

MỤC LỤC

DANH MỤC BẢNG

DANH MỤC HÌNH

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1 Tổng quát về bệnh bạch cầu mạn dòng tủy	3
1.1.1 Dịch tễ học của bệnh bạch cầu mạn dòng tủy	3
1.1.2 Cơ chế sinh bệnh	3
1.2 Chẩn đoán bệnh bạch cầu mạn dòng tủy	6
1.2.1 Đặc điểm lâm sàng	6
1.2.2 Đặc điểm sinh học	6
1.3 Vai trò của imatinib trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy	10
1.3.1 Thời kỳ trước khi ra đời imatinib	10
1.3.2 Hiệu quả của imatinib trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy	12
1.4 Sự đề kháng và không dung nạp imatinib trong bệnh bạch cầu mạn dòng tủy	17
1.4.1 Hiện tượng đề kháng imatinib	17
1.4.2 Sự không dung nạp imatinib trong bệnh bạch cầu mạn dòng tủy ..	21
1.5 Sử dụng nilotinib trong kiểm soát hiện tượng đề kháng hay không dung nạp imatinib.....	22

1.5.1	Cơ chế tác động của nilotinib	22
1.5.2	Liều dùng và cách sử dụng nilotinib	23
1.5.3	Độc tính của nilotinib	24
1.5.4	Hướng dẫn sử dụng nilotinib trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng hay không dung nạp imatinib.....	25
1.5.5	Hiệu quả của nilotinib trong điều trị người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy đề kháng hay không dung nạp với imatinib.....	28
1.6	Các nghiên cứu tại Việt Nam về bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng và không dung nạp imatinib.....	30
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU		34
2.1	Đối tượng nghiên cứu	34
2.1.1	Tiêu chuẩn lựa chọn:	34
2.1.2	Tiêu chuẩn loại trừ:.....	35
2.2	Phương pháp nghiên cứu.....	36
2.2.1	Thiết kế nghiên cứu	36
2.2.2	Nội dung và các biến số nghiên cứu.....	36
2.2.3	Các kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu.....	38
2.2.4	Quy trình nghiên cứu.....	42
2.2.5	Các tiêu chuẩn đánh giá.....	46
2.2.6	Xử lý số liệu	50
2.3	Địa điểm và thời gian nghiên cứu	50
2.4	Đạo đức y học	51
2.5	Sơ đồ nghiên cứu.....	51

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ	53
3.1 Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu	53
3.1.1 Đặc điểm chung của người bệnh lúc bắt đầu nghiên cứu	53
3.1.2 Đặc điểm về quá trình chẩn đoán và điều trị imatinib liều chuẩn trước khi bắt đầu nilotinib	53
3.1.3 Phân bố về các mức độ kháng imatinib trong nghiên cứu	55
3.1.4 Đặc điểm về quá trình tăng liều imatinib trước nghiên cứu.....	55
3.2 Đặc điểm lâm sàng và sinh học của người bệnh trước khi bắt đầu điều trị nilotinib	56
3.2.1 Đặc điểm lâm sàng trước khi bắt đầu điều trị nilotinib.....	56
3.2.2 Đặc điểm sinh học trước khi bắt đầu điều trị nilotinib.....	57
3.3 Đánh giá đáp ứng và thời gian sống còn sau điều trị nilotinib	64
3.3.1 Đánh giá đáp ứng huyết học hoàn toàn sau điều trị nilotinib.....	64
3.3.2 Đánh giá đáp ứng di truyền tế bào sau điều trị nilotinib	66
3.3.3 Đánh giá đáp ứng sinh học phân tử sau điều trị nilotinib	70
3.3.4 Đánh giá thời gian sống sau điều trị nilotinib	74
3.4 Độc tính liên quan đến nilotinib trong nghiên cứu	82
3.4.1 Độc tính liên quan huyết học.....	82
3.4.2 Độc tính không liên quan huyết học.....	82
3.4.3 Tỷ lệ ngưng điều trị do độc tính thuốc	83
3.4.4 Phân tích những trường hợp ngưng thuốc do độc tính của nilotinib	

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	86
4.1 Đặc điểm chung của người bệnh nghiên cứu.....	86
4.2 Đặc điểm lâm sàng và sinh học trước khi bắt đầu điều trị nilotinib	91
4.3 Đánh giá đáp ứng và thời gian sống còn sau điều trị nilotinib	94
4.3.1 Đáp ứng huyết học hoàn toàn sau nilotinib.....	94
4.3.2 Đáp ứng di truyền tế bào sau nilotinib	97
4.3.3 Đáp ứng sinh học phân tử sau nilotinib.....	99
4.3.4 Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng của người bệnh với nilotinib	101
4.3.5 Thời gian sống sau điều trị nilotinib.....	108
4.4 Các độc tính liên quan đến nilotinib	111
4.4.1 Độc tính liên quan huyết học.....	111
4.4.2 Độc tính không liên quan huyết học.....	112
KẾT LUẬN	115
KIẾN NGHỊ	117
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Tiêu chuẩn đáp ứng với điều trị thuốc ức chế tyrosin kinase theo ELN	15
Bảng 1.2: Đánh giá đáp ứng sau điều trị bước đầu theo ELN 2013	18
Bảng 1.3: Tình trạng kháng/nhạy với nilotinib của các đột biến trên vùng kinase của BCR-ABL	26
Bảng 2.1: Bảng lịch trình theo dõi người bệnh điều trị với nilotinib	45
Bảng 3.1: Đặc điểm chung của người bệnh trong nghiên cứu.....	53
Bảng 3.2: Đặc điểm về quá trình chẩn đoán và điều trị imatinib liều chuẩn..	53
Bảng 3.3: Đặc điểm của nhóm tăng liều imatinib trước nghiên cứu	55
Bảng 3.4: Đặc điểm liên quan đến các đáp ứng còn duy trì được trước khi bắt đầu điều trị nilotinib.....	62
Bảng 3.5: Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng huyết học hoàn toàn sau nilotinib.....	65
Bảng 3.6: Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng huyết học hoàn toàn sau nilotinib.....	66
Bảng 3.7: Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng DTTB hoàn toàn sau nilotinib.....	67
Bảng 3.8: Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng DTTB hoàn toàn sau nilotinib.....	69
Bảng 3.9: Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng SHPT phần lớn sau nilotinib	71
Bảng 3.10: Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng SHPT phần lớn sau nilotinib	73
Bảng 3.11: Phân bố độc tính liên quan huyết học.....	82
Bảng 3.12: Phân bố độc tính không liên quan huyết học	82

Bảng 3.13: Đặc điểm những người bệnh ngưng thuốc do độc tính trong nghiên cứu.....	84
Bảng 4.1: So sánh tỷ lệ người bệnh kháng và không dung nạp imatinib trong các nghiên cứu	89
Bảng 4.2: Bảng so sánh tỷ lệ xuất hiện và dạng đột biến trên BCR-ABL trong các nghiên cứu	93
Bảng 4.3: So sánh tỷ lệ các mức đáp ứng trước khi bắt đầu nilotinib trong các nghiên cứu.....	94
Bảng 4.4: So sánh tỷ lệ đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn giữa các nghiên cứu	96
Bảng 4.5: So sánh tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB giữa các nghiên cứu.....	98
Bảng 4.6: So sánh tỷ lệ đạt đáp ứng SHPT phần lớn giữa các nghiên cứu ..	100
Bảng 4.7: Tỷ lệ sống toàn bộ và tỷ lệ sống không tiến triển bệnh sau nilotinib trong các nghiên cứu.....	109
Bảng 4.8: Phân bố các độc tính không liên quan huyết học trong các nghiên cứu.....	112

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Quá trình hình thành nhiễm sắc thể Philadelphia	4
Hình 1.2: Con đường tín hiệu liên quan đến BCR-ABL trong bệnh BCMDT.	5
Hình 1.3: Hình ảnh phết máu ngoại biên điển hình của bệnh BCMDT	7
Hình 1.4: Hình ảnh tăng sinh trong tủy xương của bệnh BCMDT.....	8
Hình 1.5: Các vị trí điểm gãy trên gen ABL và BCR và cấu trúc của phân tử mRNA hình thành từ các tổ hợp gen khác nhau	9
Hình 1.6: Cơ chế tác động của imatinib.....	13
Hình 1.7: Phân bố đột biến trên vùng kinase của BCR-ABL.....	20
Hình 1.8: Cấu trúc phân tử của imatinib và nilotinib	23
Hình 2.1: Sơ đồ phân bố người bệnh trong nghiên cứu	36
Hình 2.2: Kết quả giải trình tự gen tìm đột biến kháng imatinib.....	41
Hình 2.3: Sơ đồ nghiên cứu	52

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố các mức độ kháng imatinib trong nghiên cứu	55
Biểu đồ 3.2: Phân bố các đặc điểm lâm sàng của người bệnh lúc bắt đầu điều trị nilotinib	56
Biểu đồ 3.3: Phân bố người bệnh theo nồng độ hemoglobin trước nghiên cứu	57
Biểu đồ 3.4: Phân bố người bệnh theo số lượng bạch cầu trước nghiên cứu .	58
Biểu đồ 3.5: Phân bố người bệnh theo số lượng tiểu cầu trước nghiên cứu...	58
Biểu đồ 3.6: Phân bố người bệnh theo tỷ lệ tế bào non trong tủy xương trước nghiên cứu.....	59
Biểu đồ 3.7: Phân bố người bệnh theo tỷ lệ nhiễm sắc thể Ph+	60
Biểu đồ 3.8: Phân bố đột biến kháng imatinib trong nghiên cứu	61
Biểu đồ 3.9: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn tỷ lệ người bệnh cộng dồn đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR) theo thời gian.....	64
Biểu đồ 3.10: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn tỷ lệ người bệnh cộng dồn đạt đáp ứng DTTB phần lớn (MCyR) và hoàn toàn (CCyR) theo thời gian	67
Biểu đồ 3.11: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn tỷ lệ người bệnh cộng dồn đạt đáp ứng SHPT phần lớn theo thời gian	70
Biểu đồ 3.12: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống toàn bộ (OS) chung trong nghiên cứu	74
Biểu đồ 3.13: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS) chung trong nghiên cứu	75
Biểu đồ 3.14: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống toàn bộ giữa 2 nhóm có và không tăng liều imatinib trước nghiên cứu.....	76

Biểu đồ 3.15: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian không tiến triển bệnh giữa 2 nhóm có và không tăng liều imatinib trước nghiên cứu	77
Biểu đồ 3.16: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống toàn bộ giữa 2 nhóm đạt và không đạt CCyR với nilotinib.....	78
Biểu đồ 3.17: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống không tiến triển bệnh giữa 2 nhóm đạt và không đạt CCyR với nilotinib.....	79
Biểu đồ 3.18: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống toàn bộ giữa 2 nhóm đạt và không đạt MMR với nilotinib.....	80
Biểu đồ 3.19: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống không tiến triển bệnh giữa 2 nhóm đạt và không đạt MMR với nilotinib.....	81
Biểu đồ 3.20: Phân bố các nguyên nhân ngưng nilotinib	84

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT TIẾNG ANH

ALT	: alanine aminotransferase
AST	: aspartate aminotransferase
CCyR	: Complete cytogenetic response (Đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn)
cDNA	: Complementary DNA (DNA bổ sung)
CHR	: Complete hematologic response (Đáp ứng huyết học hoàn toàn)
CMR	: Complete molecular response (Đáp ứng sinh học phân tử hoàn toàn)
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group (Nhóm ung thư hợp tác miền Đông Hoa Kỳ)
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic acid
ELN	: European Leukemia Net (Mạng lưới bệnh bạch cầu Châu Âu)
ENEST	: Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients (Đánh giá tính hiệu quả và an toàn của nilotinib trong thử nghiệm lâm sàng – người bệnh mới chẩn đoán)
FDA	: U.S. Food and Drug Administration (Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ)
FISH	: Fluorescence in situ hybridization (Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ)
hOCT1	: human organic cation transporter type 1 (Chất vận chuyển cation hữu cơ ở người – típ 1)

IFN- α	: Interferon alpha
IRIS	: International Randomized Study of Interferon and STI571 (Nghiên cứu quốc tế có ngẫu nhiên giữa Interferon và STI571)
IS	: International Scale (Thang chuẩn quốc tế)
LAP	Leukocyte Alkaline Phosphatase (Phosphatase kiềm bạch cầu)
mCyR	: minimal cytogenetic response (Đáp ứng di truyền tế bào tối thiểu)
MCyR	: Major cytogenetic response (Đáp ứng di truyền tế bào phần lớn)
MinCyR	: Minor cytogenetic response (Đáp ứng di truyền tế bào phần nhỏ)
MMR	: Major molecular response (Đáp ứng sinh học phân tử phần lớn)
mRNA	: Messenger RNA (RNA thông tin)
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network (Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ)
OS	: Overall survival (thời gian sống toàn bộ)
P.A.S	: Periodic acid–Schiff (Đây là tên hóa chất dùng để nhuộm hóa tế bào tủy xương)
pCyR	: Partial cytogenetic response (Đáp ứng di truyền tế bào một phần)
PDGFR	: Platelet-derived growth factor receptors
PFS	: Progression-free survival (Thời gian sống không tiến triển bệnh)

RQ-PCR : Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction (PCR định lượng)

RT-PCR : Real time polymerase chain reaction (PCR định tính)

WHO : World Health Organization (Tổ chức y tế thế giới)

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT TIẾNG VIỆT

DTTB	: Di truyền tế bào
NST Ph	: Nhiệm sắc thể Philadelphia
SHPT	: Sinh học phân tử
TP.HCM	: Thành phố Hồ Chí Minh
KTC	: Khoảng tin cậy

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy là một bệnh lý khá phổ biến trong huyết học, đặc trưng bởi sự tăng sinh mất kiểm soát và trưởng thành bất thường dòng bạch cầu hạt. Đến nay, cơ chế chính gây bệnh đã được khám phá là do đột biến chuyển đoạn tương hỗ giữa nhiễm sắc thể 9 và 22, hình thành nhiễm sắc thể Philadelphia và tổ hợp gen BCR-ABL. Imatinib đã tạo ra cuộc cách mạng lớn trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy. Liệu pháp điều trị nhắm đích này đã cho những kết quả khả quan với tỷ lệ sống toàn bộ và tỷ lệ sống không biến cố sau 5 năm đạt đến lần lượt là 97,45% và 86,44% ở những người bệnh Việt Nam [1].

Hiện nay, bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM là một trong những trung tâm quản lý số lượng người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy lớn nhất tại Việt Nam, với trên 1000 người bệnh. Số lượng này ngày càng có khuynh hướng tăng qua mỗi năm. Tuy nhiên, khoảng 27% người bệnh đã xuất hiện đề kháng với imatinib sau một thời gian sử dụng [2]. Tỷ lệ người bệnh không dung nạp imatinib phải ngưng thuốc mặc dù có thấp hơn nhưng cũng gây một khó khăn không nhỏ trong quá trình điều trị [3]. Những người bệnh đề kháng hay không dung nạp này có rất nhiều nguy cơ tiến triển sang những giai đoạn sau nặng nề và khó kiểm soát hơn. Theo một nghiên cứu tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM, khoảng 42,9% người bệnh đề kháng với imatinib có xuất hiện đột biến kháng thuốc [4]. Điều này khiến cho liệu pháp tăng liều imatinib ít có hiệu quả. Ghép tế bào gốc đồng loại có thể giải quyết phần nào khó khăn này, tuy nhiên đây là phương pháp có thể mang đến nhiều biến chứng, chi phí cao và nhất là rất ít trường hợp tìm được người cho phù hợp HLA hoàn toàn. Chính vì những điều này, kiểm soát người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng hay không dung nạp imatinib là một thử thách vô cùng lớn trong điều kiện hiện tại ở Việt Nam.

Hướng dẫn của Mạng lưới bệnh bạch cầu Châu Âu (ELN) gần đây đã khuyến cáo ưu tiên chuyển sang thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ 2 ở người bệnh đã kháng hoặc không dung nạp với imatinib càng sớm càng tốt nhằm kiểm soát tình trạng bệnh [5]. Sự lựa chọn thuốc ức chế tyrosin kinase nào còn phụ thuộc rất nhiều vào sự hiện diện của đột biến kháng thuốc. Từ năm 2015, bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM bắt đầu đưa nilotinib vào điều trị chính thức cho nhóm người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng hay không dung nạp imatinib. Nghiên cứu bước đầu cho thấy nhiều kết quả khả quan với tỷ lệ đạt đáp ứng huyết học và đáp ứng DTTB lần lượt là 95% và 74% [6]. Ngoài ra, đến nay tại Việt Nam vẫn chưa có một nghiên cứu hệ thống với thời gian dài nào về việc sử dụng nilotinib trên nhóm người bệnh đặc biệt này. Nhằm trả lời câu hỏi “Nilotinib có hiệu quả và an toàn như thế nào trên người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn kháng hoặc không dung nạp với imatinib tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM?”, chúng tôi thực hiện đề tài **“Đánh giá hiệu quả của nilotinib trên người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn đề kháng hoặc không dung nạp với imatinib”** với các mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và sinh học của người bệnh kháng hay không dung nạp imatinib.
2. Đánh giá đáp ứng về: Huyết học, di truyền tế bào, sinh học phân tử và thời gian sống còn sau khi điều trị với nilotinib.
3. Xác định tỷ lệ các độc tính sau khi điều trị với nilotinib

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 TỔNG QUÁT VỀ BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) là một bệnh thuộc nhóm rối loạn tăng sinh tủy xương, vốn ảnh hưởng trực tiếp lên các tế bào gốc tạo máu. Về mặt diễn tiến tự nhiên, bệnh BCMDT được đặc trưng bởi 3 giai đoạn: mạn, tiến triển và chuyển cấp. Hầu hết các người bệnh sẽ được chẩn đoán trong giai đoạn mạn, với thời gian sống có thể kéo dài từ 5-7 năm. Tuy nhiên nếu không điều trị thích hợp, bệnh sẽ chuyển sang giai đoạn tiến triển với sự tích tụ dần những tế bào ung thư có mức độ ác tính cao. Giai đoạn chuyển cấp là giai đoạn cuối cùng, có tiên lượng khá dè dặt khiến cho việc điều trị trở nên khó khăn hơn, thời gian sống cũng rút ngắn đáng kể. Khoảng 70% chuyển cấp dòng tủy và 30% chuyển cấp dòng lympho.

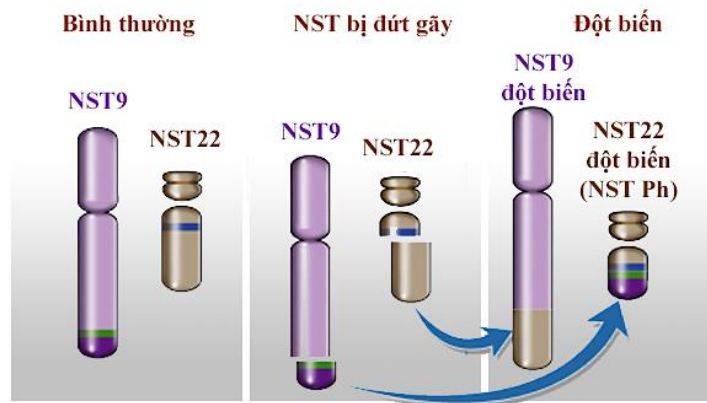
1.1.1 Dịch tễ học của bệnh bạch cầu mạn dòng tủy

Bệnh BCMDT có tần suất mới mắc tương đối thấp, chỉ khoảng 1 – 1,5 trường hợp mới trên 100.000 người mỗi năm. Tuy nhiên, tần suất mắc bệnh cộng dồn lại khá cao, do những tiến bộ về điều trị trong 10 năm gần đây. Một báo cáo đã cho thấy tỷ lệ sống còn của người bệnh BCMDT gần tiệm cận với quần thể dân số bình thường, tính theo tuổi [7]. Ở người lớn, bệnh BCMDT chiếm khoảng 15-20% tất cả bệnh bạch cầu [8].

Ở các nước phương tây, tuổi trung vị chẩn đoán bệnh là khoảng 55 – 65 tuổi, ít hơn 10% các trường hợp dưới 20 tuổi được chẩn đoán BCMDT. Tuy nhiên, ở các nước Châu Á, Châu Phi, Tây Âu, Đông Âu và Mỹ Latin, tuổi trung vị chẩn đoán thấp hơn đáng kể, dao động từ 38-41 tuổi [9]. Bệnh gặp ở cả 2 giới, trong đó nổi trội ở nam hơn nữ.

1.1.2 Cơ chế sinh bệnh

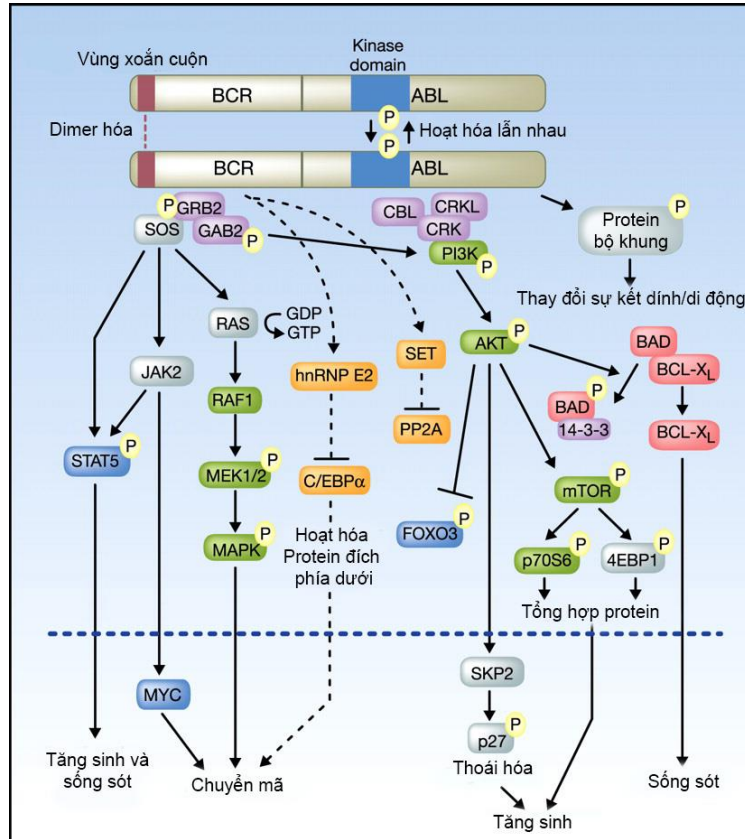
Nhiễm sắc thể đột biến Philadelphia (NST Ph) là nguyên nhân chính yếu gây phát sinh bệnh BCMDT. Nhiễm sắc thể này lần đầu được phát hiện bởi Nowell và Hungerford khi hai tác giả cố gắng phân tích bộ nhiễm sắc thể của 7 người bệnh BCMDT [10]. Sau này Janet Rowley đã tiến bộ hơn khi sử dụng kỹ thuật nhuộm băng G và có thể chỉ ra chính xác NST Ph chính là nhiễm sắc thể số 22 bị mất đoạn (22q-), đi kèm với nhiễm sắc thể 9 thêm đoạn (9q+). Nói cách khác, NST Ph là sự chuyển đoạn tương hỗ giữa nhiễm sắc thể 9 và 22, với ký hiệu tương ứng $t(9;22)(q34;q11)$ [11].



Hình 1.1: Quá trình hình thành nhiễm sắc thể Philadelphia

Sự chuyển đoạn qua lại này tạo điều kiện tái tổ hợp của 2 gen BCR (trên nhiễm sắc thể 22) và ABL (trên nhiễm sắc thể số 9) (Hình 1.1). Protein BCR-ABL từ tổ hợp gen này là một protein tiền ung thư. Đặc tính quan trọng nhất của protein tiền ung thư này là sự dimer hóa đầu tận của BCR dẫn đến hoạt hóa enzym tyrosin kinase trên phần ABL. Từ đó, BCR-ABL có thể ảnh hưởng hàng loạt con đường dẫn truyền tín hiệu, bao gồm PI3K, JAK2-STAT, MAPK...(Hình 1.2). Điều này đưa đến sự tăng sinh tế bào mạnh mẽ, giảm khả năng kết dính với chất nền tủy xương, mất khả năng đáp ứng với hiện tượng chết theo chương trình và gia tăng nguy cơ bất ổn định hệ di truyền nội tại [12]. Những sự thay đổi sinh học cơ bản này chính là nguyên nhân cho

hình thái bệnh học của bệnh BCMDT giai đoạn mạn, cũng như đóng vai trò chính cho việc chuyển dạng ác tính dần theo thời gian của bệnh.



Hình 1.2: Con đường tín hiệu liên quan đến BCR-ABL trong bệnh BCMDT

Các biến đổi di truyền gây bệnh BCMDT xảy ra trong những tế bào gốc đa năng, do đó sẽ được phát hiện trong gần như hầu hết tất cả các dòng tế bào máu biệt hóa sau đó, mặc dù chủ yếu biểu hiện tăng bạch cầu hạt và tiểu cầu là chính. Trong suốt giai đoạn mạn, các tế bào tiền thân dòng tủy tăng sinh đáng kể nhưng vẫn giữ được gần như nguyên vẹn khả năng biệt hóa, trưởng thành và chức năng cơ bản. Tuy nhiên, khi bệnh ngày càng tiến triển, có hiện tượng tích lũy dần các bất thường di truyền, các tế bào ung thư gần như dừng biệt hóa. Tủy xương của người bệnh ngày càng có nhiều tế bào non không trưởng thành [13]. Quá trình sinh học này là do bất thường con đường tín hiệu b-catenin, làm cho những tế bào tiền thân có khả năng tự tái tạo mạnh như

những tế bào gốc, nhưng lại mất khả năng biệt hóa vốn có trong giai đoạn mạn [14].

