

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN QUỐC THÀNH

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CỦA IMATINIB
MESYLATE TRONG ĐIỀU TRỊ
BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY
GIAI ĐOẠN MẠN Ở TRẺ EM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN QUỐC THÀNH

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CỦA IMATINIB
MESYLATE TRONG ĐIỀU TRỊ
BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY
GIAI ĐOẠN MẠN Ở TRẺ EM**

Chuyên ngành: Huyết học & Truyền máu

Mã số: 62720151

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Huỳnh Nghĩa
2. TS. Trần Thị Kiều My

HÀ NỘI – 2020

MỤC LỤC

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

DANH MỤC CÁC HÌNH

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ĐẶT VẤN ĐỀ 1

Chương 1: TỔNG QUAN VỀ VẤN ĐỀ NGHIÊN CỨU..... 3

1.1 Tổng quan về bệnh Bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn 3

1.1.1 Định nghĩa..... 3

1.1.2 Dịch tễ..... 3

1.1.3 Cơ chế bệnh sinh..... 5

1.1.3.1 Sự hình thành nhiễm sắc thể Philadelphia..... 6

1.1.3.2 Tổ hợp gen *BCR-ABL1* 6

1.1.3.3 Protein p210^{BCR-ABL} 7

1.1.4 Đặc điểm lâm sàng..... 10

1.1.4.1 Đối với người lớn 10

1.1.4.2 Đối với trẻ em và thanh thiếu niên 11

1.1.5 Đặc điểm huyết đồ, tủy đồ và di truyền học..... 13

1.1.5.1 Máu ngoại vi..... 13

1.1.5.2 Tủy đồ và sinh thiết tủy 14

1.1.5.3 Di truyền học 15

1.1.6 Các thang điểm đánh giá tiên lượng 18

1.1.7 Tiêu chuẩn chẩn đoán, phân chia giai đoạn bệnh (WHO 2016)..... 21

1.1.7.1 Giai đoạn mạn..... 21

1.1.7.2 Giai đoạn tiến triển	22
1.1.7.3 Giai đoạn chuyển cấp	23
1.2 Điều trị bệnh Bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn ở trẻ em	23
1.2.1 Điều trị đặc hiệu.....	24
1.2.1.1 Ghép tế bào gốc	24
1.2.1.2 Các thuốc ức chế men Tyrosine kinase	25
1.2.1.3 Imatinib Mesylate	27
1.2.1.4 Các thuốc TKI thế hệ thứ hai.....	33
1.2.1.5 Vai trò đáp ứng sớm của các thuốc TKI.....	34
1.2.1.6 Những khuyến cáo về theo dõi đáp ứng điều trị	35
1.2.1.7 Kháng hoặc không dung nạp thuốc	36
1.2.1.8 Mối quan tâm khi điều trị BCMĐT trẻ em bằng TKI	40
1.2.1.9 Các hướng dẫn điều trị BCMĐT giai đoạn mạn ở trẻ em	41
1.2.1.10 Các phương pháp điều trị khác.....	44
1.2.2 Điều trị hỗ trợ.....	44
1.2.2.1 Hydroxyurea	44
1.2.2.2 Chiết tách bạch cầu.....	44
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	45
2.1 Đối tượng nghiên cứu	45
2.1.1 Tiêu chuẩn chọn bệnh.....	45
2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ.....	45
2.2 Phương pháp nghiên cứu	46
2.2.1 Thiết kế nghiên cứu	46
2.2.2 Cỡ mẫu.....	46
2.2.3 Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu	46
2.2.3.1 Chẩn đoán bệnh BCMĐT giai đoạn mạn	46
2.2.3.2 Phân nhóm nguy cơ của bệnh nhân.....	47

2.2.3.3 Điều trị bệnh BCMDT giai đoạn mạn ở trẻ em bằng IM	48
2.2.4 Các biến số nghiên cứu	52
2.2.4.1 Đặc điểm tuổi, giới và lý do đến khám và/hoặc nhập viện	52
2.2.4.2 Đặc điểm lâm sàng.....	52
2.2.4.3 Đặc điểm huyết đồ, tủy đồ, di truyền học.....	52
2.2.4.4 Đáp ứng điều trị và thời gian sống còn	53
2.2.4.5 Sự kháng thuốc	54
2.2.4.6 Các độc tính của thuốc.....	54
2.2.5 Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu	54
2.2.5.1 Công cụ dùng để nghiên cứu	54
2.2.5.2 Mẫu vật nghiên cứu	55
2.2.5.3 Phương tiện nghiên cứu	55
2.2.6 Phương pháp thu thập và xử lý số liệu	57
2.2.6.1 Thu thập số liệu	57
2.2.6.2 Kiểm soát sai lệch thông tin	57
2.2.6.3 Phương pháp xử lý và phân tích số liệu	58
2.2.7 Đạo đức y học	58
2.2.8 Sơ đồ nghiên cứu	59
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	60
3.1 Đặc điểm lâm sàng, sinh học của bệnh nhân trong nghiên cứu.....	60
3.1.1 Đặc điểm tuổi, giới tính và lý do đến khám và/hoặc nhập viện	60
3.1.1.1 Tuổi và giới tính	60
3.1.1.2 Lý do đến khám và/hoặc nhập viện.....	61
3.1.2 Đặc điểm lâm sàng.....	62
3.1.3 Đặc điểm huyết đồ, tủy đồ, di truyền học.....	63
3.1.3.1 Chỉ số tế bào máu và tế bào non.....	63
3.1.3.2 Kiểu hình phiên mã trong đoạn gen <i>M-BCR</i>	65

3.1.4 Phân nhóm nguy cơ	66
3.2 Kết quả và một số yếu tố liên quan đến điều trị	66
3.2.1 Đáp ứng điều trị	66
3.2.1.1 Đáp ứng huyết học.....	67
3.2.1.2 Đáp ứng DTTB	68
3.2.1.3 Đáp ứng SHPT.....	70
3.2.1.4 Mối liên quan giữa các yếu tố và đáp ứng điều trị	71
3.2.1.5 Kháng IM.....	73
3.2.2 Phân tích thời gian sống.....	76
3.2.2.1 Thời gian sống không biến cố	76
3.2.2.2 Thời gian sống không tiến triển bệnh.....	77
3.2.2.3 Thời gian sống toàn thể	78
3.2.2.4 Mối liên quan giữa các yếu tố với thời gian sống	79
3.2.3 Các độc tính của thuốc IM.....	83
3.2.3.1 Độc tính huyết học.....	84
3.2.3.2 Độc tính không phải huyết học.....	84
Chương 4: BÀN LUẬN.....	86
4.1 Đặc điểm lâm sàng, sinh học của bệnh nhân trong nghiên cứu.....	86
4.1.1 Đặc điểm tuổi, giới tính và lý do đến khám và/hoặc nhập viện	86
4.1.1.1 Tuổi và giới tính	86
4.1.1.2 Lý do đến khám và/hoặc nhập viện.....	87
4.1.2 Đặc điểm lâm sàng.....	88
4.1.3 Đặc điểm huyết đồ, tủy đồ, di truyền học.....	90
4.1.3.1 Nồng độ Hemoglobin tại thời điểm chẩn đoán.....	90
4.1.3.2 Số lượng bạch cầu tại thời điểm chẩn đoán.....	90
4.1.3.3 Số lượng tiểu cầu tại thời điểm chẩn đoán	91
4.1.3.4 Tỷ lệ tế bào non lúc chẩn đoán.....	92

4.1.3.5 Các kiểu hình phiên mã	92
4.1.4 Phân nhóm nguy cơ	93
4.2 Kết quả và một số yếu tố liên quan đến điều trị	94
4.2.1 Đáp ứng điều trị	95
4.2.1.1 Đáp ứng huyết học.....	95
4.2.1.2 Đáp ứng DTTB	96
4.2.1.3 Đáp ứng SHPT.....	98
4.2.1.4 Mối liên quan giữa các yếu tố và đáp ứng điều trị	101
4.2.1.5 Kháng IM.....	104
4.2.2 Phân tích thời gian sống.....	106
4.2.2.1 Thời gian sống không biến cố	106
4.2.2.2 Thời gian sống không tiến triển bệnh.....	107
4.2.2.3 Thời gian sống toàn bộ	108
4.2.2.4 Mối liên quan giữa các yếu tố với thời gian sống	109
4.2.3 Các độc tính của thuốc IM.....	111
4.2.3.1 Độc tính huyết học.....	112
4.2.3.2 Độc tính không phải huyết học.....	114
4.2.3.3 So với các phương pháp điều trị khác	115
4.3 Những ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu.....	116
4.3.1 Ưu điểm	116
4.3.2 Hạn chế	118
KẾT LUẬN	119
KIẾN NGHỊ.....	121
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG	
BỐ CỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Quốc Thành, nghiên cứu sinh khoá XXXV chuyên ngành Huyết học và Truyền máu – Trường Đại học Y Hà Nội xin cam đoan:

1. Đây là luận án do tôi trực tiếp thực hiện tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh, dưới sự hướng dẫn của:
 - PGS.TS. Huỳnh Nghĩa – Phó Chủ nhiệm Khoa Y, Phó Chủ nhiệm Bộ môn Huyết học – Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Trưởng khoa Huyết học Trẻ em II – Bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh.
 - TS.BS. Trần Thị Kiều My – Giảng viên bộ môn Huyết học và Truyền máu – Trường Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa Đông Máu – Viện Huyết học Truyền máu Trung ương.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi thực hiện nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày 15 tháng 05 năm 2020

NGUYỄN QUỐC THÀNH

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1: Các triệu chứng có thể gặp tại thời điểm chẩn đoán ở bệnh nhi BCMDT giai đoạn mạn.....	12
Bảng 1.2: Tổng kết khả năng xảy ra các biến cố và PFS 5 năm của các bệnh nhi BCMDT giai đoạn mạn sử dụng IM theo các thang điểm nguy cơ.....	20
Bảng 1.3: Tiêu chuẩn đáp ứng với điều trị thuốc TKI.....	26
Bảng 1.4: Các nghiên cứu về đáp ứng của IM điều trị BCMDT trẻ em.....	30
Bảng 1.5: Các nghiên cứu về thời gian sống của IM điều trị BCMDT trẻ em.	31
Bảng 1.6: Liều khuyến cáo TKI được chấp nhận cho trẻ em và tỉ lệ đạt MMR	34
Bảng 1.7: Thang đo đáp ứng điều trị.....	35
Bảng 1.8: Hướng xử trí dựa trên thang đo đáp ứng điều trị.....	36
Bảng 1.9: Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng tại từng mốc thời gian.	37
Bảng 3.1: Các chỉ số huyết học và tế bào non tại thời điểm chẩn đoán.	63
Bảng 3.2: Phân nhóm các chỉ số huyết học và tỉ lệ tế bào non.....	64
Bảng 3.3: Đáp ứng tốt và hoàn toàn về DTTB.	68
Bảng 3.4: Tỉ lệ mất đáp ứng DTTB.	69
Bảng 3.5: Liên quan giữa các yếu tố và đáp ứng điều trị (phân tích đơn biến).	71
Bảng 3.6: Liên quan giữa các yếu tố và đáp ứng điều trị (phân tích đa biến).73	
Bảng 3.7: Các trường hợp ngưng IM.	75
Bảng 3.8: Tỉ lệ sống không biến cố theo thời gian.	76
Bảng 3.9: Tỉ lệ sống không tiến triển bệnh theo thời gian.....	77
Bảng 3.10: Tỉ lệ sống toàn bộ theo thời gian.	78
Bảng 3.11: Liên quan giữa các yếu tố và thời gian sống (phân tích đơn biến).	79
Bảng 3.12: Liên quan giữa các yếu tố và thời gian sống (phân tích đa biến). 81	
Bảng 3.13: Các độc tính huyết học của IM.....	84
Bảng 3.14: Các độc tính không phải huyết học của IM.....	85

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhi BCMDT theo độ tuổi.....	60
Biểu đồ 3.2: Lý do đến khám và/hoặc nhập viện của các bệnh nhi.....	61
Biểu đồ 3.3: Các triệu chứng lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán.	62
Biểu đồ 3.4: Phân độ lách to.	63
Biểu đồ 3.5: Các kiểu hình phiên mã.	65
Biểu đồ 3.6: Phân nhóm nguy cơ theo các thang điểm Sokal, Eutos và ELTS.	66
Biểu đồ 3.7: Các đáp ứng về DTTB.....	68
Biểu đồ 3.8: Tỷ lệ cộng dồn MCyR và CCyR theo thời gian.....	69
Biểu đồ 3.9: Tỷ lệ cộng dồn các đáp ứng SHPT theo thời gian.	70
Biểu đồ 3.10: Ước lượng Kaplan Meier về EFS.....	76
Biểu đồ 3.11: Ước lượng Kaplan Meier về PFS.....	77
Biểu đồ 3.12: Ước lượng Kaplan Meier về OS.....	78
Biểu đồ 3.13: Ước lượng Kaplan Meier về EFS trong nhóm đạt MMR.	82
Biểu đồ 3.14: Ước lượng Kaplan Meier về PFS.....	82
Biểu đồ 3.15: Ước lượng Kaplan Meier về OS.....	83

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1: Hướng điều trị bệnh BCMĐT trẻ em theo Jeffrey.	42
Sơ đồ 1.2: Hướng điều trị BCMĐT trẻ em theo Josu de la Fuente.	43
Sơ đồ 2.1: Cách thức tiến hành nghiên cứu.	59
Sơ đồ 3.1: Mô tả diễn tiến bệnh trong thời gian điều trị.	67
Sơ đồ 3.2: Phân loại kháng IM.	73
Sơ đồ 3.3: Kết quả xử trí tiếp theo của các bệnh nhân kháng IM nguyên phát.	74

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1: Vai trò và tác động của gen <i>BCR-ABL1</i>	5
Hình 1.2: Cơ chế hình thành nhiễm sắc thể Philadelphia.	6
Hình 1.3: Vị trí các điểm gãy ở gen <i>ABL</i> và <i>BCR</i> , và cấu trúc của mARN hình thành từ các điểm gãy khác nhau	7
Hình 1.4: Đặc điểm đột biến gen <i>BCR-ABL1</i> ở trẻ em	9
Hình 1.5: Hình ảnh phết máu ngoại biên của bệnh BCMDT, tăng bạch cầu hạt, chuyển trái.	14
Hình 1.6: Hình ảnh tủy đồ của bệnh BCMDT.	15
Hình 1.7: Nhiễm sắc thể đồ cho thấy đột biến chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(9;22)(q34;q11), tạo thành nhiễm sắc thể Philadelphia.	16
Hình 1.8: Kỹ thuật FISH giúp phát hiện tổ hợp gen <i>BCR-ABL1</i>	17
Hình 1.9: Liên quan giữa mức độ đáp ứng với nồng độ <i>BCR-ABL1</i>	18
Hình 1.10: Hoạt động của <i>BCR-ABL1</i> (A) và cơ chế tác dụng của IM (B)....	27
Hình 1.11: Vị trí các đột biến trên vùng kinase của phân tử <i>BCR-ABL1</i>	39

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

BCMDT.....	Bạch cầu mạn dòng tủy
DTTB	Di truyền tế bào
NST	Nhiễm sắc thể
SHPT	Sinh học phân tử
TMHH	Truyền máu huyết học
TP.HCM	Thành phố Hồ Chí Minh

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT TIẾNG ANH

ABL	Abelson
ALT	Aspartate aminotransferase
ATP	Adenosine triphosphate
AST	Alanine aminotransferase
BCR.....	Breakpoint cluster region
CCyR.....	Complete cytogenetic response
.....	(Đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn)
CHR.....	Complete hematological response
.....	(Đáp ứng huyết học hoàn toàn)
CMR.....	Complete molecular response
.....	(Đáp ứng sinh học phân tử hoàn toàn)
cDNA	Complementary deoxyribonucleic acid
.....	(DNA bổ sung)
DNA	Deoxyribonucleic acid
EFS	Event-free survival
.....	(Thời gian sống không sự kiện)
ELN	European Leukemia Net
.....	(Tổ chức chuyên về Bệnh bạch cầu châu Âu)
EMR	Early molecular response
.....	(Đáp ứng sinh học phân tử sớm)
FDA.....	Food and Drug Administration
.....	(Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ)
FISH	Fluorescence in situ hybridization (Lai tại chỗ hóa huỳnh quang)
IRIS	International Randomized Study of Interferon and STI571
GIMEMA	Italian Group for Hematologic Diseases of the Adult
.....	(Tổ chức chuyên về bệnh lý huyết học người lớn Italian)

GVHD	Graft versus host disease
.....	(Bệnh mảnh ghép chống chủ)
HLA.....	Human leukocyte antigen
.....	(Kháng nguyên bạch cầu người)
IM	Imatinib Mesylate
IS	International scale
.....	(Thang chuẩn quốc tế)
LAP	Leukocyte alkaline phosphatase
.....	(Phosphatase kiềm bạch cầu)
MCyR.....	Major cytogenetic response
.....	(Đáp ứng di truyền tế bào tốt)
mCyR	Minor cytogenetic response
.....	(Đáp ứng di truyền tế bào phần nhỏ)
minCyR	Minimal cytogenetic response
.....	(Đáp ứng di truyền tế bào tối thiểu)
MMR	Major molecular response
.....	(Đáp ứng sinh học phân tử tốt)
MR.....	Molecular response
.....	(Đáp ứng sinh học phân tử)
MRD	Minimal residual disease
.....	(Tồn lưu bệnh tối thiểu)
NCCN.....	National Comprehensive Cancer Network
.....	(Tổ chức ung thư quốc gia Hoa Kỳ)
OS.....	Overall survival
.....	(Thời gian sống toàn bộ)
PCR	Polymerase chain reaction
PCyR	Partial Cytogenetic Response

..... (Đáp ứng di truyền tế bào một phần)
RNA..... Ribonucleic acid
RQ-PCR Real – time quantitative polymerase chain reaction
..... (PCR định lượng)
RT-PCR.....Reverse transcriptase polymerase chain reaction
.....(PCR định tính)
TFR.....Treatment free remission
..... (Duy trì đáp ứng khi không điều trị)
TKITyrosine kinase inhibitor
..... (Thuốc ức chế Tyrosine kinase)
WHO World Health Organization
..... (Tổ chức Y tế thế giới)

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu mạn dòng tủy là một rối loạn tăng sinh tủy mạn tính do bất thường về tế bào gốc tạo máu. Bệnh đặc trưng bởi sự hiện diện của nhiễm sắc thể Philadelphia từ đó tạo tổ hợp gen *BCR-ABL1* [1]. Bệnh có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, tuy nhiên độ tuổi trung vị ở thời điểm khởi phát thường là 50 – 60 tuổi [2], rất hiếm gặp ở trẻ em và thanh thiếu niên. Bệnh chiếm lần lượt 2% và 9% trong tổng số các bệnh Bạch cầu ở trẻ em dưới 15 tuổi, và ở thanh thiếu niên từ 15 đến 19 tuổi [3]. Trước đây, cơ chế bệnh sinh của Bạch cầu mạn dòng tủy ở trẻ em được xem như tương tự ở người lớn, nhưng những dữ liệu mới nhất cho thấy có một số khác biệt về di truyền giữa 2 nhóm dù đều có sự xuất hiện của tổ hợp gen *BCR-ABL1* [3]. Ở trẻ em, sự phân phối các điểm gãy của *BCR-ABL1* gần tương tự với bệnh Bạch cầu cấp dòng lympho có nhiễm sắc thể Philadelphia dương và các gen đột biến gây ung thư xuất hiện với tần suất cao. Sự khác biệt này khiến cho đặc điểm lâm sàng, sinh học và tiến triển của bệnh ở trẻ em và người lớn không giống nhau hoàn toàn. Một số nghiên cứu cho thấy bệnh ở trẻ em có khuynh hướng nặng hơn (số lượng bạch cầu cao, lách to và tần suất chẩn đoán giai đoạn tiến triển nhiều hơn) [4], từ đó có thể dẫn đến đáp ứng điều trị khác nhau giữa 2 nhóm đối tượng này.

Việc phát hiện và ứng dụng liệu pháp điều trị trúng đích với loại thuốc mới – thuốc ức chế men Tyrosine kinase – đã mang lại những thành công vượt trội, trong đó, Imatinib Mesylate đang được sử dụng rộng rãi tại Việt Nam là thuốc thế hệ đầu tiên. Đột biến gen *BCR-ABL1* mã hóa protein 210 kDa mang hoạt tính Tyrosine kinase có vai trò quan trọng trong việc tăng sinh tế bào. Imatinib Mesylate ức chế trực tiếp men này, dẫn đến việc không chế được sự tăng sinh, từ đó có thể kiểm soát bệnh trong một thời gian dài. Thuốc được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA – Food and Drug Administration) chấp thuận sử dụng cho bệnh nhân Bạch cầu mạn dòng tủy người

lớn từ năm 2001 và trẻ em từ năm 2003. Ở người lớn, trong suốt nhiều thập kỉ qua đã có rất nhiều nghiên cứu về hiệu quả của Imatinib Mesylate trên toàn thế giới nói chung và tại Việt Nam nói riêng; tuy nhiên, ở trẻ em, vì tần suất xuất hiện bệnh thấp và thiếu các dữ liệu lâm sàng từ các nghiên cứu nên hiệu quả và độ an toàn của Imatinib Mesylate vẫn chưa được đánh giá toàn diện và các tiêu chuẩn về thực hành trong quản lý bệnh lý này ở trẻ em vẫn chưa được thiết lập như ở người lớn. Gần đây, có một số khuyến nghị được đưa ra về việc nên chọn Imatinib Mesylate, các thuốc ức chế Tyrosine kinase thế hệ sau hay ghép tế bào gốc tạo máu là phương án điều trị đầu tay cho bệnh nhi Bạch cầu mạn dòng tủy. Tuy nhiên đây vẫn còn là vấn đề tranh cãi, chưa đạt được sự thống nhất hoàn toàn. Tại Thành phố Hồ Chí Minh, với Imatinib Mesylate là thuốc chủ lực, năm 2011, tác giả Nguyễn Quốc Thành đã bước đầu đánh giá một số đặc điểm lâm sàng, sinh học và đáp ứng của thuốc trên trẻ em bệnh Bạch cầu mạn dòng tủy [5], tuy nhiên, số lượng mẫu ít, thời gian nghiên cứu ngắn và các đánh giá còn mang tính sơ khởi.

Mong muốn làm rõ hơn những đặc điểm của bệnh, đồng thời khẳng định được vai trò, hiệu quả cũng như độ an toàn của Imatinib Mesylate trên đối tượng bệnh nhân trẻ em, hướng tới việc xây dựng một phác đồ hoàn chỉnh dành cho bệnh nhi Bạch cầu mạn dòng tủy tại Việt Nam, chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài **“Đánh giá kết quả của Imatinib Mesylate trong điều trị bệnh Bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn ở trẻ em”** với hai mục tiêu:

1. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, sinh học của bệnh Bạch cầu mạn dòng tủy ở trẻ em tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/2005 đến 01/2019.*
2. *Đánh giá kết quả và một số yếu tố liên quan đến điều trị bằng Imatinib Mesylate cho bệnh nhi bệnh Bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/2005 đến 01/2019.*

Chương 1: TỔNG QUAN VỀ VẤN ĐỀ NGHIÊN CỨU

1.1 Tổng quan về bệnh Bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn

1.1.1 Định nghĩa

Bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) là bệnh lý máu ác tính nằm trong rối loạn tăng sinh tủy mạn tính cùng với Tăng tiểu cầu nguyên phát, Đa hồng cầu nguyên phát và Xơ tủy nguyên phát.

Một số đặc điểm chung [6]:

- Các bệnh này là rối loạn của những tế bào gốc tạo máu hoặc những tế bào đầu dòng giai đoạn sớm.
- Đặc trưng bởi tăng sinh bất thường của một dòng tế bào tủy trưởng thành biệt hóa tương đối bình thường.
- Có xu hướng chuyển dạng thành bệnh bạch cầu cấp.
- Thường có bất thường về đông máu và huyết khối.

Trong BCMDT, có sự gia tăng quá mức dòng bạch cầu hạt đã biệt hóa trong tủy xương và phóng thích chúng vào máu ngoại biên. Bệnh gây ra sự gia tăng số lượng bạch cầu hạt trong máu ngoại biên, đầy đủ các giai đoạn từ non, trung gian đến trưởng thành.

BCMDT gần như luôn liên quan đến một nhiễm sắc thể 22 bất thường gọi là nhiễm sắc thể Philadelphia (gặp trên 95% trường hợp) [1]. Chuyển vị nhiễm sắc thể Philadelphia $t(9;22)(q34;q11)$ dẫn đến sự hình thành một sản phẩm gen duy nhất (*BCR-ABL1*), là một Tyrosine kinase có hoạt tính tự nhiên. Hoạt tính Tyrosine kinase mất kiểm soát có vai trò quyết định trong sinh bệnh học của BCMDT và đã trở thành một mục tiêu chính để điều trị.

1.1.2 Dịch tễ

Trên toàn thế giới, bệnh Bạch cầu chiếm tỉ lệ 3% trong tổng số các bệnh ung thư, trong đó, bệnh BCMDT chiếm khoảng 15% – 20% trong tổng số bệnh

Bạch cầu ở người lớn. Bệnh có tỉ lệ mắc từ 1 – 2 trường hợp/100.000 người mỗi năm, nam thường mắc bệnh nhiều hơn nữ. Tuổi trung vị lúc chẩn đoán vào khoảng 50 tuổi ở các nghiên cứu lâm sàng, tuy nhiên, tuổi trung vị từ các nguồn dữ liệu được đăng ký tại các trung tâm ung thư có thể cao hơn 10 tuổi [7],[8].

Tại Việt Nam, chưa có số liệu chung với quy mô quốc gia được công bố:

- Các tỉnh phía Bắc, theo tác giả Nguyễn Hà Thanh, BCMDT chiếm tỉ lệ khoảng từ 5% – 6% bệnh máu và cơ quan tạo máu [9]. Tuổi mắc bệnh nhiều nhất là 30 – 50 tuổi. Tỉ lệ nam:nữ là 2,2:1 [10].

- Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh (TMHH TP.HCM), báo cáo của Trần Văn Bé cho thấy BCMDT chiếm 5,73% tổng số bệnh về máu và chiếm 82,63% các rối loạn tăng sinh tủy [11]. Gần đây, theo tổng kết 10 năm tại bệnh viện TMHH, tuổi trung bình bệnh nhân là $38,1 \pm 12,6$ tuổi, chiếm đa số từ 30 – 60 tuổi với khoảng 70%; tỉ lệ nam:nữ là 1,4:1 [12].

❖ *Đối với trẻ em và thanh thiếu niên*

Bệnh rất hiếm gặp ở trẻ em, chỉ chiếm khoảng 2% – 3% bệnh Bạch cầu ở trẻ em. Trên 50% trẻ mắc bệnh BCMDT ở độ tuổi trên 10 [13]. Tuổi trung vị lúc chẩn đoán là 11 tuổi. Tại các nước phương Tây, tỉ lệ mới mắc hằng năm ở mức thấp: 0,6 – 1,2/1.000.000 trẻ; tỉ lệ này cao hơn ở độ tuổi vị thành niên (15 – 19 tuổi: 1,2/1.000.000 trẻ/năm) so với trẻ nhỏ (0 – 14 tuổi: 0,6 – 0,8/1.000.000 trẻ/năm) [14],[15]. Tương tự, theo một tổng kết khác, tỉ lệ mắc bệnh lần lượt là 2% và 9% trong tổng số các bệnh Bạch cầu ở trẻ em dưới 15 tuổi, và ở thanh thiếu niên từ 15 đến 19 tuổi; tỉ lệ mới mắc lần lượt là 1 và 2,2 trường hợp/100.000 dân ở 2 nhóm tuổi trên [3]. Bệnh đặc biệt hiếm gặp ở độ tuổi sơ sinh, mặc dù đã có một số báo cáo về những trường hợp bệnh 3 tháng tuổi. Cũng như ở người lớn, tần suất gặp ở trẻ nam cao hơn trẻ nữ (1,2:1) [16]. Tại bệnh viện TMHH TP.HCM, báo cáo của Nguyễn Quốc Thành vào năm 2011

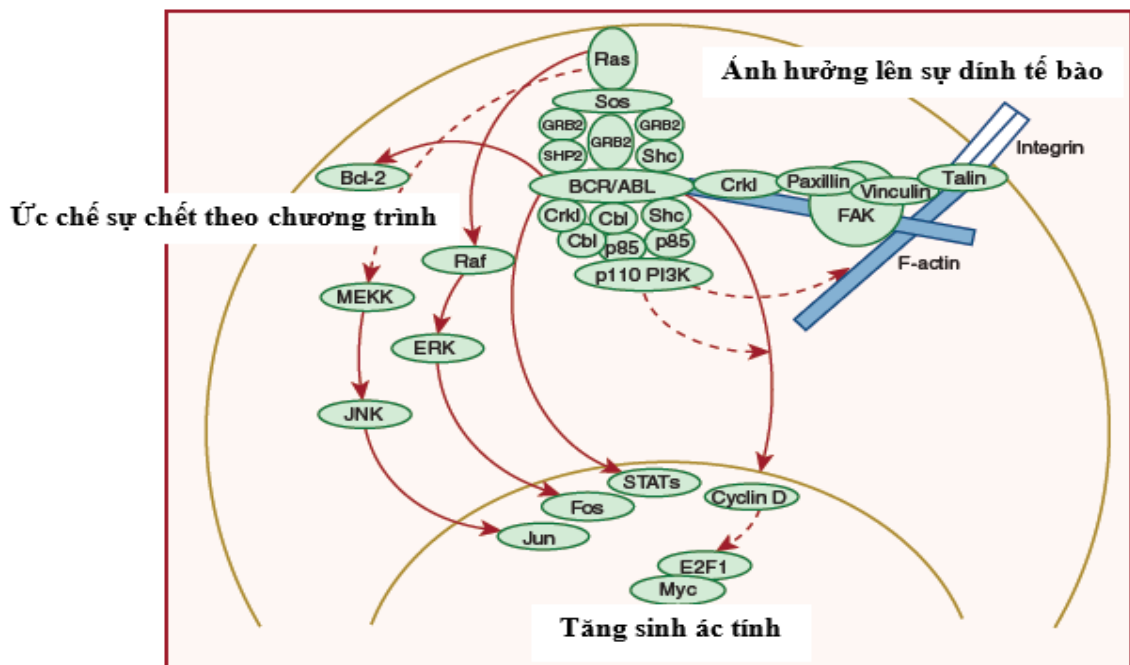
cho thấy tuổi trung vị là 11 tuổi, với đa số trẻ mắc bệnh trong độ tuổi 10 – 15. Tỷ lệ nam:nữ là 1,05:1 [5].

1.1.3 Cơ chế bệnh sinh

BCMDT là một bệnh tăng sinh tủy đơn dòng bắt nguồn từ một tế bào gốc tạo máu bất thường có tổ hợp gen *BCR-ABL1*, do chuyển vị t(9;22)(q34;q11) tạo ra nhiễm sắc thể Philadelphia [17].

Sự xuất hiện của BCMDT giai đoạn mạn tính dường như là kết quả trực tiếp của hoạt động *BCR-ABL1*, bằng các cơ chế phức tạp sau [17]:

- Tăng sinh không kiểm soát các tế bào đã chuyển dạng
- Trưởng thành không đồng nhất
- Thoát khỏi chu trình chết của tế bào (apoptosis)
- Thay đổi tương tác với tế bào chất

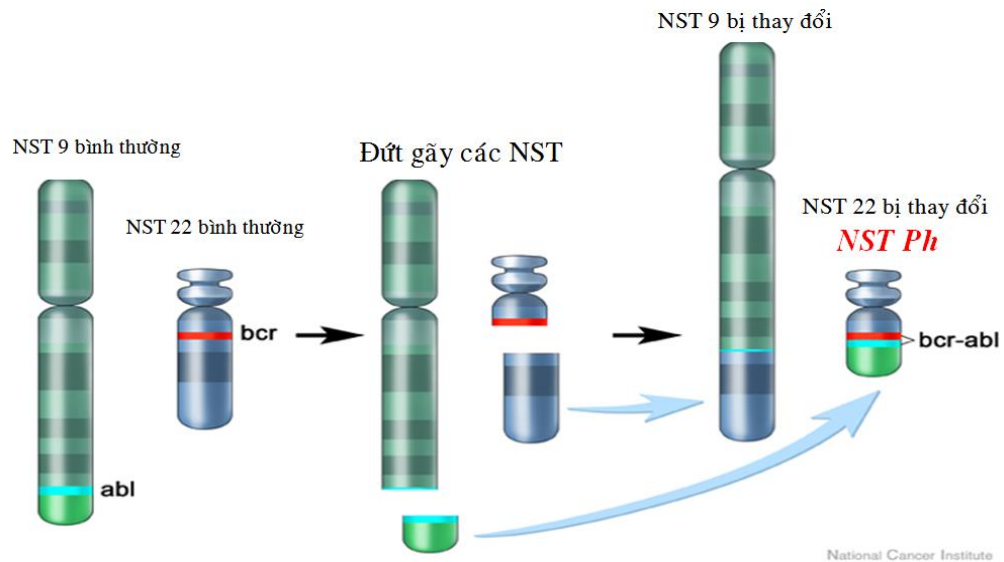


Hình 1.1: Vai trò và tác động của gen *BCR-ABL1* [1].

“Nguồn: Williams Hematology 2016”

1.1.3.1 Sự hình thành nhiễm sắc thể Philadelphia

Năm 1973, Janet Rowley sử dụng kỹ thuật nhuộm băng G (Giemsa) và băng Q (Quinacrine) phát hiện ra đoạn mất của nhiễm sắc thể 22 chuyển sang nhánh dài của nhiễm sắc thể 9. Năm 1982, bản chất chuyển vị tương hỗ được chứng minh khi proto-oncogen *ABL*, bình thường nằm trên nhiễm sắc thể 9, được phát hiện trên nhiễm sắc thể Philadelphia. Vị trí các điểm gãy được xác định là băng q34 trên nhiễm sắc thể 9 và băng q11 trên nhiễm sắc thể 22. Do đó nhiễm sắc thể Philadelphia cổ điển là $t(9;22)(q34;q11)$ [1].



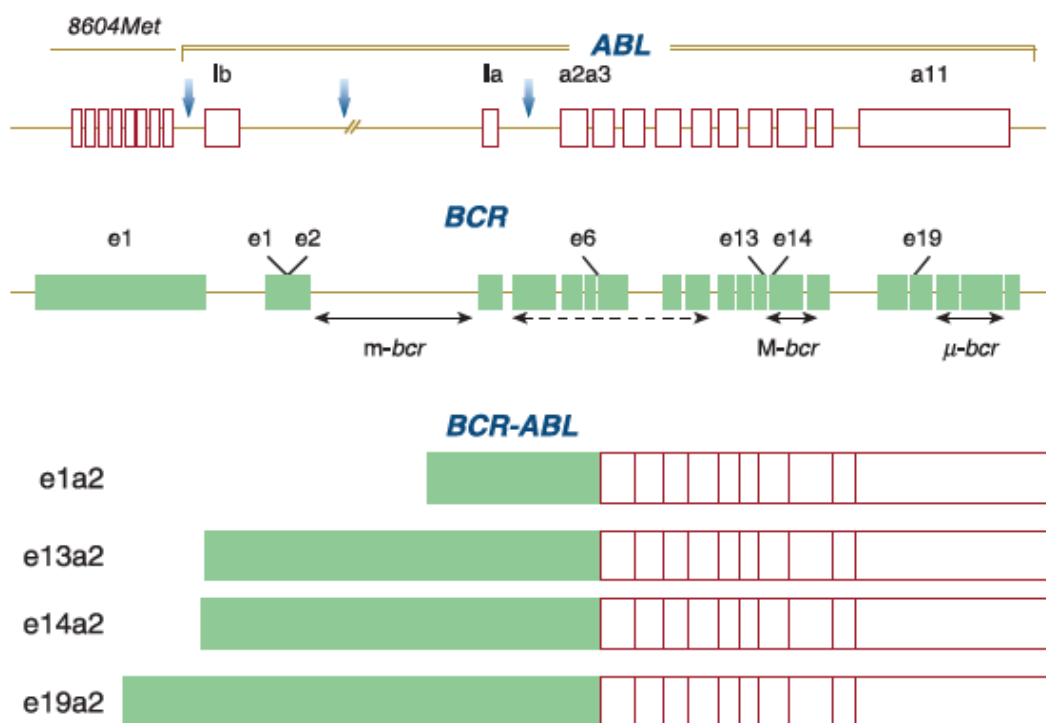
Hình 1.2: Cơ chế hình thành nhiễm sắc thể Philadelphia [1].

“Nguồn: Williams Hematology 2016”

1.1.3.2 Tổ hợp gen BCR-ABL1

Đột biến gen *ABL1* trên nhiễm sắc thể 9 và gen *BCR* trên nhiễm sắc thể 22 đóng vai trò trung tâm trong sự phát triển bệnh BCMDT. Gen *ABL1* có 11 exon. Điểm gãy trên gen *ABL1* có thể xảy ra trên một đoạn dài hơn 300 kb nằm ở đầu tận cùng 5' của gen. Gen *BCR* có 23 exon. Điểm gãy trên gen này xảy ra trong vùng intron dài 5,8 kb, trải dài từ exon 12 đến exon 16 (trước đây gọi là exon b1 đến b5) gọi là major breakpoint cluster region (*M-BCR*). Ngoài ra, hai vùng điểm gãy khác trên gen *BCR* cũng được mô tả gồm minor (*m-BCR*) và

micro (μ -BCR). Sự chuyển vị nhiễm sắc thể này tạo ra gen tổ hợp *BCR-ABL1*, trong đó exon 1 của gen *ABL1* được thay thế bằng những exon ở đầu 5' của gen *BCR* tạo thành e13a2, e14a2 đối với *M-BCR*, e1a2 đối với *m-BCR* và e19a2 đối với μ -BCR [1].



Hình 1.3: Vị trí các điểm gãy ở gen *ABL* và *BCR*, và cấu trúc của mARN hình thành từ các điểm gãy khác nhau [1].

“Nguồn: Williams Hematology 2016”

1.1.3.3 Protein $p210^{BCR-ABL}$

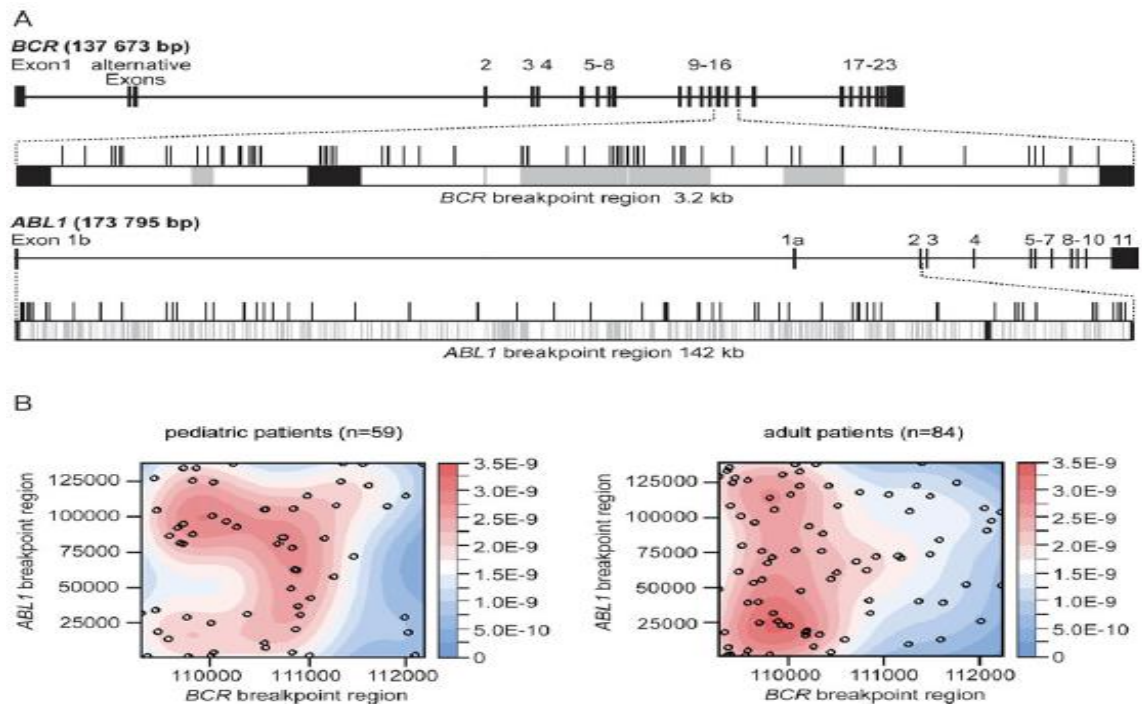
Gen tổ hợp *BCR-ABL1* mã hóa protein *BCR-ABL1* có trọng lượng phân tử lần lượt là 210 kDa (e13a2 và e14a2), 190 kDa (e1a2) và 230 kDa (e19a2), thường được gọi $p210^{BCR-ABL}$, $p190^{BCR-ABL}$ và $p230^{BCR-ABL}$ tương ứng. Vì protein $p210^{BCR-ABL}$ được tìm thấy ở hầu hết bệnh nhân BCMDT nên được cho là sinh bệnh học chính của bệnh. Ở người bình thường, gen *ABL* mã hóa ra protein có trọng lượng phân tử 145 kDa và men này có hoạt tính men Tyrosine kinase rất yếu. Trái lại, khi được gắn kết với *BCR* trong tổ hợp $p210^{BCR-ABL}$, hoạt tính men

Tyrosine kinase của *ABL* hoạt động rất mạnh, làm khởi động nhiều đường truyền tín hiệu bất thường trong tế bào như *ras*, *myc*, hoặc *myb*... dẫn đến bệnh BCMDT [1].

❖ ***Đối với trẻ em và thanh thiếu niên***

Một số nghiên cứu đã tìm ra những khác biệt về lâm sàng của trẻ em và thanh thiếu niên mắc BCMDT, từ đó cho rằng có sự không giống nhau về nguồn gốc tế bào bạch cầu cũng như các yếu tố từ bản thân người bệnh ở trẻ em và thanh thiếu niên so với người lớn. Đó có thể là lý do có trẻ 8 tháng tuổi bị BCMDT liên quan đến yếu tố di truyền, trong khi bệnh nhân 70 tuổi thì không có dữ liệu ủng hộ điều này. Bên cạnh đó, ở người trẻ, các ảnh hưởng của bệnh nhanh hơn, nặng nề hơn và cho đáp ứng với điều trị cũng như tác dụng phụ khác biệt so với người lớn tuổi [3].

Mặc dù ở cả 2 nhóm đều có sự tồn tại của tổ hợp gen *BCR-ABL1* với điểm đứt gãy xảy ra cùng ở vùng *M-BCR* trên nhiễm sắc thể số 22, tuy nhiên, sự phân phối điểm gãy trên đoạn *BCR* khác nhau giữa trẻ em và người lớn mắc BCMDT. Ở cấp độ gen, trẻ em giai đoạn mạn biểu hiện kiểu mẫu phân bố điểm gãy khác trên đoạn gen *BCR* và tần suất điểm gãy trong vùng lặp lại *Alu* cao hơn so với người lớn. Vị trí tổ hợp DNA trong điểm gãy *M-BCR* (major *BCR*) tập trung nhiều ở vùng trung tâm nhiễm sắc thể (centromeres) đối với BCMDT người lớn, trong khi với trẻ em biểu hiện ở vùng thứ hai ở điểm cuối nhiễm sắc thể (telomeres), phần lớn trùng lặp với vùng lặp lại *Alu* kéo dài. Sự phân phối này tương tự với kiểu mẫu quan sát được trong Bạch cầu cấp dòng lympho người lớn có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính với tái sắp xếp *M-BCR*. Những khác biệt về gen này có thể là nguyên nhân khiến cho đặc điểm lâm sàng và sinh học ở trẻ em tiến triển nặng nề hơn [3].



Hình 1.4: Đặc điểm đột biến gen BCR-ABL1 ở trẻ em [3]

- (A) Tổ chức gen BCR, ABL1 và điểm gãy tương ứng ở bệnh nhi BCMDT.
(B) Phân phối và mật độ điểm gãy khác nhau giữa trẻ em và người lớn.

“Nguồn: Blood 2016”

Trong đoạn gen *M-BCR*, đa số các bệnh nhân BCMDT biểu hiện kiểu hình e13a2 hoặc e14a2 (là b2a2 và b3a2 theo danh pháp cũ). Tỷ lệ này ở trẻ em là 34% và 62% theo Millot [18]; 37,14% và 48,57% theo Suttorp [19]. Phần lớn các nghiên cứu ghi nhận số lượng tiểu cầu ở bệnh nhân người lớn thường cao hơn trong nhóm phiên mã e14a2. Các nghiên cứu tương tự trên một nhóm nhỏ bệnh nhi BCMDT thì không tìm thấy mối liên hệ này một cách rõ ràng.

Các kiểu hình phiên mã này cũng gây ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị với TKI. Ở bệnh nhân người lớn, đáp ứng với Imatinib Mesylate (IM) lần lượt là 44%, 41% và 14% ở nhóm biểu hiện e14a2, e13a2 và cả hai. Bên cạnh đó, bệnh nhân có phiên mã e13a2 có thời gian trung vị để đạt đáp ứng tốt sinh học phân tử (SHPT) (18,4 tháng) dài hơn so với bệnh nhân có e14a2 (14,2 tháng). Suttorp và cộng sự [20] cũng đã ghi nhận đáp ứng với IM nhanh hơn ở bệnh nhi có

e14a2. Mặc dù lý do của phát hiện này vẫn còn bỏ ngỏ (có thể khả năng miễn dịch cao hơn do sự bổ sung 25 amino axit được mã hóa ở exon e14), tuy nhiên, trong tương lai, việc khảo sát sâu hơn về các dạng phiên mã này ở trẻ em BCMDT sẽ rất cần thiết để xác định chính xác sự khác biệt cũng như được sử dụng trong việc xây dựng hướng dẫn về điều trị.

