn về mặt huyết học (CRi): Có đầy đủ tiêu chuẩn lui bệnh hoàn toàn ngoại trừ:
- Số lượng bạch cầu hạt máu ngoại vi  $< 1 \text{ G/l}$ ;
  - Số lượng tiểu cầu  $< 100 \text{ G/l}$ ;
- + Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) = CR + CRi
- + Không lui bệnh về mặt huyết học: Không đạt được các tiêu chuẩn CR khi kết thúc điều trị cảm ứng.
- + Tiêu chuẩn đánh giá bệnh tiến triển: Tăng ít nhất trên 25% số lượng tế bào ác tính trong máu ngoại vi hoặc tủy xương hoặc tiến triển các triệu chứng thâm nhiễm ngoài tủy.
- + Tiêu chuẩn tái phát bệnh:
- Tái phát tủy xương đơn độc: Sau khi đạt lui bệnh hoàn toàn, bệnh nhi có biểu hiện thiếu máu, xuất huyết dưới da, sốt, hạch to trở lại..., xuất hiện tế bào blast trong máu ngoại vi, tủy xương có  $\geq 25\%$  tế bào blast.
  - Tái phát tủy xương kết hợp: tái phát tủy xương + có ít nhất 1 vị trí tái phát ngoài tủy xương.
  - Tái phát TKTW: có hoặc không có đau đầu, buồn nôn, dịch não tủy có  $> 5$  bạch cầu/ $\text{mm}^3$  và có tế bào blast, hoặc có u nội sọ, tổn thương các dây thần kinh sọ, tổn thương võng mạc không giải thích được nguyên nhân.
  - Tái phát ngoài tủy khác: có hiện diện của nguyên bào lympho ở thận hay tinh hoàn...
- **Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho thâm nhiễm thần kinh trung ương theo NCCN 2.2016 [82]:**
- + Lui bệnh: Đạt được CNS1 với bệnh nhi bị CNS2 hoặc CNS3 tại thời điểm chẩn đoán.



- + Tái phát thần kinh trung ương: Tiến triển lên CNS3 hoặc có dấu hiệu lâm sàng thâm nhiễm thần kinh trung ương.
- **Tiêu chuẩn xếp loại mức độ tồn dư tối thiểu của bệnh [9],[34]:**
- + Xếp loại MRD theo phác đồ FRALLE 2000:
  - MRD dương tính:  $\geq 10^{-2}$
  - MRD âm tính:  $MRD < 10^{-2}$
- + Xếp loại MRD theo nguy cơ tái phát [9]:

**Bảng 2.6. Tiêu chuẩn xếp loại nguy cơ tái phát theo mức độ tồn dư tối thiểu của bệnh**

Mức tồn dư tối thiểu của bệnh (MRD)	Ý nghĩa lâm sàng
$MRD > 10^{-2}$	Nguy cơ tái phát cao
$10^{-3} < MRD \leq 10^{-2}$	Nguy cơ tái phát trung bình
$10^{-4} < MRD \leq 10^{-3}$	Nguy cơ tái phát thấp
$MRD \leq 10^{-4}$	Nguy cơ tái phát rất thấp

- **Thời gian sống còn:**
- + Thời gian tử vong: Tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi tử vong
- + Thời gian sống thêm toàn bộ (OS): thời gian từ khi bệnh nhi được chẩn đoán bệnh đến khi tử vong hay thời điểm kết thúc theo dõi.
- + Thời gian sống thêm không sự kiện (EFS): Thời gian từ khi bệnh nhi đạt lui bệnh hoàn toàn đến khi bệnh nhi gặp sự kiện (biến cố trong điều trị, tái phát, tử vong), hay thời điểm kết thúc theo dõi.

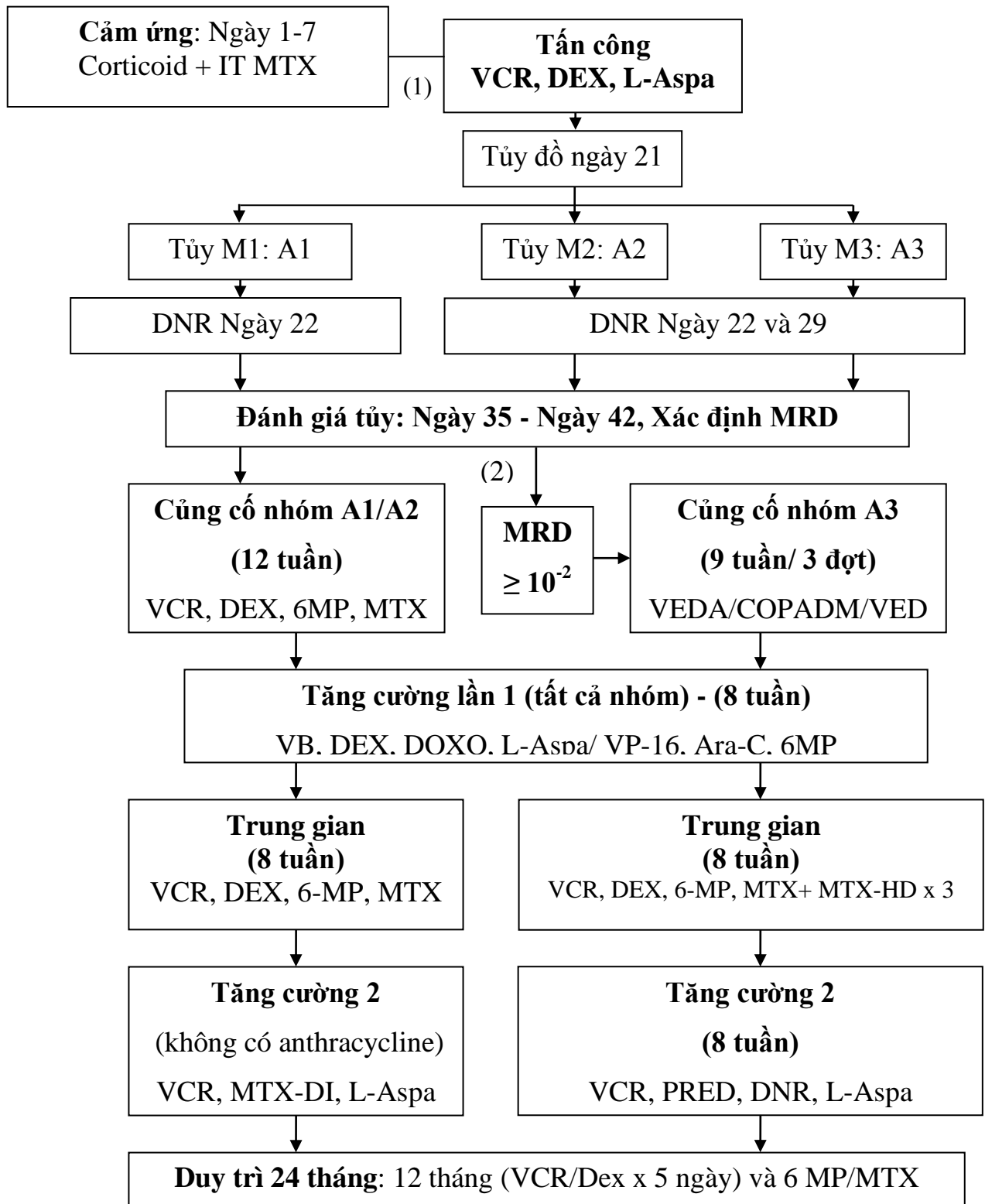
### 2.2.6. Tóm tắt phác đồ FRALLE 2000 sử dụng trong nghiên cứu

Phác đồ FRALLE 2000 được áp dụng điều trị theo các nhóm nguy cơ, trải qua các giai đoạn: Tấn công, củng cố, tăng cường, trung gian, tăng cường

muộn, duy trì. Trước khi điều trị, bệnh nhi được làm đầy đủ xét nghiệm chẩn đoán, tiên lượng và xếp nhóm nguy cơ ABT. Trong quá trình điều trị, bệnh nhi được đánh giá đáp ứng sớm (nhạy cảm với corticoid trên huyết đồ ngày 8, nhạy cảm với hóa trị trên tủy đồ ngày 21), đánh giá tồn dư tối thiểu của bệnh, thông qua đó tiếp tục đánh giá và xếp loại lại nhóm nguy cơ sau kết quả đáp ứng sớm: nhóm nguy cơ chuẩn (A1), nguy cơ cao (A2, B1, T1) và nguy cơ rất cao (A3, B2, T2). Phác đồ có thể chuyển đổi dựa trên đánh giá đáp ứng sớm và nhóm nguy cơ sau điều trị tấn công.

Một số thuốc trong phác đồ được thay đổi để phù hợp với điều kiện tại Việt Nam. Thuốc 6 thioguanine (6TG) của giai đoạn tăng cường được thay bằng 6 - mercatopurine (6MP); vindesine được thay bằng vincristin. Sự thay thế được thực hiện với các loại thuốc cùng nhóm theo khuyến cáo nên không ảnh hưởng nhiều đến phác đồ [34]. Không có sự gián đoạn thuốc của các bệnh nhi trong nghiên cứu.

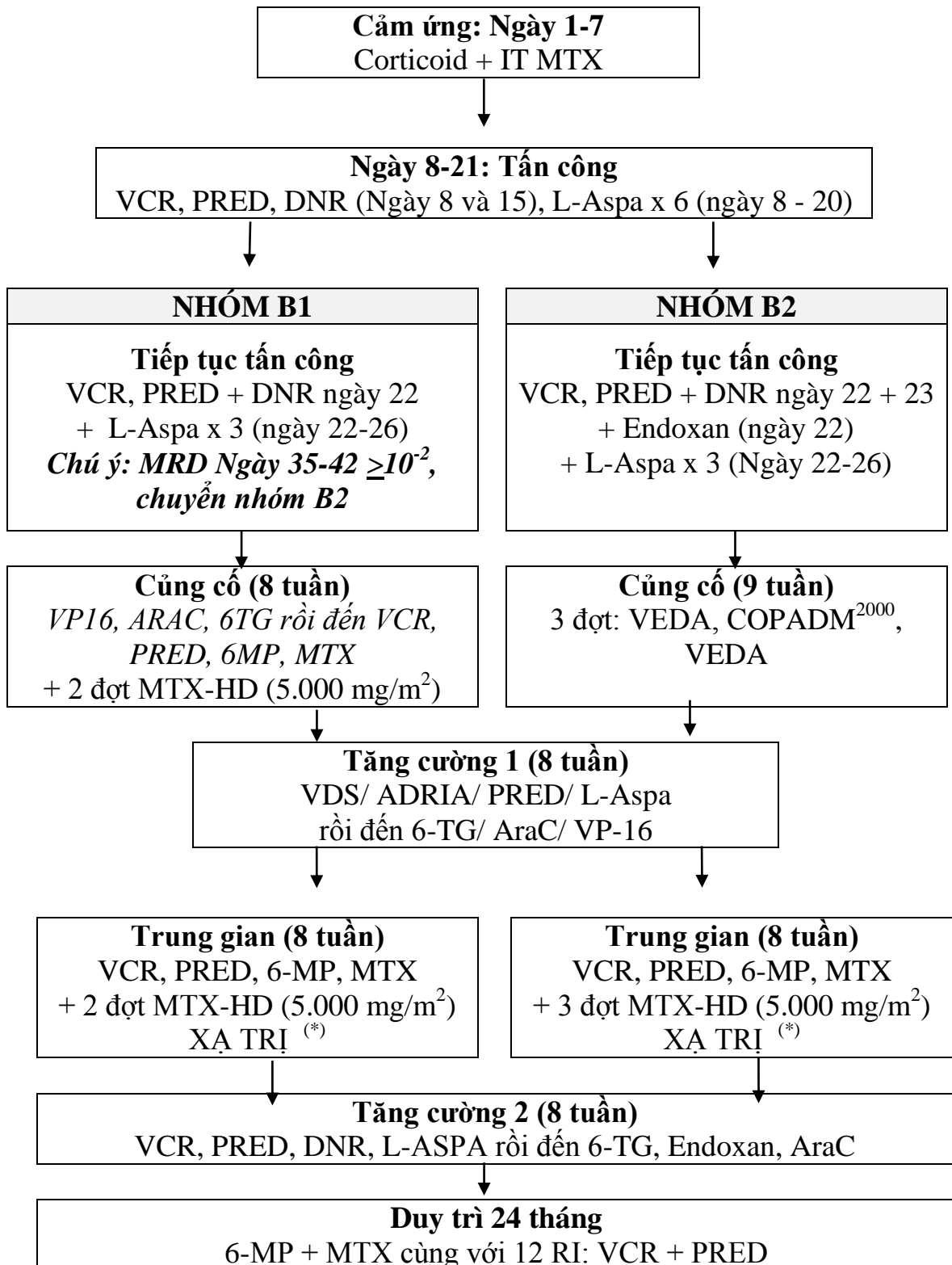
Dưới đây là sơ đồ điều trị chi tiết cho từng nhóm nguy cơ:



(1) Làm tiêu bản máu ngoại vi và xác định số lượng tế bào non (blast) vào ngày 8;

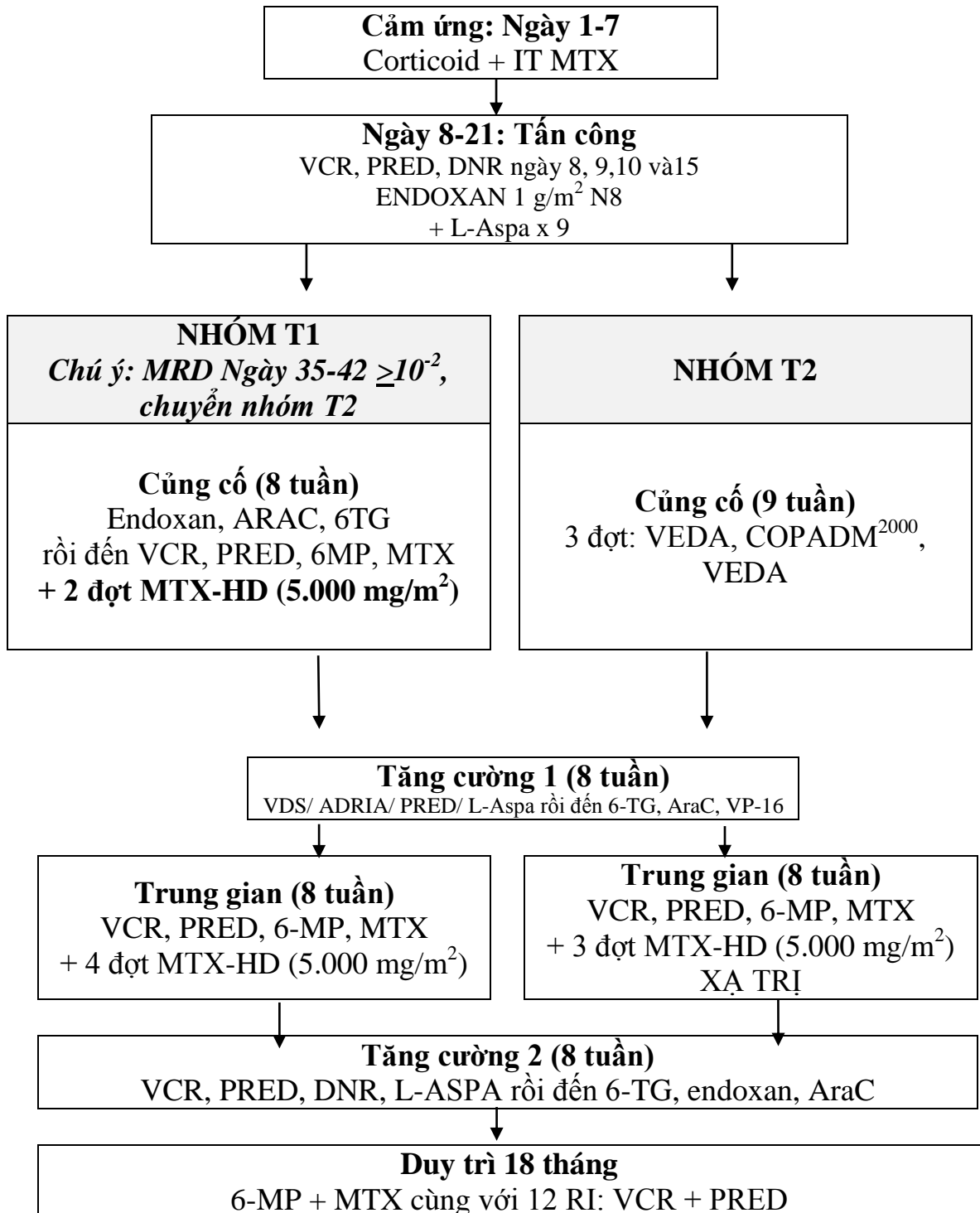
(2) Đánh giá MRD tủy vào ngày 35 hoặc ngày 42

### Sơ đồ 2.1. PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 - NHÓM A



(\*) Những người bệnh thuộc nhóm B2 nhưng nhỏ hơn 4 tuổi: Không xạ trị dự phòng trên hệ thần kinh trung ương.

## Sơ đồ 2.2. PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 - NHÓM B



Sơ đồ 2.3. PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 - NHÓM T

*DEX: dexamethasone, IT: intrathecal therapy (liệu pháp tiêm tủy sống), MTX: Methotrexate, VCR: Vincristine, PRED: prednisone, DNR: Daunorubicine, L-asp: L-asparaginase, ARAC: Aracytine, 6TG: 6 thioguanine, 6MP: 6-mercatopurine, DOXO: doxorubicine, ADRIA: Adriamycin, VP-16: etoposide, MTX-DI: Methotrexate – dose intermediate (Methotrexat liều trung gian) , MTX-HD: Methotrexate - high dose (Methotrexat liều cao), VB: Vinblastine, VDS: Vindesine, RI: Reinduction (tái tấn công).*

Các thuốc trong liệu trình VEDA: Vincristine, Dexamethasone, Cytarabine, Etoposide. Thuốc trong liệu trình COPADM: Methylprednisolon, Vincristine, Methotrexat, Cyclophosphamid, Adriamycin.

### **2.2.7. Phân tích, xử lý số liệu**

Các dữ liệu được mã hóa và thu thập vào phần mềm Excel 2013, xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0: sử dụng các thuật toán thống kê: Tính tỷ lệ, trung bình, trung vị, min, max, so sánh tỷ lệ, tính phương sai... để mô tả các đặc điểm biến đổi di truyền tế bào và sinh học phân tử và liên quan tới một số đặc điểm xếp loại nhóm nguy cơ trong phác đồ FRALLE 2000.

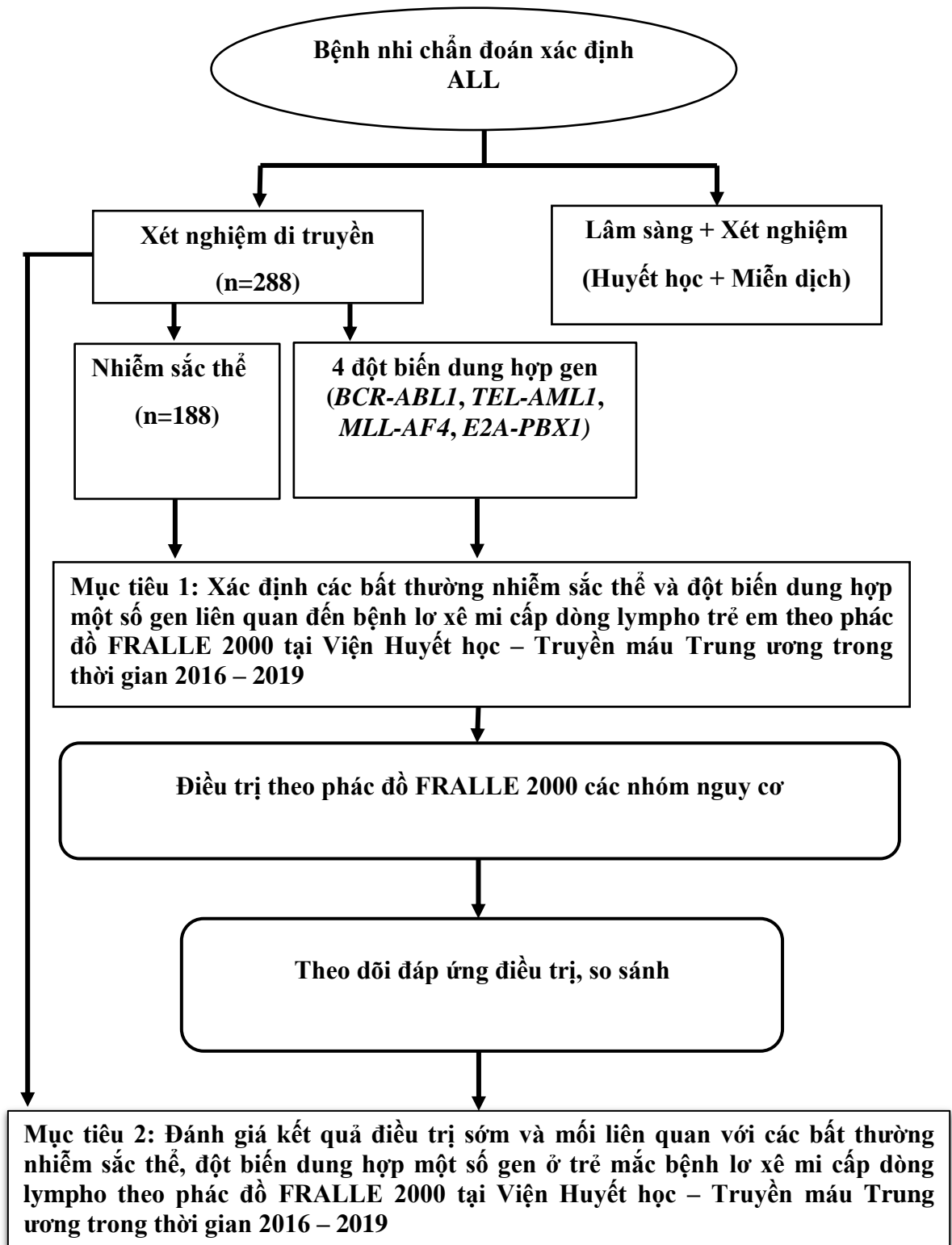
Sử dụng ước tính Kaplan-Meier để phân tích thời gian sống thêm toàn bộ, xác suất sống thêm toàn bộ, sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng. So sánh Log-rank được sử dụng để phân tích mối liên quan giữa các nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000 và nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền đến xác suất sống thêm toàn bộ, sống thêm không sự kiện.

Sử dụng mô hình Cox Regression để phân tích tác động của một số yếu tố nguy cơ theo mô hình phân tích đơn biến, đa biến để tìm ra yếu tố tác động có ý nghĩa đến xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng.

### **2.2.8. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu**

Nghiên cứu nhằm mục đích nâng cao khả năng xếp loại, phân tích các biến đổi di truyền và đánh giá mối liên quan giữa một số biến đổi di truyền đến kết quả điều trị để tiên lượng bệnh một cách chính xác, góp phần nâng

cao hiệu quả điều trị bệnh nhi. Phác đồ điều trị tuân theo cuốn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh lý huyết học”, được Bộ Y tế ban hành và đã được áp dụng tại nhiều cơ sở trong đó có Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. Xét nghiệm được thực hiện với các mẫu bệnh phẩm. Bệnh nhi và gia đình bệnh nhi tự nguyện điều trị hóa chất, tham gia vào nghiên cứu. Nghiên cứu cũng đã được thông qua hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định số 35/HĐĐDDHYHN ngày 06 tháng 01 năm 2017.



**Sơ đồ 2.4. Sơ đồ nghiên cứu theo mục tiêu**



## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHI NGHIÊN CỨU

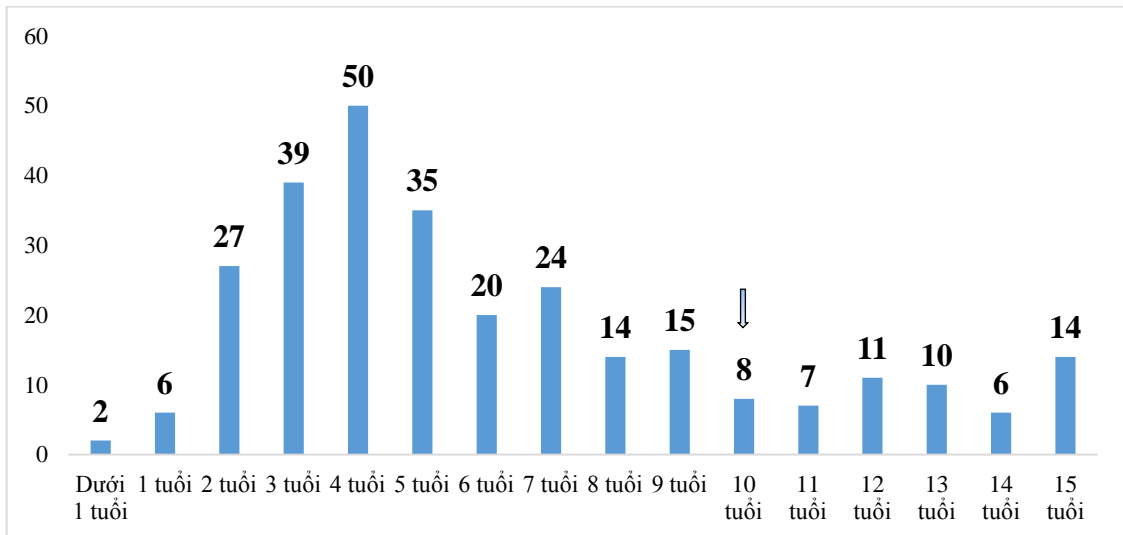
##### 3.1.1. Đặc điểm về tuổi

**Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi nhóm bệnh nhi nghiên cứu**

Lứa tuổi	Số lượng bệnh nhi	Tỷ lệ (%)
≤ 5 tuổi	<b>159</b>	<b>55,2</b>
6 - 10 tuổi	81	28,1
11 – 15 tuổi	48	16,7
Tổng	288	100
Độ tuổi trung bình	<b>6,4 ± 3,8</b>	

*Nhận xét :* Nhóm tuổi dưới 5 chiếm tỷ lệ cao nhất (55,2%), nhóm 11-15 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất với 16,7%.

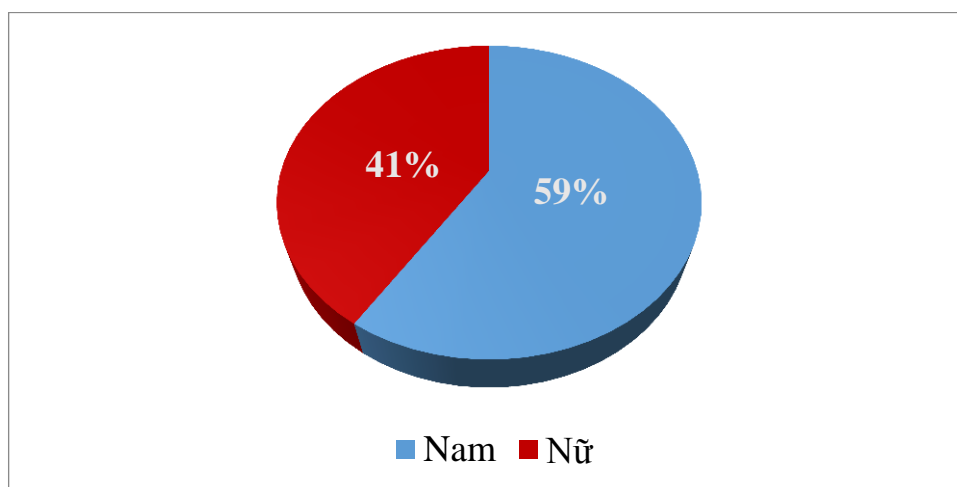
Phân bố chi tiết theo tuổi của nhóm bệnh nhi nghiên cứu được biểu thị dưới biểu đồ 3.1:



**Biểu đồ 3.1. Phân bố theo tuổi nhóm bệnh nhi nghiên cứu (n=288)**

*Nhận xét:* Nhóm tuổi dưới 10 chiếm 83,3% trong nghiên cứu, tuổi gặp với tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu là lứa 3-5 tuổi, tuổi thường gặp nhất là 4 tuổi. Nghiên cứu chỉ gặp 2 bệnh nhi dưới 1 tuổi.

### 3.1.2. Đặc điểm về giới



**Biểu đồ 3.2. Đặc điểm về giới nhóm bệnh nhi nghiên cứu (n=288)**

*Nhận xét:* Bệnh nhi nam gặp nhiều hơn nữ trong nghiên cứu. Tỷ lệ nam : nữ là 1,4 : 1.

### 3.1.3. Đặc điểm xếp loại miễn dịch

**Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhi theo xếp loại miễn dịch (n=288)**

Thể theo xếp loại miễn dịch	Số lượng bệnh nhi	Tỷ lệ (%)
Lơ xê mi cấp dòng lympho B	<b>239</b>	<b>83,0</b>
Lơ xê mi cấp dòng lympho T	44	15,3
Lơ xê mi cấp lai tủy – lympho B	4	1,4
Lơ xê mi cấp lai lympho B-T	1	0,3
Tổng	288	100

*Nhận xét:* Lơ xê mi cấp dòng lympho B chiếm tỷ lệ cao nhất với 83,0%. Lơ xê mi cấp dòng lympho T chiếm 15,3%. Lơ xê mi cấp thể lai chiếm tỷ lệ thấp với 1,7%.

**Bảng 3.3. Xếp loại dưới nhóm miễn dịch Lơ xê mi cấp dòng lympho B  
(n=239)**

<b>Thể theo xếp loại miễn dịch dưới nhóm lympho B</b>	<b>Số lượng bệnh nhi</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
B sớm	9	3,8
B chung	<b>160</b>	<b>66,9</b>
Tiền B	70	29,3
Tổng	239	100

*Nhận xét:* Hai dưới nhóm B chung và tiền B là hai nhóm phổ biến nhất trong nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B, chiếm tỷ lệ lần lượt là 66,9% và 29,3%.

### **3.2. XÁC ĐỊNH BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ VÀ ĐỘT BIẾN DUNG HỢP MỘT SỐ GEN LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM THEO PHÁC ĐỒ FRALLE 2000**

#### **3.2.1. Đặc điểm bất thường nhiễm sắc thể và đột biến dung hợp một số gen**

##### *3.2.1.1. Đặc điểm bất thường nhiễm sắc thể*

Các bất thường nhiễm sắc thể (NST) được mô tả dựa trên kết quả phân tích nhiễm sắc thể từ tế bào dịch hút tủy xương của bệnh nhi trong nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán. 288 bệnh nhi nghiên cứu đều được thực hiện xét nghiệm NST từ dịch hút tủy xương, tuy nhiên chỉ ghi nhận được kết quả phân tích công thức NST ở 188 bệnh nhi (100 bệnh nhi trong nghiên cứu, chiếm 34,7%, không được phân tích kết quả NST do nuôi cấy không thành công hoặc không đủ cụm phân tích). Qua các kết quả phân tích NST, chúng tôi đưa ra được một số đặc điểm bất thường NST nhóm bệnh nhi nghiên cứu như sau:

**a. Tỷ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể**

**Bảng 3.4. Tỷ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể (n=188)**

<b>Bất thường NST</b>	<b>Số lượng bệnh nhi</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Có bất thường NST	26	13,8
NST bình thường	162	86,2
Tổng	188	100

*Nhận xét:* Tỷ lệ phát hiện bất thường NST thấp, chỉ đạt 13,8%. NST bình thường (không phát hiện đột biến) chiếm 86,2%.

**b. Đặc điểm bất thường nhiễm sắc thể**

**Bảng 3.5. Xếp loại bất thường nhiễm sắc thể (n=26)**

<b>Bất thường NST</b>	<b>Số lượng bệnh nhi</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Bất thường cấu trúc đơn thuần	<b>15</b>	<b>57,7</b>
Bất thường số lượng đơn thuần	7	26,9
Bất thường cấu trúc + số lượng	4	15,4
Tổng	26	100

*Nhận xét:* Bất thường cấu trúc đơn thuần chiếm tỷ lệ 57,7%, cao hơn bất thường số lượng đơn thuần (26,9%). Bất thường phối hợp cả cấu trúc và số lượng chiếm tỷ lệ thấp nhất với 15,4%.