1.2 CHẨN ĐOÁN BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY

1.2.1 Đặc điểm lâm sàng

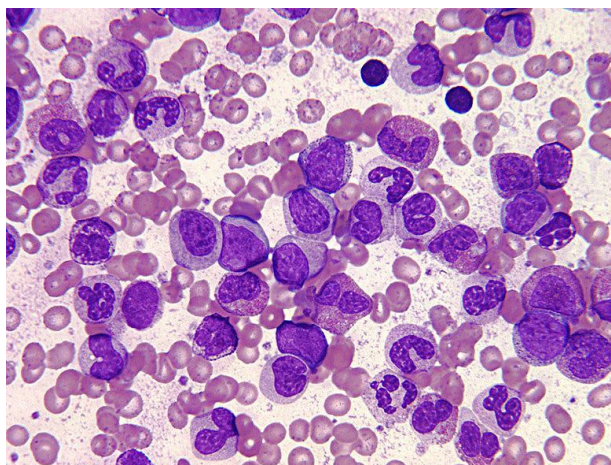
Khoảng 1/3 đến 1/2 người bệnh BCMĐT được chẩn đoán trong giai đoạn mạn một cách tình cờ qua xét nghiệm máu thường quy. Số người bệnh còn lại chỉ xuất hiện vài triệu chứng không đặc hiệu liên quan đến thiếu máu, rối loạn chức năng tiểu cầu và lách to. Những triệu chứng đó có thể là mệt mỏi, thiếu năng lượng, đổ mồ hôi đêm, khó thở khi gắng sức, sụt cân hay xuất huyết từ nhiều vị trí. Bầm da tự phát hay xuất huyết nướu răng, đường tiêu hóa, đường tiết niệu mà không giải thích được nguyên nhân tương đối ít xảy ra hơn. Người bệnh có thể than đau hay khó chịu vùng lách. Hiếm hơn, một số người bệnh nam có thể biểu hiện cương dương vật kéo dài. Đa số các người bệnh ở giai đoạn tiến triển hay chuyển cấp đều sẽ có biểu hiện triệu chứng rõ ràng. Tổn thương xâm lấn trên da thường là dấu hiệu của giai đoạn chuyển cấp.

1.2.2 Đặc điểm sinh học

1.2.2.1 Đặc điểm tế bào máu ngoại biên

Ở bệnh BCMĐT, số lượng bạch cầu ở ngoài máu ngoại biên thường tăng, trung bình khoảng $100 \times 10^9/L$. Phết máu ngoại biên chủ yếu phát hiện các tế bào thuộc nhiều giai đoạn khác nhau của bạch cầu hạt, từ nguyên tủy bào đến những bạch cầu hạt trưởng thành, nhiều nhất tập trung ở giai đoạn tủy bào và giai đoạn đa nhân trung tính (*Hình 1.3*). Nguyên tủy bào thường chiếm dưới 2% nếu vẫn còn ở giai đoạn mạn. Những bạch cầu hạt của giai đoạn mạn thường có hình thái bình thường và không có dấu hiệu loạn sản. Ở giai đoạn tiến triển, những dấu hiệu loạn sản sẽ bắt đầu xuất hiện nhiều và rõ rệt hơn. Mặc dù có hình thái bình thường, nhưng những tế bào bạch cầu hạt trong

bệnh BCMDT lại bất thường về mặt hóa tế bào. Phosphatase kiềm bạch cầu (LAP) thấp trong bệnh BCMDT giúp phân biệt được với tình trạng tăng bạch cầu phản ứng do nhiễm trùng và đa hồng cầu.



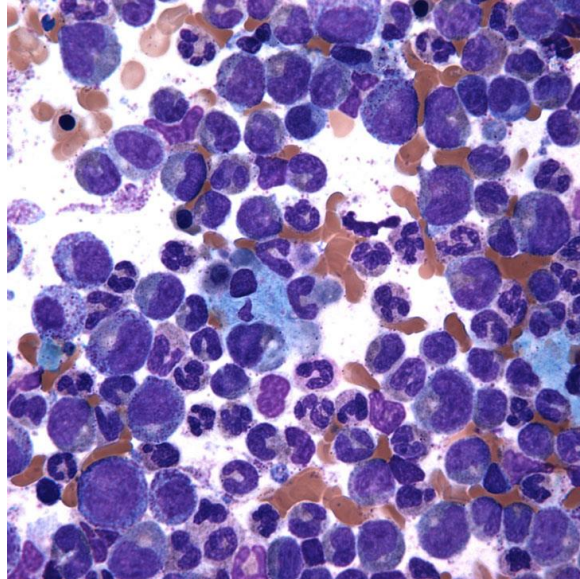
Hình 1.3: Hình ảnh phết máu ngoại biên điển hình của bệnh BCMDT

Tăng bạch cầu ái kiềm là dấu hiệu thấy khá rõ nét trong phết máu của người bệnh BCMDT, trong khi đó tăng bạch cầu ái toan được phát hiện trong 90% các trường hợp. Tăng tế bào mono trên $1 \times 10^9/L$ cũng có thể thấy mặc dù tỷ lệ tế bào mono thường thấp (dưới 3%). Thỉnh thoảng, những người bệnh mang protein đột biến BCR-ABL dạng p190 lại có biểu hiện tăng tế bào mono ưu thế hơn so với dạng p210 [15]. Số lượng tiểu cầu có thể bình thường hoặc tăng. Tiểu cầu trên $600 \times 10^9/L$ có thể ghi nhận trong 15% đến 30% các trường hợp [16]. Thiếu máu đẳng sắc, đẳng bào xuất hiện trong 45% đến 60% các người bệnh BCMDT.

1.2.2.2 Hình ảnh tủy

Tủy đồ và sinh thiết tủy của người bệnh BCMDT biểu hiện tình trạng tăng sản mạnh dòng bạch cầu hạt với đầy đủ các giai đoạn tế bào như đã thấy trong phết máu ngoại biên (*Hình 1.4*). Những mẫu tiểu cầu có kích thước nhỏ hơn bình thường kèm theo kém chia múi, tuy nhiên vẫn không giống những mẫu tiểu cầu loạn sản. Một số dấu hiệu tương ứng với hiện tượng tăng sinh

tủy như xuất hiện tế bào giống tế bào Gaucher hay những mô bào màu xanh nước biển.



Hình 1.4: Hình ảnh tăng sinh trong tủy xương của bệnh BCMDT

Phết máu ngoại biên và tủy đồ đóng vai trò chủ yếu trong việc xác định giai đoạn bệnh. Nói chung, tỷ lệ tế bào non từ 10-19% được chẩn đoán giai đoạn tiến triển. Ở giai đoạn chuyển cấp, tỷ lệ tế bào non thường vượt trên 20%. Một số tiêu chuẩn khác cũng dùng để xác định giai đoạn bệnh theo hướng dẫn của Tổ chức y tế thế giới (Phụ lục 3)

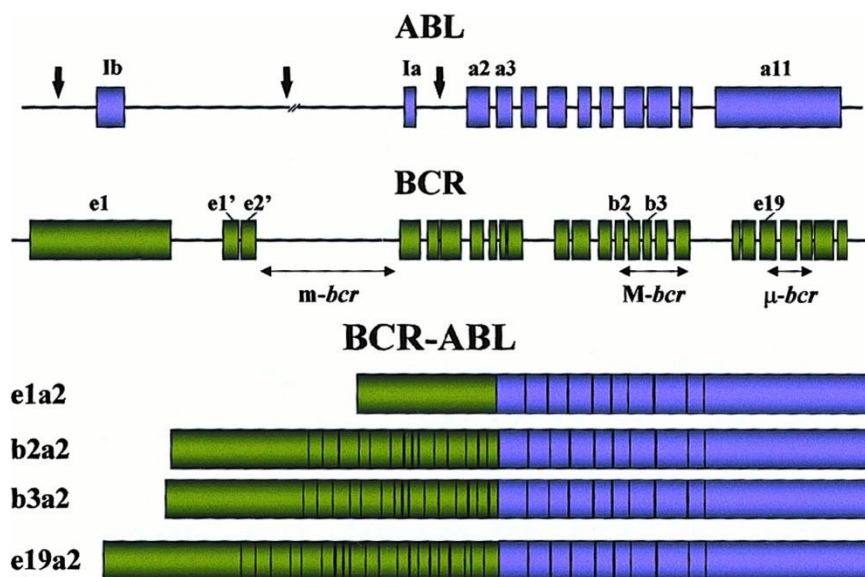
1.2.2.3 Xét nghiệm di truyền học phân tử

Nhiễm sắc thể Philadelphia có thể được phát hiện bằng kỹ thuật nhuộm sắc thể đồ. Xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) giúp xác định tổ hợp gen BCR-ABL. Kỹ thuật PCR là một phương pháp có độ nhạy cao hơn có thể đo lường được số bản sao RNA thông tin của BCR-ABL.

Hầu hết 90-95% người bệnh dương tính với chuyển đoạn t(9;22)(q34;q11,2) hay còn gọi là NST Ph. Một số nhỏ người bệnh có dạng chuyển đoạn phức tạp hơn liên quan đến nhiều nhiễm sắc thể (ví dụ t(9;14;22)). Ngoài ra, có tỷ lệ nhỏ người bệnh mang chuyển đoạn ẩn giữa đoạn nhiễm sắc thể 9q34 và 22q11,2 mà kỹ thuật nhuộm sắc thể đồ thông

thường không nhận ra. Những trường hợp này có thể được chẩn đoán nhầm là BCMDT Ph- đến khi được xác nhận bằng xét nghiệm FISH hay PCR.

Trong thực tế, tổ hợp gen BCR-ABL có một số dạng khác nhau tùy theo điểm gãy trên gen BCR nằm trong nhiễm sắc thể 22 (Hình 1.5). Dạng đứt gãy tại exon 13 hay exon 14 (có tên gọi khác là exon b2 hay b3) trên gen BCR là dạng thường gặp nhất. Khi kết hợp với điểm gãy tại exon a2 của gen ABL sẽ tạo thành dạng tổ hợp e13a2, e14a2 (còn gọi là dạng b2a2 hay b3a2). Những dạng tổ hợp này sẽ tạo thành protein BCR-ABL với trọng lượng phân tử 210 kD. Dạng tổ hợp e19a2 giữa điểm gãy tại exon 19 trên gen BCR và exon a2 của gen ABL ít gặp (<1% các trường hợp), tạo thành protein bất thường với trọng lượng phân tử 230 kD. Kiểu tổ hợp e1a2 tạo nên protein BCR-ABL nhỏ hơn với trọng lượng phân tử 190 kD, chủ yếu thường gặp trong nhóm bạch cầu cấp dòng lympho Ph+ hơn trong bệnh BCMDT.



Hình 1.5: Các vị trí điểm gãy trên gen ABL và BCR và cấu trúc của phân tử mRNA hình thành từ các tổ hợp gen khác nhau [17]

Mặc dù NST Ph là sự kiện khởi phát đầu tiên cho bệnh BCMDT, nhưng để tiến triển bệnh, các tế bào ung thư cần phải có những thay đổi thêm nữa về nhiễm sắc thể và sinh học phân tử [16]. Bất thường di truyền mới bên cạnh

NST Ph được phát hiện trong 80% người bệnh giai đoạn tiến triển và chuyển cấp, phổ biến nhất là tam nhiễm sắc thể số 8 và 19, lặp đoạn trên NST Ph, đồng nhánh dài NST 17. Sự hình thành các dòng mang đột biến bổ sung này thường có tiên lượng rất xấu [18].

1.2.2.4 Chẩn đoán xác định bạch cầu mạn dòng tủy

Theo hướng dẫn của Tổ chức y tế thế giới (WHO), việc chẩn đoán bệnh BCMDT thường được tiến hành từng bước, bao gồm huyết đồ, tủy đồ và xét nghiệm di truyền [19]. Số lượng bạch cầu trong máu tăng cao với ưu thế là bạch cầu hạt, cùng hình ảnh phết máu ngoại biên có đầy đủ các giai đoạn bạch cầu, là dấu hiệu đầu tiên gợi ý chẩn đoán BCMDT. Tủy đồ sẽ hỗ trợ chẩn đoán với hình ảnh tủy tăng sinh mạnh, không có khoảng trống tế bào. Tuy nhiên, việc chẩn đoán xác định thường được dựa vào sự biểu hiện của nhiễm sắc thể đột biến Philadelphia trên nhiễm sắc thể đồ hay kỹ thuật FISH hoặc tổ hợp BCR-ABL trên kỹ thuật PCR ở mẫu tủy xương. Bệnh BCMDT thường có thể dễ chẩn đoán nhầm lẫn về mặt hình thái với các dạng bệnh tăng sinh tủy khác như bệnh bạch cầu mạn dòng tủy đơn bào, bệnh bạch cầu mạn dòng tủy không điển hình (NST Ph-), tăng tiểu cầu nguyên phát. Tất cả các bệnh này đều không có NST Ph+, do đó xét nghiệm di truyền học đóng vai trò quan trọng ở giai đoạn chẩn đoán bệnh.

1.3 VAI TRÒ CỦA IMATINIB TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY

1.3.1 Thời kỳ trước khi ra đời imatinib

Vào thế kỷ XIX, quản lý bệnh BCMDT không phải dễ dàng [20]. Lissauer báo cáo đầu tiên về việc dùng arsenic điều trị bệnh BCMDT, tuy nhiên kết quả không được rõ ràng [21]. Xạ trị vùng lách bắt đầu được ứng dụng điều trị trong những năm đầu của thế kỷ XX và cho thấy giảm nhẹ được triệu chứng của người bệnh BCMDT. Sự phát triển nhanh của các thuốc alkyl

hóa dạng uống sau thế chiến thứ 2 đã dần thay thế phương pháp xạ trị từ những năm 1960 [22]. Sau đó, hydroxycarbamid (hydroxyurea) được áp dụng điều trị tại Hoa Kỳ, mặc dù tại thời điểm đó các nước Châu Âu vẫn ưa chuộng busulfan hơn. Một số nghiên cứu tiền cứu đã chứng minh được những người bệnh điều trị với hydroxycarbamid sống dài hơn nhóm busulfan có lẽ do hiệu quả điều trị của hydroxyurea cũng như do độc tính nhiều của busulfan. Tuy nhiên không có thuốc nào trong nhóm alkyl hóa có thể giúp người bệnh đạt được NST Ph âm tính.

Vào đầu những năm 1980, interferon-alfa (IFN- α) được đưa vào điều trị cho những người bệnh BCMDT giai đoạn mạn. Một số lượng nhỏ người bệnh đạt được mức nhiễm sắc thể Ph âm tính và duy trì đáp ứng này trong một khoảng thời gian. Mặc dù hiếm, nhưng vẫn có vài người bệnh có thể ngưng IFN- α mà không bị tái phát bệnh. Do đó, IFN- α dần dần thay thế cả busulfan và hydroxycarbamid trong điều trị người bệnh BCMDT giai đoạn mạn mới chẩn đoán nếu người bệnh không thể tiến hành dị ghép tế bào gốc [23].

Cuối thập niên 70, những nhà khoa học tại London đã chứng minh được máu ngoại biên của người bệnh BCMDT mới chẩn đoán có thể chứa đủ lượng tế bào gốc nhằm hồi phục được chức năng tủy xương trong tự ghép. Khi đó, người bệnh giai đoạn chuyển cấp sẽ nhận hóa trị hoặc kèm thêm xạ trị liều cực cao và truyền lại tế bào gốc đã thu được trước đây để giúp đưa về giai đoạn mạn [24]. Phương pháp này có vẻ chỉ hiệu quả trong một thời gian ngắn và không khả năng duy trì đáp ứng lâu dài. Sau đó, tại Seattle, các trung tâm đã bắt đầu sử dụng cyclophosphamid liều cao kết hợp xạ trị toàn thân, tiếp theo là truyền tế bào gốc tủy xương từ anh chị em ruột phù hợp HLA hoàn toàn vào người bệnh. Nỗ lực ban đầu thật sự không thành công. Đến mãi những năm 1980, dị ghép tế bào gốc mới được chính thức áp dụng trong điều trị người bệnh BCMDT có người cho là anh chị em ruột phù hợp HLA hoàn

toàn. Khởi đầu điều kiện hóa bao gồm cyclophosphamid và xạ trị toàn thân, sau đó các nhà lâm sàng đã thay đổi khi kết hợp busulfan với cyclophosphamid [24]. Theo thống kê đa trung tâm tại Mỹ, nếu tiến hành ghép ở giai đoạn mạn, tử suất sau ghép khoảng 10% - 20% sau 1 năm và tỷ lệ sống còn sau 5 năm khoảng 60% [25].

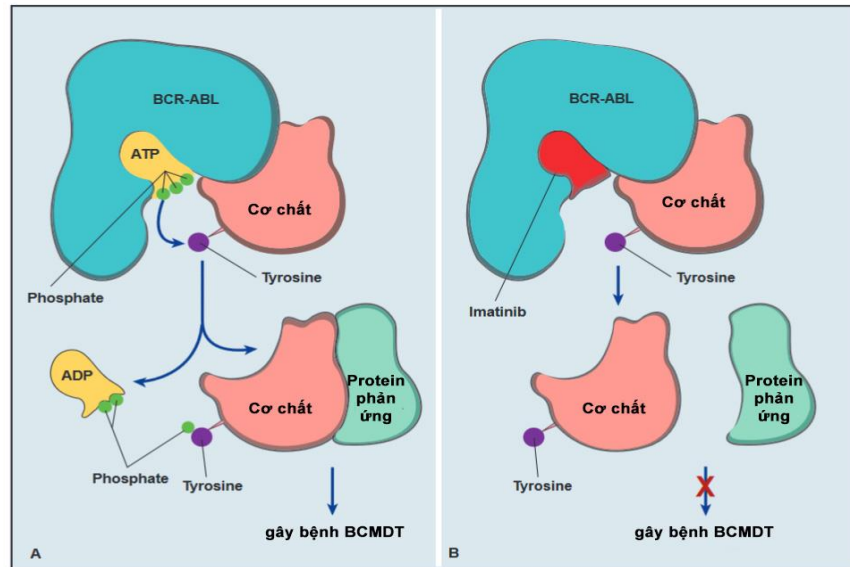
Do đó, từ những năm 1990, điều trị đầu tay cho tất cả người bệnh trẻ dưới 50 tuổi, được chẩn đoán ở giai đoạn mạn là dị ghép tế bào gốc. Theo các bằng chứng tại Pháp, nếu người bệnh không thể tiến hành dị ghép thì trị liệu kết hợp giữa IFN- α và cytarabine có thể cho kết quả tốt, tuy nhiên không có nghiên cứu đối chứng để làm rõ điều này [26]. Việc phát triển các thuốc ức chế tyrosin kinase, mà điển hình là imatinib mesylate, là một bước tiến rất lớn, đòi hỏi những nỗ lực từ các nhà khoa học trong hàng chục năm [27-29]. Từ đó đã khởi đầu một thời kỳ mới trong điều trị ung thư hay còn gọi là thời kỳ của điều trị nhắm đích.

1.3.2 Hiệu quả của imatinib trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy

1.3.2.1 Cơ chế tác dụng của imatinib

Đặc điểm nổi bật nhất trong cơ chế tác động của imatinib là sự gắn kết cạnh tranh với ATP trên vùng tyrosin kinase, từ đó chấm dứt hiện tượng phosphoryl hóa những protein tương ứng trên con đường tín hiệu (*Hình 1.6*). Các nghiên cứu đã chứng minh được rằng sau khi tiếp xúc với imatinib, sự tăng sinh mạnh của tế bào ung thư trong bệnh BCMDT đã được kiểm soát nhanh chóng [30-31]. Điều này được chứng minh trong thực tế lâm sàng: số lượng tế bào máu ngoại biên trở về bình thường chỉ sau vài tuần điều trị. Mặt khác, imatinib có thể khôi phục lại hiện tượng chết theo chương trình ở các tế bào ung thư [32]. Vì thế, số lượng tế bào mang nhiễm sắc thể Ph⁺ giảm dần theo thời gian và là một trong những đáp ứng lâm sàng ngoạn mục nhất của

imatinib. Các tế bào ung thư, khi tiếp xúc với imatinib, có thể gắn kết tốt hơn với vi môi trường tủy xương và sẽ được điều hóa bởi chính các chất của vi môi trường này tiết ra. Ngoài ra, imatinib có thể thúc đẩy sự dịch chuyển của protein BCR-ABL vào nhân. Lúc đó BCR-ABL sẽ bị bất hoạt và không thể phosphoryl hóa các protein khác như nó từng làm khi còn ở bào tương [33].



Hình 1.6: Cơ chế tác động của imatinib [34]

(A): Protein BCR-ABL không bị ức chế

(B) Protein BCR-ABL bị ức chế bởi imatinib

Imatinib gắn kết tương đối chọn lọc với vùng tyrosin kinase trên BCR-ABL. Bên cạnh đó, nó cũng có thể ức chế một số thụ thể kinase khác như KIT và PDGFR. Lợi dụng ưu điểm này mà imatinib còn được sử dụng trong điều trị bệnh u mô đệm đường tiêu hóa có đột biến KIT [35]. Imatinib cũng ít nhiều tác động lên protein ABL bình thường. Tuy nhiên do nguồn ABL bình thường trong cơ thể khá dồi dào, nên việc ức chế này không ảnh hưởng nhiều đến chức năng hoạt động của mô.

1.3.2.2 Đánh giá đáp ứng khi điều trị với imatinib

Việc giảm được số lượng tế bào ung thư trong bệnh BCMDT có tương quan đến sự cải thiện về thời gian sống không tiến triển bệnh. Sự theo dõi sát

các đáp ứng là rất cần thiết để đảm bảo người bệnh vẫn đang được kiểm soát bệnh ổn định hay phát hiện sớm những trường hợp thất bại điều trị.

Hệ thống mạng lưới bệnh bạch cầu Châu Âu (European Leukemia Net – ELN) đưa ra các tiêu chuẩn về xét nghiệm huyết học, xét nghiệm định lượng phần trăm tế bào có NST Ph⁺ và định lượng gen BCR-ABL (*Bảng 1.1*) để quy định các mức độ đáp ứng khi điều trị bệnh BCMDT với thuốc ức chế enzym tyrosin kinase :

a. Đáp ứng huyết học

Tiêu chuẩn để đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn được mô tả chi tiết trong *Bảng 1.1*. Số lượng tế bào máu trở về bình thường và lách giảm kích thước thường đạt được trong vòng vài tuần đầu tiên sau khi sử dụng thuốc ức chế tyrosin kinase. Sau thời gian đó, việc theo dõi số lượng tế bào máu đơn thuần sẽ không đủ để đánh giá các đáp ứng sâu hơn.

b. Đáp ứng di truyền tế bào

Để đánh giá đáp ứng DTTB, các nhà hướng dẫn thường khuyến cáo khảo sát ít nhất 20 cụm nhiễm sắc thể ở kỳ giữa từ mẫu tủy xương. Kỹ thuật nhiễm sắc thể đồ này được sử dụng như là một tiêu chuẩn vàng trong một thời gian dài khi theo dõi điều trị bệnh BCMDT. *Bảng 1.1* mô tả các mức đáp ứng DTTB khác nhau dựa vào tỷ lệ tồn lưu tế bào mang NST Ph⁺. Đáp ứng DTTB có liên quan đến giảm nguy cơ tiến triển bệnh và kéo dài thời gian sống toàn bộ [36]. Tiến triển về DTTB trong quần thể tế bào Ph⁺ thường dự báo một tiên lượng xấu [37-38]. Do đó, sự xuất hiện đột biến mới có tính chất đồng bên cạnh NST Ph⁺ trong quá trình điều trị có tương quan đến nguy cơ mất đáp ứng về sau [39-40].

Theo dõi đáp ứng DTTB bằng kỹ thuật nhuộm băng nhiễm sắc thể từ mẫu tủy xương có nhiều giới hạn, khiến nó không được áp dụng lâu dài. Chọc hút tủy xương mặc dù có nguy cơ tai biến thấp nhưng vẫn là một kỹ thuật

xâm lấn. Có ít nhất 5% mẫu tủy xương không có đủ 20 cụm nhiễm sắc thể ở kỳ giữa, nghĩa là không đảm bảo chất lượng để đánh giá [41]. Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) sử dụng những môi đặc hiệu cho BCR-ABL có thể giúp khảo sát cùng lúc nhiều tế bào hơn, do đó là một phương tiện đáng tin cậy để đo đặc tồn lưu tế bào mang NST Ph+ [42].

Nhiễm sắc thể đồ đôi khi cũng cung cấp những thông tin quan trọng liên quan đến những bất thường di truyền xuất hiện mới suốt quá trình điều trị.