1.1.4 Đặc điểm lâm sàng

1.1.4.1 Đối với người lớn

Các biểu hiện lâm sàng khi chẩn đoán BCMDT thay đổi nhiều và cũng phụ thuộc vào giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán. Những triệu chứng khởi đầu của BCMDT giai đoạn mạn thường không rõ ràng, 20% – 50% bệnh nhân không có triệu chứng, chỉ có bất thường trên xét nghiệm máu định kỳ. Trong số các bệnh nhân có triệu chứng, các triệu chứng hệ thống như mệt mỏi, khó chịu, sụt cân, toát mồ hôi, đầy bụng và chảy máu do rối loạn chức năng tiểu cầu là phổ biến [1]. Các triệu chứng thường mơ hồ, không đặc hiệu, tiến triển chậm vào lúc khởi phát từ vài tuần đến vài tháng.

Đau bụng có thể bao gồm đau 1/2 phía trên bên trái (đôi khi lan lên vai trái) và cảm giác no lâu, do lách to kèm/không kèm viêm bao lách và/hoặc nhồi máu lách. Đôi khi biểu hiện đau dưới xương ức do tăng sinh tủy xương. Viêm khớp gout cấp tính cũng có thể hiện diện do tăng quá mức acid uric. Cường đau dương vật, ù tai có thể gặp do thâm nhiễm bạch cầu.

Khám thực thể có thể phát hiện lách to, dao động từ mấp mé bờ sườn cho đến là một khối lớn chiếm hết ổ bụng. Khoảng 50% bệnh nhân có lách to trên 10 cm dưới bờ sườn ở thời điểm chẩn đoán ở các nước phương Tây, còn ở Việt Nam, tỉ lệ này là 94% – 97,5% [10],[12]. Kích thước lách tương ứng với số lượng bạch cầu tăng. Gan to hiếm gặp hơn. Hạch có thể gặp ở hầu hết các bệnh nhân nhưng thường là không lớn hơn 1 cm. Bệnh nhân có thể có bướu máu

hoặc mảng xuất huyết ở bất kì vị trí nào. Có thể bị rối loạn thị giác do xuất huyết võng mạc.

Theo tổng kết 10 năm tại bệnh viện TMHH TP.HCM [12], lý do phát hiện bệnh nhiều nhất là u hạ sườn trái (34,5%), kế đến là gan to (19,7%), lý do tình cờ phát hiện bệnh chiếm tỉ lệ 23,4%, còn các lý do khác chiếm tỉ lệ rất thấp.

1.1.4.2 Đối với trẻ em và thanh thiếu niên

Các triệu chứng lâm sàng tương tự nhau giữa người lớn và trẻ em. Hầu hết là những triệu chứng không đặc hiệu như mệt mỏi, chán ăn, sụt cân... Các biểu hiện thường mơ hồ, tiến triển chậm và khó nhận biết vào thời điểm khởi phát. Cảm giác khó chịu ở bụng, thường do lách to cũng khá phổ biến [13].

Một nghiên cứu ở Pháp khảo sát trên 40 bệnh nhi BCMDT cho thấy 23% trường hợp bệnh được phát hiện một cách tình cờ thông qua xét nghiệm máu thường qui. Một số biểu hiện khác ít gặp hơn như chảy máu (mặc dù số lượng tiểu cầu và xét nghiệm đông máu trong giới hạn bình thường) và đau nhức xương cũng được ghi nhận [13].

Những trường hợp có số lượng bạch cầu cao trên $100 \times 10^9/L$, trẻ sẽ có những biểu hiện của tình trạng tăng chuyển hóa như sốt, đổ mồ hôi đêm [13].

Thăm khám lâm sàng cho thấy đa số bệnh nhi có biểu hiện lách to nhẹ đến trung bình. Theo nghiên cứu trên 350 bệnh nhi BCMDT của Millot và cộng sự: lách to sờ được ghi nhận ở 77% trường hợp, kích thước lách trung vị là 5 cm dưới hạ sườn (0 – 32 cm) [21]. Gan mập mé hạ sườn cũng được ghi nhận. Gan to và hạch to thì rất hiếm, trừ khi bệnh diễn tiến đến giai đoạn tiến triển hay chuyển cấp [13].

Biểu hiện của tình trạng tăng số lượng bạch cầu (xuất huyết võng mạc, lồi mắt, tắc mạch dương vật...) có thể gặp khi số lượng bạch cầu trên $300 \times 10^9/L$. Trong nghiên cứu của tác giả Millot, tỉ lệ tăng số lượng bạch cầu chiếm 7,5% các trường hợp [13].

Báo cáo của Nguyễn Quốc Thành năm 2011 cũng cho thấy xanh xao và cảm giác căng tức hạ sườn trái là hai nguyên nhân chiếm tỉ lệ cao nhất khiến trẻ được đưa đến khám bệnh và nhập viện. Lách to là biểu hiện thường gặp nhất, trong đó lách to chủ yếu độ 3 – 4, chiếm tỉ lệ 83,4%. Các biểu hiện lâm sàng khác như sốt, thiếu máu, xuất huyết, gan to, hạch to... cũng được ghi nhận [5].

Sự khác biệt về cơ chế bệnh sinh có thể khiến cho đặc điểm lâm sàng, sinh học và tiến triển của bệnh giữa BCMDT ở trẻ em và người lớn không giống nhau hoàn toàn. Nhiều báo cáo cho thấy, những biểu hiện bệnh ở trẻ em có xu hướng nặng nề hơn so với người lớn. Một tổng kết ghi nhận rằng ở trẻ em kích thước lách trung vị là 8 cm (khoảng 0 – 25 cm) dưới hạ sườn trái, không khác bao nhiêu so với người trưởng thành bị BCMDT [3], tuy nhiên, vì kích thước lách bình thường dựa theo tuổi ở trẻ em nhỏ hơn ở người lớn nên chỉ số lách như vậy là rất lớn ở trẻ em. Tổ chức thực hành BCMDT GIMEMA (Italian Group for Hematologic Diseases of the Adult) gần đây đã phân tích 2.784 bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên và đưa ra kết quả là người trẻ (18 – 29 tuổi) có lách to nhiều hơn so với người lớn tuổi, vì vậy nên đáp ứng về di truyền tế bào (DTTB) và SHPT kém hơn [22]. Một số báo cáo cho thấy tình trạng biểu hiện tăng số lượng bạch cầu cao như xuất huyết võng mạc, lồi mắt, tắc dương vật... xảy ra ở bệnh nhi nhiều hơn ở người lớn [13].

Bảng 1.1: Các triệu chứng có thể gặp tại thời điểm chẩn đoán ở bệnh nhi BCMDT giai đoạn mạn [5].

	Thường gặp	Hiếm gặp
Triệu chứng	Mệt mỏi	Đau nhức xương
	Sụt cân	Chảy máu
	Khó chịu ở bụng/lách to	Sốt
	Không triệu chứng	Tăng số lượng bạch cầu/tắc mạch

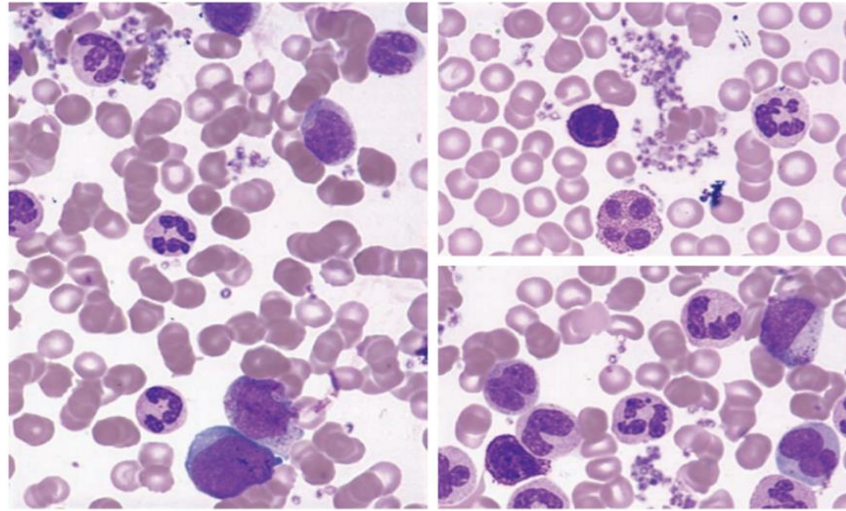
1.1.5 Đặc điểm huyết đồ, tủy đồ và di truyền học

1.1.5.1 Máu ngoại vi

Phết máu ngoại vi thường cho thấy tăng số lượng bạch cầu với số lượng trung bình khoảng $100 \times 10^9/L$ (khoảng 12 đến $1.000 \times 10^9/L$). Ở trẻ em, biểu hiện sinh học dường như cũng nặng nề hơn, theo một nghiên cứu, số lượng bạch cầu trung vị của trẻ là $250 \times 10^9/L$, cao hơn với khoảng từ $80 \times 10^9/L$ đến $150 \times 10^9/L$ ở người lớn [3]. Nghiên cứu của Millot và cộng sự cho kết quả tương tự với số lượng bạch cầu trung vị là $228 \times 10^9/L$ ($4,8 \times 10^9/L - 1.037 \times 10^9/L$) [21]. Tế bào đầy đủ các giai đoạn biệt hóa của dòng bạch cầu, từ nguyên tủy bào (myeloblast), tủy bào (myelocyte) đến bạch cầu đa nhân trung tính (segmented neutrophil). Tỷ lệ tế bào non thường chiếm ít hơn 2% [1]. Bạch cầu hạt trong giai đoạn mạn tính có hình thái bình thường và không có bằng chứng loạn sinh, nhưng loạn sinh có thể có khi bệnh diễn tiến, đặc biệt là trong giai đoạn tiến triển. Mặc dù hình thái bình thường, bạch cầu hạt trong BCMĐT biểu hiện bất thường về hóa học. Phản ứng hóa tế bào phosphatase kiềm bạch cầu (LAP – Leukocyte alkaline phosphatase, hoặc NAP) dương tính thấp, giúp loại trừ tăng bạch cầu phản ứng hoặc "phản ứng giống bệnh Bạch cầu", thường là do nhiễm trùng, sẽ cho phản ứng cao hơn. Tăng số lượng bạch cầu ái kiềm (basophil) và số lượng bạch cầu ái toan (eosinophil) thường được phát hiện trong khoảng 90% các trường hợp. Tăng số lượng bạch cầu đơn nhân (monocyte) (trên $1 \times 10^9/L$) không hiếm.

Số lượng tiểu cầu có thể bình thường hoặc cao. Số lượng tiểu cầu trên $600 \times 10^9/L$ được phát hiện trong 15% đến 30% bệnh nhân [6]. Số lượng tiểu cầu thấp hoặc giảm, nếu có lúc chẩn đoán, nên xem xét lại khả năng chẩn đoán khác, chẳng hạn như Loạn sinh tủy. Thiếu máu đẳng sắc, đẳng bào gặp trong 45% đến 60% bệnh nhân. Theo Millot và cộng sự thì đa số trẻ có tình trạng thiếu máu mức độ nhẹ đến vừa với lượng Hemoglobin trung bình khoảng 11,1

g/dl [13], theo Suttorp và cộng sự lượng Hemoglobin trung vị là 9,6 g/dl [20], một nghiên cứu khác của Millot trên 350 trẻ BCMDT ghi nhận Hemoglobin trung vị thấp hơn là 9,4 g/dl (3,1 – 17g/dl) [21].



Hình 1.5: Hình ảnh phết máu ngoại biên của bệnh BCMDT, tăng bạch cầu hạt, chuyển trái [23].

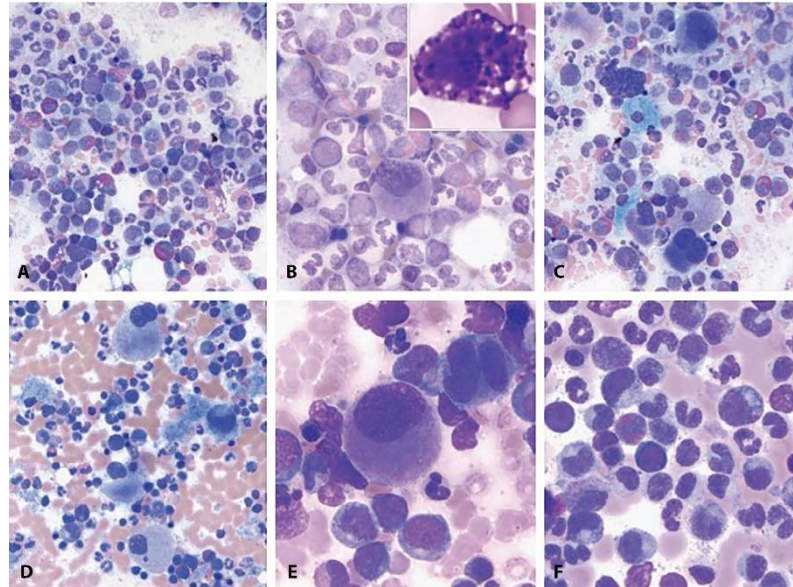
“Nguồn: WHO 2017”

1.1.5.2 Tủy đồ và sinh thiết tủy

Tủy đồ cho thấy biểu hiện tăng sinh bạch cầu hạt với cùng một kiểu như trong máu ngoại vi. Các biểu hiện không đặc hiệu khác bao gồm tăng xơ hóa reticulin và tăng sinh mạch máu. Xơ tủy hiếm gặp tại thời điểm chẩn đoán, tuy nhiên là biểu hiện thường có trong các giai đoạn sau của bệnh và có thể làm cho việc hút tủy gặp khó khăn. Sinh thiết tủy thường không cần thiết nhưng nên được thực hiện nếu phết máu ngoại biên hoặc tủy đồ không điển hình.

Hình ảnh tủy thường xuất hiện một quần thể bạch cầu hạt chưa trưởng thành trong vùng cạnh bè xương và bạch cầu hạt trưởng thành được tìm thấy trong các khu vực gian bè xương. Đảo hồng cầu giảm về số lượng và kích cỡ. Xuất hiện các mẫu tiểu cầu nhỏ với nhân giảm chia múi. Biểu hiện tăng sinh tế bào thường được ghi nhận với các tế bào Pseudo-Gaucher và các mô bào màu xanh. Các đại thực bào chứa sắt giảm hoặc biến mất [6]. Những đặc điểm này

cũng thấy được trên sinh thiết tủy, trong đó có một lớp các tế bào dòng tủy chưa trưởng thành (độ dày 5 – 10 tế bào) xung quanh bề xương thay vì độ dày 2 – 3 tế bào trên mẫu sinh thiết bình thường. Tăng sinh sợi reticulin từ trung bình đến nhiều, liên quan đến tăng mẫu tiểu cầu và lách to, gặp trong 30% – 40% trường hợp sinh thiết tủy lúc chẩn đoán [23].



Hình 1.6: Hình ảnh tủy đồ của bệnh BCMDT [23].

(A) Mật độ tế bào tăng có bạch cầu ái toan, (B) Bạch cầu ái kiềm (khung nhỏ), (C) mô bào xanh biển, (D) Các đám mẫu tiểu cầu, (E) Mẫu tiểu cầu nhân kém phân thùy, (F) Tăng sinh dòng bạch cầu hạt, chuyển trái.

“Nguồn: WHO 2017”

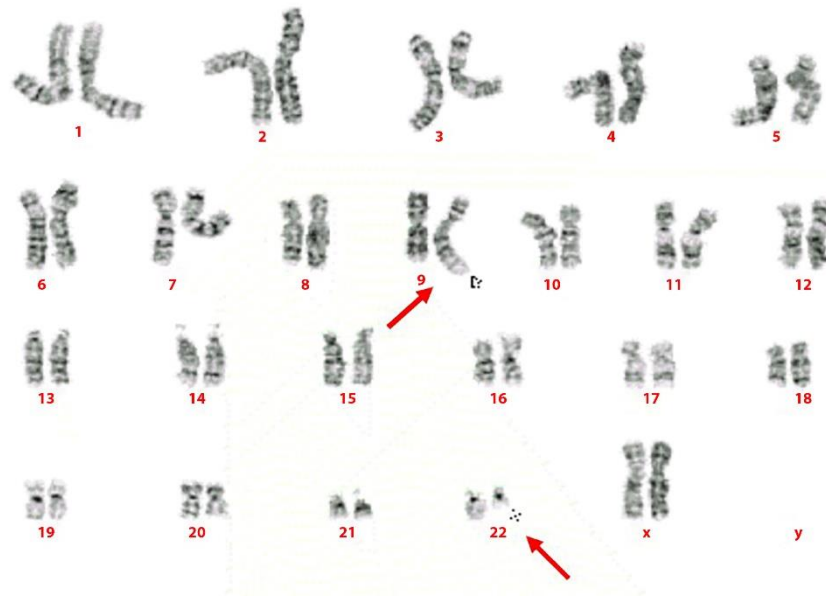
1.1.5.3 Di truyền học

Xét nghiệm phát hiện nhiễm sắc thể Philadelphia, gen *BCR-ABL1* hoặc sản phẩm mRNA được thực hiện bằng phân tích DTTB và SHPT: nhiễm sắc thể đồ, FISH, hoặc PCR.

Ưu điểm và khuyết điểm của từng phương pháp:

- Nhiễm sắc thể đồ (Karyotype): Sự hiện diện nhiễm sắc thể Philadelphia thường được phát hiện qua xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ trên mẫu tủy hoặc máu ngoại biên, với phương pháp nhuộm băng, trong đó băng G được sử dụng nhiều

nhất. Trong hầu hết bệnh nhân, nhiễm sắc thể Philadelphia được nhìn thấy trong giai đoạn phân bào. Phân tích nhiễm sắc thể đồ có thể phát hiện các bất thường nhiễm sắc thể đi kèm và các chuyển vị nhiễm sắc thể Philadelphia phức tạp. Trong những trường hợp có bộ nhiễm sắc thể bình thường hoặc có chuyển vị nhiễm sắc thể Philadelphia phức tạp, cần thực hiện phương pháp lai tại chỗ phát huỳnh quang để xác định chính xác gen *BCR-ABL1* đặc trưng của bệnh [1].

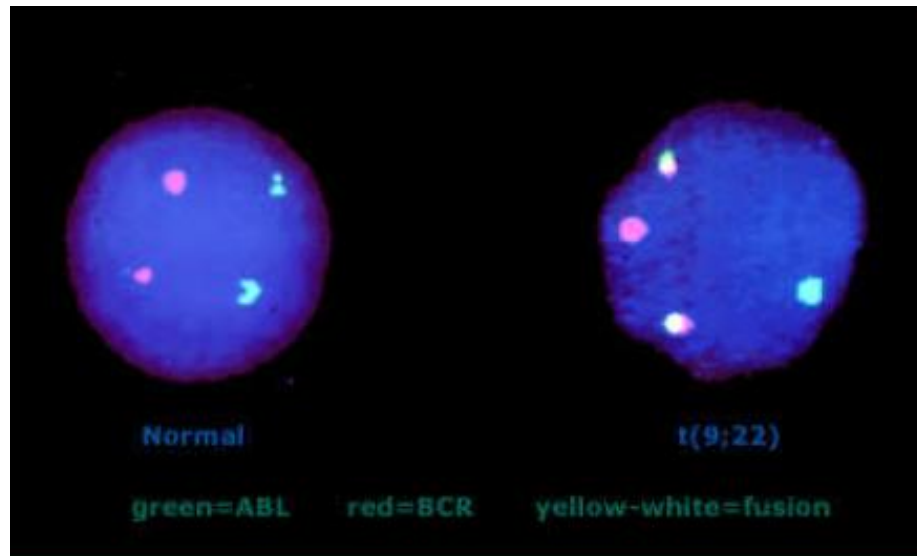


Hình 1.7: Nhiễm sắc thể đồ cho thấy đột biến chuyển đoạn nhiễm sắc thể $t(9;22)(q34;q11)$, tạo thành nhiễm sắc thể Philadelphia [6].

“Nguồn: Uptodate 2018”

Phương pháp lai tại chỗ phát huỳnh quang (Fluorescence in situ hybridization - FISH): sử dụng các đoạn dò *BCR* và *ABL* định vị đặc hiệu trên nhiễm sắc thể 9 và nhiễm sắc thể 22. Các đoạn dò này gắn với chất nhuộm huỳnh quang khác nhau. Chúng được cho lai hóa với tế bào của bệnh nhân và quan sát kết quả dưới kính hiển vi huỳnh quang. Xét nghiệm này rất nhạy và có thể phát hiện chính xác chuyển vị nhiễm sắc thể Philadelphia, được dùng để theo dõi hiệu quả điều trị trong trường hợp không định lượng được số bản sao *BCR-ABL1*. FISH phát hiện được tái sắp xếp *BCR-ABL1* ẩn hoặc chuyển vị

nhiễm sắc thể Philadelphia phức tạp không nhận ra được qua nhiễm sắc thể đồ và phát hiện được mất đoạn của *ABL* trên nhiễm sắc thể 9.



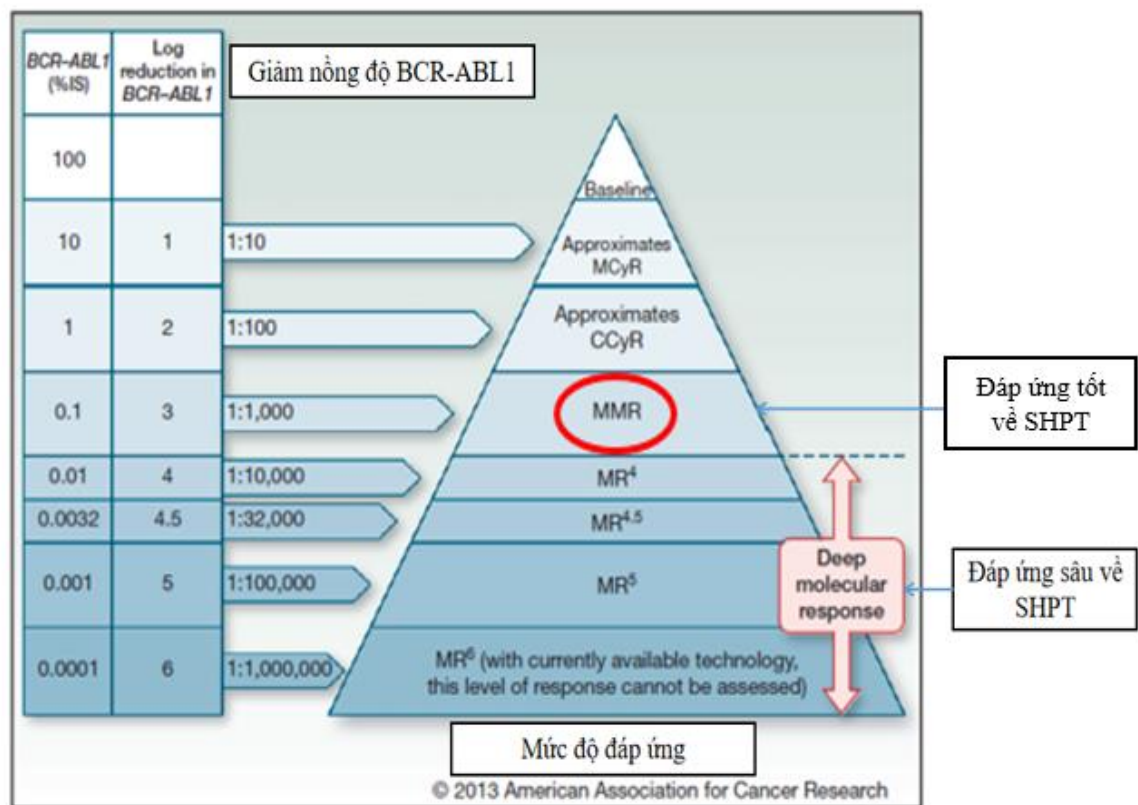
Hình 1.8: Kỹ thuật FISH giúp phát hiện tổ hợp gen *BCR-ABL1* [6].

“Nguồn: Uptodate 2018”

- RT-PCR (Reverse transcriptase - Polymerase chain reaction): RNA được chuyển thành cDNA nhờ phản ứng reverse transcriptase. Sau đó cDNA được khuếch đại bằng cách sử dụng các đoạn mồi xuôi và ngược đặc hiệu cho *BCR* và *ABL*. Sản phẩm PCR tạo ra được điện di trên thạch và kết quả được quan sát bằng tia cực tím. RT-PCR được dùng để xác định loại bản sao *BCR-ABL1* trong số các bản sao e13a2, e14a2, e1a2, e19a2 ... Phương pháp này không định lượng được số bản sao *BCR-ABL1* [24].

- RQ-PCR (Real time quantitative - polymerase chain reaction): Có nhiều phương pháp RQ-PCR để phát hiện các bản sao *BCR-ABL1*, tùy vào loại máy PCR, hóa chất, nguồn gốc của mẫu và sự chọn lựa gen chứng. Kết quả được thể hiện dưới dạng tỉ số của số bản sao gen *BCR-ABL1* và gen chứng, hoặc phần trăm tỉ số, hoặc biểu diễn bằng sự giảm các bản sao theo logarit so với một giá trị chuẩn. Với kết quả đó, phương pháp RQ-PCR có thể dùng để chẩn đoán và theo dõi sự đáp ứng của bệnh. Các xét nghiệm RQ-PCR khi chẩn đoán cho biết

vạch ranh giới đặc hiệu của bệnh nhân để theo dõi và xác định mức độ đáp ứng điều trị về SHPT sau này. Một thang đo quốc tế (IS – International scale) được đưa ra nhằm diễn đạt kết quả điều trị bệnh, đánh giá sự tồn lưu tối thiểu (MRD – Minimal residual disease). IS căn cứ vào 2 giá trị được xác định: đường cơ bản được đại diện bằng nồng độ *BCR-ABL1* lúc chẩn đoán, tương ứng với giá trị 100% và sự giảm xuống 3 log, tương ứng với nồng độ bản sao *BCR-ABL1* ngang mức 0,1% trên IS, điều đó đồng nghĩa với đáp ứng tốt về SHPT [25].



Hình 1.9: Liên quan giữa mức độ đáp ứng với nồng độ BCR-ABL1 [26].

“Nguồn: Clin Cancer 2014”

1.1.6 Các thang điểm đánh giá tiên lượng

Do sự khác nhau về độ nặng của triệu chứng giữa các giai đoạn và ngay trong cùng một giai đoạn bệnh, nhiều hệ thống phân loại nguy cơ ra đời nhằm cố gắng dự báo kết quả và đề ra hướng điều trị thích hợp. Hệ thống tiên lượng

được sử dụng nhiều nhất là chỉ số Sokal [27]. Hệ thống này phân ra ba nhóm tiên lượng với thời gian sống trung vị khoảng 60 tháng cho nhóm nguy cơ thấp; 48 tháng cho nhóm nguy cơ trung bình và 32 tháng cho nhóm nguy cơ cao. Theo hướng dẫn của Tổ chức Ung thư quốc gia của Hoa Kỳ NCCN (National Comprehensive Cancer Network) năm 2019, đối với nhóm nguy cơ trung bình hoặc cao, khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế Tyrosine kinase (TKI) thế hệ sau như Dasatinib, Nilotinib [28].

Các hệ thống phân loại tiên lượng khác được đề nghị cho các bệnh nhân điều trị với Interferon alpha, trong đó chỉ số Hasford là tiêu biểu và được áp dụng rộng rãi nhất. Chỉ số này liên quan đến tuổi bệnh nhân, số lượng tiểu cầu, tỉ lệ tế bào non (blast) trong máu ngoại vi, kích thước lách, tỉ lệ bạch cầu ái kiềm và bạch cầu ái toan để xác định phân nhóm nguy cơ [21]. Hệ thống chỉ số tiên lượng Gratwohl đặc biệt áp dụng cho các trường hợp ghép tế bào gốc. Các bệnh nhân thất bại điều trị với Interferon alpha và tiếp tục điều trị với IM, được áp dụng chỉ số tiên lượng Hammersmith dựa trên một số đặc điểm xác định sau 3 tháng điều trị với IM.

Gần đây, một thang điểm mới là Eutos bao gồm 2 biến số là kích thước lách và tỉ lệ bạch cầu ái kiềm được phát triển dựa trên đối tượng bệnh nhân sử dụng IM nhằm dự đoán đáp ứng DTTB hoàn toàn và thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS). Giá trị tiên tượng của điểm số này được chứng minh trên hơn 2.000 bệnh nhân ở Châu Âu, Châu Mỹ và Châu Á [21].

❖ ***Đối với trẻ em và thanh thiếu niên***

Chỉ số Sokal và Hasford được xây dựng dựa theo các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn nhưng lại bao gồm rất ít trẻ em và thanh thiếu niên, còn nghiên cứu liên quan đến chỉ số Eutos chỉ thu nhận những bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên.

Gần đây, Millot và cộng sự [21] đã tiến hành nghiên cứu trên 350 bệnh nhi BCMĐT giai đoạn mạn dưới 18 tuổi, lần đầu tiên được điều trị bằng IM

(liều chuẩn từ 260 – 300 mg/m²/ngày) trong khoảng thời gian từ 01/2011 đến 06/2016 nhằm xác định một thang điểm mới trong việc phân nhóm nguy cơ cho đối tượng bệnh nhi này. Kết quả nghiên cứu cho thấy thang điểm ELTS (Eutos long-term survival) đã chứng minh được sự khác biệt rõ rệt về PFS giữa các phân nhóm nguy cơ so với thang điểm Sokal và Euro. Qua đó, ông và cộng sự đã đề xuất sử dụng thang điểm ELTS để phân nhóm nguy cơ cho đối tượng bệnh nhi BCMDT giai đoạn mạn tính được điều trị bằng IM.

Bảng 1.2: Tổng kết khả năng xảy ra các biến cố và PFS 5 năm của các bệnh nhi BCMDT giai đoạn mạn sử dụng IM theo các thang điểm nguy cơ [21].

Thang điểm	Bệnh nhân (tỉ lệ)	Tiến triển/chết	PFS 5 năm	p
Sokal				0,279
Thấp	54 (18%)	5,5%	93%	
Trung bình	118 (38%)	5%	95%	
Cao	137 (44%)	10,2%	87%	
Euro				0,211
Thấp	165 (55%)	5,5%	94%	
Trung bình	103 (34%)	8,7%	89%	
Cao	35 (12%)	14,3%	81%	
Eutos				0,009
Thấp	238 (78%)	5,5%	93%	
Cao	68 (22%)	14,7%	81%	
ELTS				< 0,0001
Thấp	199 (64%)	3%	96%	
Trung bình	68 (22%)	8,8%	88%	
Cao	42 (14%)	26,2%	67%	

1.1.7 Tiêu chuẩn chẩn đoán, phân chia giai đoạn bệnh (WHO 2016) [23]

BCMDT gồm thành 3 giai đoạn: mạn, tiến triển, chuyển cấp. Phần lớn bệnh nhân (trên 85%) được chẩn đoán trong giai đoạn mạn, đây là giai đoạn bệnh diễn tiến chậm, đáp ứng tốt với hóa trị liệu đường uống và có hy vọng chữa khỏi bằng ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại. Thời gian diễn tiến trung bình của giai đoạn mạn kéo dài khoảng 4 năm khi điều trị bằng Hydroxyurea. Sự chuyển dạng từ giai đoạn mạn sang giai đoạn tiến triển là điều không thể tránh khỏi. Giai đoạn tiến triển được xác định dựa vào những đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, DTTB và SHPT. Thời gian sống trung bình ở giai đoạn tiến triển khoảng 1 – 2 năm. Bệnh thường sẽ diễn tiến và chuyển cấp trong vòng 4 – 6 tháng. Bệnh có thể chuyển cấp dòng tủy hoặc dòng lympho và khi đó, bệnh được xem tương tự như một trường hợp Bạch cầu cấp. Thời gian sống trung bình trong giai đoạn này kéo dài 3 – 6 tháng [1].

Tỉ lệ trẻ em được chẩn đoán ở giai đoạn bệnh tiến triển hoặc chuyển cấp (10%) cao hơn so với ghi nhận ở người lớn [16].

1.1.7.1 Giai đoạn mạn

- Máu ngoại vi cho thấy tăng số lượng bạch cầu ($12 - 1.000 \times 10^9/L$, trung bình khoảng $80 \times 10^9/L$), bạch cầu hạt đầy đủ giai đoạn, chủ yếu là tủy bào và bạch cầu đa nhân trung tính. Trẻ em thường có số lượng bạch cầu cao hơn người lớn (khoảng $250 \times 10^9/L$). Dòng bạch cầu hạt không có hình ảnh loạn sinh. Tế bào non thường dưới 2% tổng số bạch cầu. Tăng số lượng bạch cầu ái kiềm và bạch cầu ái toan thường gặp. Tăng số lượng bạch cầu đơn nhân có thể gặp nhưng tỉ lệ thường dưới 3%. Số lượng tiểu cầu bình thường hoặc tăng trên $1.000 \times 10^9/L$; tăng mạnh số lượng tiểu cầu không thường gặp trong giai đoạn này.

- Đa số BCMDT có thể được chẩn đoán dựa vào phết máu ngoại biên kết hợp với việc xác định nhiễm sắc thể Philadelphia và/hoặc *BCR-ABL1* bằng kỹ thuật DTTB và SHPT. Tuy nhiên, chọc hút tủy xương cần thiết để đánh giá

hình thái tế bào và phân giai đoạn. Trong giai đoạn mạn, mật độ tế bào tủy tăng, với tăng chủ yếu dòng bạch cầu hạt, đầy đủ giai đoạn, tăng mạnh chủ yếu giai đoạn tủy bào. Không có hình ảnh loạn sinh. Tỉ lệ tế bào non thường dưới 5% tế bào tủy. Tỉ lệ tế bào đầu dòng hồng cầu thường giảm mạnh. Dòng mẫu tiểu cầu bình thường hoặc tăng. Mẫu tiểu cầu nhỏ hơn bình thường và kém phân thùy. Số lượng bạch cầu ái kiềm và bạch cầu ái toan tăng.

- Không có các tiêu chuẩn của giai đoạn tiến triển và chuyển cấp.

1.1.7.2 Giai đoạn tiến triển

Giai đoạn tiến triển của BCMĐT được xác định bằng 1 trong các tiêu chuẩn huyết học/di truyền học hoặc tiêu chuẩn đáp ứng tạm thời với TKI.

- Tiêu chuẩn huyết học/di truyền học*:

- + Số lượng bạch cầu cao dai dẳng hoặc tăng (trên $10 \times 10^9/L$), không đáp ứng điều trị.
- + Lách to dai dẳng hoặc tăng, không đáp ứng điều trị.
- + Tăng số lượng tiểu cầu dai dẳng (trên $1.000 \times 10^9/L$), không đáp ứng điều trị.
- + Giảm số lượng tiểu cầu dai dẳng (dưới $100 \times 10^9/L$), không liên quan điều trị.
- + Hiện diện từ 20% tỉ lệ bạch cầu ái kiềm trong máu ngoại biên.
- + 10% – 19% tỉ lệ tế bào non ở máu ngoại biên và/hoặc tủy xương.
- + Có thêm bất thường nhiễm sắc thể có tính chất dòng ở các tế bào có nhiễm sắc thể Philadelphia lúc chẩn đoán (bao gồm nhiễm sắc thể Philadelphia thứ 2, ba nhiễm sắc thể số 8, nhiễm sắc thể đều 17q, ba nhiễm sắc thể số 19), bộ nhiễm sắc thể phức tạp, và những bất thường của nhiễm sắc thể 3q26.2.
- + Bất kỳ bất thường nhiễm sắc thể có tính chất dòng mới ở các tế bào Philadelphia dương tính xảy ra trong lúc đang điều trị.

*: Các mẫu tiểu cầu nhỏ, bất thường, tụ đám liên quan với việc tăng sinh mạnh sợi reticulin hoặc collagen trên mẫu sinh thiết tủy có thể là bằng chứng của giai đoạn tiến triển.

- Tiêu chuẩn đáp ứng tạm thời với TKI:
 - + Kháng trị về mặt huyết học với thuốc TKI đầu tiên (hoặc không đạt đáp ứng về mặt huyết học hoàn toàn) hoặc
 - + Bất cứ dấu hiệu kháng trị nào về mặt huyết học, DTTB, hoặc SHPT với 2 thuốc TKI liên tiếp.
 - + Xuất hiện từ 2 đột biến trở lên ở gen *BCR-ABL1* trong suốt quá trình điều trị bằng TKI.

1.1.7.3 Giai đoạn chuyển cấp

Khi có tiêu chuẩn sau:

- Có sự hiện diện từ 20% tế bào non trong máu ngoại biên hoặc tủy xương.
- Có sự tăng sinh tế bào non ở vị trí ngoài tủy. Tế bào non có thể xâm nhiễm bất kì vị trí ngoài tủy nào, thường gặp nhất ở da, hạch lympho, xương, và hệ thần kinh trung ương.

Giai đoạn này thường diễn tiến từ giai đoạn tiến triển, nhưng không hiếm khi đột ngột từ giai đoạn mạn chuyển cấp mà không qua giai đoạn tiến triển.

1.2 Điều trị bệnh Bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn ở trẻ em

Quyết định điều trị bệnh BCMĐT khá phức tạp do có nhiều lựa chọn [29]:

- Ghép tế bào gốc tạo máu (có khả năng chữa khỏi bệnh).
- Các thuốc TKI (giúp kiểm soát bệnh nhưng không chữa khỏi).
- Điều trị giảm nhẹ với các thuốc gây độc tế bào.

Các yếu tố cần được cân nhắc khi lựa chọn phương pháp điều trị: tuổi bệnh nhân, sự hiện diện của các vấn đề y tế đi kèm có thể không phù hợp với ghép tế bào gốc, đáp ứng điều trị TKI đối với bệnh nhân ở giai đoạn sớm.

1.2.1 Điều trị đặc hiệu

1.2.1.1 Ghép tế bào gốc

Với các đặc điểm lâm sàng tiến triển hơn và sự khác biệt về mặt sinh học, bệnh nhi BCMDT cần có một hướng dẫn điều trị riêng. Ở trẻ em ghép tế bào gốc có thể có vai trò lớn hơn so với ở người lớn [3]. Phương pháp này có khả năng chữa khỏi bệnh hoàn toàn, giúp trẻ tránh được việc phải dùng các thuốc TKI suốt đời. Trước khi có sự xuất hiện của các thuốc TKI, ghép tế bào gốc được xem là lựa chọn tối ưu cho trẻ em và thanh thiếu niên bị BCMDT.

Một số ít nghiên cứu hồi cứu về ghép tế bào gốc ở trẻ em BCMDT trước khi có IM: đối với bệnh nhi giai đoạn mạn được ghép tế bào gốc từ người cho phù hợp kháng nguyên bạch cầu người HLA (Human leukocyte antigen) cùng huyết thống (1982 – 2004), thời gian sống không biến cố (EFS) từ 3 – 5 năm trong khoảng 61% – 63%, thời gian sống toàn bộ (OS) từ 66% – 87%; đối với nhóm có người cho không cùng huyết thống, kết quả không tốt bằng, EFS từ 27% – 55%, OS từ 45% – 65% [30].

Trong suốt thời gian dài điều trị, các biến chứng của ghép tế bào gốc ở bệnh nhân trẻ được tổng hợp, bao gồm bệnh mảnh ghép chống chủ (GVHD – Graft versus host disease) cấp và mạn, vô sinh, xơ hóa phổi, suy giảm nội tiết, các vấn đề ảnh hưởng lên sự tăng trưởng và hội chứng chuyển hóa. Từ năm 2000 đến nay, biến chứng của dị ghép giảm đáng kể nhờ vào quản lý nhiễm trùng và kiểm soát GVHD tốt hơn. Trong một nghiên cứu của Tổ chức ghép tủy, sức khỏe của các bệnh nhân từ tốt đến rất tốt ở 78%, biến chứng lâu dài chủ yếu là GVHD mạn ở nhưng đối tượng được ghép không cùng huyết thống [3]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác về ghép trên bệnh nhi bệnh Bạch cầu hoặc Loạn sinh tủy, GVHD mạn liên quan đến tỉ lệ tử vong đáng kể, 24% bệnh nhi tử vong trong vòng 5 năm. Đối với những người còn sống, GVHD cấp và mạn tính gây những ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống [30].

Gần đây, khi tập trung vào đáp ứng và độc tính tối thiểu của TKI, thì vai trò của ghép tế bào gốc ngay cả khi có người cho phù hợp HLA đang được cân nhắc và có một số ý kiến không đồng thuận. Nếu bệnh nhân có sự hạn chế về tuân thủ và chi phí khi điều trị lâu dài với TKI thì ghép tế bào gốc cũng nên được cân nhắc. Do vậy, hiện tại, chỉ định ghép tế bào gốc ở trẻ em và thanh thiếu niên bao gồm thất bại với điều trị TKI, bệnh tiến triển trong thời gian dùng TKI hoặc bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn chuyển cấp [3]. Trung tâm nghiên cứu về ghép tế bào gốc quốc tế đã tiến hành một phân tích hồi cứu, so sánh kết quả của những bệnh nhân điều trị IM trước ghép và những bệnh nhân không điều trị IM. Những bệnh nhân nhận IM có nguy cơ tử vong thấp hơn và làm giảm gánh nặng bệnh tật trước khi ghép, từ đó, giảm nguy cơ tái phát sau ghép. Vai trò điều trị TKI sau ghép vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, có một số báo cáo cho rằng việc sử dụng IM sau ghép có thể phòng ngừa bệnh tái phát và điều trị GVHD mạn. Nhiều trung tâm nhi khoa và người lớn đã sử dụng TKI sau ghép với thời gian kéo dài đến 1 năm [30].

1.2.1.2 Các thuốc ức chế men Tyrosine kinase

Thuốc TKI nhắm đến mục tiêu chủ yếu là hoạt động của men Tyrosine kinase, liên quan trực tiếp đến sinh bệnh học của bệnh BCMDT. Đây là một trong những tiến bộ vượt bậc của y học hiện đại. Việc hiểu biết đầy đủ hơn về các rối loạn SHPT có liên quan đến bệnh, dẫn đến sự hình thành và phát triển một loại thuốc có hiệu quả cao trong điều trị. Mặc dù không chữa khỏi bệnh nhưng các thuốc này có thể kiểm soát bệnh lâu dài ở đa số bệnh nhân với tác dụng phụ tối thiểu. Do đó, các thuốc này dần trở thành sự lựa chọn đầu tay cho hầu hết các bệnh nhân mới chẩn đoán BCMDT cả ở người lớn lẫn trẻ em.

Hiệu quả điều trị của các TKI sẽ dựa vào các mức đáp ứng về huyết học, DTTB và SHPT, do đó Tổ chức chuyên về bệnh Bạch cầu của Châu Âu ELN (European Leukemia Net) đã công bố các tiêu chuẩn trong bảng 1.3 [31]:

Bảng 1.3: Tiêu chuẩn đáp ứng với điều trị thuốc TKI.

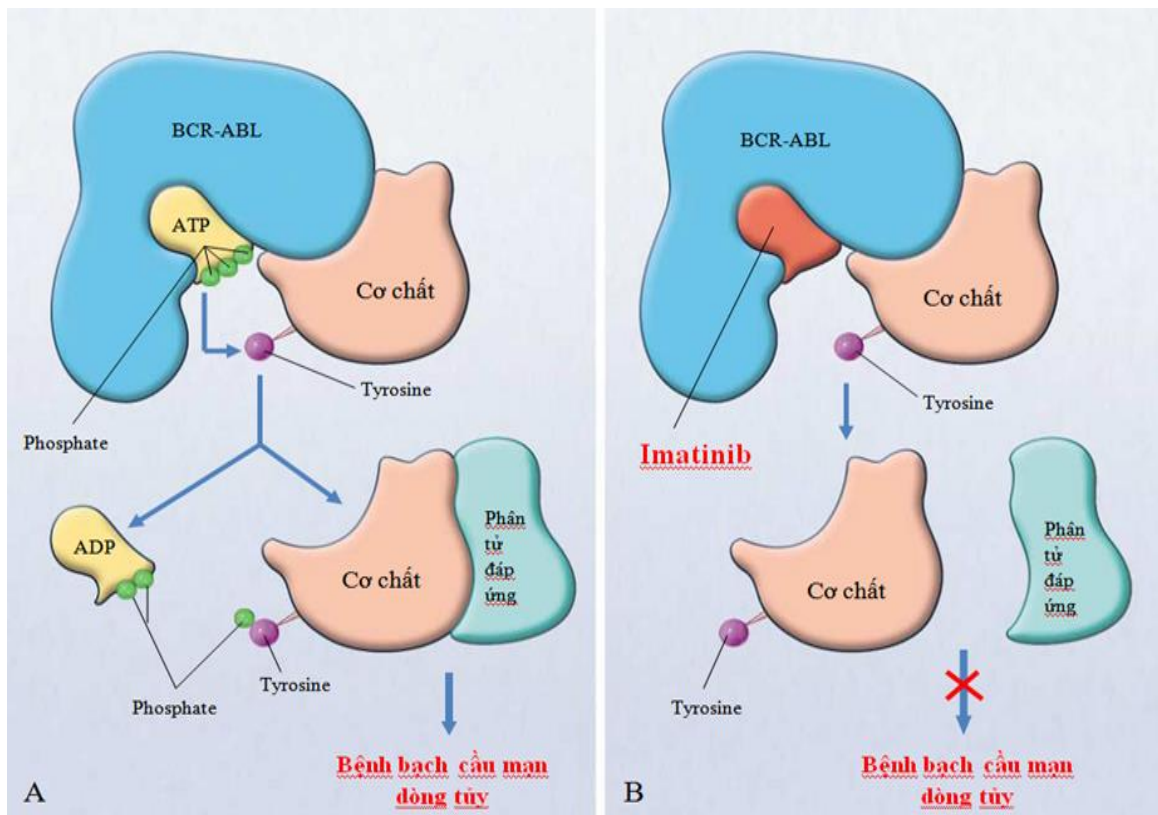
Đáp ứng	Tiêu chuẩn
Đáp ứng huyết học hoàn toàn (Complete hematologic response – CHR)	- Huyết đồ bình thường: ✓ Số lượng tiểu cầu $< 450 \times 10^9/L$ ✓ Số lượng bạch cầu $< 10 \times 10^9/L$ ✓ Phết máu ngoại vi: không hiện diện tế bào non - Không có triệu chứng của bệnh với lách to
Đáp ứng DTTB (Cytogenetic response – CyR)	- Hoàn toàn (CCyR – Complete CyR): nhiễm sắc thể Philadelphia âm tính - Một phần (PCyR – Partial CyR): nhiễm sắc thể Philadelphia từ 1% – 35% - Tốt/phần lớn (MCyR – Major CyR): bao gồm CCyR và PCyR, nhiễm sắc thể Philadelphia từ 0% – 35% - Kém/phần nhỏ (mCyR – Minor CyR): nhiễm sắc thể Philadelphia từ 36% – 65% - Tối thiểu (minCyR – Minimal CyR): nhiễm sắc thể Philadelphia từ 66% – 95% - Không đáp ứng: nhiễm sắc thể Philadelphia trên 95%
Đáp ứng SHPT (Molecular response – MR)	- Sớm (EMR – Early MR): $BCR-ABL1$ (IS) $\leq 10\%$ ở 3 và 6 tháng - Hoàn toàn (CMR – Complete MR): không phát hiện bản mã nào của gen $BCR-ABL1$ trên 2 lần xét nghiệm RQ-PCR hay nested PCR (độ nhạy ít nhất 10^{-4}) - Phần lớn (MMR – Major MR): $BCR-ABL1$ (IS) $\leq 0,1\%$ hoặc giảm 3-log $BCR-ABL1$ mARN so với mức ban đầu.