**Bảng 3.6. Mô tả cụ thể bất thường nhiễm sắc thể (n=26)**

Loại bất thường		Công thức nhiễm sắc thể	n
Bất thường cấu trúc đơn thuần (n=15)	Chuyển đoạn	t(9;22) đơn thuần	5
		t(1;19) đơn thuần	3
		t(4;11) đơn thuần	2
	Mất đoạn	46,XX/46,XX,del(14q)	1
	Thêm đoạn	46,XY,3q+[20]	3
		46,XY[5]/46,XY, 16q+[15]	
		46,XY[16]/46,XY,-15,+mar,14q+[4]	
	Đảo đoạn	46,XX[16]/46,XX, inv9[4]	1
	Bất thường số lượng đơn thuần (n=7)	56,XY,+X,+4,+6,+14,+18,+21,+21,+3 mar[20]	7
46,XX[5]/cụm 55 NST[15]			
46,XY[15]/cụm 56 NST [5]			
57 NST[20]			
58 NST[20]			
46,XX[14]/cụm 53 NST[6]			
47,XY,+mar[20]			
Bất thường phối hợp cấu trúc và số lượng (n=4)	47,XX, +22, del(3q),7q+,9p+[20]	4	
	46,XY[2]/46,XY,t(9;22)[6]/48,XY,+9,+17,t(9;22)[12]		
	46,XX[10]/46,X,-X,-5,+mar,+mar,del(4q),10p+[4]/47,XX,-10,+22,+mar,10p+,del(15q)[6]		
	45,XX,-20,del(9p)[20]		
Tổng		26	

*Nhận xét:*

- Trong số các bệnh nhi có bất thường cấu trúc thì chuyển đoạn t(9;22) được phát hiện với tỷ lệ cao nhất là 6/15 bệnh nhi có bất thường cấu trúc (5 bệnh nhi có chuyển đoạn t(9;22) đơn thuần và 1 bệnh nhi có phối hợp bất thường số lượng). Các tổn thương nhiễm sắc thể khác như mất đoạn, thêm đoạn, chuyển đoạn khác, tổn thương phức tạp hiếm gặp hơn. Bất

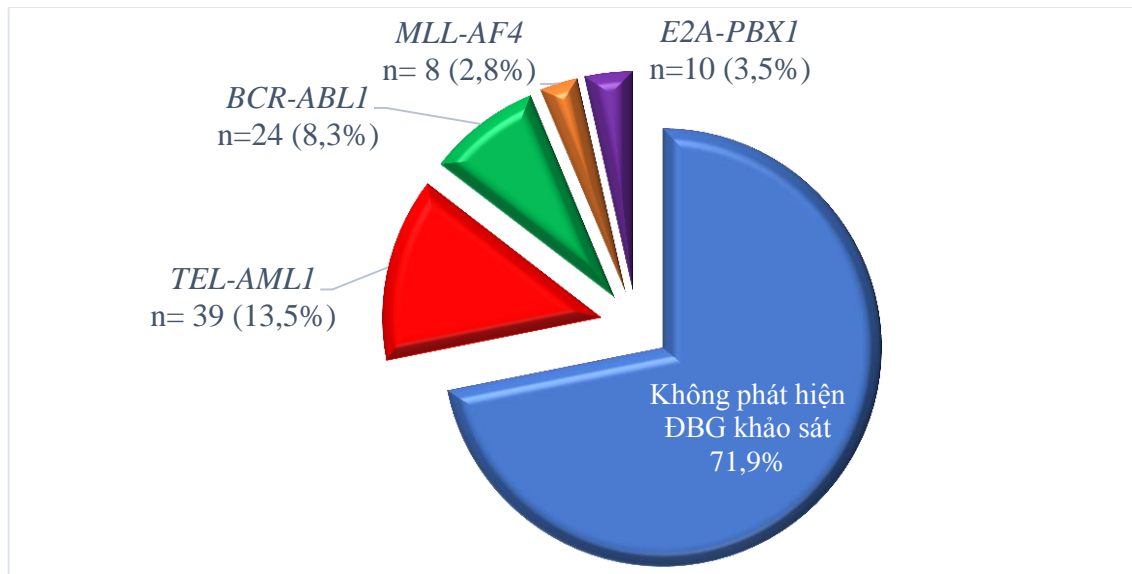
thường đảo đoạn chỉ được phát hiện ở 1 bệnh nhi.

- Bất thường trên lưỡng bội NST chiếm chủ yếu trong nhóm bất thường về số lượng NST với 10/11 bệnh nhi. Bất thường dưới lưỡng bội NST chỉ gặp ở 1 bệnh nhi.
- Bất thường phối hợp cả cấu trúc và số lượng NST gặp ở 4 bệnh nhi, trong đó có 2 bệnh nhi có tổn thương phức tạp nhiều NST.

### 3.2.1.2. Tỷ lệ phát hiện một số đột biến dung hợp gen khảo sát trong nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện khảo sát 4 đột biến dung hợp gen thường gặp và có ý nghĩa tiên lượng trong điều trị lơ xê mi cấp trẻ em bằng kỹ thuật PCR, bao gồm các đột biến: *BCR-ABL1*, *MLL-AF4*, *E2A-PBX1*, *TEL-AML1*.

Qua phân tích các đột biến dung hợp gen ở nhóm bệnh nhi nghiên cứu, chúng tôi đưa ra được kết quả như sau:



**Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ phát hiện các đột biến dung hợp gen khảo sát (n=288)**

*Nhận xét:* Tỷ lệ phát hiện cả 4 đột biến dung hợp gen trong nghiên cứu là 28,1%. Trong đó, đột biến gen *TEL-AML1* chiếm tỷ lệ cao nhất với 13,5%, tiếp đó là đột biến gen *BCR-ABL1* (8,3%). Hai đột biến gen *E2A-PBX1* và *MLL-AF4* chiếm tỷ lệ thấp, lần lượt là 3,5% và 2,8%.

### 3.2.1.3. Chia nhóm nguy cơ bệnh nhi nghiên cứu

#### a. Chia nhóm nguy cơ điều trị theo phác đồ FRALLE 2000

**Bảng 3.7. Chia nhóm nguy cơ ABT theo phác đồ FRALLE 2000 tại thời điểm chẩn đoán (n=288)**

Nhóm nguy cơ	Số lượng bệnh nhi	Tỷ lệ (%)
Nhóm A	140	48,6
Nhóm B	104	36,1
Nhóm T	44	15,3
Tổng	288	100

*Nhận xét:* Nhóm A (nguy cơ chuẩn) chiếm tỷ lệ cao nhất với 48,6%.

#### b. Chia nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B

Nghiên cứu có 244 bệnh nhi có mang dấu ấn lơ xê mi cấp dòng lympho B, bao gồm 239 bệnh nhi được xếp loại vào nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B và 5 bệnh lơ xê mi cấp thể lai có mang dấu ấn của tế bào lympho B. Dựa trên kết quả NST, đột biến gen khảo sát trong nghiên cứu và xếp loại nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền năm 2016 của Anthony V. Moorman, chia nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B như sau:

**Bảng 3.8. Chia nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B (n=244)**

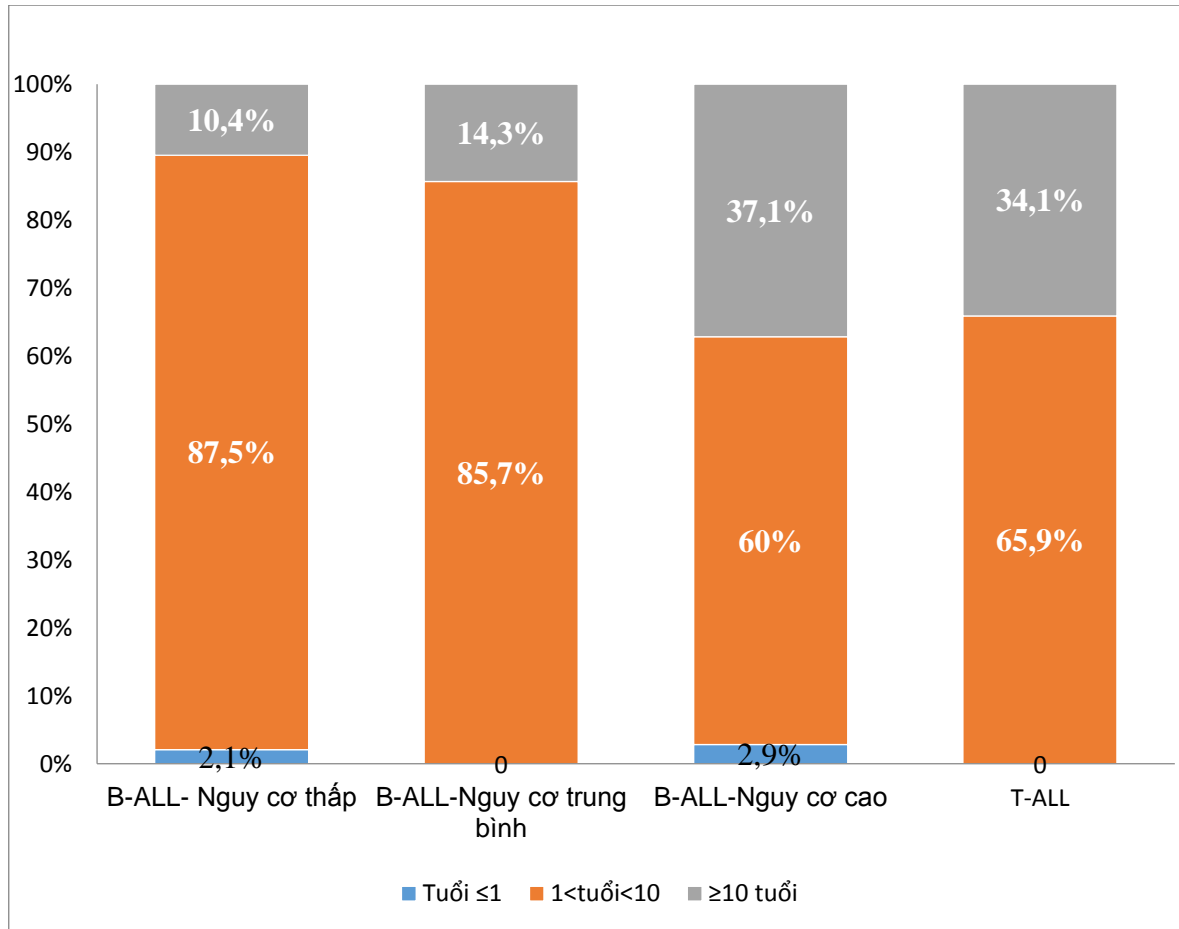
Nhóm nguy cơ	Số lượng bệnh nhi	Tỷ lệ (%)
Nguy cơ thấp	48	19,7
Nguy cơ trung bình	161	66,0
Nguy cơ cao	35	14,3
Tổng	244	100

*Nhận xét:* Nhóm nguy cơ trung bình theo biến đổi di truyền chiếm tỷ lệ cao nhất với 66,0%. Nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ cao gần tương đương nhau, lần lượt là 19,7% và 14,3%.

### 3.2.2. Một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm lơ xê mi cấp dòng lympho B theo nhóm nguy cơ di truyền và lơ xê mi cấp dòng lympho T

#### 3.2.2.1. Đặc điểm về tuổi

Phân bố nhóm tuổi theo phác đồ FRALLE 2000 để chia các nhóm nguy cơ, với 3 độ tuổi: Nhóm tuổi  $\leq 1$ ,  $1 < \text{tuổi} < 10$  và tuổi  $\geq 10$ .

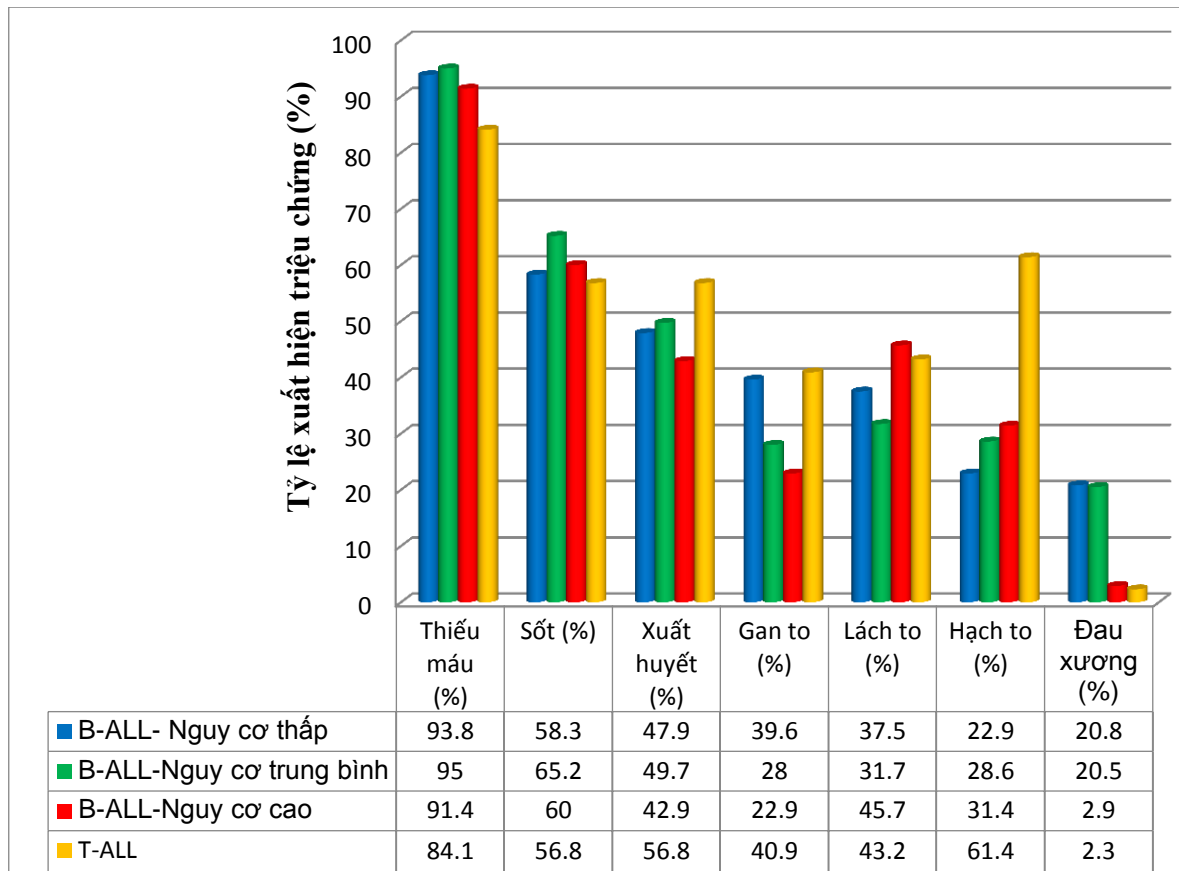


**Biểu đồ 3.4. Phân bố tuổi ở lơ xê mi cấp dòng lympho B theo nhóm nguy cơ di truyền và lơ xê mi cấp dòng lympho T (n=288)**

*Nhận xét* : Bệnh nhi có độ tuổi từ 1 đến 10 chiếm tỷ lệ cao ở các nhóm. Nhóm B-ALL nguy cơ cao theo biến đổi di truyền và nhóm T-ALL có tỷ lệ bệnh nhi  $\geq 10$  tuổi cao hơn nhóm B-ALL nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình. Nghiên cứu chỉ gặp 2 bệnh nhi dưới 1 tuổi có biến đổi di truyền thuộc nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ cao.



### 3.2.2.2. Một số đặc điểm lâm sàng



**Biểu đồ 3.5. Một số đặc điểm lâm sàng ở các nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B theo nguy cơ di truyền và lơ xê mi cấp dòng lympho T (n=288)**

*Nhận xét:* Thiếu máu là triệu chứng phổ biến nhất ở các nhóm (dao động từ 84,1% - 95%). Sốt cũng là triệu chứng thường thấy ở các nhóm (dao động từ 56,8% - 65,2%). Triệu chứng xuất huyết dao động trong khoảng 50% ở các nhóm. Các triệu chứng lách, hạch to có xu hướng cao hơn ở nhóm B-ALL nguy cơ cao và nhóm T-ALL. Ngược lại, nhóm B-ALL nguy cơ thấp và trung bình có tỷ lệ bệnh nhi có biểu hiện đau xương có xu hướng cao hơn hai nhóm còn lại. Tuy nhiên, sự khác biệt về các triệu chứng lâm sàng giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

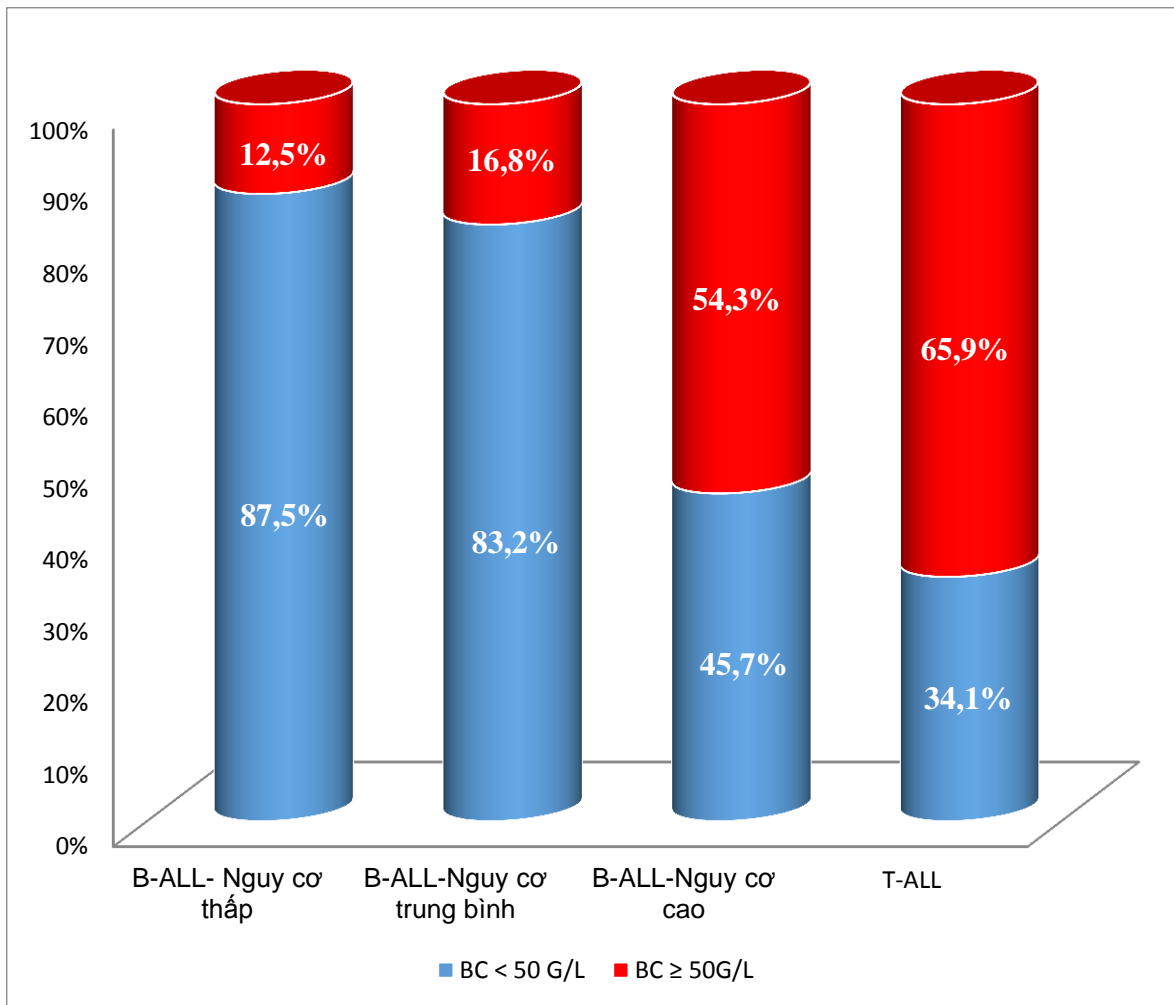
## 3.2.2.3. Đặc điểm về số lượng bạch cầu

**Bảng 3.9. Số lượng bạch cầu các nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B theo nguy cơ di truyền và lơ xê mi cấp dòng lympho T (n=288)**

<b>Nhóm</b> \ <b>SLBC</b>	<b>Trung vị</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Range</b>
B-ALL - Nguy cơ thấp (n=48)	12,1	1,2	495,0	493,8
B-ALL - Nguy cơ trung bình (n=161)	11,2	1,2	416,0	414,8
B-ALL - Nguy cơ cao (n=35)	56,6	1,1	457,0	455,9
T-ALL (n=44)	121,0	0,3	493,5	493,2

*Nhận xét:* Độ biến thiên về số lượng bạch cầu ở các nhóm đều rất lớn. Trung vị số lượng bạch cầu cao nhất ở nhóm T-ALL. Trong các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B, nhóm nguy cơ cao có trung vị số lượng bạch cầu cao nhất. Hai nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình có trung vị số lượng bạch cầu tương đương nhau.

Chia nhóm theo mức độ số lượng bạch cầu (bạch cầu < 50 G/L và bạch cầu  $\geq$  50 G/L) giữa các nhóm biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B và lơ xê mi cấp dòng lympho T được thể hiện trong biểu đồ 3.6:



**Biểu đồ 3.6. Đặc điểm phân bố số lượng bạch cầu lơ xê mi cấp dòng lympho B theo nhóm nguy cơ di truyền và lơ xê mi cấp dòng lympho T (n=288)**

*Nhận xét:* Tỷ lệ bệnh nhi có số lượng bạch cầu < 50 G/L ở nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình cao, lần lượt là 87,5% và 83,2%. Nhóm T-ALL và nhóm B-ALL nguy cơ cao có tỷ lệ bệnh nhi có số lượng bạch cầu tăng > 50 G/L cao với 65,9% và 54,3%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

3.2.2.4. Đặc điểm bất thường nhiễm sắc thể và một số đột biến dung hợp gen theo xếp loại miễn dịch

a. Đặc điểm bất thường nhiễm sắc thể theo xếp loại miễn dịch

**Bảng 3.10. Bất thường nhiễm sắc thể theo xếp loại miễn dịch (n=26)**

Nhóm	BN	Công thức nhiễm sắc thể
B chung	1	46,XY[6]/46,XY,t(1;19)[14]
	2	46,XX[5]/46,XX,t(1;19)[15]
	3	46,XY[5]/46,XY,t(1;19)[15]
	4	46,XX[10]/46,XX,t(4;11)[10]
	5	46,XX[16]/46,XX, inv9[4]
	6	46,XY[16]/46,XY,-15,+mar,14q+[4]
	7	46,XY[2]/46,XY, t(9;22) [6]/48,XY,+9,+17, t(9;22) [12]
	8	47,XX,+22, del(3q),7q+,9p+ [20]
	9	58 NST [20]
	10	57 NST [20]
	11	56,XY,+X,+4,+6,+14,+18,+21,+21,+3 mar [20]
	12	46,XY[15]/cụm 56 NST[5]
	13	46,XX[5]/cụm 55 NST[15]
	14	46,XX[14]/cụm 53 NST[6]
Tiền B	15	46, XY[4]/46,XY,t(4;11)[16]
	16	46,XY[5]/46,XY,16q+[15]
	17	46,XX,t(9;22)[20]
	18	46,XX[3]/46,XX,t(9;22)[17]
	19	46,XY,t(9;22) [20]
	20	46,XY,t(9;22) [20]
	21	46,XY[5]/46,XY,t(9;22)[15]
	22	45,XX, -20,del(9p)[20]
T-ALL	23	46,XX[10]/46,X,-X,-5,+2mar,del(4q),10p+[4]/47,XX,-10,+22,+mar,10p+,del(15q)[6]
	24	47,XY,+ mar [20]
	25	46,XY,3q+[20]
	26	46,XX[10]/46,XX,del(14q)[10]

*Nhận xét:* Các bất thường trên lưỡng bội NST và bất thường chuyển đoạn t(1;19) chủ yếu gặp ở nhóm B chung. Chuyển đoạn t(9;22) chủ yếu gặp ở

nhóm tiền B. Nhóm T-ALL có 4 bệnh nhi có bất thường NST, trong đó gặp 1 bệnh nhi có tổn thương NST phức tạp.

***b. Tỷ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể và một số đột biến dung hợp gen các nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B***

**Bảng 3.11. Tỷ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể và một số đột biến dung hợp gen theo xếp loại miễn dịch các nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B (n=244)**

<b>Bất thường NST và gen Nhóm</b>	<b>Không phát hiện bất thường</b>		<b>Có phát hiện bất thường</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
B sớm	8	88,9	1	11,1
B chung	97	60,6	63	39,4
Tiền B	46	65,3	24	34,7
Lơ xê mi cấp thể lai có dấu ấn lympho B	3	60,0	2	40,0
Tổng	154	63,1	90	36,9

*Nhận xét:* Tỷ lệ bệnh nhi có phát hiện bất thường di truyền ở các dưới nhóm lơ xê mi cấp mang dấu ấn lympho B là 36,9% và tương đương nhau ở các nhóm: B chung, tiền B (39,4% và 34,7%). Nhóm B sớm chỉ phát hiện 1/9 bệnh nhi có bất thường di truyền. Nhóm lơ xê mi cấp thể lai có dấu ấn lympho B phát hiện 2/5 bệnh nhi có bất thường di truyền.

**Bảng 3.12. Tỷ lệ phát hiện đột biến dung hợp gen khảo sát theo xếp loại miễn dịch ở các nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B (n=244)**

ĐBG khảo sát Nhóm	<i>TEL-AML1</i>	<i>BCR-ABL1</i>	<i>E2A-PBX1</i>	<i>MLL-AF4</i>
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
B sớm	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (12,5%)
B chung	32 (82,1%)	10 (41,7%)	9 (90%)	4 (50%)
Tiền B	7 (17,9%)	12 (50%)	1 (10%)	3 (37,5%)
Lơ xê mi cấp thể lai có dấu ấn lympho B	0 (0%)	2 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Tổng	39	24	10	8

*Nhận xét:* Nhóm có đột biến gen *TEL-AML1* chủ yếu thuộc nhóm B chung theo xếp loại miễn dịch (82,1%). Đột biến gen *BCR-ABL1* gặp với tỷ lệ tương đương ở hai nhóm B chung và tiền B, đặc biệt có 2 bệnh nhi lơ xê mi cấp thể lai có dấu ấn lympho B có đột biến gen *BCR-ABL1*. Nhóm có đột biến gen *E2A-PBX1* chủ yếu ở nhóm B chung (9/10 bệnh nhi). Nhóm có đột biến gen *MLL-AF4* gặp ở cả hai nhóm B chung và tiền B với tỷ lệ tương đương, ngoài ra có 01 bệnh nhi nhóm B sớm.

*c. Đặc điểm dấu ấn CD10 ở các nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B*

**Bảng 3.13. Tỷ lệ xuất hiện dấu ấn CD10 ở các nhóm nguy cơ theo bất thường di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B (n=244)**

Nhóm	CD 10		Âm tính	
	Dương tính			
	n	%	n	%
Nguy cơ thấp (n=48)	45	93,7	3	6,3
Nguy cơ trung bình (n=161)	143	88,8	18	11,2
Nhóm nguy cơ cao (n=35)	28	80,0	7	20,0
p	> 0,05		> 0,05	

*Nhận xét:* Tỷ lệ bệnh nhi dương tính với CD 10 đều ở mức cao, trên 80%. Trong các nhóm, tỷ lệ bệnh nhi dương tính với CD 10 cao nhất ở nhóm nguy cơ thấp (93,7%) và thấp nhất ở nhóm nguy cơ cao (80%). Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2.3. Liên quan giữa nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B và xếp loại nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000

Nghiên cứu mối liên quan giữa xếp loại nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền và xếp loại nguy cơ theo phác đồ FRALLE với nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B được trình bày trong bảng 3.14:

**Bảng 3.14. Tỷ lệ xếp loại nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000 ở các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B (n=244)**

Nhóm di truyền B-ALL  FRALLE	Nguy cơ thấp		Nguy cơ trung bình		Nguy cơ cao	
	n	%	n	%	n	%
Nhóm A	36	75,0	103	64,0	1	2,9
Nhóm B	12	25,0	58	36,0	34	97,1
p	p < 0,01		p < 0,01		p < 0,01	

*Nhận xét:* 75% bệnh nhi có biến đổi di truyền thuộc nhóm nguy cơ thấp được xếp loại vào nhóm A (nguy cơ chuẩn) của phác đồ FRALLE 2000 tại thời điểm chẩn đoán. Tỷ lệ bệnh nhi nhóm nguy cơ trung bình theo biến đổi di truyền được xếp loại vào nhóm A của phác đồ FRALLE khá cao với 64%. Đa số bệnh nhi thuộc nhóm nguy cơ cao theo biến đổi di truyền được xếp loại vào nhóm B (nhóm nguy cơ cao lơ xê mi cấp dòng lympho B theo phác đồ FRALLE 2000).



### 3.3. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỚM THEO PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 VÀ LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN

#### 3.3.1. Đánh giá kết quả điều trị sớm nhóm bệnh nhi nghiên cứu

##### 3.3.1.1. Đánh giá đáp ứng sớm với điều trị

##### a. Đánh giá đáp ứng sớm với corticoid và hóa trị

**Bảng 3.15. Đáp ứng sớm với corticoid trên máu ngoại vi ngày 8 (n=288)**

Nhóm	Đáp ứng với corticoid		Nhạy cảm corticoid		Kháng corticoid	
	n	%	n	%	n	%
Nhóm A (n=140)	125	<b>89,3</b>	15	10,7		
Nhóm B (n=104)	73	70,2	31	29,8		
Nhóm T (n=44)	32	72,7	12	27,3		
Tất cả (n=288)	230	<b>79,9</b>	58	20,1		
p	p1 < 0,05		p1 < 0,05			

*p1: So sánh nhóm A với các nhóm*

*Nhận xét:* Tỷ lệ đáp ứng nhạy cảm với corticoid ở máu ngoại vi ngày 8 của tất cả bệnh nhi nghiên cứu là 79,9%, cao nhất ở nhóm A (89,3%). Sự khác biệt giữa nhóm A với hai nhóm B và T có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.16. Đáp ứng sớm với hóa trị trên tủy đồ ngày 21 (n=288)**

Nhóm \ Đáp ứng	M1		M2		M3	
	n	%	n	%	n	%
Nhóm A (n=140)	123	<b>87,9</b>	14	10	3	2,1
Nhóm B (n=104)	78	75,0	18	17,3	8	7,7
Nhóm T (n=44)	34	77,3	7	15,9	3	6,8
Tất cả (n=288)	235	<b>81,6</b>	39	13,5	14	4,9
p	> 0,05		> 0,05		> 0,05	

*Nhận xét:* 81,6% bệnh nhi nghiên cứu nhạy cảm với hóa trị trên tủy đồ ngày 21. Không có sự khác biệt giữa các nhóm A, B và T theo xếp loại nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000.

**b. Đánh giá kết quả điều trị tấn công**

**Bảng 3.17. Kết quả điều trị tấn công (n=288)**

Nhóm \ Đáp ứng	CR		CRi		NR		Tử vong	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nhóm A (n=140)	119	85,0	15	10,7	6	4,3	0	0
Nhóm B (n=104)	74	<b>71,2</b>	12	11,5	14	<b>13,5</b>	4	3,8
Nhóm T (n=44)	39	88,6	1	2,3	3	6,8	1	2,3
Tất cả (n=288)	232	80,6	28	9,7	23	8,0	5	1,7
p	<b>p2 &lt;0,05</b>		> 0,05		<b>p2 &lt;0,05</b>		> 0,05	

*p2: So sánh giữa nhóm B với các nhóm khác*

*Nhận xét:* Tỷ lệ đáp ứng lui bệnh sau điều trị tấn công của tất cả bệnh nhi trong nghiên cứu đạt 90,3% (80,6 + 9,7). Tỷ lệ bệnh nhi không lui bệnh sau điều trị tấn công cao nhất ở nhóm B (13,5%). Có 5 bệnh nhi tử vong trong điều trị tấn công, chiếm 1,7%, chủ yếu thuộc nhóm B (4 bệnh nhi).