Bảng 1.1: Tiêu chuẩn đáp ứng với điều trị thuốc ức chế tyrosin kinase theo ELN [43]

Đáp ứng	Tiêu chuẩn
Đáp ứng huyết học hoàn toàn (Complete hematologic response –CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Huyết đồ bình thường: ✓ Tiểu cầu < 450 x 10⁹/L ✓ Bạch cầu < 10 x 10⁹/L ✓ Phết máu ngoại biên : không hiện diện tế bào non
Đáp ứng di truyền tế bào (Cytogenetic response- CyR)	<ul style="list-style-type: none"> • Hoàn toàn (CCyR): nhiễm sắc thể Ph âm tính • Một phần (PCyR): Nhiễm sắc thể Ph từ 1-35% • Phần lớn (MCyR): bao gồm CCyR và PCyR (Nhiễm sắc thể Ph từ 0-35%) • Phần nhỏ (mCyR): Nhiễm sắc thể Ph từ 36-65% • Tối thiểu (minCyR): Nhiễm sắc thể Ph từ 66-95% • Không đáp ứng: Nhiễm sắc thể Ph trên 96%
Đáp ứng sinh học phân tử	<ul style="list-style-type: none"> • Hoàn toàn (CMR): không phát hiện bản mã

Đáp ứng	Tiêu chuẩn
(Molecular response – MR)	nào của gen BCR-ABL trên 2 lần xét nghiệm RT-PCR định lượng hay nested PCR (độ nhạy ít nhất 10^{-4}). <ul style="list-style-type: none"> • Phần lớn (MMR): Tỷ lệ BCR-ABL/BCR \leq 0,1% theo thang chuẩn quốc tế, thực hiện bằng phương pháp PCR định lượng.

c. Đáp ứng sinh học phân tử

Định lượng tổ hợp gen BCR-ABL hiện là xương sống trong việc theo dõi điều trị bệnh BCMDT ở nhiều trung tâm trên thế giới. RNA được ly trích từ tế bào trong máu ngoại biên hay tủy xương và sau đó khuếch đại lên bằng enzym chuyển mã ngược hoặc bằng những đoạn mồi đặc hiệu cho đoạn gen mong muốn. Một phần sản phẩm cDNA sẽ được sử dụng trong kỹ thuật RQ-PCR để định lượng cả bản mã của tổ hợp gen BCR-ABL và bản mã của gen tham chiếu. Kết quả RQ-PCR sẽ biểu thị bằng tỷ lệ của gen BCR-ABL trên gen tham chiếu (có thể là gen ABL, BCR hay GUSB) [44].

Các phòng xét nghiệm thường sẽ báo cáo kết quả BCR-ABL theo Thang chuẩn quốc tế (IS) . Hệ thống này lúc đầu được phát triển nhằm trao đổi mẫu trong các thử nghiệm lâm sàng giữa 3 phòng xét nghiệm tham chiếu [45]. Ngày nay nó được mở rộng ra cho nhiều phòng thí nghiệm khác nhau trên toàn thế giới. Mức giảm 3 log so với ngưỡng trung bình ban đầu được xác định tương đương mức BCR-ABL 0.1%^{IS} [46-47]. Giá trị \leq 0.1% được gọi là đáp ứng SHPT phần lớn. Tương tự như đánh giá đáp ứng DTTB, thuật ngữ “đáp ứng SHPT hoàn toàn” thường được dùng để mô tả mức BCR-ABL không phát hiện được bằng RQ-PCR. Đáp ứng SHPT hoàn toàn còn phụ thuộc vào ngưỡng phát hiện của của kỹ thuật RQ-PCR, nên nhiều nhà khoa học thích dùng thuật ngữ “tồn lưu tế bào ác tính tối thiểu ở mức chưa có thể

ghi nhận được” hơn. Do đó cần có một định nghĩa rõ ràng cho những đáp ứng SHPT ở mức rất sâu này.

1.3.2.3 Những kết quả điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy bằng imatinib

Với những kết quả về đáp ứng DTTB hoàn toàn và thời gian sống toàn bộ kéo dài đầy ấn tượng, cùng với khả năng dung nạp tốt, imatinib nhanh chóng trở thành thuốc ức chế tyrosin kinase đầu tiên được công nhận trong điều trị bước đầu của bệnh BCMDT [48-49]. Sau thời gian theo dõi 8 năm của nghiên cứu IRIS, tỷ lệ đạt đáp ứng di truyền hoàn toàn cộng dồn là 83% với thời gian sống toàn bộ khoảng 85%, cải thiện hơn rất nhiều so với những điều trị trước đây [50-52]. Những kết quả này cũng có tương quan đến việc giảm đáng kể nguy cơ tiến triển bệnh của thuốc imatinib. Suốt thời gian điều trị imatinib, tỷ lệ tiến triển bệnh đã giảm xấp xỉ từ 15% mỗi năm xuống còn 2-3% mỗi năm [50]. Việc giảm nguy cơ tiến triển bệnh phụ thuộc chủ yếu vào khả năng giảm được số lượng khối tế bào ung thư nhiều hay ít. Rõ ràng là imatinib đã có khả năng ức chế tốt hoạt tính tyrosin kinase, từ đó làm điều hoà lại tính bất ổn định về di truyền và ngăn cản sự biến đổi mạnh bên trong các tế bào ung thư [53].

1.4 SỰ ĐỀ KHÁNG VÀ KHÔNG DUNG NẠP IMATINIB TRONG BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY

1.4.1 Hiện tượng đề kháng imatinib

Thuật ngữ “kháng nguyên phát” để chỉ những trường hợp không thể đạt được đáp ứng như mong muốn mặc dù đã điều trị đủ liều imatinib. Kháng nguyên phát về mặt huyết học được xác định khi người bệnh không đạt được đáp ứng huyết học sau 3 tháng điều trị. Kháng nguyên phát về mặt DTTB khi người bệnh không đạt đáp ứng DTTB phần lớn sau 6 tháng hay không đạt đáp

ứng DTTB hoàn toàn sau 12 tháng. “Kháng thứ phát” được sử dụng để mô tả những trường hợp mất đáp ứng đã đạt được khởi đầu. Theo ELN 2013, không có định nghĩa thất bại về mặt SHPT, tuy nhiên nếu như tỷ lệ bản sao BCR-ABL > 0,1% vào thời điểm 12 tháng được xếp vào nhóm đáp ứng SHPT kém tối ưu và nên được xem xét đổi phương pháp điều trị (Bảng 1.2). Khi người bệnh đạt được nhưng sau đó mất đáp ứng SHPT phần lớn (được xác định ở 2 lần xét nghiệm liên tiếp), kháng thuốc thứ phát về mặt SHPT có thể được đặt ra. Kỹ thuật định lượng số bản sao BCR-ABL bằng RQ-PCR có độ dao động lớn, đặc biệt giữa các phòng xét nghiệm. Do đó, đánh giá kháng thuốc về mặt SHPT cần sự xem xét kỹ lưỡng, lặp lại nhiều lần trước khi quyết định chuyển đổi điều trị.

Bảng 1.2: Đánh giá đáp ứng sau điều trị bước đầu theo ELN 2013 [5]

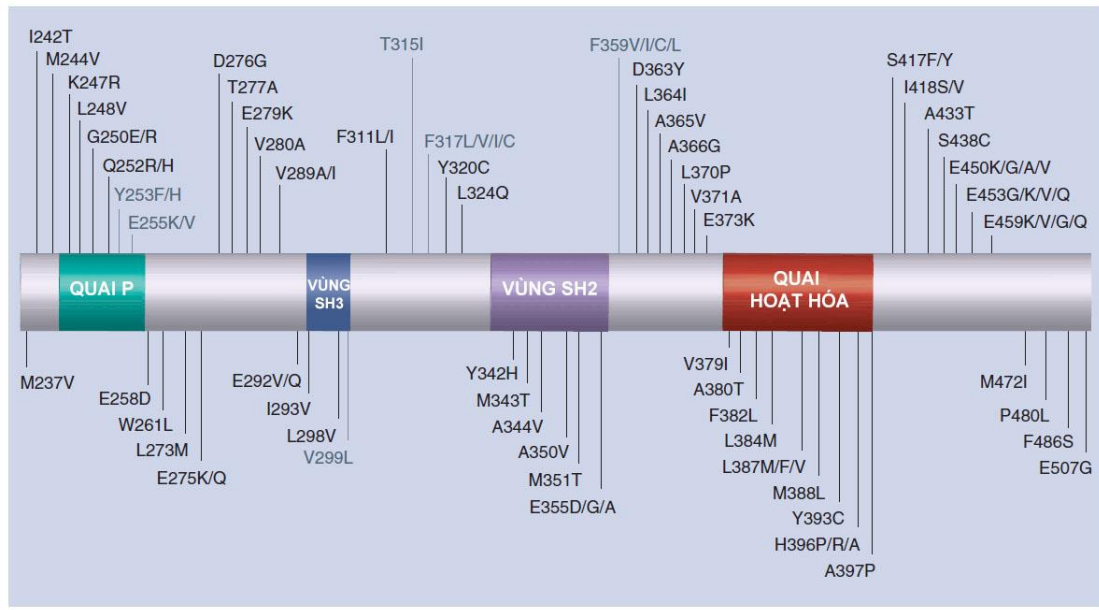
	Đáp ứng tối ưu	Cảnh báo	Thất bại
<i>Lúc chẩn đoán</i>		Nguy cơ cao hay bất thường NST có tính chất dòng/Ph+	
<i>3 tháng</i>	BCR-ABL \leq 10% và/hay Ph+ \leq 35%	BCR-ABL > 10% và/hay Ph+ từ 36 - 95%	Không đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn và/hay Ph+ > 95%
<i>6 tháng</i>	BCR-ABL \leq 1% và/hay Ph+ 0% (đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn)	BCR-ABL từ 1-10% và/hay Ph+ từ 1 - 35%	BCR-ABL > 10% và/hay Ph+ > 35%
<i>12 tháng</i>	BCR-ABL \leq 0,1% (đạt đáp ứng SHPT phần lớn)	BCR-ABL > 0,1 - 1%	BCR-ABL > 1% và/hay Ph+ > 0%

	Đáp ứng tối ưu	Cảnh báo	Thất bại
<i>Bất cứ thời điểm nào</i>	BCR-ABL \leq 0,1%	Bất thường NST có tính chất dòng/Ph-	Mất đáp ứng huyết học hoàn toàn Mất đáp ứng DTTB hoàn toàn Mất đáp ứng SHPT phần lớn Có đột biến kháng thuốc Bất thường NST có tính chất dòng/Ph+

Nhìn chung, có 2 nhóm cơ chế chính gây kháng imatinib: phụ thuộc vào BCR-ABL và không phụ thuộc vào BCR-ABL

1.4.1.1 Cơ chế kháng thuốc phụ thuộc BCR-ABL

Những đột biến điểm trên vùng kinase của BCR-ABL có thể góp phần cho hiện tượng kháng thuốc, đặc biệt là kháng thứ phát [54-55]. Rất nhiều đột biến được phát hiện khắp chuỗi ABL, bao gồm quai gắn với phosphate của ATP (quai P) và vị trí gắn thuốc (*Hình 1.7*). Những đột biến này có thể làm thay đổi cấu trúc của protein BCR-ABL từ dạng bất hoạt sang dạng hoạt hóa, vốn không thuận lợi cho imatinib gắn vào [56], và có thể loại bỏ một số phân tử quan trọng làm cầu nối, từ đó làm giảm hiệu quả của thuốc [57].



Hình 1.7: Phân bố đột biến trên vùng kinase của BCR-ABL

Trong 100 đột biến được phát hiện đến nay, T315I là đột biến xuất hiện nhiều nhất [52]. Đột biến quai P này được ghi nhận trong 4-15% người bệnh kháng imatinib, do sự thay thế nucleotide C thành T làm cho threonin tại vị trí 315 biến đổi thành isoleucin. Thay đổi này làm loại bỏ một phân tử oxy quan trọng cần thiết để hình thành cầu nối hydro giữa imatinib và vùng kinase trên ABL. T315I không chỉ kháng với imatinib mà nó còn gây mất tác dụng của những thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ hai như nilotinib, dasatinib và bosutinib, nên sẽ ảnh hưởng xấu đến dự hậu của bệnh [58-59]. Ý nghĩa lâm sàng của các đột biến khác vẫn còn chưa được làm rõ.

Sự khuếch đại của gen BCR-ABL được ghi nhận trong một số nghiên cứu [60-61]. Tuy nhiên, trong hầu hết các trường hợp, khuếch đại gen không phải là cơ chế chính gây thất bại điều trị. Có lẽ khuếch đại gen kết hợp với đột biến điểm của BCR-ABL mới là yếu tố thúc đẩy kháng thuốc thông qua việc tái hoạt hóa liên tục con đường dẫn truyền tín hiệu của protein BCR-ABL [60].

1.4.1.2 Cơ chế kháng thuốc không phụ thuộc vào BCR-ABL

Nguyên nhân gây kháng thuốc độc lập với BCR-ABL bao gồm: tăng đẩy thuốc ra ngoài tế bào do biểu hiện quá mức bơm đẩy P- glycoprotein [62], giảm đưa thuốc vào tế bào do giảm biểu hiện chất vận chuyển hOCT1 [63], bắt giữ imatinib bởi protein $\alpha 1$ acid glycoprotein, ngăn cản thuốc gắn vào vùng kinase [64]. Ngoài ra còn có nguyên nhân do nồng độ thuốc trong huyết tương thấp và sự hoạt hóa những con đường phụ thông qua Ras/Raf/MEK kinase, STAT, Erk2... Hiện tượng tăng tổng hợp enzym prostaglandin-endoperoxide synthase 1/cyclooxygenase 1 vốn gây chuyển hóa imatinib cũng có liên quan đến hiện tượng kháng nguyên phát [64] [65].

Trong một nghiên cứu gần đây, Ng và cộng sự đã phát hiện ra được một cơ chế kháng thuốc khác đặc trưng cho nhóm người bệnh vùng Đông Á. Đó là hiện tượng mất vùng BH3 trên BIM (BCL2L11), đây là protein cần thiết cho thuốc ức chế tyrosin kinase gây hiện tượng chết theo chương trình trong các tế bào ung thư [66].

Tỷ lệ tuân thủ điều trị với imatinib dao động từ 75% đến 90% và một số tác giả đã chứng minh rằng càng tuân thủ kém thì dự hậu càng xấu [67]. Trong một nghiên cứu trên 87 người bệnh BCMDT giai đoạn mạn điều trị imatinib 400mg mỗi ngày, nhóm người bệnh tuân thủ ít hơn 90% liều có tỷ lệ đạt đáp ứng SHPT phần lớn (MMR) 28,4% thấp hơn so với nhóm tuân thủ trên 90% liều (94,5%) ($p < 0,001$) [68]. Tuân thủ điều trị kém thường gặp ở những người bệnh nhỏ tuổi do xuất hiện các biến chứng liên quan đến thuốc, đôi khi đòi hỏi phải giảm liều. Vì thế đáp ứng không đạt như mong muốn.

1.4.2 Sự không dung nạp imatinib trong bệnh bạch cầu mạn dòng tủy

Không dung nạp đối với điều trị được đưa ra khi một người bệnh xuất hiện những tác dụng phụ không thể kiểm soát được bằng cách giảm liều hay điều trị nâng đỡ. Các tiêu chuẩn xác định về không dung nạp imatinib khá

khác nhau giữa các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng nhưng có lẽ định nghĩa sau đây được chấp nhận rộng rãi nhất: Một người bệnh được chẩn đoán không dung nạp imatinib khi xuất hiện (1) bất kỳ độc tính không phải huyết học nào từ độ 3 trở lên hay (2) độc tính từ độ 2 trở lên nhưng kéo dài trên 1 tháng hoặc tái đi tái lại trên 3 lần bất kể giảm liều hay điều trị hỗ trợ tối đa, hoặc (3) độc tính huyết học độ 4 kéo dài trên 7 ngày [69].

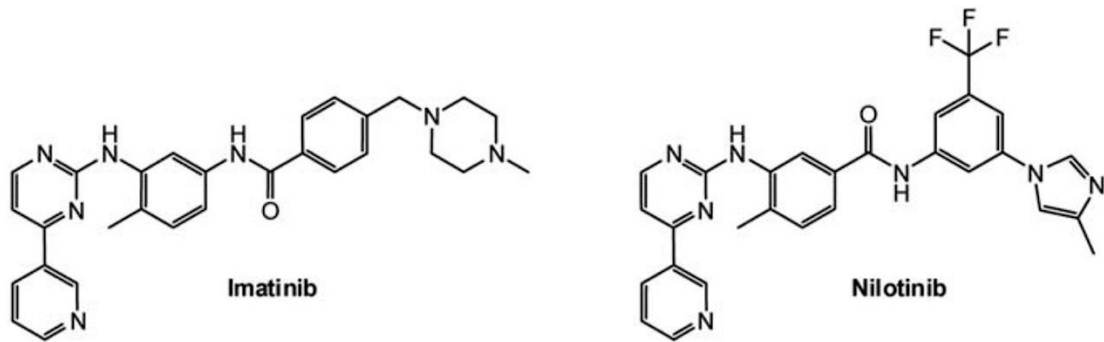
Dữ liệu an toàn từ nghiên cứu đã xác định được những độc tính thường gặp nhất của imatinib, chủ yếu ở độ 1 và 2 [48-70]. Độc tính độ 3 hay 4 phổ biến nhất của imatinib là giảm bạch cầu hạt (17%), giảm tiểu cầu (9%) và thiếu máu (4%), tăng enzym gan (5%) [70]. Mặc dù các biến chứng độ 3-4 thường giảm dần theo thời gian, nhưng có đến 4% người bệnh phải ngưng điều trị do độc tính trong vòng 5 năm theo dõi.

1.5 SỬ DỤNG NILOTINIB TRONG KIỂM SOÁT HIỆN TƯỢNG ĐỀ KHÁNG HAY KHÔNG DUNG NẠP IMATINIB

1.5.1 Cơ chế tác động của nilotinib

Nilotinib là thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ hai. Nhìn chung, cơ chế tác động của nilotinib có những điểm chính tương tự như imatinib. Nilotinib cũng sẽ cạnh tranh với ATP tại vùng kinase trên phân tử BCR-ABL, từ đó chấm dứt sự hoạt hóa các con đường tín hiệu nội bào vốn gây tăng sinh mất kiểm soát. Tuy nhiên, sự thay đổi cấu trúc phân tử của nilotinib khiến thuốc này gắn kết mạnh mẽ hơn với protein BCR-ABL gấp 10-50 lần so với imatinib (*Hình 1.8*) [71]. Ngoài ra, nilotinib còn thể giảm hiện tượng tự phosphoryl hóa của BCR-ABL từ 10 đến 20 lần so với imatinib [57-71]. Các thử nghiệm in vitro đã chứng minh được nilotinib có thể kiểm soát được 32/33 dòng tế bào vốn đã được xác định kháng với imatinib ngoại trừ dòng tế bào mang đột biến T315I [71-73]. Do những đặc tính vượt trội này, nilotinib được sử dụng để kiểm soát những trường hợp kháng imatinib.

Ngoài protein BCR-ABL, nilotinib còn có hoạt tính chống lại các loại kinase khác như KIT, PDGFR α/β [71]. Tuy nhiên, nilotinib lại không không chế tốt những kinase thuộc họ Src như những thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ sau khác [74].



Hình 1.8: Cấu trúc phân tử của imatinib và nilotinib [75]

1.5.2 Liều dùng và cách sử dụng nilotinib

Theo khuyến cáo của Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA), nilotinib sẽ được khởi đầu với liều 400mg uống 2 lần mỗi ngày đối với những trường hợp sử dụng nilotinib như là điều trị bước hai [76]. Liều này được xây dựng nên từ một nghiên cứu pha 1 với 119 người bệnh được sử dụng nilotinib với nhiều liều khác nhau từ 50-1200mg 1 lần/ngày hoặc 400 mg 2 lần/ngày hay 600 mg 2 lần/ngày. Ở trạng thái ổn định, nồng độ thuốc trong huyết thanh sẽ tăng tỷ lệ thuận với việc tăng liều nilotinib. Tuy nhiên, ở mức liều 600 mg 2 lần/ngày, nồng độ thuốc không tăng thêm có ý nghĩa so với liều 400 mg 2 lần/ngày. Ngoài ra, nồng độ thuốc cũng sẽ duy trì ổn định hơn với dạng sử dụng 400 mg 2 lần/ngày so với dạng 800mg 1 lần/ngày [77].

Nilotinib có tính kiềm yếu và sự hòa tan của nilotinib sẽ giảm đáng kể khi tăng nồng độ pH. Do đó, sự hấp thu của nilotinib phụ thuộc rất nhiều vào môi trường axit của dịch vị. Việc sử dụng đồng thời nilotinib với thuốc ức chế bơm proton sẽ có thể dẫn đến giảm nồng độ nilotinib trong cơ thể. Chính vì

thể, nilotinib không nên sử dụng cùng lúc với các thuốc như omeprazol, famotidine hay antacid [78].

Nồng độ nilotinib trong cơ thể sẽ bị ảnh hưởng khi sử dụng thuốc lúc bụng no. Đặc biệt, những thức ăn nhiều dầu mỡ làm tăng khả năng hấp thu thuốc, khiến nồng độ tối đa (Cmax) của nilotinib tăng từ 82% đến 112%. Điều này có thể khiến cho người bệnh dễ xuất hiện độc tính hơn. Do đó, các hướng dẫn luôn khuyến cáo tránh sử dụng thức ăn trong khoảng thời gian từ 2 giờ trước và 1 giờ sau khi uống nilotinib [79].

1.5.3 Độc tính của nilotinib

Các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 và 2 trên người bệnh BCMDT kháng hay không dung nạp imatinib đều chứng minh rằng nilotinib được dung nạp khá tốt ở liều 800mg mỗi ngày [69-80]. Các nghiên cứu cũng đã ghi nhận trên những người bệnh BCMDT kháng hay không dung nạp imatinib, đỏ da, buồn nôn, ngứa, đau đầu và mệt là những tác dụng phụ không phải huyết học phổ biến nhất [69-80]. Độc tính huyết học cũng thường gặp ở những trường hợp sử dụng nilotinib bước 2. Đặc biệt nhóm BCMDT giai đoạn tiến triển, giảm bạch cầu hạt độ 3 xảy ra trên 21% và giảm tiểu cầu độ 3 chiếm đến 35% các trường hợp [80].

Một số bất thường về các chỉ số xét nghiệm đã được ghi nhận ở những người bệnh điều trị với nilotinib. Tăng enzym gan, tăng bilirubin, có khuynh hướng tự cải thiện mà không cần ngưng nilotinib. Bất thường điện giải bao gồm hạ phosphat máu, hạ kali máu, tăng kali máu, hạ canxi máu và hạ natri máu cũng có thể xảy ra. Viêm tụy hiếm khi được ghi nhận. Nilotinib có thể liên quan đến kéo dài đoạn QTc và đột tử. Do đó, việc đánh giá điện tim nên được thực hiện thường quy lúc bắt đầu điều trị và định kỳ trong suốt quá trình sử dụng nilotinib, cũng như khi cần điều chỉnh liều [76]. Hiện nay, nhiều trung tâm nghiên cứu sử dụng bảng phân độ độc tính của Viện Ung Thư Quốc

Gia Hoa Kỳ (National Cancer Institute – NCI) và một số biểu hiện khác [81-82].

1.5.4 Hướng dẫn sử dụng nilotinib trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng hay không dung nạp imatinib

Theo khuyến cáo của Mạng lưới bệnh bạch cầu Châu Âu (ELN) 2013, nilotinib là một trong những thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ sau được lựa chọn trong việc kiểm soát bệnh bạch cầu mạn dòng tủy vốn đã kháng hoặc không dung nạp với imatinib [5]. Chỉ định này cũng đã được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) công nhận năm 2007 [76].

Thời điểm và đối tượng người bệnh cần chuyển sang điều trị nilotinib đã được thống nhất trong khuyến cáo của Mạng lưới bệnh bạch cầu Châu Âu (ELN) 2013 [5]. Đó là tất cả những trường hợp nằm trong nhóm thất bại với imatinib bước đầu tại các thời điểm đã được nêu trong *Bảng 1.2*. Đối với những trường hợp nằm trong nhóm cảnh báo, các bác sĩ lâm sàng cần theo dõi sát hơn và đánh giá lại sự tuân thủ điều trị với imatinib. Nếu những người bệnh trong nhóm cảnh báo vẫn không cải thiện thêm đáp ứng ở những lần theo dõi sau, thì việc chuyển đổi sang nilotinib nên được đặt ra, nhằm hạn chế nguy cơ tiến triển bệnh. Mặt khác, nilotinib sẽ được bắt đầu bất kỳ thời điểm nào nếu người bệnh được chẩn đoán không dung nạp và imatinib bị chống chỉ định sử dụng lại do độc tính nặng nề và kéo dài.

Tuy nhiên, nilotinib chỉ tác động được lên những đột biến điểm nhất định trên BCR-ABL. Các nhà nghiên cứu đã tiến hành nuôi cấy các dòng tế bào mang đột biến *in vitro*, sau đó tiến hành đo nồng độ thuốc nilotinib có thể ức chế được 50% số lượng tế bào đột biến (hay còn gọi là IC50). Nồng độ IC50 càng cao thì đột biến đó càng kháng với nilotinib. Những kết quả này cũng khá tương đồng với những dữ kiện lâm sàng (*Bảng 1.3*)[83]. Do đó, việc tiến hành khảo sát đột biến với nilotinib trước điều trị là điều cần thiết nhằm

hạn chế những trường hợp không thật sự hiệu quả nếu chuyển đổi sang nilotinib.