1.2.1.3 Imatinib Mesylate

+ Cơ chế tác dụng của IM

IM là TKI thế hệ đầu tiên được FDA chấp nhận để điều trị bệnh BCMDT cho người lớn vào năm 2001, cho trẻ em vào năm 2003. Lợi ích từ phác đồ dùng IM dường như tương tự nhau giữa nhóm người trẻ tuổi và cao tuổi [32].

Hoạt động của men *BCR-ABL1* Tyrosine kinase cần thiết cho chức năng chuyển dạng tế bào, do đó ức chế men này sẽ ức chế bệnh BCMDT. IM là dẫn xuất của 2-phenylaminopyrimidine được đưa vào thử nghiệm lâm sàng từ năm 1998 với tên là STI 571. IM ức chế Abelson protein – Tyrosine kinase bằng cách cạnh tranh với ATP điểm gắn p210^{BCR-ABL} từ đó ức chế hoạt tính Tyrosine kinase của protein này.



Hình 1.10: Hoạt động của BCR-ABL1 (A) và cơ chế tác dụng của IM (B) [33].

“Nguồn: New England Journal of Medicine 2002”

IM làm giảm khả năng nhân lên của tế bào gốc dòng bạch cầu hạt, đại thực bào của bệnh nhân BCMDT và ức chế sự phát triển của các tế bào gốc ác tính tiên phát. Khi đưa vào cơ thể, IM được chuyển hóa qua gan, thông qua hệ men CYP3A4. IM được hấp thu nhanh qua đường uống, đồng thời duy trì sinh khả dụng khá cao (tới 98%) và thời gian bán hủy vào khoảng 13 – 16 giờ. Một số nghiên cứu in vitro cho thấy nồng độ IM khoảng 1 $\mu\text{mol/l}$ đủ để gây chết tế bào ung thư. Liều lượng này có thể đạt được nếu cho bệnh nhân dùng 300 mg thuốc/ngày.

IM có tác dụng trên tất cả các giai đoạn của BCMDT (giai đoạn chuyển cấp, tiến triển, mạn sau khi thất bại với điều trị Interferon alpha).

+ Hiệu quả điều trị của IM

Ở người lớn, hiệu quả của IM đã được chứng minh qua rất nhiều nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu lớn nhất về IM là nghiên cứu IRIS được thực hiện trên 1.106 bệnh nhân BCMDT giai đoạn mạn mới chẩn đoán ngẫu nhiên nhận điều trị với IM 400 mg/ngày hoặc Interferon alpha phối hợp với Cytarabine liều thấp [34]. Dữ liệu phân tích cuối cùng (sau 11 năm theo dõi) cho thấy hiệu quả và sự an toàn của IM [35]. Tỷ lệ cộng dồn của MCyR và CCyR ở thời điểm kết thúc nghiên cứu là 89% và 82,8%. Trong số những bệnh nhân có thể đánh giá bằng DTTB hoặc SHPT ở năm thứ 10, tỷ lệ CCyR và MMR là 92% và 93%. Tỷ lệ PFS, EFS và OS sau 10 năm là 92%, 80% và 83%. Các số liệu vừa nêu cho thấy, IM có hiệu quả rất tốt ở bệnh nhân BCMDT giai đoạn mạn, mang lại đáp ứng điều trị cao và kéo dài thời gian sống của người bệnh.

Tại bệnh viện TMHH TP.HCM, năm 2015, tổng kết về điều trị bệnh BCMDT gồm 432 bệnh nhân từ 15 tuổi trở lên cho kết quả như sau: Tất cả bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đạt CHR với IM. MCyR và CCyR là 86,6% và 81,1%. Có 3 yếu tố có liên quan đến đáp ứng DTTB: chỉ số Sokal, tỷ lệ tế bào non trong máu ngoại vi và thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc điều trị IM.

Tỉ lệ CMR là 56,5%. Sau 10 năm, OS là 89,4%, PFS là 89,6% và EFS là 78,3%. Tỉ lệ tế bào non trong máu ngoại vi và đáp ứng hoàn toàn về DTTB, SHPT trong vòng 12 tháng sử dụng IM là các yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống còn của bệnh nhân [12].

❖ *Đối với trẻ em và thanh thiếu niên*

Các dữ liệu về sử dụng TKI trên trẻ em còn hạn chế. Thử nghiệm giai đoạn 1 từ tổ chức Ung thư nhi đánh giá 31 trẻ em bệnh Bạch cầu sử dụng IM liều 260 – 570 mg/m². IM được dung nạp rất tốt và liều dung nạp tối đa không xác định được. Liều 400 – 600 mg ở người lớn tương đương với liều từ 260 – 340 mg/m² ở trẻ em. Như vậy, liều khởi đầu được khuyến cáo nhiều nhất cho trẻ em là trong khoảng 340 mg/m². Mặc dù thử nghiệm giai đoạn 1 không phải là một thiết kế hiệu quả nhưng cũng ghi nhận được rằng 10 trong số 12 trẻ em đạt được CCyR [36].

Nghiên cứu thử nghiệm giai đoạn 4 tại Pháp ở 44 trẻ BCMDT giai đoạn mạn điều trị IM 260 mg/m², đáp ứng huyết học đạt được ở 98% bệnh nhi, CCyR và MMR là 61% và 31% ở thời điểm 1 năm. Thời gian theo dõi trung bình là 31 tháng, PFS là 98%. Khoảng 30% bệnh nhân ngưng IM vì không đạt đáp ứng, một số được ghép tế bào gốc và một số chuyển sang TKI thế hệ thứ hai [18].

Một thử nghiệm phase 2 về IM liều từ 260 đến 340 mg/m² (làm tròn để tránh chia tách viên 100 mg) được tiến hành ở Châu Âu bao gồm 30 trẻ em bị BCMDT nguy cơ cao (kháng hoặc không dung nạp với Interferon alpha), giai đoạn tiến triển, hoặc tái phát sau ghép tế bào gốc. Đáp ứng rất tốt với CHR đạt được ở 80% và CCyR ở 60% trẻ giai đoạn mạn tính. Đối với bệnh nhi ở giai đoạn tiến triển, CHR là 75% và CCyR là 29%. Ước tính OS 1 năm là 95% và 75% lần lượt đối với bệnh nhân giai đoạn mạn tính và giai đoạn tiến triển [37].

Năm 2011, nghiên cứu của Champagne về liều IM 340 mg/m²/ngày trên 51 bệnh nhân từ 22 tuổi trở xuống cho kết quả như sau: 80% đạt CHR sau 2

tháng, 38% đạt CCyR sau kết thúc tháng thứ 3 và 72% đạt CCyR với thời gian trung vị 5,6 tháng, CMR là 27%, PFS và OS 3 năm là 72% và 92% [38].

Nghiên cứu mới nhất năm 2018 của Suttorp và cộng sự cho đối tượng từ 18 tuổi trở xuống với liều IM 300 mg/m²/ngày: EFS 18 tháng là 97%. Theo tiêu chuẩn ELN 2006: đáp ứng huyết học tháng thứ 3, CCyR tháng 12, MMR tháng 18 lần lượt là 98%, 63% và 59%. Có 27% bệnh nhân thất bại với IM do kháng hoặc không dung nạp [19].

Tại TP.HCM, nghiên cứu của Nguyễn Quốc Thành và cộng sự năm 2011 trên 32 bệnh nhi ghi nhận tỉ lệ MCyR và CCyR là 93,8% và 71,8%. Sau 5 năm theo dõi, EFS và OS lần lượt là 93% và 96%. Có 13,5% bệnh nhân chuyển cấp và 5,1% bệnh nhân tử vong [5].

Bảng 1.4: Các nghiên cứu về đáp ứng của IM điều trị BCMĐT trẻ em.

Nghiên cứu	Bệnh nhân	Đáp ứng					
		CHR	CCyR		MMR		MR ⁴
		3 tháng	6 tháng	12 tháng	12 tháng	18 tháng	12 tháng
Millot (2011) [18]	44	86%	46%	61%	31%	55%	11%
Thành (2011) [5]	32	100%		71,8%	56,3%		
Giona (2015) [39]	47	-	-	96%	67%	82%	33%
Suttorp (2018) [19]	146	89%	26%	65%	46%	59%	11%

Bảng 1.5: Các nghiên cứu về thời gian sống của IM điều trị BCMDT trẻ em.

Nghiên cứu	Bệnh nhân	Thời gian sống		
		Thời điểm	PFS	OS
Millot (2011) [18]	44	36 tháng	98%	-
Champagne (2011) [38]	51	36 tháng	72%	92%
Thành (2011) [5]	32	60 tháng	93%	96%
Suttorp (2018) [19]	146	18 tháng	97% (EFS)	-

+ Độc tính của IM

Nhìn chung, IM là thuốc có khả năng dung nạp tốt, và có ít độc tính hơn các thuốc hóa trị liệu khác và ghép tế bào gốc. Ở người lớn BCMDT giai đoạn mạn, tỉ lệ bệnh nhân bị giảm số lượng bạch cầu và tiểu cầu độ 3 hoặc 4 lần lượt là 13% và 7%. Ở trẻ em, 27% bệnh nhi có giảm số lượng bạch cầu độ 3 hoặc 4, có 5% trẻ có giảm số lượng tiểu cầu độ 3 hoặc 4, và thiếu máu độ 3 hoặc 4 chiếm tỉ lệ 2,5%. Giảm tế bào máu có thể kiểm soát được bằng cách tạm ngưng dùng IM [30].

Các độc tính không phải huyết học bao gồm các triệu chứng về đường tiêu hóa, như buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Các độc tính khác bao gồm phát ban, phù, các xét nghiệm chức năng gan tăng cao, đau cơ và đau xương. Đối với các trường hợp giữ nước, lượng muối nhập cần được hạn chế và thuốc lợi tiểu có thể được sử dụng. Phát ban da nhẹ có thể điều trị bằng steroid bôi [16].

Độc tính về tim, gồm đoạn QT kéo dài do IM hoặc các TKI thế hệ thứ hai có thể xảy ra. Có nhiều tranh cãi liên quan đến độc tính tim với IM, và nhiều tác giả kết luận rằng có thể không có tăng nguy cơ rối loạn chức năng của tim. Không có báo cáo về rối loạn chức năng tim ở trẻ em. Tuy nhiên, bởi vì trẻ em sẽ được điều trị với khoảng thời gian kéo dài hơn so với người lớn nên biến chứng có thể xảy ra bất ngờ, do vậy cần theo dõi sát [3].

IM làm rối loạn chu chuyển xương và thay đổi mật độ chất khoáng xương ở người lớn. Trẻ em có bộ xương chưa trưởng thành nên chịu tác động nặng nề hơn. Sự chậm phát triển cũng là một tác dụng phụ liên quan đến trẻ em, đặc biệt đối với trẻ trước tuổi dậy thì. Các báo cáo trường hợp bệnh đã cảnh báo nguy cơ chậm phát triển ở trẻ em dùng IM. Các báo cáo lớn hơn từ châu Âu đã khẳng định sự chậm trễ tăng trưởng này. Một nghiên cứu xem xét sự tăng trưởng của 48 trẻ em được điều trị bằng IM và thấy rằng 73% bệnh nhân có chiều cao trung vị giảm xuống 0,61 trong thời gian là 34 tháng [40]. Tác động tiêu cực về chiều cao phần lớn là ở trẻ trước dậy thì. IM đã được chứng minh là gây giảm calci máu và giảm phosphate máu và có lẽ có tác dụng phụ trên sự khỏe mạnh của xương. Theo dõi chiều cao và các xét nghiệm về xương là cần thiết. Một vài nghiên cứu đề nghị phối hợp hormone tăng trưởng và IGF tái tổ hợp để cải thiện chiều cao khi trưởng thành ở trẻ nhận TKI, tuy nhiên, bằng chứng về độ an toàn và hiệu quả vẫn chưa được kiểm nghiệm rõ [3].

IM cũng có thể gây quái thai, vì vậy không nên mang thai trong khi sử dụng thuốc. Bệnh nhân nữ trong độ tuổi vị thành niên nên được tư vấn kỹ về cân nhắc việc sinh sản nhằm tuân thủ điều trị lâu dài. Một câu hỏi quan trọng là trẻ em và trẻ vị thành niên bị BCMDT dùng TKI lâu dài thì có ảnh hưởng đến chức năng sinh sản về sau hay không? Theo một số ít trường hợp được mô tả thì có sự giảm chức năng sinh sản ở nữ vị thành niên và nữ trẻ tuổi điều trị IM. Vì vậy cần có những nghiên cứu với thời gian lâu dài hơn ở trẻ bệnh BCMDT [3].

TKI có thể gây rối loạn miễn dịch ở nhiều mức độ, vì vậy nên chích ngừa định kỳ cho trẻ. Vaccin sống thì không được khuyến cáo, sẽ an toàn hơn cho bệnh nhi nếu dùng vaccine đã được bất hoạt [3].

1.2.1.4 Các thuốc TKI thế hệ thứ hai

Các thuốc thế hệ thứ hai Dasatinib và Nilotinib được FDA chấp thuận năm 2006 và 2007 cho những bệnh nhân kháng và/hoặc không dung nạp IM và gần đây đã chứng minh ưu thế hơn hẳn IM trong điều trị khởi đầu.

Một thử nghiệm giai đoạn 1 của Tổ chức Ung thư nhi đã đánh giá tăng liều Dasatinib ở 39 trẻ có khối u kháng trị hoặc bệnh Bạch cầu. Tất cả 8 bệnh nhi chẩn đoán BCMDT đều có đáp ứng với Dasatinib, bao gồm 3 bệnh nhi có PCyR và 3 bệnh nhi có CCyR [41]. Ngoài ra, Bristol-Myers Squibb hiện đang thử nghiệm Dasatinib giai đoạn 2 mở rộng cho trẻ em mới được chẩn đoán BCMDT giai đoạn mạn. Nghiên cứu mới nhất của Gore và cộng sự năm 2018 trên 61 bệnh nhi mới chẩn đoán BCMDT giai đoạn mạn dùng Dasatinib cho kết quả rất khả quan: CCyR hơn 55% ở thời điểm 6 tháng. Ở thời điểm 12 tháng, CCyR và MMR lần lượt là 92% và 52%. PFS 48 tháng là 93% [42].

Thông tin về việc sử dụng Nilotinib ở trẻ em rất hạn chế. Báo cáo trên 16 bệnh nhân nhi, với một nửa là Bạch cầu cấp dòng lympho có nhiễm sắc thể Philadelphia dương và 5 bệnh nhi là BCMDT giai đoạn mạn và/hoặc chuyển cấp, bệnh nhi trên 40 kg sử dụng liều 400 mg hai lần một ngày và 300 mg hai lần một ngày cho bệnh nhi dưới 30 kg, Wayne và cộng sự cho thấy mặc dù Nilotinib có dữ liệu an toàn tương tự như ở người lớn nhưng nó không có lợi cho những bệnh nhi thất bại IM và Dasatinib [43]. Nilotinib gây kéo dài QT và tử vong đột ngột, không nên dùng khi hạ kali hoặc magie máu. Nghiên cứu mới nhất về Nilotinib được công bố năm 2018 trên 25 bệnh nhi dưới 18 tuổi cho thấy MMR ở thời điểm 18 tháng là 68% tuy nhiên tác dụng phụ gặp ở tất cả các trẻ, trong đó mức độ nặng chiếm 72%, có 32% trẻ phải ngưng điều trị. Thường gặp nhất là độc tính gan (64%), rash da (60%), ức chế tủy (32%) và đoạn QT kéo dài (16%) [44].

Bảng 1.6: Liều khuyến cáo TKI được chấp nhận cho trẻ em và tỉ lệ đạt MMR [4].

		Tỷ lệ trẻ bệnh BCMDT giai đoạn mạn đạt MMR khi điều trị đầu tay với TKI				
Liều khuyến cáo		<i>Bệnh nhân</i>	<i>12 tháng</i>	<i>18 tháng</i>	<i>24 tháng</i>	<i>Nghiên cứu</i>
IM	300 mg/m ² /ngày	146	42%	59%	69%	Suttorp 2018
	260 mg/m ² /ngày	44	31%	55%	60%	Millot 2017
Nilotinib	230 mg/m ² x 2 lần/ngày	25	64%	68%	-	Hijiya 2017
Dasatinib	60 mg/m ² /ngày	84	52%	65%	70%	Gore 2018

1.2.1.5 Vai trò đáp ứng sớm của các thuốc TKI

Đạt được đáp ứng DTTB và SHPT là các yếu tố tiên lượng quan trọng trong điều trị bệnh BCMDT với IM, đặc biệt, khi các đáp ứng này đạt được càng sớm thì thời gian sống còn của bệnh nhân càng kéo dài. Nghiên cứu IRIS ghi nhận những bệnh nhân đạt được CCyR và đồng thời đạt được MMR tại 18 tháng sẽ có OS sau 5 năm là 100% [34]. Bên cạnh đó, PFS tốt hơn có ý nghĩa đối với những bệnh nhân đạt được bất kì đáp ứng DTTB nào ở tháng thứ 6 và đạt MCyR ở tháng 12 so với những bệnh nhân không đạt được bất kì đáp ứng DTTB nào ở tháng thứ 6 hoặc đạt thấp hơn MCyR ở tháng 12. Với thời gian theo dõi là 60 tháng, tỉ lệ PFS cao hơn ở nhóm bệnh nhân đạt CCyR ở tháng thứ 12 so với nhóm bệnh nhân không MCyR ở tháng thứ 12 (97% và 81%) ($p < 0,001$). Nghiên cứu của Hughes [45] cũng cho kết quả tương tự với OS và PFS cao hơn ở nhóm bệnh nhân đạt CCyR ở tháng thứ 12 so với nhóm bệnh

nhân không đạt được đáp ứng này: 98,8% so với 74,1% ($p = 0,03$) và 96% so với 74% ($p = 0,007$). Nghiên cứu của Kantajian [46] khẳng định: những bệnh nhân không đạt MCyR tại thời điểm tháng 12 có OS sau 3 năm thấp hơn: 84% so với 99% ($p < 0,001$). Tại bệnh viện TMHH TP.HCM, theo tổng kết 10 năm: CCyR cũng là yếu tố tiên lượng độc lập của PFS, EFS và OS ($p < 0,05$), những bệnh nhân đạt được các đáp ứng này ở thời điểm trong vòng 12 tháng sử dụng IM sẽ có được sự bền vững của đáp ứng điều trị.

Bên cạnh đó, đạt được CMR cũng là một yếu tố tiên lượng vô cùng quan trọng. Nghiên cứu IRIS [47] cho thấy việc đạt đáp ứng SHPT ở tháng thứ 12 và 18 có liên quan đến kết quả điều trị lâu dài. Ở tháng thứ 60, những bệnh nhân đạt được CMR và giảm ít nhất 3 log nồng độ bản sao *BCR-ABL1* sau 18 tháng điều trị có PFS là 100%. Những bệnh nhân giảm ít hơn 3 log nồng độ bản sao *BCR-ABL1* có tỉ lệ này là 87% ($p < 0,001$). Không có bệnh nhân nào đạt CMR và giảm ít nhất 3 log nồng độ bản sao *BCR-ABL1* ở tháng thứ 12 chuyển sang giai đoạn tiến triển hoặc chuyển cấp sau 60 tháng theo dõi.

1.2.1.6 Những khuyến cáo về theo dõi đáp ứng điều trị

Bản cập nhật NCCN 2019 đã đưa ra một thang đo đáp ứng dựa theo kết quả RQ-PCR (theo chuẩn IS), từ đó, giúp các bác sĩ lâm sàng nhanh chóng đánh giá tình trạng của bệnh nhân và đưa ra quyết định điều trị hợp lý theo từng thời điểm.

Bảng 1.7: Thang đo đáp ứng điều trị [28].

<i>BCR-ABL</i> (IS)	3 tháng	6 tháng	12 tháng	> 12 tháng
> 10%	Vàng	Đỏ		
> 1 – 10%	Xanh		Vàng	Đỏ
> 0,1 – 1%	Xanh			Vàng
≤ 0,1%	Xanh			

Bảng 1.8: Hướng xử trí dựa trên thang đo đáp ứng điều trị [28].

	Đánh giá	Điều trị tiếp theo
Đỏ	Sự tuân thủ của bệnh nhân và tác dụng của thuốc.	Chuyển TKI khác, cân nhắc ghép tế bào gốc.
Vàng	Đột biến kháng thuốc.	Chuyển TKI khác hoặc tiếp tục hoặc tăng liều IM (tối đa 800 mg), cân nhắc ghép tế bào gốc.
Xanh	Tiếp tục theo dõi và quản lý tác dụng phụ.	Tiếp tục TKI đang dùng.

1.2.1.7 Kháng hoặc không dung nạp thuốc

Mặc dù sự ra đời của IM đã giúp cải thiện rõ rệt hiệu quả điều trị BCMĐT, nhưng vẫn có 30% – 40% bệnh nhân chưa đạt hoặc thậm chí không đạt được đáp ứng tốt nhất với thuốc. Trong cập nhật sau 8 năm theo dõi của nghiên cứu IRIS, ít nhất có đến 37% bệnh nhân điều trị với IM có kết quả chưa như mong muốn: 17% không đạt được CCyR, 15% mất đáp ứng DTTB đã đạt trước đó và 5% bất dung nạp với IM [34]. Từ thời điểm 18 tháng đến 24 tháng, sự đề kháng thuốc được ghi nhận ở bệnh nhân được điều trị ban đầu với IM ở các giai đoạn chuyển cấp, tiến triển và mạn tính lần lượt là 80%, 40% – 50%, 10% – 15% [48]. Sự mất đáp ứng hoặc kháng thuốc khiến tiên lượng của bệnh nhân rất xấu dù có chuyển sang thuốc TKI khác hoặc ghép tế bào gốc. Trong một nghiên cứu hồi cứu tại MD Anderson Cancer Center, ước tính tỉ lệ sống sót 3 năm ở các bệnh nhân thất bại với IM lần lượt là 7% ở giai đoạn cấp, 30% ở giai đoạn tiến triển và 72% ở giai đoạn mạn [49]. Ở bệnh nhi, nghiên cứu của Millot và cộng sự ghi nhận có khoảng 42% trường hợp ngưng điều trị với IM do bệnh

tiến triển, độc tính, thất bại sau đạt đáp ứng ban đầu và do sự lựa chọn của bác sĩ (ghép tế bào gốc khi đạt đáp ứng tối ưu). Sau thời gian theo dõi 3 năm, tỉ lệ bệnh tiến triển và/hoặc tử vong chiếm 7% [21].

Kháng với IM được phân thành 2 nhóm:

- *Kháng nguyên phát*: không đạt được bất cứ đáp ứng nào với IM
- *Kháng thứ phát*: mất đáp ứng điều trị đã đạt được trước đó.

Tổ chức Bệnh bạch cầu châu Âu ELN vào năm 2013 đã cập nhật và đưa ra định nghĩa về tình trạng kháng IM, được xác định bởi các tiêu chuẩn thất bại với điều trị ở những mốc thời gian quan trọng.

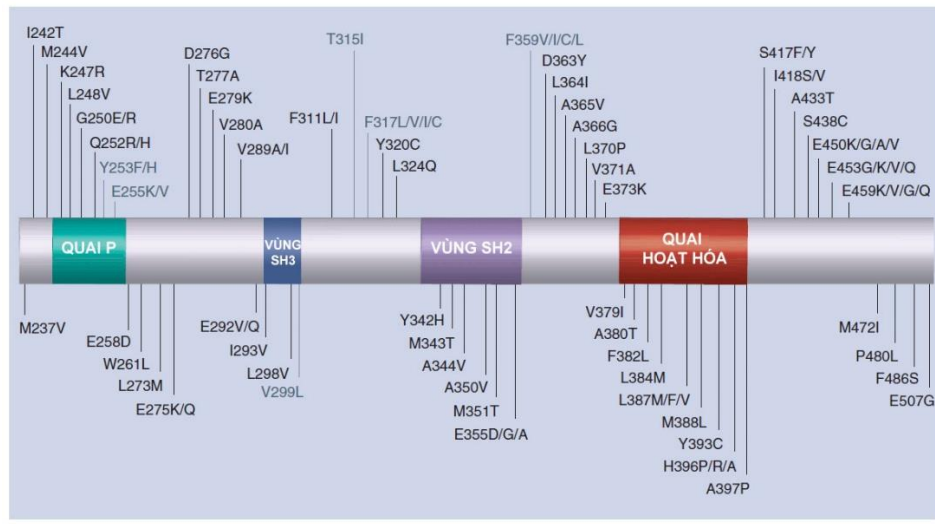
Bảng 1.9: Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng tại từng mốc thời gian [31].

Thời gian	Đáp ứng tối ưu	Đáp ứng kém tối ưu	Thất bại
3 tháng	$BCR-ABL1 \leq 10\%$ và/hoặc MCyR	$BCR-ABL1 > 10\%$ và/hoặc nhiễm sắc thể Philadelphia 36% – 95%	Không đạt được CHR và/hoặc nhiễm sắc thể Philadelphia > 95%
6 tháng	$BCR-ABL1 < 1\%$ và/hoặc CCyR	$BCR-ABL1$ 1% – 10% và/hoặc MCyR	$BCR-ABL1 > 10\%$ và/hoặc kém hơn MCyR
12 tháng	$BCR-ABL1 < 0,1\%$	$BCR-ABL1$ 0,1% – 1%	$BCR-ABL1 > 1\%$ và/hoặc không đạt CCyR
18 tháng	CCyR hoặc MMR	CCyR (không đạt MMR)	Không đạt CCyR

Cơ chế kháng IM khá đa dạng, nhưng nhìn chung được chia thành hai nhóm chính: độc lập *BCR-ABL1* và phụ thuộc vào *BCR-ABL1* [50].

- *Độc lập BCR-ABL1*: là do tồn tại những tế bào gốc mang gen đột biến không nhạy cảm thuốc, ở những tế bào gốc này, có một sự khuếch đại quá mức gen *BCR-ABL1*; hoặc xuất hiện những đột biến kháng thuốc hay nồng độ thuốc trong tế bào không đủ để tạo hiệu ứng khiến cho chúng ít nhạy với thuốc. Bên cạnh đó còn do một số nguyên nhân khác như: vấn đề về dược động học; cơ chế bơm đẩy thuốc ra khỏi tế bào; những con đường tín hiệu phụ; sự biến đổi di truyền có tính chất dòng.

- *Phụ thuộc vào BCR-ABL1*: đột biến vùng kinase trên *ABL*. Bản chất đột biến này là thay thế một amino acid này thành một amino acid khác. Chúng gây thay đổi vùng gắn kết với ATP (quai P), làm hạn chế trong cấu trúc protein, đồng thời biến đổi các cầu nối hydro cần thiết cho sự gắn kết thuốc [51]. Các đột biến sẽ được nhóm thành 4 nhóm chính: nhóm đột biến tại vị trí gắn ATP, nhóm đột biến vị trí gắn Imatinib, nhóm đột biến quai hoạt hóa và nhóm đột biến vùng xúc tác. Ở người lớn, tác giả người Úc Timothy Hughes đã phân ra được 9 đột biến thường gặp nhất (chiếm 85% các trường hợp): *M244V*, *G250E*, *Y253F/H*, *E255K/V*, *T315I*, *M351T* và *F359V*. Đến hiện tại, có gần 100 đột biến được phát hiện, nằm trên 60 vị điểm khác nhau trên phân tử *BCR-ABL1*. Mức độ kháng thuốc cao nhất nằm ở đột biến *T315I* và những đột biến điểm trong vùng P-loop (gồm *G250E*, *Q252H*, *Y253F* và *E255K/V*) [25].



Hình 1.11: Vị trí các đột biến trên vùng kinase của phân tử BCR-ABL1 [52].

“Nguồn: Pharmacogenomics, 2012”

Các phương án kiểm soát bệnh ở giai đoạn kháng thuốc bao gồm: tăng liều IM, chuyển TKI thế hệ sau hoặc dị ghép tế bào gốc.

Một nghiên cứu trên đối tượng trẻ em và thanh thiếu niên tại Trùng Khánh, Trung Quốc có 36,8% (8/21) bệnh nhân cần tăng liều IM do không đạt được đáp ứng tối ưu hoặc mất đáp ứng SHPT đã đạt được trước đó, chỉ có 2 bệnh nhân có hiệu quả. Đối với 6 bệnh nhân không hiệu quả, 2 bệnh nhân được chuyển qua Dasatinib và đạt lại được các đáp ứng tốt. Nghiên cứu này cho rằng chuyển sang TKI thế hệ thứ hai có thể thích hợp hơn là tăng liều IM ở những bệnh nhi kháng IM [53].

Các TKI mới hơn như Dasatinib, Nilotinib và Bosutinib được sử dụng ở những bệnh nhân điều trị IM thất bại, kháng hoặc không dung nạp thuốc. Hầu hết, bệnh nhân trong những trường hợp này sẽ đáp ứng với những thuốc mới này dựa theo kết quả trong các thử nghiệm giai đoạn I/II.

Sự lựa chọn thuốc có thể tùy thuộc vào các tác dụng phụ của thuốc, bệnh đi kèm của bệnh nhân, và loại đột biến kháng thuốc. Tuy nhiên, cần lưu ý, đột biến có thể không phát hiện được ở khoảng 50% bệnh nhân kháng IM.

Mặc dù các dữ liệu lâm sàng cho thấy lợi ích tương đối, việc sử dụng các thuốc TKI khác nhau trên những bệnh nhân dưới 18 tuổi có đột biến kháng thuốc vẫn còn đang được nghiên cứu, nhưng có thể tham khảo như sau [16]:

- Ghép tế bào gốc hoặc thử nghiệm lâm sàng: *T315I*
- Dasatinib tốt hơn Nilotinib: *Y235H, E225K/V, F359V/C/I*
- Nilotinib tốt hơn Dasatinib: *V299L, T315A, F317L/V/I/C*
- Dasatinib và Nilotinib như nhau: các đột biến khác

1.2.1.8 Mỗi quan tâm khi điều trị BCMDT trẻ em bằng TKI [3]

Mục tiêu điều trị bệnh BCMDT tương tự nhau ở người lớn và trẻ em: đạt lui bệnh, giảm yếu tố nguy cơ bệnh tiến triển và kéo dài thời gian sống. Tuy nhiên, việc điều trị ở trẻ em gặp thử thách là vừa phải đạt được những mục tiêu trên vừa phải giảm tối thiểu độc tính cho 60 đến 70 năm. Trong nghiên cứu GIMEMA, tần suất bệnh nhân người lớn trẻ tuổi điều trị với TKI có khả năng tiến triển và chuyển cấp ở thời điểm 8 năm là 16% cao hơn so với bệnh nhân người lớn tuổi hơn (5%) hoặc người già (7%). Trẻ em có tuổi thọ dài hơn nhiều do đó có khả năng tiếp xúc lâu hơn với liệu pháp TKI, nhưng lại chưa có dữ liệu nào về tác dụng lâu dài của thuốc quá 15 năm. Hơn nữa, việc điều trị với TKI thời gian dài sẽ tăng nguy cơ xuất hiện các bất lợi về sau và có thể sẽ ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất của trẻ.

Bên cạnh đó, một vấn đề nữa được ghi nhận từ các chuyên gia ung thư nhi là sự kém tuân thủ trong nhóm thanh thiếu niên so với người lớn tuổi và trẻ nhỏ làm cho việc sử dụng TKI kéo dài ít khả thi hơn ở những bệnh nhân này. Sự lựa chọn TKI cũng dựa vào yếu tố này, liệu Nilotinib 2 lần mỗi ngày có thể khó khăn hơn cho bệnh nhi hơn là liệu dùng 1 lần mỗi ngày của IM và Dasatinib. Cải tiến công thức của các TKI với vị dễ uống hơn cũng có thể giúp các bệnh nhi tuân thủ. Các phương pháp khác như: giám sát trực tiếp hoặc dùng các hệ

thống nhắc nhở khác nhau có thể là cần thiết nếu như muốn bệnh nhân đạt đáp ứng tối ưu với TKI.

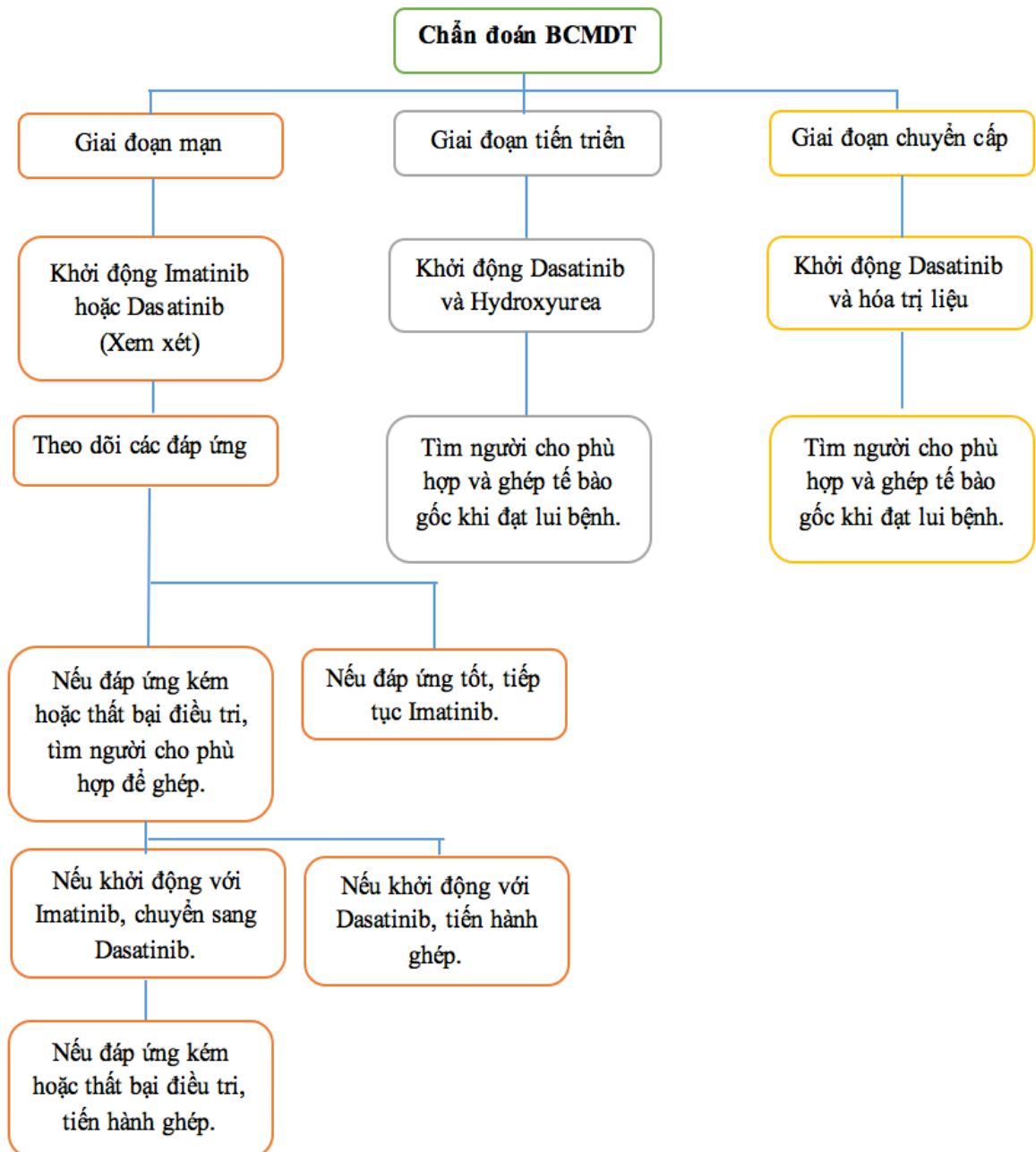
Một yếu tố khác cần được xem xét là chi phí tích lũy của liệu pháp TKI ở trẻ em do thời gian điều trị kéo dài mặc dù điều này gần đây đã được giải quyết một phần nhờ vào các sản phẩm tương đương sinh học (generic).

Tổng hợp các vấn đề trên thì rõ ràng mục tiêu của quản lý BCMDT ở trẻ em là nên tránh việc sử dụng quá lâu TKI. Vậy, có nên ngưng các thuốc TKI? Các thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành để khảo sát xem việc dùng TKI có an toàn ở những bệnh nhân đạt được đáp ứng SHPT hoàn toàn hay không. Một số nghiên cứu cho thấy nếu ngưng TKI, một tỉ lệ đáng kể bệnh nhân sẽ tái phát. Nghiên cứu STIM trên bệnh nhân người lớn đạt được đáp ứng SHPT hoàn toàn ít nhất 2 năm cho kết quả như sau: 69/100 bệnh nhân với ít nhất 12 tháng theo dõi (trung vị 24 tháng) được khảo sát, trong đó 42/69 (61%) bị tái phát; tất cả bệnh nhân đều tái đạt được đáp ứng SHPT khi dùng lại IM. Do đó, nên tiếp tục sử dụng TKI nếu vẫn được dung nạp tốt và đạt được các đáp ứng ở những mốc thời gian tương ứng. Việc ngưng sử dụng TKI chỉ nên được xem xét trong điều kiện các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện tại các trung tâm có chất lượng cao và việc theo dõi đáp ứng SHPT sau ngưng thuốc được tiến hành chặt chẽ.

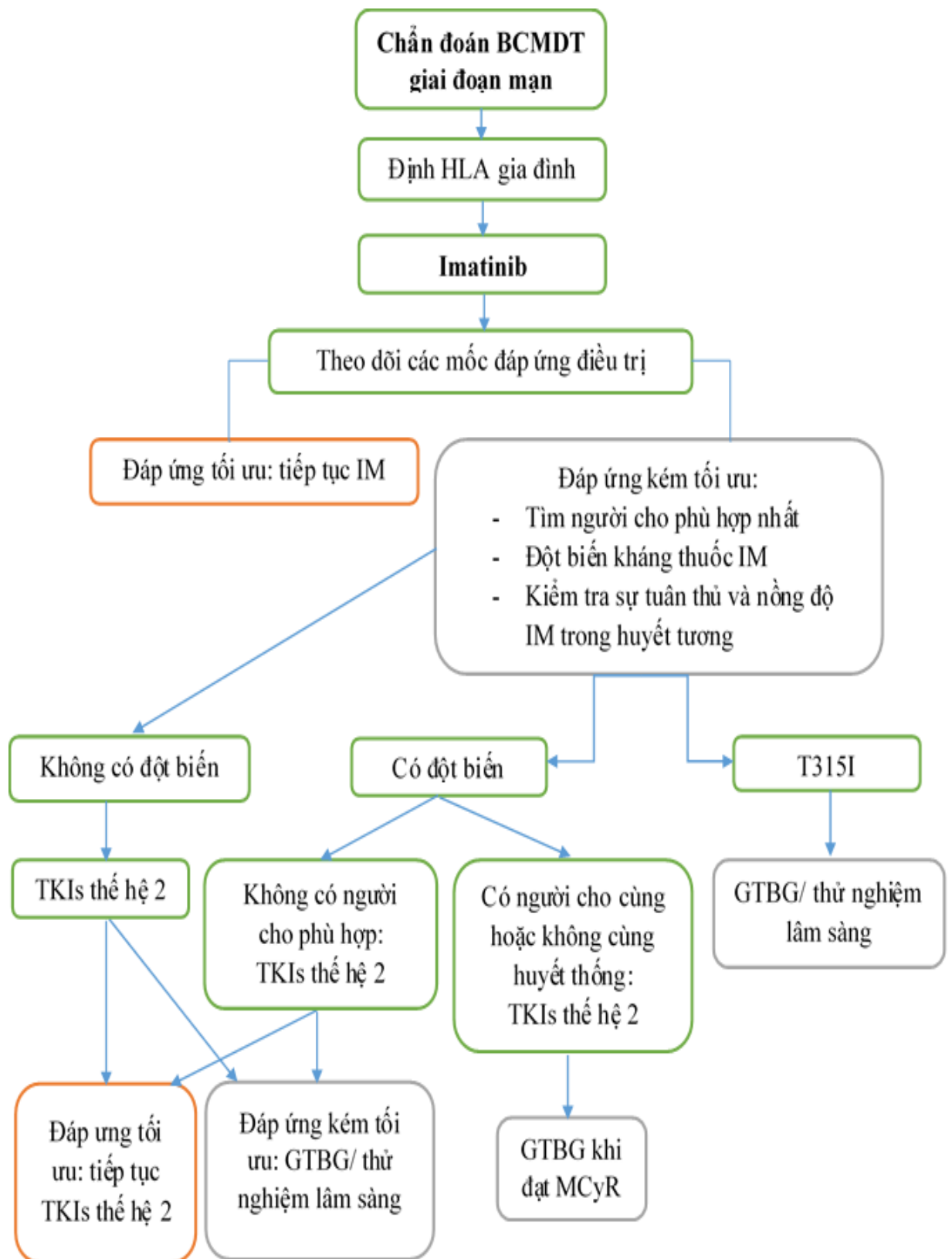
1.2.1.9 Các hướng dẫn điều trị BCMDT giai đoạn mạn ở trẻ em

Năm 2012, Jeffrey và cộng sự [30] đã tổng kết hiệu quả của ghép tế bào gốc tạo máu, sử dụng IM và các TKI thế hệ sau trên trẻ em. Đồng thời, các tác giả cũng đã so sánh tác dụng phụ cũng như chi phí giữa việc ghép tế bào gốc và dùng TKI. Từ đó, đưa ra các khuyến cáo dành riêng cho bệnh nhân BCMDT trẻ em như sau: đối với giai đoạn mạn nên chọn lựa bước đầu là TKI, không ghép; đối với giai đoạn tiến triển, chuyển cấp hoặc thất bại với TKI do kém dung nạp hoặc kháng thuốc thì nên được ghép tế bào gốc tạo máu.

Năm 2014, Josu de la Fuente và cộng sự [16] đã xây dựng một hướng dẫn nhằm quản lý các bệnh nhân BCMDT trẻ em và vị thành niên (dưới 18 tuổi) dựa trên các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng. Theo đó, ở giai đoạn mạn, thuốc được ưu tiên sử dụng là IM, nếu không đạt đáp ứng mới cân nhắc các TKI thế hệ thứ hai. Ghép tế bào gốc tạo máu không phải là sự lựa chọn đầu tay.



Sơ đồ 1.1: Hướng điều trị bệnh BCMDT trẻ em theo Jeffrey [30].



Sơ đồ 1.2: Hướng điều trị BCMDT trẻ em theo Josu de la Fuente [16].

1.2.1.10 Các phương pháp điều trị khác

Các thuốc khác thường được sử dụng trong BCMDT trước khi có TKI bao gồm Hydroxyurea, Interferon alfa có hoặc không có kết hợp với Cytarabine, và Busulfan. Ngoài ra, Omacetaxine mepesuccinate (trước đây gọi là homoharringtonine) là một chất ức chế tổng hợp protein đã chứng minh có hiệu quả ở bệnh nhân BCMDT và được chấp thuận đưa vào sử dụng cho những bệnh nhân kháng TKI nhưng chưa có nghiên cứu trên trẻ em.

1.2.2 Điều trị hỗ trợ

1.2.2.1 Hydroxyurea

Là thuốc đặc hiệu giai đoạn S, ức chế biến acid ribonucleic ra deoxyribonucleic do hoạt tính ức chế ribonucleotid reductase, do đó ức chế tổng hợp DNA tức thời [54].

- Liều khởi đầu 40 – 60 mg/kg/ngày (trẻ em 25 – 50 mg/kg/ngày). Ngưng điều trị nếu số lượng bạch cầu dưới $2,5 \times 10^9/L$ hoặc số lượng tiểu cầu dưới $100 \times 10^9/L$.

- Tác dụng phụ chủ yếu là ức chế tủy (giảm số lượng bạch cầu, thiếu máu và giảm số lượng tiểu cầu), ít gặp hơn là các triệu chứng đường tiêu hóa: viêm miệng, chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy và táo bón. Các phản ứng da như hồng ban dát sần, loét da, viêm da cơ, các hồng ban ở mặt và ở ngoại vi cũng thường được ghi nhận. Thỉnh thoảng Hydroxyurea có thể gây suy thận cấp thoáng qua kèm tăng nồng độ acid uric, ure và creatinin huyết thanh.