**c. Đánh giá tồn dư tối thiểu của bệnh sau điều trị tấn công**

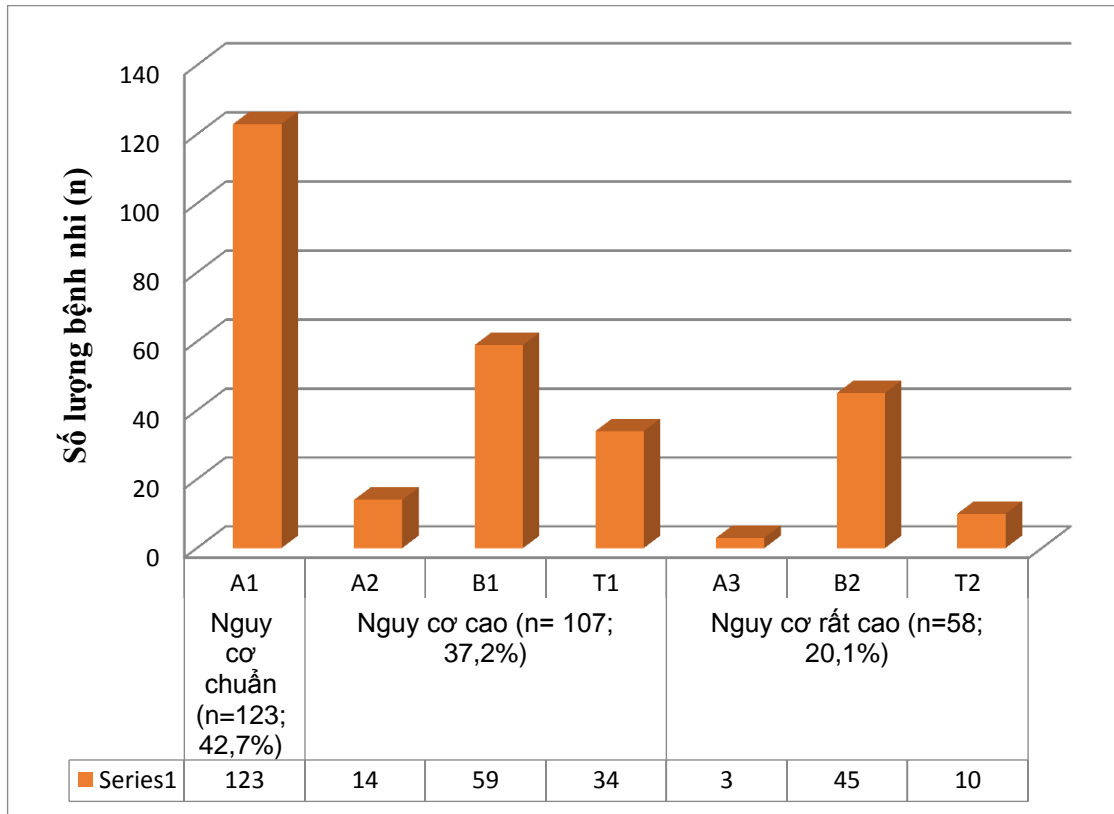
Có 137 bệnh nhi trong số các bệnh nhi có đáp ứng lui bệnh hoàn toàn về huyết học sau điều trị tấn công được tiến hành làm xét nghiệm đánh giá tồn dư tối thiểu của bệnh (MRD). Nghiên cứu không gặp bệnh nhi nào có mức  $MRD \geq 10^{-2}$ . Do đó, chia mức MRD trong nghiên cứu dựa trên mức đánh giá nguy cơ tái phát trên bệnh nhi. Kết quả đánh giá các mức MRD theo phân nhóm nguy cơ (ABT) của phác đồ FRALLE 2000 được trình bày trong bảng 3.18:

**Bảng 3.18. Đánh giá tồn dư tối thiểu của bệnh sau điều trị tấn công bằng phác đồ FRALLE 2000 (n=137)**

MRD \ Nhóm	$MRD < 10^{-4}$		$10^{-4} \leq MRD < 10^{-3}$		$10^{-3} \leq MRD < 10^{-2}$	
	n	%	n	%	n	%
Nhóm A (n=76)	1	1,3	61	80,3	14	18,4
Nhóm B (n=43)	4	9,3	33	76,7	6	14,0
Nhóm T (n=18)	0	0	17	94,4	1	5,6
Tất cả (n=137)	5	3,6	111	81,1	21	15,3
p	> 0,05		> 0,05		> 0,05	

*Nhận xét:* Tỷ lệ bệnh nhi đạt mức  $MRD < 10^{-4}$  thấp (3,6%). Đa số bệnh nhi đạt được mức MRD từ  $10^{-4} - 10^{-3}$  (81,1%). Không có bệnh nhi nào có mức  $MRD \geq 10^{-2}$ . Sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê.

**d. Xếp nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000 sau đánh giá đáp ứng sớm**



**Biểu đồ 3.7. Xếp nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000 sau đánh giá đáp ứng sớm (n=288)**

*Nhận xét:* Dựa trên đáp ứng sớm với điều trị (nhạy cảm corticoid, nhạy cảm hóa trị, tồn dư tối thiểu của bệnh), các bệnh nhi trong phân nhóm ABT tiếp tục được chia nhóm và xếp loại theo các nhóm nguy cơ chuẩn, nguy cơ cao và rất cao. Kết quả xếp loại nhóm nguy cơ sau điều trị tấn công như sau: Nhóm nguy cơ chuẩn chiếm tỷ lệ cao nhất với 42,7%. Nhóm nguy cơ rất cao chiếm tỷ lệ thấp nhất với 20,1%.

**e. Đánh giá tái phát**

Có 260 bệnh nhi đạt lui bệnh sau điều trị tân công, được tiếp tục điều trị theo phác đồ, theo dõi và ghi nhận tái phát, bao gồm tái phát tủy xương, tái phát TKTW, tái phát ngoài tủy khác.

**Bảng 3.19. Tỷ lệ tái phát các nhóm nguy cơ ABT phác đồ FRALLE 2000 (n=260)**

Tái phát Nhóm	Tái phát chung		Tái phát tủy xương		Tái phát TKTW		Tái phát ngoài tủy khác	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nhóm A (n=134)	20	14,9	19	14,2	5	3,7	1	0,7
Nhóm B (n=86)	22	25,6	21	24,4	7	8,1	1	1,2
Nhóm T (n=40)	15	<b>37,5</b>	13	<b>32,5</b>	8	<b>20,0</b>	0	0
Tất cả (n=260)	57	21,9	53	20,4	20	7,7	2	0,8
p	p3< 0,05		p3< 0,05		p3< 0,05		> 0,05	

*p3: So sánh nhóm T với các nhóm khác*

*Nhận xét:* Tỷ lệ tái phát chung của nhóm bệnh nhi nghiên cứu là 21,9%, trong đó tái phát tủy xương cao nhất với 20,4%. Tái phát TKTW và tái phát ngoài tủy khác ít gặp hơn. Tỷ lệ tái phát chung, tái phát tủy xương và tái phát TKTW đều cao nhất ở nhóm T (tái phát chung 37,5%, tái phát tủy xương 32,5%, tái phát TKTW 20%). Tỷ lệ tái phát thấp nhất ở nhóm A (14,9%).

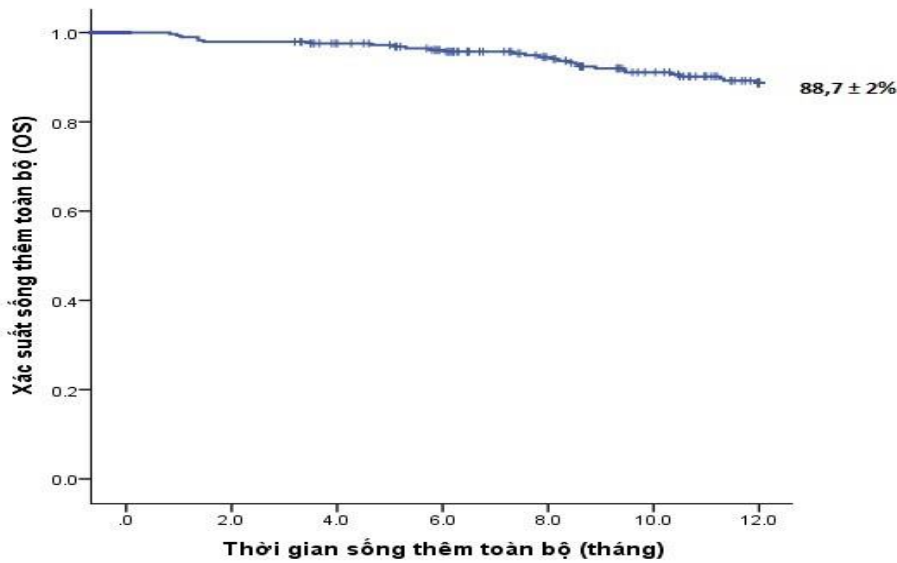
**Bảng 3.20. Tỷ lệ tái phát theo các nhóm nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000 (n=260)**

Nhóm \ Tái phát	Tái phát chung		Tái phát tủy xương		Tái phát TKTW		Tái phát ngoài tủy khác	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nguy cơ chuẩn (1) (n=119)	17	14,3	16	13,4	5	4,2	1	0,8
Nguy cơ cao (2) (n=100)	25	25,0	23	23,0	8	8,0	0	0
Nguy cơ rất cao (3) (n=41)	15	<b>36,6</b>	14	<b>34,1</b>	7	<b>17,1</b>	1	2,4
p (1,2)	< <b>0,05</b>		< <b>0,05</b>		> 0,05		> 0,05	
p(1,3)	< <b>0,05</b>		< <b>0,05</b>		< <b>0,05</b>		>0,05	
p(2,3)	< <b>0,05</b>		< <b>0,05</b>		< <b>0,05</b>		>0,05	

*Nhận xét:* Tỷ lệ tái phát chung, tái phát tủy xương, tái phát TKTW đều cao nhất ở nhóm nguy cơ rất cao theo phác đồ FRALLE 2000, thấp nhất ở nhóm nguy cơ chuẩn. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

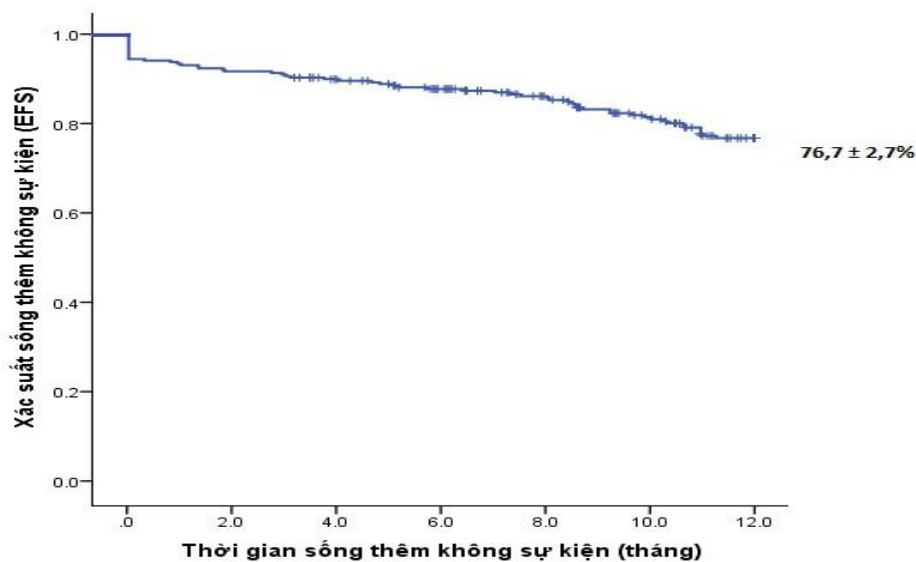
**f. Xác suất sống còn**

Xác suất sống thêm toàn bộ và sống thêm không sự kiện nhóm bệnh nhi nghiên cứu được minh họa trên biểu đồ 3.8 và biểu đồ 3.9:



**Biểu đồ 3.8. Đường biểu diễn xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng (n=288)**

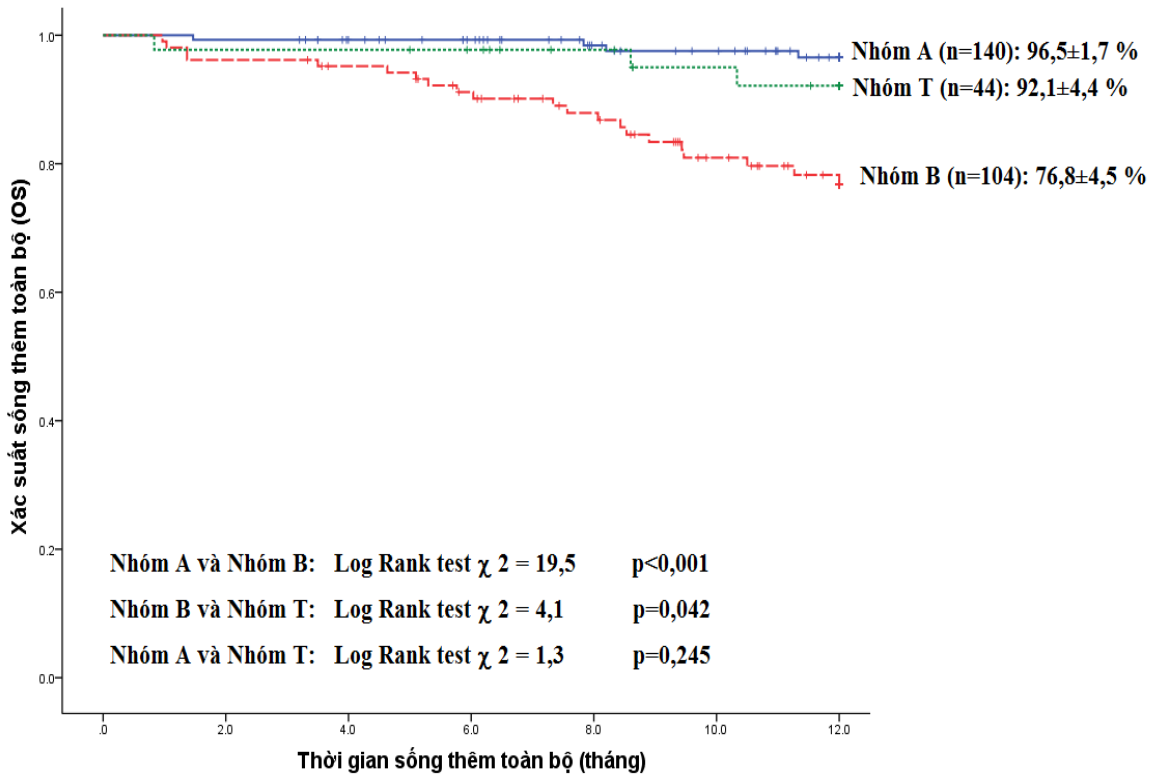
*Nhận xét:* Xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng của nhóm bệnh nhi nghiên cứu khá cao, đạt  $88,7 \pm 2,0\%$ .



**Biểu đồ 3.9. Đường biểu diễn xác suất sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng (n=288)**

*Nhận xét:* Xác suất sống không sự kiện tại thời điểm 12 tháng của nhóm bệnh nhi nghiên cứu là  $76,7 \pm 2,7\%$ .

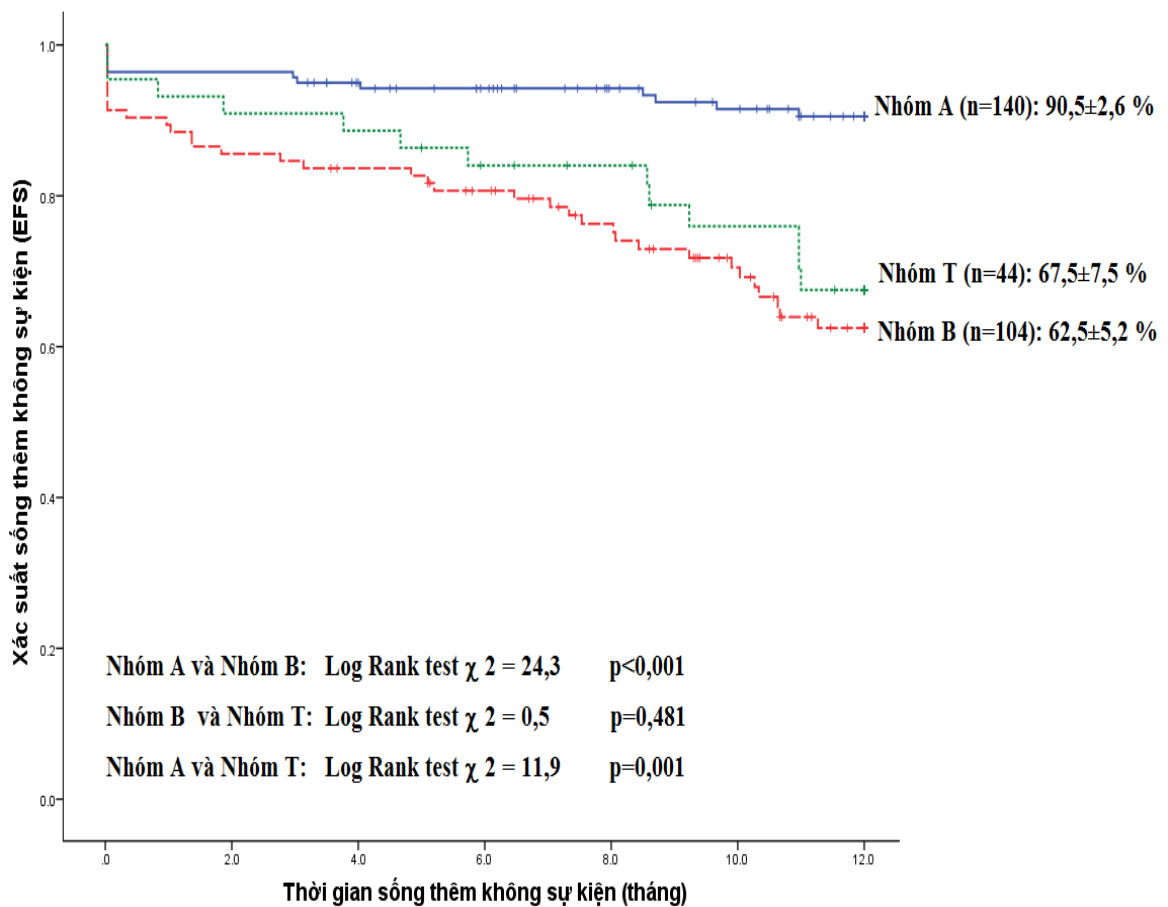
Đánh giá xác suất sống còn 12 tháng của các nhóm bệnh nhi theo nhóm ABT và nhóm nguy cơ sau đánh giá đáp ứng sớm theo phác đồ FRALLE 2000 được lần lượt trình bày trên các biểu đồ 3.10, 3.11, 3.12, 3.13:



**Biểu đồ 3.10. Đường biểu diễn xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng ở các nhóm ABT của phác đồ FRALLE 2000 (n=288)**

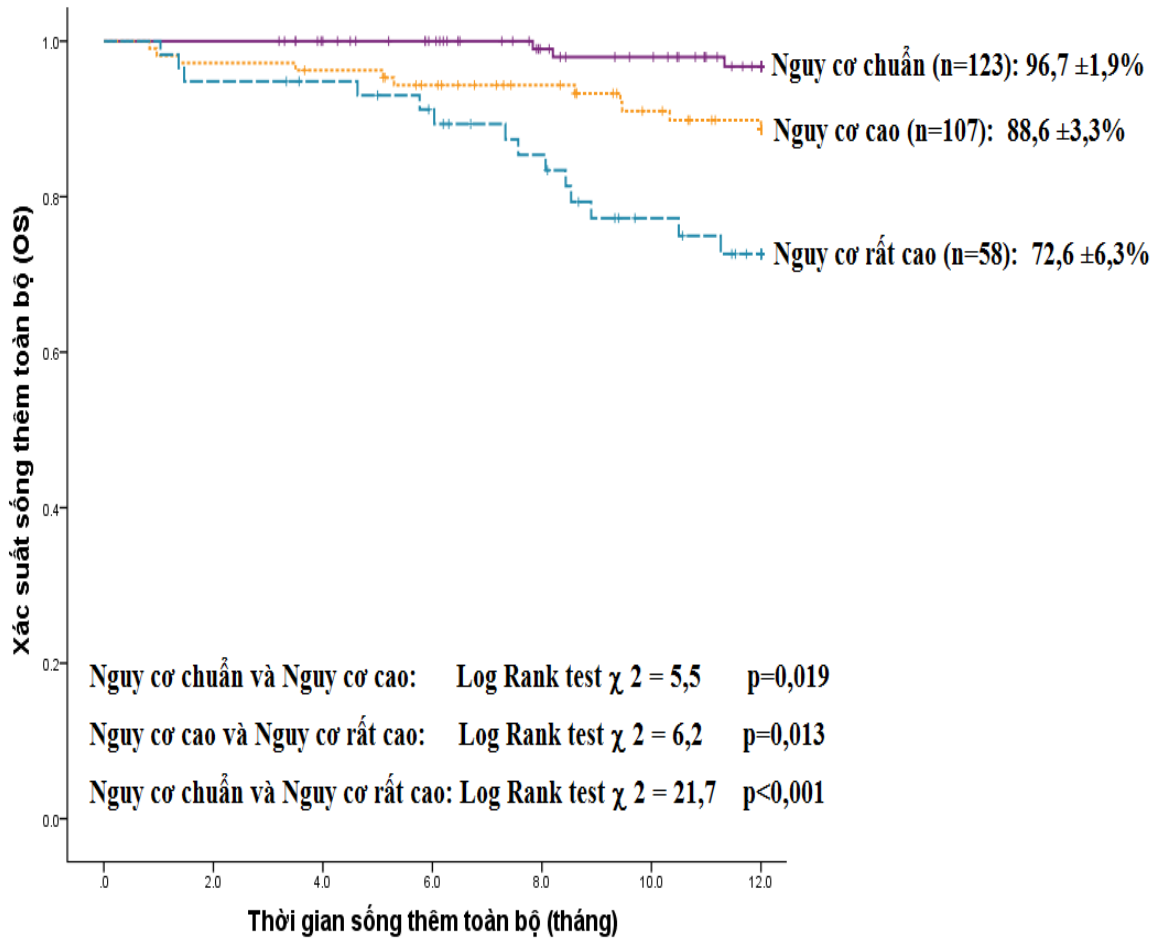
*Nhận xét:* Xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng cao nhất ở nhóm A, đạt  $96,5 \pm 1,7\%$ , thấp nhất ở nhóm B với  $76,8 \pm 4,5\%$ . Khác biệt giữa nhóm A và nhóm B có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Nhóm T có xác suất sống thêm toàn bộ khá cao ( $92,1 \pm 4,4\%$ ). Khác biệt giữa các nhóm T và nhóm B có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Không có sự khác biệt về xác suất sống thêm toàn bộ giữa nhóm A và nhóm T ( $p = 0,245$ ).





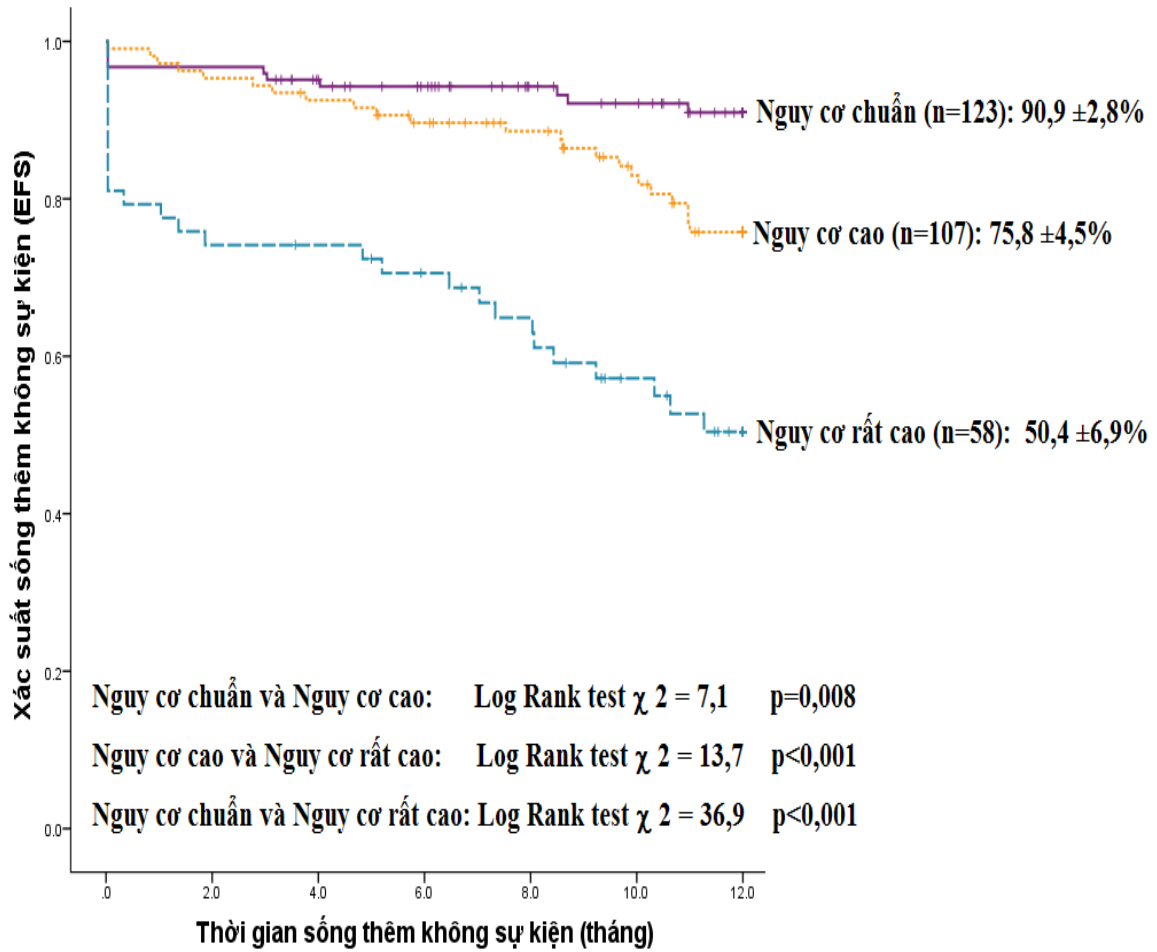
**Biểu đồ 3.11. Đường biểu diễn xác suất sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng ở các nhóm ABT của phác đồ FRALLE 2000 (n=288)**

*Nhận xét:* Xác suất sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng cao nhất ở nhóm A, đạt  $90,5 \pm 2,6\%$ . Nhóm B và nhóm T có xác suất sống thêm không sự kiện thấp hơn, lần lượt là  $62,5 \pm 5,2\%$  và  $67,5 \pm 5,2\%$ . Khác biệt giữa nhóm A và 2 nhóm B, T có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Xác suất sống thêm không sự kiện của nhóm B và nhóm T không có sự khác biệt ( $p = 0,481$ )



**Biểu đồ 3.12. Đường biểu diễn xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng các nhóm nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000 (n=288)**

*Nhận xét:* Với các nhóm nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000 được đánh giá lại sau điều trị tân công, xác suất sống thêm toàn bộ của nhóm nguy cơ chuẩn cao nhất với  $96,7 \pm 1,9\%$ , thấp nhất ở nhóm nguy cơ rất cao với  $72,6 \pm 6,3\%$ . Xác suất sống thêm toàn bộ của nhóm nguy cơ cao đạt  $88,6 \pm 3,3\%$ . Khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , đặc biệt, nhóm nguy cơ chuẩn có OS khác biệt với nhóm nguy cơ rất cao với  $p < 0,001$ .



**Biểu đồ 3.13. Đường biểu diễn xác suất sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng các nhóm nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000 (n=288)**

*Nhận xét:* Xác suất sống thêm không sự kiện của nhóm nguy cơ chuẩn cao nhất với 90,9 ± 2,8 %. Xác suất sống thêm không sự kiện của nhóm nguy cơ cao chỉ đạt 75,8 ± 4,5 %. Nhóm nguy cơ rất cao có xác suất sống thêm thấp nhất với 50,4 ± 6,9 %. Khác biệt giữa các nhóm nguy cơ chuẩn và nhóm nguy cơ cao có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Nhóm nguy cơ rất cao có EFS thấp hơn các nhóm khác với  $p < 0,001$ .

### 3.3.2. Đánh giá kết quả điều trị sớm các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B

#### 3.3.2.1. Đánh giá đáp ứng điều trị sớm các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B

##### a. Đánh giá đáp ứng sớm với corticoid và hóa trị

**Bảng 3.21. Đáp ứng sớm với corticoid trên máu ngoại vi ngày 8 (n=244)**

Nhóm	Đáp ứng với corticoid		Nhạy cảm corticoid		Kháng corticoid	
	n	%	n	%	n	%
Nguy cơ thấp	38	79,2	10	20,8		
Nguy cơ trung bình	128	79,5	33	20,5		
Nguy cơ cao	22	62,9	12	37,1		
p	p3 < 0,05		p3 < 0,05		p3 < 0,05	

p3: So sánh giữa nhóm nguy cơ cao với hai nhóm còn lại

*Nhận xét:* Tỷ lệ đáp ứng nhạy cảm với corticoid ở máu ngoại vi ngày 8 thấp nhất ở nhóm nguy cơ cao (62,9%). Nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình có tỷ lệ bệnh nhi nhạy cảm với corticoid gần tương tự nhau, xấp xỉ 79%.

**Bảng 3.22. Đánh giá nhạy cảm với hóa trị trên tủy đồ ngày 21 (n=244)**

Nhóm	Đáp ứng		M1		M2		M3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nguy cơ thấp	42	87,5	6	12,5	0	0		
Nguy cơ trung bình	136	84,5	20	12,4	5	3,1		
Nguy cơ cao	23	<b>65,7</b>	6	17,1	6	<b>17,1</b>		
p	p3 < 0,05		p3 > 0,05		p3 < 0,05		p3 < 0,05	

p3: So sánh giữa nhóm nguy cơ cao với các nhóm còn lại.

*Nhận xét:* Tỷ lệ bệnh nhi nhạy cảm với hóa trị ngày 21 đạt trên 80% ở cả hai nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình. Nhóm nguy cơ cao theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B có tỷ lệ nhạy cảm với hóa trị thấp nhất (65,7%).

***b. Đánh giá đáp ứng sau điều trị tấn công***

**Bảng 3.23. Đáp ứng sau điều trị tấn công các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B (n=244)**

Nhóm	Đáp ứng		CR		CRi		NR		Tử vong	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nguy cơ thấp	42	87,5	5	10,4	1	2,1	0	0		
Nguy cơ trung bình	128	79,5	19	11,8	11	6,8	3	1,9		
Nguy cơ cao	23	<b>65,7</b>	3	8,6	8	<b>22,9</b>	1	2,8		
p	<b>p3&lt;0,05</b>		> 0,05		<b>p3 &lt;0,05</b>		> 0,05			

*p3: So sánh nhóm nguy cơ cao với hai nhóm còn lại*

*Nhận xét:* Bệnh nhi nhóm nguy cơ cao theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B có đáp ứng lui bệnh hoàn toàn (CR) thấp nhất (65,7%), tỷ lệ bệnh nhi không lui bệnh cao nhất (22,9%). Nhóm nguy cơ thấp có tỷ lệ đáp ứng lui bệnh cao nhất, chỉ có 1 bệnh nhi, chiếm 2,1% không đạt lui bệnh và không có bệnh nhi nào tử vong trong điều trị tấn công. Khác biệt giữa nhóm nguy cơ cao và hai nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**c. Đánh giá tồn dư tối thiểu của bệnh các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B**

Có 119 bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng lympho B trong tổng số 137 bệnh nhi được xét nghiệm đánh giá tồn dư tối thiểu của bệnh sau điều trị tấn công. Kết quả được thể hiện trong bảng 3.24:

**Bảng 3.24. Đánh giá tồn dư tối thiểu của bệnh sau điều trị tấn công các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B (n=119)**

Nhóm \ MRD	MRD < 10 <sup>-4</sup>		10 <sup>-4</sup> ≤ MRD < 10 <sup>-3</sup>		10 <sup>-3</sup> ≤ MRD < 10 <sup>-2</sup>	
	n	%	n	%	n	%
Nguy cơ thấp (n=27)	2	7,4	19	70,4	6	22,2
Nguy cơ trung bình (n=80)	3	3,8	66	82,5	11	13,7
Nguy cơ cao (n=12)	0	0	10	83,3	2	16,7
p	> 0,05		> 0,05		> 0,05	

*Nhận xét:* Không có sự khác biệt về MRD giữa các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền tế bào B. Đa số bệnh nhi đạt mức MRD từ 10<sup>-3</sup> đến 10<sup>-4</sup> (83,3%).

**d. Đánh giá tái phát các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B**

Nghiên cứu ghi nhận 220 bệnh nhi lơ xê mi cấp có dấu ấn dòng lympho B đạt lui bệnh sau điều trị tấn công. Các bệnh nhi này được theo dõi và ghi nhận tái phát. Tỷ lệ tái phát các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền được tổng hợp trong bảng 3.25:

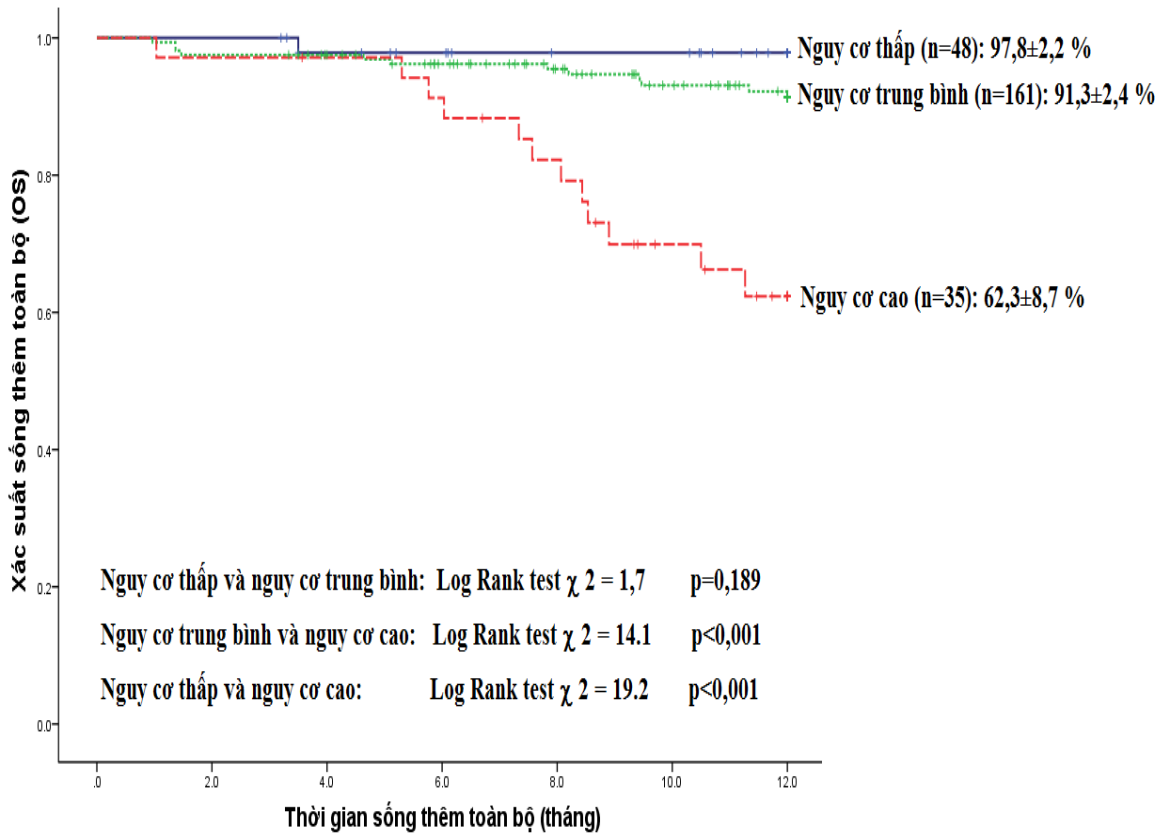
**Bảng 3.25. Tỷ lệ tái phát các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B (n=220)**

Nhóm	Tái phát chung		Tái phát tủy xương		Tái phát TKTW		Tái phát ngoài tủy khác	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nguy cơ thấp (n=47)	6	12,8	5	10,6	2	4,3	0	0
Nguy cơ trung bình (n=147)	28	19,0	27	28,4	8	5,4	1	0,7
Nguy cơ cao (n=26)	8	<b>30,8</b>	8	<b>30,8</b>	2	7,7	1	3,8
p	p3 < 0,05		p3 < 0,05		> 0,05		> 0,05	

*p3: So sánh nhóm nguy cơ cao với các nhóm*

*Nhận xét:* Tỷ lệ tái phát chung, tái phát tủy xương cao nhất ở nhóm nguy cơ cao (30,8%), thấp nhất ở nhóm nguy cơ thấp. Tái phát TKTW và tái phát khác ngoài tủy hiếm gặp hơn và không có sự khác biệt giữa các nhóm.