Việc lựa chọn sử dụng nilotinib còn phụ thuộc vào các bệnh lý kèm theo của người bệnh. Do nguy cơ xuất hiện độc tính trên tim mạch, nên nilotinib không được khuyến cáo sử dụng ở những người bệnh có các rối loạn nhịp nặng, tiền căn nhồi máu cơ tim hay suy tim, tiền căn tắc động mạch ngoại vi.... Các bệnh lý khác cũng cần được cân nhắc khi sử dụng nilotinib như tăng đường huyết, tăng mỡ máu, tăng lipase máu, viêm tụy cấp...[84]

Ngược với giai đoạn mạn và tiến triển, nilotinib không tạo được nhiều kết quả nổi bật trong kiểm soát bệnh BCMDT giai đoạn chuyển cấp. Trong hai nghiên cứu giai đoạn 2 và 3 khi sử dụng nilotinib liều 400mg 2 lần/ngày ở người bệnh BCMDT chuyển cấp kháng hay không dung nạp imatinib. Tỷ lệ đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn không cao, chỉ khoảng 7-24% ở nhóm chuyển cấp dòng tủy và 14-41% ở nhóm chuyển cấp dòng lympho. Một số đạt đáp ứng di truyền tế bào nhanh chóng, nhưng cũng chỉ thoáng qua. Thời gian sống toàn bộ (OS) là 10 tháng trong nhóm chuyển cấp dòng tủy và 8 tháng trong nhóm chuyển cấp dòng lympho [85-86]. Vì những kết quả này mà nilotinib không được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ công nhận cho việc sử dụng trong giai đoạn chuyển cấp. Vì vậy, việc chuyển đổi nilotinib bước 2 chỉ được thực hiện ở những người bệnh BCMDT kháng hay không dung nạp imatinib thuộc giai đoạn mạn hoặc tiến triển.

Bảng 1.3: Tình trạng kháng/nhạy với nilotinib của các đột biến trên vùng kinase của BCR-ABL [83]

Đột biến vùng kinase trên BCR-ABL	IC50	Tỷ lệ đạt MCyR	Kháng/nhạy với nilotinib
M244V	38	7/10 người bệnh	Nhạy

L248V	49–219	0/2 người bệnh	Nhạy trung bình
G250E	48–219	3/4 người bệnh	Nhạy trung bình
Q252H	16–70	Chưa có thông tin	Nhạy trung bình
Y253H	450–1,300	1/7 người bệnh	Kháng
E255K	118–566	1/5 người bệnh	Nhạy trung bình
E255V	430–725	0/1 người bệnh	Nhạy trung bình
D276G	35	1/2 người bệnh	Nhạy
E279K	36–75	1/2 người bệnh	Nhạy
T315I	>10.000	0/4 người bệnh	Kháng
F317L	39–91	0/2 người bệnh	Nhạy trung bình
M351T	7.8–3.9	6/11 người bệnh	Nhạy
E355G	Chưa có thông tin	2/3 người bệnh	Chưa xác định
F359C	Chưa có thông tin	Chưa có thông tin	Chưa xác định
F359I	Chưa có thông tin	0/2 người bệnh	Chưa xác định
F355V	91–175	3/8 người bệnh	Nhạy trung bình
H396R	41–55	3/5 người bệnh	Nhạy
E455K	Chưa có thông tin	0/2 người bệnh	Chưa xác định
F486S	33–87	0/2 người bệnh	Nhạy

Nói tóm lại, sau khi chẩn đoán kháng hay không dung nạp imatinib, người bệnh sẽ được đánh giá lại toàn bộ bao gồm các xét nghiệm hình thái tủy và di truyền sinh học phân tử, cũng như tầm soát các đột biến kháng thuốc.

Nilotinib sẽ được bắt đầu dựa vào giai đoạn bệnh, sự hiện diện của đột biến kháng thuốc và bệnh lý kèm theo của người bệnh.

Việc theo dõi điều trị nilotinib cũng gần tương tự như điều trị imatinib. Số lượng tế bào máu sẽ được theo dõi mỗi tuần 1 lần đến khi đạt được đáp ứng huyết học hoàn toàn. Định lượng tỷ lệ tế bào mang NST Ph+ được tiến hành mỗi 3 tháng đến khi đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn (NST Ph+ âm tính). Sau khi đã đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn, xét nghiệm định lượng tổ hợp gen BCR-ABL bằng RQ-PCR được sử dụng chủ yếu để theo dõi đáp ứng sinh học phân tử. Bên cạnh theo dõi đáp ứng với thuốc, bác sĩ lâm sàng cần đánh giá độc tính với nilotinib và sự tuân thủ với điều trị [5].

1.5.5 Hiệu quả của nilotinib trong điều trị người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy đề kháng hay không dung nạp với imatinib

Trước khi có sự ra đời của nilotinib, tăng liều imatinib là phương pháp duy nhất được lựa chọn trong hầu hết các trường hợp đề kháng với imatinib liều chuẩn 400mg/ngày. Tuy nhiên, liều cao imatinib chỉ giúp cải thiện một phần đáp ứng vốn chưa đạt trước đó và không bền vững [87-88]. Đối với người bệnh không dung nạp imatinib, việc tăng liều thuốc là không khả thi. Nilotinib với những cơ chế kiểm soát protein BCR-ABL mạnh mẽ hơn đã giúp cải thiện đáng kể đáp ứng ở nhóm người bệnh này.

Nghiên cứu theo dõi 24 tháng điều trị nilotinib cho 321 người bệnh BCMDT giai đoạn mạn kháng hay không dung nạp imatinib cho thấy: điều trị liều khởi đầu là 400mg 2 lần mỗi ngày, có thể tăng lên 600mg 2 lần mỗi ngày nếu không đáp ứng [89]; sau 24 tháng theo dõi, tỷ lệ đạt đáp ứng sinh học phân tử phần lớn (MMR) với nilotinib là 28% và đáp ứng DTTB hoàn toàn (CCyR) là 46%. Tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB phần lớn (MCyR) gần như tương đương giữa nhóm kháng hay không dung nạp imatinib (48% so với 47%), với thời gian trung vị là 2,8 tháng. Tỷ lệ đạt đáp ứng sinh học phân tử phần lớn

(MMR) cao hơn trong nhóm còn duy trì đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR) khi bước vào nghiên cứu so với nhóm mất CHR (77% so với 56%). Thời gian sống toàn bộ lần lượt là 95% sau 12 tháng và 87% sau 24 tháng.

Một nghiên cứu của Hughes đã cho thấy mặc dù có đến 55% người bệnh mang đột biến kháng imatinib, nhưng đáp ứng với nilotinib vẫn được duy trì [90]. Khả năng đạt được đáp ứng DTTB phần lớn (MCyR), đáp ứng DTTB hoàn toàn (CCyR) và đáp ứng sinh học phân tử phần lớn (MMR) là không khác biệt giữa nhóm có và không có mang đột biến. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng thấp hơn ở 26 người bệnh mang đột biến kém nhạy với nilotinib (như Y253H, E255K/V và F359C/V). Đáp ứng DTTB phần lớn (MCyR) được ghi nhận trong 19% các trường hợp này và không có người bệnh nào đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn (CCyR).

Nghiên cứu của Coutre trên 137 người bệnh BCMDT giai đoạn tiến triển kháng hay không dung nạp imatinib [91]. Trước bắt đầu nilotinib, có 79% người bệnh sử dụng liều imatinib ≥ 600 mg/ngày và 45% người bệnh sử dụng liều ≥ 800 mg/ngày. Ở thời điểm 24 tháng sau điều trị nilotinib, 56% người bệnh đạt được đáp ứng huyết học. Tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB phần lớn (MCyR) và đáp ứng DTTB hoàn toàn (CCyR) lần lượt là 32% và 20%. Tốc độ đạt đáp ứng di truyền khá nhanh với bằng chứng là thời gian trung vị để có MCyR là 2,8 tháng. Tỷ lệ sống toàn bộ (OS) sau thời gian 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 79% và 67% [91].

Ở người bệnh BCMDT chuyển cấp kháng hay không dung nạp imatinib, đáp ứng vẫn có thể đạt được với nilotinib [92]. Có 24% trường hợp chuyển cấp dòng tủy đạt được đáp ứng huyết học trong thời gian trung vị 1 tháng, trong đó có 60% người bệnh vẫn duy trì đáp ứng này đến 24 tháng sau đó. Tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB phần lớn là 38%. Ở nhóm chuyển cấp dòng lympho, tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB phần lớn (MCyR) và đáp ứng DTTB hoàn toàn (CCyR)

lần lượt là 52% và 32%. Tuy nhiên đáp ứng không duy trì được ổn định đến 24 tháng. Tỷ lệ sống toàn bộ của người bệnh BCMDT chuyển cấp chỉ đạt 42% sau 12 tháng và 27% sau 24 tháng [92]. Đến thời điểm này, nilotinib vẫn chưa được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) công nhận sử dụng điều trị bệnh BCMDT giai đoạn chuyển cấp [76].

Nghiên cứu ENACT là thử nghiệm lâm sàng pha III với số mẫu lớn nhất về nilotinib, bao gồm 1422 người bệnh BCMDT giai đoạn mạn kháng hay không dung nạp với imatinib. Khi phân tích dưới nhóm, các tác giả đã nhận thấy nhóm từng đạt đáp ứng DTTB với imatinib nhưng ở mức kém tối ưu có nhiều khả năng đạt được đáp ứng DTTB phần lớn (MCyR), đáp ứng DTTB hoàn toàn (CCyR), đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR) hơn so với quần thể chung. Ngoài ra, nghiên cứu đã chứng tỏ được những người bệnh ≥ 60 tuổi vẫn đạt được những đáp ứng với nilotinib tương tự với quần thể chung. Dữ liệu an toàn của nilotinib cũng tương tự như các nghiên cứu khác và không tăng hơn ở nhóm người bệnh lớn tuổi [93].

Nilotinib và imatinib có tình trạng không dung nạp chéo, được định nghĩa là xuất hiện lại độc tính độ 3-4 hay độc tính độ 2 nhưng dai dẳng tương tự như khi sử dụng imatinib trước đó. Giảm tiểu cầu nặng xảy ra ở một số người bệnh imatinib và sau đó xuất hiện lại khi sử dụng nilotinib khiến người bệnh phải tạm hoãn điều trị [94].

1.6 CÁC NGHIÊN CỨU TẠI VIỆT NAM VỀ BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY KHÁNG VÀ KHÔNG DUNG NẠP IMATINIB

Imatinib đã được sử dụng trong điều trị bệnh BCMDT từ những năm 2005. Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả thực sự của imatinib trên bệnh BCMDT mới chẩn đoán ở các giai đoạn bệnh khác nhau [2-3-95-97]. Tuy nhiên, sau thời gian dài điều trị imatinib, việc kháng thuốc là một vấn đề đáng lo ngại nhất. Trong tổng kết 10 năm, tác giả Nguyễn Quốc

Thành ghi nhận có 21,3% người bệnh kháng imatinib, trong đó hơn 3/4 trường hợp là kháng thứ phát [98]. Tầm soát đột biến kháng thuốc trên vùng kinase của BCR-ABL được triển khai đầu tiên tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM vào năm 2008 và trở thành một xét nghiệm chuẩn cho tất cả các trường hợp kháng thuốc tại bệnh viện nhằm lựa chọn những điều trị chuyển đổi thích hợp [99-100]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Quốc Thành, 24/92 người bệnh kháng imatinib (chiếm 26,1%) mang đột biến vùng kinase, trong đó phổ biến nhất là các đột biến M244V, F359C/V và G250E [101].

Điều trị những trường hợp kháng thuốc hay không dung nạp tại Việt Nam hiện vẫn gặp nhiều khó khăn, chủ yếu do việc tiếp cận các thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ sau còn hạn chế. Trước năm 2015, đa số người bệnh kháng thuốc sẽ được tăng liều imatinib tuy nhiên kết quả khá hạn chế. Nghiên cứu của Huỳnh Đức Vĩnh Phú đã ghi nhận nếu người bệnh đạt được đáp ứng DTTB phần lớn với liều cao imatinib thì kết quả khá tốt (tỷ lệ sống không tiến triển bệnh sau 3 năm là 100%). Ngược lại, tỷ lệ sống không tiến triển bệnh ở nhóm không đạt đáp ứng DTTB phần lớn sau 3 năm chỉ còn 40,6% [4].

Hiện nay tại nước ta, nilotinib là thuốc thế hệ hai duy nhất được áp dụng điều trị những người bệnh kháng thuốc hay không dung nạp với imatinib. Tuy nhiên, các nghiên cứu về nilotinib vẫn còn khá ít ỏi với số mẫu hạn chế. Nghiên cứu của Cô Nguyễn Phương Dung và cộng sự đánh giá 21 người bệnh BCMDT kháng hay không dung nạp imatinib, được chuyển sang điều trị với nilotinib liều 400 mg 2 lần/ngày tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM. Có 48% người bệnh mang đột biến kháng thuốc. Sau 6 tháng theo dõi, 20/21 người bệnh đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn sau 1-3 tháng sử dụng nilotinib, nhưng chỉ có 5/21 người bệnh (24%) đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn. Độc tính thường gặp của nilotinib là thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, đau cơ khớp, tăng lipase, tăng enzym gan và kéo dài đoạn QTc. Tuy

nhiên các tác dụng phụ này thường ở mức độ nhẹ và dễ kiểm soát bằng điều trị hỗ trợ [6]. Mặc dù nghiên cứu này phân tích được đáp ứng di truyền tế bào và tác dụng sớm sau nilotinib, nhưng do thời gian nghiên cứu tương đối ngắn (với 9 tháng theo dõi từ tháng 10/2014 đến tháng 06/2015) nên không thể đánh giá được các đáp ứng sâu hơn sau 12 tháng vốn là thời gian quan trọng để nilotinib thực sự có hiệu quả. Mặt khác, số lượng mẫu của nghiên cứu này còn ít, không đủ để đánh giá thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không tiến triển bệnh một cách chính xác, cũng như khó phân tích các mối tương quan của giữa các yếu tố và khả năng đạt đáp ứng với thuốc.

Gần đây nhất là nghiên cứu của tác giả Lưu Thị Thu Hương và cộng sự trên 69 người bệnh BCMDT thất bại với imatinib, được chuyển đổi sang nilotinib liều 300 mg 2 lần/ngày tại Viện Huyết Học Truyền Máu Trung Ương. Tỷ lệ đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn với nilotinib là 40,9% sau 3 tháng. Tỷ lệ đáp ứng DTTB hoàn toàn sau 6 tháng và 12 tháng điều trị lần lượt là 40,82% và 41%. Tác dụng phụ thường gặp là giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, đỏ da, đau cơ, đau đầu, chủ yếu ở mức độ nhẹ. [102]. Tuy nhiên, nghiên cứu này mặc dù có thời gian nghiên cứu dài hơn (1 năm từ tháng 12/2015 đến 12/2016) và số mẫu nhiều hơn nhưng vẫn chưa đánh giá được các đáp ứng sinh học phân tử, thời gian sống còn và mẫu nghiên cứu chỉ bao gồm nhóm kháng imatinib. Ngoài ra, các tác giả cũng chưa đưa vào phân tích yếu tố đột biến kháng thuốc vốn có khả năng ảnh hưởng lớn đến kết quả điều trị.

Như vậy, trong tương lai, các bệnh viện tại Việt Nam cần có những nghiên cứu về nilotinib với số mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để có thể trả lời các vấn đề liên quan đến thời gian sống còn cũng như thời gian sống không tiến triển bệnh. Đồng thời các nghiên cứu này nên góp phần phân tích được các yếu tố có khả năng ảnh hưởng đến kết quả điều trị nilotinib.

Đây chính là những điểm chính yếu giúp chúng ta có những chiến lược lâu dài nhằm tối ưu hóa việc kiểm soát bệnh BCMDT kháng hay không dung nạp imatinib.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Cỡ mẫu của nghiên cứu được xác định theo công thức:

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

Với :

- ✓ p : là tỷ lệ ước tính dựa trên nghiên cứu trước đó. Dựa vào nghiên cứu của Koren-Michowitz và cộng sự [103], chúng tôi chọn $p=0,93$ (tương đương với tỷ lệ sống toàn bộ sau 1 năm ở người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn kháng hoặc không dung nạp imatinib được điều trị với nilotinib là 93%).
- ✓ $Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số tin cậy. Chúng tôi chọn độ tin cậy 95%, tương đương chỉ số $Z_{(1-\alpha/2)}$ là 1,96.
- ✓ d : sai số cho phép ($d = 0,05$).

Từ đó chúng tôi tính được cỡ mẫu $N = 100$ người bệnh. Cỡ mẫu tôi thiếu sau khi tính thêm 10% hao hụt là 110 người bệnh.

Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi đã xác định được 112 người bệnh trên 18 tuổi được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn kháng hoặc không dung nạp imatinib tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2017 đáp ứng với các tiêu chuẩn sau :

2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Không sử dụng thuốc ức chế tyrosin kinase nào khác ngoài imatinib trước khi chuyển sang nilotinib.

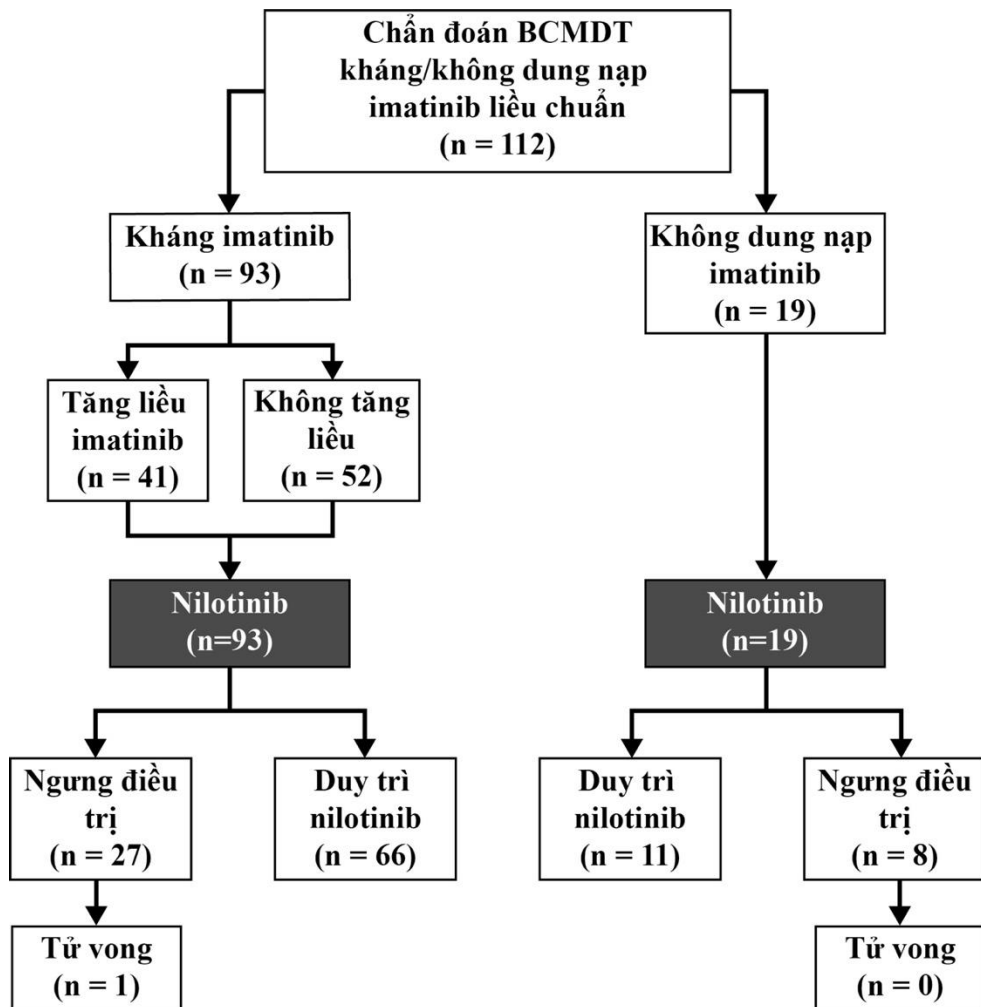
- Không có đột biến kháng thuốc hoặc có đột biến còn nhạy với nilotinib (như M244V, L248V, G250E, Q252H, E275K, D276G, V299L, T315A, F317L, M351T, E355A/G, L387F, F486S)
- Trước khi sử dụng nilotinib, người bệnh có chức năng gan, thận, điện giải nằm trong giới hạn bình thường.
- Không mang thai hoặc cho con bú.
- Không có tiền sử viêm tụy cấp.
- Không có những tiền căn tim mạch có thể gây bất lợi cho quá trình điều trị nilotinib (như QT kéo dài, suy tim sung huyết hoặc tăng huyết áp chưa kiểm soát được, nhồi máu cơ tim hoặc đau thắt ngực không ổn định trong vòng 12 tháng, rối loạn nhịp nặng).
- Không mắc những bệnh lý nội khoa chưa kiểm soát được.
- Không mắc những bệnh lý ác tính khác.
- Phải được theo dõi liên tục đến lúc chấm dứt nghiên cứu.

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ:

- Không được theo dõi liên tục đến lúc chấm dứt nghiên cứu.
- Không tiếp tục nghiên cứu do mang thai trong quá trình nghiên cứu hay không đồng ý tiếp tục tham gia đề tài.

❖ Phân bố đối tượng nghiên cứu

112 người bệnh BCMĐT giai đoạn mạn (bao gồm 93 người bệnh kháng imatinib và 19 người bệnh không dung nạp thuốc). Trong nhóm kháng imatinib, có 41 người bệnh trước đó từng sử dụng liều cao imatinib trước khi bắt đầu nilotinib. Sự phân bố người bệnh trong nghiên cứu được thể hiện trong *Hình 2.1*. Các người bệnh ngưng điều trị do bất kỳ nguyên nhân gì cũng được theo dõi đến khi kết thúc nghiên cứu.



Hình 2.1: Sơ đồ phân bố người bệnh trong nghiên cứu

2.2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, tiến cứu.

2.2.2 Nội dung và các biến số nghiên cứu

2.2.2.1 Nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và sinh học của người bệnh kháng hay không dung nạp imatinib

❖ Đặc điểm lâm sàng

- Dấu hiệu thiếu máu: da xanh, niêm nhạt, khó thở khi gắng sức, mạch nhanh.

- Dấu hiệu xuất huyết: như bầm da, chảy máu niêm mạc, chảy máu mũi, chảy máu nướu răng...
- Dấu hiệu nhiễm trùng: sốt, môi khô, lưỡi đỏ, áp xe...
- Lách to: được xác định trên lâm sàng, khi sờ được khối lách nằm dưới hạ sườn trái.
- Gan to: được xác định trên lâm sàng, khi sờ được bờ dưới của thùy gan nằm dưới hạ sườn hay chiều cao gan trên 14 cm.

❖ **Đặc điểm sinh học**

- Mức Hemoglobin (Hb) (đơn vị: g/dL): được ghi nhận trên xét nghiệm phân tích tế bào máu trước khi bắt đầu nghiên cứu
- Số lượng bạch cầu (đơn vị: $\times 10^9/L$): được ghi nhận trên xét nghiệm phân tích tế bào máu trước khi bắt đầu nghiên cứu
- Số lượng tiểu cầu (đơn vị: $\times 10^9/L$): được ghi nhận trên xét nghiệm phân tích tế bào máu trước khi bắt đầu nghiên cứu
- Tỷ lệ tế bào non trong tủy xương (đơn vị: %): được ghi nhận trên xét nghiệm hình thái tủy xương trước khi bắt đầu nghiên cứu.
- Tỷ lệ tế bào mang nhiễm sắc thể Philadelphia (đơn vị: %): được xác định bằng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) trước khi bắt đầu nghiên cứu.
- Đột biến kháng imatinib: là những đột biến điểm trên vùng kinase của BCR-ABL, được xác định bằng kỹ thuật giải trình tự gen trực tiếp vào thời điểm chẩn đoán kháng hay không dung nạp imatinib.

2.2.2.2 Đánh giá đáp ứng về huyết học, di truyền tế bào, sinh học phân tử và thời gian sống còn sau khi điều trị với nilotinib

- Đáp ứng về huyết học: được xác định bằng các chỉ số tế bào máu ngoại biên và khám lâm sàng ở mỗi tháng sau điều trị nilotinib.

- Đáp ứng về di truyền tế bào: được xác định bằng tỷ lệ NST Ph+ ở mỗi 3 tháng sau điều trị nilotinib.
- Đáp ứng về sinh học phân tử: được xác định bằng tỷ lệ BCR-ABL ở mỗi 3 tháng sau khi người bệnh đã đạt được đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn (CCyR).
- Tình trạng tiến triển bệnh: dựa vào các chỉ số tế bào máu ngoại biên và tủy xương.
- Tình trạng tử vong và nguyên nhân tử vong (nếu có).
- Thời gian sống thêm (sau điều trị), bao gồm:
 - ✓ Thời gian sống thêm toàn bộ
 - ✓ Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh

2.2.2.3 Xác định tỷ lệ các độc tính sau khi điều trị nilotinib.

- Tỷ lệ độc tính liên quan đến huyết học: như tỷ lệ người bệnh xuất hiện thiếu máu, giảm bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu toàn bộ, cũng như tỷ lệ người bệnh có những độc tính này ở độ 3-4.
- Tỷ lệ độc tính không liên quan huyết học: tùy độc tính xuất hiện ở mỗi người bệnh đều được ghi nhận và phân độ tương ứng
- Tỷ lệ người bệnh phải ngưng điều trị do độc tính mức độ nặng.

2.2.3 Các kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu

2.2.3.1 Kỹ thuật xét nghiệm huyết đồ

Xét nghiệm huyết đồ được thực hiện theo quy trình chuẩn của khoa Huyết Sinh Học – Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM dựa vào kỹ thuật đã được mô tả chi tiết bởi Greer và cộng sự [104]. Mẫu máu tĩnh mạch sẽ được thu nhận trong các ống có chứa chất chống đông EDTA và được giữ trong nhiệt độ phòng. Mẫu máu sẽ được xử lý và phân tích trong vòng 8 giờ.