1.2.2.2 Chiết tách bạch cầu

Kiểm soát bệnh tạm thời khi bệnh nhân có số lượng bạch cầu tăng quá cao (trên $300 \times 10^9/L$), cần giảm nhanh số lượng tế bào để làm giảm các triệu chứng và dấu hiệu của sự thâm nhiễm bạch cầu hoặc thuyên tắc mạch: lú lẫn, ù tai, phù gai thị, cương đau dương vật ...

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Gồm 96 bệnh nhi được chẩn đoán BCMDT giai đoạn mạn có nhiễm sắc thể Philadelphia và/hoặc đột biến gen *BCR-ABL1* dương tính tại bệnh viện TMHH TP.HCM từ 01/2005 đến 01/2019.

2.1.1 Tiêu chuẩn chọn bệnh

Những bệnh nhân được chọn phải thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn sau:

- Từ 15 tuổi trở xuống tại thời điểm chẩn đoán.
- Đến khám và/hoặc nhập viện bệnh viện TMHH TP.HCM trong khoảng thời gian từ 01/2005 đến 01/2019, tiếp tục theo dõi đến khi kết thúc nghiên cứu hoặc cho đến khi bệnh nhi tử vong hoặc mất đáp ứng điều trị, bệnh tiến triển chuyển cấp.
- Bệnh mới được chẩn đoán xác định bệnh BCMDT giai đoạn mạn lần đầu có nhiễm sắc thể Philadelphia và/hoặc đột biến gen *BCR-ABL1* dương tính (dựa trên biểu hiện lâm sàng, huyết – tủy đồ, nhiễm sắc thể đồ, DTTB, SHPT theo tiêu chuẩn WHO 2016).
- Sử dụng IM điều trị bệnh BCMDT với thời gian dùng ít nhất là 6 tháng.
- Ba mẹ hoặc người giám hộ đồng ý cho bệnh nhi tham gia nghiên cứu.

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân bỏ điều trị, tái khám không theo lịch hẹn.
- Có tiền căn bệnh lý bẩm sinh hoặc mang bệnh mạn tính, tổn thương cơ quan chống chỉ định sử dụng IM: Chỉ số đánh giá tình trạng sức khỏe (thang điểm Lansky) dưới 50%. Nồng độ aminotransferase gan, bilirubin, creatinin huyết thanh cao hơn 2 lần giới hạn trên của chỉ số bình thường.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu

Mô tả hàng loạt ca, theo dõi dọc, có can thiệp lâm sàng không đối chứng, hồi cứu và tiền cứu.

2.2.2 Cỡ mẫu

Áp dụng phương pháp ước tính cỡ mẫu cho một chỉ số tỉ lệ:

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

Nghiên cứu được dựa theo là nghiên cứu của Millot năm 2011 [18]: đáp ứng DTTB ở thời điểm tháng thứ 12 là 61%. Với mong muốn kết quả tìm thấy có giá trị nằm trong khoảng 10% giá trị thật.

Khoảng tin cậy 0,95 ($\alpha = 0,05$), power là 0,8 $\rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.

$p = 0,61$; $1 - p = 0,39$; $d = 0,1 \rightarrow N = 1,96^2 \times 0,2379/0,1^2 = 91$

Vậy số mẫu tối thiểu cần thiết cho nghiên cứu là 91 BN.

2.2.3 Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

2.2.3.1 Chẩn đoán bệnh BCMDT giai đoạn mạn

+ Lâm sàng

- Không triệu chứng
- Mệt mỏi
- Sụt cân
- Khó chịu ở bụng/lách to
- Đau nhức xương
- Chảy máu
- Sốt
- Đỏ mề hôi
- Triệu chứng, tăng bạch cầu: tắc mạch dương vật ở trẻ nam
- Gout

- Tắc mạch lách
- Và một số triệu chứng hiếm gặp khác

+ Các xét nghiệm chẩn đoán

- Huyết đồ
- Tủy đồ
- Tìm nhiễm sắc thể Philadelphia: nhiễm sắc thể đồ, FISH
- Xác định gen *BCR-ABL1*: RT-PCR

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn mạn theo WHO 2016 [23]

Thỏa mãn đầy đủ các tiêu chuẩn sau:

- Số lượng bạch cầu trong máu ngoại biên tăng ($12 - 1.000 \times 10^9/L$, trung bình khoảng $80 \times 10^9/L$).
- Tỷ lệ tế bào non dưới 10% trong máu ngoại biên và tủy xương (tỷ lệ tế bào non thường dưới 2% trong máu ngoại biên, dưới 5% trong tủy xương).
- Tỷ lệ tế bào bạch cầu ái kiềm và bạch cầu ái toan tăng.
- Số lượng tiểu cầu bình thường hoặc tăng (có thể từ $1.000 \times 10^9/L$ trở lên).
- Xác định nhiễm sắc thể Philadelphia và/hoặc đột biến *BCR-ABL1* bằng kỹ thuật DTTB và SHPT.
- Không có các tiêu chuẩn của giai đoạn tiến triển và chuyển cấp.

2.2.3.2 Phân nhóm nguy cơ của bệnh nhân [21]

+ Phân nhóm nguy cơ của bệnh nhân

- Chỉ số Sokal

$$\text{Chỉ số Sokal} = \exp \{0,0116 (T - 43,4) + 0,0345 (L - 7,51) + 0,188 ((TC/700)^2 - 0,563) + 0,0887(\text{tỷ lệ tế bào non máu ngoại vi} - 2,10)\}$$

Với: T: tuổi (năm), L: lách (cm dưới hạ sườn trái), TC: số tiểu cầu ($/mm^3$)

Đánh giá nguy cơ: $< 0,8$: nguy cơ thấp
 $0,8 - 1,2$: nguy cơ trung bình
 $> 1,2$: nguy cơ cao

- Chỉ số Eutos

Chỉ số Eutos = $(7 \times \text{tỉ lệ tế bào ái kiềm}) + (4 \times L)$

Đánh giá nguy cơ: < 87 : nguy cơ thấp

≥ 87 : nguy cơ cao

Với: L: lách (cm dưới hạ sườn trái)

- Chỉ số ELTS

Chỉ số ELTS = $0,0025 \times (T/10)^3 + 0,0615 \times L + 0,1052 \times \text{tỉ lệ tế bào non máu ngoại vi} + 0,4104 \times (TC/1000)^{-0.5}$

Đánh giá nguy cơ : $\leq 1,5680$: nguy cơ thấp

$> 1,5680 - \leq 2,2185$: nguy cơ trung bình

$> 2,2185$: nguy cơ cao

Với: T: tuổi (năm), L: lách (cm dưới hạ sườn trái), TC: số tiểu cầu ($/\text{mm}^3$)

2.2.3.3 Điều trị bệnh BCMDT giai đoạn mạn ở trẻ em bằng IM [55]

+ Liều dùng

- Trẻ em: 260 – 340 mg/m² da/ngày, liều dùng được tính để làm chẵn viên thuốc (viên 100 mg), liều tối đa 400 mg, thay đổi tùy mức độ đáp ứng và độc tính của thuốc.

- Cách uống: uống lúc bụng có thức ăn (bụng no)

+ Theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị

- Bệnh nhân sẽ được tái khám mỗi tuần để đánh giá tình trạng lâm sàng, theo dõi huyết đồ đến khi huyết đồ ổn định. Sau đó tái khám mỗi tháng. Huyết đồ dùng để đánh giá đáp ứng huyết học.

- Xét nghiệm FISH kiểm tra tỉ lệ nhiễm sắc thể Philadelphia được thực hiện mỗi 3 – 6 tháng nhằm đánh giá đáp ứng DTTB (Từ tháng thứ 3 trở đi, xét nghiệm DTTB được khuyến cáo làm ít nhất mỗi 6 tháng cho đến khi xác định chắc chắn đạt CCyR).

- Định lượng số bản sao *BCR-ABL1* bằng phương pháp RQ-PCR được thực hiện sau mỗi 3 tháng để đánh giá mức độ đáp ứng SHPT.

- Các xét nghiệm sinh hóa sẽ thực hiện mỗi 2 – 4 tuần hoặc theo dõi gần hơn khi có biểu hiện bất thường.

- Các tác dụng phụ được đánh giá mỗi lần tái khám và được phân độ theo Tiêu chuẩn độc tính thường gặp của Viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – Version 3).

Khi đã đạt được CCyR và MMR, xét nghiệm về DTTB có thể thực hiện mỗi 12 tháng và RQ-PCR mỗi 3 – 6 tháng. Nếu bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao của Sokal hoặc kém đáp ứng nên theo dõi thường xuyên hơn.

- Phân tích đột biến vùng kinase trong những trường hợp thất bại điều trị với IM hoặc kém đáp ứng.

+ Phương pháp điều chỉnh liều do độc tính

- Độc tính huyết học

Nếu bệnh nhân bị các độc tính huyết học độ 3 hoặc độ 4: ngưng điều trị cho đến khi phục hồi lại độ 2 hoặc tốt hơn. Nếu độc tính phục hồi trong vòng 2 tuần thì điều trị lại liều như cũ. Nếu độc tính độ 3, 4 kéo dài trên 2 tuần, bệnh nhân được giảm 30% liều. Bệnh nhân thiếu máu được cân nhắc để truyền máu.

- Độc tính khác (không phải huyết học)

- ✓ Nếu bệnh nhân bị các độc tính khác độ 2 không giải quyết được trong khi điều trị, sẽ được ngưng thuốc cho đến khi độc tính phục hồi về độ 1 hoặc cải thiện tốt hơn và điều trị lại liều như cũ. Nếu các độc tính tái lại ở độ 2, ngưng điều trị cho đến khi lâm sàng cải thiện về lại độ 1 hoặc tốt hơn và giảm 30% liều.
- ✓ Nếu các độc tính khác xuất hiện ở độ 3 hoặc độ 4, ngưng điều trị cho đến khi độc tính về lại độ 1 hoặc cải thiện tốt hơn và giảm 30% liều.
- ✓ Các thuốc chống ung thư khác không được chỉ định cùng lúc.

+ Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị IM [56]

- Đáp ứng huyết học

Đáp ứng huyết học hoàn toàn khi máu ngoại biên bình thường:

- ✓ Số lượng bạch cầu dưới $10 \times 10^9/L$,
- ✓ Số lượng tiểu cầu dưới $450 \times 10^9/L$,
- ✓ Hiện diện dưới 5% tủy bào và hậu tủy bào trong máu ngoại biên,
- ✓ Bạch cầu ái kiềm dưới 20%,
- ✓ Không hiện diện tế bào non và tiền tủy bào trong máu ngoại biên,
- ✓ Không có các xâm lấn khác ngoài tủy.

- Đáp ứng DTTB

Đánh giá dựa trên tỉ lệ các tế bào có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính qua phương pháp FISH thực hiện trên mẫu tủy.

Các mức độ đáp ứng DTTB:

- | | | |
|----------------------|------------|----------------------------|
| ✓ Đáp ứng hoàn toàn: | 0% | nhiễm sắc thể Philadelphia |
| ✓ Đáp ứng một phần: | 1% – 35% | nhiễm sắc thể Philadelphia |
| ✓ Đáp ứng kém: | 36% – 65 % | nhiễm sắc thể Philadelphia |
| ✓ Đáp ứng tối thiểu: | 66% – 95% | nhiễm sắc thể Philadelphia |
| ✓ Không đáp ứng: | > 95% | nhiễm sắc thể Philadelphia |

Đáp ứng tốt: gồm đáp ứng một phần và đáp ứng hoàn toàn.

- Đáp ứng SHPT

Đánh giá dựa trên xét nghiệm định lượng bản sao *BCR-ABL1* bằng phương pháp RQ-PCR.

- ✓ Đáp ứng tốt SHPT (MMR) khi *BCR-ABL1* (IS) $\leq 0,1\%$
- ✓ MR⁴ khi *BCR-ABL1* (IS) $\leq 0,01\%$
- ✓ MR^{4.5} khi *BCR-ABL1* (IS) $\leq 0,0032\%$

+ Sự kháng thuốc

- Kháng thuốc nguyên phát: là tình trạng không đáp ứng với điều trị hoặc đáp ứng không hoàn toàn (đáp ứng về huyết học và đáp ứng về DTTB).

- ✓ Không đạt CHR trong 3 tháng
- ✓ Không đạt bất cứ đáp ứng DTTB nào trong 6 tháng
- ✓ Không đạt PCyR trong 12 tháng
- ✓ Không đạt CCyR hoặc MMR trong 18 tháng.

- Kháng thuốc thứ phát hoặc mắc phải: nếu bệnh nhân đáp ứng ban đầu với điều trị nhưng sau đó mất đáp ứng không có lý do rõ ràng.

+ Xử trí kế tiếp

- Đáp ứng tốt: IM được tiếp tục (chưa xác định thời hạn ngưng thuốc).
- Đáp ứng kém: bệnh nhân có thể tiếp tục điều trị với tăng liều IM 30% (tối đa 600 mg) hoặc điều trị với các TKI thế hệ thứ hai.
- Không đáp ứng (thất bại): các TKI thế hệ thứ hai (Nilotinib). Sau 6 tháng sẽ đánh giá đáp ứng: tiếp tục TKI thế hệ thứ hai hoặc chuyển sang dị ghép tế bào gốc nếu bệnh nhân có đủ điều kiện thích hợp.

+ Định nghĩa thời gian sống trong nghiên cứu [47]

- Thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS – Progression free survival): thời gian từ khi bắt đầu điều trị cho đến khi chuyển sang giai đoạn tiến triển hoặc chuyển cấp hoặc ngưng điều trị vì đáp ứng kém hoặc tử vong.
- Thời gian sống không biến cố (EFS – Event free survival): thời gian từ khi bắt đầu điều trị cho đến khi có một trong các biến cố sau: mất CHR hoặc mất MCyR, bệnh chuyển sang giai đoạn tiến triển hoặc chuyển cấp, tăng số lượng bạch cầu trên $20 \times 10^9/L$, tử vong vì bất cứ nguyên nhân gì trong thời gian điều trị.
- Thời gian sống toàn bộ (OS – Overall survival): thời gian từ khi bắt đầu điều trị tới khi tử vong do bất cứ nguyên nhân gì.

2.2.4 Các biến số nghiên cứu

2.2.4.1 Đặc điểm tuổi, giới và lý do đến khám và/hoặc nhập viện

- Tuổi lúc chẩn đoán: Tính theo năm dương lịch. Lúc thu thập là biến số định lượng liên tục, sau đó chia làm 3 nhóm: 0 – 4, 5 – 9 và ≥ 10 tuổi.
- Giới tính: biến số định tính nhị giá, nhận 2 giá trị nam và nữ.
- Lý do đến khám và/hoặc nhập viện: biến số định danh. Chia làm 10 nhóm: 1. Không triệu chứng, 2. Căng bụng, 3. Mệt mỏi, 4. Xanh xao, 5. Sốt, 6. Sụt cân, 7. Đau nhức cơ khớp, 8. Xuất huyết, 9. Cường dương vật, 10. Khác.

2.2.4.2 Đặc điểm lâm sàng

- Triệu chứng: mệt mỏi, sốt, xuất huyết, thiếu máu, gan to, lách to, hạch ngoại vi, sụt cân, đau nhức xương: biến số nhị giá, nhận 2 giá trị: Có và không.
- Độ to của lách: tính bằng cm dưới hạ sườn trái, dựa theo kết quả đo trực tiếp trên bệnh nhân, là biến định lượng liên tục.
- Nhóm nguy cơ Sokal: biến số định lượng liên tục, sau đó được chia làm 3 nhóm: 1. Thấp ($< 0,8$), 2. Trung bình ($0,8 - 1,2$), 3. Cao ($> 1,2$).
- Nhóm nguy cơ Eutos: biến số định lượng liên tục, sau đó được chia làm 2 nhóm: 1. Thấp (< 87), 2. Cao (≥ 87).
- Nhóm nguy cơ ELTS: biến số định lượng liên tục, sau đó được chia làm 2 nhóm: 1. Thấp ($\leq 1,5680$), 2. Trung bình ($> 1,5680 - \leq 2,2185$), 3. Cao ($> 2,2185$).

2.2.4.3 Đặc điểm huyết đồ, tủy đồ, di truyền học

- Huyết đồ:
 - ✓ Số lượng bạch cầu: biến số định lượng liên tục, sau đó được chia làm 3 nhóm: $< 100 \times 10^9/L$, $100 \times 10^9/L - 300 \times 10^9/L$, $> 300 \times 10^9/L$ (dựa vào nguy cơ tắc mạch theo phác đồ bệnh viện TMHH TP.HCM và nghiên cứu về BCMĐT đã thực hiện tại bệnh viện TMHH TP.HCM) [12],[55].

- ✓ Nồng độ Hemoglobin: biến số định lượng liên tục, sau đó được chia làm 3 nhóm: $< 8 \text{ g/dl}$, $8 - 10 \text{ g/dl}$, $> 10 \text{ g/dl}$ (dựa theo mức độ thiếu máu nhẹ, trung bình, nặng theo WHO và nghiên cứu về BCMĐT đã thực hiện tại bệnh viện TMHH TP.HCM) [12].
 - ✓ Số lượng tiểu cầu: biến số định lượng liên tục, sau đó được chia làm 3 nhóm: $< 450 \times 10^9/\text{L}$, $450 \times 10^9/\text{L} - 1.000 \times 10^9/\text{L}$, $> 1.000 \times 10^9/\text{L}$ (dựa vào nghiên cứu về BCMĐT đã thực hiện tại bệnh viện TMHH TP.HCM) [12].
 - ✓ Tỷ lệ tế bào non trong máu ngoại vi: biến số định lượng liên tục, sau đó được chia làm 2 nhóm $\leq 5\%$, $> 5\%$.
 - Tỷ lệ tế bào non trong tủy xương: biến số định lượng liên tục, sau đó được chia làm 2 nhóm $\leq 5\%$, $> 5\%$.
 - DTTB: thực hiện bằng kỹ thuật FISH đưa ra kết quả tỷ lệ tế bào có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính (quan sát trên 200 tế bào): là biến số định lượng liên tục.
 - SHPT: định lượng số bản sao *BCR-ABL1* bằng phương pháp RQ-PCR: là biến số định lượng liên tục.
 - Biểu hiện kiểu hình gen: biến số định tính, nhận 2 giá trị e13a2 và e14a2.
- 2.2.4.4 Đáp ứng điều trị và thời gian sống còn**
- Thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc sử dụng IM: tính theo tháng, là biến số định lượng liên tục, sau đó chia làm 2 nhóm: < 12 tháng và ≥ 12 tháng.
 - Đạt đáp ứng huyết học, đáp ứng DTTB và SHPT: biến số nhị giá, nhận 2 giá trị: Có và không.
 - Mất đáp ứng huyết học, mất đáp ứng DTTB, mất đáp ứng SHPT: biến số nhị giá, nhận 2 giá trị: Có và không.
 - Thời gian đạt được các đáp ứng về DTTB và SHPT: tính theo tháng, là biến số định lượng liên tục.

- Thời gian đạt đáp ứng tốt và DTTB, tốt SHPT trước – sau 12 tháng: biến số nhị giá, nhận 2 giá trị: Có và không.

- Chuyển giai đoạn tiến triển, chuyển cấp và tử vong: biến số nhị giá, nhận 2 giá trị: Có và không.

2.2.4.5 Sự kháng thuốc

- Kháng thuốc: biến số nhị giá, nhận 2 giá trị: Có và không.

- Loại kháng thuốc: biến số nhị giá, nhận 2 giá trị: Nguyên phát và thứ phát.

- Đột biến kháng thuốc: biến số nhị giá, nhận 2 giá trị: Có và không.

- Kiểu đột biến kháng thuốc: biến số định danh.

2.2.4.6 Các độc tính của thuốc

- Độc tính huyết học: bao gồm giảm nồng độ Hemoglobin, giảm số lượng bạch cầu, bạch cầu hạt và tiểu cầu. Biến số định tính thứ tự, mỗi biến số nhận 5 giá trị: Không, độ 1, độ 2, độ 3, độ 4.

- Độc tính khác (không phải huyết học): phù, tăng cân, buồn nôn, nôn, rash da, đau nhức cơ khớp, nhức đầu, đau bụng, tiêu chảy, tăng men gan (AST, ALT). Biến số định tính thứ tự, mỗi biến số này nhận 5 giá trị: Không, độ 1, độ 2, độ 3, độ 4.

- Chiều cao của bệnh nhi tại thời điểm kết thúc nghiên cứu: biến số định lượng liên tục. Chiều cao của bệnh nhi sẽ được so sánh với Bảng chiều cao theo độ tuổi (theo WHO) để đánh giá tình trạng ảnh hưởng đến chiều cao của IM.

- Ngưng thuốc do độc tính: biến số nhị giá, nhận 2 giá trị: Có và không.

- Thời gian ngưng thuốc: tính theo tuần, là biến số định lượng liên tục, sau đó chia làm 2 nhóm: ≤ 2 tuần và > 2 tuần.

2.2.5 Các kĩ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.2.5.1 Công cụ dùng để nghiên cứu

- Bảng thu thập số liệu.

- Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân.

2.2.5.2 Mẫu vật nghiên cứu

+ Máu tĩnh mạch

- 1 – 2 ml máu chống đông bằng EDTA cho xét nghiệm huyết đồ.
- 2 – 4 ml máu đông để làm xét nghiệm sinh hóa.

+ Dịch hút tủy xương

- Dịch hút tủy xương để phết tiêu bản làm xét nghiệm tủy đồ, hóa tế bào.
- 4 ml dịch tủy, chống đông heparin để làm xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ, FISH, RT-PCR, RQ-PCR.
- 2 ml dịch tủy hoặc 5 ml máu ngoại vi trong chất chống đông EDTA để giải trình tự DNA tìm đột biến kháng IM.

2.2.5.3 Phương tiện nghiên cứu

+ Dụng cụ

- Máy đếm tế bào máu Siemens ADVIA® 2120i.
- Máy sinh hóa Architect ci4100SR.
- Kính hiển vi quang học.
- Bộ dụng cụ xét nghiệm tủy đồ.
- Máy móc dụng cụ làm xét nghiệm nhiễm sắc thể: Kỹ thuật Karyotype, FISH, RT-PCR, RQ-PCR.
- Giải trình tự DNA bằng máy ABI 3130 Genetic Analyzer.

+ Thuốc thử

- Giemsa, soudan đen.
- Hộp thuốc thử ALT, AST đã được đóng gói sẵn của công ty Abbott.
- Bộ thuốc thử, đoạn môi dùng trong kỹ thuật xét nghiệm DTTB và SHPT.

+ Kỹ thuật FISH và RQ-PCR dùng để đánh giá đáp ứng điều trị

Các kỹ thuật này được thực hiện theo quy trình chuẩn của khoa Di truyền học phân tử của bệnh viện TMHH TP.HCM

- Kỹ thuật FISH:

Nguyên tắc: sử dụng những đoạn dò có gắn huỳnh quang nhằm đánh dấu gen *ABL* và *BCR*. Cụ thể màu đỏ sẽ tương ứng với gen *ABL* và màu xanh lá cây sẽ tương ứng với gen *BCR*. Khi có hiện tượng hòa nhập 2 gen này trong tổ hợp gen ung thư *BCR-ABL* thì sẽ bắt gặp thêm tín hiệu màu vàng. Dựa vào việc xác định những tín hiệu màu vàng trên 200 tế bào liên tiếp sẽ giúp xác định tỉ lệ tế bào còn nhiễm sắc thể Philadelphia.

Nguyên vật liệu và thiết bị: Bộ kit đoạn dò đặc hiệu *BCR-ABL* Plus Translocation Dual Fusion Probe (Cytocell – UK), kính hiển vi huỳnh quang BX51 (Olympus – Nhật Bản).

Các bước thực hiện:

- ✓ Mẫu máu hoặc mẫu tủy của bệnh nhi chứa trong ống có chống đông heparin được thu hoạch trực tiếp không qua nuôi cấy để thu hoạch tế bào bạch cầu và cố định tế bào trên tiêu bản.
- ✓ Tế bào được biến tính ở 75°C trong 5 phút bằng máy ThermoBrite (Abbott, Hoa Kỳ) và lai hóa với đoạn dò đặc hiệu *BCR-ABL*. Quá trình lai hóa được thực hiện ở 37°C trong 18 đến 20 giờ.
- ✓ Sau khi lai hóa, rửa tiêu bản để loại bỏ những mẫu dò không bắt cặp đặc hiệu bằng dung dịch 0,4 x SSC/ 0,3% NP – 40 ở 73°C trong 2 phút, và dung dịch 2 x SSC/ 0,1% NP – 40 ở nhiệt độ phòng trong 1 phút.
- ✓ Để khô tiêu bản và phủ 10 µl dung dịch DAPI II counterstain.
- ✓ Phân tích tìm bất thường nhiễm sắc thể trên 200 tế bào dưới kính hiển vi huỳnh quang.

- Kỹ thuật RQ-PCR

Nguyên tắc: Bộ kit tổng hợp RNA thành cDNA và khuếch đại bản sao *BCR-ABL* trong 1 phản ứng với cặp mồi đặc hiệu và các mẫu dò gắn huỳnh quang. Các bản sao *BCR-ABL* được phát hiện bằng đoạn dò có gắn huỳnh quang

FAM, trong khi *ABL* là gen tham chiếu (nội kiểm tra) sử dụng đoạn dò gắn huỳnh quang HEX.

Nguyên vật liệu và thiết bị: Bộ kit *BCR-ABL* p210 One-Step (Entrogen), hệ thống Realtime PCR SaCycler-96 (Sacace Biotechnologies).

Các bước thực hiện:

- ✓ Đo nồng độ RNA: 4 μ L RNA + 96 μ L nước xử lý DEPC. Đo bằng máy quang phổ kế. 904 μ L nước xử lý DEPC được dùng trong quá trình đo. Lượng RNA cho vào 200 – 800 ng.
- ✓ Cài đặt máy real time (SaCycler-96 Real Time PCR System). Pha hỗn hợp phản ứng bao gồm: {5X enzyme mix 4 μ L, managanses acetate 0,8 μ L, primer mix 3 μ L, RNA (mẫu bệnh nhân) 5 μ L, Water (RNase/DNase Free) 7,2 μ L} x 2 (tương đương 1 test của bộ kit). Tương tự, đặt 1 test cho chứng dương và 1 test cho chứng âm (tính cho dãy phản ứng, trung bình gồm 4 mẫu).
- ✓ Phản ứng real time sử dụng dãy ống nghiệm 8-Well Real-Time PCR Strip Tubes 0,2 mL màu trắng để chạy mẫu. Chọn Open block để mở block máy SaCycler-96 Real Time PCR, đặt các tube chứa mẫu vào vào vị trí tương ứng với plate trên màn hình. Sau khi chạy máy xong, kết quả sẽ được phân tích bằng file Excel đã được cài đặt công thức để tính toán % IS của hãng cung cấp.

2.2.6 Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

2.2.6.1 Thu thập số liệu

Thu thập số liệu từ hồ sơ bệnh án của các bệnh nhi được chẩn đoán BCMĐT giai đoạn mạn tại bệnh viện TMHH TP.HCM từ 01/2005 đến 01/2019.

Số liệu được thu thập dựa theo phiếu thu thập số liệu.

2.2.6.2 Kiểm soát sai lệch thông tin

Áp dụng đúng tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ ra khỏi mẫu.

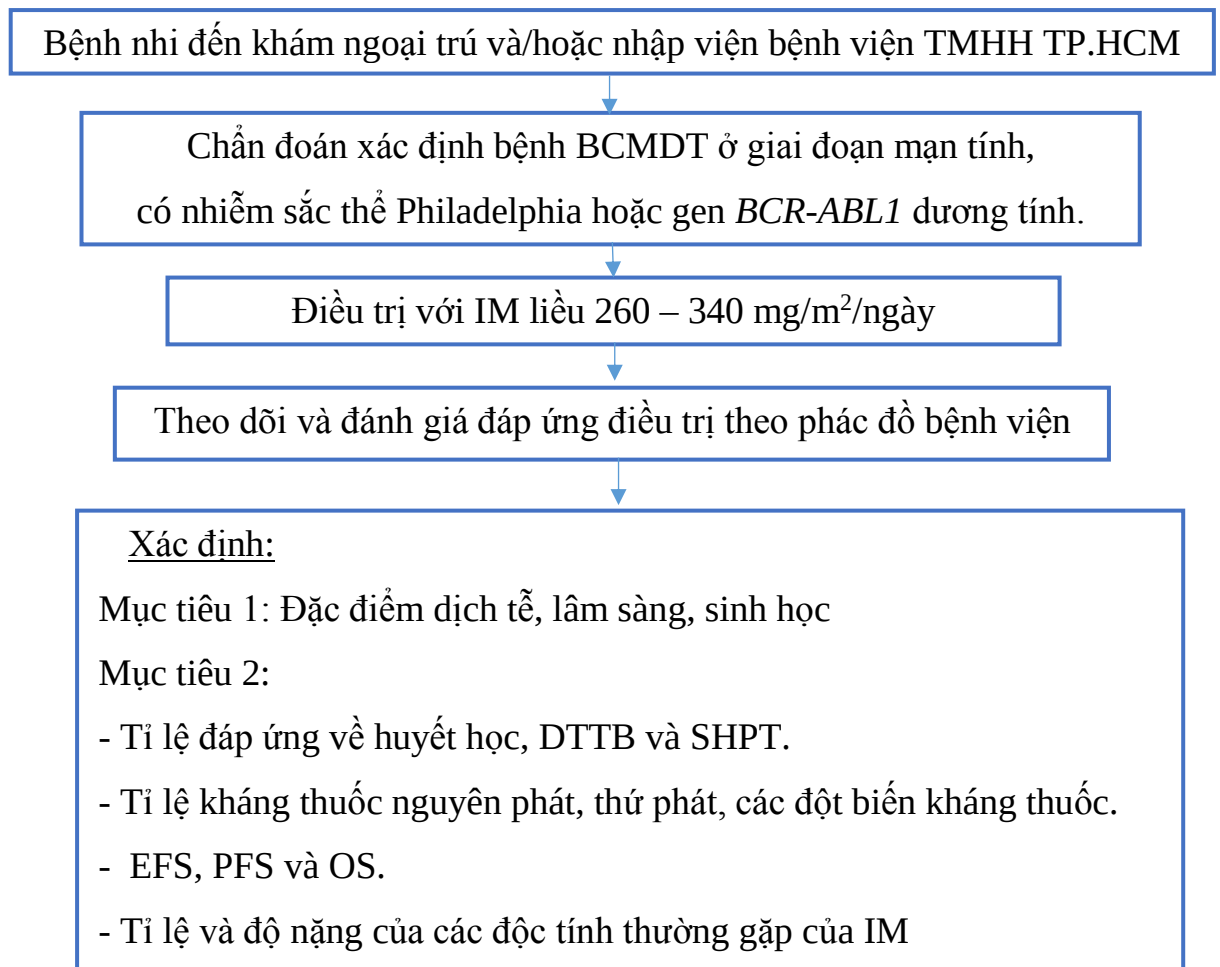
2.2.6.3 Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

- Các dữ liệu đã thu thập được nhập vào máy tính và phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 18.0.
- Biến số định tính được mô tả bằng bảng phân phối tần số và tỉ lệ %.
- Các biến số định lượng được biểu diễn bằng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn hoặc trung vị với khoảng nhỏ nhất – lớn nhất.
- So sánh 2 tỉ lệ bằng phép kiểm Chi bình phương.
- Hiệu quả điều trị được đánh giá qua các chỉ số PFS, EFS và OS bằng cách vẽ đường biểu diễn Kaplan Meier để ước lượng tỉ lệ sống sót và so sánh bằng phương pháp log-rank test 2 chiều.
- Phân tích đa biến (bằng phương trình hồi qui Logistic cho biến số định tính và phương trình hồi qui Cox cho biến số thời gian sống) được sử dụng để xác định các yếu tố tiên lượng độc lập.
- Kết quả được trình bày dưới hình thức bảng và biểu đồ bằng chương trình Excel 2013 và Graphpad Prism 5.

2.2.7 Đạo đức y học

- IM là thuốc đã được FDA công nhận và được đưa vào sử dụng trong điều trị bệnh lý BCMDT trên cả hai đối tượng là người lớn và trẻ em. Mặt khác, tất cả các bệnh nhi trong nghiên cứu đều được tiến hành thực hiện các xét nghiệm nhằm chẩn đoán và điều trị bệnh BCMDT bằng IM theo phác đồ của bệnh viện TMHH TP.HCM. Phác đồ này đã được hội đồng khoa học và hội đồng y đức của bệnh viện thông qua và đã trình Sở Y tế TP.HCM đồng ý áp dụng.
- Việc sử dụng thuốc IM cũng như tham gia vào nghiên cứu đều được sự đồng ý và chấp thuận của gia đình và bố mẹ trẻ.
- Đề tài đã được thông qua bởi hội đồng chuyên môn và y đức của Đại học Y Hà Nội (11/11/2016).

2.2.8 Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1: Cách thức tiến hành nghiên cứu.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ 01/2005 đến 01/2019, có 96 bệnh nhi thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu.

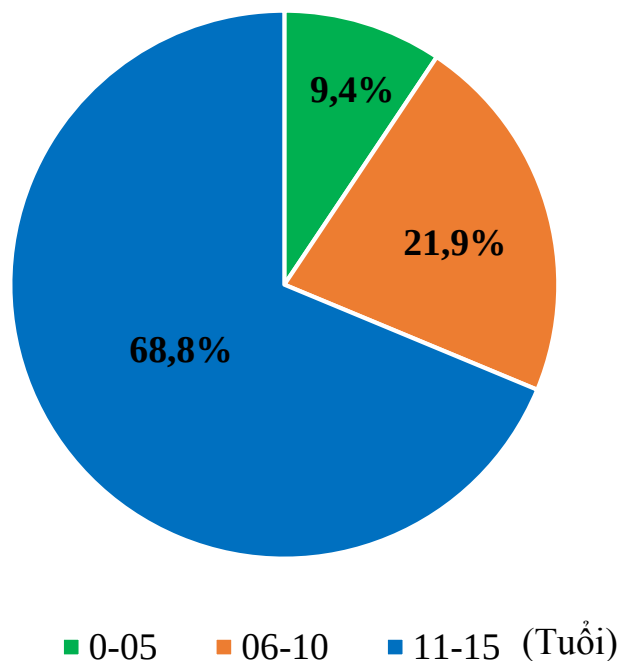
3.1 Đặc điểm lâm sàng, sinh học của bệnh nhân trong nghiên cứu

3.1.1 Đặc điểm tuổi, giới tính và lý do đến khám và/hoặc nhập viện

3.1.1.1 Tuổi và giới tính

Tổng số bệnh nhân trong nghiên cứu: 96

- Có 52 nam và 44 nữ. Tỷ lệ nam: nữ là 1,18:1
- Tuổi trung vị của dân số nghiên cứu: 12 tuổi (nhỏ nhất là 1 tuổi và lớn nhất là 15 tuổi)



Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhi BCMDT theo độ tuổi.

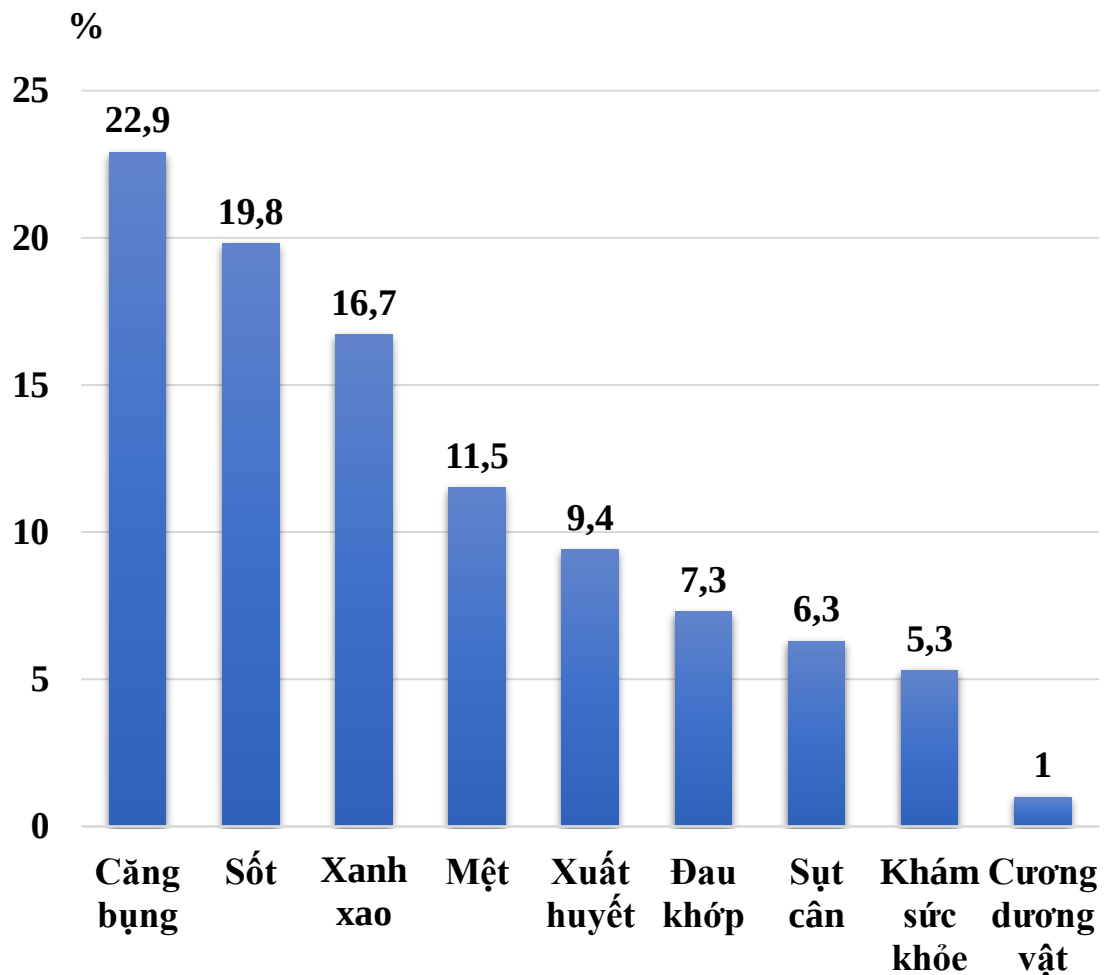
- ❖ Nhận xét: Bệnh rất ít gặp ở trẻ nhỏ, hơn 2/3 bệnh nhi nằm trong nhóm tuổi vị thành niên (trên 10 tuổi).

3.1.1.2 Lý do đến khám và/hoặc nhập viện

Có 5 bệnh nhân (chiếm tỉ lệ 5,2%) phát hiện bệnh tình cờ qua kiểm tra sức khỏe định kì.

Có 66/96 bệnh nhân có chỉ định nhập viện khi đến khám, chiếm tỉ lệ 68,8%.

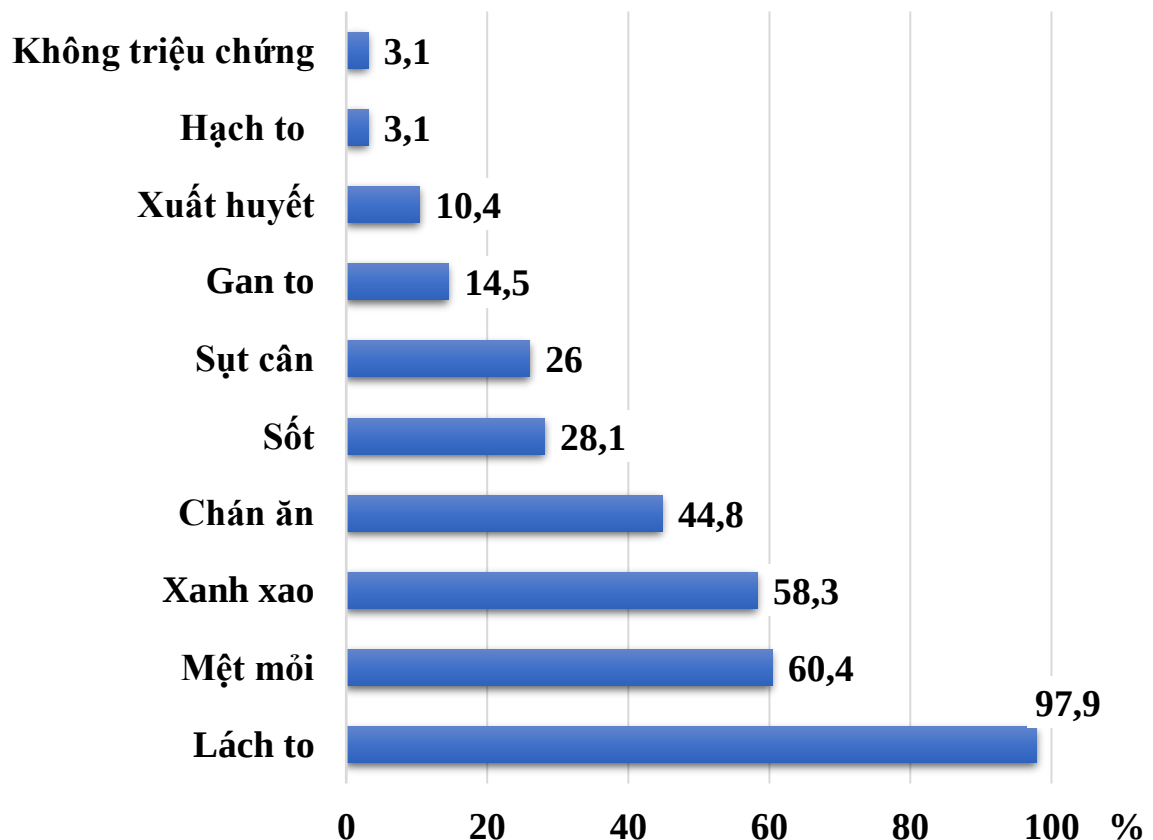
Các lý do khiến bệnh nhân phải đến khám và/hoặc nhập viện khác được thể hiện trong biểu đồ dưới đây:



Biểu đồ 3.2: Lý do đến khám và/hoặc nhập viện của các bệnh nhi.

- ❖ Nhận xét: Triệu chứng thường gặp nhất khiến các bệnh nhi được đưa đi khám hoặc phải nhập viện là cảm giác căng bụng vùng hạ sườn trái do lách to, kế đến là sốt, sau đó là các triệu chứng liên quan đến thiếu máu như mệt mỏi, xanh xao.

3.1.2 Đặc điểm lâm sàng



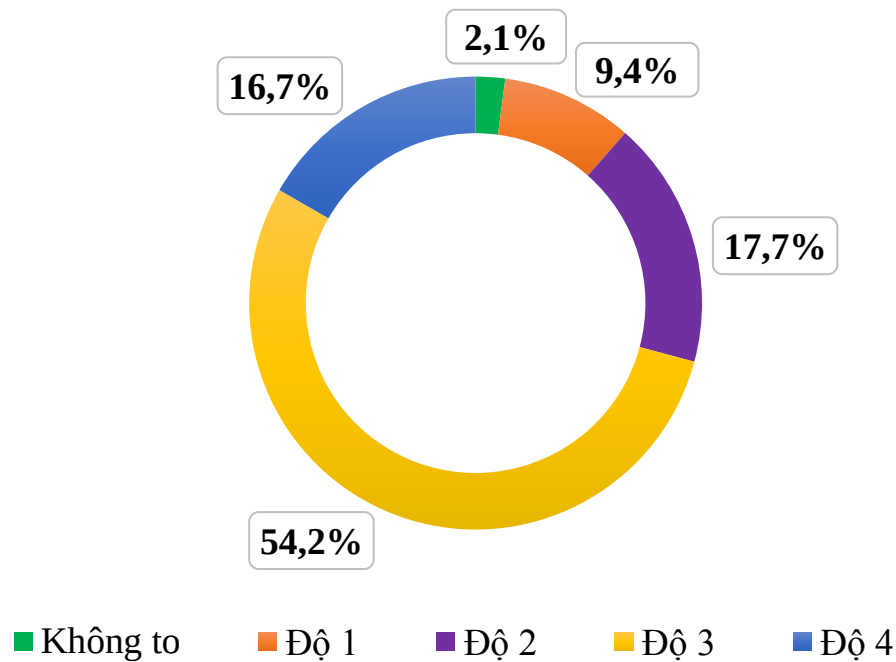
Biểu đồ 3.3: Các triệu chứng lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán.

✓ Ngoài những đặc điểm lâm sàng ở biểu đồ trên, chúng tôi còn có 1 bệnh nhân nam có triệu chứng tắc mạch dương vật, chiếm tỉ lệ 1,9% trong số bệnh nhân nam.

✓ Các vị trí xuất huyết chủ yếu là ở da, niêm (xuất huyết dưới da, chảy máu răng, máu mũi). Không ghi nhận trường hợp nào xuất huyết nội tạng hay xuất huyết não.

❖ Nhận xét:

- ✓ Hầu hết các bệnh nhi đều có lách to.
- ✓ Mệt mỏi, xanh xao cũng là những biểu hiện thường gặp (chiếm hơn 50%). Các triệu chứng khác ít gặp hơn.
- ✓ Rất ít bệnh nhi không có triệu chứng tại thời điểm chẩn đoán.



Biểu đồ 3.4: Phân độ lách to.

❖ Nhận xét: Lách to độ 3 – 4 chiếm đa số (gần 3/4).

3.1.3 Đặc điểm huyết đồ, tủy đồ, di truyền học

3.1.3.1 Chỉ số tế bào máu và tế bào non

Bảng 3.1: Các chỉ số tế bào máu và tế bào non tại thời điểm chẩn đoán.