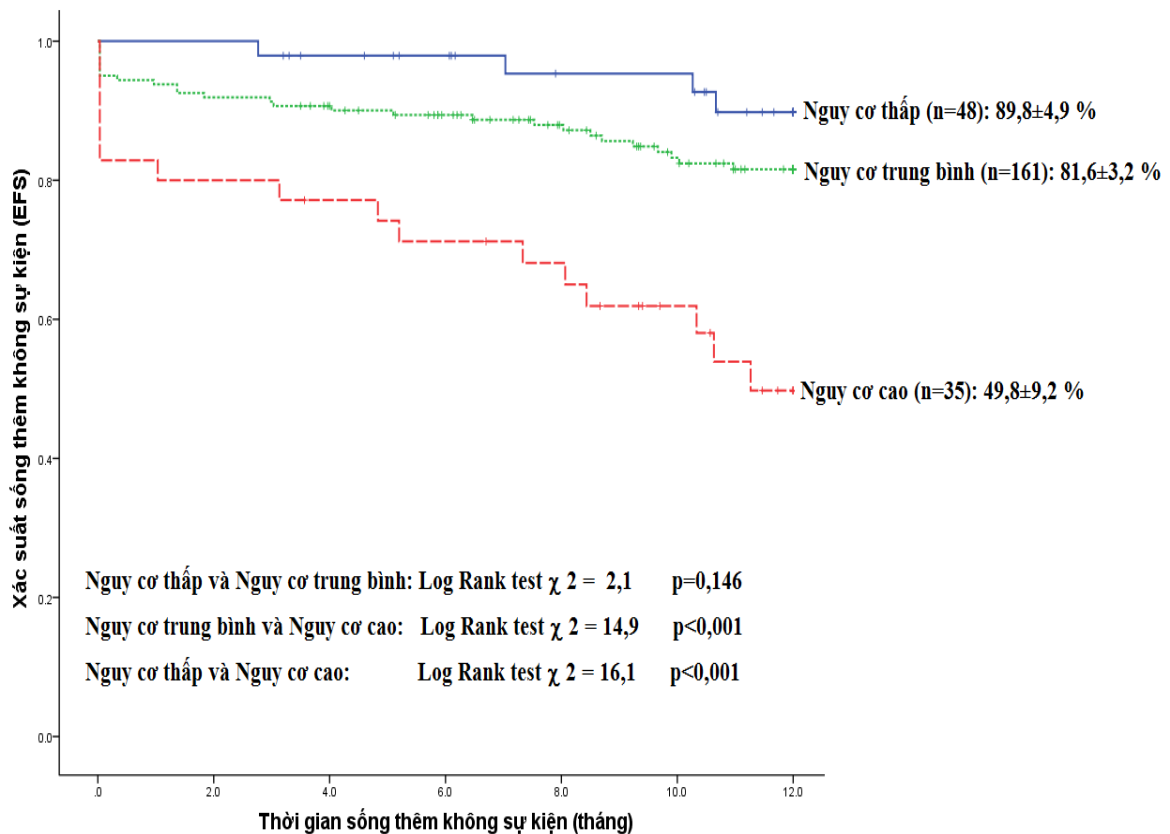
**e. Xác suất sống còn các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp lympho B**



**Biểu đồ 3.14. Đường biểu diễn xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng ở các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B (n=244)**

*Nhận xét:* Xác suất sống thêm toàn bộ của nhóm nguy cơ thấp cao nhất với  $97,8 \pm 2,2\%$ , thấp nhất ở nhóm nguy cơ cao với  $62,3 \pm 8,7\%$ . Xác suất sống thêm toàn bộ của nhóm nguy cơ trung bình đạt  $91,3 \pm 2,4\%$ . Khác biệt giữa nhóm nguy cơ cao với các nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình không có khác biệt về xác suất sống thêm toàn bộ với  $p=0,189$ .





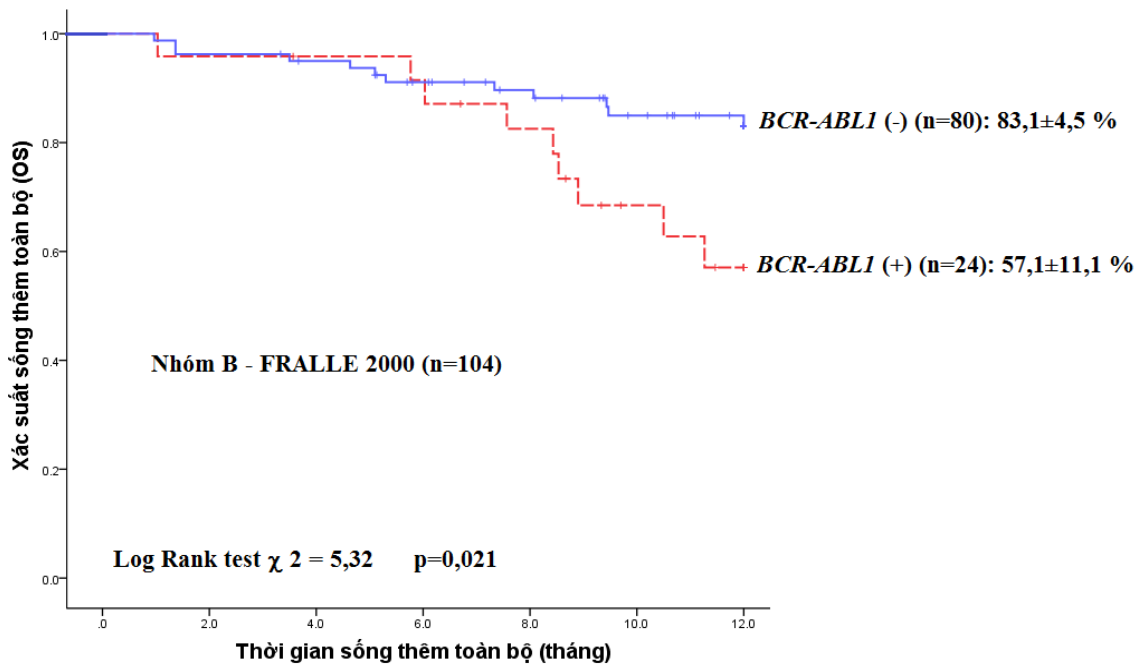
**Biểu đồ 3.15. Đường biểu diễn xác suất sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng ở các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B (n=244)**

*Nhận xét:* Xác suất sống thêm không sự kiện của nhóm nguy cơ thấp cao nhất với  $89,8 \pm 4,9$  %. Xác suất sống thêm toàn bộ của nhóm nguy cơ trung bình đạt gần tương tự với  $81,6 \pm 3,2$ %. Không có sự khác biệt về xác suất sống thêm không sự kiện giữa nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình ( $p=0,146$ ). Nhóm nguy cơ cao có xác suất sống thêm không sự kiện thấp nhất với  $49,8 \pm 9,2$ %. Khác biệt giữa nhóm nguy cơ cao với các nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

### 3.3.2.2. Xác suất sống còn liên quan tới một số đột biến dung hợp gen lơ xê mi cấp dòng lympho B

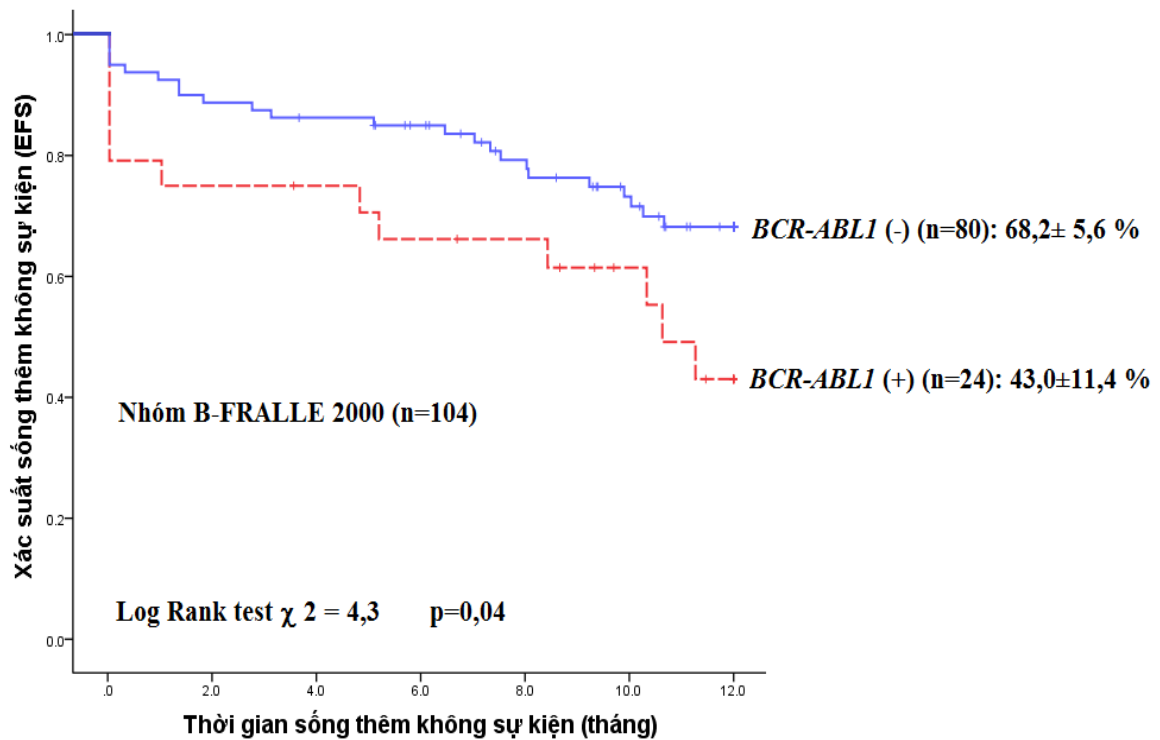
#### a. Xác suất sống còn liên quan tới đột biến gen *BCR-ABL1*

Phân nhóm B của phác đồ FRALLE 2000 được xếp loại tại thời điểm chẩn đoán có 24 bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1*. So sánh xác suất sống còn tại thời điểm 12 tháng giữa nhóm các bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1* và nhóm bệnh nhi không có đột biến gen *BCR-ABL1* trong cùng phân nhóm B của phác đồ FRALLE 2000 được biểu thị trên biểu đồ 3.16, biểu đồ 3.17:



**Biểu đồ 3.16. Đường biểu diễn xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng liên quan tới đột biến gen *BCR-ABL1* trong phân nhóm B của phác đồ FRALLE 2000 (n=104)**

*Nhận xét:* Trong cùng phân nhóm B của phác đồ FRALLE 2000, nhóm bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1* có xác suất sống thêm toàn bộ thấp hơn nhóm bệnh nhi không có đột biến gen *BCR-ABL1* ( $57,1 \pm 11,1\%$  so với  $83,1 \pm 4,5\%$ ). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

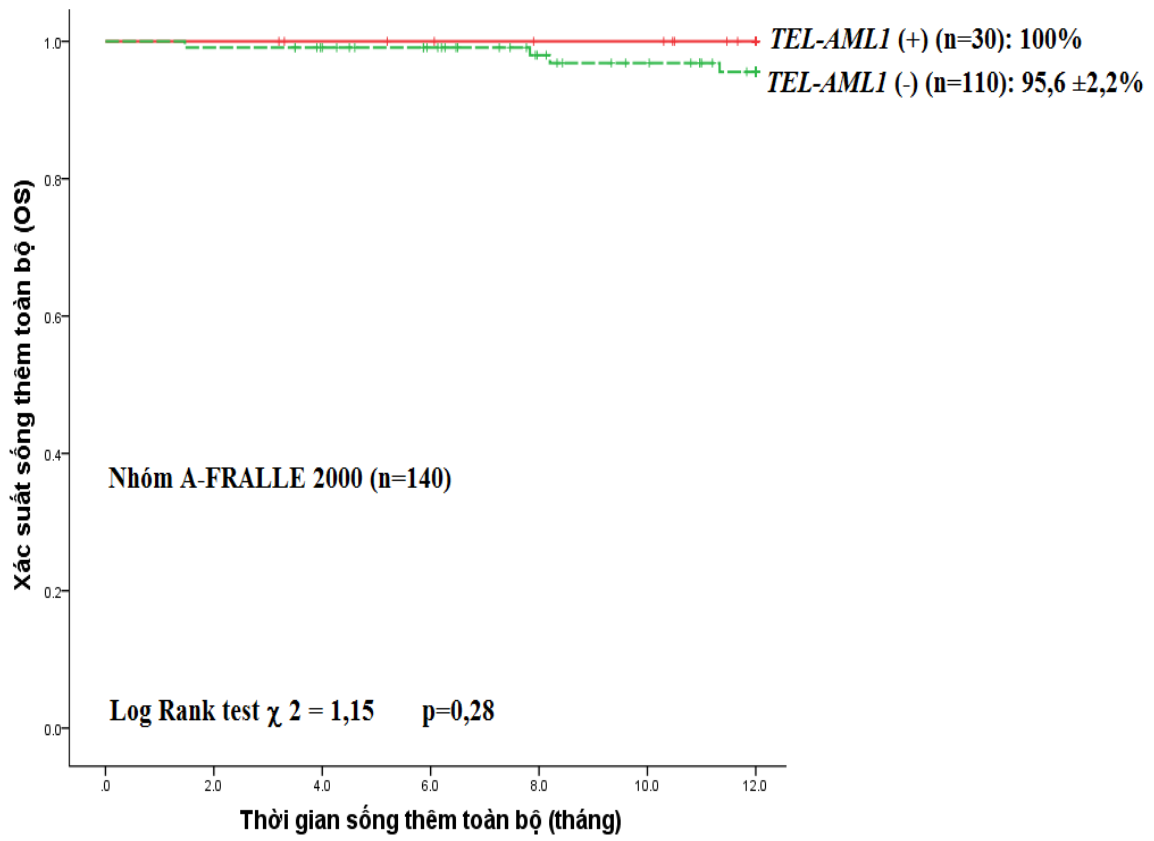


**Biểu đồ 3.17. Đường biểu diễn xác suất sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng liên quan tới đột biến gen *BCR-ABL1* trong phân nhóm B của phác đồ FRALLE 2000 (n=104)**

*Nhận xét:* Xác suất sống thêm không sự kiện nhóm bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1* chỉ đạt  $43,0 \pm 11,4\%$ , thấp hơn nhóm bệnh nhi không có đột biến gen *BCR-ABL1* ( $68,2 \pm 5,6\%$ ). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

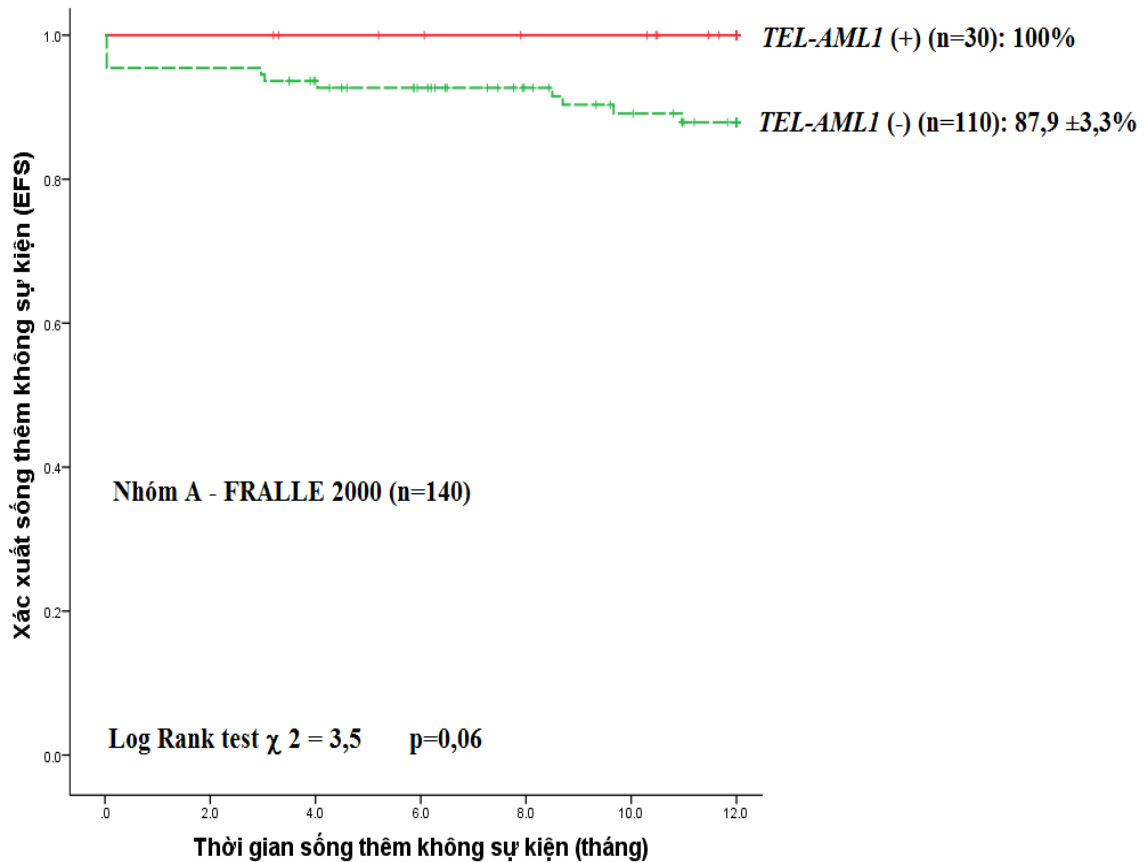
**b. Xác suất sống còn liên quan tới đột biến gen *TEL-AML1***

Trong nhóm nguy cơ chuẩn (Nhóm A) theo phác đồ FRALLE 2000, có 30 bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1*. Xác suất sống thêm toàn bộ và sống thêm không sự kiện của nhóm bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1* được so sánh với các bệnh nhi còn lại của cùng phân nhóm A. Kết quả được biểu thị trên biểu đồ 3.18 và 3.19:



**Biểu đồ 3.18. Đường biểu diễn xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng liên quan tới đột biến gen *TEL-AML1* trong phân nhóm A của phác đồ FRALLE 2000 (n=140)**

*Nhận xét:* Trong nhóm A - nguy cơ chuẩn của phác đồ FRALLE 2000, bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1* có xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng là 100%, cao hơn so với nhóm không có đột biến gen *TEL-AML1* (95,6 ± 2,2%). Tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



**Biểu đồ 3.19. Đường biểu diễn xác suất sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng liên quan tới đột biến gen *TEL-AML1* trong phân nhóm A của phác đồ FRALLE 2000 (n=140)**

*Nhận xét:* Bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1* có xác suất sống thêm không sự kiện tại thời điểm 12 tháng là 100%, cao hơn so với nhóm không có đột biến gen *TEL-AML1* (87,9 ± 3,3%) trong cùng phân nhóm A của phác đồ FRALLE 2000. Tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.3.3. Liên quan giữa một số yếu tố với xác suất sống còn

#### 3.3.3.1. Liên quan của một số yếu tố với xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng

Nghiên cứu mối liên quan đơn biến giữa một số yếu tố với xác suất sống thêm toàn bộ nhận thấy:

**Bảng 3.26. Kết quả phân tích mối liên quan đơn biến giữa một số yếu tố đến xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng (n=288)**

Yếu tố	Đặc tính	Hazard risk	CI-95%	p
Giới tính	Nam	1,34	0,64 - 2,80	0,45
	Nữ			
Tuổi từ 1-10	Có	2,83	1,33 – 6,10	< <b>0,01</b>
	Không			
Bạch cầu	<50 G/L	2,99	1,43 - 6,30	< <b>0,01</b>
	≥50G/L			
CD10	Dương tính	1,13	0,48 – 2,65	0,79
	Âm tính			
Xếp loại miễn dịch	B	0,88	0,30 – 2,52	0,80
	T			
Nguy cơ cao về di truyền	Có	5,99	2,73 – 13,17	< <b>0,001</b>
	Không			
Nhạy cảm corticoid	Có	4,43	2,10 - 9,36	< <b>0,01</b>
	Không			
Nhạy cảm hóa trị	Có	2,22	1,37 - 3,60	< <b>0,01</b>
	Không			

*Nhận xét:* Phân tích một số yếu tố nguy cơ đến xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng nhận thấy các yếu tố: Tuổi, bạch cầu, nguy cơ cao về di

truyền, nhạy cảm với corticoid, nhạy cảm hóa trị có tác động có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Các yếu tố xếp loại miễn dịch, giới tính, CD10 tác động không có ý nghĩa thống kê đến xác suất sống thêm toàn bộ ( $p > 0,05$ ).

Dựa trên một số yếu tố tác động có ý nghĩa đến xác suất sống thêm toàn bộ, chúng tôi nghiên cứu mối liên quan đa biến và ghi nhận kết quả trong bảng 3.27:

**Bảng 3.27. Liên quan đa biến giữa một số yếu tố đến xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng (n=288)**

Yếu tố	Đặc tính	Hazard risk	CI-95%	p
Tuổi từ 1-10	Có	1,87	0,79 - 4,40	0,15
	Không			
Bạch cầu	<50 G/L	2,35	0,96 – 5,76	0,06
	≥50G/L			
Nguy cơ cao về di truyền	Có	3,10	1,20 - 8,04	<b>&lt; 0,05</b>
	Không			
Nhạy cảm corticoid	Có	3,12	0,84 - 11,63	0,09
	Không			
Nhạy cảm hóa trị	Có	0,89	0,35 – 2,28	0,80
	Không			

*Nhận xét:* Phân tích đa biến cho thấy, yếu tố nguy cơ cao về di truyền tác động có ý nghĩa thống kê đến xác suất sống thêm toàn bộ với  $p < 0,05$ .

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHI NGHIÊN CỨU

##### 4.1.1. Đặc điểm về tuổi

Tuổi bệnh nhi tại thời điểm chẩn đoán là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập trong ALL trẻ em. Trong các tiêu chí xếp loại nhóm nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000 thì tuổi là một yếu tố quan trọng. Đặc điểm về tuổi nhóm bệnh nhi nghiên cứu được biểu thị trên bảng 3.1, cho thấy: độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là  $6,4 \pm 3,8$ , nhóm tuổi dưới 5 chiếm tỷ lệ cao nhất với 55,2%, nhóm tuổi 11 - 15 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất với chỉ 16,7%. Số lượng bệnh nhi theo từng tuổi cũng được minh họa trên biểu đồ 3.1, qua đó cho thấy ALL có thể gặp ở mọi lứa tuổi từ 0 - 15 tuổi, tuổi thường gặp nhất là 2 - 5 tuổi, cao nhất là 4 tuổi (17,4%). Nhóm bệnh nhi dưới 1 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất với chỉ 2 bệnh nhi (0,7%). Như vậy, đa số bệnh nhi trong nghiên cứu thuộc nhóm có tiên lượng tốt về tuổi tại thời điểm chẩn đoán: nhóm tuổi 1 đến 10 chiếm tới 83,3%. Nghiên cứu này cũng tương đồng với nhiều tác giả trong và ngoài nước khi nghiên cứu về ALL trẻ em tại Việt Nam. Nghiên cứu của tác giả Bùi Ngọc Lan trên 97 trẻ từ năm 2001 - 2004 tại Bệnh viện Nhi Trung ương, tuổi trung bình trong nghiên cứu là  $6,0 \pm 3,8$ , lứa tuổi 1 - 5 chiếm tỷ lệ cao nhất với 49,5%, tuổi thường gặp nhất là 4 tuổi [13]. Một nghiên cứu tại Bệnh viện Truyền máu – Huyết học Hồ Chí Minh năm 2010 trên 120 trẻ của tác giả Võ Thị Thanh Trúc cũng có kết quả gần tương tự với tuổi trung bình  $6,8 \pm 4,3$ , tỷ lệ trẻ 1 - 5 tuổi là 48,3% [73]. Nghiên cứu của Huỳnh Thiện Ngôn và cộng sự trên 255 trẻ thấy tuổi trung bình trong nghiên cứu là  $6,43 \pm 4,2$  tuổi [77]. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy nhóm tuổi dưới 10 gặp với tỷ lệ cao nhất, trong đó lứa tuổi 2 - 5 là lứa tuổi thường gặp nhất như nghiên cứu của các tác giả G. Bahoush tại Iran năm 2019 [86],



hay tác giả Stiller CA tại Anh năm 2012 cũng thống kê thấy lứa tuổi 2 - 6 là tuổi thường gặp nhất ở ALL trẻ em [87].

#### **4.1.2. Đặc điểm về giới**

Giới tính cũng là một trong các yếu tố được xem xét trong xếp loại nguy cơ của nhiều phác đồ điều trị trên thế giới. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng bệnh nhi nam có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn, thời gian sống thêm không bệnh thấp hơn [72]. Nghiên cứu đặc điểm về giới trong nghiên cứu này cho thấy: bệnh nhi nam có tỷ lệ cao hơn bệnh nhi nữ với tỷ lệ nam:nữ là 1,4:1 (biểu đồ 3.2). Đa số các nghiên cứu về ALL trẻ em tại Việt Nam và trên thế giới cũng cho thấy tỷ lệ mắc ALL ở bệnh nhi nam cao hơn bệnh nhi nữ có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của tác giả Trần Quỳnh Mai năm 2016, tỷ lệ nam:nữ là 1,8:1 [75]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Mai Hương cho kết quả nam chiếm 67,4%, nữ chiếm 32,6% [72]. Tác giả Stiller CA thống kê trên 1574 trẻ ALL mới tại Anh từ năm 2009 đến 2011, nam chiếm 55%, nữ chiếm 45%, tỷ lệ nam: nữ là 1,2:1 [87]. Nghiên cứu của G. Bahoush và cộng sự, tỷ lệ bệnh nhi nam ALL chiếm 56,3%, bệnh nhi nữ chiếm 43,7% [86]. Như vậy, rõ ràng bệnh nhi nam có xu hướng mắc bệnh ALL cao hơn so với bệnh nhi nữ. Mặc dù vậy, cho đến nay, dù đưa ra nhiều giả thuyết liên quan đến môi trường, di truyền, nhưng các nhà khoa học vẫn chưa giải thích được nguyên nhân tại sao bệnh nhi nam có nguy cơ mắc ALL cao hơn bệnh nhi nữ.

#### **4.1.3. Đặc điểm xếp loại thể bệnh theo dấu ấn miễn dịch**

Xếp loại thể bệnh dựa trên các dấu ấn miễn dịch để chia nhóm ALL là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập, cũng là một trong những tiêu chuẩn để chia nhóm nguy cơ và lựa chọn điều trị trong phác đồ FRALLE 2000. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhi có dấu ấn miễn dịch tế bào được xếp vào nhóm B-ALL chiếm chủ yếu với 83%. Tỷ lệ bệnh nhi T-ALL chiếm 15,3% bệnh nhi trong nghiên cứu (bảng 3.2). LXM cấp thể lai hiếm gặp nhất

trong hầu hết các nghiên cứu, dao động từ 1 - 8%. Nghiên cứu này cũng gặp tỷ lệ bệnh nhi được chẩn đoán LXM cấp thể lai với tỷ lệ thấp (1,7%). Dưới đây là bảng so sánh tỷ lệ chia nhóm ALL trẻ em theo xếp loại miễn dịch ở một số nghiên cứu trong và ngoài nước:

**Bảng 4.1. Phân bố theo xếp loại miễn dịch ALL trẻ em trong một số nghiên cứu**

Tác giả (năm NC)	Khu vực/ Nước	B-ALL	T-ALL	LXM cấp thể lai
Phan Thị Duy An (2011)[88]	Việt Nam	85%	15%	-
Hoàng Chí Cương (2014)[89]	Việt Nam	78,7%	17%	4,3%
Pui CH (2009)[90]	Trung Mỹ	82,7%	17,3%	-
Kamps (2010)[91]	Hà Lan	88%	12%	-
Supriyadi (2011)[92]	Indonesia	83%	17%	-
Zhang YD (2012)[93]	Trung Quốc	74,1%	17,3%	8,6%
Siddaiahgari (2015)[94]	Ấn Độ	82,4%	17,6%	-
G.Bahoush – 2019 [86]	Iran	87,3%	12,7%	-
Chúng tôi	Việt Nam	83%	15,3%	1,7%

Trong xếp loại dưới nhóm miễn dịch lơ xê mi cấp dòng lympho B, nghiên cứu gặp nhóm B chung chiếm tỷ lệ cao nhất với 66,9%, sau đó là nhóm tiền B (29,3%). Kết quả gần tương tự nghiên cứu của tác giả Hoàng Chí Cương năm 2014 [89]. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhi theo các dưới nhóm xếp loại miễn dịch trong nghiên cứu này tương tự như các nghiên cứu của các tác giả khác trong và ngoài nước.

## **4.2. XÁC ĐỊNH BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ VÀ ĐỘT BIẾN DUNG HỢP MỘT SỐ GEN LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM THEO PHÁC ĐỒ FRALLE 2000**

### **4.2.1. Đặc điểm bất thường nhiễm sắc thể và đột biến dung hợp một số gen**

#### *4.2.1.1. Đặc điểm bất thường nhiễm sắc thể*

Phân tích bộ NST của bệnh nhi ALL là một trong những tiêu chí quan trọng để đánh giá tiên lượng, qua đó lựa chọn được phác đồ điều trị phù hợp cho bệnh nhi. Ảnh hưởng độc lập của các bất thường NST đến kết quả điều trị và thời gian sống còn đã được các nhà nghiên cứu đưa ra từ năm 1981 trong hội nghị quốc tế lần thứ 3 về NST trong LXM cấp [95] và thể hiện trong nhiều nghiên cứu về vai trò của bất thường nhiễm sắc thể trong bệnh ALL những năm sau đó [96],[97]. Tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, các bệnh nhi chẩn đoán LXM cấp sẽ được chỉ định xét nghiệm phân tích NST từ dịch hút tủy xương. Trong thời gian nghiên cứu, có 188 bệnh nhi được phân tích bộ NST có kết quả đảm bảo theo tiêu chuẩn (phân tích đủ 20 cụm NST ở kỳ giữa). Qua đó chúng tôi ghi nhận một số kết quả:

#### **a. Tỷ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể**

Tỷ lệ bệnh nhi được phát hiện bất thường NST chỉ đạt 13,8% (bảng 3.4). Kết quả của nghiên cứu này tương tự nghiên cứu của tác giả Trần Quỳnh Mai, ghi nhận 13,9% bệnh nhi có bất thường NST khi nghiên cứu 108 trẻ ALL được điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn năm 2015 – 2016 [75]. Nhiều nghiên cứu của các tác giả trong nước và trên thế giới cho tỷ lệ phát hiện các bất thường NST khác nhau. Theo tác giả Phan Thị Duy An nghiên cứu trên 91 bệnh nhi thấy 16% bệnh nhi có bất thường NST [88]. Tác giả Bùi Ngọc Lan nghiên cứu trên 40 bệnh nhi thấy 30% bệnh nhi có bất thường NST [13]. Tác giả An Thúy Lan nghiên cứu bất thường di

truyền trên 109 bệnh nhi ALL điều trị tại Viện nhi Trung ương từ tháng 1/2017-6/2018, phát hiện 36,7% bất thường di truyền (bao gồm cả kỹ thuật nhuộm băng G và kỹ thuật FISH) [98]. Tại Ấn Độ, một nghiên cứu của tác giả Rachana trên 240 trẻ, trong đó có 125 trẻ có kết quả phân tích NST, ghi nhận 38,6% có bất thường NST (bao gồm kỹ thuật FISH) [99]. Nghiên cứu tại Iran của tác giả G. Bahoush có 40,8% bệnh nhi có bất thường NST [86]. Tác giả Osman nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ trên bệnh nhân ALL trẻ em và người lớn phát hiện 23,1% bệnh nhân có bất thường NST [100].