Các chỉ số tế bào máu được xác định bằng máy đếm tế bào tự động. Hệ thống này hoạt động theo nguyên tắc phân tán ánh sáng. Trong đó, mỗi loại tế

bào máu có mức độ phân tán ánh sáng khác nhau. Sự khác biệt này sẽ được phát hiện bằng một bộ cảm quang và chuyển thành các tín hiệu điện, sau đó được tính toán và báo cáo kết quả tương ứng.

Bên cạnh đó, mẫu máu này cũng được sử dụng để làm xét nghiệm phết máu ngoại biên. Kỹ thuật viên đặt cẩn thận một giọt máu ở đầu của lam sạch, sau đó nhanh chóng kéo dàn đều giọt máu trên lam. Tiêu bản được nhuộm Giemsa và đọc dưới kính hiển vi nhằm xác định các thông tin sau: công thức bạch cầu; hình thái hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu; độ tập trung tiểu cầu; tỷ lệ tế bào non; những bất thường khác trên lam.

2.2.3.2 Kỹ thuật xét nghiệm tủy đồ:

Xét nghiệm tủy đồ được thực hiện theo quy trình chuẩn của khoa Huyết Sinh Học – Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM dựa vào kỹ thuật đã được mô tả chi tiết bởi Greer và cộng sự [104]. Dịch tủy sau khi được hút thông qua kỹ thuật chọc hút tủy xương với kim chuyên dụng sẽ được dàn lên các lam.

Tiến hành nhuộm Giemsa hoặc nhuộm Wright các lam tủy, nếu ở giai đoạn tiến triển hoặc chuyển cấp được nhuộm thêm peroxylase (MPO), sudan đen, P.A.S. Sau khi chuẩn bị lam kỹ lưỡng, bác sĩ có chuyên môn sẽ tiến hành đọc và phân tích các tiêu bản, nhằm cung cấp các thông tin như: mật độ tủy; đặc điểm hình thái và số lượng của từng dòng tế bào; sự phân bố của các dòng tế bào; tỷ lệ tế bào dòng tủy và dòng hồng cầu; sự trưởng thành của nhân và nguyên sinh chất; sự xâm nhập của các tế bào bất thường; tỷ lệ tế bào non trong tủy xương...

2.2.3.3 Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH)

Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) được áp dụng để chẩn đoán và theo dõi đáp ứng di truyền tế bào trong bệnh BCMDT. Kỹ thuật này được

thực hiện theo quy trình chuẩn của khoa Di truyền học phân tử của Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM.

Nguyên tắc của kỹ thuật là 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 tỷ lệ tế bào còn NST Ph+.

Thiết bị thực hiện: Kính hiển vi huỳnh quang BX51(Olympus).

Hóa chất: Kit đoạn dò đặc hiệu BCR/ABL Plus Translocation, Dual Fusion Probe (Cytocell).

2.2.3.4 Kỹ thuật định lượng gen bằng PCR (RQ-PCR)

Kỹ thuật định lượng gen bằng PCR được áp dụng để theo dõi đáp ứng sinh học phân tử trong bệnh BCMDT. Kỹ thuật này được thực hiện theo quy trình chuẩn của khoa Di truyền học phân tử của Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM.

Nguyên tắc chung: Mẫu máu hay mẫu tủy xương từ người bệnh được xử lý ly giải hồng cầu, để có mẫu thuần bạch cầu cho quá trình phân tích. Các RNA thông tin (mRNA) sẽ được ly trích và chuyển thành cDNA bằng những đoạn mồi chuyên biệt trong một phản ứng phiên mã ngược. Chính những cDNA này được sử dụng trong phản ứng PCR định lượng cho cả tổ hợp gen BCR-ABL và gen tham chiếu làm chứng (“gen giữ nhà”). Gen tham chiếu là loại gen xuất hiện trong tế bào bình thường, được dùng làm nền tảng để tính toán các gen bệnh. Tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM, chúng tôi chọn ABL là gen tham chiếu cho phản ứng PCR định lượng. Kết quả được thể hiện bằng tỷ lệ của số bản sao BCR-ABL / gen ABL và được chuyển đổi theo quy chiếu thống nhất trên thế giới IS.

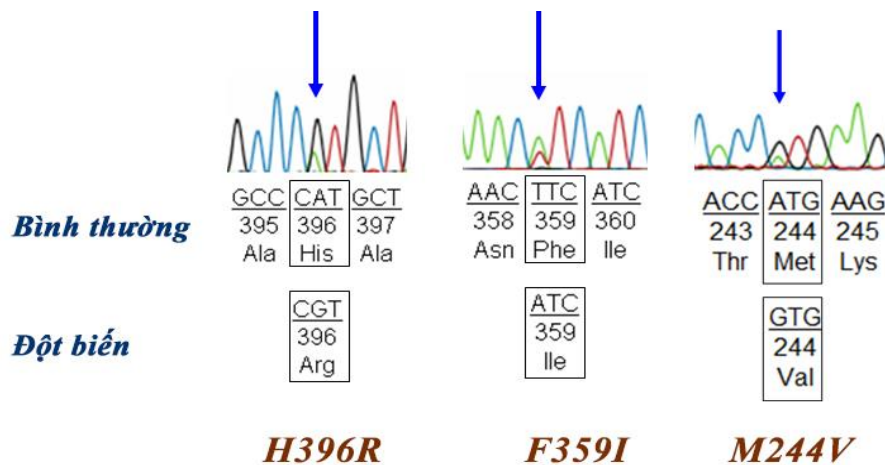
Thiết bị: Hệ thống Realtime PCR SaCycler-96(Sacace Biotechnologies).

Hóa chất: Kit BCR/ABL p210 One-Step (Entrogen)

2.2.3.5 Kỹ thuật giải trình tự gen trực tiếp

Kỹ thuật giải trình tự gen trực tiếp (phương pháp Sanger) được áp dụng để tầm soát đột biến vùng kinase của BCR-ABL ở những người bệnh kháng hay không dung nạp imatinib. Kỹ thuật này được thực hiện theo quy trình chuẩn của khoa Di truyền học phân tử của Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM.

Nguyên tắc chung: Mẫu tủy xương hoặc máu ngoại biên sẽ được chiết tách RNA thông tin. Sau đó tiến hành tổng hợp cDNA từ những mRNA này bằng enzym phiên mã ngược (Reverse transcriptase). Vùng gen của ABL kinase trong tổ hợp gen BCR-ABL sẽ được khuếch đại. Tuy nhiên để hạn chế sự khuếch đại vùng gen ABL bình thường, đoạn mỗi được dùng sẽ gồm 1 mỗi xuôi trên BCR và 1 mỗi ngược trên ABL. Sau khi tinh sạch và kiểm tra sản phẩm, những cDNA của vùng ABL kinase này được đưa vào phản ứng giải trình tự. Kết quả sẽ được so sánh với mẫu trình tự chuẩn từ NCBI Blast center (Hình 2.2).



Hình 2.2: Kết quả giải trình tự gen tìm đột biến kháng imatinib

Thiết bị: Hệ thống giải trình tự gen bằng điện di mao quản ABI 3500 (Applied Biosystems).

Hóa chất: khuếch đại gen *BCR/ABL* bằng môi xuôi 230FL và môi ngược R1 sử dụng kit unit TaKaRa Taq™ HotStart Polymerase (Takara); giải trình tự vùng ATP-binding của *ABL* bằng môi F2, F3, R2 và R1 sử dụng kit BigDye Terminator Version 3.1 (Applied Biosystems).

2.2.3.6 Kỹ thuật sinh hóa

Xét nghiệm sinh hóa được thực hiện theo quy trình chuẩn của khoa Huyết Sinh Học – Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM và được kiểm định định kỳ.

2.2.3.7 Chẩn đoán hình ảnh

Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh như Xquang, siêu âm và điện tim được thực hiện theo quy trình chuẩn của khoa Chẩn đoán hình ảnh – Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM.

2.2.4 Quy trình nghiên cứu

2.2.4.1 Lập hồ sơ chi tiết

- Tiếp xúc, giải thích quá trình nghiên cứu với người bệnh.
- Tiến hành khai thác các tiền sử bệnh thông qua hỏi người bệnh và tra cứu hồ sơ, bao gồm:
 - ✓ Thời điểm chẩn đoán bệnh BCMDT.
 - ✓ Thời điểm khởi đầu điều trị với imatinib liều chuẩn.
 - ✓ Những đáp ứng từng đạt được với imatinib liều chuẩn.
 - ✓ Thời điểm chẩn đoán kháng hay không dung nạp imatinib.
 - ✓ Quá trình tăng liều imatinib sau khi chẩn đoán kháng hay không dung nạp và kết quả của liệu pháp tăng liều này.
 - ✓ Bệnh lý nội ngoại khoa, mang thai, cho con bú...
- Tiến hành thăm khám toàn diện người bệnh, xác định các triệu chứng người bệnh đang có.

2.2.4.2 Khảo sát các đặc điểm lâm sàng, sinh học của người bệnh trước khi bắt đầu điều trị nilotinib

❖ Khảo sát lâm sàng

- Tiến hành khám tổng quát người bệnh, đánh giá kích thước gan, lách, hạch, sự hiện diện của bệnh xâm lấn các cơ quan.
- Đánh giá tổng trạng người bệnh theo thang điểm ECOG (Phụ lục 5).

❖ Khảo sát các xét nghiệm sinh học

- Huyết đồ, bao gồm phết máu ngoại biên.
- Tủy đồ.
- Tầm soát đột biến kháng thuốc bằng kỹ thuật giải trình tự gen.
- Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ, nhằm xác định tỷ lệ NST Ph+.
- Sinh hóa như AST, ALT, Bilirubin toàn phần, Bilirubin trực tiếp, Creatinin, BUN, Amylase, Lipase, đường huyết, HbA1C, chức năng tuyến giáp (FT3, FT4, TSH).
- Xét nghiệm thai ở người bệnh nữ trong độ tuổi sinh nở.
- Siêu âm tim, đánh giá phân xuất tổng máu và sự hoạt động của tim.
- Đo điện tim 12 chuyển đạo, xác định chiều dài đoạn QTc.

2.2.4.3 Tiến hành điều trị với nilotinib

Phác đồ điều trị: Sử dụng nilotinib liều 400 mg x 2 lần/ngày [105-106]. Phác đồ này đã được phê duyệt tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM

Để đảm bảo hiệu quả thuốc đạt tối ưu, người bệnh cần tuân thủ những điều sau đây:

- Hai lần uống thuốc cần cách nhau chính xác 12 giờ để đảm bảo nồng độ thuốc trong cơ thể.
- Không được ăn trước uống nilotinib 2 giờ và sau uống thuốc 1 giờ.

- Không được nghiền nhỏ hoặc ngâm thuốc trong nước khi sử dụng.
- Có thể được hỗ trợ với thuốc chống nôn ói trong vài liều đầu tiên.

2.2.4.4 Theo dõi trong quá trình điều trị với nilotinib

Người bệnh được theo dõi và đánh giá lâm sàng và các xét nghiệm sinh học theo Bảng 2.1 cho đến khi kết thúc nghiên cứu hoặc khi người bệnh ngưng điều trị.

Về sinh học, có 2 nhóm xét nghiệm người bệnh được theo dõi định kỳ:

- Nhóm xét nghiệm đánh giá đáp ứng với điều trị, gồm huyết đồ, FISH và PCR. Theo Mạng lưới bệnh bạch cầu Châu Âu, có thể sử dụng cả 2 phương pháp FISH và RQ-PCR để xác định đáp ứng di truyền tế bào. Nhằm tối ưu hóa vấn đề chi phí nhưng vẫn đảm bảo yêu cầu của nghiên cứu, xét nghiệm FISH sẽ được thực hiện trong 6 tháng đầu tiên, vốn là thời điểm cần thiết để người bệnh đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn. Sau khi NST Ph+ âm tính, kỹ thuật FISH không thể xác định được tiếp mức độ đáp ứng sâu hơn, do đó xét nghiệm RQ-PCR sẽ được tiến hành từ tháng thứ 6 trở đi.
- Nhóm xét nghiệm theo dõi độc tính liên quan đến điều trị, gồm sinh hóa, điện tâm đồ, siêu âm tim.

Tất cả người bệnh đều được theo dõi sự sống còn và tình trạng tiến triển bệnh. Những người bệnh phải ngưng điều trị vì bất kỳ nguyên nhân gì cũng được theo dõi tình trạng sống còn và tiến triển bệnh đến khi kết thúc nghiên cứu.

Bảng 2.1: Bảng lịch trình theo dõi người bệnh điều trị với nilotinib

Tháng tái khám	1				2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Tuần tái khám</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>8</i>	<i>12</i>	<i>16</i>	<i>20</i>	<i>24</i>	<i>28</i>	<i>32</i>	<i>36</i>	<i>40</i>	<i>44</i>	<i>48</i>
<i>Khám lâm sàng, đánh giá xâm lấn của bệnh</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Đánh giá tuân thủ điều trị, tác dụng phụ, những thuốc sử dụng kèm theo</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Huyết đồ</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Sinh hóa (AST, ALT, Amylase, Creatinin, Glucose)</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Điện tâm đồ</i>	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Siêu âm tim</i>									X						X
<i>Xét nghiệm DTTB (FISH)</i>						X			X						X
<i>Xét nghiệm định lượng BCR-ABL</i>									X			X			X

Tháng tái khám	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
<i>Tuần tái khám</i>	<i>52</i>	<i>56</i>	<i>60</i>	<i>64</i>	<i>68</i>	<i>72</i>	<i>76</i>	<i>80</i>	<i>84</i>	<i>88</i>	<i>92</i>	<i>96</i>
<i>Khám lâm sàng, đánh giá xâm lấn của bệnh</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Đánh giá tuân thủ điều trị, tác dụng phụ, những thuốc sử dụng kèm theo</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Huyết đồ</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Sinh hóa (AST, ALT, Amylase, Creatinin, Glucose)</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Điện tâm đồ</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Siêu âm tim</i>							X					X
<i>Xét nghiệm DTTB (FISH)</i>							X					X

Xét nghiệm định lượng BCR-ABL			X			X			X			X
-------------------------------	--	--	---	--	--	---	--	--	---	--	--	---

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

Số liệu được thu thập từ các hồ sơ bệnh án của các người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Sau đó số liệu được xử lý, tổng kết và viết báo cáo.

2.2.5 Các tiêu chuẩn đánh giá

2.2.5.1 Tiêu chuẩn phân nhóm nguy cơ theo Sokal

Dựa vào tuổi (năm), chiều cao lách (cm), số lượng tiểu cầu ($\times 10^9/L$) và số lượng tế bào non trong máu ngoại biên (%) lúc chẩn đoán.

Công thức tính chỉ số Sokal [107]:

$$= \text{Exp } 0.0116 \times (\text{tuổi} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{kích thước lách} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{số lượng tiểu cầu} / 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{tỷ lệ tế bào non} - 2.10)$$

Được chia thành 3 nhóm:

- ✓ Nhóm nguy cơ thấp: < 0,8 điểm
- ✓ Nhóm nguy cơ trung bình: từ 0,8 đến 1,2 điểm
- ✓ Nhóm nguy cơ cao: > 1,2 điểm.

2.2.5.2 Tiêu chuẩn phân nhóm nguy cơ theo EUTOS

Dựa vào tỷ lệ bạch cầu ái kiềm (%), kích thước lách dưới hạ sườn (cm).

Công thức tính chỉ số EUTOS [108]:

$$= (7 \times \text{tỷ lệ bạch cầu ái kiềm}) + (4 \times \text{kích thước lách dưới hạ sườn})$$

Được chia thành 2 nhóm:

- ✓ Nhóm nguy cơ thấp: ≤ 87 điểm
- ✓ Nhóm nguy cơ cao: > 87 điểm

2.2.5.3 Tiêu chuẩn xác định kháng imatinib

Người bệnh được xem là đề kháng với imatinib khi không đạt được đáp ứng như mong muốn với imatinib. Cụ thể hơn, tiêu chuẩn đề kháng với

imatinib được sử dụng trong nghiên cứu này dựa theo khuyến cáo của ELN 2013 [109]. Có hai dạng đề kháng với imatinib:

- *Kháng nguyên phát*: khi không đạt đáp ứng tại những mốc thời gian tương ứng:
 - Không đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn trong 3 tháng
 - Không đạt đáp ứng DTTB một phần trong 6 tháng
 - Không đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn trong 12 tháng
 - Không đạt đáp ứng SHPT phần lớn sau thời gian 12 tháng.
- *Kháng thứ phát*: Khi người bệnh đã đạt được đáp ứng bước đầu với imatinib (theo tiêu chuẩn tối ưu của ELN 2013, *Bảng 1.1*), và trở nên mất các đáp ứng này sau một thời gian điều trị.

2.2.5.4 Tiêu chuẩn xác định không dung nạp imatinib

Một người bệnh được chẩn đoán không dung nạp imatinib khi xuất hiện (1) bất kỳ độc tính không phải huyết học nào từ độ 3 trở lên hay (2) độc tính từ độ 2 trở lên nhưng kéo dài trên 1 tháng hoặc tái đi tái lại trên 3 lần bất kể giảm liều hay điều trị hỗ trợ tối đa, hoặc (3) độc tính huyết học độ 4 kéo dài trên 7 ngày [69].

2.2.5.5 Tiêu chuẩn xác định giai đoạn mạn của bệnh BCMĐT

Theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới WHO, bệnh bạch cầu mạn dòng tủy sẽ được chia hành 3 giai đoạn: Giai đoạn mạn, tiến triển và chuyển cấp (Phụ lục 3). Do nghiên cứu chỉ hạn chế ở người bệnh giai đoạn mạn, nên nhóm giai đoạn tiến triển hay chuyển cấp không được chọn vào mẫu nghiên cứu. Như vậy người bệnh trong nghiên cứu phải thỏa tất cả tiêu chuẩn quan trọng sau:

- Tỷ lệ tế bào non trong tủy và trong máu ngoại biên < 10 %
- Basophil ở máu ngoại biên < 20%
- Không có xâm lấn ngoài tủy

- Không có tiêu chuẩn xếp vào giai đoạn tiến triển hay chuyển cấp (theo phụ lục 3).

2.2.5.6 Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng huyết học

Theo hướng dẫn của ELN 2013 [109], đáp ứng huyết học hoàn toàn khi:

- Tiểu cầu: $150 - 450 \times 10^9/L$
- Bạch cầu: $4 - 10 \times 10^9/L$
- Phết máu ngoại biên: không hiện diện tế bào non
- Lách không to

Nếu không thỏa một trong những tiêu chuẩn trên, người bệnh được xem là không đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn.

2.2.5.7 Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng di truyền tế bào

Theo hướng dẫn của ELN 2013 [109], đáp ứng di truyền tế bào, chia thành 4 mức chính sau đây:

- ✓ Đáp ứng DTTB một phần (PCyR) là khi tỷ lệ NST Ph 1 - 35%
- ✓ Đáp ứng DTTB hoàn toàn (CCyR) là khi tỷ lệ NST Ph bằng 0%.
- ✓ Đáp ứng DTTB phần lớn (MCyR) là khi tỷ lệ NST Ph <35% (bao gồm PCyR và CCyR).
- ✓ Không đạt đáp ứng DTTB tốt khi tỷ lệ NST Ph $\geq 35\%$

2.2.5.8 Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng sinh học phân tử

Theo hướng dẫn của ELN 2013 [109], đáp ứng sinh học phân tử, chia thành 2 mức nhỏ sau đây:

- ✓ Đáp ứng SHPT phần lớn (MMR) là khi tỷ lệ bản sao của tổ hợp gen BCR-ABL $\leq 0,01\%$
- ✓ Đáp ứng SHPT hoàn toàn (CMR) là khi bản sao của tổ hợp gen BCR-ABL âm tính 2 lần liên tiếp bằng kỹ thuật RQ-PCR.

2.2.5.9 Tiêu chuẩn ngưng điều trị do không đạt đáp ứng như mong muốn.

Người bệnh có thể được ngưng điều trị nilotinib nếu như xác định thất bại với điều trị nilotinib. Theo hướng dẫn của ELN 2013 [109], thất bại với điều trị nilotinib bước 2 khi:

- Tại thời điểm 3 tháng, người bệnh không đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR) hay NST Ph+ > 95% hoặc xuất hiện đột biến mới.
- Tại thời điểm 6 tháng, người bệnh có BCR-ABL>10% và/hay NST Ph+ > 65% và/hoặc xuất hiện đột biến mới.
- Tại thời điểm 12 tháng, người bệnh có BCR-ABL>10% và/hay NST Ph+ > 35% và/hoặc xuất hiện đột biến mới.
- Tại bất cứ thời điểm nào, người bệnh có (1) mất đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR) hay (2) mất đáp ứng DTTB hoàn toàn (hoặc đáp ứng DTTB một phần), hay (3) xuất hiện đột biến mới hoặc (4) được khẳng định mất đáp ứng SHPT phần lớn hoặc (5) phát sinh đột biến có tính chất dòng mới ở những tế bào đang mang NST Ph+.

Khi phải ngưng điều trị do không đạt đáp ứng như mong muốn, người bệnh vẫn được theo dõi liên tục cho đến khi tử vong hoặc chấm dứt nghiên cứu.

2.2.5.10 Tiêu chuẩn xác định bệnh tiến triển

Người bệnh được xác định có bệnh tiến triển khi bệnh chuyển từ giai đoạn mạn lên giai đoạn tiến triển/chuyển cấp hoặc từ giai đoạn tiến triển lên giai đoạn chuyển cấp. Những tiêu chuẩn xác định giai đoạn tiến triển hay chuyển cấp được thể hiện trong Phụ lục 3.

2.2.5.11 Tiêu chuẩn xác định độc tính liên quan đến điều trị

Độc tính về huyết học và không huyết học được đánh giá và phân độ dựa theo tiêu chuẩn của Viện Ung Thư Quốc Gia Hoa Kỳ NCI, phiên bản 4.0 [82]. Một số tác dụng phụ thường gặp quan trọng của nilotinib được mô tả chi tiết trong phụ lục, như: thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, rối loạn các chỉ số sinh hóa, nôn ói, tiêu chảy, đau đầu, tắc động mạch.... (Phụ lục 4).

2.2.6 Xử lý số liệu

- Các dữ liệu được nhập vào máy tính và phân tích bằng chương trình SPSS 20.
- Các biến số định tính được mô tả bằng bảng phân phối tần số tỷ lệ %
- Các biến số định lượng được mô tả bằng số trung vị và khoảng giới hạn giữa giá trị cao nhất và thấp nhất
- Khi so sánh hai tỷ lệ, dùng phép kiểm χ^2 .
- Đánh giá hiệu quả điều trị qua thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS): sử dụng phương pháp Kaplan Meier để ước lượng tỷ lệ sống sót và so sánh bằng phương pháp log-rank test 2 chiều. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.
 - ✓ Thời gian sống toàn bộ (OS): là thời gian từ lúc người bệnh bắt đầu điều trị với nilotinib cho đến lúc tử vong hoặc chấm dứt nghiên cứu.
 - ✓ Thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS): là thời gian từ lúc bắt đầu điều trị nilotinib đến lần theo dõi cuối cùng hoặc đến khi có dấu hiệu tiến triển bệnh (chuyển sang giai đoạn tiến triển hoặc chuyển cấp) hay tử vong. Thời gian sẽ được ghi nhận theo biến cố nào xảy ra đầu tiên.
- Trình bày kết quả của số liệu dưới hình thức bảng và biểu đồ bằng chương trình Excel 2010 và GraphPad Prism 6.

2.3 ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

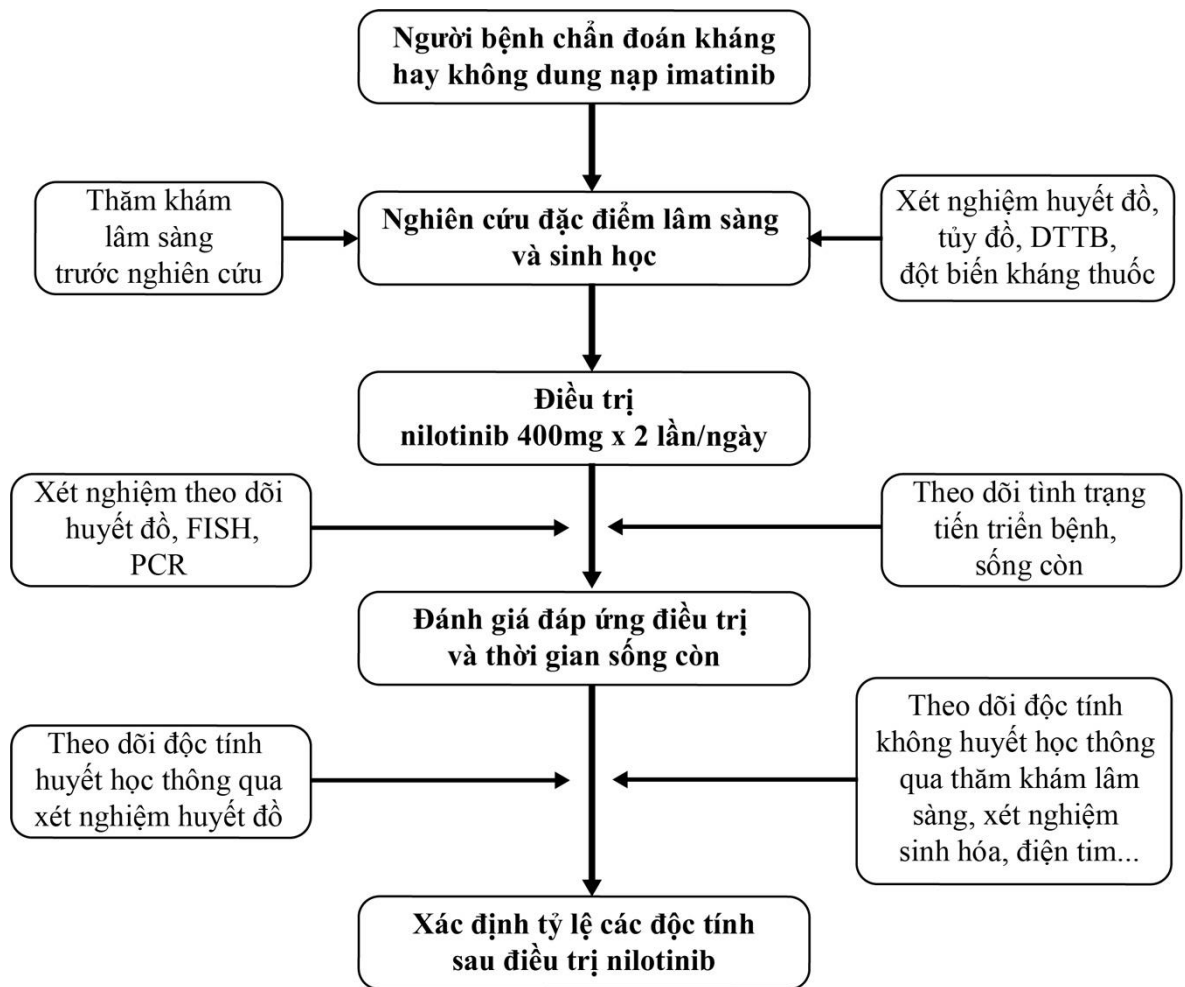
- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM.