Chỉ số	Trung vị	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất	Giá trị bình thường
Nồng độ Hemoglobin (g/dL)	8,4	5,1	13,1	11,9 – 15,0
Số lượng bạch cầu ($\times 10^9/L$)	218	21	653	4,01 – 11,42
Số lượng tiểu cầu ($\times 10^9/L$)	496,5	118	1.548	150 – 450
Tỉ lệ tế bào non trong máu ngoại vi (%)	3	1	8	0
Tỉ lệ tế bào non trong tủy (%)	5	1	8	0

❖ Nhận xét:

- ✓ Số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trung vị cao hơn trong khi nồng độ Hemoglobin trung vị tại thời điểm chẩn đoán thấp hơn giá trị bình thường trong máu.
- ✓ Tỷ lệ tế bào non trong máu ngoại vi và trong tủy phù hợp giai đoạn mạn.

Bảng 3.2: Phân nhóm các chỉ số tế bào máu và tỷ lệ tế bào non.

	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Nồng độ Hemoglobin		
< 8 g/dL	39	40,6
8 – 10 g/dL	32	33,3
> 10 g/dL	25	26,1
Số lượng bạch cầu		
< $100 \times 10^9/L$	13	13,5
$100 \times 10^9/L - 300 \times 10^9/L$	55	57,3
> $300 \times 10^9/L$	28	29,2
Số lượng tiểu cầu		
< $450 \times 10^9/L$	40	41,7
$450 \times 10^9/L - 1.000 \times 10^9/L$	37	38,5
> $1.000 \times 10^9/L$	19	19,8
Tỷ lệ tế bào non trong máu ngoại vi		
$\leq 5\%$	90	93,8
> 5%	6	1,7
Tỷ lệ tế bào non trong tủy xương		
$\leq 5\%$	92	95,8
> 5%	4	4,2

❖ Nhận xét:

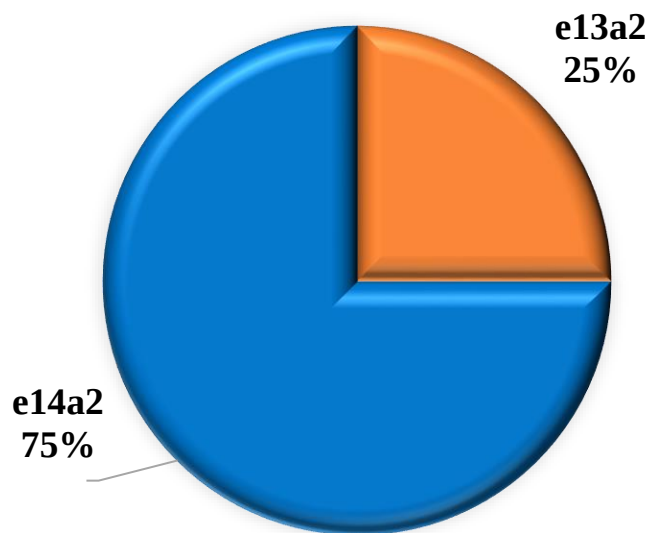
✓ Tỷ lệ bệnh nhân có tình trạng thiếu máu nặng (Hemoglobin < 8 g/dL) chiếm nhiều nhất, khoảng 40% các trường hợp.

✓ Hơn 80% bệnh nhân có tình trạng số lượng bạch cầu tăng cao trên $100 \times 10^9/L$, trong đó gần 30% trường hợp có số lượng bạch cầu tăng trên $300 \times 10^9/L$ có nguy cơ tắc mạch cao.

✓ Hơn 50% bệnh nhân có số lượng tiểu cầu tăng cao tại thời điểm chẩn đoán, trong đó khoảng 20% trường hợp có số lượng tiểu cầu tăng trên $1.000 \times 10^9/L$, có nguy cơ tắc mạch và xuất huyết rất cao.

✓ Hầu hết bệnh nhân có tỷ lệ tế bào non trong máu và trong tủy xương từ 5% trở xuống.

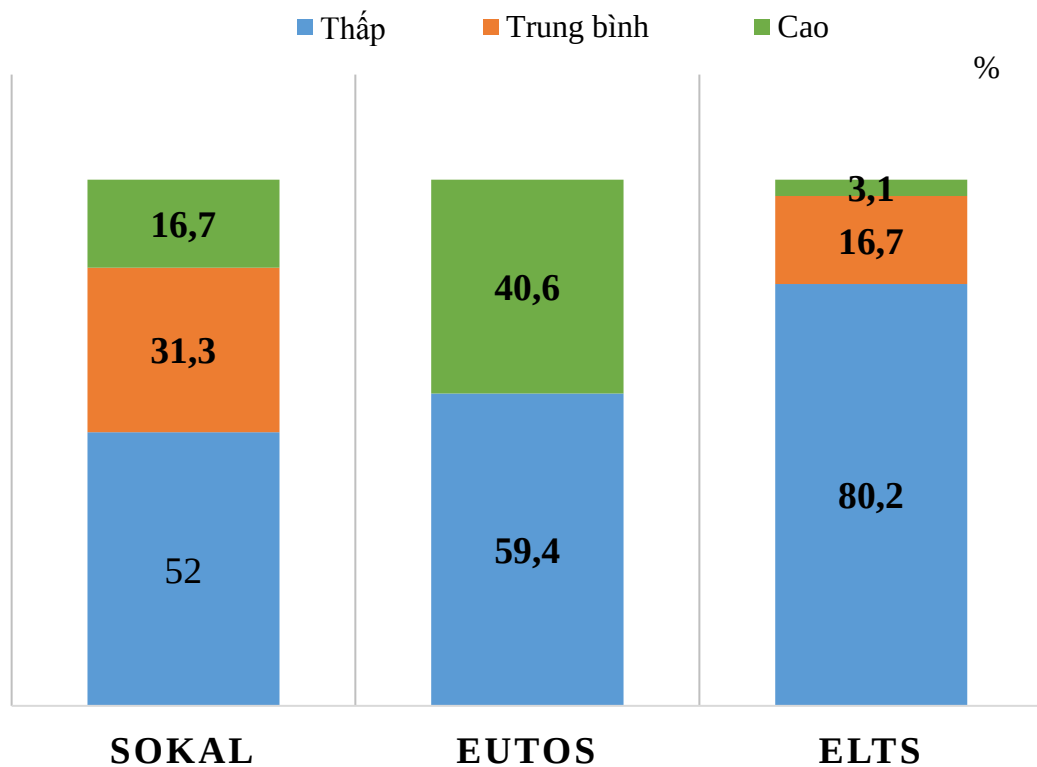
3.1.3.2 Kiểu hình phiên mã trong đoạn gen M-BCR



Biểu đồ 3.5: Các kiểu hình phiên mã.

❖ Nhận xét: Đa phần các bệnh nhi biểu hiện kiểu hình là e14a2 trong đoạn gen M-BCR. Không có trường hợp nào có biểu hiện kết hợp cả 2 loại kiểu hình.

3.1.4 Phân nhóm nguy cơ



Biểu đồ 3.6: Phân nhóm nguy cơ theo các thang điểm Sokal, Eutos và ELTS.

- ❖ Nhận xét: Nhóm nguy cơ thấp trong các thang điểm chiếm tỉ lệ nhiều hơn các nhóm khác.

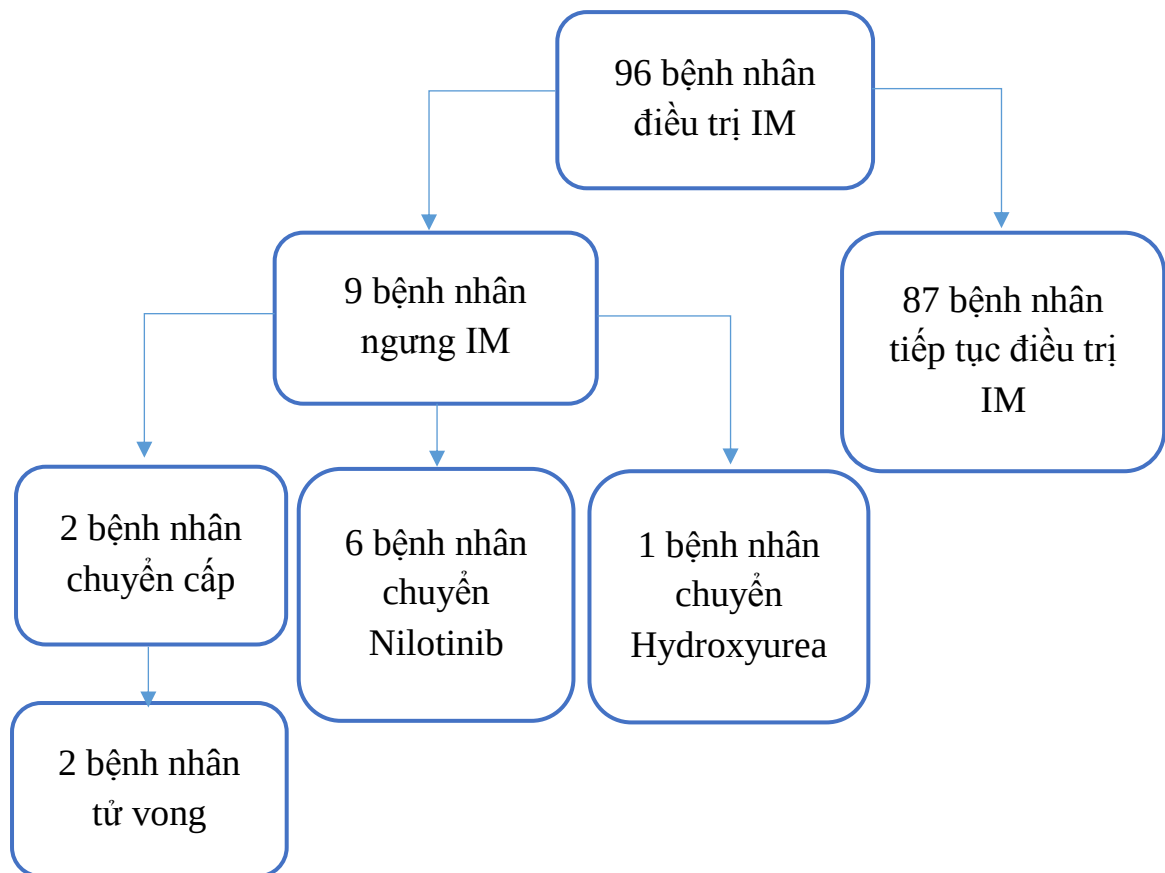
3.2 Kết quả và một số yếu tố liên quan đến điều trị

3.2.1 Đáp ứng điều trị

Tất cả các bệnh nhi đều được bắt đầu điều trị với Hydroxyurea ngay từ thời điểm chẩn đoán bệnh nhằm làm giảm số lượng bạch cầu cho đến khi được đưa vào chương trình sử dụng IM theo sơ đồ nghiên cứu 3.1.

Thời gian trung vị từ lúc chẩn đoán cho đến khi sử dụng IM là 1,5 tháng (sớm nhất là 2 tuần và trễ nhất là 36 tháng). 94,8% bệnh nhi được khởi động điều trị IM sớm trong vòng 12 tháng. Những trường hợp sử dụng thuốc trễ chủ yếu là ở những năm đầu khi bắt đầu đưa IM vào điều trị.

Đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, sau thời gian theo dõi trung vị là 49 tháng (4 tháng – 156 tháng) có 87 bệnh nhi vẫn tiếp tục điều trị với IM. Có 9 bệnh nhi đã ngưng thuốc vĩnh viễn do không đáp ứng hoặc kháng IM: chuyển Nilotinib (6 bệnh nhân), có đột biến kháng IM và Nilotinib nên dùng lại Hydroxyurea (1 bệnh nhân), và chuyển cấp sau đó tử vong (2 bệnh nhân).



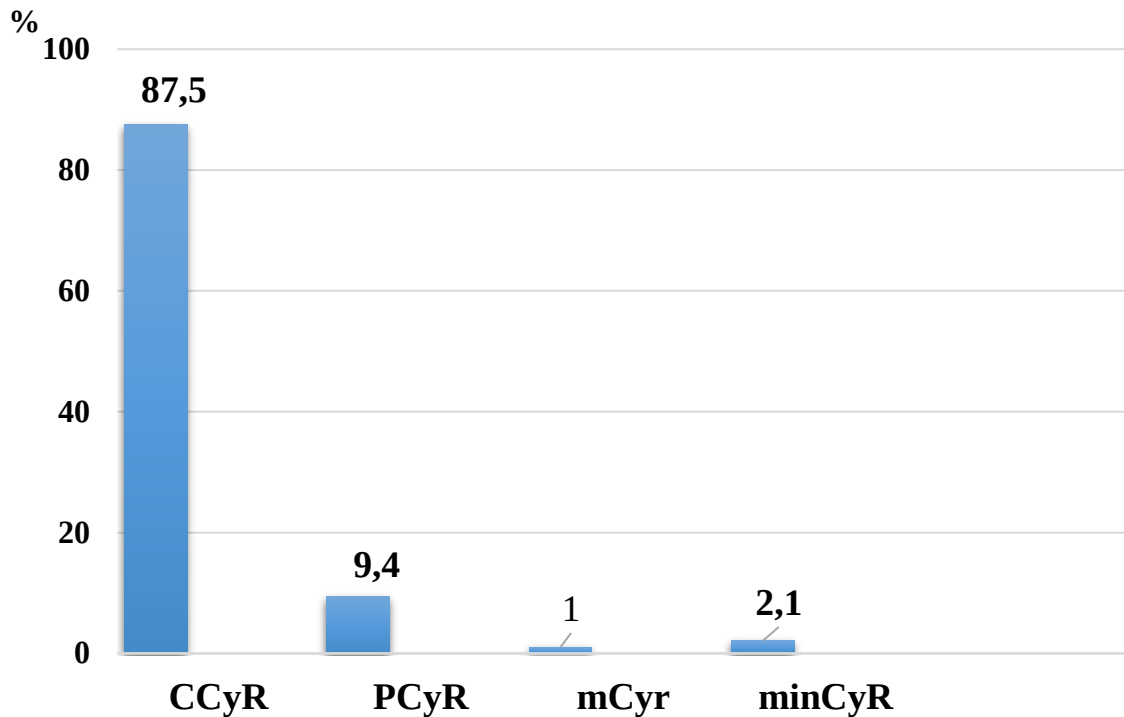
Sơ đồ 3.1: Mô tả diễn tiến bệnh trong thời gian điều trị.

3.2.1.1 Đáp ứng huyết học

97,9% bệnh nhi đạt CHR với thời gian trung vị là 1 tháng (1 – 3 tháng). Có 76% bệnh nhi đạt được CHR sau 1 tháng.

Sau đó, 2 trường hợp bị mất CHR, chiếm tỉ lệ 2,1% xảy ra ở thời điểm tháng thứ 13 và 36 của điều trị.

3.2.1.2 Đáp ứng DTTB



Biểu đồ 3.7: Các đáp ứng về DTTB.

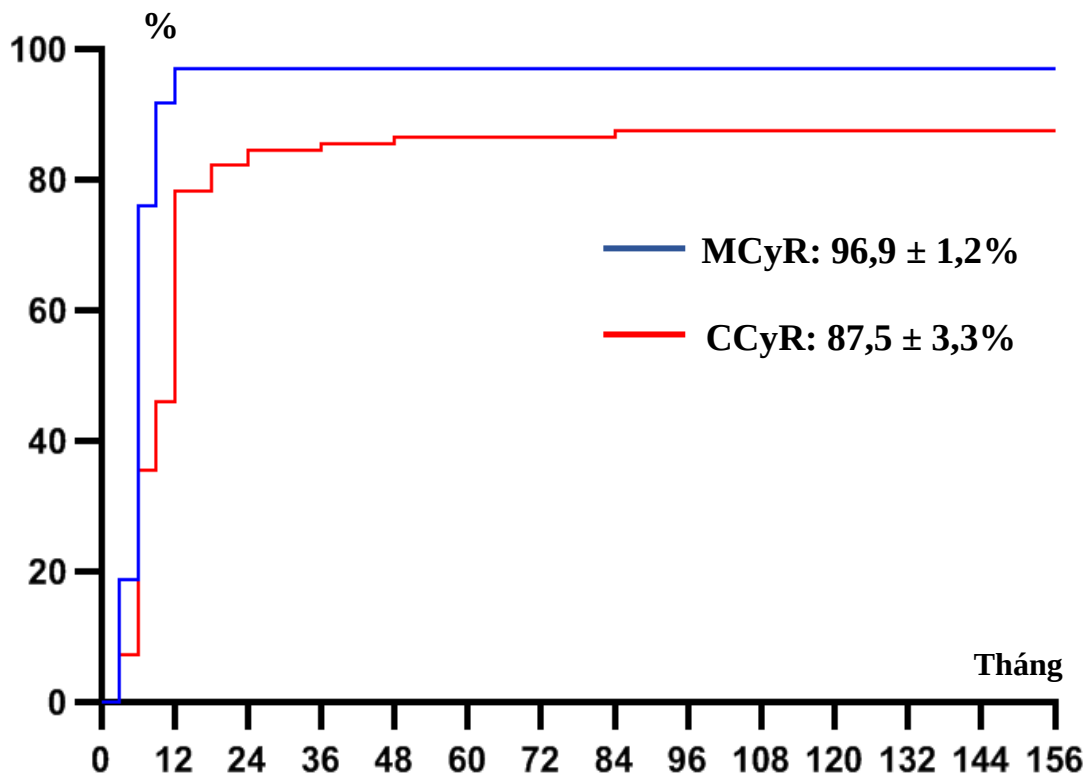
- ❖ Nhận xét: Tất cả bệnh nhi đều đạt đáp ứng DTTB, CCyR chiếm tỉ lệ cao nhất 87,5%.

Bảng 3.3: Đáp ứng tốt và hoàn toàn về DTTB.

	Đáp ứng về DTTB	
	MCyR	CCyR
Số bệnh nhân	93	84
Tỉ lệ (%)	96,9%	87,5%
Thời gian điều trị trung vị (tháng)	6 (3 – 12)	9 (3 – 48)

- ❖ Nhận xét:

- ✓ Tỉ lệ bệnh nhi đạt MCyR và CCyR rất cao, chiếm trên 85%.
- ✓ Thời gian đạt MCyR và CCyR khá sớm, ở tháng thứ 6 và thứ 9 của điều trị.



Biểu đồ 3.8: Tỷ lệ cộng dồn MCyR và CCyR theo thời gian.

Tỷ lệ cộng dồn CCyR ở tháng 12, 18, 24, 36 lần lượt là 78,1% – 82,3% – 84,4% – 85,4%.

- ❖ Nhận xét: Đáp ứng DTTB tăng nhanh trong 2 năm đầu sử dụng IM.

Bảng 3.4: Tỷ lệ mất đáp ứng DTTB.

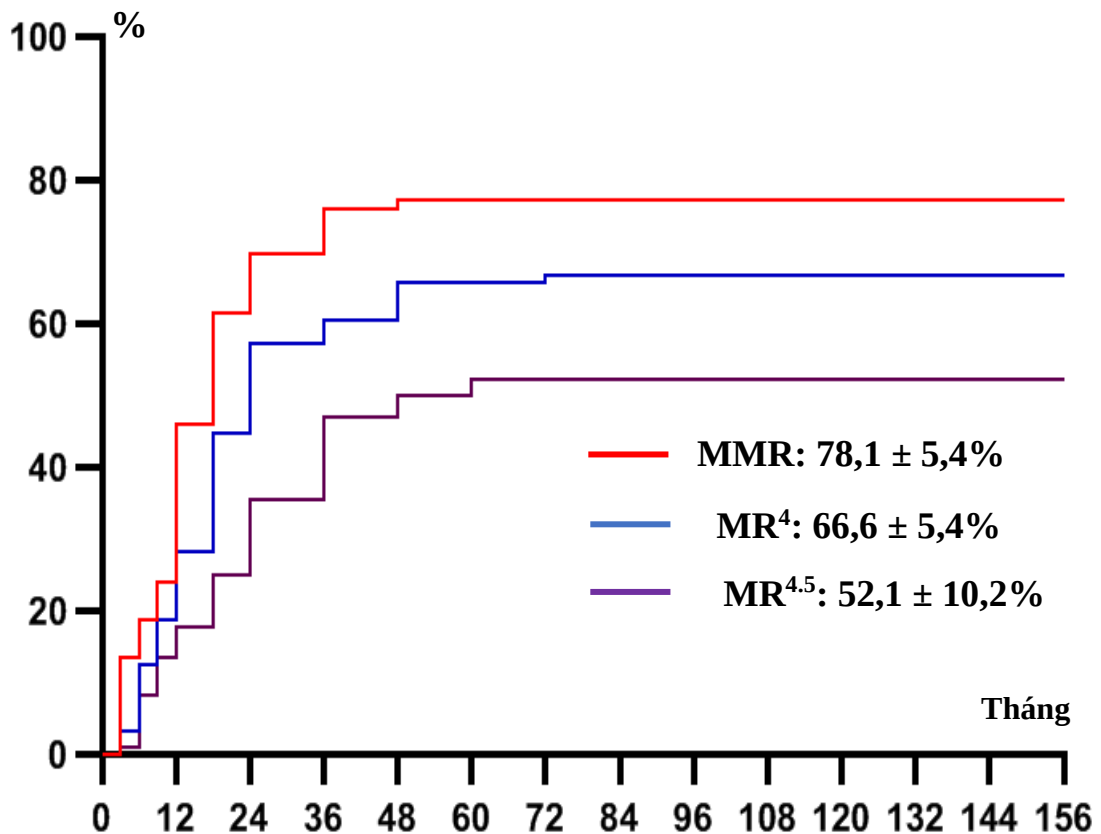
	Mất đáp ứng về DTTB	
	MCyR	CCyR
Số bệnh nhân	4	1
Tỷ lệ (%)	4,8	1,2
Thời gian điều trị trung vị (tháng)	24 (12 – 84)	84

- ❖ Nhận xét: Sau 1 năm điều trị bằng IM, bắt đầu xuất hiện tình trạng mất MCyR và CcyR.

3.2.1.3 Đáp ứng SHPT

Có 75 trường hợp đạt MMR, chiếm tỉ lệ 78,1%. Thời gian trung vị để đạt MMR là 12 tháng (3 – 48 tháng). Tỉ lệ đạt MMR tháng 12, 18 lần lượt là 46,9% và 62,5%. Có 1 trường hợp mất MMR, xảy ra vào tháng 84 của điều trị.

66,7% bệnh nhi đạt MR^4 và 52,1% đạt $MR^{4.5}$. Không có bệnh nhi nào mất đáp ứng khi đã đạt MR^4 và $MR^{4.5}$.



Biểu đồ 3.9: Tỉ lệ cộng dồn các đáp ứng SHPT theo thời gian.

❖ Nhận xét:

- ✓ Đáp ứng SHPT tăng dần theo thời gian, chủ yếu là trong 4 năm đầu.
- ✓ Nhiều bệnh nhi đạt được đáp ứng SHPT ở mức MR^4 và $MR^{4.5}$, chiếm khoảng 2/3 mẫu nghiên cứu.

3.2.1.4 Mối liên quan giữa các yếu tố và đáp ứng điều trị

Bảng 3.5: Liên quan giữa các yếu tố và đáp ứng điều trị (phân tích đơn biến).

Các yếu tố	MCyR	CCyR	MMR
Tuổi ≤ 5 tuổi 6 – 10 tuổi > 10 tuổi	p = 0,484	p = 0,680	p = 0,276
Giới tính Nam Nữ	p = 0,479	p = 0,576	p = 0,657
Lách to Độ 1 – 2 Độ 3 – 4	p = 0,045	p = 0,037	p = 0,119
Nhóm nguy cơ theo Sokal Thấp Trung bình Cao	p = 0,463	p = 0,045	p = 0,062
Nhóm nguy cơ theo Eutos Thấp Cao	p = 0,351	p = 0,582	p = 0,308
Nhóm nguy cơ theo ELTS Thấp Trung bình Cao	p = 0,676	p = 0,811	p = 0,551
Nồng độ Hemoglobin < 8 g/dL 8 – 10 g/dL > 10 g/dL	p = 0,265	p = 0,314	p = 0,031
Số lượng bạch cầu < 100 x 10 ⁹ /L 100 – 300 x 10 ⁹ /L > 300 x 10 ⁹ /L	p = 0,623	p = 0,129	p = 0,012

Các yếu tố	MCyR	CCyR	MMR
Tỉ lệ tế bào non trong máu ngoại vi ≤ 5% > 5%	p = 0,680	p = 0,385	p = 0,351
Số lượng tiểu cầu < 450 x 10 ⁹ /L 450 – 1.000 x 10 ⁹ /L > 1.000 x 10 ⁹ /L	p = 0,295	p = 0,798	p = 0,793
Kiểu phiên mã e13a2 e14a2	p = 0,735	p = 0,476	p = 0,161
Ngưng thuốc do độc tính Có Không	p = 0,770	p = 0,930	p = 0,209
Thời gian ngưng thuốc ≤ 2 tuần > 2 tuần	p = 0,026	p = 0,602	p = 0,873
Thời gian từ lúc chẩn đoán đến khi dùng IM ≤ 12 tháng > 12 tháng	p = 0,714	p = 0,440	p = 0,265

❖ Nhận xét:

- ✓ Có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa độ to của lách và thời gian ngưng thuốc với MCyR.
- ✓ Có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa độ to của lách và phân nhóm nguy cơ theo Sokal với CCyR.
- ✓ Nồng độ Hemoglobin, số lượng bạch cầu liên quan đến tỉ lệ đạt MMR.

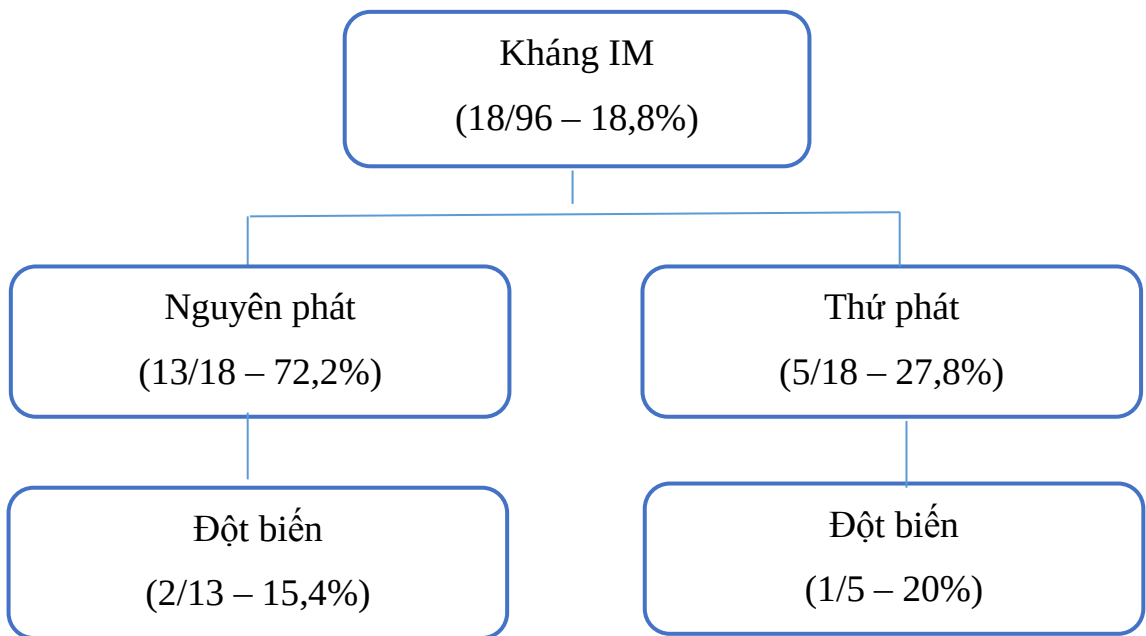
Bảng 3.6: Liên quan giữa các yếu tố và đáp ứng điều trị (phân tích đa biến).

Yếu tố	Đáp ứng điều trị	OR	Giá trị p	Khoảng tin cậy (95% CI)
Nhóm nguy cơ Sokal	CCyR	0,161	0,029	0,031 – 0,827

- ❖ Nhận xét: Qua phân tích đa biến, nhóm nguy cơ Sokal là yếu tố có liên quan đến đáp ứng DTTB hoàn toàn: nhóm nguy cơ thấp theo Sokal sẽ cho đáp ứng hoàn toàn DTTB cao hơn.

3.2.1.5 Kháng IM

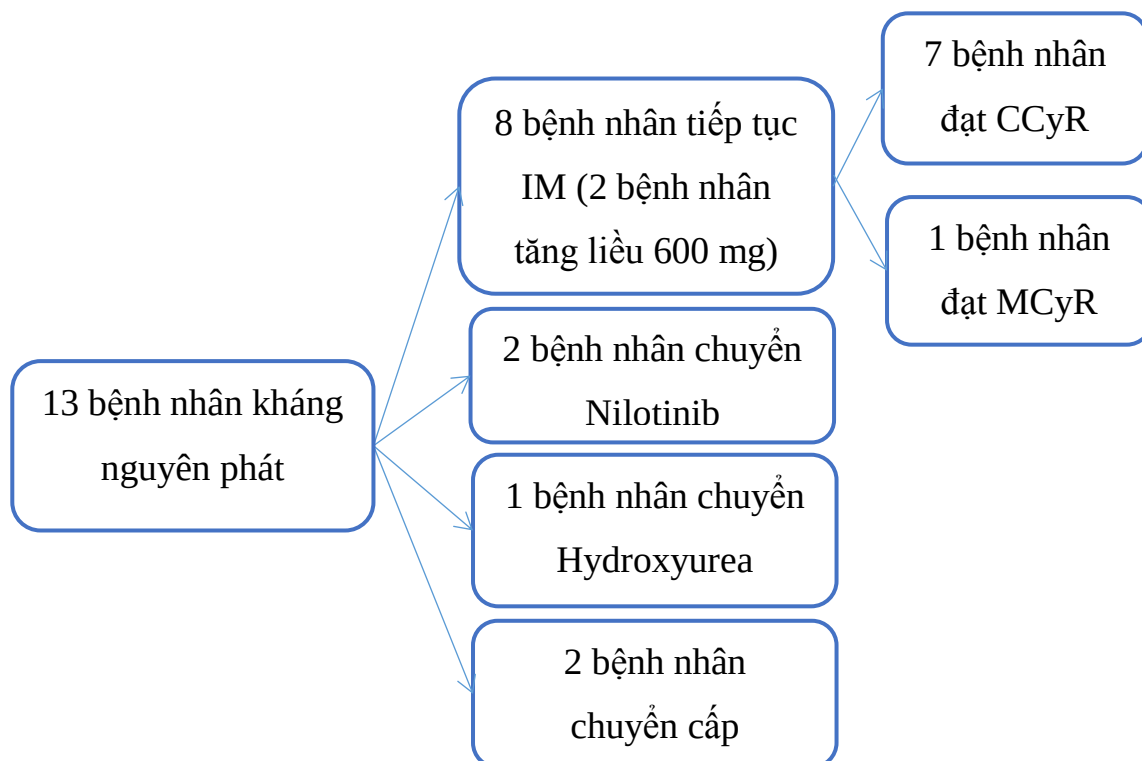
Bên cạnh những đáp ứng tốt đạt được, khoảng 20% bệnh nhân có tình trạng kháng IM.



Sơ đồ 3.2: Phân loại kháng IM.

Các trường hợp có tình trạng kháng IM sẽ được xét nghiệm tìm đột biến kháng IM. Có 15 trường hợp được làm đột biến kháng IM, trong đó 3 trường hợp xuất hiện đột biến (chiếm tỉ lệ 20%). Các đột biến kháng thuốc bao gồm: *G250E*, *L323P*, *M351T*.

Các bệnh nhi sau đó được xử trí tiếp theo là tăng liều IM lên 600 mg/ ngày, hoặc chuyển Nilotinib (nếu đủ điều kiện: đột biến nhạy Nilotinib, từ 15 tuổi trở lên), hoặc điều trị lại với Hydroxyurea. Không có bệnh nhi nào chuyển sang ghép tế bào gốc tạo máu.



Sơ đồ 3.3: Kết quả xử trí tiếp theo của các bệnh nhân kháng IM nguyên phát.

Cụ thể hơn, trong nhóm kháng nguyên phát nêu trên, 1 bệnh nhân có đột biến *L323P* còn nhạy với Nilotinib nên được chuyển Nilotinib và 1 bệnh nhân có đột biến *G250E* không nhạy IM lần Nilotinib nên chuyển lại dùng Hydroxyurea.

Trong số 5 bệnh nhân kháng thứ phát, có 1 bệnh nhân có đột biến *M351T* còn nhạy IM được tăng liều IM lên 600 mg và đạt được MMR cho đến hiện tại, 4 bệnh nhân được chuyển Nilotinib.

Trong 18 bệnh nhi kháng IM, có 9 bệnh nhi thất bại với IM và được ngưng IM để chuyển sang một phương án khác phù hợp hơn (chiếm 50%). Đặc điểm chi tiết của các bệnh nhi này được mô tả trong bảng 3.7.

Bảng 3.7: Các trường hợp ngưng IM.

Bệnh nhân	Tuổi/ Giới	Nhóm nguy cơ Sokal	Ngưng thuốc/Nguyên nhân/Thời gian	Đáp ứng điều trị		Kháng thuốc/Đột biến kháng thuốc	Thời gian dùng IM (tháng)	Kết thúc nghiên cứu
				Huyết học	DTTB/ SHPT			
1	15 Nam	Thấp	Có/Giảm tiểu cầu độ 4/4 tuần → giảm liều 300mg/ngày	Có	Không đạt PCyR tháng 12	Nguyên phát/ Không	15	Chuyển Nilotinib
2	15 Nữ	Thấp	Có/Giảm tiểu cầu độ 3/2 tuần	Có	Không đạt MMR sau 18 tháng	Nguyên phát/ G250E	48	Hydroxyurea
3	6 Nam	Thấp	Có/Giảm bạch cầu hạt độ 3/2 tuần	Có	Không đạt MMR sau 18 tháng	Nguyên phát/ L323P	55	Chuyển Nilotinib
4	1 Nam	Cao	Không	Không	minCyR	Nguyên phát/ Không	4	Chuyển cấp → Từ vong
5	15 Nam	Cao	Có/Giảm tiểu cầu độ 2/2 tuần	Không	minCyR	Nguyên phát/ Không	5	Chuyển cấp → Từ vong
6	14 Nam	Trung bình	Không	Có	Mất PCyR tháng 12	Thứ phát/ Không	13	Chuyển Nilotinib
7	10 Nữ	Trung bình	Có/Tăng men gan độ 4/2 tuần	Có	Mất CCyR tháng 36	Thứ phát/ Không	40	Chuyển Nilotinib
8	5 Nam	Cao	Không	Có	Mất CCyR tháng 84	Thứ phát/ Không	84	Chuyển Nilotinib
9	11 Nam	Trung bình	Không	Có	Mất CCyR tháng 24	Thứ phát/ Không	24	Chuyển Nilotinib

❖ Nhận xét:

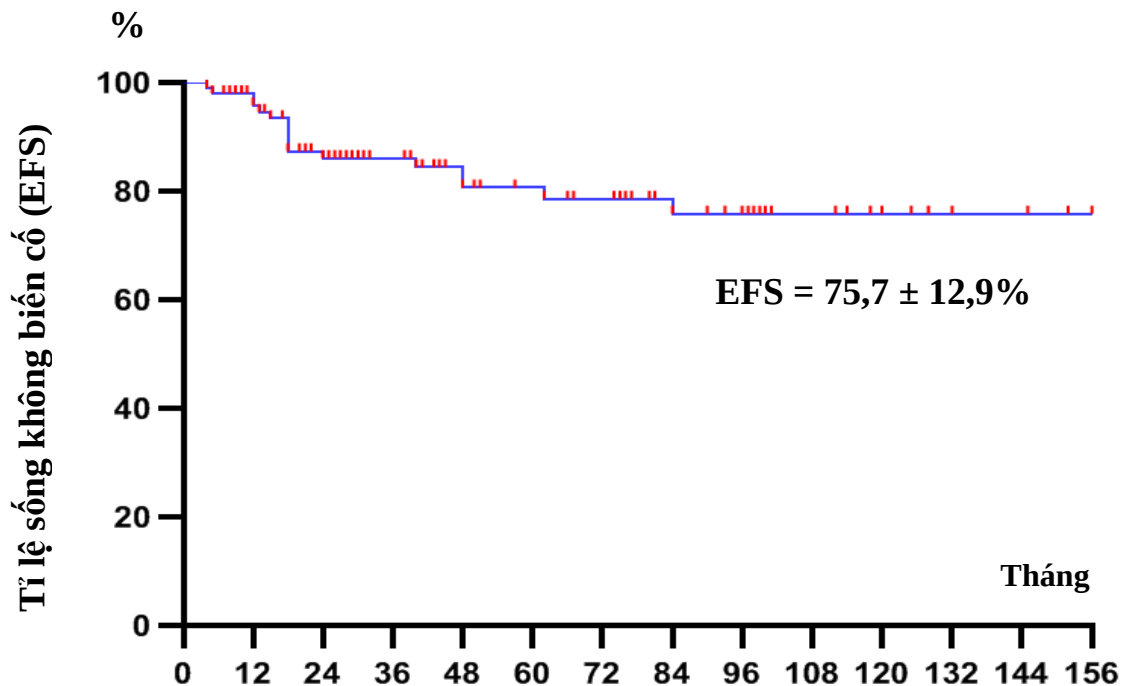
- ✓ Có 5 trường hợp ngưng thuốc do độc tính có kết cục xấu, trong đó có 3 trường hợp ban đầu có điểm nguy cơ Sokal ở nhóm thấp.
- ✓ Có 2 trường hợp không đạt được đáp ứng huyết học và đều chuyển cấp sớm sau đó tử vong.
- ✓ Các trường hợp chuyển Nilotinib đều trên 15 tuổi.

3.2.2 Phân tích thời gian sống

3.2.2.1 Thời gian sống không biến cố

Bảng 3.8: Tỷ lệ sống không biến cố theo thời gian.

Thời gian (tháng)	04	12	24 - 36	48 - 72	84 - kết thúc
Số bệnh nhân	96	92	82	77	72
EFS (%)	100	95,6	86	80,6	75,5



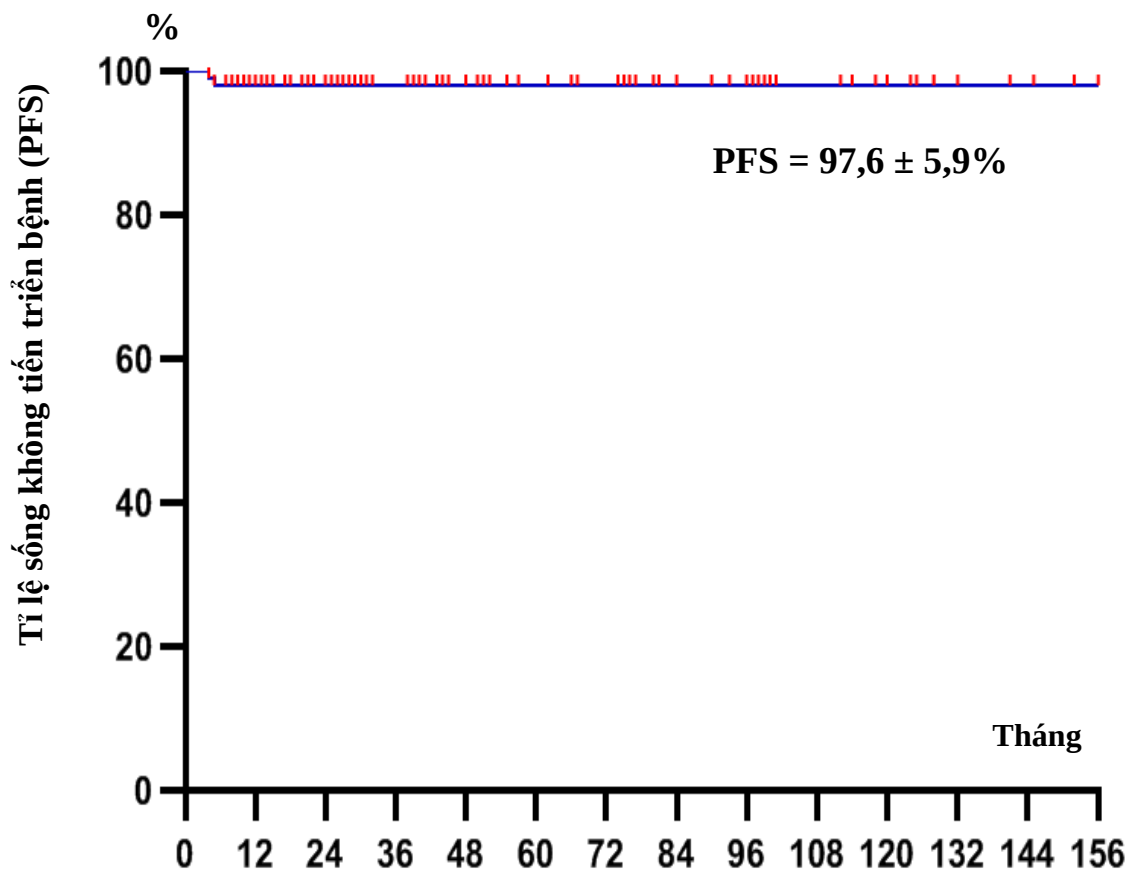
Biểu đồ 3.10: Ước lượng Kaplan Meier về EFS.

- ❖ Nhận xét: Biến cố bắt đầu xảy ra ngay từ năm đầu tiên sau khi dùng thuốc, tăng dần cho đến thời điểm 7 năm thì bắt đầu ổn định.

3.2.2.2 Thời gian sống không tiến triển bệnh

Bảng 3.9: Tỷ lệ sống không tiến triển bệnh theo thời gian.

Thời gian (tháng)	4	12 – kết thúc
Số bệnh nhân	96	94
PFS (%)	100	97,6



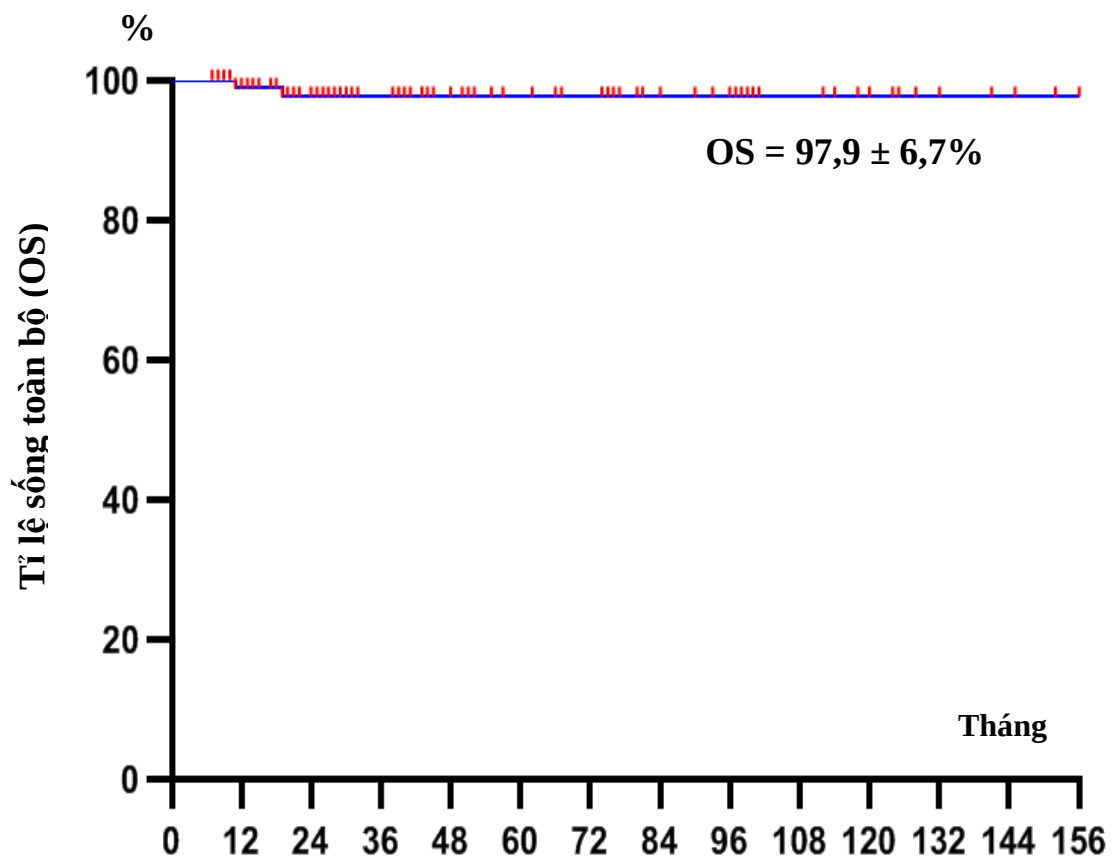
Biểu đồ 3.11: Ước lượng Kaplan Meier về PFS.

- ❖ Nhận xét: Ước lượng PFS giảm nhiều ở năm đầu tiên dùng IM, từ năm thứ 2 trở đi thì không có bệnh nhân nào chuyển giai đoạn.

3.2.2.3 Thời gian sống toàn thể

Bảng 3.10: Tỷ lệ sống toàn bộ theo thời gian.

Thời gian (tháng)	6	12	24 – kết thúc
Số bệnh nhân	96	95	94
OS (%)	100	98,9	97,9



Biểu đồ 3.12: Ước lượng Kaplan Meier về OS.

- ❖ Nhận xét: Bệnh nhân tử vong vào 2 năm đầu của điều trị (khoảng 2%).

3.2.2.4 Mối liên quan giữa các yếu tố với thời gian sống

Bảng 3.11: Liên quan giữa các yếu tố và thời gian sống (phân tích đơn biến).