Như vậy, có thể nhận thấy tỷ lệ phát hiện bất thường NST trong các nghiên cứu trên thế giới có tỷ lệ cao hơn so với nghiên cứu này. Theo Faderl (1998), nuôi cấy tế bào LXM thuộc dòng lympho rất khó và nếu sử dụng nhuộm băng thông thường chỉ phát hiện tối đa 50 - 60% bất thường NST [101]. Các đột biến NST trong bệnh LXM cấp thường là các đột biến phát sinh trong đời sống, tồn tại ở dạng khảm và chỉ có ở các tế bào LXM. Trong quá trình nuôi cấy từ tế bào dịch hút tủy xương, với môi trường nuôi cấy chung cho các tế bào có nguồn gốc từ tủy xương, dòng tế bào LXM thuộc dòng lympho có thể không sinh sản và phát triển được làm giảm tỷ lệ phát hiện bất thường.

#### **b. Xếp loại bất thường nhiễm sắc thể**

Các bất thường NST bao gồm các đột biến cấu trúc và số lượng hoặc có thể phối hợp cả đột biến về số lượng và cấu trúc NST. Trong số những bệnh nhi được phát hiện bất thường NST thông qua kỹ thuật nhuộm băng G, chúng tôi nhận thấy: bất thường cấu trúc NST chiếm tỷ lệ cao nhất với 57,7%, bệnh nhi có bất thường số lượng đơn thuần chiếm 26,9% và 15,4% bệnh nhi có phối hợp cả bất thường cấu trúc và bất thường số lượng (bảng 3.5). Nghiên cứu của tác giả Trần Quỳnh Mai cũng nhận thấy bất thường cấu trúc chiếm tỷ

lệ cao với 40% bệnh nhi có bất thường cấu trúc đơn thuần, bất thường số lượng đơn thuần chiếm 40%, tỷ lệ bệnh nhi có bất thường phối hợp là 20% [75]. Nghiên cứu của tác giả An Thúy Lan tại Viện nhi Trung ương, trong số 29 bệnh nhi có bất thường NST thì có 14/29 (48,2%) có bất thường đơn thuần về cấu trúc, 4/29 (13,8%) bệnh nhi có bất thường phối hợp cấu trúc và số lượng. Như vậy, một số nghiên cứu trong nước đều nhận thấy bất thường cấu trúc là bất thường phổ biến nhất trong ALL trẻ em. Theo một số nghiên cứu trên thế giới, bất thường cấu trúc cũng là bất thường hay gặp nhất. Tác giả Osman nhận thấy trong số bệnh nhi có bất thường NST thì có đến 78,3% bệnh nhi có bất thường về cấu trúc, bất thường số lượng đơn thuần chỉ chiếm 21,7% [100]. Ngược lại, tác giả Chai YH nghiên cứu trên 124 trẻ tại Bệnh viện Đại học Tô Châu, Trung Quốc lại thấy bất thường số lượng NST chiếm chủ yếu (53,2%) [102]. Thực tế, nhiều bất thường cấu trúc NST ở mức độ nhỏ khó có thể phát hiện được bằng phương pháp nhuộm băng G thông thường mà cần có những kỹ thuật nhuộm với độ phân giải cao hơn hoặc sử dụng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH).

Bảng 3.6 mô tả cụ thể hơn các bất thường cấu trúc NST ở nhóm bệnh nhi nghiên cứu nhận thấy: Chuyển đoạn t(9;22) gặp nhiều nhất với 5/15 bệnh nhi có bất thường cấu trúc. Đây là chuyển đoạn tạo ra NST Philadelphia, một trong những đột biến có tiên lượng xấu trong ALL trẻ em. Kết quả tương tự nghiên cứu của tác giả Trần Quỳnh Mai, chuyển đoạn t(9;22) chiếm 34% trong nhóm có đột biến cấu trúc đơn thuần [75]. Đây là chuyển đoạn có ý nghĩa rất quan trọng trong tiên lượng bệnh. Chuyển đoạn NST t(9;22)(q34;q11) tạo ra đột biến dung hợp gen *BCR-ABL1*, mã hoá cho protein BCR-ABL1 có hoạt tính Tyrosine Kinase. Cấu trúc kinase này hoạt hoá bởi sự phosphoryl hoá các chất truyền tín hiệu trung gian bên dưới, bao gồm RAS, PLC $\gamma$ , và kinase PI3. Hoạt hoá các con đường tín hiệu này gây tăng sinh

tế bào và hạn chế quá trình chết tế bào theo chương trình, qua đó phát sinh các tế bào LXM. Cho đến nay, bệnh nhân ALL có chuyển đoạn t(9;22) tạo NST Ph vẫn luôn được xếp nhóm nguy cơ rất cao, đáp ứng kém với điều trị. Hiện nay, việc phối hợp thêm các thuốc ức chế Tyrosine Kinase (thuốc nhắm đích) trong phác đồ điều trị được khuyến cáo đã nâng hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân có đột biến này, tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng vẫn thấp so với các nhóm khác. Do đó, chỉ định ghép tế bào gốc cũng được khuyến cáo cho những bệnh nhi này khi đạt được lui bệnh hoàn toàn [103].

Chuyển đoạn t(9;22) được phát hiện nhiều nhất trong các đột biến cấu trúc trong nghiên cứu này, tuy nhiên không phải trường hợp nào cũng dễ quan sát được trên xét nghiệm NST. Trong nghiên cứu này có 24 trường hợp có đột biến gen *BCR-ABL1* (biểu đồ 3.3) nhưng chỉ có 6 trường hợp phát hiện chuyển đoạn t(9;22) trên bộ NST. Tác giả Tuszunki cũng ghi nhận điều này trong nghiên cứu của mình năm 1993 [104]. Do đó, các tác giả đều khuyến cáo cần có thêm các kỹ thuật xét nghiệm sinh học phân tử khác để tránh bỏ sót các bất thường di truyền, đặc biệt với các đột biến có ý nghĩa trong tiên lượng [105],[106].

Các bất thường khác gặp với tỷ lệ thấp hơn trong nghiên cứu là chuyển đoạn t(1;19) gặp ở 3/19 (15,8%) trường hợp có bất thường cấu trúc và chuyển đoạn t(4;11) gặp ở 2/19 (10,5%) các trường hợp (bảng 3.6). Kết quả gần tương tự chuyển đoạn t(9;22) khi tỷ lệ phát hiện các chuyển đoạn này trên bộ NST thấp hơn so với kỹ thuật phát hiện các đột biến gen *E2A-PBX1* và *MLL-AF4* tương ứng bằng kỹ thuật PCR. Trong nghiên cứu của Trần Quỳnh Mai, tác giả không thấy bệnh nhi nào gặp chuyển đoạn này nhưng trên kết quả PCR vẫn gặp bệnh nhi có đột biến gen xuất hiện với tỷ lệ thấp [75]. Như vậy, cũng giống như chuyển đoạn t(9;22), chuyển đoạn t(4;11) và chuyển đoạn

t(1;19) có thể phát hiện được bằng kỹ thuật nhuộm băng G nhưng độ nhạy khi phát hiện thấp hơn so với kỹ thuật FISH hoặc kỹ thuật PCR, điều này được giải thích là do kết quả phân tích NST phụ thuộc vào kỹ thuật nuôi cấy NST, tế bào lơ xê mi có thể không phát triển được trong môi trường nuôi cấy hoặc do chỉ phân tích trên 20 bộ NST ở kỳ giữa nên các bất thường dễ bị bỏ sót. Trong nghiên cứu này, không có bệnh nhi nào được phát hiện chuyển đoạn t(12;21) trên bộ NST do đây là chuyển đoạn rất nhỏ, khó phát hiện được bằng kỹ thuật nhuộm băng thông thường. Thực tế, để phát hiện các đột biến chuyển đoạn có ý nghĩa tiên lượng, các trung tâm điều trị bệnh ALL trên thế giới và Việt Nam tiến hành triển khai thêm các kỹ thuật có độ nhạy cao hơn như kỹ thuật FISH, kỹ thuật PCR. Ngoài xét nghiệm công thức NST, tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, các bệnh nhi ALL đều được chỉ định các xét nghiệm tìm 4 đột biến dung hợp gen (*BCR-ABL1*, *MLL-AF4*, *E2A-PBX1*, *TEL-AML1*) bằng kỹ thuật PCR. Tỷ lệ xuất hiện của các đột biến dung hợp gen này sẽ được bàn luận trong phần sau.

Bất thường thêm đoạn và mất đoạn NST trong ALL trẻ em thường không mang tính đặc hiệu. Nghiên cứu của tác giả Osman gặp 15 bệnh nhi có mất đoạn NST và 6 bệnh nhi có thêm đoạn. Các tổn thương mất đoạn và thêm đoạn có thể gặp trên các NST khác nhau [100]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận được 3 trường hợp có thêm đoạn NST, 2 trường hợp có mất đoạn NST và một trường hợp đảo đoạn NST số 9. Có 3 trường hợp mất đoạn, thêm đoạn và cả đảo đoạn đều có liên quan đến NST số 9. Nhiều tác giả cho rằng, những bất thường liên quan đến cánh ngắn NST số 9 có thể có mối liên hệ đến các gen liên quan đến bệnh sinh LXM cấp như *CDKN2A*, *CDKN2B*, *JAK2* hay *PAX5*, liên quan đến tiên lượng xấu trong ALL trẻ em và người lớn [107]. Nghiên cứu cũng gặp 2 bệnh nhi có đa tổn thương NST (tổn thương phức tạp, nhiều dòng). Đây cũng là tổn thương mang ý nghĩa tiên lượng xấu

trong điều trị và được nhiều tác giả xếp loại vào nhóm nguy cơ rất cao theo tiên lượng NST [99],[108].

Bất thường về số lượng NST có ý nghĩa đặc biệt liên quan đến tiên lượng bệnh. Bất thường số lượng NST trong bệnh ALL có thể đơn độc hoặc phối hợp với bất thường cấu trúc. Các nhóm NST được cho là có liên quan nhiều đến tiên lượng là trên lưỡng bội tăng nhiều NST ( $> 50$  NST) và dưới lưỡng bội NST ( $< 46$  NST). Đặc điểm bất thường về số lượng NST được phân tích trong nghiên cứu này với 11 trường hợp có bất thường về số lượng NST, chủ yếu là trên lưỡng bội NST với 10/11 bệnh nhi (bảng 3.6). Nghiên cứu cũng nhận thấy, các bất thường trên lưỡng bội NST có thể gặp cộng thêm ở nhiều NST khác nhau như NST số 4, 5, 6, 7, 9, 14, 21, thường có kết hợp với tổn thương cấu trúc NST và có cấu trúc dạng khảm. Tác giả Trần Quỳnh Mai cũng nhận thấy tỷ lệ bệnh nhi có trên lưỡng bội NST chiếm tỷ lệ cao hơn với 7/9 trường hợp, chiếm 77,8%, trong đó 4 bệnh nhi có  $> 50$  NST, còn 3 bệnh nhi có 47-50 NST [75]. Một nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân ALL người lớn của tác giả Phạm Quang Vinh năm 2003 cũng cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân có bất thường trên lưỡng bội NST cao hơn bệnh nhân có dưới lưỡng bội NST [109]. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới với bất thường trên lưỡng bội NST chiếm tỷ lệ cao hơn. Các nghiên cứu trên thế giới cho rằng, các bất thường trên lưỡng bội NST có thể gặp ở 22 - 25% các trường hợp ALL trẻ em, với ý nghĩa tiên lượng tốt [41],[56]. Theo Pui CH, ở trẻ em nhóm trên 50 NST gặp 23 - 29%, dưới lưỡng bội NST gặp 1 - 2% [41]. Theo Stafel Faderl và cộng sự, nhóm trên 50 NST gặp ở trẻ em nhiều hơn ở người lớn [110]. Theo tác giả Harrison (2009) và De Braekeleer (2010) nghiên cứu trên 208 bệnh nhân cho thấy các NST cộng thêm hay gặp là 4, 6, 10, 14, 17, 18, 21, và X [46],[50]. Theo nghiên cứu của tác giả Luquet và cộng sự thuộc tổ chức GFCH (Groupe Francophone de cytogenetique



Hematologique) với nhóm trên 50 NST thì các NST hay thêm đó là 4, 6, 8, 10, 14, 17, 21 còn nhóm 47-50 NST thì các NST hay thêm là 5, 8, 10, 21. Trong nghiên cứu này, các NST hay thêm là 3, 4, 6, 8, 9, 14, 16, 21 và cả NST không xếp loại được (mar) cũng khá tương đồng với nghiên cứu của nhiều tác giả [111],[112]. So với tỷ lệ phát hiện bất thường số lượng NST với các nghiên cứu trên thế giới, nghiên cứu này phát hiện được tỷ lệ bệnh nhi có bất thường NST với tỷ lệ thấp hơn, có thể do kỹ thuật nuôi cấy với tế bào LXM cấp dòng lympho còn nhiều khó khăn, nên chưa phân tích được dòng tế bào bất thường.

#### 4.2.1.2. Tỷ lệ phát hiện đột biến dung hợp một số gen khảo sát

Nghiên cứu thực hiện khảo sát các ĐBG cho 288 bệnh nhi với 4 đột biến dung hợp gen *BCR-ABL1*, *MLL-AF4*, *E2A-PBX1*, *TEL-AML1*. Đây là 4 đột biến dung hợp gen thường gặp và có ý nghĩa trong tiên lượng bệnh. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhi có xuất hiện 1 trong 4 đột biến dung hợp gen chiếm 28,1%. Trong đó, đột biến gen *TEL-AML1* chiếm tỷ lệ cao nhất với 13,5%, tiếp đó là đột biến gen *BCR-ABL1* (8,3%). Hai đột biến gen *MLL-AF4* và *E2A-PBX1* chiếm tỷ lệ thấp, lần lượt là 2,8% và 3,5%.

**Bảng 4.2. So sánh tỷ lệ phát hiện đột biến dung hợp một số gen khảo sát với một số nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới**

Tác giả (Năm)	Kỹ thuật	<i>TEL-AML1</i> (%)	<i>BCR-ABL1</i> (%)	<i>E2A-PBX1</i> (%)	<i>MLL-AF4</i> (%)
C.H.Pui (2011) [41]	RT-PCR	20-25	2-3	4	2
Alonso (2012) [113]	RT-PCR	12,9	1,6	5,0	10,5
P.T.D. An (2011) [88]	RT-PCR/ FISH	25	3	5	8
T.Q.Mai (2016) [75]	RT-PCR	13,5	10,5	3,8	1,9
A. T. Lan (2018) [98]	FISH	11,11	3,64	3,33	1,79
Chúng tôi	RT-PCR	13,5	8,3	3,5	2,8

Như vậy, so sánh tỷ lệ phát hiện 4 ĐBG trong một số nghiên cứu ở trong và ngoài nước trên đối tượng ALL trẻ em trên bảng 4.2 có thể thấy tỷ lệ phát hiện ĐBG của chúng tôi còn khá thấp so với nghiên cứu trên thế giới. Thực tế, các nghiên cứu khác nhau cũng có thể cho các kết quả về tỷ lệ phát hiện ĐBG khác nhau, phụ thuộc vào đối tượng nghiên cứu, kỹ thuật phát hiện khác nhau. Đa số các nghiên cứu đều cho thấy đột biến gen *TEL-AML1* được tạo bởi chuyển đoạn t(12;21) chiếm tỷ lệ cao nhất trong các chuyển đoạn gen ở trẻ em. Các nghiên cứu về *TEL-AML1* cho thấy đột biến gen này có thể xuất hiện với tần suất dao động, từ thấp nhất là 2% trong nghiên cứu của Garcia-Sanz và cộng sự tại Tây Ban Nha năm 1999 [114] cho đến khoảng 20 - 25%, thậm chí chiếm tỷ lệ trên 30% trong các nghiên cứu của Pui CH [48] và nhiều tác giả khác trên thế giới [115], [116], [117]. Nghiên cứu này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Trần Quỳnh Mai, phát hiện 29,1% bệnh nhi có một trong các đột biến gen nghiên cứu và tỷ lệ bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1* chiếm tỷ lệ cao hơn khi so sánh với các nghiên cứu khác. Điều này có thể do nhiều bệnh nhi chuyển tới Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương điều trị ở nhóm nguy cơ cao nên tần suất phát hiện đột biến gen này cao hơn trong các nghiên cứu khác. Tỷ lệ bệnh nhi xuất hiện đột biến gen *MLL-AF4* và *E2A-PBX1* của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới với tỷ lệ mỗi đột biến gen dao động từ 2 - 4% [41],[95], và thấp hơn so với nghiên cứu của Phan Thị Duy An và Alonso [88], [113].

#### 4.2.1.3. Chia nhóm nguy cơ bệnh nhi nghiên cứu

##### a. Chia nhóm nguy cơ theo phác đồ *FRALLE 2000*

Chia nhóm nguy cơ trước điều trị là điều kiện bắt buộc trước khi lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp. Trong phác đồ *FRALLE 2000*, các yếu tố được đánh giá để chia nhóm nguy cơ trước điều trị bao gồm xếp loại miễn dịch, tuổi, số lượng bạch cầu tại thời điểm chẩn đoán, sự xuất hiện của biến đổi di

truyền mang tiên lượng xấu (dưới lưỡng bội, *BCR-ABL1*, sắp xếp lại gen *MLL*), dấu ấn CD10. Thông qua các đặc điểm đó, nhóm bệnh nhi nghiên cứu được xếp vào các nhóm A (B-ALL nguy cơ chuẩn), nhóm B (B-ALL nguy cơ cao) và nhóm T (T-ALL). Kết quả bảng 3.7 cho thấy, nhóm A chiếm tỷ lệ cao nhất với 140 bệnh nhi, chiếm gần nửa số bệnh nhi nghiên cứu (48,6%), nhóm B chiếm tỷ lệ thấp hơn (36,1%). Nghiên cứu của tác giả Võ Thị Thanh Trúc, bệnh nhi chủ yếu được xếp vào nhóm B do không được làm đầy đủ xét nghiệm về di truyền [73].

***b. Chia nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B***

Biến đổi di truyền có vai trò quan trọng trong tiên lượng điều trị ALL trẻ em, đặc biệt là lơ xê mi cấp dòng lympho B. Vì vậy, việc chia nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B giúp cho các nhà lâm sàng đánh giá tiên lượng, lập kế hoạch điều trị để có thể đạt được hiệu quả tốt nhất cho bệnh nhi. Nghiên cứu có 244 bệnh nhi mang dấu ấn tế bào B (bao gồm cả lơ xê mi cấp thể lai). Dựa trên kết quả phân tích NST và đột biến gen được khảo sát trong nghiên cứu, các bệnh nhi này được chia thành 3 nhóm nguy cơ: nhóm nguy cơ thấp chiếm tỷ lệ 19,7%, nhóm nguy cơ trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất với 66,0% và nhóm nguy cơ cao chiếm 14,3% (bảng 3.8). Tổng hợp kết quả điều trị các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền B-ALL ở một số nghiên cứu áp dụng phác đồ ALL97/99 và ALL2003 của tác giả A.V.Moorman, nhóm nguy cơ thấp chiếm tỷ lệ cao hơn so với nghiên cứu này [118]. Điều này có thể do một số bệnh nhi trong nghiên cứu không được phát hiện đột biến trên lưỡng bội do tỷ lệ phát hiện bất thường NST thấp. Do đó, các bệnh nhi được xếp loại vào nhóm nguy cơ trung bình.

## 4.2.2. Một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm các nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho B theo nguy cơ di truyền và lơ xê mi cấp dòng lympho T

### a. Đặc điểm về tuổi

Tuổi bệnh nhi tại thời điểm chẩn đoán có ý nghĩa quan trọng trong xếp loại nhóm nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000. Theo đó, các bệnh nhi có  $1 < \text{tuổi} < 10$  được xếp vào nhóm nguy cơ chuẩn. Tìm hiểu đặc điểm liên quan đến tuổi của các nhóm trên biểu đồ 3.4 cho thấy, tỷ lệ bệnh nhi có độ tuổi từ 1-10 đều chiếm tỷ lệ khá cao ở các nhóm theo kết quả nghiên cứu, đặc biệt là nhóm B-ALL nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình. Nhóm B-ALL nguy cơ cao theo biến đổi di truyền và nhóm T-ALL có tỷ lệ bệnh nhi  $\geq 10$  tuổi cao hơn nhóm B-ALL nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình. Nghiên cứu chỉ gặp 2 bệnh nhi dưới 1 tuổi có biến đổi di truyền thuộc nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ cao. Trong nhóm B-ALL nguy cơ thấp, có 39 bệnh nhi đột biến gen *TEL-AML1*. Nghiên cứu của tác giả Ahmad tại Iran cho thấy đa số bệnh nhi có *TEL-AML1* có tuổi dưới 10 chiếm 91% [117]. Nhiều nghiên cứu so sánh cũng nhận thấy đột biến gen *TEL-AML1* xuất hiện với tần suất cao ở trẻ em nhưng lại thấp hơn ở người lớn cho thấy xu hướng xuất hiện đột biến gen *TEL-AML1* giảm theo tuổi [119],[120],[121]. Nhóm B-ALL nguy cơ cao có tỷ lệ bệnh nhi tuổi  $\geq 10$  cao nhất với 37,1%. Trong nhóm này, ngoài các bệnh nhi có tổn thương NST phức tạp, có đến 24 bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1*. Tác giả Trần Quỳnh Mai cũng nhận thấy tỷ lệ bệnh nhi có tuổi  $\geq 10$  cao nhất ở nhóm có *BCR-ABL1* [75]. Các nghiên cứu khác nhận thấy, đột biến gen *BCR-ABL1* thường xuất hiện với tỷ lệ thấp ở trẻ nhỏ, có xu hướng tăng dần theo tuổi và xuất hiện với tỷ lệ cao ở ALL người lớn (20 - 25%) [119],[120],[122].

## **b. Một số đặc điểm lâm sàng giữa các nhóm**

Thiếu máu và sốt là triệu chứng phổ biến nhất ở các nhóm. Triệu chứng xuất huyết dao động trong khoảng 50% ở các nhóm. Các triệu chứng lách, hạch to có xu hướng cao hơn ở nhóm B-ALL nguy cơ cao và nhóm T-ALL. Ngược lại, nhóm B-ALL nguy cơ thấp và trung bình có tỷ lệ bệnh nhi có biểu hiện đau xương có xu hướng cao hơn hai nhóm còn lại. Tuy nhiên, sự khác biệt về các triệu chứng lâm sàng giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (biểu đồ 3.5). Theo nghiên cứu của tác giả Võ Thị Thanh Trúc, thiếu máu và sốt cũng là hai triệu chứng thường gặp nhất ở các bệnh nhi, gan lách hạch to và triệu chứng xuất huyết gặp với tỷ lệ dao động từ 50 - 70%, các triệu chứng còn lại ít gặp hơn. Trong nghiên cứu của tác giả Trần Quỳnh Mai, khi đánh giá đặc điểm lâm sàng giữa nhóm có bất thường NST và nhóm không có bất thường NST, tác giả cũng nhận thấy, không có sự khác biệt giữa các nhóm [75]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Mai Hương và tác giả Bùi Ngọc Lan trên hai nhóm nguy cơ khác nhau nhưng tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng cũng tương đương nhau [13],[72]. Như vậy, nghiên cứu này và một số nghiên cứu trước đó đều nhận thấy, triệu chứng lâm sàng không có sự khác biệt giữa các nhóm biến đổi di truyền.

## **c. Đặc điểm về số lượng bạch cầu tại thời điểm chẩn đoán**

Số lượng bạch cầu tại thời điểm chẩn đoán mang ý nghĩa tiên lượng độc lập trong ALL trẻ em. Theo đó, khi số lượng bạch cầu  $\geq 50$  G/L thường mang ý nghĩa tiên lượng xấu trong điều trị. Do đó, những bệnh nhi có bạch cầu  $\geq 50$  G/L được xếp vào nhóm nguy cơ cao, đáp ứng kém với điều trị [1],[34]. Trong nghiên cứu này, độ biến thiên về số lượng bạch cầu ở các nhóm đều rất lớn. Trung vị số lượng bạch cầu cao nhất ở nhóm T-ALL (121,0 G/L). Trong các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B, nhóm nguy cơ cao có trung vị số lượng bạch cầu cao nhất (56,6

G/L). Hai nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình có trung vị số lượng bạch cầu tương đương nhau (11,2 và 12,1 G/L) (bảng 3.9). Để so sánh đặc điểm về số lượng bạch cầu giữa các nhóm, nghiên cứu chia nhóm theo mức độ số lượng bạch cầu (bạch cầu < 50 G/L và bạch cầu  $\geq$  50 G/L) ở các nhóm biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B và lơ xê mi cấp dòng lympho T. Kết quả được thể hiện trên biểu đồ 3.6 cho thấy: Tỷ lệ bệnh nhi có số lượng bạch cầu < 50 G/L chiếm tỷ lệ tương đương ở nhóm B-ALL nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình (trên 80%). Nhóm T-ALL và B-ALL nguy cơ cao đều có tỷ lệ khá cao bệnh nhi có số lượng bạch cầu  $\geq$  50 G/L (yếu tố tiên lượng xấu), chiếm hơn 50% bệnh nhi mỗi nhóm.

Nghiên cứu của tác giả Trần Quỳnh Mai nhận thấy đột biến gen *TEL-AML1* (thuộc nhóm nguy cơ thấp) có số lượng bạch cầu thấp nhất, dao động từ 4,5-84 G/L. Nghiên cứu của Thomas Burmeister và cộng sự, bệnh nhân có đột biến gen *TEL-AML1* có số lượng bạch cầu trung bình là 3,75 G/L (dao động 1-12,9 G/L) [123]. Nghiên cứu của Askash cũng cho thấy nhóm *TEL-AML1* có số lượng bạch cầu trung bình thấp nhất, trung bình 7,85 G/L, nhóm có *BCR-ABL1* (thuộc nhóm nguy cơ cao) có số lượng bạch cầu 109,3 G/L [124].

Như vậy, khi so sánh đặc điểm về tuổi và số lượng bạch cầu là hai yếu tố có ý nghĩa trong xếp loại nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000, nghiên cứu nhận thấy nhóm có B-ALL nguy cơ thấp và trung bình thường mang những đặc điểm có ý nghĩa tiên lượng tốt hơn, nhóm B-ALL nguy cơ cao và T-ALL thường mang đặc điểm xấu hơn. Dựa trên các nghiên cứu cơ bản, các nhà nghiên cứu xếp đột biến gen *TEL-AML1* và *E2A-PBX1* (được xếp vào B-ALL nguy cơ thấp và trung bình theo biến đổi di truyền) thuộc nhóm các đột biến gen của các yếu tố bám lõi (core binding factors), tác động lên quá trình tạo máu thông qua quá trình điều hòa sinh máu và điều hòa chết tế bào theo chương trình qua một thụ thể trung gian. Trong khi đó, đột biến gen *BCR-*

*ABL1* và *MLL-AF4* (thuộc nhóm B-ALL nguy cơ cao) thuộc họ gen kinase, ảnh hưởng đến nhiều con đường dẫn truyền tín hiệu qua đó tác động lên quá trình tăng sinh, biệt hóa của tế bào lympho B [53]. Có lẽ vì thế mà các bệnh nhi có gen *BCR-ABL1* và *MLL-AF4* thường có số lượng bạch cầu cao, với mức độ tăng sinh tế bào ác tính rất mạnh, ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị hóa chất và được xếp vào nhóm nguy cơ cao.

#### **d. Đặc điểm bất thường di truyền theo xếp loại miễn dịch**

Dấu ấn miễn dịch giúp xếp loại tế bào, đồng thời cũng thể hiện giai đoạn biệt hóa của dòng tế bào LXM. Nghiên cứu về đặc điểm xếp loại và dấu ấn miễn dịch theo các nhóm nhận thấy: Đa số bất thường NST thuộc nhóm lơ xê mi cấp tế bào B (B-ALL). Các bất thường chuyển đoạn trong nghiên cứu này chỉ gặp ở nhóm B-ALL, trong đó chuyển đoạn t(9;22) chiếm tỷ lệ cao nhất (6 bệnh nhi), chủ yếu thuộc nhóm tiền B. Các tổn thương khác như mất đoạn, đảo đoạn, thêm đoạn NST ít gặp hơn. Nhóm T-ALL chỉ có 4 bệnh nhi có bất thường NST, trong đó có 3 bệnh nhi được phát hiện tổn thương cấu trúc NST, bao gồm mất đoạn, thêm đoạn và đa tổn thương NST. Bất thường về số lượng NST cũng chủ yếu gặp ở bệnh nhi nhóm B chung. Chỉ phát hiện được 1 bệnh nhi có đột biến trên lưỡng bội NST thuộc nhóm T-ALL. Kết quả nghiên cứu tương tự nghiên cứu của tác giả Trần Quỳnh Mai năm 2016, An Thúy Lan năm 2018 [75],[98]. Điều này có thể giải thích là do B-ALL chiếm đến 83,0% trong nghiên cứu. Do vậy, bất thường NST được phát hiện chủ yếu thuộc nhóm B-ALL. Trong T-ALL, bất thường về số lượng nhiễm sắc thể hiếm gặp và thường không liên quan đến tiên lượng bệnh. Đột biến về cấu trúc chủ yếu là chuyển đoạn NST, liên quan đến gen TCR [1],[38],[62]. Mặt khác, do số lượng bệnh nhi được phát hiện bất thường NST thấp nên không thấy sự khác biệt về các loại bất thường NST giữa các nhóm B-ALL và T-ALL. Đây là điểm hạn chế của nghiên cứu.

Về tỷ lệ phát hiện bất thường NST và ĐBG giữa các nhóm B-ALL, tỷ lệ bệnh nhi có phát hiện bất thường NST và ĐBG ở các dưới nhóm lơ xê mi cấp mang dấu ấn lympho B là 36,9% và tương đương nhau ở các nhóm: B chung, tiền B (39,4% và 34,7%). Nhóm B sớm chỉ phát hiện 1/9 bệnh nhi có bất thường di truyền là chuyển đoạn t(4 ;11) tạo đột biến gen *MLL-AF4*. Nghiên cứu cũng phát hiện 2 bệnh nhi lơ xê mi cấp thể lai có dấu ấn dòng B có đột biến gen *BCR-ABL1*. Theo Juazes, trong quá trình phát triển và biệt hóa các tế bào dòng B, đột biến *MLL-AF4* có thể xuất hiện ở giai đoạn sớm nhất trong quá trình biệt hóa (B sớm), đột biến *BCR-ABL1* xuất hiện trong cả giai đoạn B chung, tiền B, và 2 đột biến *E2A-PBX1*, *TEL-AML1* xuất hiện với tỷ lệ cao hơn ở nhóm tiền B [125].

Đột biến gen *MLL-AF4* xuất hiện với tỷ lệ cao ở trẻ dưới 6 tháng và trẻ lớn, và các nghiên cứu cũng chỉ ra hầu hết bệnh nhi có đột biến gen *MLL-AF4* không có sự xuất hiện của CD10 trên bề mặt tế bào [126],[127]. Điều này được lý giải do đột biến gen liên quan đến gen *MLL* là đột biến gen đặc trưng của pro-B ALL. Pro-B ALL được đặc trưng bởi các tế bào âm tính với CD10 và không có cIg, gặp phổ biến ở ALL trẻ dưới 1 tuổi, đặc biệt với sự xuất hiện của đột biến liên quan đến gen *MLL*. Trong ph2ác đồ FRALLE 2000, các đột biến xuất hiện do tái sắp xếp lại gen *MLL* cùng với CD10 (-) được xếp vào nhóm nguy cơ cao. So sánh tỷ lệ bệnh nhi dương tính với CD10 giữa các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền nhóm B-ALL nhận thấy bệnh nhi có CD10 (-) cao nhất ở nhóm nguy cơ cao, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê, có thể do số lượng bệnh nhi có đột biến gen *MLL-AF4* trong nghiên cứu còn thấp.



### **4.2.3. Liên quan giữa nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B và xếp loại nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000**

Trong nghiên cứu này, các bệnh nhi B-ALL được xếp loại theo phác đồ FRALLE 2000 tại thời điểm chẩn đoán và xếp loại theo nhóm nguy cơ về biến đổi di truyền. So sánh tỷ lệ bệnh nhi được xếp loại vào nhóm A (nguy cơ chuẩn) và nhóm B (nguy cơ cao) ở các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền nhằm tìm hiểu liên quan giữa biến đổi di truyền với xếp loại theo phác đồ FRALLE 2000. Kết quả bảng 3.14 cho thấy, nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình đều có tỷ lệ bệnh nhi được xếp vào nhóm A cao hơn so với nhóm B (cao hơn gấp 3 lần ở nhóm nguy cơ thấp và gấp gần 2 lần ở nhóm nguy cơ trung bình). Nhóm nguy cơ cao về di truyền chỉ có 1 bệnh nhi được xếp vào nhóm A. Như vậy, kết quả nghiên cứu tiếp tục khẳng định, các bệnh nhi nhóm nguy cơ thấp và trung bình thường mang các đặc điểm tốt, được xếp vào nhóm nguy cơ chuẩn theo phác đồ điều trị.