- Tất cả các xét nghiệm trong nghiên cứu đều được thực hiện tại các khoa Huyết Sinh Học, Di Truyền Học Phân Tử của Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM.
- Các người bệnh được chẩn đoán kháng hay không dung nạp imatinib trong khoảng thời gian từ tháng 01/2015 đến tháng 12/2017 tham gia vào nghiên cứu. Các người bệnh được theo dõi liên tục đến tháng 12/2018 nhằm đảm bảo người bệnh cuối cùng vào tháng 12/2017 có thể đạt được khoảng thời gian theo dõi 1 năm để đánh giá các đáp ứng DTTB và sinh học phân tử.
- Số liệu được tổng kết, phân tích và viết báo cáo từ tháng 12/2018 đến tháng 2/2019.

2.4 ĐẠO ĐỨC Y HỌC

- Nilotinib đã được đưa vào điều trị chuẩn dành cho những người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng imatinib hoặc không dung nạp imatinib tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM. Phác đồ điều trị với nilotinib đã được thông qua Hội đồng thuốc và điều trị của bệnh viện. Đây là một nghiên cứu nhằm mô tả những lợi ích cũng như mức độ an toàn khi sử dụng nilotinib trong thực hành điều trị. Do đó, không có sự can thiệp hay sử dụng thuốc thử nghiệm nào trong nghiên cứu này.
- Việc tham gia nghiên cứu phụ thuộc vào sự đồng thuận tuyệt đối của người bệnh, không có sự thúc ép hay ràng buộc về tài chính cũng như không có sự phân biệt giữa các người bệnh trong nghiên cứu.

2.5 SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Hình 2.3: Sơ đồ nghiên cứu

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

3.1 ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

3.1.1 Đặc điểm chung của người bệnh lúc bắt đầu nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm chung của người bệnh trong nghiên cứu

Đặc điểm	n = 112
Tuổi trung vị lúc bắt đầu điều trị nilotinib, năm (giới hạn)	45,5 (19-77)
Giới tính, n (%)	
• Nam	74 (66,1%)
• Nữ	38 (33,9%)
Thời gian trung vị từ lúc chẩn đoán bệnh đến lúc bắt đầu nilotinib, tháng (giới hạn)	50 (2 – 182)

❖ **Nhận xét:** Tỷ lệ người bệnh nam trong nghiên cứu nhiều hơn nữ trong nghiên cứu.

3.1.2 Đặc điểm về quá trình chẩn đoán và điều trị imatinib liều chuẩn trước khi bắt đầu nilotinib

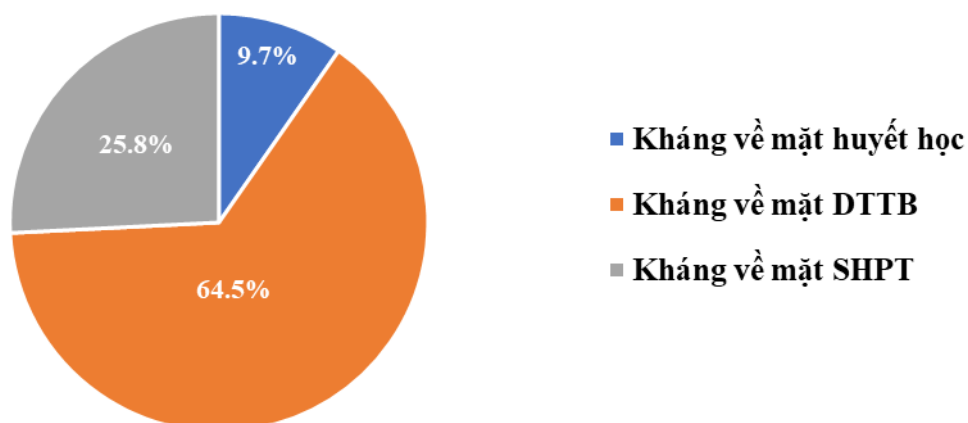
Bảng 3.2: Đặc điểm về quá trình chẩn đoán và điều trị imatinib liều chuẩn

Đặc điểm	n = 112
Phân nhóm nguy cơ theo Sokal lúc chẩn đoán, n (%)	
• Nguy cơ thấp	9 (8,0%)
• Nguy cơ trung bình	32 (28,6%)
• Nguy cơ cao	71 (63,4%)
Phân nhóm nguy cơ theo EUTOS lúc chẩn đoán, n (%)	
• Nguy cơ thấp	31 (27,7%)

Đặc điểm	n = 112
• <i>Nguy cơ cao</i>	81 (72,3%)
Thời gian trung vị điều trị imatinib liều chuẩn, tháng (giới hạn)	24,1 (1-112,2)
Đáp ứng tốt nhất với imatinib liều chuẩn, n (%)	
• <i>Đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR)</i>	57 (50,9%)
• <i>Đáp ứng DTTB một phần (PCyR)</i>	19 (17,0%)
• <i>Đáp ứng DTTB hoàn toàn (CCyR)</i>	14 (12,5%)
• <i>Đáp ứng SHPT phần lớn (MMR)</i>	15 (13,4%)
• <i>Không đạt đáp ứng nào</i>	7 (6,2%)
Tình trạng kháng/không dung nạp imatinib liều chuẩn, n (%)	
• <i>Kháng imatinib</i>	93 (83,0%)
- <i>Kháng nguyên phát</i>	- 68 (60,7%)
- <i>Kháng thứ phát</i>	- 25 (22,3%)
• <i>Không dung nạp imatinib</i>	19 (17,0%)

❖ **Nhận xét:** Phần lớn người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao theo Sokal hay EUTOS. Đa số các người bệnh trong nghiên cứu chỉ đạt được tối đa đến đáp ứng huyết học với imatinib liều chuẩn. Kháng imatinib là lý do chính để chuyển đổi sang điều trị nilotinib, trong đó kháng nguyên phát là loại kháng thuốc chiếm ưu thế.

3.1.3 Phân bố về các mức độ kháng imatinib trong nghiên cứu



Biểu đồ 3.1: Phân bố các mức độ kháng imatinib trong nghiên cứu (n=93)

❖ **Nhận xét:** Trong số 93 người bệnh kháng imatinib, đa số là kháng về mặt DTTB.

3.1.4 Đặc điểm về quá trình tăng liều imatinib trước nghiên cứu

Có 41 người bệnh thuộc nhóm kháng imatinib liều chuẩn được tăng liều imatinib trước khi điều trị nilotinib (chiếm tỷ lệ 36,6%). Không có người bệnh nào trong nhóm không dung nạp imatinib được tăng liều.

Bảng 3.3: Đặc điểm của nhóm tăng liều imatinib trước nghiên cứu

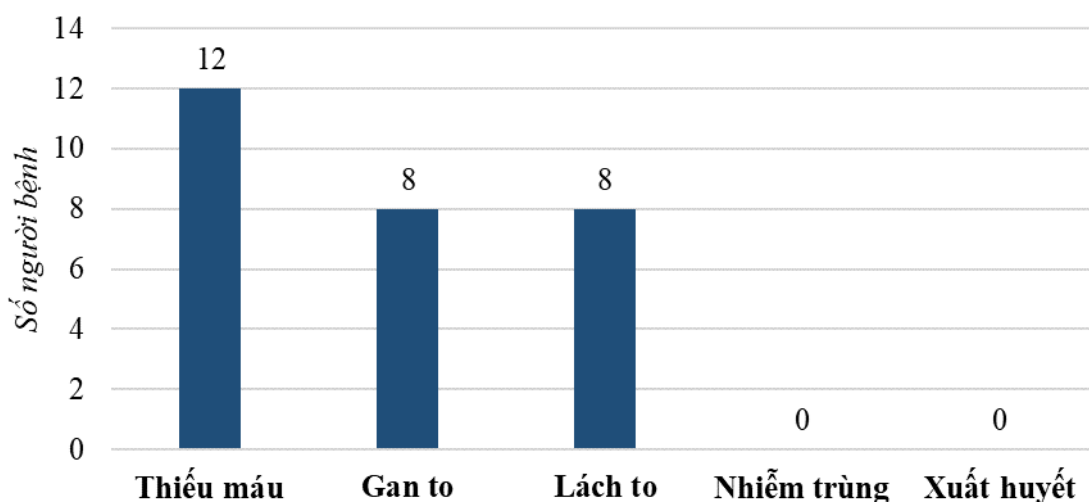
Đặc điểm	n = 41
Thời gian trung vị điều trị imatinib liều cao, tháng (giới hạn)	17,8 (0,7 -84,6)
Liều imatinib tối đa được sử dụng, n (%)	
• 600mg/ngày	22 (53,7%)
• 800mg/ngày	19 (46,3%)
Đáp ứng tốt nhất với imatinib liều cao, n (%)	
• Đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR)	21 (51,2%)
• Đáp ứng DTTB một phần (PCyR)	9 (22,0%)
• Đáp ứng DTTB hoàn toàn (CCyR)	8 (19,5%)

Đặc điểm	n = 41
• Không đạt đáp ứng nào	3 (7,3%)
Nguyên nhân chấm dứt điều trị imatinib liều cao	
• Không đạt đáp ứng như mong muốn	39 (95,2%)
• Độc tính	1 (2,4%)
• Xuất hiện đột biến mới kháng imatinib	1 (2,4%)

❖ **Nhận xét:** Phần lớn các người bệnh chỉ đạt được tối đa đáp ứng huyết học hoàn toàn sau khi tăng liều. Có 19,5% người bệnh đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn, nhưng nhanh chóng mất đáp ứng sau đó. Đa số các người bệnh phải ngưng imatinib liều cao vì không đạt được đáp ứng như mong muốn.

3.2 ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ SINH HỌC CỦA NGƯỜI BỆNH TRƯỚC KHI BẮT ĐẦU ĐIỀU TRỊ NILOTINIB

3.2.1 Đặc điểm lâm sàng trước khi bắt đầu điều trị nilotinib

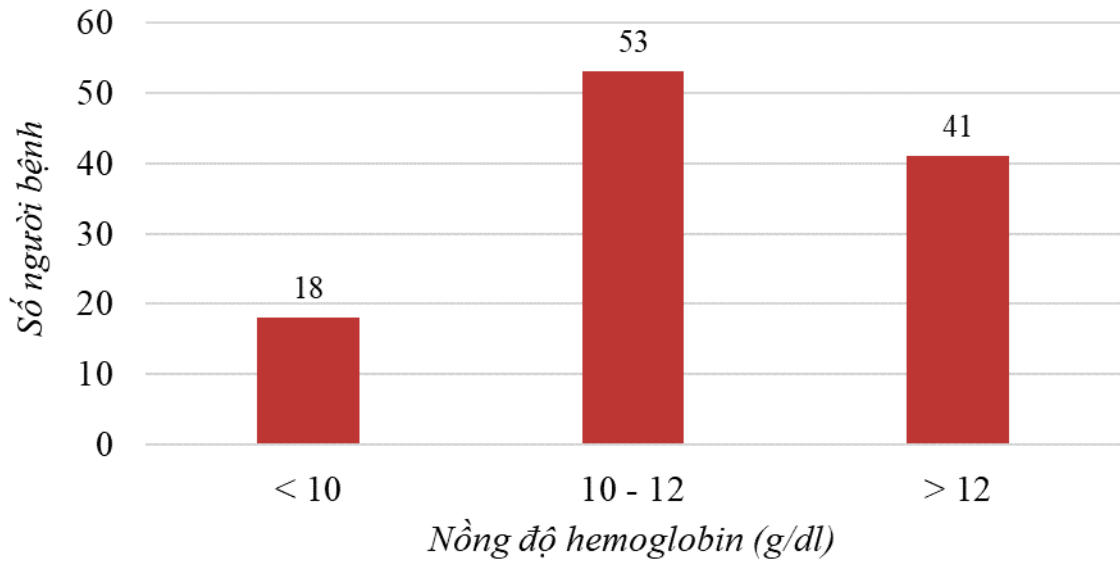


Biểu đồ 3.2: Phân bố các đặc điểm lâm sàng của người bệnh lúc bắt đầu điều trị nilotinib

❖ **Nhận xét:** Tại lúc bắt đầu nilotinib, đa số người bệnh thường không có triệu chứng. Thiếu máu là triệu chứng thường gặp nhất (chiếm 10,7%).

3.2.2 Đặc điểm sinh học trước khi bắt đầu điều trị nilotinib

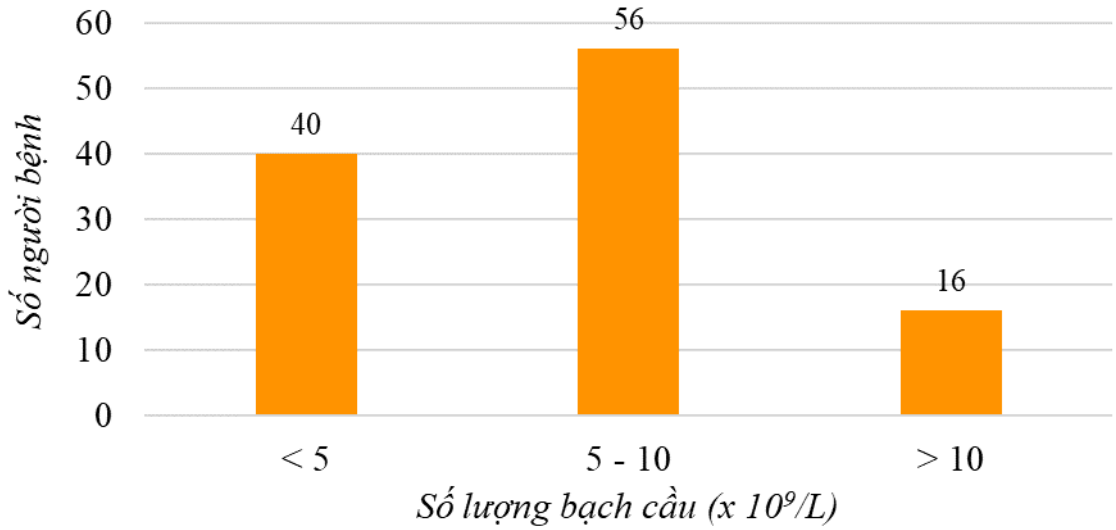
3.2.2.1 Đặc điểm về nồng độ hemoglobin trước điều trị nilotinib



Biểu đồ 3.3: Phân bố người bệnh theo nồng độ hemoglobin trước nghiên cứu

❖ **Nhận xét:** Đa số người bệnh có mức nồng độ hemoglobin trên 10g/dl trước khi bắt đầu nghiên cứu.

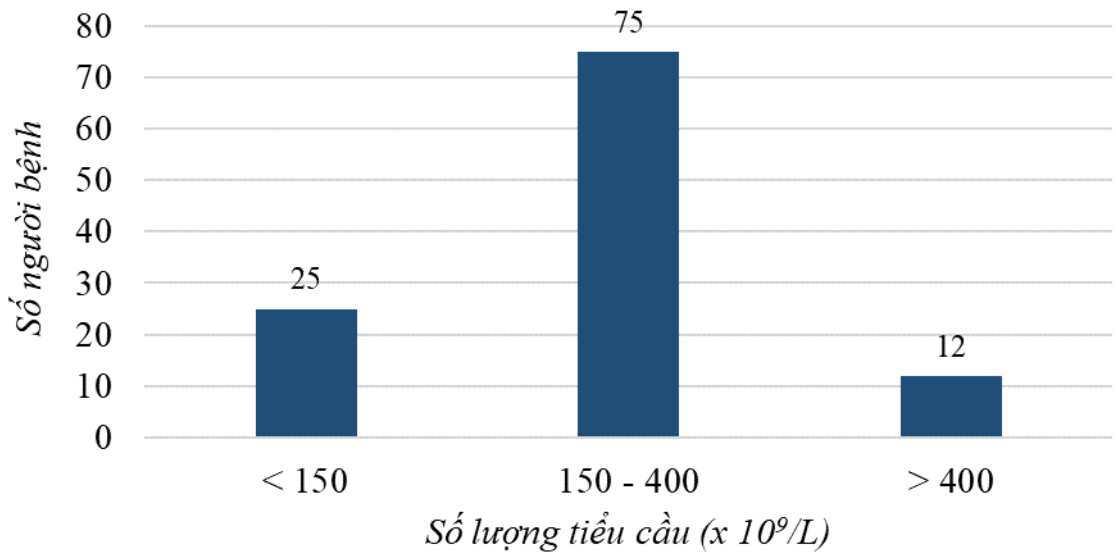
3.2.2.2 Đặc điểm về số lượng bạch cầu trước điều trị nilotinib



Biểu đồ 3.4: Phân bố người bệnh theo số lượng bạch cầu trước nghiên cứu

❖ **Nhận xét:** Đa số người bệnh có số lượng bạch cầu bình thường ($\leq 10 \times 10^9/L$) trước nghiên cứu.

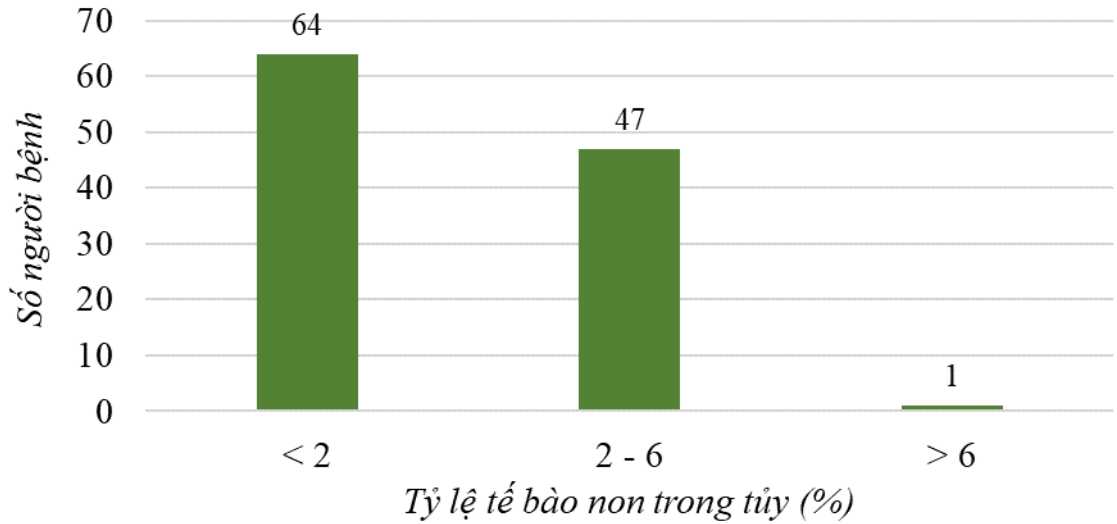
3.2.2.3 Đặc điểm về số lượng tiểu cầu trước điều trị nilotinib



Biểu đồ 3.5: Phân bố người bệnh theo số lượng tiểu cầu trước nghiên cứu

❖ **Nhận xét:** 2/3 người bệnh có số lượng tiểu cầu trong giới hạn bình thường trước điều trị nilotinib.

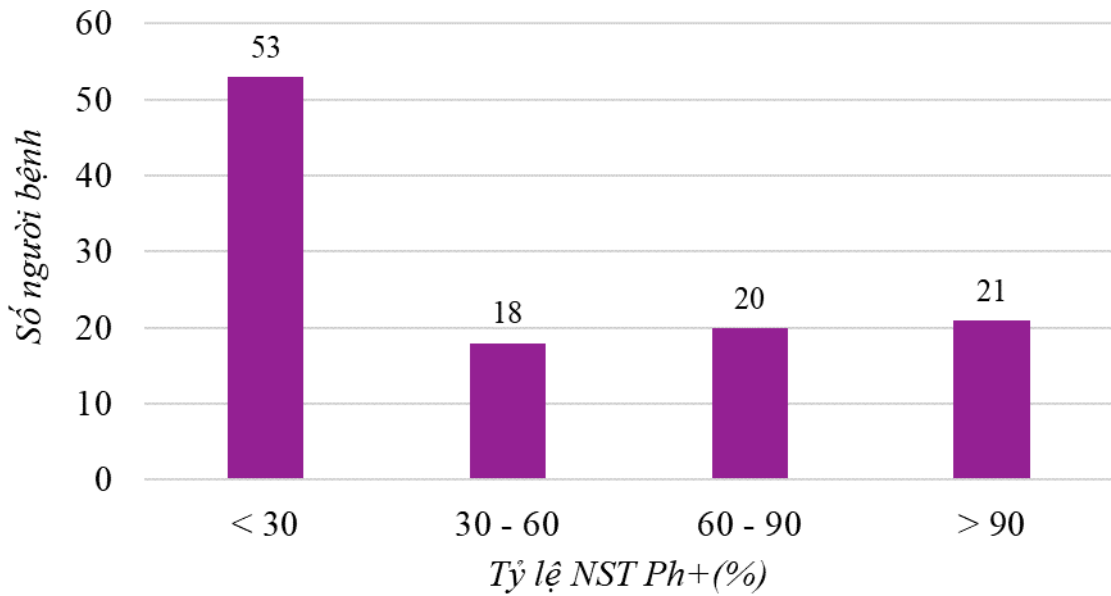
3.2.2.4 Đặc điểm về tỷ lệ tế bào non trong tủy xương trước điều trị nilotinib



Biểu đồ 3.6: Phân bố người bệnh theo tỷ lệ tế bào non trong tủy xương trước nghiên cứu

❖ **Nhận xét:** Đa số người bệnh có tỷ lệ tế bào non trong tủy xương < 2%.

3.2.2.5 Đặc điểm về tỷ lệ nhiễm sắc thể Ph+ trước điều trị nilotinib

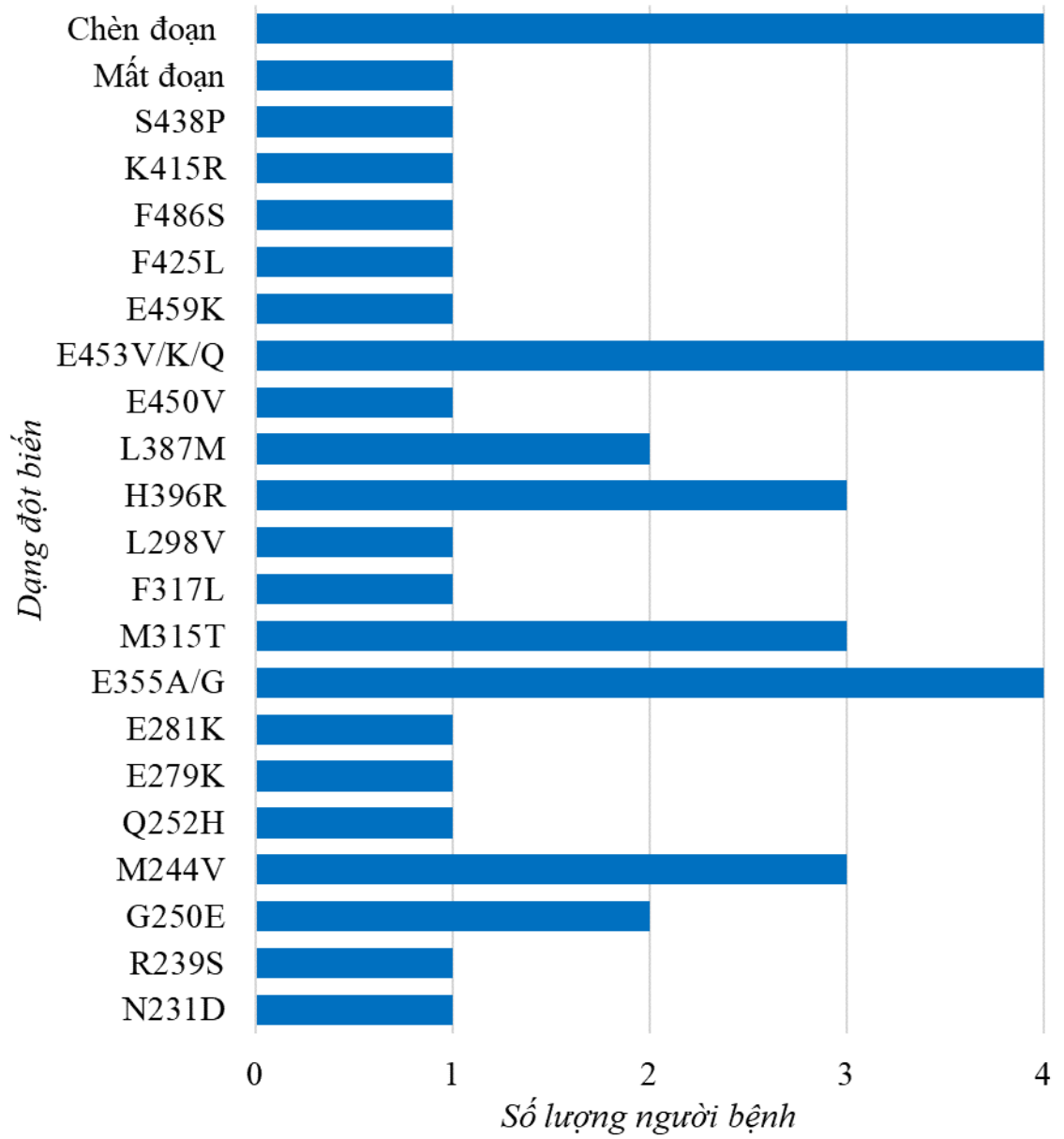


Biểu đồ 3.7: Phân bố người bệnh theo tỷ lệ nhiễm sắc thể Ph+

❖ **Nhận xét:** Khoảng 52,6% người bệnh có tỷ lệ NST Ph+ \geq 30% trước nghiên cứu.