Các yếu tố	EFS	PFS	OS
Tuổi			
< 5 tuổi	p = 0,261	p = 0,401	p = 0,624
6 – 10 tuổi			
> 10 tuổi			
Giới tính			
Nam	p = 0,057	p = 0,594	p = 0,531
Nữ			
Lách to			
Độ 1 – 2	p = 0,221	p = 0,471	p = 0,676
Độ 3 – 4			
Nhóm nguy cơ theo Sokal			
Thấp	p = 0,067	p = 0,03	p = 0,03
Trung bình			
Cao			
Nhóm nguy cơ theo Eutos			
Thấp	p = 0,179	p = 0,476	p = 0,541
Cao			
Nhóm nguy cơ theo ELTS			
Thấp	p = 0,372	p = 0,166	p = 0,221
Trung bình			
Cao			
Nồng độ Hemoglobin			
< 8 g/dL	p = 0,856	p = 0,778	p = 0,757
8 – 10 g/dL			
> 10 g/dL			
Số lượng bạch cầu			
< $100 \times 10^9/L$	p = 0,098	p = 0,125	p = 0,136
$100 - 300 \times 10^9/L$			
> $300 \times 10^9/L$			

Các yếu tố	EFS	PFS	OS
Số lượng tiểu cầu $< 450 \times 10^9/L$ $450 - 1.000 \times 10^9/L$ $> 1.000 \times 10^9/L$	p = 0,408	p = 0,349	p = 0,291
Tỉ lệ tế bào non trong máu ngoại vi $\leq 5\%$ $> 5\%$	p = 0,001	p = 0,571	p = 0,511
Kiểu phiên mã <i>e13a2</i> <i>e14a2</i>	p = 0,263	p = 0,315	p = 0,124
Ngưng thuốc do độc tính <i>Có</i> <i>Không</i>	p = 0,735	p = 0,730	p = 0,675
Thời gian ngưng thuốc $\leq 2 \text{ tuần}$ $> 2 \text{ tuần}$	p = 0,597	p = 0,808	p = 0,762
Thời gian từ lúc chẩn đoán đến khi dùng IM $\leq 12 \text{ tháng}$ $> 12 \text{ tháng}$	p = 0,328	p = 0,574	p = 0,511
MCyR <i>Có</i> <i>Không</i>	p = 0,958	p = 0,161	p = 0,921
CCyR <i>Có</i> <i>Không</i>	p = 0,068	p = 0,463	p = 0,674
MMR <i>Có</i> <i>Không</i>	p = 0,045	p = 0,112	p = 0,084
MR⁴ <i>Có</i> <i>Không</i>	p = 0,077	p = 0,182	p = 0,142

Các yếu tố		EFS	PFS	OS
MR^{4.5}	Có	p = 0,08	p = 0,110	p = 0,082
	Không			
MCyR	≤ 12 tháng	p = 0,958	p = 0,161	p = 0,921
	> 12 tháng			
CCyR	≤ 12 tháng	p = 0,143	p = 0,517	p = 0,630
	> 12 tháng			
MMR	≤ 12 tháng	p = 0,041	p = 0,231	p = 0,184
	> 12 tháng			

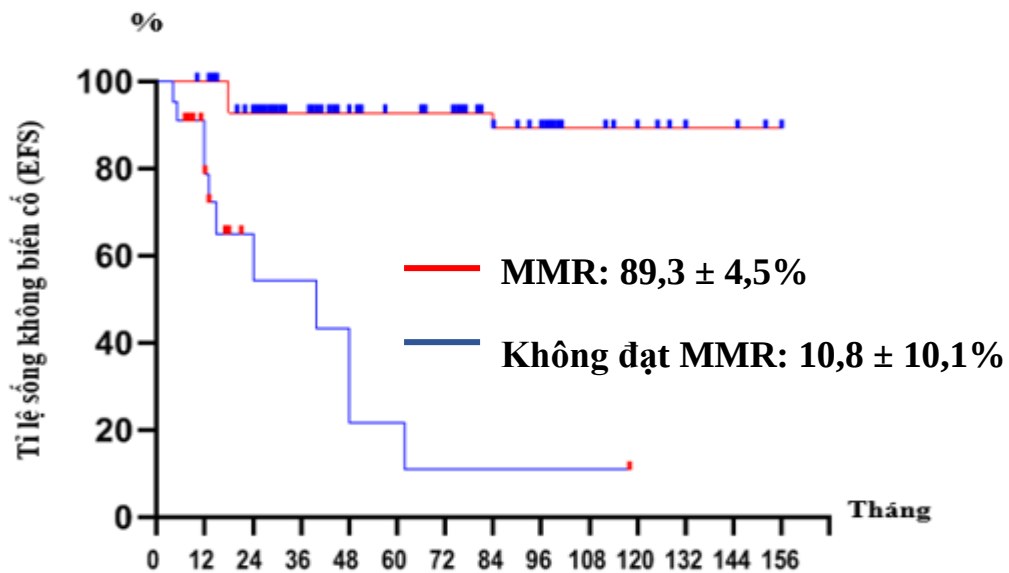
❖ Nhận xét:

- ✓ Nhóm nguy cơ theo Sokal có mối liên hệ với thời gian sống (PFS, OS).
- ✓ Tỷ lệ tế bào non trong máu ngoại vi, đạt MMR và đạt MMR trước và sau 12 tháng ảnh hưởng đến EFS.

Bảng 3.12: Liên quan giữa các yếu tố và thời gian sống (phân tích đa biến).

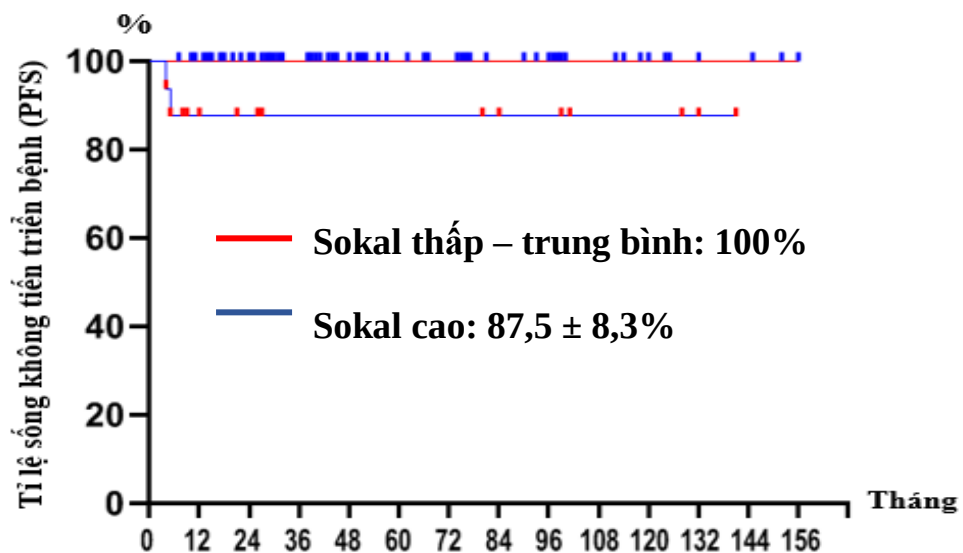
Yếu tố	Thời gian sống	HR	Giá trị p	Khoảng tin cậy (95% CI)
Đạt MMR	EFS	0,151	0,001	0,047 – 0,525
Nhóm nguy cơ Sokal	PFS	0,263	0,009	0,013 – 0,088
Nhóm nguy cơ Sokal	OS	0,263	0,009	0,013 – 0,088

- ❖ Nhận xét: Qua phân tích đa biến, đạt MMR là một yếu tố liên quan đến EFS và nhóm nguy cơ Sokal có liên quan đến PFS và OS. Điều này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



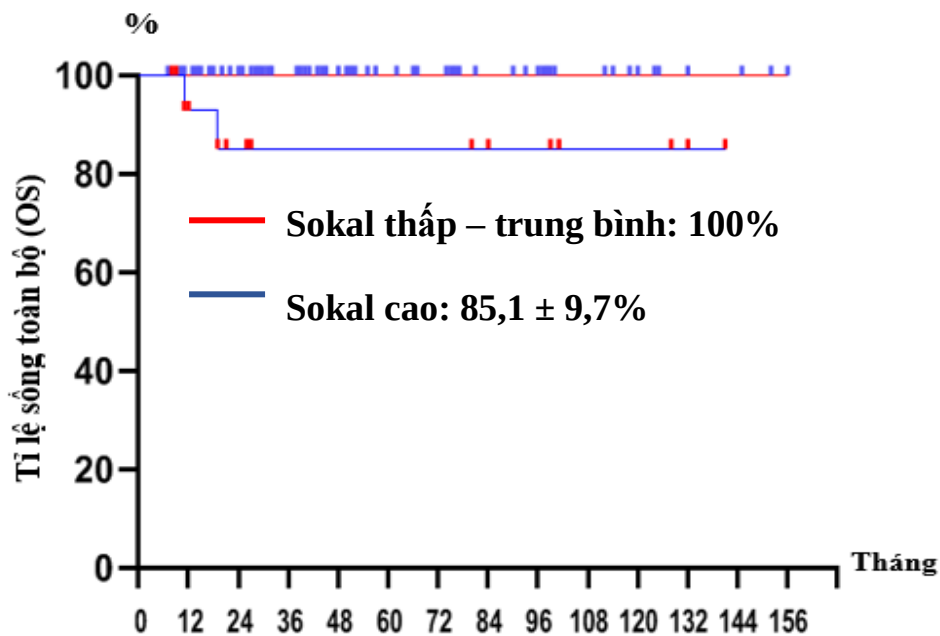
Biểu đồ 3.13: Ước lượng Kaplan Meier về EFS trong nhóm đạt MMR.

- ❖ Nhận xét: Nhóm bệnh nhi đạt được MMR có EFS tốt hơn so với nhóm không đạt MMR.



Biểu đồ 3.14: Ước lượng Kaplan Meier về PFS trong các nhóm nguy cơ theo Sokal.

- ❖ Nhận xét: Nhóm bệnh nhi đạt thuộc nhóm nguy cơ thấp và trung bình theo Sokal có PFS tốt hơn so với nhóm nguy cơ cao.



***Biểu đồ 3.15: Ước lượng Kaplan Meier về OS
trong các nhóm nguy cơ theo Sokal.***

- ❖ Nhận xét: Nhóm bệnh nhi đạt thuộc nhóm nguy cơ thấp và trung bình theo Sokal có OS tốt hơn so với nhóm nguy cơ cao.

3.2.3 Các độc tính của thuốc IM

Độc tính của IM gồm liên quan đến huyết học và các cơ quan khác.

Ngưng thuốc tạm thời do độc tính của thuốc IM gặp trong 25 trường hợp bệnh, chiếm tỉ lệ 26%. Thời gian ngưng thuốc trung bình là $1,9 \pm 0,8$ tuần. Có 5 trường hợp có tổng thời gian ngưng thuốc trên 2 tuần (chiếm 20%), thì 1 trường hợp không đạt PCyR và chuyển Nilotinib.

Giảm liều xuống 300 mg/ngày do tác dụng phụ (giảm bạch cầu hạt và tiểu cầu kéo dài) gặp ở 02 trường hợp, chiếm 2,08%, sau đó: 1 trường hợp dung nạp với liều 300 mg/ngày đạt MCyR, 1 trường hợp không dung nạp phải chuyển sang dùng Nilotinib.

3.2.3.1 Độc tính huyết học

Bảng 3.13: Các độc tính huyết học của IM.

Tác dụng	Số bệnh nhân (Tỉ lệ %)	Thời gian hồi phục (tuần)
Thiếu máu		
Toàn bộ	5 (5,2)	1,6 ± 0,8
Độ 3 – 4	1 (1,0)	
Giảm bạch cầu		
Toàn bộ	7 (7,3)	2,0 ± 0,8
Độ 3 – 4	2 (2,1)	
Giảm bạch cầu hạt		
Toàn bộ	15 (15,6)	1,7 ± 0,8
Độ 3 – 4	12 (12,4)	
Giảm tiểu cầu		
Toàn bộ	24 (25)	1,9 ± 0,8
Độ 3 – 4	13 (13,6)	

❖ Nhận xét:

- ✓ Giảm số lượng tiểu cầu và số lượng bạch cầu hạt là các biến chứng thường gặp hơn khi điều trị với IM, chủ yếu xảy ra ở mức độ nặng, tuy nhiên các biến chứng này thường tự hồi phục sau khi tạm ngưng thuốc mà không phải ngưng vĩnh viễn.
- ✓ Giảm số lượng bạch cầu có thời gian hồi phục lâu hơn các biến chứng khác.

3.2.3.2 Độc tính không phải huyết học

Trong các độc tính không phải huyết học, có độc tính liên quan đến sự phát triển chiều cao trẻ. Ở thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 37/87 bệnh nhân

đang tiếp tục điều trị IM có chiều cao không đạt so với chiều cao tiêu chuẩn theo tuổi, chiếm tỉ lệ 42,5%.

Bảng 3.14: Các độc tính không phải huyết học của IM.

Tác dụng phụ	Tất cả n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Độc tính da					
Hồng ban da	6 (6,2)	(3) 3,1	(2) 2,1	1 (1)	-
Phù	5 (5,2)	5 (5,2)	-	-	-
Trắng da	6 (6,3)	2 (2,1)	4 (4,2)	-	-
Độc tính đường tiêu hóa					
Buồn nôn	8 (8,3)	5 (5,2)	3 (3,1)	-	-
Nôn	9 (9,4)	5 (5,2)	4 (4,2)	-	-
Tăng men gan	5 (5,1)	1 (1)	2 (2,1)	1 (1)	1 (1)
Độc tính cơ khớp					
Đau cơ	9 (9,4)	2 (2,1)	7 (7,3)	-	-
Đau khớp	13 (13,6)	6 (6,3)	6 (6,3)	1 (1)	-
Độc tính khác					
Nhức đầu	5 (5,2)	3 (3,1)	2 (2,1)	-	-
Mệt mỏi	4 (4,2)	2 (2,1)	2 (2,1)	-	-

❖ Nhận xét:

- ✓ Độc tính không phải huyết học chiếm tỉ lệ nhiều nhất là đau khớp, các độc tính khác rất ít (dưới 10%).
- ✓ Các độc tính này chủ yếu ở mức độ 1 – 2, riêng tăng men gan có 2 trường hợp ở mức độ nặng 3 – 4.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm lâm sàng, sinh học của bệnh nhân trong nghiên cứu

4.1.1 Đặc điểm tuổi, giới tính và lý do đến khám và/hoặc nhập viện

4.1.1.1 Tuổi và giới tính

Tần suất của bệnh BCMDT tăng dần theo tuổi, thường gặp ở người lớn, rất hiếm ở trẻ em. Tuổi trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 12 tuổi, tập trung nhiều nhất ở nhóm từ 11 tuổi trở lên (gần 70%) (*Biểu đồ 3.1*). Kết quả này tương tự với các tổng kết trên thế giới về bệnh nhi BCMDT với tuổi trung vị lúc chẩn đoán là 11 tuổi và trên 50% trường hợp trên 10 tuổi [13]. Bệnh đặc biệt hiếm ở độ tuổi sơ sinh, mặc dù đã có một số báo cáo về những trường hợp bệnh 3 tháng tuổi [13]. Nghiên cứu của Millot ghi nhận có trường hợp 10 tháng tuổi [18], còn nhỏ nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 1 tuổi.

Đối với người lớn, tuổi mắc bệnh trẻ hơn cũng được xem là một lợi thế. Theo Gisele và cộng sự [57], tuổi từ 45 trở lên là yếu tố tiên lượng xấu ($p = 0,007$). Bên cạnh đó, những bệnh nhân có độ tuổi trẻ hơn sẽ có cơ hội tiếp nhận nhiều phương án điều trị hơn và đạt hiệu quả điều trị cao hơn. Tuy nhiên, điều này không phù hợp với nhóm tuổi dưới 19 (trẻ em và thanh thiếu niên), vì gần đây, nhiều nghiên cứu đều cho thấy rằng bệnh ở độ tuổi này có khuynh hướng biểu hiện nặng nề hơn, từ đó có thể dẫn đến một kết quả bất lợi hơn trong điều trị. Hơn nữa, đây là một nhóm tuổi đặc biệt, có những vấn đề về tâm sinh lý và thể chất khác biệt so với người ở độ tuổi trưởng thành nên có nhiều khó khăn trong việc quản lý và theo dõi bệnh. Cụ thể, khi sử dụng các thuốc TKI, một vấn đề mà các chuyên gia ung thư nhi rất quan tâm đó là vừa phải đạt được những mục tiêu điều trị vừa phải giảm tối thiểu độc tính cho 60 đến 70 năm, trẻ em có tuổi thọ dài hơn nhiều do đó có khả năng tiếp xúc lâu hơn với liệu pháp TKI, nhưng lại chưa có dữ liệu nào về tác dụng lâu dài của thuốc quá 15 năm. Một khía cạnh khác đó chính là sự kém tuân thủ trong nhóm thanh thiếu niên

so với người lớn tuổi và trẻ nhỏ làm cho việc sử dụng TKI kéo dài ít khả thi hơn ở những bệnh nhân này. Thêm vào đó, chi phí tích lũy của liệu pháp TKI ở trẻ em do thời gian điều trị kéo dài cũng là một yếu tố cần xem xét.

Về giới tính, tỉ lệ nam: nữ trong nghiên cứu chúng tôi là 1,18:1, phù hợp với y văn nước ngoài: trong mọi nhóm tuổi, nam luôn mắc bệnh nhiều hơn so với nữ [1]. Tỉ lệ này có thay đổi tùy theo từng nghiên cứu, ví dụ như ở nghiên cứu của Millot và Suttorp là 1,75:1 [18] và 1,54:1 [19]; tuy nhiên sự khác biệt này không đáng kể và không ảnh hưởng đến dự hậu của bệnh.

Chưa tìm thấy nghiên cứu nào giải thích tại sao nam giới lại mắc bệnh BCMDT nhiều hơn nữ giới. Nhưng có nghiên cứu cho thấy rằng giới nam là một yếu tố tiên lượng xấu của bệnh ($p = 0,04$) [57]. Trong khi đó, các nghiên cứu sau này được thực hiện với cỡ mẫu lớn hơn, lại kết luận rằng giới tính không phải là yếu tố tiên lượng độc lập của bệnh.

4.1.1.2 Lý do đến khám và/hoặc nhập viện

Hầu hết những biểu hiện của bệnh BCMDT trên trẻ em là những triệu chứng không đặc hiệu như mệt mỏi, chán ăn, sụt cân... Các biểu hiện thường mơ hồ, tiến triển chậm và rất khó nhận biết vào thời điểm khởi phát bệnh.

Lý do nhập viện hoặc đến khám bệnh thường gặp nhất của các bệnh nhi trong nghiên cứu của chúng tôi là căng bụng và sốt (chiếm khoảng 1/4 các trường hợp) (*Biểu đồ 3.2*). Những biểu hiện khác như đau (căng) tức hạ sườn trái, bụng to dần, đầy bụng, ăn mau no... đều là những than phiền về tình trạng lách to nên chúng tôi xếp cùng trong nhóm căng bụng. Đây cũng là lý do chính khiến các bệnh nhi đến bệnh viện trong báo cáo của Millot [13]. Các lý do liên quan đến tình trạng thiếu máu như xanh xao, mệt mỏi chiếm tỉ lệ trên 10% (16,7% và 11,5%). Những triệu chứng khác như xuất huyết, đau khớp, sụt cân thì ít hơn và chỉ có 1 trường hợp bé trai bị tắc mạch dương vật.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ có 5,2% bệnh nhi phát hiện bệnh do khám sức khỏe định kì. Khi so sánh với một nghiên cứu ở Pháp khảo sát trên 40 bệnh nhi BCMDT có 23% trường hợp bệnh được phát hiện một cách tình cờ thông qua xét nghiệm máu thường qui [13], các bệnh nhi trong nghiên cứu của chúng tôi đã được đưa đến bệnh viện trong tình trạng bệnh nặng nề hơn, triệu chứng rõ ràng hơn. Có thể là do bệnh tiến triển chậm với các triệu chứng mơ hồ không rõ ràng khiến trẻ hoặc gia đình trẻ dễ bỏ qua hoặc do các điều kiện kinh tế, địa lý trở ngại đến việc đi khám. Bên cạnh đó, khi so sánh với đối tượng bệnh người lớn, tỉ lệ này ở tổng kết 10 năm tại bệnh viện TMHH TP.HCM là 23,4% [12]; ở các nghiên cứu nước ngoài có thể lên đến 40 – 50% [58]. Điều này cho thấy bệnh ở trẻ em trong nghiên cứu của chúng tôi được phát hiện ở giai đoạn trễ hơn so với nhóm bệnh BCMDT ở người lớn.

4.1.2 Đặc điểm lâm sàng

Lách to là triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất của bệnh BCMDT [1]. Triệu chứng này hiện diện ở 97,9% các trường hợp bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi (*Biểu đồ 3.3*). Tỉ lệ này cao hơn so với các tổng kết nước ngoài: theo nghiên cứu trên 350 bệnh nhi BCMDT của Millot và cộng sự: lách to sẽ được ghi nhận ở 77% trường hợp, kích thước lách trung vị là 5 cm dưới hạ sườn (0 – 32 cm) [21], theo Suttorp và cộng sự, 84% bệnh nhi có lách to [19].

Qua thăm khám lâm sàng, đa phần là lách to độ 3 – 4 (75%) (*Biểu đồ 3.4*), thể hiện bệnh đang tiến triển hơn ở thời điểm bệnh nhi đến khám và nhập viện. Tỉ lệ này cao hơn hẳn so với ở bệnh nhân người lớn (53%) – kết quả từ nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân BCMDT giai đoạn mạn từ 16 tuổi trở lên cũng tại bệnh viện TMHH TP.HCM [12]. Một tổng kết ghi nhận rằng ở trẻ em kích thước lách trung vị là 8 cm (khoảng 0 – 25 cm) dưới hạ sườn trái, không khác biệt có ý nghĩa so với người trưởng thành bị BCMDT [3], tuy nhiên, vì kích thước lách bình thường dựa theo tuổi ở trẻ em nhỏ hơn ở người lớn nên chỉ số

lách như vậy là rất lớn ở trẻ em. Tổ chức thực hành BCMĐT GIMEMA gần đây đã phân tích 2.784 bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên và đưa ra kết quả là người trẻ (18 – 29 tuổi) có lách to nhiều hơn so với người lớn tuổi, vì vậy đáp ứng về DTTB và SHPT kém hơn [22].

Các triệu chứng liên quan đến thiếu máu (xanh xao, mệt mỏi) ở bệnh nhi cũng chiếm tỉ lệ cao trên 50% (*Biểu đồ 3.3*), trong khi ở nghiên cứu trên người lớn, tỉ lệ này dưới 15% [12]. Khoảng 50% trẻ có tình trạng chán ăn có thể do bệnh hoặc do lách to gây đầy bụng, cảm giác mau no (*Biểu đồ 3.3*). Dấu hiệu sốt (28,1%) (*Biểu đồ 3.3*) có thể do nhiễm trùng hay khi đã có triệu chứng toàn thân, tăng chuyển hóa khi bạch cầu trên $100 \times 10^9/L$. Khác với nhóm bệnh nhân người lớn mà chúng tôi ghi nhận được, triệu chứng sốt khá thấp, chỉ 3,5% [12].

Cùng nằm trong hệ thống võng nội mô với lách là gan và hạch, gan to chiếm tỉ lệ 14,5%, hạch to chiếm 3,1% các trường hợp trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi (*Biểu đồ 3.3*). Điều này hợp lý vì hạch to, lớn, lan tỏa thường xuất hiện nhiều hơn trong giai đoạn tiến triển và chuyển cấp, khi đã có sự xâm lấn ngoài tủy.

Biểu hiện của tình trạng tăng số lượng bạch cầu (như xuất huyết võng mạc, lồi mắt, tắc dương vật...) có thể gặp khi số lượng bạch cầu $> 300 \times 10^9/L$. Một số báo cáo cho thấy tình trạng này xảy ra ở bệnh nhi nhiều hơn ở người lớn. Trong nghiên cứu của tác giả Millot, tỉ lệ triệu chứng do tăng số lượng bạch cầu chiếm 7,5% các trường hợp [13], trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp (1,9%). Tình trạng xuất huyết gặp ở khoảng 10% bé có thể do rối loạn chức năng tiểu cầu.

Nhìn chung, các triệu chứng lâm sàng mà nghiên cứu chúng tôi ghi nhận cũng là những triệu chứng được mô tả trong y văn và nhiều nghiên cứu về bệnh BCMĐT, tuy nhiên tỉ lệ biểu hiện thì có khác nhau tùy theo mức độ tiến triển bệnh tại thời điểm chẩn đoán và số lượng cỡ mẫu, đặc điểm của từng nghiên

cứu. Tuy nhiên, giữa 2 đối tượng bệnh là trẻ em và người lớn, theo như những bàn luận ở trên, chúng tôi nhận thấy bệnh ở trẻ em diễn tiến thường nặng hơn so với người lớn, và điều này có thể là những yếu tố bất lợi cho việc điều trị sau này với IM.

4.1.3 Đặc điểm huyết đồ, tủy đồ, di truyền học

4.1.3.1 *Nồng độ Hemoglobin tại thời điểm chẩn đoán*

Nghiên cứu của chúng tôi có 40,6% bệnh nhi thiếu máu mức độ nặng với Hemoglobin < 8 g/dl; nồng độ Hemoglobin trung vị là 8,4 g/dl (thấp nhất 5,1 g/dl; cao nhất 13,1 g/dl) (*Bảng 3.1 và Bảng 3.2*). Chỉ số này thấp hơn một số nghiên cứu của nước ngoài: ở nghiên cứu của Millot thì đa số trẻ có tình trạng thiếu máu mức độ nhẹ tới trung bình, với lượng Hemoglobin trung bình khoảng 11,1 g/dl [13], theo Suttorp lượng Hemoglobin trung vị là 9,6 g/dl [20], một nghiên cứu khác của Millot trên 350 trẻ BCMDT lại ghi nhận nồng độ Hemoglobin trung vị là 9,4 g/dl (3,1 – 17 g/dl) [21]. Khi so sánh với nhóm bệnh nhân người lớn tại bệnh viện TMHH TP.HCM, tỉ lệ thiếu máu nặng chỉ có 14,7% [12]. Như vậy các bệnh nhi trong nghiên cứu của chúng tôi ở có mức độ thiếu máu ở thời điểm chẩn đoán nặng hơn so với các bệnh nhi trong nghiên cứu nước ngoài và các bệnh nhân người lớn.

4.1.3.2 *Số lượng bạch cầu tại thời điểm chẩn đoán*

Đặc trưng của bệnh BCMDT là có số lượng bạch cầu tăng cao và có sự hiện diện đầy đủ các giai đoạn trong máu ngoại vi. Số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán hầu hết lớn hơn $25 \times 10^9/L$; phân nửa số bệnh nhân có số lượng bạch cầu trên $100 \times 10^9/L$ [1]. Bên cạnh đó, chúng tôi còn phân chia thêm mức số lượng bạch cầu trên $300 \times 10^9/L$, vì theo phác đồ điều trị tại bệnh viện TMHH TP.HCM, bệnh nhân có mức bạch cầu này sẽ có nguy cơ tắc mạch cao, cần được chỉ định chiết tách bạch cầu [55].

Ở bệnh nhi, số lượng bạch cầu trung vị là $200 \times 10^9/L$, ở người lớn là $174 \times 10^9/L$. Kết quả của chúng tôi với số lượng bạch cầu trung vị là $218 \times 10^9/L$ ($21 \times 10^9/L - 653 \times 10^9/L$) (*Bảng 3.1*) tương đồng với một nghiên cứu quốc tế gồm 200 trẻ em BCMDT có số lượng bạch cầu trung vị là $250 \times 10^9/L$, cao hơn ở người lớn ($80 \times 10^9/L - 150 \times 10^9/L$ tùy nghiên cứu) [3]. Nghiên cứu của Millot ghi nhận chỉ số cao hơn với số lượng bạch cầu trung vị là $310 \times 10^9/L$ ($16 \times 10^9/L - 762 \times 10^9/L$) [18].

Hơn 1/4 bệnh nhi có số lượng bạch cầu trên $300 \times 10^9/L$ (*Bảng 3.2*) trong khi ở người lớn chỉ có 14,6% – theo tổng kết từ bệnh viện TMHH TP.HCM [12].

4.1.3.3 Số lượng tiểu cầu tại thời điểm chẩn đoán

Số lượng tiểu cầu có thể bình thường hoặc cao. Số lượng tiểu cầu trên $600 \times 10^9/L$ được phát hiện ở 15% – 30% bệnh nhân tùy nghiên cứu.

Số lượng tiểu cầu trung vị của các bệnh nhi trong nghiên cứu của chúng tôi là $496,5 \times 10^9/L$ (*Bảng 3.1*), tương đồng với các nghiên cứu thế giới ($453 \times 10^9/L$ theo Champange [38], $483 \times 10^9/L$ theo Suttorp [19]).

Chúng tôi có khoảng 20% trẻ có số lượng tiểu cầu trên $1.000 \times 10^9/L$ (*Bảng 3.2*) với nguy cơ tắc mạch hoặc xuất huyết do rối loạn chức năng tiểu cầu cao, trong khi ở người lớn con số này chỉ khoảng 10%.

❖ Như vậy, một lần nữa, chúng tôi thấy rằng, các trẻ trong nghiên cứu của chúng tôi được chẩn đoán trong tình trạng trẻ hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới và bệnh nhi có biểu hiện lâm sàng và sinh học nặng hơn so với bệnh người lớn. Lý do có thể bắt nguồn từ sự khác biệt trong cơ chế bệnh sinh đã được trình bày trong phần tổng quan y văn. Mặc dù ở cả 2 nhóm đều có sự tồn tại của tổ hợp gen *BCR-ABL1*, nhưng sự phân phối điểm gãy trên đoạn *BCR* của trẻ em tương tự với kiểu mẫu quan sát được trong Bạch cầu cấp dòng lympho có nhiễm sắc thể Philadelphia dương với tái sắp xếp *M-BCR*. Đây có thể là nguyên nhân khiến cho đặc điểm lâm sàng và sinh học ở trẻ em tiến

triển nặng nề hơn. Millot và Suttorp ghi nhận khoảng 10% trẻ được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển, cao hơn so với người lớn [20]. Việc nhận biết sự khác biệt này đặc biệt quan trọng vì hầu hết các nghiên cứu về BCMĐT đều ghi nhận các đặc điểm lách to, số lượng bạch cầu, thiếu máu có ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị. Trong nghiên cứu của Millot và cộng sự, một tỉ lệ lớn trẻ không đạt được định lượng bản sao $BCR-ABL1 \leq 10\%$ khi điều trị với IM. Từ đó, cần nhắc lại lợi ích của các TKIs thế hệ thứ hai hoặc ghép tế bào gốc, hy vọng có thể mang đến đáp ứng tốt hơn [3]. Bên cạnh đó, do sự khác nhau này mà trẻ em BCMĐT nên có một quy trình quản lý khác với người lớn.

4.1.3.4 Tỉ lệ tế bào non lúc chẩn đoán

Tỉ lệ tế bào non trong máu ngoại biên và trong tủy xương $\leq 5\%$ chiếm hơn 90% (Bảng 3.2), phù hợp với tiêu chuẩn chẩn đoán BMCDT (dưới 10%). Tỉ lệ lớn nhất trong nghiên cứu chúng tôi là 8% (Bảng 3.1), phù hợp với tác giả Champagne [38].

4.1.3.5 Các kiểu hình phiên mã

Trong đoạn gen *M-BCR*, đa số bệnh nhân BCMĐT biểu hiện kiểu hình e13a2 hoặc e14a2. Tương tự người lớn, kiểu hình e14a2 chiếm ưu thế. Tỉ lệ e14a2 và e13a2 ở trẻ em lần lượt là 62% và 34% theo Millot [18]; 48,57% và 37,14% theo Suttorp [19]. Trong nghiên cứu chúng tôi có 75% e14a2 và 25% e13a2, không ghi nhận trường hợp nào có cả 2 dạng phiên mã (Biểu đồ 3.5).

Các kiểu hình phiên mã này cũng gây ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị với TKI. Suttorp và cộng sự [20] đã ghi nhận đáp ứng với IM nhanh hơn ở bệnh nhi có e14a2. Tuy nhiên, vẫn còn ít các nghiên cứu để khẳng định chắc chắn điều này, do đó việc khảo sát sâu hơn về các dạng phiên mã này ở trẻ em BCMĐT sẽ rất cần thiết để xác định chính xác sự khác biệt cũng như được sử dụng trong việc xây dựng hướng dẫn về điều trị.

4.1.4 Phân nhóm nguy cơ

Các thang điểm Sokal, Hasford, Eutos và gần đây là ELTS được sử dụng để tiên đoán kết quả của bệnh nhân người lớn BCMDT và là hướng dẫn để điều trị. Tuy nhiên, giá trị của những thang điểm này vẫn chưa được chuẩn hóa trên đối tượng trẻ em và ý nghĩa tiên lượng của chúng cần được nghiên cứu thêm. Sự khác biệt về kích thước lách theo từng độ tuổi ở trẻ nên xem xét khi đưa vào thang điểm dự đoán cho BCMDT. Suttorp và cộng sự [59] đã thử chuẩn hóa lại 3 hệ thống thang điểm: có sự chênh lệch nhau giữa các phương pháp tính điểm, điều này cho thấy cần có sự quan tâm nhiều hơn về việc sử dụng các điểm số này để đánh giá rủi ro hoặc đưa ra quyết định điều trị cho bệnh nhi. Gần đây nhất, năm 2017, Millot và cộng sự [21] đã đề xuất rằng điểm ELTS nên được xem xét trong các quá trình trị liệu và thử nghiệm lâm sàng ở nhóm đối tượng trẻ em và thanh thiếu niên.

Chúng tôi tính cả 3 thang điểm là Sokal, Eutos và ELTS, với mục tiêu là khảo sát mối tương quan giữa các thang điểm này với kết quả điều trị IM trong giai đoạn sau của nghiên cứu, hy vọng có thể tìm được thang điểm thích hợp dành cho bệnh nhi. Nhóm nguy cơ cao chiếm tỉ lệ lần lượt 16,7%; 40,6% và 3,1 % đối với điểm Sokal, Eutos và ELTS (*Biểu đồ 3.6*). Tỉ lệ có chút khác biệt so với nghiên cứu của Suttorp và cộng sự [59]: nhóm nguy cơ cao của Sokal là 16% và của Eutos là 19%, tuy nhiên, khi so sánh với nghiên cứu của Millot và cộng sự thì tỉ lệ này khác biệt khá nhiều với 44%; 22% và 14% [12], ngoại trừ thang điểm Eutos thì ở thang điểm Sokal và ELTS, tỉ lệ bệnh nhi trong nhóm nguy cơ cao của chúng tôi đều thấp hơn. Điều này có thể do sự khác biệt khi lựa chọn mẫu nghiên cứu vì điểm Sokal và ELTS đều dựa vào tuổi bệnh nhân, chúng tôi chọn bệnh nhân từ 15 tuổi trở xuống còn bệnh nhân trong nghiên cứu của Millot là dưới 18 tuổi, trong khi dịch tễ bệnh tập trung ở nhóm trẻ lớn nhiều hơn.

4.2 Kết quả và một số yếu tố liên quan đến điều trị

Điều trị ban đầu cho bệnh nhân bệnh BCMDT bằng các thuốc TKI là một trong những thành công lớn trong việc kiểm soát bệnh bạch cầu ở thời điểm hiện tại. IM là thuốc đầu tiên được sử dụng. Sau đó, một số thử nghiệm ở người lớn đã cho thấy đáp ứng xảy ra nhanh hơn và sâu hơn được ghi nhận với các thuốc TKI thế hệ thứ hai dẫn đến việc bệnh ít tiến triển hơn. Điều này là cơ sở để các TKI thế hệ thứ hai cũng được phê duyệt là thuốc lựa chọn đầu tay cho bệnh nhân người lớn, tùy thuộc theo phân nhóm nguy cơ. Đối với nhóm bệnh trẻ em và thanh thiếu niên, các TKI thế hệ 2 hoặc ghép tế bào gốc vẫn còn đang bàn cãi, tuy nhiên, với những kết quả ngoạn mục từ các nghiên cứu gần đây về hiệu quả của IM thì thuốc đang được các nhà huyết học lâm sàng khuyến cáo nên là phương pháp trị liệu đầu tay cho nhóm đối tượng này. Mục tiêu chính của các thử nghiệm gần đây là thống nhất cách tiếp cận chẩn đoán, chuẩn hóa liều IM phù hợp và đánh giá đáp ứng điều trị ở trẻ bệnh BCMDT bằng cách sử dụng các định nghĩa và khuyến nghị của bệnh nhân người lớn, từ đó, có thể điều chỉnh và đưa ra mô hình quản lý cụ thể dành cho bệnh nhi. Nghiên cứu của chúng tôi cũng đặt ra mục tiêu tương tự, với cỡ mẫu là 96 trẻ cùng với thời gian theo dõi dài trên 10 năm, chúng tôi khảo sát tất cả các phương diện của điều trị: đáp ứng, thất bại và tác dụng bất lợi lâu dài của thuốc.

Một trong những mối quan tâm khi sử dụng IM cho bệnh nhi chính là liều dùng phù hợp, nghĩa là vừa đạt được đáp ứng tối ưu, vừa giảm thiểu độc tính. Theo Millot, liều $260 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ là liều dung nạp được [18]. Các bác sĩ ở Ấn Độ cũng chọn liều $260 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ cho bệnh nhi BCMDT của họ [60],[61]. Theo Suttorp, liều thích hợp cho bệnh nhi là $270 - 300 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ [19]. Một số nhà khoa học khác như Giona [39] và Champagne [38] lại chọn liều cao hơn là $340 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ (tương đương liều 600 mg ở người lớn), các nghiên cứu của họ cho rằng liều này cho hiệu quả cao hơn với tác dụng phụ chấp nhận được.

Tại bệnh viện TMHH TP.HCM, chúng tôi chọn liều dao động từ 260 – 340 mg/m²/ngày, liều tối đa là 400 mg, cân chỉnh liều theo biến cố bất lợi xuất hiện trong quá trình điều trị. Phần lớn các trường hợp chúng tôi sẽ ưu tiên chọn mức liều thấp nhất và tránh việc chia tách viên thuốc.

Tất cả các bệnh nhi đều được sử dụng Hydroxyurea trước khi dùng IM để kiểm soát tạm thời số lượng bạch cầu. Thời gian trung vị từ khi được chẩn đoán đến khi sử dụng IM là 12 tháng (sớm nhất là 2 tuần và trễ nhất là 36 tháng). Khoảng thời gian này cao hơn nhiều so với các báo cáo khác với thời gian chờ đợi 7 ngày [62]. Việc sử dụng trễ chủ yếu tập trung ở các trẻ bệnh ở những năm đầu tiên khi thủ tục cấp thuốc IM còn nhiều khó khăn, phức tạp. Điều này có thể là một bất lợi vì theo nhiều khuyến cáo, nên sử dụng IM càng sớm càng tốt vì ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Tại bệnh viện TMHH TP.HCM, các báo cáo trên bệnh nhân người lớn ghi nhận: đột biến kháng IM thường xuất hiện ở nhóm có thời gian từ lúc chẩn đoán đến điều trị IM trên 6 tháng ($p < 0,05$) [63] và khoảng thời gian này càng dài thì đáp ứng DTTB càng kém [12].

4.2.1 Đáp ứng điều trị

4.2.1.1 Đáp ứng huyết học

Chúng tôi có lần lượt 76% và 97,9% bệnh nhi đạt được CHR trong vòng 1 tháng và 3 tháng đầu sử dụng IM. Kết quả này rất tốt, nhưng không thể phủ nhận vai trò của Hydroxyurea khi có khoảng 2/3 bệnh nhân đã đạt được đáp ứng huyết học trước khi dùng IM.

Các báo cáo nước ngoài ghi nhận tỉ lệ đạt CHR mà IM mang lại cho nhóm bệnh nhân trẻ em và vị thành niên thấp hơn không nhiều so với kết quả của chúng tôi: của Sutorp là 89% [19] và của Millot là 86% [18] sau 3 tháng. Riêng tác giả Champagne và cộng sự chọn điểm cắt về thời gian là sau 2 chu kỳ 28 ngày thì 100% bệnh nhi đạt đáp ứng huyết học, 80% đạt CHR [38].

Khi so sánh với bệnh nhân người lớn tại bệnh viện TMHH TP.HCM thì kết quả này thấp hơn khi 100% bệnh nhân người lớn đều đạt CHR với thời gian trung bình là $1,5 \pm 0,9$ tháng. Tuy nhiên, nếu chúng tôi chỉ có 2 bệnh nhân mất đáp ứng ở thời điểm tháng 13 và 36 (chiếm 2,1%) thì ở đối tượng bệnh nhân người lớn tỉ lệ này là 7,6% [12].

Những so sánh trên cho thấy, xét về mặt huyết học, tỉ lệ bệnh nhi của chúng tôi đạt CHR cao hơn, và điều này rất quan trọng vì đạt được đáp ứng này càng sớm và bền vững thì càng giúp nâng cao chất lượng cuộc sống trong thời gian bệnh: các biến chứng về huyết học không xảy ra, gia đình bệnh nhi sẽ tiết kiệm được các chi phí truyền chế phẩm máu, chi phí nhập viện do bạch cầu tăng cao, chi phí đi lại do giảm được số lần tái khám theo dõi...; và bệnh nhi có điều kiện sinh hoạt, học tập, vui chơi như một trẻ khỏe mạnh không bệnh.

4.2.1.2 Đáp ứng DTTB

Dữ liệu cuối cùng sau 13 năm theo dõi của nghiên cứu này cho thấy hiệu quả cao của IM trong điều trị bệnh BCMMDT ở trẻ em: tất cả đều đạt đáp ứng về DTTB, minCyR và mCyR chiếm tỉ lệ rất thấp (chỉ 3,1%) (*Biểu đồ 3.7*). Tỉ lệ bệnh nhi đạt MCyR và CCyR tăng nhanh trong khoảng 2 năm đầu dùng thuốc.

Tỉ lệ đạt MCyR là 96,9% với thời gian trung vị là 6 tháng (3 – 12 tháng) và tỉ lệ đạt CCyR là 87,5% với thời gian trung vị là 9 tháng (3 – 48 tháng) (*Bảng 3.3*). Việc đạt những đáp ứng này sớm hay muộn sẽ ảnh hưởng đến thời gian sống còn, điều này đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu ở đối tượng bệnh nhân người lớn: những bệnh nhân đạt CCyR trong vòng 12 tháng sau sử dụng IM sẽ có nguy cơ tiến triển bệnh thấp [12],[34].

Sau 1 năm, thì bắt đầu có các trường hợp mất đáp ứng nhưng không nhiều (khoảng 5%) (*Bảng 3.4*), trong nhóm đạt được CCyR chỉ có 1 trường hợp mất ở tháng thứ 84, sau đó chuyển sang sử dụng Nilotinib.

- So sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới

Các dữ liệu báo cáo trên nhóm bệnh nhân BCMDT trẻ em và vị thành niên còn hạn chế, theo tổng kết của Suttorp năm 2018, cho đến nay chỉ có khoảng 5 nghiên cứu đoàn hệ được thực hiện với cỡ mẫu trên 40 bệnh nhân [19].

Tại thời điểm 12 tháng, tỉ lệ đạt CCyR trong nghiên cứu của Giona là 96% [39], cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Millot là 61% [18] và Suttorp là 65% [19]. So sánh với 2 nghiên cứu từ Ấn Độ và Ai Cập, tỉ lệ này chỉ khoảng 20% [60],[61]. Theo nhận định của tác giả Suttorp, kết quả nổi bật của nghiên cứu tại Ý có thể được quy cho liều dùng IM cao hơn là 340 mg/m²/ngày (tương đương với liều 600 mg ở người lớn) so với liều 260 – 300 mg/m²/ngày; ông cho rằng điều này có thể dẫn tới tần suất và mức độ tác dụng phụ cao hơn. Ngược lại, tỉ lệ thấp ở các nước đang phát triển có thể do gián đoạn trong việc dùng thuốc, gây ra bởi các vấn đề khó khăn trong cung cấp thuốc hoặc tuân thủ kém [19]. Đối với bệnh nhi bệnh BCMDT tại bệnh viện TMHH TP.HCM, chúng tôi sử dụng liều dao động từ 260 – 340 mg/m²/ngày (liều tối đa không quá 400 mg) cho tỉ lệ đạt CCyR là 78,1% ở tháng thứ 12 (*Biểu đồ 3.8*). Kết quả này cho thấy việc điều trị BCMDT giai đoạn mạn trên nhóm đối tượng này bằng IM đang được thực hiện rất tốt, mang lại kết quả rất khả quan.

- So sánh với các nghiên cứu trên đối tượng người lớn

Nghiên cứu lớn nhất về hiệu quả của IM ở bệnh nhân người lớn là nghiên cứu IRIS, vào thời điểm năm thứ 10, có 89% và 82,9% bệnh nhân đạt MCyR và CcyR [35]. Tại bệnh viện TMHH TP.HCM, tỉ lệ này là 86,6% và 81% [12]. Như vậy, khi khảo sát về đáp ứng DTTB với cùng thời gian theo dõi kéo dài, chúng tôi thấy rằng các bệnh nhi có đáp ứng tốt tương đương hoặc hơn bệnh nhân người lớn.