## **4.3. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỚM THEO PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 VÀ LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN**

### **4.3.1. Đánh giá đáp ứng sớm với điều trị**

#### *4.3.1.1. Đánh giá đáp ứng nhạy cảm với corticoid*

Corticoid là một trong những thuốc đầu tiên trong điều trị ALL, và là một phần không thể thiếu trong suốt quá trình điều trị. Cơ chế tác động của corticoid thông qua duy trì hoạt động của các yếu tố phiên mã như AP-1 hoặc NF- $\kappa$ B, gây ức chế sản xuất cytokine, làm thay đổi biểu hiện của các gen gây ung thư, ảnh hưởng đến chu kỳ tế bào và chết tế bào theo chương trình [128]. Trong phác đồ FRALLE 2000, điều trị cảm ứng với corticoid trong 7 ngày đầu tiên của phác đồ được áp dụng với tất cả các nhóm nguy cơ, nhằm đánh

giá mức độ nhạy cảm với corticoid. Đánh giá sự nhạy cảm với corticoid dựa trên đếm số lượng tế bào blast ở máu ngoại vi ngày 8 cũng là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng và được đưa vào xếp loại trong phác đồ FRALLE 2000. Những bệnh nhi nhạy cảm với corticoid trong giai đoạn điều trị cảm ứng được cho là có khả năng đáp ứng tốt với điều trị, là yếu tố tiên lượng tốt trong xếp nhóm nguy cơ [34]. Kết quả bảng 3.15 cho thấy tỷ lệ đáp ứng nhạy cảm với corticoid theo huyết đồ ngày 8 với tất cả bệnh nhi là 79,9%. Kết quả nghiên cứu tương tự nghiên cứu của tác giả Võ Thị Thanh Trúc năm 2010 trên 120 bệnh nhi ALL được điều trị bằng phác đồ FRALLE 2000 với tỷ lệ nhạy cảm với corticoid trên huyết đồ ngày 8 là 83,3% [73]. Sự nhạy cảm với corticoid cao nhất ở nhóm A (89,3%). Nhóm B và nhóm T có tỷ lệ nhạy cảm corticoid gần tương tự nhau. Nghiên cứu của tác giả Võ Thị Thanh Trúc cũng không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm B và T. Trong nhóm B-ALL, giữa các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền, nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ kháng corticoid cao nhất trong các nhóm (37,1%) (bảng 3.21). Kháng corticoid có liên quan đến sự điều hòa của các gen liên quan đến chuyển hóa glucose và tăng tiêu thụ glucose. Corticoid cũng giải phóng  $Ca^{2+}$  từ lưới nội chất vào cytosol, qua đó gia tăng  $Ca^{2+}$  của ty thể gây giải phóng cytochrom C và thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình. Sự biểu hiện cao của các protein liên kết canxi S100 A8 và A9 và của thành viên protein BCL-2 ức chế các tín hiệu  $Ca^{2+}$ , gây tình trạng kháng corticoid [128]. Nhóm nguy cơ cao có 35 bệnh nhi, trong đó có 24 bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1* và 8 bệnh nhi có đột biến gen *MLL-AF4*. Nghiên cứu của tác giả Trần Quỳnh Mai năm 2016 cho thấy tỷ lệ nhạy cảm corticoid theo huyết đồ ngày 8 của nhóm có đột biến gen *BCR-ABL1* là 27%. Đột biến *BCR-ABL1* gây ra bởi chuyển đoạn t(9 ;22) tạo NST Ph được cho là có tác động phức tạp lên nhiều con đường dẫn truyền tín hiệu và tác động gián tiếp qua nhiều loại protein có

vai trò trong điều hòa tạo máu và chết tế bào theo chương trình. Do đó, những bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1* thường có tỷ lệ kháng corticoid và kháng với hóa trị cao [129].

#### 4.3.1.2. Đánh giá đáp ứng với hoá trị ngày 21

Đánh giá đáp ứng với hóa trị được thực hiện bằng xét nghiệm tủy đồ ngày 21 theo phác đồ điều trị. Đây cũng là một căn cứ để đánh giá đáp ứng sớm của điều trị và xếp loại nhóm nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000. Nhạy cảm với hóa trị khi blast trong tủy  $\leq 5\%$  (M1), kháng hóa trị khi blast trong tủy  $> 5\%$  và được chia làm 2 mức: M2 (blast trong tủy 6-25%), M3 (blast trong tủy  $> 25\%$ ). Tỷ lệ nhạy cảm với hoá trị (nhóm M1) là 81,6%; kháng với hóa trị là 18,4% (13,5% đáp ứng ở mức M2 và chỉ có 4,9% bệnh nhi ở mức M3) (bảng 3.16). Kết quả nghiên cứu gần tương tự nghiên cứu của Võ Thị Thanh Trúc [73]. Tỷ lệ nhạy cảm với hoá trị không có sự khác biệt giữa các nhóm ABT. Như vậy, bước đầu cho thấy việc chia nhóm nguy cơ ngay từ đầu để lựa chọn phác đồ điều trị cụ thể cho từng nhóm giúp nâng cao kết quả điều trị ở các nhóm nguy cơ cao (nhóm B và nhóm T). Bảng 3.22 đánh giá đáp ứng giữa các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền trong nhóm B-ALL, tỷ lệ nhạy cảm hóa trị thấp nhất ở nhóm nguy cơ cao (65,7%). Khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tác giả Trần Quỳnh Mai nghiên cứu trên 107 trẻ được điều trị thấy nhóm có đột biến gen *MLL-AF4* không có bệnh nhi nào nhạy cảm với hóa trị ngày 21, nhóm có đột biến gen *BCR-ABL1* có 36% bệnh nhi nhạy cảm với hóa trị [75].

Như vậy, qua kết quả nghiên cứu đáp ứng sớm với corticoid và nhạy cảm với hoá trị trong đợt điều trị tấn công, chúng tôi nhận thấy trong nhóm các bệnh nhi B-ALL, nhóm nguy cơ cao theo biến đổi di truyền có đáp ứng kém nhất với tỷ lệ nhạy cảm thấp nhất trong các nhóm. Đây cũng là nhóm có

số lượng lớn bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1*. Theo nghiên cứu của các tác giả trên thế giới, nhóm có *BCR-ABL1* luôn là nhóm có tiên lượng xấu nhất trong các nhóm có đột biến gen [1],[130],[90],[91]. Vì lý do đó, các bệnh nhi ALL có đột biến gen *BCR-ABL1* thường được khuyến cáo điều trị kết hợp thuốc ức chế Tyrosine Kinase với phác đồ hóa chất cơ bản hoặc kết hợp điều trị ghép tế bào gốc ngay sau khi đạt lui bệnh lần 1 [129].

#### **4.3.2. Đánh giá đáp ứng sau điều trị tấn công**

Mục tiêu của điều trị hóa chất trong ALL là đạt được lui bệnh hoàn toàn về huyết học ngay sau điều trị tấn công và tiếp tục duy trì tình trạng lui bệnh bền vững. Vì vậy, đánh giá kết quả điều trị tấn công không những giúp tiên lượng bệnh mà còn giúp cho các bác sỹ lâm sàng lựa chọn phác đồ điều trị tiếp theo cho bệnh nhi.

Bảng 3.17 cho thấy tỷ lệ đáp ứng lui bệnh sau điều trị tấn công của tất cả bệnh nhi trong nghiên cứu đạt 90,3% (80,6 % + 9,7%). Tỷ lệ bệnh nhi không lui bệnh sau điều trị tấn công cao nhất ở nhóm B (13,5%). Có 5 bệnh nhi tử vong trong điều trị tấn công, chiếm 1,7%, chủ yếu thuộc nhóm B (4 bệnh nhi). Kết quả nghiên cứu này thấp hơn của tác giả Võ Thị Thanh Trúc (97,6%) và tương tự tác giả Trần Quỳnh Mai (90,6%) [73],[75]. Nghiên cứu của tác giả Bùi Ngọc Lan năm 2004 trên nhóm nguy cơ thường, sử dụng phác đồ CCG-1991, tỷ lệ CR sau điều trị tấn công là 87,8%, tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị là 12,3%. Nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ tử vong thấp hơn với 1,7%. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Mai Hương, 102 trẻ ALL nguy cơ cao tại Viện Nhi Trung ương điều trị theo phác đồ CCG 1961 ghi nhận được kết quả: 88,2% bệnh nhi đạt CR sau điều trị tấn công, tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị là 37,3%. Tác giả Châu Văn Hà và cộng sự nghiên cứu kết quả điều trị ALL trẻ em tại Bệnh viện Trung ương Huế từ năm 2007 –

2011 bằng phác đồ CCG-1881 trên 91 trẻ cho thấy tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn đạt 83,5%, có 7 bệnh nhi tử vong trong điều trị tấn công [131]. Như vậy, bước đầu nhận thấy, phác đồ FRALLE 2000 cho tỷ lệ đáp ứng lui bệnh sau điều trị tấn công cao hơn, tử vong liên quan đến điều trị tấn công thấp hơn so với một số phác đồ khác được sử dụng tại Việt Nam. Tuy nhiên để đánh giá hiệu quả của phác đồ cần có theo dõi dài hơn để theo dõi tỷ lệ tái phát, thời gian sống còn và biến chứng sau điều trị.

Trong nghiên cứu này, so sánh đáp ứng điều trị giữa các nhóm nguy cơ trong B-ALL trên bảng 3.23 cho thấy: Bệnh nhi nhóm nguy cơ cao theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B có đáp ứng lui bệnh hoàn toàn (CR) thấp nhất (65,7%), tỷ lệ bệnh nhi không lui bệnh cao nhất (22,9%). Nhóm nguy cơ thấp có tỷ lệ đáp ứng lui bệnh cao nhất, chỉ có 1 bệnh nhi không đạt lui bệnh. Khác biệt giữa nhóm nguy cơ cao và hai nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Các bệnh nhi thuộc nhóm nguy cơ thấp bao gồm các bệnh nhi có trên lưỡng bội NST và bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1*. Từ năm 1990, một nghiên cứu tại Nhật của tác giả Shikano và cộng sự đã khẳng định, bất thường NST dạng trên lưỡng bội, nhất là nhóm trên 50 NST có tiên lượng tốt, dễ điều trị lui bệnh và khi đã lui bệnh thì thời gian ổn định bệnh kéo dài với 100% bệnh nhi sống thêm 5 năm [132]. Tác giả Saqib Hussain nghiên cứu tại Pakistan về kết quả điều trị tấn công giữa 2 nhóm có và không có trên lưỡng bội NST nhận thấy tỷ lệ bệnh nhi đạt lui bệnh hoàn toàn ở nhóm có trên lưỡng bội NST là 97,4%, cao hơn nhóm còn lại (67,4%) [133]. Các tác giả Pui CH, S. Hunger, và nhiều tác giả khác trên thế giới khi nghiên cứu về hiệu quả điều trị ALL trẻ em qua nhiều giai đoạn với nhiều các phác đồ khác nhau cũng khẳng định: loại bất thường trên 50 NST thường gặp ở trẻ em và tiên lượng tốt nhất là nhóm trên 56 NST, nhóm dưới lưỡng bội dưới 46 NST tiên lượng xấu, đạt tỷ lệ lui bệnh thấp [1],[91].

Cùng với đột biến trên lưỡng bội NST, bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1* luôn được xếp vào nhóm có biến đổi di truyền tiên lượng tốt [41],[90],[91]. Theo nghiên cứu của Pei-Chin Lin và cộng sự trên 25 bệnh nhi ở Đài Loan, phát hiện 8 bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1* và 100% đạt lui bệnh ở đợt hóa trị đầu tiên [115]. Trong một số nghiên cứu ở bệnh nhi có *TEL-AML1*, nhiều tác giả nhận thấy đột biến gen này nhạy cảm hơn với corticoid, vincristine, đặc biệt là L-asparaginase [134],[135]. Mặt khác, nhóm bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1* thường có các đặc điểm sinh học tốt như số lượng bạch cầu thấp hơn so với các nhóm tại thời điểm chẩn đoán, hay gặp ở nhóm tuổi 1 - 10, tỷ lệ bệnh nhi dương tính CD10 cao. Do đó, bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1* luôn có đáp ứng với điều trị tốt nhất trong các nhóm.

Trong một nghiên cứu về mức độ nhạy cảm với hóa chất của các dòng gen đột biến, đặc biệt là với thuốc vincristine và L-asparaginase trong phác đồ tấn công, tác giả Sanne và các cộng sự nhận thấy mức độ nhạy cảm cao hơn ở nhóm có đột biến gen *TEL-AML1* và các đột biến trên lưỡng bội NST, thấp hơn ở nhóm có đột biến gen *BCR-ABL1* và *MLL-AF4* [136].

Nghiên cứu của Trần Quỳnh Mai cho kết quả nhóm có gen *BCR-ABL1* có tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn đạt 45,5%; 27,2% bệnh nhi không lui bệnh và cũng ghi nhận 1 bệnh nhi tử vong trong điều trị tấn công [75]. Đột biến gen *BCR-ABL1* được nhiều nhà nghiên cứu quan tâm, trước đây khi chưa có Imatinib thì tiên lượng nhóm bệnh nhân có gen này rất xấu, không đáp ứng với điều trị hoặc nếu có thì thời gian sống không bệnh ngắn, tái phát nhanh. Nghiên cứu của Ravandi và cộng sự trên 122 bệnh nhân ALL có Ph dương tính từ 2001-2011 được điều trị bằng hóa chất và kết hợp với imatinib (n=54) hoặc dasatinib (n=68) cho kết quả lui bệnh tới 94% [137]. Trong nghiên cứu của tác giả Trần Quỳnh Mai, các bệnh nhi có gen *BCR-ABL1* chưa được điều trị kết hợp imatinib. Trong nghiên cứu này, 24 bệnh nhi có gen *BCR-ABL1* thuộc

nhóm nguy cơ cao được điều trị bằng phác đồ dành cho nhóm nguy cơ cao và có 13/24 bệnh nhi được kết hợp điều trị bằng Imatinib tuy nhiên vì số lượng bệnh nhi còn thấp và đa số bệnh nhi không được điều trị imatinib ngay từ điều trị tấn công ban đầu nên kết quả còn nhiều hạn chế.

#### **4.3.3. Đánh giá tồn dư tối thiểu của bệnh**

Xác định mức độ tồn dư tối thiểu của bệnh (MRD) là một trong những yếu tố quan trọng để đánh giá đáp ứng sớm với điều trị và cũng là một trong những yếu tố quan trọng trong tiên lượng, giúp đánh giá nguy cơ tái phát trên bệnh nhi. Các bệnh nhi được thực hiện xét nghiệm xác định MRD bằng kỹ thuật flow cytometry từ dịch hút tủy xương sau điều trị tấn công. Trong nghiên cứu này, chỉ 137 bệnh nhi được làm xét nghiệm đánh giá MRD do nhiều lý do: không chọc hút được dịch tủy, dịch hút tủy bị đông, không đạt lui bệnh hoàn toàn về huyết học... Kết quả bảng 3.18 và bảng 3.24 ghi nhận các mức độ MRD của nhóm bệnh nhi nghiên cứu được chia các nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000 và nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền đối với nhóm B-ALL. Trong tổng số 137 bệnh nhi, không có bệnh nhi nào có mức  $MRD \geq 0,01$  (mức chuyển đổi phác đồ trong phác đồ FRALLE 2000), tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhi đạt mức  $MRD < 10^{-4}$  ở mức thấp (3,6%). Đa số bệnh nhi được khảo sát có mức MRD từ  $10^{-3}$  đến  $10^{-4}$ . Nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về MRD giữa các nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000 và nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền đối với nhóm B-ALL. Huỳnh Thiện Ngôn nghiên cứu trên 129 bệnh nhi được phân tích MRD trong 10 năm từ 2005 - 2015 thấy 26,4% bệnh nhi đạt  $MRD \leq 10^{-4}$ ; 62% bệnh nhi có  $10^{-4} < MRD \leq 10^{-2}$ ; 11,6% bệnh nhi có  $MRD > 10^{-2}$  [77]. Kết quả nghiên cứu này cũng thấp hơn tác giả Võ Thị Thanh Trúc, nghiên cứu trên 95 bệnh nhi từ 2010 - 2012, với kết quả MRD sau tấn công: 25,3% bệnh nhi đạt

MRD  $\leq 10^{-4}$ ; 49,4% bệnh nhi có  $10^{-4} < \text{MRD} \leq 10^{-3}$ ; 25,3% bệnh nhi có MRD  $> 10^{-3}$  [76]. Cai Thị Thu Ngân nghiên cứu trên 46 bệnh nhi có *TEL-AML1*, 60,9% bệnh nhi đạt MRD  $\leq 10^{-4}$ ; 30,4% bệnh nhi có  $10^{-4} < \text{MRD} \leq 10^{-2}$ ; 8,7% bệnh nhi có MRD  $> 10^{-2}$  [76]. Hiện nay, nhiều tác giả nhận định mức MRD âm tính là mức MRD  $\leq 10^{-4}$  [138],[139]. Tác giả Pui CH và một số nghiên cứu khác gần đây của các tác giả trên thế giới cho rằng, với những bệnh nhi có MRD  $\leq 10^{-4}$  thì nguy cơ tái phát thấp và tiên lượng có thời gian sống thêm tốt hơn nhóm còn lại, bất kể bệnh nhi đó có bất thường di truyền ở nhóm nguy cơ nào. Ngược lại, các bệnh nhi có MRD  $> 10^{-2}$  thì nguy cơ tái phát rất cao và tỷ lệ sống thêm thấp hơn [103],[140],[141],[142]. Nghiên cứu về xác định mức độ đáp ứng bằng MRD trên các yếu tố tiên lượng khác nhau, trong đó có bất thường di truyền, tác giả Borowitz và cộng sự nhận thấy: Những bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1* hay trên lưỡng bội NST với thêm NST số 4, 10 thường có đáp ứng tốt nhất với tỷ lệ bệnh nhi có MRD âm tính sau điều trị tấn công cao, tỷ lệ sống thêm trên 10 năm của các nhóm bệnh nhi này cũng đạt mức cao nhất [143].

Như vậy, MRD của các bệnh nhi trong nghiên cứu này ở mức cao hơn so với một số nghiên cứu trong và ngoài nước. Trong một số phác đồ, MRD được thực hiện trong giai đoạn điều trị tấn công. Phác đồ FRALLE 2000 thực hiện xét nghiệm MRD khi bệnh nhi đã kết thúc điều trị tấn công. Tuy nhiên, với kết quả MRD này, nghiên cứu nhận thấy cần có biện pháp nhằm đánh giá chính xác hơn và nâng cao hiệu quả điều trị, đặc biệt đối với nhóm nguy cơ cao.

#### **4.3.4. Chia nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000 sau đánh giá đáp ứng sớm với điều trị.**

Trên cơ sở chia nhóm nguy cơ trước điều trị của phác đồ FRALLE 2000, kết hợp đánh giá đáp ứng sớm với điều trị (nhạy cảm với corticoid,



nhạy cảm hóa trị), các bệnh nhi trong nghiên cứu tiếp tục được chia nhóm nguy cơ: Nguy cơ chuẩn, nguy cơ cao và nguy cơ rất cao. Kết quả biểu đồ 3.7 cho thấy, nhóm nguy cơ chuẩn (A1) vẫn chiếm tỷ lệ cao với 42,7%, nhóm nguy cơ cao (A2, B1, T1) chiếm tỷ lệ 37,2%, nhóm nguy cơ rất cao (A3, B2, T2) chiếm 20,1%. Việc chia lại nhóm nguy cơ nhằm mục đích là lựa chọn phác đồ điều trị tiếp theo phù hợp với từng bệnh nhi. Hạn chế của nghiên cứu là chưa làm được MRD trên tất cả bệnh nhi nên việc chia nhóm chủ yếu dựa trên kết quả nhạy cảm với corticoid và nhạy cảm với hóa trị. Tuy nhiên với kết quả MRD trên 137 bệnh nhi được thực hiện xét nghiệm thì chưa ghi nhận trường hợp nào phải chuyển đổi phác đồ và nhóm nguy cơ.

#### **4.3.5. Tỷ lệ tái phát sau điều trị**

Tái phát là tình trạng bệnh xuất hiện trở lại sau khi bệnh nhi đã đạt được lui bệnh hoàn toàn sau điều trị tấn công, có thể tái phát tại tủy xương (TX) và tái phát ngoài tủy như tái phát thần kinh trung ương (TKTW), tái phát tinh hoàn...). Bảng 3.19, 3.20 và bảng 3.25 thống kê tỷ lệ tái phát (bao gồm tái phát TX, tái phát TKTW và tái phát ngoài tủy khác) trên 260 bệnh nhi (220 bệnh nhi B-ALL, 40 bệnh nhi T-ALL) đã đạt lui bệnh sau điều trị tấn công nhận thấy: Tỷ lệ tái phát chung của nhóm bệnh nhi nghiên cứu là 21,9%, trong đó tái phát tủy xương cao nhất với 20,4%. Tái phát TKTW và tái phát ngoài tủy khác ít gặp hơn. Kết quả gần tương đồng với nghiên cứu của tác giả Châu Văn Hà tại Huế với tỷ lệ tái phát là 27% [131]. Tác giả Huỳnh Thiện Ngôn nghiên cứu thấy tỷ lệ tái phát là 24,5%, tuy nhiên với thời gian theo dõi là 10 năm trên 255 bệnh nhi [77]. Một số nghiên cứu khác trong nước với các phác đồ khác nhau có tỷ lệ tái phát thấp hơn so với nghiên cứu này như: Nghiên cứu của tác giả Võ Thị Thanh Trúc với phác đồ FRALLE 2000: tỷ lệ tái phát là 13,5%; tái phát TX: 8,5%, tái phát TKTW: 3,4%; tái phát kết hợp:

1,7% [73]; nghiên cứu của tác giả Bùi Ngọc Lan trên bệnh nhi ALL nguy cơ thường, sử dụng phác đồ CCG-1991, tỷ lệ tái phát là 12,2% [13]; nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Mai Hương trên nhóm nguy cơ cao, sử dụng phác đồ CCG-1961, tỷ lệ tái phát là 16,7% [72]. Một nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2014 trên 343 bệnh nhi điều trị phác đồ ALL-BFM 85 có tỷ lệ tái phát chung là 14,8% [144]. Như vậy, trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhi đạt lui bệnh sau điều trị tấn công khá cao, tỷ lệ tử vong trong điều trị tấn công thấp nhưng tỷ lệ tái phát ghi nhận được trong nghiên cứu này cao hơn so với một số nghiên cứu khác tại Việt Nam, đặc biệt là tái phát ở TX và TKTW.

Bảng 3.19 cho thấy tỷ lệ tái phát chung, tái phát tủy xương và tái phát TKTW đều cao nhất ở nhóm T (tái phát chung 37,5%, tái phát tủy xương 32,5%, tái phát TKTW 20%). Tỷ lệ tái phát thấp nhất ở nhóm A (nguy cơ chuẩn). Như vậy, mặc dù kết quả điều trị tấn công của nhóm T-ALL tương tự nhóm B-ALL nhưng tỷ lệ tái phát cao hơn có ý nghĩa thống kê. Đây cũng là dữ liệu cho thấy với nhóm bệnh nhi T-ALL nên có chỉ định ghép tế bào gốc sớm ngay sau khi đạt lui bệnh lần 1. Chia lại nhóm nguy cơ sau điều trị và kết quả đánh giá tái phát sau đó trên bảng 3.20 thì thấy tỷ lệ tái phát TX và TKTW đều cao nhất ở nhóm nguy cơ rất cao (34,1% và 17,1%). Điều này cho thấy xếp lại nhóm nguy cơ sau khi đánh giá đáp ứng sớm trong điều trị tấn công ở phác đồ FRALLE 2000 có giá trị tiên lượng nguy cơ tái phát và là cơ sở để lập kế hoạch điều trị tiếp theo bao gồm liệu pháp ghép tế bào gốc cho những bệnh nhi thuộc nhóm nguy cơ cao và rất cao.

Đối với các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền nhóm B-ALL, tỷ lệ tái phát chung, tái phát tủy xương cao nhất ở nhóm nguy cơ cao (30,8%), thấp nhất ở nhóm nguy cơ thấp. Tái phát TKTW và tái phát khác ngoài tủy hiếm gặp hơn và không có sự khác biệt giữa các nhóm (bảng 3.25). Như vậy, các bệnh nhi có biến đổi di truyền nguy cơ cao (trong đó có đột biến gen *BCR-*

*ABL1*, *MLL-AF4*, tổn thương NST phức tạp) có nguy cơ tái phát cao hơn so với các nhóm khác. Qua đó cho thấy vai trò của biến đổi di truyền trong tiên lượng bệnh.

#### **4.3.6. Xác suất sống còn**

##### **a. Xác suất sống còn tại thời điểm 12 tháng ở nhóm bệnh nhi nghiên cứu**

Đánh giá xác suất sống thêm toàn bộ (OS) và sống thêm không sự kiện (EFS) sau 12 tháng, nghiên cứu nhận thấy: OS 12 tháng đạt  $88,7 \pm 2,0\%$ , EFS 12 tháng đạt  $76,7 \pm 2,7\%$  (biểu đồ 3.8 và 3.9). Tác giả Võ Thị Thanh Trúc nghiên cứu trên 120 bệnh nhi điều trị bằng phác đồ FRALLE 2000 cho kết quả OS 5 năm đạt 87,5%, EFS 5 năm đạt 80,0% [73]. Nghiên cứu của tác giả Bùi Ngọc Lan năm 2004 trên nhóm bệnh nhi nguy cơ thường, OS 5 năm đạt 74,2%, EFS 5 năm là 68,1% [13]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Mai Hương, 102 trẻ ALL nguy cơ cao tại Viện Nhi trung ương điều trị theo phác đồ CCG 1961 ghi nhận được kết quả OS 5 năm đạt 48,6%, EFS 46% [72]. Nghiên cứu của tác giả Châu Văn Hà tại bệnh viện Trung ương Huế ghi nhận EFS 4 năm là 49,7% với nhóm nguy cơ tiêu chuẩn và 36,6% với nhóm nguy cơ cao. Như vậy, nhiều nghiên cứu tại Việt Nam cho kết quả điều trị ALL trẻ em khác nhau có thể do đối tượng nghiên cứu khác nhau, thời gian nghiên cứu khác nhau và phác đồ điều trị khác nhau. Nghiên cứu này trên nhóm bệnh nhi với số lượng tương đối lớn (288 bệnh nhi), đã bước đầu ghi nhận kết quả sớm của điều trị với kết quả OS và EFS 12 tháng khá tốt so với một số nghiên cứu trong nước.

Nghiên cứu so sánh đáp ứng điều trị khi áp dụng phác đồ FRALLE 2000 giữa trẻ em Việt Nam và trẻ da trắng (Bi) với cùng phác đồ công bố năm 2014 của tác giả Phuong Thu Vu Hoang và cộng sự nhận thấy: trẻ ALL ở Việt

Nam có một số đặc điểm sinh học xấu hơn so với trẻ em da trắng (Tỷ lệ T-ALL cao hơn, nhạy cảm hơn với hoá trị MTX liều cao và 6MP ...), vì vậy, so sánh xác suất sống thêm không tái phát (RFS - Relapse free survival) tại thời điểm 18 tháng và 5 năm ở trẻ em Việt Nam thấp hơn có ý nghĩa so với trẻ da trắng với xác suất lần lượt là 70,4% và 47,8% ở trẻ em Việt Nam so với 95,7% và 83,8% ở trẻ da trắng [74]. Các nghiên cứu đa trung tâm hiện nay trên thế giới ghi nhận tỷ lệ OS và EFS trên các nhóm ALL trẻ em ngày càng cao, với tỷ lệ EFS 10 năm đạt trên 70% ở rất nhiều các nghiên cứu như các nghiên cứu của CCG, BFM, DCOG, NOPHO, COALL...[71].

**b. Xác suất sống còn tại thời điểm 12 tháng ở các nhóm nguy cơ phác đồ FRALLE 2000**

So sánh xác suất sống còn tại thời điểm 12 tháng giữa các nhóm nguy cơ ABT theo phác đồ FRALLE 2000 được thể hiện trên biểu đồ 3.10 và 3.11. Kết quả cho thấy nhóm A (nguy cơ chuẩn) là nhóm có OS và EFS 12 tháng cao nhất (OS  $96,5 \pm 1,7\%$ , EFS  $90,5 \pm 2,6\%$ ). Andre Baruchel và các cộng sự đã tổng hợp các kết quả nghiên cứu của phác đồ FRALLE 2000 A trên 1201 trẻ được chẩn đoán ALL nhóm nguy cơ chuẩn của các nghiên cứu đa trung tâm từ năm 2000 - 2010 [69]. Theo các báo cáo ghi nhận, tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn sau điều trị cảm ứng là 99,7%; xác suất sống thêm 5 năm không sự kiện (EFS) là 91,5%; sống thêm toàn bộ (OS) là 97,4%. Trong nghiên cứu này, nhóm B có OS 12 tháng  $76,8 \pm 4,5\%$  và EFS 12 tháng  $62,5 \pm 5,2\%$ , thấp nhất trong các nhóm. Tác giả Võ Thị Thanh Trúc nghiên cứu so sánh giữa nhóm B và nhóm T thấy kết quả OS và EFS của nhóm B đều cao hơn so với nhóm T (OS 97,0% và 47,1%, EFS 88,9% và 41,6%). Điều này là do trong nghiên cứu của tác giả Võ Thị Thanh Trúc, nhiều bệnh nhi không được làm xét nghiệm phát hiện biến đổi di truyền nên tác giả xếp vào nhóm B (nguy cơ cao). Trong nghiên cứu này, các bệnh nhi có một trong các tiêu chuẩn của

nhóm B mới được xếp loại vào nhóm B (nguy cơ cao), nên kết quả có sự khác biệt. Nghiên cứu cũng cho thấy, những bệnh nhi ở nhóm B, bao gồm các bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1* và *MLL-AF4*, có xác suất sống còn thấp hơn ở nhóm T (OS 12 tháng  $92,1 \pm 4,4\%$ ) với  $p < 0,05$ . Những bệnh nhi được chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng lympho T có OS 12 tháng đạt khá cao, nhưng EFS 12 tháng chỉ đạt  $67,5 \pm 7,5\%$ . Phác đồ điều trị trong nhóm T cho tỷ lệ bệnh nhi đạt lui bệnh hoàn toàn cao sau điều trị tấn công nhưng tỷ lệ tái phát lại cao nhất trong các nhóm ABT. Vì vậy, những bệnh nhi thuộc nhóm T có EFS gần tương tự nhóm B và thấp hơn so với nhóm A có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Kết quả nghiên cứu cho thấy cần có kế hoạch điều trị triệt để hơn đối với các bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng lympho T như chuyển đổi phác đồ sau điều trị tấn công sang nhóm T2 hoặc có kế hoạch ghép tế bào gốc sớm sau lui bệnh lần 1.

Khi so sánh xác suất sống còn giữa các nhóm nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000 được xếp loại lại sau đánh giá đáp ứng sớm trong điều trị tấn công, nghiên cứu cũng nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về OS và EFS giữa các nhóm nguy cơ chuẩn, nguy cơ cao và rất cao (biểu đồ 3.12 và 3.13). Xác suất sống thêm toàn bộ và sống thêm không sự kiện của nhóm nguy cơ chuẩn (A1) đều đạt trên 90%, trong khi đó nhóm nguy cơ cao là 88,6% và 75,6%, nhóm nguy cơ rất cao chỉ đạt 72,6% và 50,4%. Sự khác biệt giữa các nhóm đều có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Như vậy, những bệnh nhi ở nhóm nguy cơ cao và rất cao, dù là B-ALL hay T-ALL thì kết quả sống còn đều thấp hơn rõ rệt so với những bệnh nhi ở nhóm nguy cơ chuẩn. Điều đó cho thấy ý nghĩa tiên lượng của kết quả đáp ứng sớm với điều trị (nhạy cảm corticoid hay nhạy cảm hóa trị) đến xác suất sống còn ở bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng lympho.

Như vậy, trong nghiên cứu này, mặc dù thời gian theo dõi chưa dài nhưng có thể thấy sự khác biệt về xác suất sống còn giữa các nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000, cho thấy sự cần thiết của việc lập kế hoạch điều trị ghép tế bào gốc ở những bệnh nhi nhóm nguy cơ cao theo phác đồ FRALLE 2000 hoặc sử dụng thuốc nhắm đích với bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1*.

**c. Xác suất sống còn ở các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B**

Nghiên cứu tiếp tục so sánh xác suất sống còn giữa các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền để xác định ảnh hưởng của các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền này đến kết quả điều trị ở các bệnh nhi B-ALL. Kết quả cho thấy: nhóm nguy cơ thấp (bao gồm các bệnh nhi có trên lưỡng bội NST hoặc có đột biến gen *TEL-AML1*) có kết quả tốt nhất với OS – 12 tháng đạt  $97,8 \pm 2,2\%$ , EFS – 12 tháng  $89,8 \pm 4,9\%$ , nhóm nguy cơ trung bình đạt OS – 12 tháng  $91,3 \pm 2,4\%$ , EFS – 12 tháng  $81,6 \pm 3,2\%$ , nhóm nguy cơ cao (bao gồm các bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1*, *MLL-AF4* và tổn thương NST phức tạp) có kết quả thấp nhất với OS – 12 tháng  $62,3 \pm 8,7\%$ , EFS - 12 tháng  $49,8 \pm 9,2\%$ . Khác biệt về xác suất sống còn giữa nhóm nguy cơ cao với các nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  (biểu đồ 3.14 và 3.15). Nhóm nguy cơ thấp có OS và EFS cao hơn nhóm nguy cơ trung bình, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Nghiên cứu của tác giả A. V Moorman trên các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền B-ALL, sử dụng phác đồ ALL97/99 và UKALL2003 cũng cho thấy sự khác biệt về OS, EFS giữa nhóm nguy cơ thấp và nhóm nguy cơ cao có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  [118]. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng chỉ ra, các đột biến trên lưỡng bội NST có tiên lượng tốt được xếp vào nhóm nguy cơ thấp thường có xác suất sống thêm toàn bộ và sống thêm không sự kiện

cao [41],[81],[145],[146]. Theo nghiên cứu của tác giả Pui CH trên 467 bệnh nhi thuộc viện nghiên cứu St. Jude từ năm 1991 đến năm 1999 với các gen *BCR-ABL1*, *TEL-AML1*, *E2A-PBX1*, *MLL-AF4* cho kết quả tỷ lệ lui bệnh cũng như thời gian sống không sự kiện sau 5 năm của nhóm có gen *TEL-AML1*, *E2A-PBX1* là  $89,5 \pm 7,3\%$  và  $88,5 \pm 4\%$ , tốt hơn so với nhóm có gen *MLL-AF4* và *BCR-ABL1* là  $26,7 \pm 11,4\%$  và  $28,6 \pm 10,8\%$  [90]. Nghiên cứu tại Pakistan năm 2015 thấy nhóm có *MLL-AF4* và nhóm *BCR-ABL1* có OS thấp hơn so với các nhóm gen còn lại [147]. Kết quả này chứng tỏ, các biến đổi di truyền được xếp loại trong nghiên cứu có ảnh hưởng đến xác suất sống còn của bệnh nhi B-ALL.