3.2.2.6 Phân bố các đột biến kháng imatinib trong nghiên cứu

Trong số 112 người bệnh, có 36 người bệnh mang đột biến kháng imatinib, chiếm tỷ lệ 32,1%. Trong đó có 3 người bệnh mang cùng lúc 2 đột biến. Phân bố người bệnh theo các loại đột biến được trình bày ở *Biểu đồ 3.8*.



Biểu đồ 3.8: Phân bố đột biến kháng imatinib trong nghiên cứu

❖ **Nhận xét:** Những đột biến thường gặp nhất trong nghiên cứu là E355A/G, E453V/K/Q và đột biến chèn đoạn

3.2.2.7 Đặc điểm liên quan đến các đáp ứng còn duy trì được trước khi bắt đầu điều trị nilotinib

Bảng 3.4: Đặc điểm liên quan đến các đáp ứng còn duy trì được trước khi bắt đầu điều trị nilotinib

Đặc điểm	n = 112
Thời gian trung vị từ lúc chẩn đoán kháng/không dung nạp imatinib đến lúc điều trị nilotinib, tháng (giới hạn)	18,1 (0-98)
Đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR) lúc bắt đầu điều trị nilotinib, n (%)	
• Có	82 (73,2%)
• Không	30 (26,8%)
Đạt đáp ứng DTTB phần lớn (MCyR) lúc bắt đầu điều trị nilotinib	
• Có	57 (50,9%)
• Không	55 (49,1%)
Đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn (CCyR) lúc bắt đầu điều trị nilotinib	
• Có	24 (21,4%)
• Không	88 (78,6%)

❖ **Nhận xét:** Tại lúc bắt đầu nilotinib, đa số người bệnh đều vẫn duy trì được đáp ứng huyết học hoàn toàn từ lần điều trị imatinib trước đó. Tuy nhiên chỉ có khoảng 1/4 người bệnh còn duy trì được đáp ứng DTTB hoàn toàn. Thời gian trung vị để bắt đầu nilotinib từ khi chẩn đoán kháng hay không dung nạp imatinib trên 1 năm.

3.2.2.8 Đặc điểm của nhóm kháng và không dung nạp imatinib

Bảng 3.5: So sánh đặc điểm của nhóm kháng và không dung nạp imatinib trước khi bắt đầu điều trị nilotinib

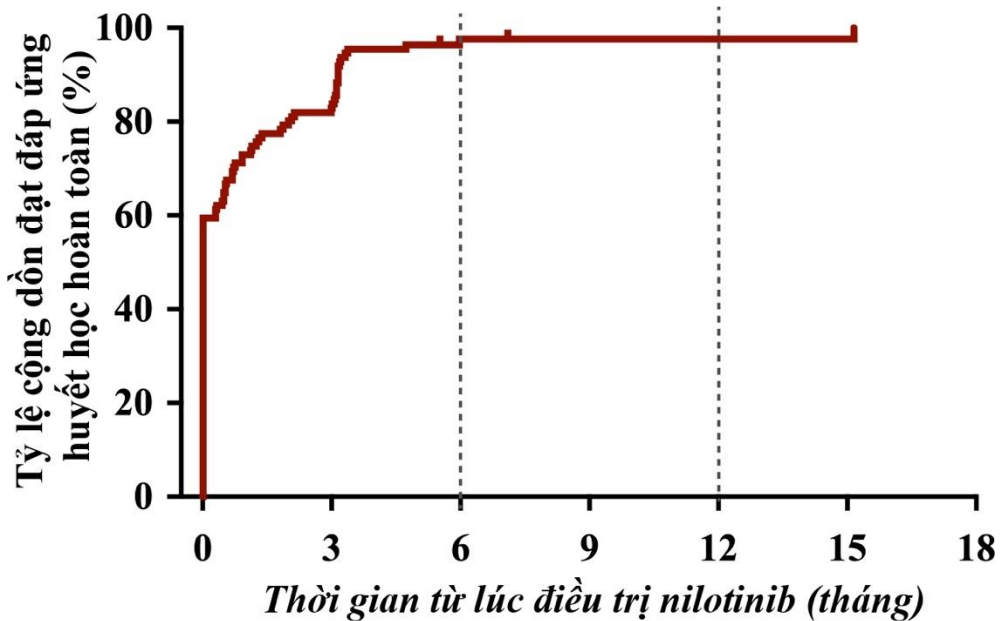
Biến số	Kháng imatinib (n = 93)	Không dung nạp (n=19)
Giới tính, n (%)		
• Nam	69 (74,2)	5 (26,3)
• Nữ	24 (25,8)	14 (73,7)
Tuổi, n (%)		
• ≤ 40	36 (38,7)	5 (26,3)
• > 40	57 (61,3)	14 (73,7)
Nguy cơ theo Sokal, n (%)		
• Thấp	8 (8,6)	1 (5,3)
• Trung bình	26 (28,0)	6 (31,6)
• Cao	59 (63,4)	12 (63,1)
Nguy cơ theo EUTOS, n (%)		
• Thấp	22 (23,66)	9 (47,4)
• Cao	71 (76,34)	10 (52,6)
Độ biến kháng thuốc, n (%)		
• Có	34 (36,6)	2 (10,5)
• Không	59 (63,4)	17 (89,5)
Đạt CHR trước nilotinib:		
• Có	69 (74,2)	13 (68,4)
• Không	24 (25,8)	6 (31,6)
Thời gian từ chẩn đoán kháng/KDN đến nilotinib:		
• ≤ 1 năm	41 (44,1)	6 (31,6)
• > 1 năm	52 (55,9)	13 (68,4)

❖ **Nhận xét:** Trước khi bắt đầu nilotinib, nhóm kháng imatinib có tỷ lệ người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao theo EUTOS và tỷ lệ người bệnh mang đột biến kháng thuốc cao hơn nhóm không dung nạp.

3.3 ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG VÀ THỜI GIAN SỐNG CÒN SAU ĐIỀU TRỊ NILOTINIB

3.3.1 Đánh giá đáp ứng huyết học hoàn toàn sau điều trị nilotinib

3.3.1.1 Tỷ lệ cộng dồn đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn sau điều trị nilotinib



Biểu đồ 3.9: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn tỷ lệ người bệnh cộng dồn đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR) theo thời gian

❖ **Nhận xét:** Tỷ lệ người bệnh đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn cộng dồn tại thời điểm 6 tháng là 97,6% (95% khoảng tin cậy: 94,7-100%). Tỷ lệ này giữ ổn định đến những khoảng thời gian sau đó.

3.3.1.2 Khảo sát các yếu tố có ảnh hưởng đến tỷ lệ đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn sau nilotinib

Bảng 3.6: Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng huyết học hoàn toàn sau nilotinib

Biến số	n	CHR sau 3 tháng (%)	p	Biến số	n	CHR sau 3 tháng (%)	p
Giới tính:				Tuổi:			
▪ <i>Nam</i>	74	79,7	0,008	▪ ≤ 40	41	92,7	0.197
▪ <i>Nữ</i>	38	94,7		▪ > 40	71	80,3	
Nguy cơ theo Sokal:				Nguy cơ theo EUTOS:			
▪ <i>Thấp</i>	9	100	0.90	▪ <i>Thấp</i>	31	87,1	0,82
▪ <i>Trung bình</i>	32	84,4		▪ <i>Cao</i>	81	84,0	
▪ <i>Cao</i>	71	84,5					
Kháng hay không dung nạp imatinib:				Dạng kháng:			
▪ <i>Kháng</i>	93	84,9	0,95	▪ <i>Huyết học</i>	9	66,7	0,045
▪ <i>Không dung nạp</i>	19	84,2		▪ <i>DTTB</i>	60	90,0	
				▪ <i>SHPT</i>	24	87,5	
Đột biến kháng thuốc:				Tăng liều imatinib:			
▪ <i>Có</i>	36	83,3	0,25	▪ <i>Có</i>	41	80,5	0,487
▪ <i>Không</i>	76	85,5		▪ <i>Không</i>	71	87,3	
Đạt CHR				Thời gian từ			

Biến số	n	CHR sau 3 tháng (%)	p	Biến số	n	CHR sau 3 tháng (%)	p
trước nilotinib				chẩn đoán kháng/KDN			
▪ Có	82	87,8	0,108	đến nilotinib			0,307
▪ Không	30	76,7		▪ ≤ 1 năm	47	85,1	
				▪ > 1 năm	65	84,6	

❖ **Nhận xét:** Qua phân tích đơn biến, chúng tôi nhận thấy người bệnh nam và kháng về mặt huyết học có nguy cơ ít đáp ứng huyết học hoàn toàn hơn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

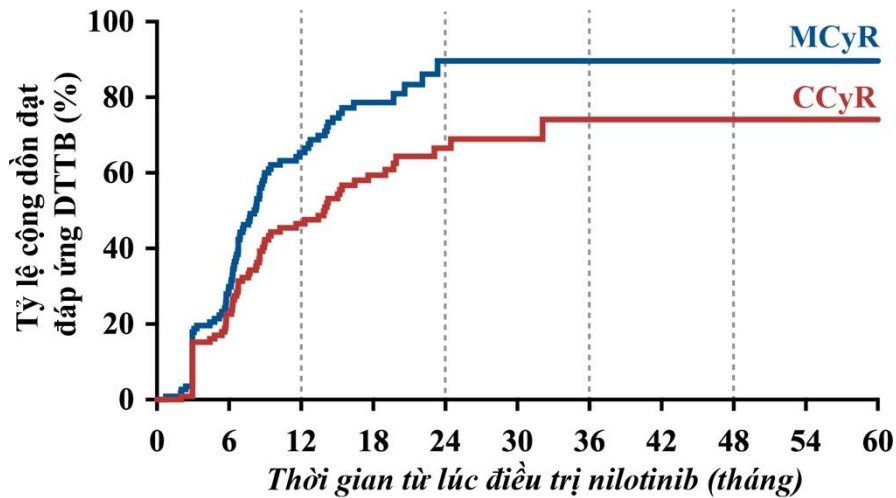
Bảng 3.7: Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng huyết học hoàn toàn sau nilotinib

Biến số	HR	95% khoảng tin cậy	p
Giới tính:			0,13
▪ Nam	0,7	0,4 – 1,1	
▪ Nữ	1		
Dạng kháng:			
▪ Huyết học	0,9	0,6 – 1,2	0,46
▪ DTTB và SHPT	1		

❖ **Nhận xét:** Qua phân tích đa biến, chúng tôi nhận thấy giới tính và dạng kháng thực sự không ảnh hưởng đến đáp ứng huyết học hoàn toàn sau nilotinib ($p > 0,05$).

3.3.2 Đánh giá đáp ứng di truyền tế bào sau điều trị nilotinib

3.3.2.1 Tỷ lệ cộng dồn đạt đáp ứng di truyền tế bào theo thời gian



Biểu đồ 3.10: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn tỷ lệ người bệnh cộng dồn đạt đáp ứng DTTB phần lớn (MCyR) và hoàn toàn (CCyR) theo thời gian

❖ **Nhận xét:** Tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB phần lớn tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 65,4% (95% KTC: 56,2-74,6%) và 89,6% (95% KTC: 80,8-98,4%). Tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 46,5% (95% KTC: 36,9-56,1%) và 66,7% (95%KTC: 56,2-77,0%).

3.3.2.2 Khảo sát các yếu tố có ảnh hưởng đến tỷ lệ đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn sau nilotinib

Bảng 3.8: Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng DTTB hoàn toàn sau nilotinib

Biến số	CCyR			Biến số	CCyR		
	n	sau 24 tháng (%)	p		n	sau 24 tháng (%)	p
Giới tính:				Tuổi:			
▪ Nam	74	75,5	0,61	▪ ≤ 40	41	79,2	0,03
▪ Nữ	38	55,8		▪ > 40	71	61,8	

Biến số	CCyR			Biến số	CCyR		
	n	sau 24 tháng (%)	<i>p</i>		n	sau 24 tháng (%)	<i>p</i>
Nguy cơ theo Sokal:				Nguy cơ theo EUTOS:			
▪ <i>Thấp</i>	9	85,2	0,1	▪ <i>Thấp</i>	31	70,0	0,92
▪ <i>Trung bình</i>	32	72,3		▪ <i>Cao</i>	81	68,2	
▪ <i>Cao</i>	71	64,4					
Kháng hay không dung nạp imatinib:				Dạng kháng:			
▪ <i>Kháng</i>	93	72,8	0,15	▪ <i>Huyết học</i>	9	54,3	0,00
▪ <i>Không dung nạp</i>	19	47,8		▪ <i>DTTB</i>	60	64,5	
				▪ <i>SHPT</i>	24	79,7	
Đột biến kháng thuốc:				Tăng liều imatinib:			
▪ <i>Có</i>	36	78,1	0,22	▪ <i>Có</i>	41	70,2	0,13
▪ <i>Không</i>	76	65,6		▪ <i>Không</i>	71	66,8	
Đạt CHR trước nilotinib				Duy trì MCyR trước điều trị nilotinib			
▪ <i>Có</i>	82	83,3	0,00	▪ <i>Có</i>	57	90,2	0,00
▪ <i>Không</i>	30	35,6		▪ <i>Không</i>	55	43,4	

Biến số	CCyR			Biến số	CCyR		
	n	sau 24 tháng (%)	p		n	sau 24 tháng (%)	p
Thời gian từ chẩn đoán kháng/KDN đến nilotinib							
▪ ≤ 1 năm	47	74,5	0,01				
▪ > 1 năm	65	65,6					

❖ **Nhận xét:** Qua phân tích đơn biến, những người bệnh > 40 tuổi, kháng về mặt huyết học, không đạt được đáp ứng huyết học hoàn toàn hay không duy trì được MCyR trước khi điều trị nilotinib, hoặc thời gian từ lúc chẩn đoán kháng/ không dung nạp imatinib đến khi khởi động nilotinib > 1 năm đều có liên quan đến khả năng đạt được đáp ứng DTTB hoàn toàn kém hơn tại thời điểm 24 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.9: Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng DTTB hoàn toàn sau nilotinib

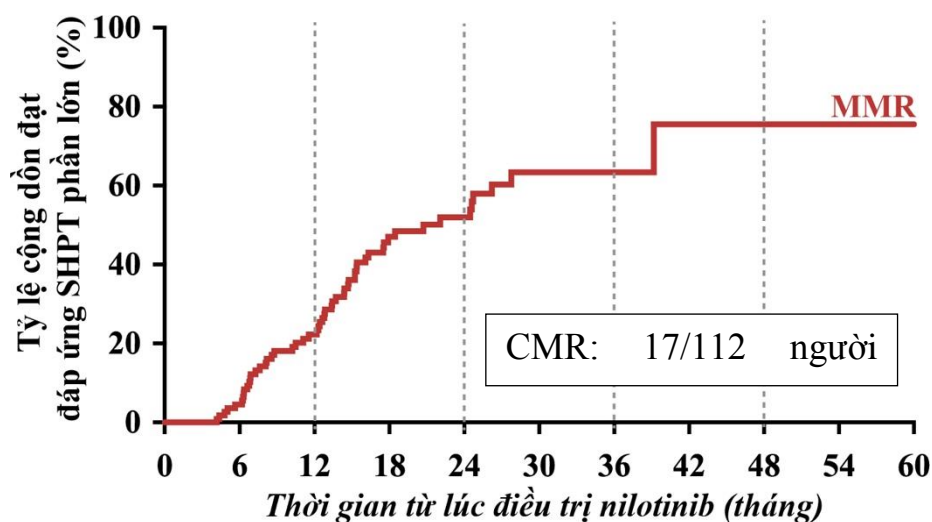
Biến số	HR	95% khoảng tin cậy	p
Tuổi:			
▪ ≤ 40 tuổi	1,2	0,7 – 2,0	0,58
▪ > 40 tuổi	1		
Dạng kháng:			
▪ DTTB và SHPT	1,1	0,5 – 1,6	0,73
▪ Huyết học	1		
Đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn trước nilotinib			
▪ Có	1,8	0,8 – 3,3	0,12
▪ Không	1		
Duy trì MCyR trước điều			

Biến số	HR	95% khoảng tin cậy	p
trị nilotinib			
▪ Có	7,4	3,3 – 16,5	0,00
▪ Không	1		
Thời gian từ chẩn đoán kháng/KDN đến nilotinib			
▪ ≤ 1 năm	2,5	1,3 - 4,6	0,00
▪ > 1 năm	1		

❖ **Nhận xét:** Qua phân tích đa biến, chỉ có 2 yếu tố : việc duy trì được MCyR trước điều trị nilotinib và thời gian từ lúc chẩn đoán kháng hay không dung nạp đến khi khởi động nilotinib là có liên quan thực sự đến tỷ lệ đạt được đáp ứng DTTB hoàn toàn tại thời điểm 24 tháng sau nilotinib.

3.3.3 Đánh giá đáp ứng sinh học phân tử sau điều trị nilotinib

3.3.3.1 Tỷ lệ người bệnh đạt đáp ứng sinh học phân tử theo thời gian



Biểu đồ 3.11: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn tỷ lệ người bệnh cộng dồn đạt đáp ứng SHPT phân tử lớn theo thời gian

❖ **Nhận xét:** Tỷ lệ đạt đáp ứng SHPT phần lớn tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 22,3% (95% KTC: 14,3 – 30,3%) và 51,9% (95% KTC: 41,1 – 62,7%). Có 17/112 người bệnh (chiếm 15,2%) trong nghiên cứu đạt được đáp ứng SHPT hoàn toàn sau nilotinib.

3.3.3.2 Khảo sát các yếu tố có ảnh hưởng đến tỷ lệ đạt đáp ứng sinh học phân tử phần lớn sau nilotinib

Bảng 3.10: Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng SHPT phần lớn sau nilotinib

Biến số	n	MMR		Biến số	n	MMR	
		sau 24 tháng (%)	p			sau 24 tháng (%)	p
Giới tính:				Tuổi:			
▪ Nam	74	57,7	0,50	▪ ≤ 40	41	67,0	0,02
▪ Nữ	38	46,5		▪ > 40	71	48,1	
Nguy cơ theo Sokal:				Nguy cơ theo EUTOS:			
▪ Thấp	9	73,3	0,08	▪ Thấp	31	59,7	0,84
▪ Trung bình	32	59,5		▪ Cao	81	54,6	
▪ Cao	71	51,0					
Kháng hay không dung nạp imatinib:				Dạng kháng:			
▪ Kháng	93	57,8	0,05	▪ Huyết học	9	50,0	0,00
▪ Không dung nạp	19	34,9		▪ DTTB	60	47,9	
				▪ SHPT	24	89,6	

Biến số	MMR			Biến số	MMR		
	n	sau 24 tháng (%)	<i>p</i>		n	sau 24 tháng (%)	<i>p</i>
Đột biến kháng thuốc:				Tăng liều imatinib:			
▪ <i>Có</i>	36	72,1	0,02	▪ <i>Có</i>	41	54,5	0,46
▪ <i>Không</i>	76	49,2		▪ <i>Không</i>	71	55,6	
Đạt CHR trước nilotinib				Duy trì được MCyR trước điều trị nilotinib			
▪ <i>Có</i>	82	66,4	0,00	▪ <i>Có</i>	57	77,0	0,00
▪ <i>Không</i>	30	30,1		▪ <i>Không</i>	55	31,1	
Thời gian từ chẩn đoán kháng/KDN đến nilotinib				Đạt CCyR trong 12 tháng đầu sau điều trị nilotinib			
▪ ≤ 1 năm	47	64,7	0,01	▪ <i>Có</i>	64	92,3	0,00
▪ > 1 năm	65	46,5		▪ <i>Không</i>	48	14,8	

❖ **Nhận xét:** Qua phân tích đơn biến, những người bệnh > 40 tuổi, kháng về mặt huyết học, không mang đột biến kháng imatinib, không đạt được đáp ứng huyết học hoàn toàn hay không duy trì được MCyR trước khi điều trị nilotinib, có thời gian từ lúc chẩn đoán kháng/ không dung nạp imatinib đến khi khởi động nilotinib > 1 năm hoặc không đạt được đáp ứng DTTB hoàn toàn trong 12 tháng đầu sau điều trị nilotinib đều có liên quan đến khả năng đạt được đáp ứng kém về SHPT phần lớn tại thời điểm 24 tháng ($p < 0,05$).

Bảng 3.11: Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng SHPT phân lớn sau nilotinib

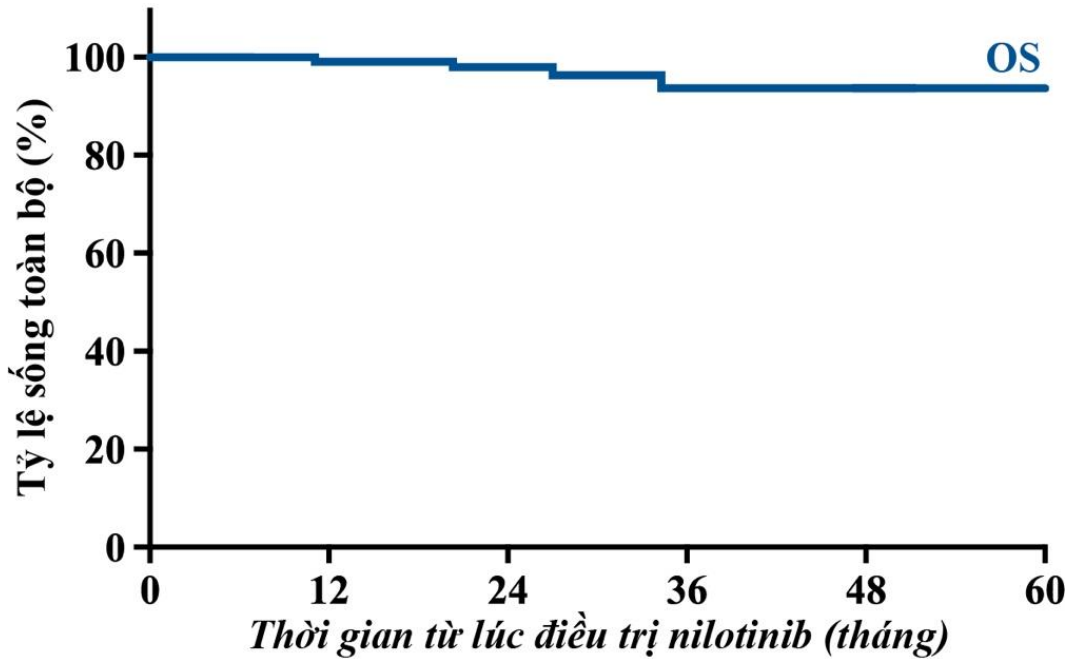
Biến số	HR	95% khoảng tin cậy	p
Tuổi:			
▪ ≤ 40 tuổi	1,1	0,5 – 1,7	0,77
▪ > 40 tuổi	1		
Dạng kháng:			
▪ SHPT	1,6	0,8– 3,4	0,21
▪ Huyết học và DTTB	1		
Độ biến kháng thuốc:			
▪ Có	1,8	0,9 – 3,8	0,09
▪ Không	1		
Đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn trước nilotinib			
▪ Có	1,1	0,5 – 2,7	0,81
▪ Không	1		
Duy trì được MCyR trước điều trị nilotinib			
▪ Có	3,1	1,1 – 8,3	0,03
▪ Không	1		
Thời gian từ chẩn đoán kháng/KDN đến nilotinib			
▪ ≤ 1 năm	2,1	1 – 4,3	0,05
▪ > 1 năm	1		
Đạt CCyR trong 12 tháng đầu sau điều trị nilotinib			
▪ Có	6,4	2,5 – 16,0	0,00
▪ Không	1		

❖ **Nhận xét:** Qua phân tích đa biến, chỉ có 3 yếu tố: Việc duy trì được MCyR trước điều trị nilotinib, thời gian từ lúc chẩn đoán kháng hay không dung

nap đến khi khởi động nilotinib và việc đạt được đáp ứng DTTB hoàn toàn trong 12 tháng đầu điều trị nilotinib là có liên quan thực sự đến tỷ lệ đạt được đáp ứng SHPT phần lớn tại thời điểm 24 tháng sau nilotinib ($p < 0,05$).