Nếu như ban đầu, khi so sánh về các triệu chứng, chúng tôi nhận thấy các bệnh nhi của chúng tôi đến khám bệnh và/hoặc nhập viện ở giai đoạn trễ hơn các nghiên cứu nước ngoài, thường ở giai đoạn biểu hiện rõ bệnh, và các dấu

chúng lâm sàng và sinh học có xu hướng nặng nề hơn so với bệnh nhân người lớn, chúng tôi đã rất lo ngại rằng điều này sẽ dẫn đến hiệu quả đáp ứng kém hơn nhưng ngược lại, các kết quả ghi nhận được đều rất tốt. Đây là một thuận lợi cho các bệnh nhi tại TP.HCM nói riêng và tại Việt Nam nói chung khi các thuốc TKI thế hệ sau chưa được đưa vào sử dụng phổ biến và phương án ghép tế bào gốc thì gặp nhiều bất cập do khó có người cho phù hợp, nhiều biến chứng và chi phí quá cao.

- So sánh với các phương pháp điều trị khác

Nghiên cứu của Gore và cộng sự về hiệu quả của Dasatinib ở bệnh nhi BCMDT giai đoạn mạn mới chẩn đoán ghi nhận tỉ lệ đạt CCyR ở tháng 12 là 76% [42]. So với nghiên cứu của Millot (61%) [18] và Suttorp (65%) [19] thì tỉ lệ này cao hơn nhưng khi so sánh với nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ này tương đương (78,1%).

Thông tin về Nilotinib trên nhóm bệnh nhi BCMDT giai đoạn mạn còn hạn chế, chủ yếu tập trung cho nhóm bệnh tiến triển hoặc kháng/bất dung nạp IM và Dasatinib.

Một nghiên cứu trên 48 bệnh nhi ở Ấn Độ so sánh về hiệu quả của IM và ghép tế bào gốc cho thấy tỉ lệ đạt CCyR cao hơn ở nhóm được ghép tế bào gốc (57% và 64%), tuy nhiên, về tác dụng phụ, trong khi IM chỉ ở mức độ nhẹ - trung bình thì ghép tế bào gốc thường ở mức độ nặng (55% có GVHD và 75% có nhiễm trùng). Do vậy, các tác giả kết luận IM nên là lựa chọn đầu tay [60].

Khi so sánh với phương pháp điều trị bệnh bằng Interferon alpha có hoặc không có kết hợp với Cytarabine, tác giả Millot cho thấy chỉ có 14% trẻ đạt được CCyR [18].

4.2.1.3 Đáp ứng SHPT

Theo dõi ở mức độ phân tử bằng phương pháp PCR định lượng bản sao *BCR-ABL1* đã giúp cải thiện việc quản lý bệnh nhân BCMDT giai đoạn mạn.

Hiện tại, đáp ứng tốt về SHPT được xem như một yếu tố tiên lượng quan trọng. Những bằng chứng gần đây cho thấy bệnh nhân đạt đáp ứng SHPT sớm và sâu trong quá trình điều trị sẽ có kết quả về lâu dài tốt hơn đáng kể (bao gồm cả thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không tiến triển bệnh). Hơn nữa, đạt đáp ứng sâu là một yêu cầu tối quan trọng để tham gia thử nghiệm đánh giá TFR (Treatment free remission – duy trì đáp ứng khi không điều trị). Do đó, đánh giá đáp ứng SHPT là rất cần thiết để đánh giá hiệu quả điều trị của IM.

Tại bệnh viện TMHH TP.HCM, ban đầu kỹ thuật RT-PCR sử dụng để theo dõi đáp ứng về mặt SHPT, với kết luận âm tính nghĩa là nồng độ bản sao *BCR-ABL1* dưới 10^{-3} , nghĩa là bệnh nhân đạt được MMR. Khoảng 3 năm trở lại đây, với sự cập nhật liên tục những tiến bộ mới trong lĩnh vực xét nghiệm, kỹ thuật RQ-PCR định lượng được chuẩn hóa theo thang điểm IS quốc tế đã giúp việc khảo sát đáp ứng SHPT cụ thể và chính xác hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 75 trường hợp đạt MMR, chiếm tỉ lệ 78,1%. Thời gian trung vị để đạt MMR là 12 tháng (3 – 48 tháng). Chỉ có 1 trường hợp mất MMR vào tháng 84 của điều trị. Tỉ lệ cộng dồn ở thời điểm kết thúc nghiên cứu MR^4 và $MR^{4.5}$ lần lượt là 66,7% – 52,1% (Biểu đồ 3.9). Không có trường hợp nào mất đáp ứng sau đạt MR^4 và $MR^{4.5}$. Đây là những kết quả rất tốt cho những bệnh nhi BCMDT, đạt được đáp ứng SHPT mang lại chất lượng cuộc sống tốt, sinh hoạt, học tập như trẻ bình thường, mang lại hy vọng kéo dài cuộc sống và khoảng thời gian sống không bệnh đồng thời hướng tới mục tiêu cao hơn là ngưng thuốc.

- So sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới

Tại thời điểm tháng 12, chúng tôi có 46,9% trẻ đạt MMR, trong khi kết quả này ở nghiên cứu Giona là 67% [39], Sutorp là 46% [19] và Millot là 31% [18]. Ở tất cả các nghiên cứu, tỉ lệ đạt MMR đều tăng dần theo thời gian, ở tháng 18, tỉ lệ này lần lượt là 62,5% – 82% – 59% và 52%. Như vậy, có sự

tương đồng giữa nghiên cứu của chúng tôi và Suttorp về tỉ lệ bệnh nhi đạt kết quả này. Khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Millot, kết quả của chúng tôi cao hơn họ có thể là do bệnh nhi của chúng tôi đa phần nằm trong nhóm nguy cơ thấp theo Sokal (52%), còn bệnh nhi của họ chủ yếu thuộc nhóm nguy cơ cao (66%) [18]. Tỉ lệ đạt đáp ứng của tác giả Giona cao được cho là do họ sử dụng liều IM cao hơn.

Về MR⁴ vào tháng 12, chúng tôi có 28,1% bệnh nhi đạt đáp ứng, cao hơn so với của Millot và Suttorp (đều là 11%) [18],[19] và thấp hơn so với Giona (33%) [39]. Đây là một thông tin rất khả quan, vì đạt đáp ứng sâu SHPT thường liên quan đến thời gian sống kéo dài.

- So sánh với các nghiên cứu trên đối tượng người lớn

Ở thời điểm 10 năm, nghiên cứu IRIS có 89% [35]; nghiên cứu tại bệnh viện TMHH TP.HCM có 56,5% bệnh nhân đạt MMR [12]. Tương tự như nhận định ở phần đáp ứng DTTB, kết quả của nhóm bệnh nhi trong nghiên cứu chúng tôi hoặc tương đương hoặc tốt hơn nhóm bệnh người lớn dù được theo dõi trong một thời gian dài.

- So sánh với các phương pháp điều trị khác

Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả gần như tương đồng với 2 nghiên cứu đánh giá hiệu quả của Dasatinib [42] và Nilotinib [44] với tỉ lệ đáp ứng SHPT ở tháng thứ 18 lần lượt là 62,5% – 68% – 65%.

Nghiên cứu tại Ấn Độ ghi nhận tỉ lệ MMR ở nhóm dùng IM là 36% và ở nhóm ghép tế bào gốc là 50%, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [60].

- Đáp ứng sâu về SHPT

Đáp ứng sâu về SHPT được định nghĩa khi *BCR-ABL1* (IS) $\leq 0,01\%$ trở xuống (tương đương MR⁴, MR^{4.5}, MR⁵, MR⁶) [26]. Bệnh nhân đạt được đáp ứng SHPT sâu được xem là rất ít khi mất đáp ứng, liên quan đến kết quả tốt về lâu dài (OS, PFS, EFS) và ít nguy cơ tiến triển cũng như tái phát bệnh. Một

ngiên cứu ở Đức trên đối tượng bệnh nhân BCMDT người lớn cho thấy những bệnh nhân đạt MR⁴ và MR⁵ thời gian sống mong đợi tương tự dân số chung, chỉ 0,5% bệnh nhân đạt MR⁴ có bệnh tiến triển [64]. Chính vì vậy, đáp ứng sâu về SHPT được các nhà khoa học chọn là yếu tố chính yếu khi nghiên cứu về việc có nên ngưng IM cho các bệnh nhân BCMDT hay không? Ở trẻ em, nghiên cứu của Suttorp và cộng sự ghi nhận chỉ có 29% duy trì được TFR khi ngưng IM, tỉ lệ này thấp hơn so với các báo cáo ở người lớn [19]. Chính vì vậy, việc ngưng IM trên bệnh nhi nên được cân nhắc rất kỹ và cần thêm nhiều nghiên cứu để đưa ra hướng dẫn hợp lý nhất. Do đó, mặc dù trong báo cáo, chúng tôi có tỉ lệ đạt MR^{4,5} khá cao (trên 50%) nhưng chúng tôi vẫn chưa nghĩ đến việc sẽ ngưng thuốc cho nhóm bệnh nhi này.

❖ Dựa vào những bàn luận về đáp ứng DTTB và SHPT trên, chúng tôi thấy rằng, với bệnh nhi tại bệnh viện TMHH TP.HCM việc sử dụng IM là phương án khởi đầu là một sự lựa chọn phù hợp nhất, và nên tiếp tục sử dụng IM khi đạt được các đáp ứng tối ưu.

4.2.1.4 Mối liên quan giữa các yếu tố và đáp ứng điều trị

- Yếu tố lách to

Theo kết quả ghi nhận được từ phân tích của chúng tôi, lách to là một yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng đến tỉ lệ đạt MCyR và CCyR ($p = 0,045$ và $p = 0,037$), nghĩa là những bệnh nhân có lách to độ 1 – 2 thì khả năng đạt MCyR cao hơn những bệnh nhân có lách to độ 3 – 4 (*Bảng 3.5*). Nghiên cứu của Kantajian về đáp ứng huyết học và DTTB của IM trên bệnh nhân BCMDT người lớn cũng cho kết quả tương tự với chúng tôi: nhóm bệnh nhân có lách to nhưng nhỏ hơn 10 cm dưới bờ sườn trái thì có khả năng đạt MCyR cao hơn nhóm bệnh nhân có lách to hơn 10 cm dưới bờ sườn trái [65]. Như vậy, lách càng to nghĩa là tiên lượng càng xấu cho đáp ứng điều trị.

Đối với MMR, thì mức độ to của lách không có sự liên quan ($p > 0,05$).

- Chỉ số Sokal

Chỉ số Sokal có liên quan đến CCyR. Điều này có ý nghĩa thống kê qua cả phân tích đơn biến ($p = 0,045$) và phân tích đa biến ($p = 0,029$) (*Bảng 3.5 và Bảng 3.6*). Trong nghiên cứu IRIS [47], bệnh nhân có chỉ số Sokal thuộc nhóm nguy cơ thấp có tỉ lệ đạt CCyR là 89%, nhóm nguy cơ trung gian là 82% và nhóm nguy cơ cao là 69% ($p < 0,001$). Tác giả Hughes [45] cũng nhận thấy có sự khác nhau về tỉ lệ đạt CCyR theo phân nhóm nguy cơ Sokal: thấp, trung bình, cao lần lượt là 88,1%, 81% và 72,7% ($p = 0,03$). Tuy nhiên, theo các nghiên cứu trên đối tượng trẻ em và thanh thiếu niên thì tính hữu ích của thang điểm Sokal chưa được chứng minh rõ ràng. Đây là sự khác biệt của nghiên cứu chúng tôi.

- Số lượng bạch cầu

Nghiên cứu của chúng tôi tìm thấy mối liên quan giữa độ tăng bạch cầu và MMR, các bệnh nhân có số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán càng cao thì đáp ứng SPHT càng kém ($p = 0,012$) (*Bảng 3.5*). Điều này hợp lý vì số lượng bạch cầu tăng cao thường là biểu hiện nặng của bệnh, thường sẽ cho kết quả điều trị kém. Trong nghiên cứu của Hughes ở bệnh nhân người lớn cũng ghi nhận tương tự: số lượng bạch cầu tại thời điểm chẩn đoán có liên quan đến đáp ứng DTTB ($p = 0,007$) [45]. Tuy nhiên, chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào ở trẻ em ghi nhận điều này.

- Nồng độ Hemoglobin

Ngoài số lượng bạch cầu thì nồng độ Hemoglobin cũng có liên hệ với MMR, các bệnh nhi có mức độ thiếu máu lúc chẩn đoán càng nặng thì đáp ứng tốt SHPT với IM càng kém ($p = 0,031$) (*Bảng 3.5*). Ở người lớn, tác giả Hughes có ghi nhận sự liên quan giữa yếu tố này với đáp ứng DTTB ($p = 0,01$) [45].

- Thời gian ngưng thuốc.

Chúng tôi tìm thấy việc ngưng thuốc kéo dài trên 2 tuần do tác dụng phụ của thuốc mang lại ý nghĩa tiên lượng xấu cho MCyR ($p = 0,026$) (Bảng 3.5).

Đây cũng là một đặc điểm riêng trong nghiên cứu của chúng tôi. Ở các nghiên cứu khác không thấy ghi nhận về yếu tố ngưng thuốc này, có thể là do tỉ lệ cần ngưng thuốc của họ thấp, trong khi tỉ lệ bệnh nhân cần ngưng thuốc vì tác dụng phụ trong nghiên cứu của chúng tôi là 26%. Bên cạnh đó, ở các nước trên thế giới, các bác sĩ thường sử dụng các yếu tố kích thích bạch cầu hoặc kích thích tạo hồng cầu khi có biến chứng giảm bạch cầu hạt hoặc giảm nồng độ Hemoglobin, trong khi những biện pháp điều trị này chưa được đưa vào sử dụng trong phác đồ của bệnh viện TMHH TP.HCM cho bệnh nhân BCMĐT do cần phải khảo sát thêm, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân trẻ em và vị thành niên. Vì vậy, đa phần hướng xử trí của chúng tôi là cho bệnh nhân tạm ngưng thuốc để huyết đồ tự hồi phục. Tuy nhiên chính quyết định như vậy lại gây ảnh hưởng đến kết quả đáp ứng điều trị của bệnh nhân. Rõ ràng, ngưng thuốc làm gián đoạn việc đưa thuốc vào cơ thể, gián đoạn việc tác động của thuốc trên các tế bào ác tính dẫn đến hiệu quả điều trị bị giảm đi, những bệnh nhân có tổng thời gian ngưng thuốc càng nhiều thì khả năng đáp ứng tốt về DTTB càng kém.

Một khía cạnh khác nhưng cũng cùng ý nghĩa ngưng thuốc là sự tuân thủ kém với việc uống thuốc thường xuyên sẽ dẫn đến thất bại điều trị do đáp ứng kém. Các bác sĩ lâm sàng chuyên khoa nhi cho rằng đây là một vấn đề đáng lưu tâm khi điều trị cho trẻ ở tuổi thiếu niên.

- Chúng tôi không tìm thấy sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đáp ứng điều trị với các yếu tố tuổi, giới, số lượng tiểu cầu, nhóm nguy cơ theo Eutos, ELTS, tỉ lệ tế bào non trong máu ngoại vi, thời gian từ lúc chẩn đoán đến khi dùng IM.

- Về các kiểu hình phiên mã, ở bệnh nhân người lớn, đáp ứng với IM lần lượt là 44%, 41% và 14% ở nhóm biểu hiện e14a2, e13a2 và cả hai kiểu phiên mã. Bên cạnh đó, bệnh nhân có phiên mã e13a2 có thời gian trung vị để đạt MMR (18,4 tháng) dài hơn so với bệnh nhân có e14a2 (14,2 tháng) [3]. Suttorp và cộng sự [20] trong báo cáo về tổng kết bệnh BCMMDT cũng đã ghi nhận đáp ứng với IM nhanh hơn ở bệnh nhi có e14a2. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận được mối tương quan này, có thể do chưa đủ số cỡ mẫu cần thiết để khảo sát, nên cần có một nghiên cứu chuyên sâu về vấn đề này hơn.

4.2.1.5 Kháng IM

Kháng IM là một vấn đề quan trọng, ảnh hưởng đến sự thay đổi phươg án điều trị, theo các khuyến cáo của các nhà ung thư nhi, có 4 lựa chọn cho trẻ thất bại với IM: tăng liều IM, chuyển sang Dasatinib, dị ghép tế bào gốc hoặc dùng lại thuốc cũ như Interferon alpha hay Hydroxyurea. Tuy dữ liệu về bệnh BCMMDT ở trẻ em không nhiều, nhưng qua tổng kết một số ít các nghiên cứu, tỉ lệ kháng IM ở trẻ vào khoảng 10% – 20% [19], thấp hơn so với ở người lớn (27% ở thử nghiệm IRIS) [35]. Gần đây, vào năm 2018, nghiên cứu của Suttorp và cộng sự ghi nhận có 23,5% bệnh nhi thất bại với IM [19]. Tỉ lệ này cao hơn so với kết quả của chúng tôi: 18,8% trẻ kháng IM, trong đó kháng nguyên phát chiếm ưu thế với 72,2%, kháng thứ phát là 27,8% (Sơ đồ 3.2).

Theo khuyến cáo của Hội ung thư Châu Âu [58], các bệnh nhân không đáp ứng hoặc kém đáp ứng với IM sẽ được phân tích đột biến vùng kinase và đo nồng độ IM trong máu. Xét nghiệm được phân tích đột biến vùng kinase là một xét nghiệm cần thiết giúp xác định chính xác kiểu hình đột biến, từ đó đề ra phương cách điều trị thích hợp. Ví dụ, một số đột biến như *T315I*, *E255K*, *G250E* kháng với tất cả loại thuốc TKI thì sẽ không sử dụng những thuốc thuộc nhóm này nữa. Tuy nhiên, thực tế thì chúng tôi gặp khá nhiều khó khăn trên những bệnh nhân kháng IM. Đó là do phần lớn bệnh nhân không đủ điều kiện

kinh tế để thực hiện xét nghiệm làm đột biến kháng thuốc cũng như tiếp cận với những thuốc TKI thế hệ sau và dị ghép tế bào gốc – vốn là những kỹ thuật và phương án điều trị với giá thành và chi phí rất lớn. Có 15 bệnh nhi được làm đột biến kháng IM, trong đó 3 trường hợp cho thấy có sự xuất hiện đột biến (20%). Các đột biến kháng thuốc được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm: *G250E*, *L323P*, *M351T*. Phương án giải quyết tiếp theo của chúng tôi là tiếp tục IM liều như cũ (6/18 bệnh nhân) với hy vọng các bệnh nhi sẽ đạt được đáp ứng muộn, tăng liều IM (2/18 bệnh nhân), chuyển Nilotinib (2/18 bệnh nhân), chuyển Hydroxyurea (1 bệnh nhân có đột biến *G250E* kháng cả IM và Nilotinib), và điều trị nhẹ nhàng (2 bệnh nhân chuyển cấp). Không có bệnh nhi nào trong nghiên cứu được ghép tế bào gốc. Đối với 8 bệnh nhân duy trì IM (giữ nguyên hoặc tăng liều), chúng tôi ghi nhận đáp ứng khá tốt với 7 bệnh nhân đạt MCyR, 1 bệnh nhân đạt CCyR, trong đó 1 bệnh nhân đạt được MMR ở thời điểm kết thúc nghiên cứu (*Bảng 3.7*). Điều này cho thấy, IM vẫn có hiệu quả ở nhóm kháng IM. Tuy nhiên, việc tăng liều cần được theo dõi sát các tác dụng bất lợi. Một nghiên cứu trên 21 bệnh nhi từ 18 tuổi trở xuống tại Trung Quốc lại đưa ra khuyến cáo rằng, khi đã thất bại với IM thì nên chuyển sang TKI thế hệ thứ hai hơn là tăng liều IM [53]. Nghiên cứu của Suttorp cũng lựa chọn chuyển sang ghép tế bào gốc tạo máu, hoặc TKI thế hệ thứ 2 cho các trẻ thất bại với IM, trong đó, phương án được lựa chọn nhiều, mang lại hiệu quả cao và ít độc tính hơn các phương pháp khác là Dasatinib [19]. Dù vậy, nhưng tại bệnh viện TMHH TP.HCM, khi thuốc Dasatinib chưa có, thuốc Nilotinib chưa được cấp phép sử dụng cho bệnh nhi, còn ghép tế bào gốc ở trẻ em gặp khó khăn trong việc tìm người cho phù hợp HLA, chi phí cao, biến chứng nhiều...thì chúng tôi vẫn ưu tiên tiếp tục IM.

Đối với bệnh nhân có đột biến kháng IM, sự lựa chọn phương án điều trị tiếp theo sẽ tùy thuộc vào loại đột biến. Các bệnh nhân sẽ được khuyến cáo

chuyển sang TKI thế hệ thứ 2 và theo dõi sát mỗi tháng trong 3 tháng đầu. Việc lựa chọn Dasatinib hay Nilotinib còn đang được thảo luận, tuy nhiên Dasatinib có vẻ ưu thế hơn trên đối tượng bệnh nhi và thanh thiếu niên vì dữ liệu của Nilotinib còn hạn chế. Ngoài ra việc sử dụng Dastinib còn mang tính thuận lợi vì thuốc chỉ dùng một lần/ngày, Nilotinib cần dùng hai lần/ngày và cách xa các bữa ăn, do đó sẽ gây khó khăn cho việc tuân thủ điều trị, đặc biệt ở nhóm tuổi thanh thiếu niên. Ở nghiên cứu của Suttorp, có 31/38 bệnh nhi dùng Dasatinib và 3/38 bệnh nhi dùng Nilotinib [19]. Tại bệnh viện TMHH TP.HCM, hiện tại, chỉ có Nilotinib, nên các bệnh nhi của chúng tôi đều được chuyển sang dùng Nilotinib (ưu tiên sử dụng nếu bệnh nhi có đột biến kháng IM mà vẫn còn nhạy Nilotinib và đã trên 15 tuổi).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi có 9/18 bệnh nhi kháng IM (chiếm tỉ lệ 50%) buộc phải ngưng điều trị IM. Phân tích sâu hơn nhóm bệnh này, chúng tôi nhận thấy có 5/9 trẻ (trên 50%) có tạm ngưng thuốc trong quá trình điều trị do biến chứng giảm tiểu cầu, bạch cầu hạt và tăng men gan, thời gian ngưng thuốc kéo dài từ 2 đến 4 tuần (*Bảng 3.7*). Như vậy, một lần nữa chúng tôi thấy rằng việc ngưng thuốc dẫn đến đáp ứng điều trị kém dù các bệnh nhi thuộc nhóm nguy cơ thấp theo Sokal lúc chẩn đoán. Do vậy, việc tuân thủ điều trị, cũng như hạn chế ngưng thuốc, rút ngắn thời gian ngưng thuốc sẽ giúp tối ưu hóa điều trị hơn. Bên cạnh đó, các trẻ thuộc nhóm nguy cơ cao theo Sokal và không đạt được đáp ứng huyết học sẽ cho kết cục rất xấu: diễn tiến đến giai đoạn chuyển cấp nhanh và tử vong.

4.2.2 Phân tích thời gian sống

4.2.2.1 Thời gian sống không biến cố

Biến cố trong nghiên cứu của chúng tôi bắt đầu xảy ra sau năm thứ 1 của điều trị, tăng dần cho đến năm thứ 7 thì ổn định, sau thời điểm đó đến kết thúc nghiên cứu, không có biến cố mới xuất hiện. Ước lượng Kaplan Meier về EFS

sau 13 năm theo dõi đạt trên 75% (*Biểu đồ 3.10*). Điều này cho thấy việc điều trị lâu dài với IM giúp đạt được các đáp ứng DTTB và SHPT bền vững.

Kết quả của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới. EFS vào tháng thứ 18 của điều trị của chúng tôi là 95,6%; của tác giả Suttorp là 97% [19]. Khi so với nghiên cứu của IRIS ở bệnh nhân người lớn vào năm thứ 8 của quá trình theo dõi, tỉ lệ này của họ là 81% [35] (so với 75,5%).

4.2.2.2 Thời gian sống không tiến triển bệnh

Bệnh tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ xảy ra trong năm đầu tiên của điều trị, với 2 trường hợp không đạt được đáp ứng với IM, bệnh chuyển sang giai đoạn cấp tính. Sau đó thì không ghi nhận thêm bất kì trường hợp nào. Ước lượng Kaplan Meier về PFS sau 13 năm theo dõi đạt 97,6% (*Biểu đồ 3.11*).

Kết quả này cũng rất cao ở các nghiên cứu nước ngoài về trẻ em và thanh thiếu niên mắc bệnh BCMDT: Suttorp có PFS là 97% ở tháng 18 [19]; Millot có PFS là 98% ở tháng 36 [18]; nghiên cứu của Lakshmaiah tại Ấn Độ có PFS là 100% với thời gian theo dõi trung vị là 43 tháng [60]. Một số nghiên cứu khác có tỉ lệ PFS thấp hơn như Champagne là 72% ở 36 tháng [38], Giona là 60% ở 96 tháng [39]. Nhưng nhìn chung, IM đã rất hiệu quả trong việc kéo dài PFS của các bệnh nhi BCMDT.

Đối với thuốc TKI thế hệ thứ 2 là Dasatinib, PFS ở tháng thứ 48 là 93% [42]. Các khuyến cáo về điều trị BCMDT ở bệnh nhi và người lớn đều cho rằng, dù đáp ứng về SHPT đạt được nhanh và sâu hơn khi dùng các thuốc TKI thế hệ thứ 2 so với IM, nhưng về thời gian sống còn thì không có khác biệt có ý nghĩa. Đối với phương án ghép tế bào gốc, nghiên cứu của Giona và cộng sự cho thấy PFS của trẻ được chuyển ghép tế bào gốc thấp hơn so với trẻ dùng IM kéo dài (50% với 60%) [39]. Chính vì vậy, nhiều tổ chức về nhi đều khuyến nghị rằng nên sử dụng IM là thuốc điều trị đầu tiên.

So sánh với các báo cáo ở bệnh nhân người lớn, kết quả của bệnh nhi chúng tôi tốt hơn: sau 8 năm theo dõi, nghiên cứu IRIS và tổng kết 10 năm tại bệnh viện TMHH TP.HCM đều ghi nhận PFS là 92% [12],[35].

Thêm vào đó, theo White [66], nguy cơ bệnh tiến triển cao trong 2 – 3 năm đầu điều trị IM và giảm rõ sau đó. Nghiên cứu IRIS [47] có ước lượng tỉ lệ bệnh chuyển sang giai đoạn tiến triển và chuyển cấp mỗi năm – từ năm thứ 1 đến năm thứ 7 lần lượt là 1,5%; 2,8%; 1,6%; 0,9%; 0,5%; 0% và 0,4%. Điều này cho chúng ta thấy rằng khi bệnh nhân đã đạt được các đáp ứng về SHPT và DTTB thì khả năng bệnh tiến triển sẽ giảm đi.

4.2.2.3 Thời gian sống toàn bộ

Chúng tôi có 2 bệnh nhi tử vong trong suốt thời gian theo dõi, đây là 2 trường hợp không đáp ứng với IM và chuyển cấp, 1 trường hợp tử vong sớm trong năm đầu, trường hợp còn lại trong năm thứ hai. Ước lượng Kaplan Meier về OS sau 13 năm theo dõi đạt 97,9% (*Biểu đồ 3.12*). Đây là một kết quả rất được mong chờ khi điều trị một bệnh lý ung thư. Tương tự, nghiên cứu của Suttorp ở thời điểm 18 tháng có OS là 100% [19], nghiên cứu của Millot ở thời điểm tháng 36 có OS là 92% [18], nghiên cứu của Lakshmaiah có OS là 100% với thời gian theo dõi trung vị là 43 tháng [60].

OS sau 5 năm của chúng tôi là 97,9%, tương đối cao so với các nghiên cứu khác ở người lớn. Điều này có thể lý giải như sau: trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2 trường hợp tử vong và đều do bệnh BCMDT chuyển cấp, còn trong các nghiên cứu khác có cả những trường hợp tử vong do nguyên nhân khác. Như nghiên cứu IRIS, OS là 89% ở thời điểm 5 năm theo dõi, nhưng nếu loại đi những trường hợp tử vong không liên quan đến bệnh BCMDT, tỉ lệ này là 95% [47]. Khi so sánh với tổng kết 10 năm tại cùng bệnh viện trên đối tượng bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên và với cùng thời gian theo dõi kéo dài, tỉ lệ của chúng tôi cũng cao hơn (97,9% so với 90% ở thời điểm 10 năm) [12].

Không có sự khác biệt về thời gian sống giữa IM và các thuốc TKI thế hệ 2. Trong khi đó, ghép tế bào gốc lại cho kết quả thấp hơn. Đối với bệnh nhi giai đoạn mạn được ghép tế bào gốc từ người cho phù hợp cùng huyết thống (1982 – 2004) OS từ 66% – 87%; đối với nhóm có người cho không cùng huyết thống, kết quả không tốt bằng, OS từ 45% – 65% [30].

❖ Như vậy, với những so sánh như trên về thời gian sống của bệnh nhi bệnh BCMDT, chúng tôi thấy rằng việc sử dụng IM mang lại hiệu quả rất tốt trong việc kéo dài thời gian sống trên cả 3 tiêu chí là EFS, PFS và OS. Kết quả này tốt hơn so với các phương pháp điều trị khác. Bên cạnh đó, trái với những suy đoán ban đầu khi ghi nhận triệu chứng và diễn tiến bệnh của trẻ nặng nề hơn so với người lớn, thì kết quả cho thấy lợi ích mà IM mang lại là tương đương hoặc tốt hơn. Do vậy, một lần nữa chúng tôi muốn nhấn mạnh về việc nên khởi động IM cho trẻ em và trẻ vị thành niên bị BCMDT giai đoạn mạn.

4.2.2.4 Mỗi liên quan giữa các yếu tố với thời gian sống

- Chỉ số Sokal

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tìm thấy mỗi liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thang điểm nguy cơ Sokal với PFS và OS qua phân tích đơn biến và đa biến. Nhóm bệnh nhân có điểm Sokal thuộc nhóm thấp hoặc trung bình thì sẽ có PFS và OS tốt hơn ($p = 0,003$ và $p = 0,009$) (*Bảng 3.11 và Bảng 3.12*). Điều này phù hợp với những nghiên cứu ở bệnh nhân người lớn, nhưng lại không phù hợp ở bệnh nhi. Các chuyên gia về bệnh BCMDT cho rằng, chỉ số Sokal được xây dựng dựa theo các nghiên cứu trên một cỡ mẫu lớn nhưng lại bao gồm rất ít trẻ em và thanh thiếu niên. Vì vậy, Millot và cộng sự [21] đã tiến hành nghiên cứu trên 350 bệnh nhi BCMDT giai đoạn mạn dưới 18 tuổi nhằm xác định một thang điểm mới trong việc phân nhóm nguy cơ cho đối tượng này. Kết quả nghiên cứu cho thấy thang điểm ELTS đã chứng minh được sự khác biệt rõ rệt về PFS giữa các phân nhóm nguy cơ so với thang điểm Sokal và Euro

($p < 0,001$). Có thể nghiên cứu của chúng tôi, với cỡ mẫu nhỏ hơn nhiều so với nghiên cứu của Millot nên chưa tìm được mối tương quan giữa điểm ELTS với thời gian sống, tuy nhiên, với kết quả của mình, chúng tôi nhận thấy điểm Sokal vẫn có giá trị nhất định trên đối tượng bệnh nhi.

- Tỷ lệ tế bào non trong máu ngoại vi

Tỷ lệ tế bào non trong máu ngoại vi có liên quan đến thời gian sống không biến cố. Nhóm bệnh nhân có tỷ lệ tế bào non trong máu ngoại vi trên 5% có thời gian không biến cố thấp hơn nhóm còn lại ($p = 0,001$) (Bảng 3.11). Trong các nghiên cứu về bệnh nhân người lớn ghi nhận những bệnh nhân có tỷ lệ tế bào non ở máu ngoại vi tại thời điểm chẩn đoán nhỏ hơn hoặc bằng 5% thì đạt được MCyR và CCyR cao hơn. Điều này hợp lý, vì theo định nghĩa các giai đoạn bệnh BCMDT, khi tỷ lệ tế bào non trong máu cao chứng tỏ bệnh có khuynh hướng chuyển sang giai đoạn chuyển cấp, tiến triển hay ở thời điểm trễ của giai đoạn mạn [65],[67], do đó, đáp ứng điều trị của giai đoạn này thường kém hoặc nếu có đáp ứng cũng không bền, dẫn đến nhiều biến cố về sau.

- Đáp ứng về SHPT

Hiện nay, trên thế giới, việc tiên lượng OS, PFS và EFS dựa vào đáp ứng về DTTB và SHPT. Những bệnh nhân đạt được các đáp ứng này ở thời điểm trong vòng 12 tháng sử dụng IM sẽ có được sự bền vững của điều trị.

Đạt được MCyR và CCyR là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong việc điều trị bệnh BCMDT với IM. Các nhà huyết học lâm sàng rất quan tâm đến vấn đề này: Theo nghiên cứu IRIS, với thời gian theo dõi là 60 tháng, tỷ lệ thời gian sống không tiến triển bệnh cao hơn ở nhóm bệnh nhân đạt CCyR hoặc MCyR ở tháng thứ 12 so với nhóm bệnh nhân không đạt MCyR ở tháng thứ 12 (97%, 93% và 81% với $p < 0,001$) [47]. Tại bệnh viện TMHH.TPHCM, nghiên cứu ở người lớn BCMDT cũng cho thấy kết quả tương tự khi đạt CCyR trước 12 tháng sẽ có EFS và PFS tốt hơn ($p = 0,01$ và $0,02$) [12]. Ở bệnh nhi, rất tiếc

khi chúng tôi không tìm thấy mối liên quan này, có thể là do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn. Các chuyên gia về BCMĐT ở trẻ em và trẻ vị thành niên cũng hứa hẹn sẽ đưa ra những kết luận vững chắc hơn về vấn đề này.

Tuy không ghi nhận mối liên hệ giữa đáp ứng về DTTB với thời gian sống, nhưng chúng tôi tìm thấy được mối liên quan giữa việc đạt được MMR và đạt được MMR trước và sau 12 tháng với EFS. Nhóm bệnh nhi đạt được MMR sẽ có EFS tốt hơn so với nhóm không đạt được MMR, điều này được khẳng định qua phân tích đơn biến và đa biến ($p = 0,045$ và $p = 0,001$). Những bệnh nhi có MMR trước 12 tháng sẽ có EFS kéo dài hơn qua phân tích đơn biến ($p = 0,041$) (*Bảng 3.11* và *Bảng 3.12*). Theo nghiên cứu IRIS, đạt MMR ở tháng thứ 12 và 18 có liên quan đến kết quả điều trị lâu dài. Ở tháng thứ 60, những bệnh nhân đạt được CMR và giảm ít nhất 3 log nồng độ bản sao *BCR-ABL1* sau 18 tháng điều trị có tỉ lệ thời gian sống không tiến triển bệnh là 100% [47]. Như vậy, việc đạt được đáp ứng sớm và sâu về SHPT cũng là một yếu tố tiên lượng rất quan trọng, cần được khảo sát kỹ hơn, đặc biệt trên đối tượng bệnh nhi.

- Các yếu tố khác: tuổi, giới tính, nồng độ Hemoglobin, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, kiểu phiên mã, chỉ số Eutos, ELTS, thời gian từ lúc chẩn đoán đến khi dùng IM, ngưng thuốc do tác dụng phụ ... không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê với thời gian sống. Chuyên gia ung thư nhi Suttorp cho rằng các yếu tố tiên lượng ở trẻ em cũng có thể giống với ở người lớn: điểm Sokal hoặc Eutos, kiểu phiên mã e14a2, đáp ứng sớm SHPT ở tháng thứ 3 và/hoặc tháng thứ 6, vai trò của bất thường nhiễm sắc thể bổ sung, xơ hóa tủy..., tuy nhiên, cần có những nghiên cứu sâu hơn để đưa ra những kết luận chắc chắn về vấn đề này [19].

4.2.3 Các độc tính của thuốc IM

Khi đề cập đến bất kỳ loại thuốc hay phương pháp điều trị nào, bên cạnh những hiệu quả mang lại thì một khía cạnh quan trọng không kém đó là các tác

dụng không mong muốn. Nếu tác dụng phụ là nặng, buộc phải chỉnh liều thuốc cho phù hợp hoặc phải ngưng thuốc chờ hồi phục sẽ có sự ảnh hưởng không nhỏ đến quá trình điều trị. Đối với thuốc IM, độc tính được chia làm hai nhóm: có và không liên quan đến đến huyết học. Các tác dụng bất lợi này có thể chấp nhận được, không gây tử vong và thường sẽ thuyên giảm sau khi ngưng thuốc hoặc giảm liều. Tuy nhiên, trên đối tượng bệnh nhi, khi chưa có một khuyến cáo nào chắc chắn về việc có thể ngưng thuốc sau khi đạt đáp ứng tối ưu thì điều trị kéo dài với IM có thể sẽ chịu các bất lợi về sau như tích lũy liều thuốc, ảnh hưởng đến sự phát triển, sinh sản sau này của trẻ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 25 bệnh nhi (26%) phải ngưng thuốc tạm thời do độc tính. Thời gian ngưng thuốc trung bình là $1,9 \pm 0,8$ tuần. Trong đó, có 5 trường hợp (20%) ngưng thuốc trên 2 tuần. Giảm liều xuống 300 mg/ngày do độc tính (giảm bạch cầu hạt và tiểu cầu kéo dài) gặp ở 02 trường hợp, chiếm 2,08%, sau đó: 1 trường hợp dung nạp với liều 300 mg/ngày đạt MCyR.

Nghiên cứu của Millot có khoảng 28% bệnh nhi ngưng thuốc tạm thời [18], tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Họ cũng có khoảng 20% trường hợp bệnh cần giảm liều thuốc, lý do chính cần giảm liều là đau cơ, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu hạt [18].

Nghiên cứu của Suttorp có tỉ lệ bệnh nhi cần ngưng thuốc do tác dụng phụ thấp hơn với 18%, thời gian trung vị ngưng thuốc là 6 ngày (ít nhất là 3 ngày và nhiều nhất là 7 tuần). Các nguyên nhân chính là biến chứng da, tổn thương gan, đau cơ và giảm bạch cầu hạt [19].

4.2.3.1 Độc tính huyết học

Theo nhiều nghiên cứu, độc tính huyết học thường gặp là giảm số lượng tiểu cầu, bạch cầu và bạch cầu hạt, thiếu máu thường ít gặp. Chúng tôi có kết quả tương tự với tỉ lệ giảm số lượng tiểu cầu là 25%, giảm số lượng bạch cầu hạt là 15,6%, giảm số lượng bạch cầu là 7,3% còn thiếu máu chỉ có 5,2% (Bảng

3.13). Mức độ ảnh hưởng của IM lên dòng tế bào máu đa dạng, có thể từ nhẹ, trung bình đến nặng. Giảm số lượng tiểu cầu và giảm số lượng bạch cầu hạt với độ 3 – 4 chiếm tỉ lệ nhiều (khoảng 50%) và cần thời gian hồi phục lâu hơn các biến chứng khác. Chính vì vậy đây là 2 nguyên nhân chính khiến bệnh nhi trong nghiên cứu của chúng tôi cần giảm liều thuốc.

So sánh với các nghiên cứu khác cũng về BCMĐT ở trẻ em, độc tính huyết học xảy ra với tỉ lệ khá cao. Theo Millot, giảm số lượng bạch cầu hạt là thường gặp nhất với 39%, kế đó là giảm số lượng tiểu cầu với 14% và thiếu máu 10% [18]. Tỉ lệ thiếu máu cao hơn nhiều trong nghiên cứu của Suttorp với 66%, tiếp theo mới là giảm số lượng bạch cầu hạt 40% và giảm số lượng tiểu cầu 27% [19]. Điều này có thể phụ thuộc vào cơ địa, khả năng dung nạp thuốc và chủng tộc của từng bệnh nhân khác nhau. Nghiên cứu của Champagne sử dụng liều cao IM ghi nhận có 32% trẻ bị giảm số lượng bạch cầu hạt, 16% trẻ giảm số lượng tiểu cầu, 14% trẻ có thiếu máu, 12% trẻ bị đau nhức cơ khớp, các biến chứng khác có tần suất xuất hiện dưới 10% [38]. Như vậy, IM vẫn có thể được dung nạp tốt ở trẻ em với liều cao.

Ở bệnh nhân người lớn, tổng kết 10 năm tại bệnh viện TMHH TP. HCM có tần suất xuất hiện các độc tính huyết học cao hơn (34% giảm số lượng tiểu cầu, 23,6% giảm số lượng bạch cầu hạt và 12,8% thiếu máu) [12]. Như vậy, có khả năng bệnh nhi dễ dung nạp với IM hơn người lớn khi so sánh với cùng chủng tộc.

Nhìn chung, dù biến cố huyết học là biến cố xảy ra thường xuyên nhất ở bệnh nhân dùng IM, nhưng qua thời gian sẽ giảm dần. Nghiên cứu IRIS cho thấy nếu trong năm đầu tiên tỉ lệ giảm số lượng bạch cầu hạt, giảm số lượng tiểu cầu, thiếu máu là 14%, 8% và 3%, thì đến sau năm thứ tư, các tỉ lệ này chỉ còn khoảng trên dưới 1% ($p < 0,001$) [47]. Điều này phù hợp với sinh lý là sự thay đổi quá trình tạo máu do ức chế của IM trên các tế bào chứa nhiễm sắc thể

Philadelphia trong thời gian đầu dùng thuốc. Bên cạnh đó, việc điều chỉnh các biến cố này cũng không quá khó khăn, có thể tự hồi phục sau tạm ngưng thuốc hoặc giảm liều. Một số báo cáo trên bệnh nhân người lớn ghi nhận yếu tố kích thích tạo hồng cầu và yếu tố kích thích tạo bạch cầu có hiệu quả cho những bệnh nhân chịu tác động giảm Hemoglobin và số lượng bạch cầu hạt do IM [68] [69], nhưng yếu tố kích thích tạo hồng cầu có thể gây huyết khối và gần đây không được ủng hộ trên những bệnh lý máu ác tính dòng tủy [70]. Chưa thấy báo cáo về việc sử dụng hai yếu tố này ở trẻ em, phương pháp chính vẫn là ngưng thuốc và giảm liều.

4.2.3.2 Độc tính không phải huyết học

Hầu hết các độc tính được mô tả trong y văn đều được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi nhưng với tần suất thấp và mức độ nhẹ, rất ít gặp độ 3 – 4 (*Bảng 3.14*). Không có triệu chứng nào khiến bệnh nhi cần giảm liều thuốc. Độc tính gặp nhiều nhất là liên quan đến cơ khớp cũng chỉ dưới 15%, xử trí bằng cách dùng thuốc giảm đau hoặc vật lý trị liệu hỗ trợ. Một số độc tính khác như nôn, buồn nôn chiếm khoảng 9%, có cải thiện khi dùng thuốc chống nôn; rash da khoảng 6% điều trị bằng kháng histamine; tăng men gan khoảng 5% được dùng thuốc hỗ trợ gan.

Kết quả chúng tôi giống với kết quả trong nghiên cứu Millot, với các độc tính không phải huyết học ở mức độ thấp (dưới 15%) [18]. Riêng với nghiên cứu của Sutorp, độc tính được ghi nhận với tần suất cao hơn: buồn nôn, đau cơ, nhiễm trùng chiếm trên 20%; rash da, nôn, đau xương khớp, nhức đầu chiếm trên 10%. Tuy nhiên, không có nhiều trường hợp ở mức độ nặng và ảnh hưởng đến điều trị, chỉ có 1 trường hợp ngưng thuốc do đau cơ độ 3. Do vậy, tác giả kết luận, IM với liều 270 mg/m²/ngày dung nạp tốt với các bệnh nhi [19].

Khi so sánh với bệnh nhân người lớn tại bệnh viện TMHH TP.HCM chúng tôi thấy, tần suất xuất hiện các biến chứng thấp hơn ở nhóm bệnh nhi và có sự

khác biệt về biến chứng. Ở người lớn, những độc tính về phù, giữ nước chiếm tỉ lệ cao (khoảng 20%) [12].

Một tác dụng phụ khác rất đáng lưu tâm khi điều trị bệnh nhi với IM là sự chậm phát triển thể chất, đặc biệt đối với trẻ trước tuổi dậy thì. Các báo cáo trường hợp bệnh đã cảnh báo nguy cơ chậm phát triển ở trẻ em dùng IM. Các báo cáo lớn hơn từ châu Âu đã khẳng định sự chậm trễ tăng trưởng này. Một nghiên cứu xem xét sự tăng trưởng của 48 trẻ em được điều trị bằng IM và thấy rằng 73% bệnh nhân có chiều cao giảm chiều cao trung vị giảm xuống 0,61 trong thời gian là 34 tháng [40]. IM đã được chứng minh là gây giảm calci máu và giảm phosphate máu và có lẽ có tác dụng phụ trên sự khỏe mạnh của xương. Theo dõi chiều cao và các xét nghiệm về xương là cần thiết. Ở nghiên cứu này, chúng tôi cũng khảo sát chiều cao của các bệnh nhi còn tiếp tục IM ở thời điểm kết thúc nghiên cứu và thấy rằng có 42,5% trẻ có chiều cao thấp hơn chiều cao theo tuổi. Tuy nhiên việc có phải là do ảnh hưởng IM hay không thì chúng tôi chưa khẳng định được do đây chỉ là một khảo sát sơ khởi và chiều cao của trẻ còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác như di truyền, dinh dưỡng, hoạt động thể chất... Bên cạnh đó, chúng tôi so với bảng chiều cao theo tuổi của WHO, có thể chưa phù hợp với đối tượng trẻ Việt Nam, vì đa phần sẽ thấp bé, nhẹ cân hơn so với trẻ nước ngoài. Do đó, để khẳng định vấn đề này, cần theo dõi thêm nhiều xét nghiệm về xương như canxi, phosphat máu; cân nặng chiều cao nên được đo ngay từ đầu lúc chẩn đoán và định kì mỗi 3 tháng. Các nghiên cứu sâu hơn về tác dụng phụ này cũng nên được tiến hành.