#### **d. Xác suất sống còn liên quan đến một số đột biến dung hợp gen**

Trong số các bất thường di truyền được phát hiện trong nghiên cứu, đột biến gen *BCR-ABL1* và *TEL-AML1* chiếm tỷ lệ cao nhất và cũng là hai đột biến gen mang ý nghĩa tiên lượng đã được xác định trong hầu hết các nghiên cứu. Nhằm loại bỏ một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị như tuổi, số lượng bạch cầu, nghiên cứu đã so sánh xác suất sống còn giữa các bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1* và bệnh nhi không có *BCR-ABL1* trong cùng nhóm B; bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1* và bệnh nhi không có *TEL-AML1* trong cùng nhóm A.

Với đột biến gen *BCR-ABL1*, biểu đồ 3.16 và 3.17 cho thấy, trong cùng nhóm B, OS và EFS – 12 tháng của nhóm bệnh nhi có *BCR-ABL1* đều thấp hơn so với bệnh nhi không có *BCR-ABL1* (OS  $57,1 \pm 11,1\%$  so với  $83,1 \pm 4,5\%$ ; EFS  $43,0 \pm 11,4\%$  so với  $68,2 \pm 5,6\%$ ). Khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,05$ . Chuyển đoạn t(9;22) tạo NST Ph và đột biến gen *BCR-ABL1* được coi là ĐBG có tiên lượng xấu nhất trong điều trị ALL trẻ em [40],[41],[81]. Nghiên cứu của Pui CH năm 2009, nhóm *BCR-ABL1* có EFS 5 năm là  $28,6 \pm 10,8\%$  [90]. Nghiên cứu của Mariam Faiz năm 2008 thấy nhóm có *BCR-ABL1* có

EFS 2 năm là 25%, thấp hơn nhóm không có *BCR-ABL1* với EFS 2 năm đạt 75%. Nghiên cứu của tác giả Awan và cộng sự năm 2012 trên 101 bệnh nhi với 5 đột biến gen nhận thấy nhóm *BCR-ABL1* có thời gian sống thêm trung bình đạt  $43,7 \pm 4,24$  tuần, thấp hơn so với các nhóm ĐBG khác. Nghiên cứu của Shin J và cộng sự trên 31 trẻ có *BCR-ABL1* được điều trị hóa chất kết hợp imatinib và ghép tế bào gốc sau khi đạt lui bệnh cho thấy OS và EFS 5 năm được cải thiện với OS đạt  $75 \pm 8,3\%$ , EFS đạt  $64,5 \pm 9,4\%$  [148]. Trong nghiên cứu này, mặc dù có 13/24 bệnh nhi được sử dụng kết hợp thuốc nhắm đích (Imatinib) nhưng OS và EFS 12 tháng của nhóm bệnh nhi này cũng chỉ đạt lần lượt là  $57,1 \pm 11,1\%$  và  $43,0 \pm 11,4\%$ . Tác giả Kirsten và Martin trong một báo cáo tổng quan đã có những so sánh về hiệu quả điều trị ở những bệnh nhi ALL có *BCR-ABL1* trước khi được điều trị kết hợp Imatinib và sau điều trị Imatinib đã cho thấy hiệu quả điều trị được nâng lên rõ rệt từ tỷ lệ sống thêm không sự cố ở mức 30 - 40% lên mức 70 - 80 % trong một số các thử nghiệm của COG, EsPhALL... Tuy nhiên, tác giả cũng khẳng định, để nâng cao hiệu quả điều trị ở những bệnh nhi này, cần kết hợp phương pháp ghép tế bào gốc sau khi đạt được lui bệnh hoàn toàn [149]. Nghiên cứu này cho thấy các bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1* có kết quả điều trị thấp nhất, phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu. Đồng thời cho thấy sự phù hợp trong xếp nhóm nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000, các bệnh nhi có *BCR-ABL1* được xếp vào nhóm nguy cơ rất cao (B2) ngay cả khi chưa đánh giá đáp ứng sớm với điều trị.

Với đột biến gen *TEL-AML1*, các bệnh nhi có *TEL-AML1* của nhóm A đều có OS và EFS đạt 100%. Nghiên cứu của Cai Thị Thu Ngân trên 46 bệnh nhi có chuyển đoạn t(12;21) tạo đột biến gen *TEL-AML1* ghi nhận OS 5 năm là  $92,4 \pm 4,4\%$ , tỷ lệ sống thêm không bệnh (DFS) 5 năm đạt  $90,6 \pm 4,5\%$  [78]. Theo nhóm nghiên cứu ALL-AIEOP 91 của Ý và ALL-BFM 90 của Đức, nghiên cứu trên 334 bệnh nhi, tỷ lệ bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1* 18,9% và thời gian EFS sau 4 năm giữa nhóm có đột biến gen *TEL-AML1* và



nhóm không có đột biến gen thứ tự là 90,1% và 79,2% [150]. Nghiên cứu đa trung tâm trên 679 bệnh nhi có *TEL-AML1* được điều trị bằng phác đồ NOPHO – ALL – 1992 nhận thấy mặc dù tỷ lệ tái phát muộn trên bệnh nhi khá cao (50%) nhưng OS 5 năm vẫn đạt mức cao với 94% [151]; nghiên cứu của tác giả Jae Wook Lee tại Hàn Quốc trên 63 bệnh nhi có *TEL-AML1*, EFS 5 năm là  $84,1 \pm 4,6\%$ , trung vị thời gian tái phát là 28,3 tháng [152]. Nghiên cứu của tác giả Andre Baruchel trên nhóm bệnh nhi nguy cơ chuẩn điều trị bởi phác đồ FRALLE 2000, tỷ lệ EFS tại thời điểm 5 năm của nhóm bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1* là 96,6% [69]. Một số nghiên cứu đa trung tâm khác cũng có nhận định tương tự với bệnh nhi có *TEL-AML1* như: nghiên cứu của DCOG và COALL [153], nghiên cứu của Pais và cộng sự [154], nghiên cứu của Anthony V Moorman [145]. Theo Andre Baruchel nhận định trên nhóm bệnh nhi được điều trị bởi phác đồ FRALLE 93, bệnh nhi có đột biến gen *TEL-AML1* sau tái phát vẫn thường đạt được kết quả tốt hơn so với các nhóm khác [155]. Trong nghiên cứu này, mặc dù các bệnh nhi không có *TEL-AML1* trong nhóm A có OS và EFS thấp hơn ( $95,6 \pm 2,2\%$  và  $87,9 \pm 3,3\%$ ) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Điều đó chứng tỏ, dù có hay không có đột biến gen *TEL-AML1*, các bệnh nhi có đủ các yếu tố được xếp loại vào nhóm nguy cơ chuẩn của phác đồ FRALLE 2000 cũng có kết quả điều trị tốt. Thực tế, trong phác đồ FRALLE 2000, đột biến gen *TEL-AML1* không được đưa vào tiêu chí xếp loại nhóm nguy cơ.

#### **4.3.7. Liên quan của một số yếu tố đến xác suất sống còn**

Nghiên cứu liên quan đơn biến và đa biến nhằm tìm hiểu các yếu tố tác động có ý nghĩa đến xác suất sống còn của bệnh nhi ALL được điều trị với phác đồ FRALLE 2000. Phân tích mối liên quan một số yếu tố nguy cơ đến xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng trên bảng 3.26 nhận thấy các yếu tố: Tuổi, bạch cầu, nguy cơ cao về di truyền, nhạy cảm với corticoid,

nhạy cảm hóa trị có tác động có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Các yếu tố như xếp loại miễn dịch, giới tính, CD10 không thấy sự tác động có ý nghĩa thống kê đến xác suất sống thêm toàn bộ ( $p > 0,05$ ). Kết quả cho thấy, đáp ứng của bệnh nhi trong nghiên cứu khá phù hợp với xếp loại nguy cơ của phác đồ FRALLE 2000. Phân tích đa biến cho thấy, yếu tố nguy cơ cao về di truyền tác động có ý nghĩa thống kê đến xác suất sống thêm toàn bộ với  $p < 0,05$ . Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Mai Hương cũng thấy bệnh nhi có dưới lưỡng bội NST hoặc có t(9;22) có tác động đến xác suất sống còn của bệnh nhi [72]. Trong nghiên cứu này, các bệnh nhi có biến đổi di truyền thuộc nhóm nguy cơ cao thường mang những đặc điểm sinh học xấu như số lượng bạch cầu cao, tuổi  $\geq 10$  chiếm tỷ lệ cao, tỷ lệ nhạy cảm corticoid và hóa trị thấp nên có tác động rõ rệt và có thể bao trùm tác động của các yếu tố khác đến xác suất sống thêm toàn bộ của bệnh nhi trong nghiên cứu.

Như vậy, trong nghiên cứu này, mặc dù mới đánh giá kết quả điều trị sớm, thời gian theo dõi ngắn nhưng đã bước đầu thấy được sự khác biệt thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không sự kiện ở các nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000 và các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền nhóm B-ALL, đặc biệt là vai trò độc lập của các biến đổi di truyền có nguy cơ cao. Kết quả này cũng cho thấy, cần có nghiên cứu xem xét việc điều chỉnh phác đồ hoặc kết hợp các phương pháp điều trị khác như ghép tế bào gốc, điều trị nhắm đích ở những bệnh nhi có biến đổi di truyền nguy cơ cao nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, giảm tỷ lệ tái phát.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu 288 bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng lympho được điều trị bằng phác đồ FRALLE 2000 tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương cho một số kết luận như sau:

### **1. Đặc điểm các bất thường nhiễm sắc thể và đột biến dung hợp một số gen liên quan tới lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em theo phác đồ FRALLE 2000:**

- *Xác định bất thường nhiễm sắc thể và đột biến dung hợp một số gen:*
- + Tỷ lệ phát hiện bất thường NST thấp (13,8%); bất thường cấu trúc chiếm tỷ lệ cao hơn bất thường số lượng, thường gặp nhất là chuyển đoạn NST; trên lưỡng bội NST chiếm tỷ lệ chủ yếu trong số bệnh nhi có bất thường số lượng NST.
- + Tỷ lệ phát hiện 4 đột biến dung hợp gen khảo sát là 28,1%, theo thứ tự lần lượt là *TEL-AML1* (13,5%), *BCR-ABL1* (8,3%), *E2A-PBX1* (3,5%), *MLL-AF4* (2,8%).
- *Mối liên quan giữa nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền nhóm B –ALL và xếp loại nhóm nguy cơ theo phác đồ FRALLE 2000:*
- + Nhóm nguy cơ thấp theo biến đổi di truyền có nhiều đặc điểm tiên lượng tốt về tuổi, số lượng bạch cầu; 75% được xếp loại vào nhóm nguy cơ chuẩn của phác đồ FRALLE 2000.
- + Nhóm nguy cơ cao theo biến đổi di truyền mang nhiều đặc điểm tiên lượng xấu về tuổi và số lượng bạch cầu tại thời điểm chẩn đoán; 97,1% được xếp loại vào nhóm nguy cơ cao của phác đồ FRALLE 2000.

### **2. Đánh giá kết quả điều trị sớm và liên quan tới một số bất thường di truyền ở trẻ lơ xê mi cấp dòng lympho theo phác đồ FRALLE 2000:**

- *Phác đồ FRALLE 2000 là phác đồ có hiệu quả trên bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em tại Việt Nam:*

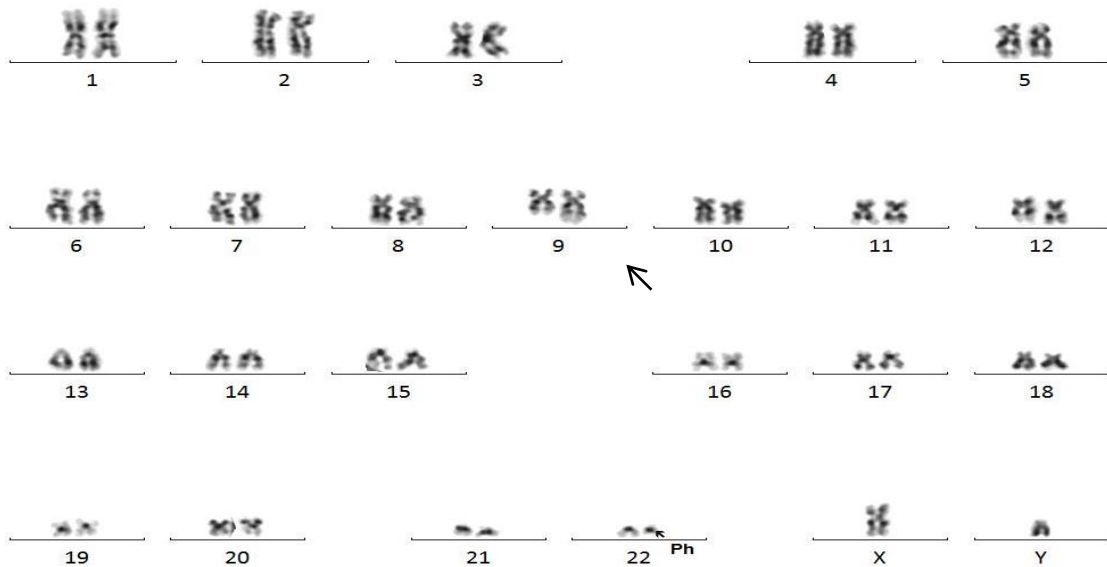
- + Đáp ứng lui bệnh sau điều trị tấn công cao (90,3%), tỷ lệ tử vong trong điều trị tấn công thấp (1,7%), đa số bệnh nhi đạt mức MRD 0,01-0,1%, tỷ lệ tái phát chung khá cao (29,1%). OS-12 tháng đạt  $88,7 \pm 2,0\%$ , EFS-12 tháng  $76,7 \pm 2,7\%$ .
- + Tỷ lệ tái phát, OS và EFS 12 tháng có sự khác biệt giữa các nhóm nguy cơ xếp loại theo phác đồ FRALLE 2000: Nhóm A có OS, EFS cao nhất, nhóm B có OS và EFS thấp nhất, nhóm T có OS cao nhưng EFS thấp.
- *Mối liên quan giữa một số biến đổi di truyền lơ xê mi cấp dòng lympho B đến kết quả điều trị sớm ở bệnh nhi cho thấy vai trò của một số biến đổi di truyền và xếp nhóm nguy cơ theo di truyền:*
- + Có khác biệt về kết quả đáp ứng sớm, đáp ứng sau điều trị tấn công, OS và EFS giữa các nhóm nguy cơ theo biến đổi di truyền B-ALL: Nhóm nguy cơ cao có OS và EFS thấp nhất trong các nhóm, bệnh nhi có đột biến gen *BCR-ABL1* có OS và EFS thấp hơn bệnh nhi khác trong cùng phân nhóm của phác đồ.
- + Yếu tố nguy cơ cao về biến đổi di truyền tác động độc lập và có ý nghĩa đến xác suất sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhi nghiên cứu.

## **KIẾN NGHỊ**

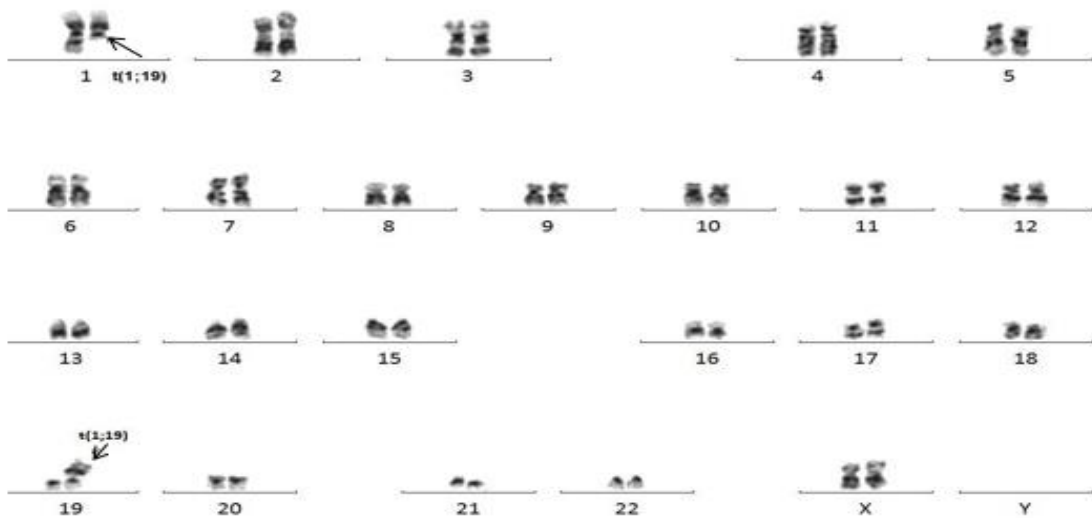
1. Thực hiện xét nghiệm phát hiện bất thường nhiễm sắc thể và một số đột biến dung hợp gen có ý nghĩa để xếp loại nhóm nguy cơ ở bệnh nhi bị lơ xê mi cấp dòng lympho trước khi điều trị.
2. Bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng lympho B có biến đổi di truyền thuộc nhóm nguy cơ cao và nhóm lơ xê mi cấp dòng lympho T nên được xem xét các phương án điều trị thay thế hoặc phối hợp các phương pháp như điều trị nhắm đích, ghép tế bào gốc nhằm đạt kết quả cao hơn, giảm tỷ lệ tái phát.

## PHỤ LỤC NGHIÊN CỨU

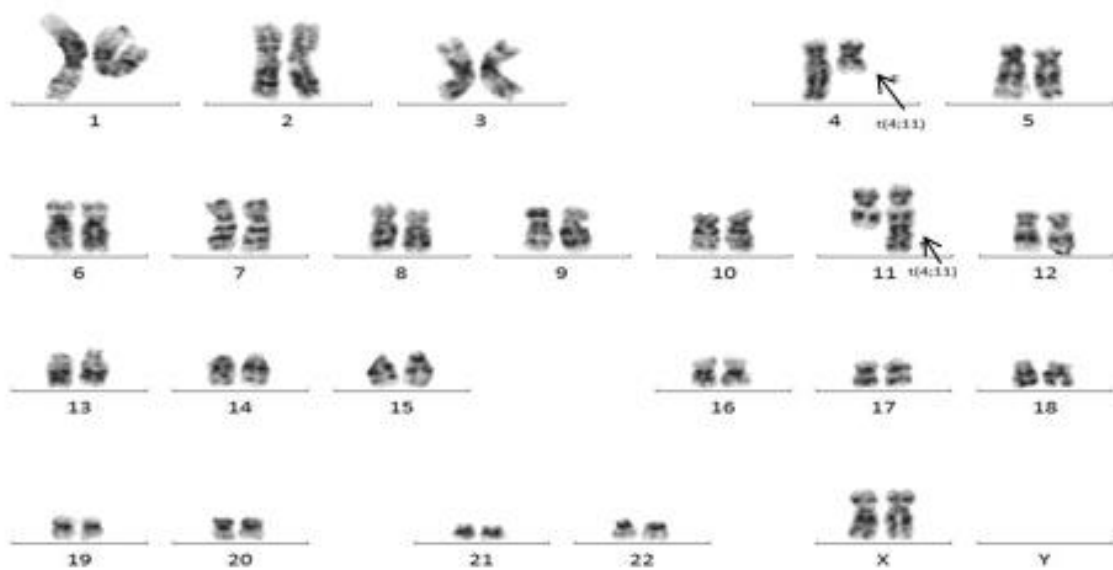
### MỘT SỐ HÌNH ẢNH NIỄM SẮC THỂ BỆNH NHI NGHIÊN CỨU



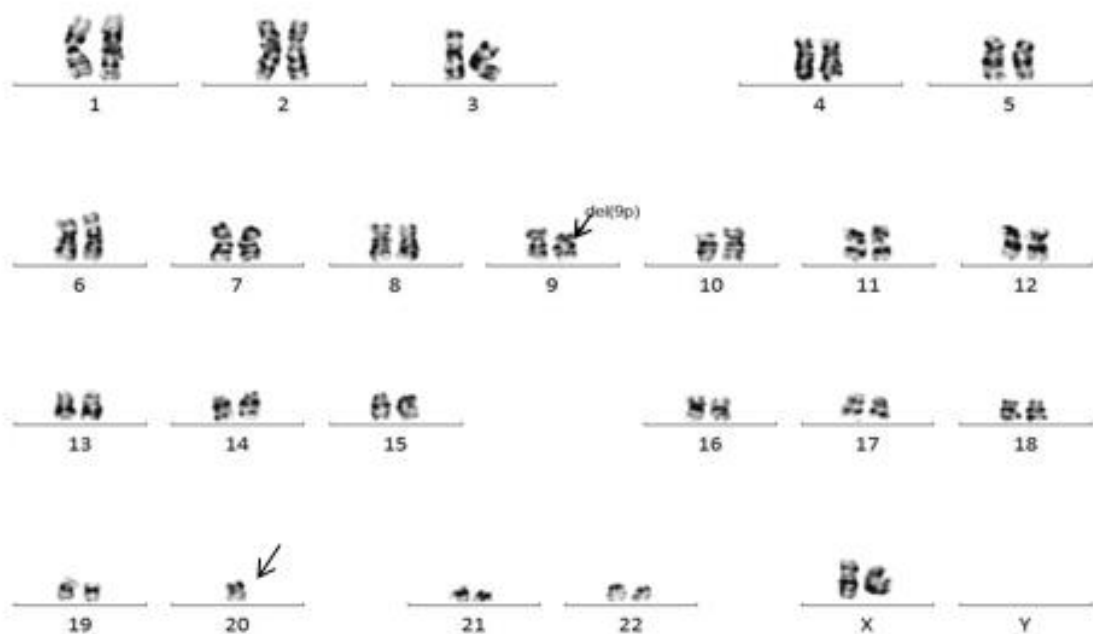
**Hình 1. Hình ảnh NST bệnh nhi mã 18045426  
46,XY,t(9;22) tạo NST Philadelphia (Ph)**



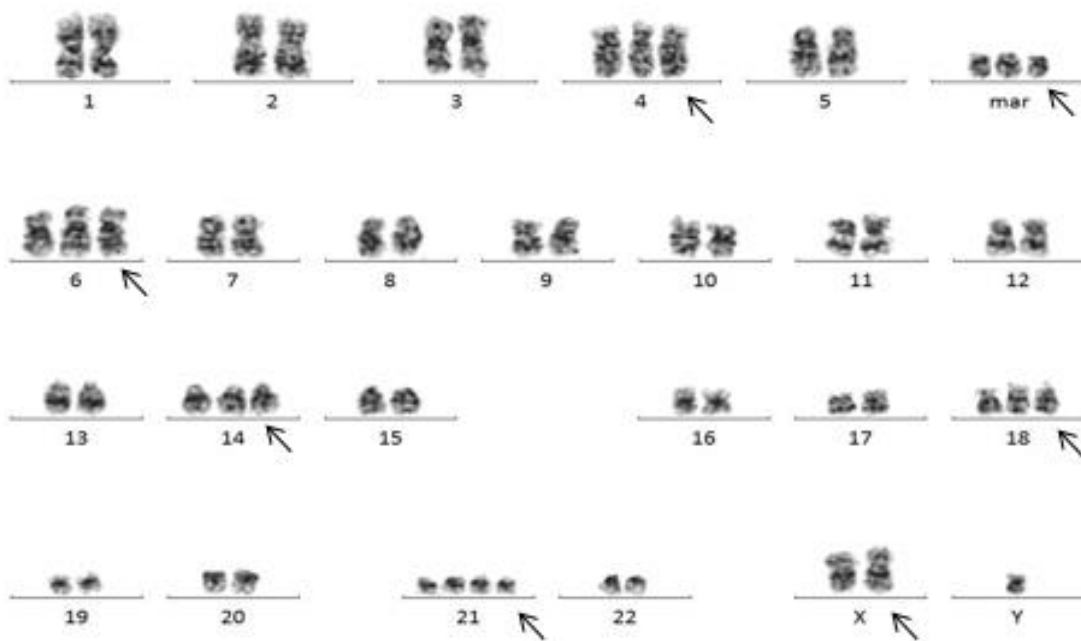
**Hình 2. Hình ảnh NST bệnh nhi mã 17023232  
46,XX/46,XX,t(1;19)**



**Hình 3. Hình ảnh NST bệnh nhi mã 17002618**  
**46,XX[10]/46,XX,t(4;11)[10]**



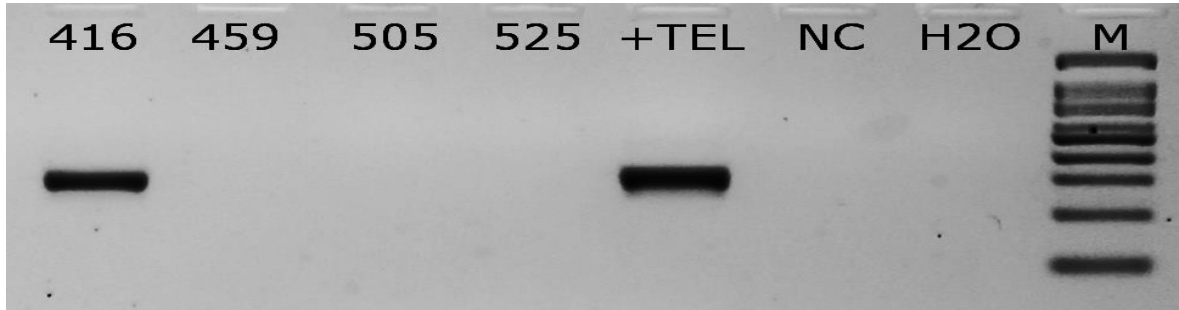
**Hình 4. Hình ảnh NST bệnh nhi mã 1920031048**  
**45,XX,-20,del(9p)**



**Hình 5. Hình ảnh NST bệnh nhi mã 16030362  
56,XY,+X, +4, +6, +14, +18, +21, +21, +mar, +mar, +mar.**



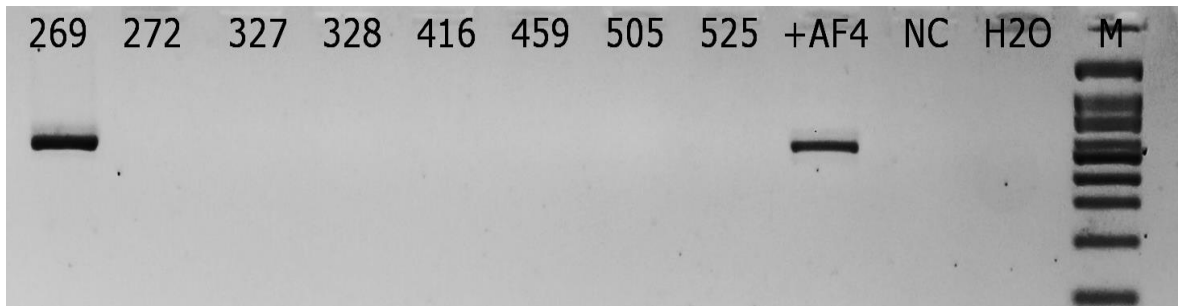
MỘT SỐ HÌNH ẢNH ĐIỆN DI SẢN PHẨM PCR  
BỆNH NHI NGHIÊN CỨU



**Hình 6. Hình ảnh điện di gen *TEL-AML1* trên gel agarose**

Giếng 416: Bệnh nhi 17033057      Giếng NC: Chứng (-)

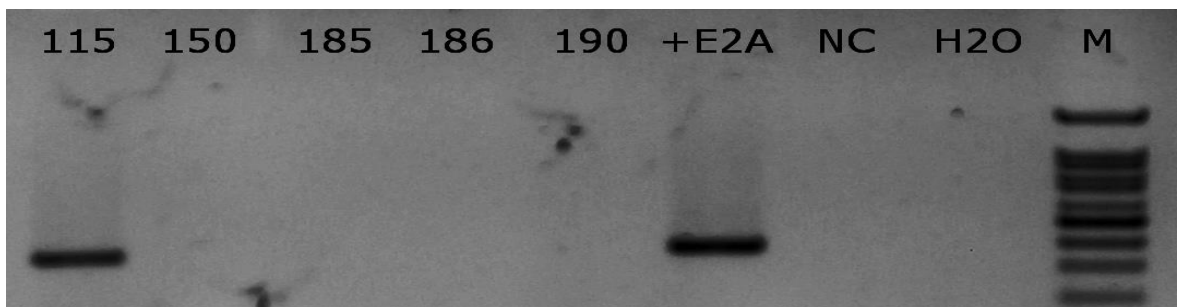
Giếng M: Thang chuẩn      Giếng TEL: Chứng (+)      Giếng H2O: Chứng nước



**Hình 7. Hình ảnh điện di gen *MLL-AF4* trên gel agarose**

Giếng 269: Bệnh nhi 18002529      Giếng NC: Chứng (-)

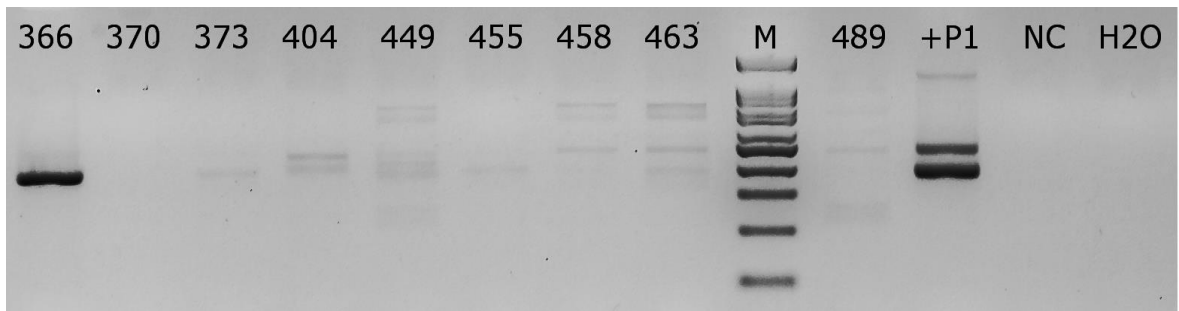
Giếng M: Thang chuẩn      Giếng +AF4: Chứng (+)      Giếng H2O: Chứng nước



**Hình 8. Hình ảnh điện di gen *E2A-PBX1* trên gel agarose**

Giếng 115: Bệnh nhi 16023110      Giếng NC: Chứng (-)

Giếng M: Thang chuẩn      Giếng +E2A: Chứng (+)      Giếng H2O: Chứng nước



**Hình 9. Hình ảnh điện di gen *BCR-ABL1* p190 trên gel agarose**

Giếng 366: Bệnh nhi 1920031048      Giếng NC: Chứng (-)

Giếng M: Thang chuẩn      Giếng +P1: Chứng (+)      Giếng H2O: Chứng nước

## PHỤ LỤC

### MỘT SỐ QUY TRÌNH KỸ THUẬT TRONG NGHIÊN CỨU

#### 1. Quy trình và hoá chất, sinh phẩm để làm xét nghiệm nhiễm sắc thể tế bào tuỷ xương:

+ *Nuôi cấy tế bào tuỷ xương:*

- Môi trường RPMI 1640 (+ L- Glutamin, + 25mM Heparin, Gibco)

+ *Thu hoạch:*

- Dung dịch Colcemid 0,010/00;
- Huyết thanh bào thai bê (Biowest);
- Dung dịch nhuộm tương: KCL 0,075M (PH=7,4) (Merk);
- Acid acetic 5%;
- Methanol tuyệt đối;
- Kháng sinh streptomycin + Penicillin

+ *Nhuộm Giemsa:* Hoá chất nhuộm Giemsa 10% (Merk)

+ *Nhuộm băng G:*

- Trypsin
- Đệm pH 6,8 (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 9,1g/l; Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O: 11,5g/l)
- Nước muối 9‰

#### 2. Quy trình, hoá chất, sinh phẩm để làm xét nghiệm PCR: Theo quy trình của Biomed-1 [156]:

+ *Tách chiết ARN* từ tế bào bạch cầu ở tuỷ xương chống đông EDTA bằng kit E.Z.N.A Blood RNA mini kit:

- NTL Lysis Buffer;

- Cồn 70%;
- RWF Wash Buffer;
- RNA Wash Buffer II;
- Cột Homogenizer;
- Cột Hibind RNA Mini;
- DEPC Water.

+ ***Tổng hợp cADN từ ARN đã tách chiết.***

+ ***Xác định đột biến gen E2A-PBX1; MLL-AF4; TEL-AML1 bằng phương pháp RT-PCR đơn cho từng đột biến dung hợp gen.***

- H<sub>2</sub>O;
- 10X PCR Buffer;
- dNTPs 2.5mM;
- MgCl<sub>2</sub> 25mM;
- Jumstaq Taq pol;
- Sản phẩm cADN;
- Môi cho phản ứng PCR: Các trình tự môi như sau:

***Môi E2A-PBX1:***

*E2A-A: 5' CAC CAG CCT CAT GCA CAA C 3'*

*PBX1-B: 5' TCG CAG GAG ATT CAT CAC G 3'*

***Môi MLL-AF4:***

*AF4-D: 5' CGT TCC TTG CTG AGA ATT TG 3'*

*MLL-E5: 5' AAG CCC GTC GAG GAA AAG 3'*

***Môi TEL-AML1:***

*TEL-A*: 5' TGC ACC CTC TGA TCC TGA AC 3'

*AML1-B*: 5' AAC GCC TCG CTC ATC TTG C 3'

+ **Xác định đột biến gen *BCR-ABL1***: Kỹ thuật Nested –PCR p190, p210:

- Fidelity Taq RT-PCR MM Taq Platinum;
- Taq PCR MM 2X;
- ARN;
- H<sub>2</sub>O;
- Môi *BCR-ABL1* p190:

*ABL-a3-B*: 5' GTT TGG GCT TCA CAC CAT TCC 3'

*ABL-a3-D*: 5' TTC CCC ATT GTG ATT ATA GCC TA 3'

*BCR- e1- A*: 5' GAC TGC AGC TCC AAT GAG AAC 3'

*BCR- e1- C*: 5' CAG AAC TCG CAA CAG TCC TTC 3'

- Môi *BCR-ABL1* p210:

- *BCR-b1-A* 5' GAA GTG TTT CAG AAG CTT CTC C 3'

- *ABL-a3-B* 5' GTT TGG GCT TCA CAC CAT TCC 3'

- *BCR-b2-C* 5' CAG ATG CTG ACC AAC TCG TGT 3'

- *ABL-a3-D* 5' TTC CCC ATT GTG ATT ATA GCC TA 3'

**Bảng 1. Chu trình phản ứng và kích thước băng sản phẩm các gen đột biến *BCR-ABL1*, *MLL-AF4*, *E2A-PBX1*, *TEL-AML1***

Gen đột biến	Chu trình phản ứng	Kiểu đột biến gen	Kích thước sản phẩm
<i>BCR-ABL1</i>	45° 30' - 95° 3' (94° 1' - 57° 50" - 72° 50") x 35 72° 8' - 15° ∞	P190 (e1a2)	481 bp
		P210 (b2a2)	310 bp
		P210 (b3a2)	385 bp
		P210 (b3a3)*	211 bp
<i>MLL-AF4</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tổng hợp cDNA 25° 10' - 42° 60' - 85° 5'</li> <li>• PCR 95° 3' (95° 20" - 64° 30" - 72° 40") x 40 72° 5' - 15° ∞</li> </ul>	e8e7*	270 bp
		e8e4*	439 bp
		e9e5	468 bp
		e9e4	513 bp
		e10e6*	513 bp
		e10e5*	600 bp
		e10e4	645 bp
		e11e6*	627 bp
		e11e5*	714 bp
e11e4	759 bp		
<i>E2A-PBX1</i>	như chu trình <i>MLL-AF4</i>	Standard	372 bp
		variant (+27 bp)	399 bp
<i>TEL-AML1</i>	như chu trình <i>MLL-AF4</i>	Standard	298 bp
		variant (-39 bp)	259 bp

# PHỤ LỤC

## BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

### I. HÀNH CHÍNH

1. Họ tên.....Giới.....Tuổi.....Mã bệnh nhi:.....
2. Ngày vào viện..... Ngày ra viện đợt 1.....
3. Địa chỉ.....
4. Lý do vào viện.....

### II. CHUYÊN MÔN

#### 1. Lâm sàng trước điều trị

- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| 1. <input type="checkbox"/> Sốt       | 5. <input type="checkbox"/> Gan to                   |
| 2. <input type="checkbox"/> Thiếu máu | 6. <input type="checkbox"/> Hạch to                  |
| 3. <input type="checkbox"/> XHDD      | 7. <input type="checkbox"/> Biểu hiện thâm nhiễmTKTW |
| 4. <input type="checkbox"/> Lách to   | 8. <input type="checkbox"/> Đau xương                |

#### 2. Cận lâm sàng

##### 2.1. Tế bào máu ngoại vi.

BC.....G/l Blast....% HC ....T/L Hb.....g/l RET...% TC...G/L

##### 2.2. Tủy đồ

SLTB tủy.....G/L

Tỷ lệ tế bào blast.....%

Chẩn đoán:.....1.L1                      2.L2                      3.L3

2.3. Xếp loại miễn dịch:    1. Lympho B                      2. Lympho T

Dương tính:                      Tỷ lệ % dương tính

##### 2.4. Công thức nhiễm sắc thể

1. Bình thường

2. Bất thường số lượng: .....

3.  Bất thường cấu trúc:.....

## 2.5. Đột biến gen

1.  Không có đột biến gen

2.  Có đột biến gen:  Gen *TEL-AML1*  Gen *E2A-PBX1*  
 Gen *BCR-ABL1*  Gen *MLL-AF4*

2.6. Siêu âm:.....

2.7. X- Quang:.....

## 3. Kết quả điều trị:

- Huyết đồ ngày 8: Blast máu ngoại vi ngày 8: 1.   $\leq 1$  G/L 2.   $> 1$  G/L

- Tủy đồ ngày 21:

SLTB:.....Blast.....%

1.   $\leq 5\%$  2.  6-25% 3.   $> 25\%$

- Tủy đồ sau điều trị tấn công:

KQ: 1.  Lui bệnh hoàn toàn (CR)  
2.  Lui bệnh không hoàn toàn (CRi)  
3.  Không lui bệnh (NR)  
4.  Tử vong

- MRD sau điều trị tấn công:.....%

KQ: 1.   $MRD < 0,01\%$   
2.   $0,01\% \leq MRD < 0,1\%$   
3.   $0,1\% \leq MRD < 1\%$   
4.   $MRD \geq 1\%$



- Tái phát sau điều trị:

1.  Tủy xương
2.  Thần kinh trung ương
3.  Tinh hoàn
4.  Khác

- Đánh giá kết quả điều trị tại thời điểm 12 tháng sau điều trị:

1.  Sống
2.  Sống không sự kiện
3.  Tử vong

**DANH MỤC CÁC BÀI BÁO VÀ CÔNG TRÌNH**  
**LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Characteristics of immunologic markers in pediatric acute lymphoblastic leukemia with genetic mutation at national institute of hematology and blood transfusion from 2016 to 2018, *Journal of clinical medicine*, Hue Central Hospital, No.51/2018, ISSN 1859-3895, p12-18.
2. Đặc điểm một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và tủy xương với một số biến đổi gen ở bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng lympho tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, *Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 23, số 6, 2019, ISSN 1859-1779. p 209-215.
3. Đánh giá kết quả sớm của điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em theo biến đổi gen tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. *Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 23, số 6, 2019, ISSN 1859-1779. p 215-223.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hunger P. Stephen, Mullighan Charles (2015). Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *the New England of Journal Medicine*. 373, 1541-52.
2. Lê Thanh Chang, Huỳnh Nghĩa, Bùi Trang Tước (2006). Điều trị bệnh bạch cầu cấp ở trẻ em tại BV truyền máu và huyết học, TP. Hồ Chí Minh. *Y học thực hành*. 545, 247-251.
3. Nguyễn Công Khanh, Dương Bá Trục, Trần Thị Hồng Hà (2004). Nghiên cứu ứng dụng tiến bộ kỹ thuật nâng cao chất lượng phân loại, điều trị loxêmi cấp ở trẻ em. *Nhi khoa*. 13(1), 3-7.
4. Trần Thị Hồng Hà, Phan Thị Phi Phi, Nguyễn Công Khanh (2006). Một số đặc điểm miễn dịch ở trẻ em loxêmi cấp dòng lympho tại Bệnh viện nhi trung ương. *Y học thực hành*,. 545, 69-72.
5. Nguyễn Triệu Vân, Đỗ Trung Phấn, Nguyễn Anh Trí (2006). Ứng dụng phương pháp miễn dịch trong chẩn đoán phân loại một số thể bệnh của loxêmi cấp. *Y học thực hành*. 545, 90-102.
6. Armstrong SA, Look AT (2005). Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 23(26), 6306-6315.
7. Rubnitz JE, Harrisonn PL, Rivera G (2002). Childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncologist*. 2, 374-380.
8. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN (2007). Risk and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*. 109(3), 926-935.

9. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG (2002). Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 100(1), 52-58.
10. Bjorklund E, Mazur J, Soderhall S (2003). Flow cytometric follow-up of minimal residual disease in bone marrow gives prognostic information in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 17, 138-148.
11. Ngô Thị Minh Thy (2006). *Đánh giá hiệu quả điều trị bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em bằng phác đồ FRALL 93*. Luận văn Thạc sĩ y học. Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.
12. Nguyễn Hoàng Nam (2006). *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng lơ xê mi cấp thể nguy cơ cao ở trẻ em tại bệnh viện nhi trung ương*. Luận văn thạc sĩ. Trường Đại học Y Hà Nội.
13. Bùi Ngọc Lan (2008). *Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng bệnh lơ xê mi cấp dòng lympho và điều trị thể nguy cơ không cao ở trẻ em*. Luận án tiến sĩ. Trường Đại học Y Hà Nội.
14. Trần Thị Hồng Hà (2004). *Nghiên cứu đặc điểm, giá trị tiên lượng của một số yếu tố sinh học và lâm sàng ở trẻ em bị lơ xê mi cấp dòng lympho tại Bệnh viện nhi trung ương*. Luận án Tiến sĩ y học,. Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
15. Andrea biondi, Giuseppe masera (1998). Molecular pathogenesis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 83, 651-659.
16. Tsila Zuckerman, Jacob M. Rowe (2014). Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *F1000 Prime Reports*. 6(59), 1-5.

17. Michael Fiegl, W. Hiddemann (2016). Chapter 2: Epidemiology, pathogenesis, and etiology of acute leukemia, *Handbook of Acute Leukemia*, Springer International Publishing, Switzerland, 3-13.
18. Almalte Z, Samarani S, Lannello A (2011). Novel associations between activating killer-cell immunoglobulin-like receptor genes and childhood leukemia. *Blood*. 118(5), 1323-8.
19. Buffler PA, et al. (2005). Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest*. 23(1), 60-75.
20. Chang JS (2010). Genetic polymorphisms in adaptive immunity genes and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Preview*. 9(9), 2152-63.
21. Croce CM (2008). Oncogenes and cancer. *N Engl J Med*. 358(5), 502-11.
22. Finch SC (2007). Radiation-induced leukemia: Lessons from history. *Best Pract Res Clin Haematol*. 20(1), 109-118.
23. Terrie et al Yvette C (2016). Advances in the Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *US Pharm*. 41(5), 3-7.
24. M. P. Gallegos-Arreola, C. Borjas-Gutiérrez (2013). Chapter 3: Pathophysiology of Acute Lymphoblastic Leukemia, *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic*, <http://dx.doi.org/10.5772/54652>, IntechOpen, Mexico, 43-73.
25. Judith FM, Steuber CP, Poplack DG (2005). Chapter 19: Acute lymphoblastic leukemia, *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, USA, 5th, 538-591.
26. Jernal A, Siegel R, Xu J (2010). Cancer Statistic. *CA Cancer J Clin*. 60, 277- 300.
27. Howlader N, Noone AM, Kracho M (2014). Childhood cancer by the ICC, *SEER Cancer Statistic Review, 1975- 2010*, [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2010/results\\_merged/sect\\_29\\_childhood\\_cancer\\_iccc.pdf](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/sect_29_childhood_cancer_iccc.pdf),

28. Ribeiro RC, Antillon F, Pedrosa F (2015). Global Pediatric Oncology: Lessons from partnerships between High- Income countries and Low- to Mid- Income countries. *J Clin Oncol.* 33, 1-9.
29. Shu XO, Potter ID, Linet MS (2002). Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 11, 177-185.
30. Rodriguez- Galindo C, Friedrich P, Alcasabas P (2015). Toward the cure of all children with cancer through collaborative efforts: Pediatric Oncology as a global challenge. *33.* 27, 3065-3073.
31. Nguyễn Công Khanh, Bùi Ngọc Lan, Trần Đức Hậu (1996). Bệnh ung thư vào điều trị tại Viện bảo vệ sức khỏe trẻ em 1991- 1995. *Nhi khoa.* 5(1), 156-62.
32. Mai Lan (2015). *Nghiên cứu mô hình bệnh máu và cơ quan tạo máu trẻ em tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2013-2015.* Luận văn bác sỹ chuyên khoa II. Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.
33. Nguyễn Công Khanh (2004). *Huyết học lâm sàng nhi khoa,* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
34. Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương (2014). Lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh lý Huyết học,* Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 23-46.
35. Van Eys J, Pullen J, Head D (1986). The French-American-British (FAB) classification of leukemia. The Pediatric Oncology Group experience with lymphocytic leukemia. *Cancer.* 57(6), 1046-1051.
36. Anber A.D (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 127(20), 2391-2405.

37. Bene MC (1995). Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 9, 1783-1786.
38. Van Dongen (2002). Immunophenobiology of leukemia. *Leukemia*. 7, 88-135.
39. Smith M, Arthur D, Camitta B (1996). Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncology*. 11, 18-24.
40. Hunger SP, Mullighan CG (2015). Redefining ALL classification: toward detecting high risk ALL and implementing precision medicine. *Blood*. 125(26), 3977-87.
41. Pui C.H (2011). Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncology*. 29(5), 551-65.
42. Yeoh AE, et al. (2013). Management of adult and paediatric acute lymphoblastic leukaemia in Asia: resourcestratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013. *Lancet Oncology*. 14(12), 508-523.
43. Terwilliger, M Abdul-Hay (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*. 7(6), 1-12.
44. Hoelzer (2011). Novel Antibody-Based Therapies For Acute Lymphoblastic Leukemia. Current management issues in acute lymphocytic leukemia. *Hematology*. (243-249).
45. Lewis B Silverman (2010). Section A - 1: Childhood acute lymphoblastic leukemia: Currently Applied prognostic factors, *SIOP education Book 2010: International Society of Paediatric Oncology*, SIOP council, Boston, USA, 18-24.

46. Harrison C.J (2009). Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 144(2), 147-56.
47. Phạm Quang Vinh (2013). *Bất thường di truyền bệnh máu ác tính*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
48. Charles G, Mullighan (2013). Genomic Characterization of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Hematol.* 50, 314–324.
49. Ilaria Iacobucci, Charles G, Mullighan (2017). Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 35, 975-983.
50. De Braekeleer (2010). Cytogenetics in pre-B and B-cell acute lymphoblastic leukemia: a study of 208 patients diagnosed between 1981 and 2008. *Cancer Genet Cytogenet.* 200(1), 8-15.
51. C.J Harrison (2011). New genetics and diagnosis of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Rep.* 3(2), 1-3.
52. Nachman JBH, eereema NA, Sather H (2007). Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 110(111-25).
53. Mary Ann Thompson (2014). Chapter 72: Molecular genetics of acute leukemia, *Wintrobe's Clinical Hematology 13th*, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS Publisher, Philadelphia, USA, 3478-3521
54. Charles G. Mullighan (2012). The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology.* 389-396.
55. Ruth Maribel Forero, María Hernández, Jesús María Hernández-Rivas (2013). Chapter 1: Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia, *Leukemia*, Intech, Croatia, 1-38.
56. Pui, Mullighan (2015). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 33, 2938-2948.



57. Mullighan CG, et al. (2008). BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature*. 453, 110-114.
58. Emileigh K, Greuber (2013). Role of ABL Family Kinases in Cancer: from Leukemia to Solid Tumors. *Nat Rev Cancer*. 13, 559-571.
59. Marchesi F, Girardi K (2011). Pathogenetic, Clinical, and Prognostic Features of Adult t(4;11)(q21;q23)/MLL-AF4 Positive B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *AdvHematol*. 62-162.
60. Arthur Zelent, Mel Greaves, Tariq Enver (2004). Role of the TEL-AML1 fusion gene in the molecular pathogenesis of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Oncogene*. 23, 4275-4283.
61. Congcong Sun, Lixian Chang, Xiaofan Zhu (2017). Pathogenesis of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia and mechanisms underlying its relapse. *Oncotarget*. 8, 35445-35459.
62. Yiguo Hu (2014). Acute Lymphoblastic Leukemia: Genetic Events and Molecular Signatures. *Am. J. Biomed. Sci*. 6(4), 238-253.
63. De Keersmaecker K, Marynen P, Cools J (2005). Genetic insights in the pathogenesis of T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 90, 1116-1127.
64. Frank J.T. Staal, Anton W. Langerak (2008). Signaling pathways involved in the development of T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 93(4), 493-497.
65. Thomas (2010). Section A-10: T-ALL Molecular Pathogenesis: an Update, *SIOP Education Book: International Society of Paediatric Oncology*, SIOP council, Boston, USA, 88-100.
66. Chan SM, et al. (2007). Notch signals positively regulate activity of the mTOR pathway in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 110(1), 278-86.

67. Demarest RM, Dahmane N, Capobianco AJ (2011). Notch is oncogenic dominant in T- cell acute lymphoblastic leukemia *Blood*. 117(24), 2901-09.
68. Pui CH, William E. Evans (2013). A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Seminars in Hematology*. 50(3), 185-196.
69. Andre Baruchel et al (2012). Leukemia (SR-BCP-ALL): The Randomized Fralle 2000-A Protocol. *Blood*. 120-135.
70. Matloub Y et al (2008). Escalating Dose Intravenous Methotrexate without Leukovorin Rescue during Interim Maintenance Is Superior to Oral Methotrexate for Children with Standard Risk Acute Lymphoblastic Leukemia (SR-ALL): a Children's Cancer Group Study 1991. *Blood*. 112(11), 9-10.
71. Martin Schrappe, Martin Stanulla (2010). Section A-2: Current Treatment Approaches in Childhood acute lymphoblastic leukemia, *SIOP education book 2010, International Society of Paediatric oncology*, SIOP council, Boston, USA, 25-38.
72. Nguyễn Thị Mai Hương (2015). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và đánh giá kết quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho nhóm nguy cơ cao ở trẻ em theo phác đồ CCG 1961*. Luận án tiến sỹ y học. Đại học Y Hà nội.
73. Võ Thị Thanh Trúc (2010). *Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em bằng phác đồ FRALLE 2000*. Luận văn bác sỹ nội trú. Trường Đại học Y dược Hồ Chí Minh.
74. Phuong Thu Vu Hoang, Jérôme Ambroise et al (2014). Comparison of long-term outcome between White and Vietnamese children treated for acute lymphoblastic leukemia according to the FRALLE 2000 protocol. *Pediatric Hematol Oncology*. 36(7), 534-40.

75. Trần Quỳnh Mai (2016). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và đáp ứng điều trị tân công Lơ xê mi cấp dòng lympho trẻ em có một số biến đổi di truyền tại Viện Huyết học - Truyền máu - Trung ương*. Luận văn thạc sỹ y học. Đại học Y Hà Nội.
76. Võ Thị Thanh Trúc, Cai Thị Thu Ngân, Nguyễn Thị Mỹ Hòa et al (2019). Đánh giá ý nghĩa tiên lượng của tồn lưu tế bào ác tính trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em. *Y học TP Hồ Chí Minh*. 23(6), 101-107.
77. Huỳnh Thiện Ngôn, Huỳnh Thiên Hạnh, Nguyễn Quốc Vụ Khanh et al (2019). Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em bằng phác đồ FRALLE 2000 trong 10 năm. *Y học TP Hồ Chí Minh*. 23(6), 108-113.
78. Cai Thị Thu Ngân, Huỳnh Thiện Ngôn, Huỳnh Thiên Hạnh et al (2019). Đánh giá hiệu quả điều trị Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em có đột biến chuyển vị t(12;21). *Y học TP Hồ Chí Minh*. 23(6), 114-118.
79. Pr. André BARUCHEL et al (2003). FRALLE 2000-A. Version amendée mars 2003 *Protocole de traitement des Leucémies Aiguës Lymphoblastiques de la lignée B de risque standard de l'enfant* Paris, France, 1-98.
80. Pr. André BARUCHEL et al (2003). FRALLE 2000-BT. Version de Janvier 2003 *Protocole de traitement des Leucémies Aiguës Lymphoblastiques de la lignée B de risque standard de l'enfant*, Paris, France, 1-52.
81. Anthony V. Moorman (2016). New And Emerging Prognostic And Predictive Genetic Biomarkers In B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica*. 101, 407-416.

82. NCCN (2016). Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Version 2.2016. NCCN clinical practice guidelines in oncology. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ped\\_all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf).
83. WHO (1998). Minimum Hemoglobin and Hematocrit Levels Used to Define Anemia in People Living at Sea Level. <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
84. Bộ Y tế (2016). Quy trình xét nghiệm phân loại miễn dịch trên máy Flow Cytometry.
85. J McGowan-Jordan, Annet Simon, Michael Schmid (2016). *ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature*, Karger, New York,
86. Gholamreza Bahoush, Marzieh Nojoomi (2019). Frequency of cytogenetic findings and its effect on the outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Med Arch.* 73(5), 311-315.
87. Stiller CA (2012). Childhood cancer in Britain: Incidence, survival, mortality. *British Journal of Haematology.* 96(12), 1927.
88. Phan Thị Duy An (2011). *Khảo sát đặc điểm về di truyền tế bào và sinh học phân tử trên bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em tại khoa lâm sàng Nhi Bệnh viện Truyền Máu & Huyết Học từ 03/2010 đến 03/2011*. Luận văn thạc sỹ. Đại học Y dược Hồ Chí Minh.
89. Hoàng Chí Cương (2015). *Nghiên cứu biểu hiện dấu ấn miễn dịch trong Lơ xê mi cấp dòng lympho ở trẻ em bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương*. Luận văn thạc sỹ y học. Đại học Y Hà Nội.
90. Pui CH et al (2009). Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 24, 371-382.

91. Kamps WA et al (2010). Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia*. 24, 309-319.
92. Supriyadi E et al (2010). Immunophenotypic Patterns of Childhood Acute Leukemias in Indonesia. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 12, 3381-3387.
93. Zhang YD (2012). Immunophenotyping and its clinical significance in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Chinese Journal of contemporary pediatrics*. 14(3), 188-191.
94. Siddaiahgari SR, Awaghad M A, Latha M S (2015). Clinical, immunophenotype and cytogenetic profile of acute lymphoblastic leukemia in children at tertiary health care centre in India. *Muller J Med Sci Res*. 6, 112-118.
95. C.D Bloomfield (1981). Clinical significance of chromosomal abnormalities in acute lymphoblastic leukemia (ALL). A preliminary report of the Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia (TIWCL). *Cancer Research*. 22, 477.
96. C.D Bloomfield (1983). Chromosomal abnormalities and their clinical significance in acute lymphoblastic Leukemia. *Cancer Research*. 43, 866-873.
97. C.D et al Bloomfield (1986). Chromosomal abnormalities identify high risk and low risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 67, 415-420.
98. An Thuy Lan et al (2018). Cytogenetic findings of patients with acute lymphoblastic leukemia in national children's hospital from January, 2017 to June, 2018. *Journal of clinical medicine. Hue central Hospital*. 51.

99. Rachana Chennamaneni, et al. (2018). Impact of cytogenetics on outcomes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *South Asian J Cancer*. 7(4), 263-266.
100. Osman Demirhana, Tanrıverdia N, Süleymanovaa D (2019). Frequency and types of chromosomal abnormalities in acute lymphoblastic leukemia patients in Turkey. *Arch Community Med Public Health*. 5(2), 055-061.
101. Faderl S, et al. (1998). Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 11, 3995-4019.
102. Chai YH, et al. (2007). Classical and molecular cytogenetic abnormalities in 124 pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Chinese Journal of pediatrics*. (9), 684-686.
103. Roberts KG, Pei D, Campana D et al (2014). Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncology*. 32(27), 3012-3020.
104. Tuszynski A, et al. (1993). Detection and significance of bcr-abl mRNA transcripts and fusion proteins in Philadelphia-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *leukemia*. 7, 1504.
105. A. Sertin, M. Al Haggar, T. Al Dosok (2006). Prognostic cytogenetic markers in childhood acute lymphoblastic leukemia: Cases from Mansoura, Egypt. *Hematology*. 11, 341-349.
106. Deepa Bhojwani, Jun J. Jang, Ching Hon Pui (2015). Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric clinical North America*. 62(1), 47-60.

107. Anwar N. Mohamed (2016). Del(9p) in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*.  
<http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/del9pALLID1064.html>.
108. Sabina Chiaretti, Gina Zini, Renato Bassan (2014). Diagnosis and Subclassification of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 6(1), 1-14.
109. Phạm Quang Vinh (2003). *Nghiên cứu bất thường nhiễm sắc thể trong các thể lơ xê mi cấp ở người lớn tại Viện Huyết học - Truyền máu*. Luận án tiến sỹ Y học. Đại học Y Hà Nội.
110. Stefan Faderl (1998). Clinical Significance of Cytogenetic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 9(11).
111. Luquet et al (2008). Hyperdiploid karyotypes in acute myeloid leukemia define a novel entity: a study of 38 patients from the Groupe Francophone de Cytogenetique Hematologique (GFCH). *Leukemia*. 22(1), 132-137.
112. Heerema NA, Raimondi SC, Anderson JR (2007). Specific extra chromosomes occur in a modal number dependent pattern in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 46(7), 684-693.
113. Alonso et al (2012). RT-PCR diagnosis of recurrent rearrangements in pediatric acute lymphoblastic leukemia in Argentina. *Leukemia Research*. 36(6), 704-708.
114. Garcia-Sanz R et al (1999). Low frequency of the TEL/ AML1 fusion gene in acute lymphoblastic leukemia in Spain. *Br. J. Haematol*. 107, 667-669.

115. Pei Chin Lin et al (2008). TEL/AML1 Fusion Gene in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Southern Taiwan. *The Kaohsiung Journal of medical sciences*. 24(6), 289-296.
116. Isis Quezado Magalhaes et al (2000). TEL-AML1 fusion gene frequency in paediatric acute lymphoblastic leukaemia in Brazil. *British Journal of Haematology*. 111(1), 204-207.
117. Ahmad-Reza Rahnemoon et al (2013). Prevalence of ETV6/RUNX1 Fusion Gene in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in Iran. *Iran J Pediatric* 23(6), 681-686.
118. Anthony V. Moorman (2014). A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 124, 1434-1444
119. Mullighan CG (2012). Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest*. 122, 3407-3415.
120. Jeha S Pui CH (2007). New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Drug Discov*. 6, 149-165.
121. Harper DP Mrozek K, Aplan PD (2009). Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 23(5), 991–1010.
122. Stefan Schwartz Thomas Burmeister, Claus R. Bartram et al (2008). Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: A retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood*. 112(3), 918-919.
123. Thomas Burmeister (2010). Clinical features and prognostic implications of TCF3-PBX1 and ETV6-RUNX1 in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 95(2), 241-246.



124. Aakash Pandita et al (2015). Molecular Cytogenetics in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Hospital-Based Observational Study. *Clinical Medicine insights: oncology*. 9, 39-42.
125. M.R. Juárez-Velázquez, C. Salas-Labadía, A. Reyes-León (2013). Chapter 9: Genetic Markers in the Prognosis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic*, INTECH, Mexico, 193-235.
126. Sanam Loghavi (2015). B-Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoblastic Lymphoma. *Am J Clin Pathology*. 144, 393-410.
127. M W J C Jansen, L Corral, V H J Van der Velden et al (2007). Immunobiological diversity in infant acute lymphoblastic leukemia is related to the occurrence and type of MLL gene rearrangement. *Leukemia*. 21, 633-641.
128. Hiroto Inaba, Ching-Hon Pui (2010). Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia: comparison of prednisone and dexamethasone. *Lancet Oncology*. 11(11), 1096-1106.
129. Kathrin M. Bernt, Stephen P. Hunger (2014). Current Concepts in Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Frontiers in oncology*. 4(24), 1-21.
130. Schrappe M, Camitta B et al (2000). Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 14, 2193-2194.
131. Châu Văn Hà et al (2013). Kết quả điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho ở trẻ em (ALL) và những kinh nghiệm giảm tỷ lệ bỏ điều trị tại khoa nhi Bệnh viện Trung ương Huế từ năm 2007-2011. *Tạp chí Nhi khoa*. 6(3), 16-25.

132. Ishikawa Y, Shikano T, Kobayashi R et al (1990). Hyperdiploidy (greater than 50 chromosomes) has the most favorable prognosis among the major karyotypic subgroups of childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Japanese Journal of clinical Hematology*. 31(3), 308-314.
133. Saqib Hussain Korejo, Ch Altaf Hussain, Tariq Ghaffoor et al (2019). Association of hyperdiploidy with remission status in childhood acute lymphoblastic leukemia after induction therapy. *Pak Armed Forces Med J*. 69(3), 677-680.
134. Krishna Narla R, Navara C, Sarquis M (2001). Chemosensitivity of tel-aml1 fusion transcript-positive acute lymphoblastic leukemia cells. *Leuk Lymphoma*. *Leukemia Lymphoma*. 41, 615-623.
135. Ramakers-van Woerden NL, Pieters R, et al Loonen AH (2000). TEL/AML1 gene fusion is related to in vitro drug sensitivity for L-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 96, 1094-1099.
136. Sanne Lugthart, Meyling H.Cheok, Monique L.den Boer et al (2005). Identification of genes associated with chemotherapy crossresistance and treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer cell*. 7(4), 375-386.
137. Ravandi F., Jorgensen JL, Thomas DA (2013). Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy. *Blood*. 122(7), 1214-21.
138. Ching-Hon Pui, Dario Campana (2017). Minimal residual disease in pediatric ALL. *Oncotarget*. 8(45), 78251.

139. Campana D (2012). Minimal residual disease monitoring in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematology*. 19, 313–318.
140. Pei D Pui CH, Coustan - Smith E et al (2015). Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Lancet Oncology*. 16(4), 465-74.
141. Key L Stow P, Chen X, et al (2010). Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010. 115, 4657–4663.
142. Veltroni M Basso G, Valsecchi MG, et al (2009). Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol*. 27, 5168-5174.
143. Devidas M Borowitz MJ, Hunger SP, et al (2008). Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 111, 5477-5485.
144. Oren H Güneş AM, Baytan B et al (2014). The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. *Annals of Hematology*. 93(10), 1677-1684.
145. Anthony V Moorman et al (2008). Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *The Lancet oncology*. 11(5), 429-438.

146. Erik Forestier et al (1997). Prognostic impact of bone marrow karyotype in childhood acute lymphoblastic leukaemia: Swedish experiences 1986-91. *Acta Paediatrica*. 86(8), 819-825.
147. Akhtar T Iqbal Z, Awan T et al (2015). High frequency and poor prognosis of late childhood BCR-ABL-positive and MLL-AF4-positive ALL define the need for advanced molecular diagnostics and improved therapeutic strategies in pediatric B-ALL in Pakistan. *Molecular Diagnosis and Therapy*. 19(5), 277-287.
148. Lee NY Shin J, Kim S et al (2019). Outcome and prognostic factors of children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in first remission. *Blood Research*. 54(45-51).
149. Kirsten Bleckmann, Martin Schrappe (2016). Advances in therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood and adolescence. *British Journal of Haematology*. 172, 855-869.
150. Arndt Borkhardt et al (1997). Incidence and Clinical Relevance of TEL/AML1 Fusion Genes in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Enrolled in the German and Italian Multicenter Therapy Trials. *Blood*. 90, 571-577.
151. Erik Forestier et al (2008). Outcome of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO-ALL-1992 protocol: Frequent late relapses but good overall survival. *British Journal of Haematology*. 140(6), 665-672.
152. Jae Wook Lee, Seong-koo Kim, Pil-Sang Jang et al (2016). Outcome and Prognostic Factors for ETV6/RUNX1 Positive Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treated at a Single Institution in Korea. *Cancer Research and treatment*. <https://doi.org/10.4143/crt.2016.211>.

153. Stams WA, Beverloo HB, Den Boer ML et al (2006). Incidence of additional genetic changes in the TEL and AML1 genes in DCOG and COALL-treated t(12;21)-positive pediatric ALL, and their relation with drug sensitivity and clinical outcome. *Leukemia*. 20, 410-416.
154. Pais AP, Amare Kadam PS, Raje GC et al (2008). RUNX1 aberrations in ETV6/RUNX1-positive and ETV6/RUNX1-negative patients: its hemato-pathological and prognostic significance in a large cohort (619 cases) of ALL. *Pediatric Hematology and Oncology*. 25, 582-597.
155. Chevret S Gandemer V, Petit A, Vermylen C, Leblanc T, Michel G, et al (2012). Excellent prognosis of late relapses of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: lessons from the FRALLE 93 protocol. *Haematologica*. 97, 1743–1750.
156. Van Dongen, et al. (1999). Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. *Leukemia*. 13, 1901-1928.