4.2.3.3 So với các phương pháp điều trị khác

Dữ liệu mới nhất từ Gore và cộng sự cho thấy khả năng dung nạp của Dasatinib tốt hơn Imatinib ở đối tượng trẻ em. Không có báo cáo tràn dịch màng phổi hoặc tăng huyết áp ở bệnh nhi [42]. Tuy nhiên những dữ liệu này chưa đủ để khẳng định chắc chắn vì nghiên cứu được thực hiện với cỡ mẫu nhỏ và thời

gian ngắn, các bệnh nhi trong nghiên cứu không có kèm các bệnh về tim phổi để có thể dẫn đến biến chứng tương tự bệnh nhân người lớn. Đối với Nilotinib, nghiên cứu của Hijiya và cộng sự ghi nhận tất cả 25 trẻ tham gia nghiên cứu đều gặp tác dụng bất lợi, có đến 72% ở mức độ nặng và thường gặp nhất là độc tính gan [44]. Bên cạnh đó, Nilotinib thường gây đoạn QT trên điện tâm đồ kéo dài và tử vong đột ngột, nhưng thông tin trên trẻ rất ít, không nên dùng khi hạ kali hoặc magie máu, khi sử dụng nên theo dõi sát điện tâm đồ và điện giải máu.

Trong suốt thời gian dài điều trị, các biến chứng của ghép tế bào gốc ở bệnh nhân trẻ được tổng hợp, bao gồm GVHD cấp và mạn, vô sinh, xơ hóa phổi, suy giảm nội tiết, các vấn đề về sự tăng trưởng và hội chứng chuyển hóa. Trong một nghiên cứu về ghép trên bệnh nhi bệnh Bạch cầu hoặc Loạn sinh tủy, GVHD mạn liên quan đến một tỉ lệ tử vong đáng kể, 24% bệnh nhi tử vong trong vòng 5 năm. Đối với những người còn sống, GVHD cấp và mạn tính gây những ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống [3].

❖ Dựa trên những kết quả và bàn luận nêu trên, chúng tôi nhận thấy rằng bệnh nhi trong nghiên cứu của chúng tôi được dung nạp tốt với liều IM từ 260 – 340 mg/m²/ngày (tối đa 400 mg), các tác dụng phụ xuất hiện với tần suất thấp và mức độ nhẹ hơn so với các nghiên cứu khác, các phương pháp điều trị khác và so với bệnh nhân người lớn. Không có biến chứng nào dẫn đến tử vong. Điều đặc biệt là nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện với thời gian theo dõi trên 10 năm nên có thể quan sát được các tác dụng phụ muộn của IM, tuy nhiên chúng tôi thấy các tác dụng phụ xảy ra chủ yếu là trong thời gian đầu sử dụng thuốc nên các bệnh nhi vẫn có thể dùng IM kéo dài.

4.3 Những ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu

4.3.1 Ưu điểm

Bệnh BCMDT ở trẻ em là một bệnh lý hiếm gặp, nên các nghiên cứu về bệnh chưa nhiều. Trên thế giới, các bài báo cáo về bệnh thường với cỡ mẫu ít

(dưới 50 bệnh nhi) và thời gian theo dõi ngắn. Nghiên cứu của tác giả Suttorp với 140 trẻ với thời gian theo dõi trung vị là 25 tháng (1 – 120 tháng) là nghiên cứu mới nhất được công bố [19]. Nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu trước đó có ưu thế hơn về cỡ mẫu (96 bệnh nhi) và thời gian theo dõi khá dài, với trung vị là 49 tháng (4 – 156 tháng).

Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn thiết kế nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, theo dõi dọc, có can thiệp lâm sàng không đối chứng, hồi cứu và tiền cứu nhằm khảo sát về việc điều trị bệnh BCMDT bằng IM. Thiết kế nghiên cứu này mang lại hiệu năng cao với chi phí thấp. Hơn nữa, nghiên cứu của chúng tôi áp dụng các tiêu chuẩn về chẩn đoán bệnh, theo dõi và xử lý các độc tính thuốc, cũng như về đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn trong y văn và đang được áp dụng trên toàn thế giới. Việc sử dụng tiêu chuẩn rõ ràng và khách quan đã giúp chúng tôi hạn chế tối đa các sai lệch. Quá trình thu thập mẫu diễn ra trong hai tháng với phiếu thu thập số liệu đã được soạn trước và trước khi tiến hành chúng tôi có thử nghiệm bảng thu thập số liệu này nhằm đánh giá mức độ phù hợp và chính xác của thông tin cần ghi nhận để kịp thời sửa chữa, bổ sung.

Nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện TMHH TP.HCM, là bệnh viện chuyên khoa hàng đầu về các bệnh lý huyết học của các tỉnh miền Nam. Đây cũng là nơi tập trung số lượng bệnh nhân đến khám và/hoặc nhập viện khá lớn, tạo thuận lợi cho việc nghiên cứu nhiều bệnh lý về huyết học, trong đó có bệnh BCMDT. Bên cạnh đó, bệnh viện có một đội ngũ bác sĩ, nhân viên y tế lành nghề, hệ thống phác đồ điều trị rõ ràng, cơ sở vật chất đầy đủ, nhiều ứng dụng về kỹ thuật mới... đã giúp cho việc chẩn đoán và điều trị bệnh BCMDT ngày càng đạt được hiệu quả cao. Ngoài ra, bệnh viện là nơi nhận được sự hỗ trợ của chương trình GIPAP, cung cấp miễn phí IM – một loại thuốc rất mắc tiền sớm nhất trong cả nước, tạo điều kiện cho người bệnh có cơ hội tiếp cận với phương án điều trị tối ưu. Hơn nữa, gần đây, bảo hiểm y tế cũng đã chi trả 40% chi phí

thuốc cho những đối tượng tham gia bảo hiểm y tế 3 năm liên tục, đã góp phần tăng số lượng bệnh nhân được điều trị bệnh, giảm tối đa khả năng bỏ tái khám, mất dấu theo dõi do chi phí điều trị lớn, tạo thuận lợi cho việc hoàn thành tốt nghiên cứu này.

4.3.2 Hạn chế

Như đã trình bày, do là một bệnh lý hiếm gặp, nên ngay cả trên thế giới vẫn chưa có một quy trình quản lý chuẩn cho bệnh nhi bệnh BCMDT. Tại bệnh viện TMHH TP.HCM chưa có phác đồ riêng dành cho đối tượng này, nên các tiêu chuẩn chẩn đoán, đánh giá đáp ứng, theo dõi điều trị chủ yếu dựa theo phác đồ của người lớn, trong khi bệnh nhi lại có những đặc điểm riêng, không hoàn toàn giống với người lớn. Bên cạnh đó, việc quy định liều thuốc từ 260 – 340 mg/m²/ngày cũng có thể khiến việc điều trị không được đồng bộ, mang tính chất chủ quan của từng bác sĩ.

Về phía người bệnh và gia đình người bệnh, có khá nhiều trường hợp loại trừ khỏi mẫu do bỏ tái khám, uống thuốc không thường xuyên hoặc không đủ điều kiện kinh tế để thực hiện xét nghiệm theo dõi đáp ứng điều trị. Các xét nghiệm đánh giá đáp ứng điều trị như FISH, RT-PCR, RQ-PCR có chi phí khá cao so với thu nhập chung của người dân Việt Nam, nên có những bệnh nhân chỉ được theo dõi bằng 1 trong 2 xét nghiệm trên hoặc khoảng cách giữa các lần xét nghiệm, số lần xét nghiệm không theo sát phác đồ chung.

Các xét nghiệm chưa được thực hiện đồng nhất, như trong giai đoạn đầu sử dụng kỹ thuật RT-PCR định tính bản sao *BCR-ABL1*, thời gian gần đây kỹ thuật RQ-PCR định lượng theo tiêu chuẩn IS mới được đưa vào sử dụng.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thuốc IM trong điều trị 96 bệnh nhi BCMDT giai đoạn mạn tính mới chẩn đoán tại bệnh viện TMHH TP.HCM, chúng tôi có các kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, sinh học của bệnh Bạch cầu mạn dòng tủy ở trẻ em.

- Phần lớn bệnh nhi mắc bệnh nằm trong độ tuổi từ 11 – 15 tuổi với tuổi trung vị là 12. Tỷ lệ nam:nữ là 1,18:1.
- Lý do khiến bệnh nhân đến khám và/hoặc nhập viện là do căng bụng (22,9%). Có 5,3% trường hợp phát hiện bệnh tình cờ qua kiểm tra sức khỏe định kì.
- Triệu chứng lách to xuất hiện ở 97,9% bệnh nhi; hơn 3/4 là lách to độ 3 – 4. Một mỏi, xanh xao cũng là những biểu hiện thường gặp (chiếm hơn 50%).
- Thiếu máu thường ở mức độ trung bình – nặng. Số lượng bạch cầu, tiểu cầu thường cao với số trung vị lần lượt là: $218 \times 10^9/L$ và $496,5 \times 10^9/L$.
- 75% các bệnh nhi biểu hiện kiểu hình là e14a2 trong đoạn gen M-BCR.
- Nhóm nguy cơ thấp trong các thang điểm Sokal, Eutos, ELTS chiếm tỷ lệ nhiều hơn các nhóm khác (52% – 59,4% – 80,2%).

2. Kết quả và một số yếu tố liên quan đến điều trị bằng Imatinib Mesylate cho bệnh nhi bệnh Bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn.

2.1. Đáp ứng điều trị

- 97,9% bệnh nhân đạt CHR khi điều trị bằng IM, thời gian trung vị là 1 tháng.
- Tỷ lệ đạt MCyR là 96,9% với thời gian điều trị trung vị là 6 tháng.
Tỷ lệ đạt CCyR là 87,5% với thời gian điều trị trung vị là 9 tháng.
Tỷ lệ đạt MMR là 78,1% với thời gian điều trị trung vị là 12 tháng.
- Lách to, chỉ số Sokal, số lượng bạch cầu, tình trạng ngưng thuốc tạm thời trong quá trình điều trị là những yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị. Qua phân tích đa biến, còn chỉ số Sokal có ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị.

2.2. Tình trạng kháng thuốc

- Tỷ lệ kháng thuốc là 18,8%. Có 2 bệnh nhi chuyển cấp. Hướng xử trí cho các bệnh còn lại là tăng liều IM, chuyển Nilotinib hoặc chuyển Hydroxyurea.
- 20% bệnh nhân kháng thuốc có xuất hiện đột biến. Các loại đột biến kháng thuốc bao gồm: *G250E*, *L323P*, *M351T*.

2.3. Thời gian sống còn

- Sau 13 năm, tỷ lệ sống không biến cố là 75,5%, tỷ lệ sống không tiến triển bệnh là 97,6%, tỷ lệ sống toàn bộ là 97,9%.
- Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống là chỉ số Sokal, tỷ lệ blast ngoại vi, đạt MMR và đạt MMR sớm ở tháng thứ 12. Trong đó, chỉ số Sokal và đạt MMR có ý nghĩa tiên lượng thời gian sống quan trọng qua phân tích đa biến.

2.4. Các độc tính của thuốc IM

- Độc tính huyết học thường gặp nhất là giảm số lượng tiểu cầu 25%; tiếp theo giảm số lượng bạch cầu hạt 15,6% còn thiếu máu chỉ chiếm tỷ lệ 5,2%.
- Độc tính không phải huyết học thường gặp nhất là đau khớp (13,6%), co cứng cơ và nôn (9,4%), buồn nôn (8,3%), các độc tính khác ít gặp.
- Các độc tính chỉ ở mức độ nhẹ, tự hồi phục.
- Có 42,5% trẻ có chiều cao thấp hơn so với chiều cao theo tuổi.

KIẾN NGHỊ

Từ những kết quả ghi nhận trong nghiên cứu, chúng tôi đưa ra những kiến nghị như sau:

1. Xây dựng một phác đồ chuẩn cho bệnh nhi BCMDT giai đoạn mạn.
2. Cải thiện việc theo dõi đáp ứng SHPT ở những bệnh nhân BCMDT điều trị với IM. Kỹ thuật RQ-PCR nên được dùng thường quy ngay từ đầu theo các khuyến cáo trên thế giới để từ đó, có thể đánh giá các đáp ứng SHPT sớm và sâu, nhằm tiên lượng được lâu dài cho bệnh nhân, phát hiện sớm các trường hợp kháng thuốc, hoặc làm tiền đề cho các nghiên cứu về ngưng thuốc IM ở bệnh nhi BCMDT.
3. Mở rộng nghiên cứu cả về cỡ mẫu lẫn thời gian điều trị nhằm đánh giá lâu dài về hiệu quả cũng như độc tính của thuốc (độc tính về sự tăng trưởng, sinh sản). Bên cạnh đó, những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn sẽ giúp đánh giá tốt hơn về các yếu tố tiên lượng.

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

- 1. Quoc Thanh Nguyen, Thi Kieu My Tran, Nghia Huynh (2018),** Evaluate the effect of Imatinib in treatment Chronic myeloid leukemia in children. Blood Research, Vol .53, Suppl.1, March 2018, page 183.
- 2. Nguyễn Quốc Thành, Trần Thị Kiều My, Huỳnh Nghĩa (2018),** Đặc điểm lâm sàng, sinh học và phân nhóm nguy cơ của bệnh bạch cầu mạn dòng tủy ở trẻ em. Tạp chí Hội nghị Nghiên cứu sinh trường Đại học Y Hà Nội, tháng 11/2018, trang 8.
- 3. Nguyễn Quốc Thành, Trần Thị Kiều My, Huỳnh Nghĩa (2018),** Đặc điểm lâm sàng, sinh học và phân nhóm nguy cơ của bệnh bạch cầu mạn dòng tủy ở trẻ em. Tạp chí Y dược lâm sàng 108, tập 13, số đặc biệt 11/2018, trang 55 – 61.
- 4. Nguyen Quoc Thanh, Tran Thi Kieu My, Huynh Nghia (2019),** Clinical characteristics and risk groups of chronic myeloid leukemia in children. Blood Research, Vol .54, Suppl.1, March 2019, page 222.
- 5. Nguyễn Quốc Thành (2020),** Các đáp ứng điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn ở trẻ em bằng thuốc Imatinib Mesylate. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 491, tháng 6, số 1 năm 2020, trang 213 – 217.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Marshall A, Jane L (2016). Chronic myelogenous leukemia and related disorders. *Williams Hematology*, Seventh edition, 1437-1492.
2. Siegel RL, Miller KD, and Jemal A (2017). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 67, 7-30.
3. Nobuko H, Kirk R, Markus M, et al (2016). Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* 127(4), 392-399.
4. Nobuko H, Suttorp M (2019). How I Treat Chronic Myeloid Leukemia in Children and Adolescents. *Blood*, 133(22), 2374-2384.
5. Nguyễn Quốc Thành (2011). *Khảo sát các đặc điểm lâm sàng, sinh học và đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy ở trẻ em*, Luận án bác sĩ nội trú, Trường Đại học y dược TP.HCM.
6. Richard A, et al (2018). Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia. *Uptodate*.
7. Smith A, Howell D, Patmore R, et al (2011). Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*, 105, 1684.
8. Chen Y, Wang H, Kantarjian H, et al (2013). Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leuk Lymphoma*, 54, 1411.
9. Nguyễn Hà Thanh (1999). Tìm hiểu triệu chứng lúc mới vào viện lần đầu về đặc điểm lâm sàng và huyết học của bệnh nhân loxemi kinh dòng hạt. *Tạp chí y học thực hành*, 7, 8-12.

10. Nguyễn Hà Thanh (2003). Nghiên cứu điều trị Loxemi kinh dòng hạt giai đoạn mãn tính bằng Hydroxyurea đơn thuần và phối hợp với ly tách bạch cầu (tại Viện huyết học và Truyền máu). *Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học y Hà Nội*.
11. Trần Văn Bé (1995). Tình hình bệnh về máu tại Trung tâm Truyền máu Huyết học TP.HCM. *Lược yếu công trình nghiên cứu khoa học 1975 - 1994 của Trung tâm Truyền máu Huyết học HCM*.
12. Nguyễn Quốc Thành, Nguyễn Thị Mỹ Hòa, và Phù Chí Dũng (2015). Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh Bạch cầu mạn dòng tủy bằng Imatinib: tổng kết 10 năm. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 19(4), 225-235.
13. Millot F, Traore P, Guilhot J, et al (2005). Clinical and Biological Features at Diagnosis in 40 Children With Chronic Myeloid Leukemia. *Pediatrics*, 116(1), 140-143.
14. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, et al (2004). Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *European Journal of Cancer Prevention*, 13(2), 97-103.
15. Birch JM, Alston RD, Quinn M, et al (2003). Incidence of malignant disease by morphological type, in young persons aged 12-24 years in England, 1979-1997. *European Journal of Cancer Prevention*, 39(18), 2622-2631.
16. Josu de la Fuente, Andre B, Andrea B, et al (2014). Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *British Journal of Heamatology*, 167, 33-47.

17. Richard A, et al (2018). Cellular and molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Uptodate*.
18. Millot F, Baruchel A, and Guilhot J (2011). Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French National Phase IV Trial. *J Clin Oncol*, 29, 2827-2832.
19. Suttorp M, Schulze P, Glauche I, et al (2018). Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia*, 32(7), 1657-1669.
20. Suttorp. M, Millot. F (2010). Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stemcell transplantation. *Hematology – American Society of Hematology Educational Program*, 368-376.
21. Millot F, Guilhot J, Suttorp M, et al (2017). Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. *Haematologica*, 102(10), 1704-1708.
22. Castagnetti F, Gugliotta G, and et al (2015). GIMEMA CML Working Party. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol* 26(1), 185-192.
23. Vardiman JW, et al (2017). Chronic myeloid leukemia, BCR-ABL1 positive. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, 4th Edition, 29-59.
24. Haferlach C, Rieder H, Lillington D, et al (2007). Proposals for standardized protocols for cytogenetic analyses of acute leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic

myeloproliferative disorders, and myelodysplastic syndromes. *Genes*, 46, 494-499.

25. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al (2006). Monitoring CML patients reponding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*, 108, 28-37.
26. Francois-Xavier M, Gabriel E (2014). Deep Molecular Response in Chronic Myeloid Leukemia: The New Goal of Therapy? *Clin Cancer Res*, 20(2), 310-322.
27. Quintas A, Cortes J (2006). Chronic myeloid leukemia: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 81(7), 973-988.
28. O'Brien S, Dieninger M, Radich J, et al (2018). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. *National Comprehensive Cancer Network*.
29. Kantarjian HM, Cortes J, and Guilhot F (2007). Diagnosis and managment of chronic myeloid leukemia: a survey of American and European practice patterns. . *Cancer* 109, 1365.
30. Jeffrey R, Steven M, Neudorf, et al (2012). How I treat childhood CML. *Blood*, 119(8), 1821-1830.
31. Baccarani M, et al (2013). European LeukemiaNet Recommendations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Blood*, 122, 872-884.
32. Gugliotta G, Castagnetti F, Palandri F, et al (2011). Frontline imatinib treatment of chronic myeloid leukemia: no impact of age on outcome, a survey by the GIMEMA CML Working Party. *Blood* 117, 5591.

33. David J, Karen H (2002). Imatinib Mesylate — A New Oral Targeted Therapy. *New England Journal of Medicine*, 346(9), 683-693.
34. Deininger M, Brien S, Guilhot F, et al (2009). International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib (abstract 1126). *Blood*, 114, 1126.
35. Hochhaus A, Larson RA, and Guilhot F (2017). Long-term outcome of Imatinib treatment of Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 376, 917.
36. Champagne MA, Capdeville R, and Krailo M (2004). Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood*, 104, 2655-2660.
37. Millot F, Guilhot J, and Nelken B (2006). Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. *Leukemia*, 20, 187-192.
38. Champagne MA, Fu CH, Chang M, et al (2011). Higher Dose Imatinib for Children With De Novo Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 57, 56-62.
39. Giona F, Putti MC, Micalizzi C, et al (2015). Long-term results of high-dose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: the Italian experience. *Br J Haematol*, 170(3), 398-407.

40. Vandyke K, Fitter S, Dewar AL, et al (2010). Dysregulation of bone remodeling by imatinib mesylate. *Blood*, 115, 766-774.
41. Aplenc R, Blaney SM, and Strauss LC (2011). Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium. *J Clin Oncol*, 29, 839-844.
42. Gore L, Pamela R, and et al (2018). Dasatinib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 36, 1330-1338.
43. Wayne A, Macedo C, Szczudlo T, et al (2008). Nilotinib treatment in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemia refractory to prior tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy: results from nilotinib compassionate use program. *Blood*, 112, Abstracr 4264.
44. Hijiya N, Maschan A, Rizzari C, et al (2017). Efficacy and Safety of Nilotinib in Pediatric Patients with Philadelphia Chromosome–Positive (PH+) Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from A PHASE 2 Trial. *Pediatr Blood Cancer*, 64, 22.
45. Hughes H, Apperley J, Khorashad J, et al (2008). Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol*, 26, 3358.
46. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al (2006). Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 108, 1835.

47. Druker B, Guilhot F, Brien S, et al (2006). Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 355, 2408.
48. Kantarjian HM, Talpaz M, and O'Brien S (2003). Dose escalation of Imatinib mesylate can overcome resistance to standard dose therapy in patients with Chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 101, 473.
49. Kantarjian H, O'Brien S, and Talpaz M (2007). Outcome of patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer*, 109.
50. Apperley J. F (2007). Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*, 8(11), 1018-1029.
51. O'Hare T, Eide CA, and Deininger M (2007). BCR-ABL kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 110(7), 2242-2247.
52. Soverini S, Martinelli G, Rosti G, et al (2012). Advances in treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: the evolving role of Bcr-Abl mutations and mutational analysis. *Pharmacogenomics*, 13(11), 1271-1284.
53. Deng M, Guan X, Wen X, et al (2020). Clinical efficacy and safety of imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia. *Medicine*, 99(7), e19150.
54. Hughes T, Goldman M, and et al (1991). Chronic myeloid leukemia. *In Hematology: Basis principles and practice*, 854-866.
55. Nguyễn Thị Mỹ Hòa (2013). Phác đồ điều trị bệnh Bạch cầu mạn dòng tủy. *Phác đồ điều trị bệnh lý huyết học, Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM*, 176-187.

56. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al (2006). Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 108, 1809-1820.
57. Braga GW, Chauffaille ML, Moncau JE, et al (1996). Chronic myeloid leukemia (CML): prognostic factors and survival analysis. *Sao Paulo Med.*, 114.
58. Baccarani M, Dreyling M, and et al (2009). Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 20, 105-107.
59. Gurrea S, Glauche I, Suttorp M, et al (2015). Can prognostic scoring systems for chronic myeloid leukemia as established in adults be applied to pediatric patients? *Ann Hematol* 94(8), 1363-1371.
60. Lakshmaiah K, et al (2012). Chronic myeloid leukemia in children and adolescents: results of treatment with imatinib mesylate. *Leukemia and Lymphoma*, 53(12), 2430-2433.
61. Vijay G, et al (2014). Response to imatinib mesylate in childhood chronic myeloid leukemia in chronic phase. *South Asian J Cancer*, 3(4), 203-205.
62. Belgaumi F, Ali Al-Shehri, Mouhab A, et al (2010). Clinical characteristics and treatment outcome of pediatric patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*, 95(7), 1211-1215.
63. Huỳnh Đức Vĩnh Phú (2013). *Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng Imatinib tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học thành phố Hồ Chí Minh*, Luận án bác sĩ nội trú, Trường Đại học y dược TP.HCM.

64. Hehlmann R, Lauseker M, Hanfstein B, et al (2012). Complete molecular remission (CMR 4.5) of CML is induced faster by dose—optimized imatinib predicts better survival—results from the randomized CML-study IV. *Blood*, 120.
65. Kantarjian H, Sawyers C, and Hochhaus A (2002). Hematologic and cytogenetic responses to Imatinib Mesylate in chronic myelogenous leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 346, 645-652.
66. White D, Hughes T (2009). Predicting the response of CML patients to tyrosine kinase inhibitor therapy. *Current hematology malignancy reports*, 4, 59-65.
67. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al (2002). Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood*, 99, 3530-3539.
68. Cortes J, O'Brien S, Quintas A, et al (2004). Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by Imatinib mesylate therapy in patients with myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*, 100, 2396 - 2402.
69. Quintas A, Kantarjian H, Brien, et al (2004). Granulocyte colony - stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib - induced neutropenia in patients with chronic phase chronic myelogenous leukemia. *Cancer*, 100, 2592-2597.
70. Santos FP, Avarado Y, Kantarjian H, et al (2011). Long - term prognostic impact of the use of erythropoietic - stimulating agents in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with Imatinib. *Cancer*, 117, 982-991.

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

GIẤY XÁC NHẬN CÁN BỘ SỬ DỤNG SỐ LIỆU

Tên tôi là: NGUYỄN QUỐC THÀNH

Tôi được công nhận là nghiên cứu sinh theo quyết định số 3677/QĐ-ĐHYHN ngày 16/09/2019 của Hiệu trưởng trường Đại học Y Hà Nội.

Tên đề tài: “Đánh giá kết quả của Imatinib Mesylate trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn ở trẻ em”

Người hướng dẫn khoa học: 1. PGS. TS. Huỳnh Nghĩa
2. TS. BS. Trần Thị Kiều My

Chuyên ngành: Huyết học & Truyền máu. Mã số: 62720151. Thời gian đào tạo: 3 năm

Tôi xin được xác nhận về việc đã sử dụng số liệu của Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP Hồ Chí Minh để thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn!

**BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU
HUYẾT HỌC TP HCM**

NGƯỜI VIẾT ĐƠN

PGS.TS. HUỖNH NGHĨA
Trưởng Khoa HHTE2



BS. CKII. PHÙ CHÍ DŨNG
GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN

NGUYỄN QUỐC THÀNH

TS.BS. Trần Thị Kiều My



DANH SÁCH BỆNH NHÂN TRONG NGHIÊN CỨU

STT	Mã số BN	Họ tên BN	Giới tính		Năm sinh
			Nam	Nữ	
1	12010848	Nguyễn Huỳnh Trường T.	X		2007
2	08002514	Nguyễn Lê Quốc T.	X		1996
3	18008842	Thạch Ngọc L.	X		2009
4	12010387	Lê Xuân Q.		X	2005
5	09005437	Nguyễn Lan A.		X	1994
6	17000421	Lê Thị Mỹ D.		X	2004
7	08003337	Lý Minh L.	X		1999
8	16014849	Nguyễn Hồ Đông N.		X	2003
9	10012105	Nguyễn Trường P.	X		2009
10	10008116	Nguyễn Thanh T.	X		2005
11	10004538	Lê Thế B.	X		2002
12	08000978	Nguyễn Hải Y.		X	1996
13	16016037	Võ Giao T.	X		2011
14	17009952	Nguyễn Bảo N.		X	2003
15	17004736	Lu Ching Y.		X	2005
16	13008557	Nguyễn Thành N.	X		2000
17	12005316	Trần Nguyễn Ngọc O.		X	1996
18	12006991	Lê Văn N.	X		2004
19	08001844	Lê Đức Hoàng X.	X		2003
20	08001935	Hồ Ngọc V.		X	1998
21	08000999	Lê Quang B.	X		1992
22	18901920	Lê Nguyễn Huỳnh D.		X	2007
23	17001861	Nguyễn Văn L.	X		2006
24	17010737	Dương Thị Thanh N.		X	2001
25	17001861	Nguyễn Văn L.	X		2006
26	14009854	Nguyễn Thị Kim L.		X	1998



27	10008926	Nguyễn Thị Thanh L.		X	1999
28	16015984	Nguyễn Thị Thanh T.		X	2000
29	15016510	Đinh Ngọc H.		X	2001
30	08001520	Lương Mạnh H.	X		1991
31	11000068	Nguyễn Đức T.	X		2000
32	08002164	Lê Trường G.	X		1997
33	08003386	Huỳnh Thanh T.		X	1991
34	09011707	Thái Thị Thuý N.		X	1994
35	18901324	Trần Thị Tường V.		X	2010
36	09010546	Phan Thuý Tường V.		X	1999
37	18018718	Huỳnh Gia N.	X		2002
38	11003997	Nguyễn Thị B.		X	1996
39	10013573	Đỗ Chí H.	X		2000
40	16019145	Nguyễn Thị Vân C.		X	2007
41	15004298	Bùi Tịnh V.	X		2007
42	13001821	Phạm Công B.	X		1997
43	13000392	Phạm Sơn T.	X		2000
44	15001031	Hồng Thanh N.	X		2003
45	18005301	Nguyễn Hoàng N.	X		2007
46	08002863	Trịnh Lan H.		X	1997
47	18003419	Ngô Minh T.		X	2011
48	09010263	Lê Ngọc T.	X		2006
49	09003929	Phạm Thị H.		X	1994
50	08002203	Kang S.		X	2003
51	09003276	Tô Anh T.	X		1998
52	10005078	Trần Thanh Bảo H.	X		1995
53	17016790	Cao Thị Ánh N.		X	2004
54	08001640	Nguyễn Hữu P.	X		1993
55	18901094	Võ Trung H.	X		2005
56	18005670	Lưu Vỹ K.	X		2004

57	12006815	Nguyễn Tú L.	X		2001
58	13003900	Huỳnh Thanh N.		X	2002
59	13007201	Phan Văn H.	X		2000
60	12010848	Hoàng Thị Giáng M.		X	1999
61	12007594	Lê Gia H.	X		2003
62	15011123	Trần Đăng H.	X		2007
63	14015454	Lê Thị Tường V.		X	2014
64	08001660	Hứa Thanh H.		X	1995
65	08000308	Lê Thảo N.		X	1994
66	10000641	Cao Huỳnh Đ.	X		1994
67	10003583	Thái Như H.	X		1995
68	14013333	Nguyễn Chí B.	X		2000
69	18901644	Nguyễn Lê Đăng K.		X	2004
70	10012620	Trịnh Tấn K.	X		2004
71	17009639	Nguyễn Quốc H.	X		2016
72	15003064	Biện Quốc H.	X		2000
73	14008925	Lê Văn Đ.	X		1998
74	14001407	Nguyễn Lan V.		X	2003
75	16000773	Lê Kim P.		X	2006
76	10005469	Nguyễn Ngọc H.	X		1997
77	11007235	Đặng Thị Ngọc H.		X	2006
78	15006916	Trần Lê Bảo N.		X	2009
79	14009983	Huỳnh Tiến H.	X		2000
80	16001149	Nguyễn Ngọc M.	X		2001
81	09005410	Nguyễn Thị Thiên T.		X	2002
82	15013070	Nguyễn Minh P.	X		2001
83	15010670	Lê Thị T.		X	2000
84	17000035	Vũ Văn T.	X		2001
85	15019051	Quách Kiều Huyền T.		X	2000
86	15010670	Lê Thị T.		X	2000

87	12015247	Trần Hữu T.	X		2003
88	17015808	Lê Kim N.		X	2013
89	17020421	Trần Thị Mỹ H.		X	2006
90	17006052	Hà Minh Q.	X		2009
91	17013058	Phạm Văn T.	X		2001
92	18002512	Mai Thị Ngọc L.		X	2012
93	08000392	Nguyễn Ngọc M.	X		1991
94	17002010	Đoàn Nguyễn Hoàng V.		X	2007
95	15012190	Trần Ngọc Vũ L.	X		2000
96	17018401	Bùi Trọng N.	X		2001

NGƯỜI HƯỚNG DẪN

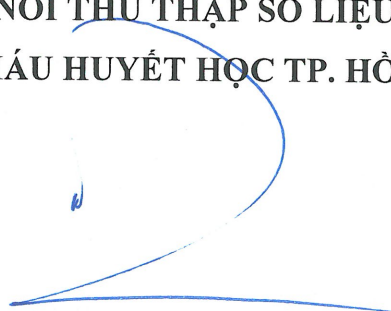


PGS.TS. Huỳnh Nghĩa



TS.BS. Trần Thị Kiều My

**XÁC NHẬN NƠI THU THẬP SỐ LIỆU
BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC TP. HỒ CHÍ MINH**



Phù Chí Dũng



PHỤ LỤC

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

Họ tên:.....Số lưu.....Số thứ tự

Năm sinh..... Nam – Nữ Địa chỉ:.....

Ngày NV:..... LDNV:.....

1. LÂM SÀNG:

- Mệt mỏi ☐ Chán ăn ☐ Sụt cân ☐ Căng bụng ☐
- Sốt ☐ Chảy máu ☐ Đau nhức xương ☐ Đổ mồ hôi đêm ☐
- Lách to ☐cm
- Gan to ☐cm dưới HSP
- Hạch to ☐
- Không triệu chứng ☐ Triệu chứng khác:.....

2. SINH HỌC:

- Huyết đồ:
- Hb:.....g/dL
- BC:.....k/uL Blast:.....%
- TC:.....k/uL
- Tủy đồ: Blast:.....% Giai đoạn:.....
- **Giai đoạn bệnh (Δ):** Mạn ☐ Tiến triển ☐ Chuyển cấp ☐
- FISH: NST Ph (+)%
- RT-PCR: Minor BCR-ABL ☐ Major BCR-ABL ☐
- **Karyotype:**.....

3. ĐIỀU TRỊ:

	Imatinib	GIPAP ☐	VPAP ☐
Ngày BD:			
GĐ bệnh:			
Liều		Tăng liều.....	Giảm liều.....
Ngày chỉnh liều			
Lý do chỉnh liều			
Ngày ngưng Θ			
Lý do ngưng			
Thời gian ngưng			
Ngưng vĩnh viễn	Có ☐	Không ☐	Ngày.....

4. CHUYỂN CẤP

Ngày chuyển cấp:..... Dòng tủy ☐ Dòng lympho ☐

Điều trị:

Tử vong ☐ ngày Mất dấu ☐ ngày.....

5. THEO DÕI ĐIỀU TRỊ

- *Hydrea:* ☐ *Có* ☐ *Không*
- Đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn: *Có* ☐ *Không* ☐
➤ *Imatinib:*

- Đáp ứng huyết học

	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	72	84	96	108	120
1 phần																										
Hoàn toàn																										
Mất đ/ứng																										

- Đáp ứng DTTB:

	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	72	84	96	108	120
Hoàn toàn																										
1 phần																										
Tối thiểu																										
Ko đ/ứng																										
Mất đ/ứng																										

- Đáp ứng SHPT:

	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	72	84	96	108	120
Hoàn toàn																										
Ko đ/ứng																										
Mất đ/ứng																										

- XN tìm DB NST mới, độ biến kháng IM: ☐ *Có* ☐ *Không*

- Có đột biến NST mới, đột biến kháng IM: ☐ *Có* ☐ *Không*

- Loại đột biến NST mới:

- Ngày xuất hiện DB kháng IM:.....

6. TÁC DỤNG PHỤ CỦA THUỐC

Lâm sàng	Imatinib				
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Ghi chú
Buồn nôn					
Nôn ói					
Mệt mỏi					
Phù					
Co cứng cơ					
Nổi rash da					
Nhức đầu					
Đau khớp					
Tăng cân					
Trắng da					
Khác					

Huyết học	Imatinib				
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Ghi chú
Thiếu máu					
Giảm BC					
Giảm BC hạt					
Giảm TC					
Tăng men gan ALT/AST					
Suy thân					
Khác					

PHỤ LỤC
PHÂN ĐỘ THIẾU MÁU

Bảng 1: Nồng độ Hemoglobin theo tuổi được sử dụng để xác định thiếu máu theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO)

Tuổi và giới tính	Bình thường		Thiếu máu		
	Hb (g/dl)	HCT (%)	Nhẹ	Trung bình	Nặng
Trẻ em 6 tháng – 59 tháng	$\geq 11,0$	33	10 – 10,9	7,0 – 09,9	< 7
Trẻ em 5 – 11 tuổi	$\geq 11,5$	34	10 – 11,4	8,0 – 10,9	< 8
Trẻ em 12 – 14 tuổi	$\geq 12,0$	36	10 – 11,9	8,0 – 10,9	< 8
Phụ nữ không mang thai > 15t	$\geq 12,0$	36	10 – 11,9	8,0 – 10,9	< 8
Phụ nữ đang mang thai	$\geq 11,0$	33	10 – 10,9	7,0 – 09,9	< 7
Nam trưởng thành > 15t	$\geq 13,0$	39	12 – 12,9	8,0 – 11,9	< 8

Bảng 2: Thang điểm đánh giá thiếu máu (theo Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ
 NCI: National Cancer Institute; Tổ chức Y tế Thế giới WHO: World Health
 Organisation)

Mức độ nghiêm trọng của thiếu máu	Hb (g/dL)	
	Thang điểm NCI	Thang điểm WHO
Khoảng tham chiếu	14 – 18 (nam) 12 – 16 (nữ)	> 11,0
1 (độ nhẹ)	10,0 – bình thường	9,5 – 10,5
2 (độ trung bình)	8,0 – 10,0	8,0 – 9,4
3 (độ nặng)	6,5 – 7,9	6,5 – 7,9
4 (đe dọa tính mạng)	< 6,5	< 6,5

PHỤ LỤC
PHÂN ĐỘ ĐỘC TÍNH

Tiêu chuẩn của các thuật ngữ thông dụng mô tả độc tính (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) theo Viện Ung thư Quốc gia Hoa kì (National Cancer Institute - NCI)

Mức độ

Mức độ thể hiện độ nặng của độc tính, bao gồm độ 1 đến độ 5 với các đặc điểm lâm sàng đặc trưng về mức độ nghiêm trọng của từng độc tính.

Bảng: Phân độ mức độ nặng của độc tính

Độ 1	Mức độ nhẹ
Độ 2	Mức độ trung bình
Độ 3	Mức độ nặng
Độ 4	Đe dọa tính mạng
Độ 5	Gây tử vong

Bảng: Tiêu chuẩn mô tả mức độ nặng của các độc tính của Imatinib

Tác dụng ngoại ý	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Giảm hemoglobin	< giới hạn dưới bình thường – 10,0 g/dL	< 10,0 - 8,0 g/dL	< 8,0 - 6,5 g/dL	< 6,5 g/dL	Tử vong
	< giới hạn dưới bình thường – 6,2 mmol/L	< 6,2 - 4,9 mmol/L	< 4,9 - 4,0 mmol/L	< 4,0 mmol/L	

Tác dụng ngoại ý	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
	< giới hạn dưới bình thường – 100 g/L	< 100 - 80 g/L	< 80 - 65 g/L	< 65 g/L	
Giảm số lượng bạch cầu	< giới hạn dưới bình thường – 3.000 mm ³ < giới hạn dưới bình thường – 3,0 x 10 ⁹ /L	< 3.000 - 2.000/mm ³ < 3,0 - 2,0 x 10 ⁹ /L	< 2.000 - 1.000/mm ³ < 2,0 - 1,0 x 10 ⁹ /L	< 1.000/mm ³ < 1,0 x 10 ⁹ /L	Tử vong
Giảm số lượng bạch cầu hạt	< giới hạn dưới bình thường – 1.500 mm ³ < giới hạn dưới bình thường – 1,5 x 10 ⁹ /L	< 1.500 - 1.000/mm ³ < 1,5 – 1,0 x 10 ⁹ /L	< 1.000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /L	< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /L	Tử vong
Giảm số lượng tiểu cầu	< giới hạn dưới bình thường – 75.000 mm ³	< 75.000 - 50.000/mm ³ < 75,0 - 50,0	< 50.000 - 25.000/mm ³ < 50,0 - 25,0	< 25.000/mm ³ < 25,0	Tử vong

Tác dụng ngoại ý	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
	< giới hạn dưới bình thường – $75,0 \times 10^9/L$	$\times 10^9/L$	$\times 10^9/L$	$\times 10^9/L$	
Mệt mỏi	Hơi mệt mỏi hơn so với bình thường	Mệt mỏi hơn so với bình thường hoặc gây khó khăn trong một số hoạt động thường ngày	Mệt mỏi nhiều hơn so với bình thường, ảnh hưởng đến sinh hoạt thường ngày	Bất động	-
Giảm sắc tố da	Nhẹ hoặc tại chỗ	Rõ hoặc toàn thân	-	-	-
Phát ban: hồng ban đa dạng (ví dụ: hội chứng Steven Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc)	-	Rải rác nhiều nơi nhưng không xuất hiện toàn thân	Nặng (ví dụ: phát ban toàn thân, viêm lở miệng gây đau); có chỉ định truyền dịch tĩnh mạch, nuôi ăn qua sonde hay nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn	Bất động, đe dọa tính mạng	Tử vong

Tác dụng ngoại ý	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Buồn nôn	Mất vị giác nhưng không ảnh hưởng thói quen ăn	Giảm ăn uống nhưng không gây sụt cân rõ, mất nước hay suy dinh dưỡng; có chỉ định truyền dịch tĩnh mạch < 24 giờ	Thiếu nước, thiếu dinh dưỡng đường miệng; có chỉ định truyền dịch tĩnh mạch, nuôi ăn qua sonde hay nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn ≥ 24 giờ	Gây hệ quả đe dọa tính mạng	Tử vong
Nôn	1 lần trong 24 giờ	2-5 lần trong 24 giờ; có chỉ định truyền dịch tĩnh mạch < 24 giờ	≥ 6 lần trong 24 giờ; có chỉ định truyền dịch tĩnh mạch hay nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn ≥ 24 giờ	Gây hệ quả đe dọa tính mạng	Tử vong
Tăng ALT	> giới hạn trên bình thường – 2,5 lần giới hạn trên bình thường	> 2,5 – 5,0 lần giới hạn trên bình thường	> 5,0 – 20,0 lần giới hạn trên bình thường	> 20,0 lần giới hạn trên bình thường	-

Tác dụng ngoại ý	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Tăng AST	> giới hạn trên bình thường – 2,5 lần giới hạn trên bình thường	> 2,5 – 5,0 lần giới hạn trên bình thường	> 5,0 – 20,0 lần giới hạn trên bình thường	> 20,0 lần giới hạn trên bình thường	-
Giới hạn chức năng khớp	Cứng khớp khi hoạt động thể thao, giảm biên độ cử động $\leq 25\%$	Cứng khớp khi cử động nhưng không ảnh hưởng đến sinh hoạt thường ngày, giảm biên độ cử động > 25% - 50%	Cứng khớp ảnh hưởng đến sinh hoạt thường ngày, giảm biên độ cử động > 50% - 75%	Không thể cử động, giảm biên độ cử động > 75%	-
Nhức đầu, đau cơ, đau khớp	Đau mức độ nhẹ, không ảnh hưởng hoạt động	Đau mức độ trung bình, phải dùng thuốc giảm đau, ảnh hưởng hoạt động nhưng không ảnh hưởng sinh	Đau mức độ nặng, phải dùng thuốc giảm đau mạnh, ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt thường ngày	Bất động	-

Tác dụng ngoại ý	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
		hoạt thường ngày			
Phù tại chỗ	Phù khu trú, không gây giới hạn hoặc ảnh hưởng sinh hoạt hằng ngày.	Phù khu trú mức độ trung bình, gây giới hạn sinh hoạt thường ngày.	Phù nặng, giới hạn hoạt động chăm sóc cá nhân hàng ngày.	-	-

PHỤ LỤC
BẢNG CHIỀU CAO THEO ĐỘ TUỔI 0 – 24 tháng CỦA WHO

Nam		Tuổi (tháng)	Nữ	
Trung bình (cm)	Độ lệch chuẩn		Trung bình (cm)	Độ lệch chuẩn
49.8842	1.8931	0	49.1477	1.8627
54.7244	1.9465	1	53.6872	1.9542
58.4249	2.0005	2	57.0673	2.0362
61.4292	2.0444	3	59.8029	2.1051
63.8860	2.0808	4	62.0899	2.1645
65.9026	2.1115	5	64.0301	2.2174
67.6236	2.1403	6	65.7311	2.2664
69.1645	2.1711	7	67.2873	2.3154
70.5994	2.2055	8	68.7498	2.3650
71.9687	2.2433	9	70.1435	2.4157
73.2812	2.2849	10	71.4818	2.4676
74.5388	2.3293	11	72.7710	2.5208
75.7488	2.3762	12	74.0150	2.5750
76.9186	2.4260	13	75.2176	2.6296
78.0497	2.4773	14	76.3817	2.6841
79.1458	2.5303	15	77.5099	2.7392
80.2113	2.5844	16	78.6055	2.7944
81.2487	2.6406	17	79.6710	2.8490
82.2587	2.6973	18	80.7079	2.9039
83.2418	2.7553	19	81.7182	2.9582
84.1996	2.8140	20	82.7036	3.0129
85.1348	2.8742	21	83.6654	3.0672
86.0477	2.9342	22	84.6040	3.1202
86.9410	2.9951	23	85.5202	3.1737

BẢNG CHIỀU CAO THEO ĐỘ TUỔI 2 – 19 tuổi CỦA WHO

Nam		Tuổi (năm)	Nữ	
Trung bình (cm)	Độ lệch chuẩn		Trung bình (cm)	Độ lệch chuẩn
87.1161	3.0551	2	85.7153	3.2267
96.0835	3.7069	3	95.0515	3.8078
103.3273	4.1941	4	102.7312	4.3075
109.9638	4.6339	5	109.4233	4.7566
115.9509	4.9268	6	115.1244	5.1196
121.7338	5.2857	7	120.8105	5.4667
127.2651	5.6480	8	126.5558	5.7975
132.5652	6.0118	9	132.4944	6.1106
137.7795	6.3737	10	138.6363	6.3967
143.1126	6.7306	11	144.9929	6.6465
149.0807	7.0858	12	151.2327	6.8403
156.0426	7.4276	13	156.3748	6.9415
163.1816	7.6924	14	159.7890	6.9428
168.9580	7.8042	15	161.6692	6.8790
172.8967	7.7717	16	162.5156	6.7867
175.1609	7.6440	17	162.8545	6.6917
176.1449	7.4703	18	163.0595	6.6088
176.5432	7.2983	19	163.1548	6.5409