3.3.4 Đánh giá thời gian sống sau điều trị nilotinib

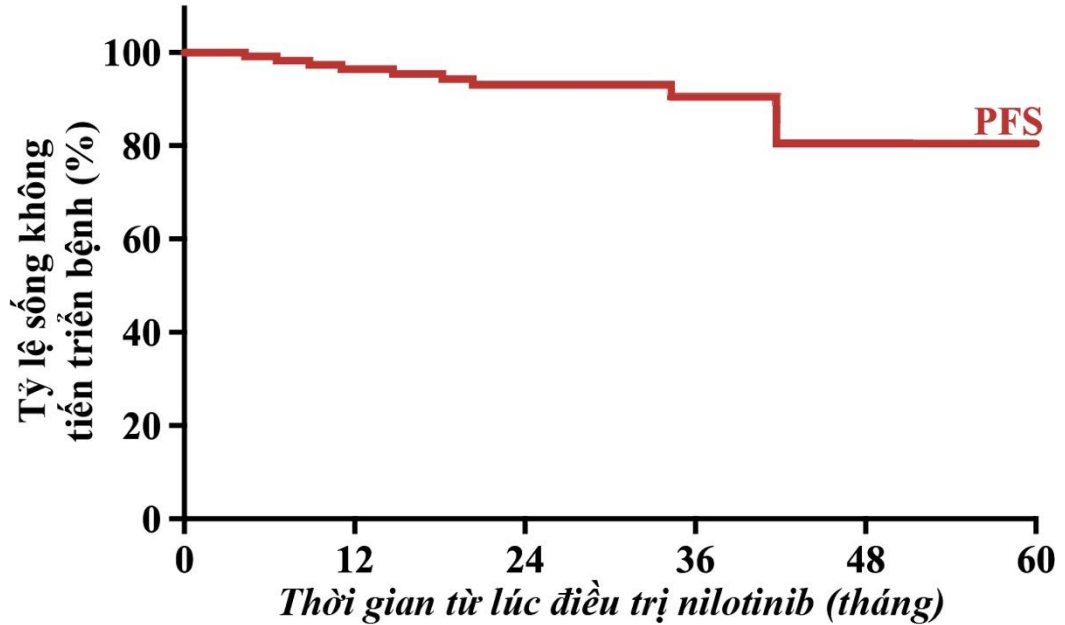
3.3.4.1 Thời gian sống toàn bộ chung trong nghiên cứu



Biểu đồ 3.12: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống toàn bộ (OS) chung trong nghiên cứu

❖ **Nhận xét:** Tỷ lệ sống toàn bộ (OS) chung sau 2 năm điều trị nilotinib là 97,9% (95% KTC: 95 – 100%).

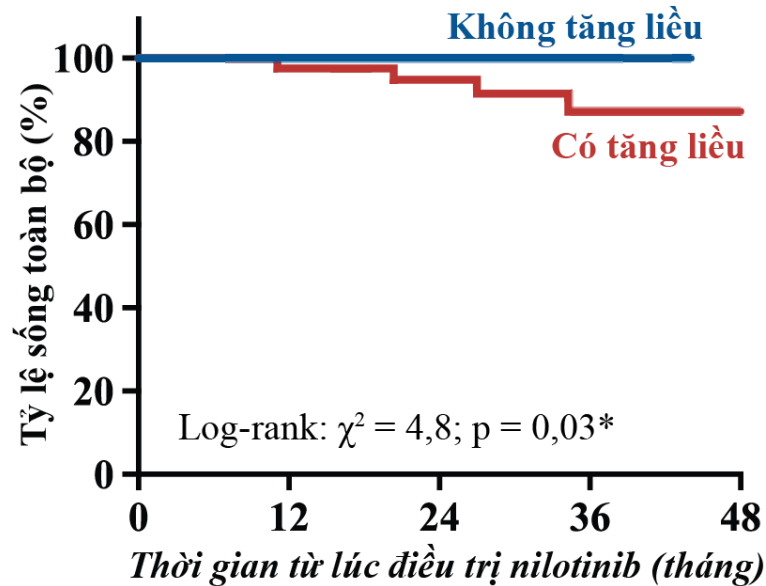
3.3.4.2 Thời gian sống không tiến triển bệnh chung trong nghiên cứu cứu



Biểu đồ 3.13: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS) chung trong nghiên cứu cứu

❖ **Nhận xét:** Tỷ lệ sống không tiến triển bệnh (PFS) chung sau 2 năm điều trị nilotinib là 93,1% (95% KTC: 88,2 – 98%).

3.3.4.3 So sánh giữa nhóm có và không tăng liều imatinib trước nghiên cứu

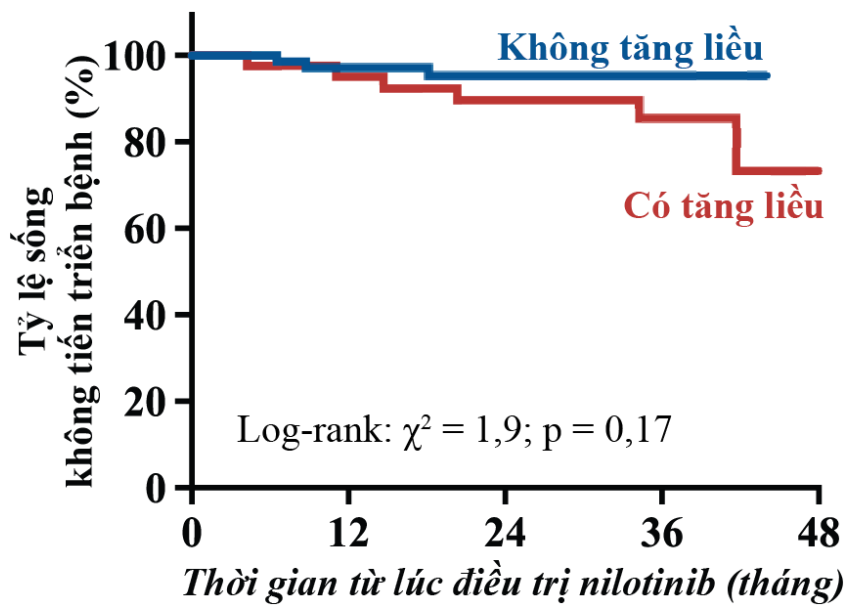


OS sau 2 năm điều trị nilotinib:

- Nhóm không tăng liều imatinib: 100%
- Nhóm có tăng liều imatinib: 94,8%

Biểu đồ 3.14: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống toàn bộ giữa 2 nhóm có và không tăng liều imatinib trước nghiên cứu

❖ **Nhận xét:** Nhóm có tăng liều imatinib trước nghiên cứu có thời gian sống toàn bộ kém hơn nhóm không tăng liều imatinib. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



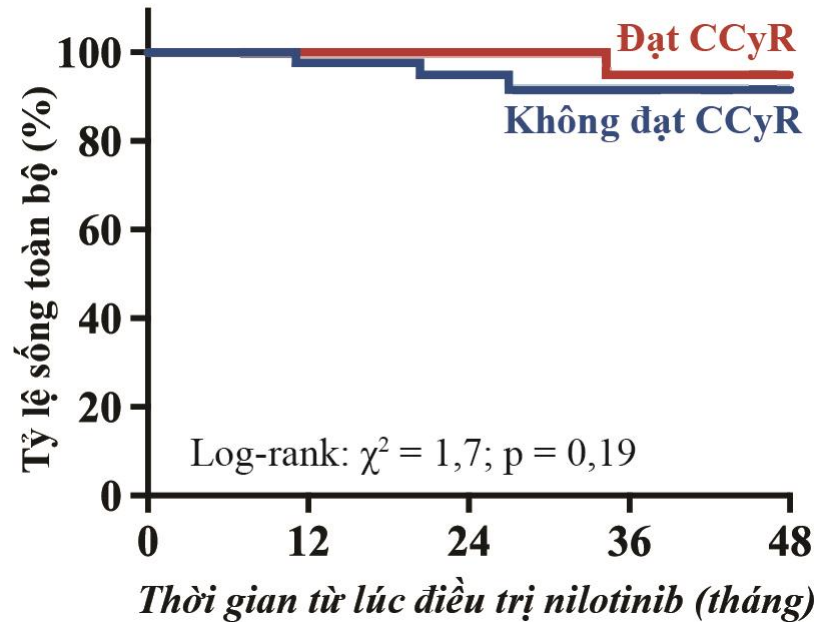
PFS sau 2 năm điều trị nilotinib:

- Nhóm không tăng liều imatinib: 95,2 %
- Nhóm có tăng liều imatinib: 89,7%

Biểu đồ 3.15: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian không tiến triển bệnh giữa 2 nhóm có và không tăng liều imatinib trước nghiên cứu

❖ **Nhận xét:** Nhóm có tăng liều imatinib trước nghiên cứu có thời gian sống không tiến triển bệnh kém hơn nhóm không tăng liều imatinib. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3.4.4 So sánh giữa nhóm đạt và không đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn (CCyR) với nilotinib



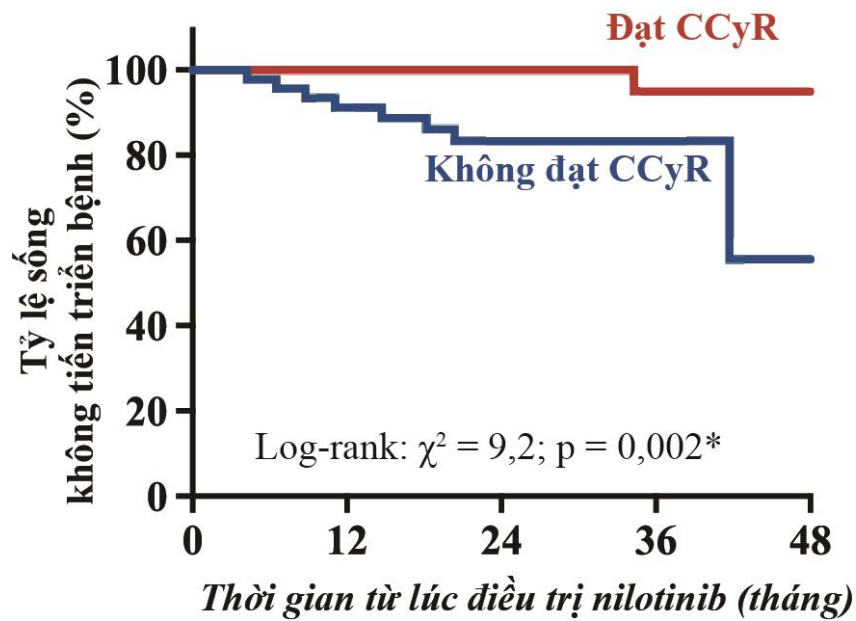
OS sau 2 năm điều trị nilotinib:

- Nhóm đạt CCyR với Nilotinib: 100%

- Nhóm không đạt CCyR với nilotinib: 95%

Biểu đồ 3.16: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống toàn bộ giữa 2 nhóm đạt và không đạt CCyR với nilotinib

❖ **Nhận xét:** Nhóm đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn với nilotinib có thời gian sống toàn bộ tốt hơn nhóm không đạt được đáp ứng này. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



PFS sau 2 năm điều trị nilotinib:

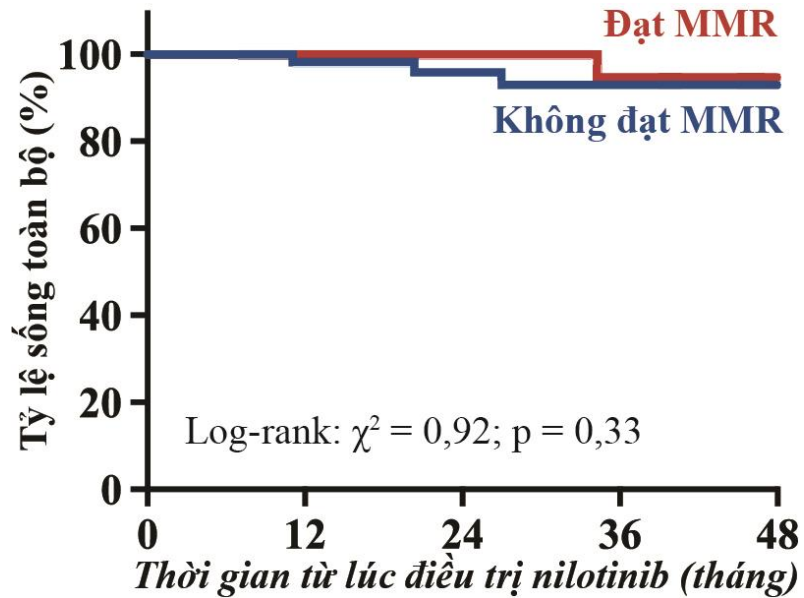
- Nhóm đạt CCyR với Nilotinib: 100%

- Nhóm không đạt CCyR với nilotinib: 83,4%

Biểu đồ 3.17: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống không tiến triển bệnh giữa 2 nhóm đạt và không đạt CCyR với nilotinib

❖ **Nhận xét:** Nhóm đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn với nilotinib có thời gian sống không tiến triển bệnh tốt hơn nhóm không đạt được đáp ứng này. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.4.5 So sánh giữa nhóm đạt và không đạt đáp ứng SHPT phần lớn (MMR) với nilotinib

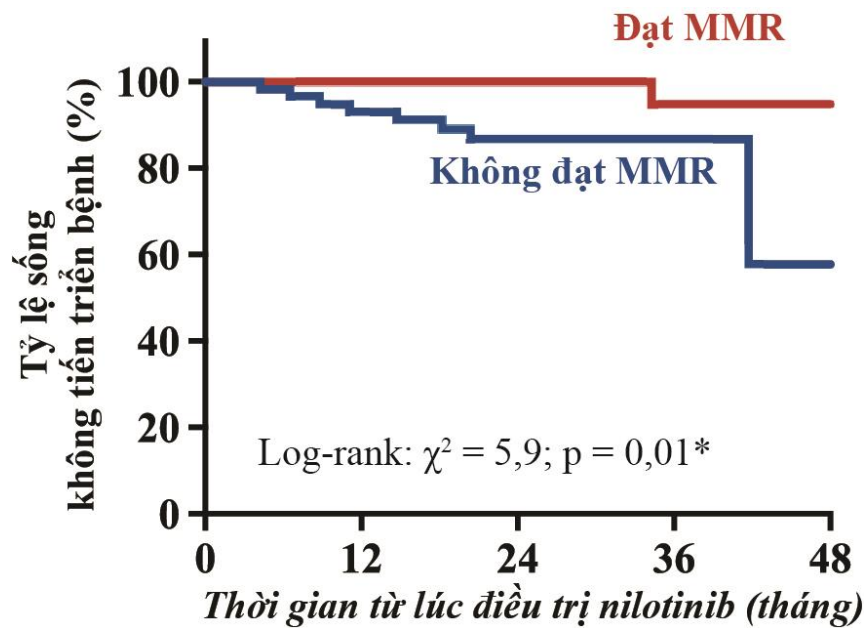


OS sau 2 năm điều trị nilotinib:

- Nhóm đạt MMR với Nilotinib: 100%
- Nhóm không đạt MMR với nilotinib: 96%

Biểu đồ 3.18: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống toàn bộ giữa 2 nhóm đạt và không đạt MMR với nilotinib

❖ **Nhận xét:** Nhóm đạt đáp ứng SHPT phần lớn với nilotinib có thời gian sống toàn bộ tốt hơn nhóm không đạt được đáp ứng này. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



PFS sau 2 năm điều trị nilotinib:

- Nhóm đạt MMR với Nilotinib: 100%
- Nhóm không đạt MMR với nilotinib: 86,7%

Biểu đồ 3.19: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống không tiến triển bệnh giữa 2 nhóm đạt và không đạt MMR với nilotinib

❖ **Nhận xét:** Nhóm đạt đáp ứng SHPT phần lớn với nilotinib có thời gian sống không tiến triển bệnh tốt hơn nhóm không đạt được đáp ứng này. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.4 ĐỘC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN NILOTINIB TRONG NGHIÊN CỨU

3.4.1 Độc tính liên quan huyết học

Bảng 3.12: Phân bố độc tính liên quan huyết học

Độc tính	Độ 1 – 2, n (%)	Độ 3 – 4, n (%)	Tổng cộng n (%)
Giảm tiểu cầu	15 (13,4)	17 (15,2)	32 (28,6)
Thiếu máu	7 (6,3)	1 (0,9)	8 (7,1)
Giảm bạch cầu	6 (5,3)	4 (3,6)	10 (8,9)

❖ **Nhận xét:** Độc tính huyết học phổ biến và nặng nhất sau điều trị nilotinib là giảm tiểu cầu.

3.4.2 Độc tính không liên quan huyết học

Bảng 3.13: Phân bố độc tính không liên quan huyết học

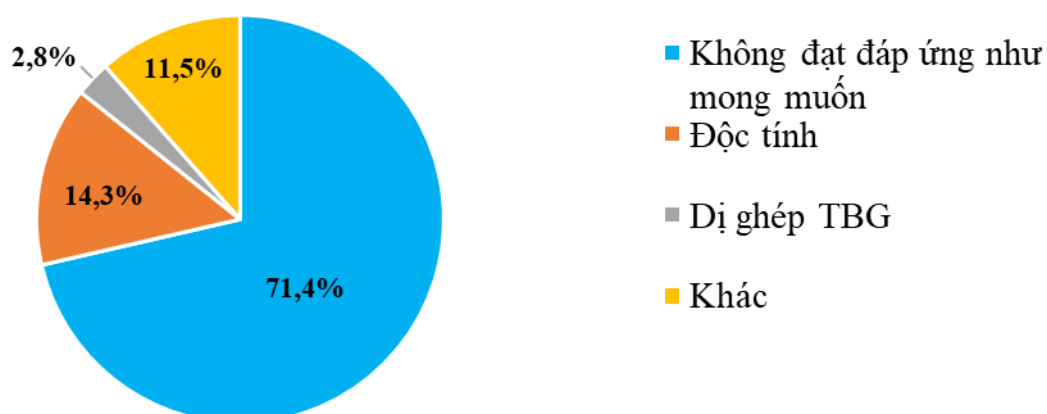
Độc tính	Độ 1-2, n (%)	Độ 3-4, n (%)	Tổng cộng, n (%)
Kéo dài đoạn QTc	38 (33,9)	8 (7,1)	46 (41,0)
Tăng đường huyết	39 (34,8)	1 (0,9)	40 (35,7)
Tăng cholesterol	35 (31,3)	0 (0)	35 (31,3)
Tăng enzym gan	20 (17,9)	3 (2,7)	23 (20,6)
Đỏ da	19 (16,9)	1 (0,9)	20 (17,8)
Chậm nhịp xoang	14 (12,5)	0 (0)	14 (12,5)
Ngứa	14 (12,5)	0 (0)	14 (12,5)
Đau cơ	11 (9,8)	1 (0,9)	12 (10,8)
Đau đầu	9 (8,0)	0 (0)	9 (8,0)
Tăng triglyceride máu	7 (6,3)	1 (0,9)	8 (7,2)

Độc tính	Độ 1-2, n (%)	Độ 3-4, n (%)	Tổng cộng, n (%)
Tăng huyết áp	6 (5,4)	0 (0)	6 (5,4)
Đau bụng	4 (3,6)	0 (0)	4 (3,6)
Tê tay chân	3 (2,7)	0 (0)	3 (2,7)
Nôn ói	2 (1,8)	0 (0)	2 (1,8)
Đau ngực	2 (1,8)	0 (0)	2 (1,8)
Cơn đau thắt ngực	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,9)
Xuất huyết não	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Đột quy	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Viêm phổi	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Tắc động mạch	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,9)

❖ **Nhận xét:** Độc tính không liên quan huyết học phổ biến nhất là các độc tính về tim mạch (như kéo dài đoạn QTc, chậm nhịp xoang) và độc tính về chuyển hóa (như tăng đường huyết, tăng cholesterol). Một số độc tính về mạch máu mặc dù chiếm tỷ lệ ít nhưng ở mức độ 3-4 (như đau thắt ngực và tắc động mạch).

3.4.3 Tỷ lệ ngưng điều trị do độc tính thuốc

Đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 35/112 người bệnh (chiếm 31,3%) ngưng điều trị.



Biểu đồ 3.20: Phân bố các nguyên nhân ngưng nilotinib (n=35)

❖ **Nhận xét:** Tỷ lệ ngưng điều trị do độc tính thuốc không cao (chiếm 14,5%). Trong khi đó, ngưng thuốc do không đạt đáp ứng như mong muốn vẫn chiếm ưu thế. Có 11,5% người bệnh ngưng điều trị do những nguyên nhân khác: như theo ý muốn của người bệnh (3 người bệnh), bỏ tái khám (1 người bệnh).

3.4.4 Phân tích những trường hợp ngưng thuốc do độc tính của nilotinib

Bảng 3.14: Đặc điểm những người bệnh ngưng thuốc do độc tính trong nghiên cứu

STT	1	2	3	4	5
<i>Giới tính</i>	Nam	Nữ	Nam	Nữ	Nữ
<i>Tuổi</i>	44	32	54	52	61
<i>Lý do chuyển sang nilotinib</i>	Kháng imatinib với đột biến F317L và H396R	Kháng imatinib, không đột biến kháng thuốc	Kháng imatinib, không đột biến kháng thuốc	Không dung nạp imatinib, không đột biến	Kháng imatinib với đột biến E281K
<i>Thời gian sử dụng nilotinib</i>	22 tháng	14 tháng	5 tháng	4,5 tháng	6 tháng
<i>Đáp ứng tốt nhất với nilotinib</i>	PCyR	MMR	CHR	CHR	CHR

STT	1	2	3	4	5
<i>Độc tính</i>	Viêm phổi (độ 2); Tăng lipid máu (độ 1); Tăng đường huyết (độ 2) tái đi tái lại	Đỏ da (độ 3) không cải thiện hoàn toàn khi ngưng và giảm liều thuốc	Giảm tiểu cầu (độ 3) kéo dài.	Kéo dài QTc (độ 4); Đau cơ (độ 1); Đau đầu (độ 1); Giảm tiểu cầu (độ 4).	Đau cơ (độ 4) không cải thiện với chăm sóc hỗ trợ
<i>Tình trạng sau ngưng thuốc</i>	Chuyển điều trị hydroxyurea, vẫn duy trì ở giai đoạn mạn đến cuối nghiên cứu	Chuyển điều trị duy trì với hydroxyurea, vẫn duy trì ở giai đoạn mạn đến cuối nghiên cứu	Tiến triển sau 1 năm, còn sống vào cuối nghiên cứu	Chuyển điều trị duy trì với hydroxyurea, vẫn duy trì ở giai đoạn mạn đến cuối nghiên cứu	Chuyển điều trị duy trì với hydroxyurea, vẫn duy trì ở giai đoạn mạn đến cuối nghiên cứu

Nhận xét: Trong 5 người bệnh phải ngưng thuốc do độc tính, 3/5 trường hợp xuất hiện độc tính khá sớm (<12 tháng điều trị với nilotinib). Đa số độc tính ở mức độ 3-4 không cải thiện sau điều trị hỗ trợ. Có 1 trường hợp chỉ xuất hiện độc tính độ 2, tuy nhiên mắc cùng lúc nhiều độc tính và tái đi tái lại nhiều lần.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

Từ khi các thuốc ức chế tyrosin kinase ra đời, việc điều trị bệnh BCMDT đã chuyển sang một bước ngoặt rất lớn với nhiều thành công vượt bậc. Mặc dù đến nay, imatinib là lựa chọn hàng đầu cho bệnh BCMDT giai đoạn mạn, nhưng số lượng người bệnh thất bại điều trị hay không dung nạp thuốc cũng chiếm tỷ lệ không nhỏ. Theo nghiên cứu IRIS, sau thời gian theo dõi 10 năm, có 49,2% người bệnh phải ngừng imatinib. Trong đó, 1/3 các trường hợp là do không đạt được đáp ứng như mong muốn và 14% người bệnh không dung nạp thuốc [110]. Nghiên cứu tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM cũng ghi nhận 16,1% người bệnh kháng imatinib sau 5 năm theo dõi [97]. Điều này đặt ra những thách thức rất lớn cho các nhà lâm sàng trong việc kiểm soát bệnh lâu dài. Nilotinib là một trong những thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ 2 được áp dụng điều trị những trường hợp khó khăn này nhưng chỉ vừa được triển khai tại nước ta gần đây. Nghiên cứu chúng tôi là một trong những tổng kết đầu tiên với số mẫu đủ lớn và thời gian theo dõi dài để có thể đánh giá được hiệu quả cũng như độc tính của nilotinib trên quần thể của người Việt Nam.

4.1 ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NGƯỜI BỆNH NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu nhận được 112 người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu với tuổi trung vị 45,5 tuổi. Tuổi trung vị của các người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác. Tuổi trung vị lần lượt trong nghiên cứu của Kantarjian, Cony-Makhoul và Nicolini là 58, 61 và 53 tuổi [69-111-112]. Thực tế, một số nghiên cứu dịch tễ học đã nhận thấy quần thể người Châu Á, trong đó có Việt Nam, có tỷ lệ mắc BCMDT thấp hơn, nhưng lại xuất hiện ở tuổi trẻ hơn nhiều so với các nước Phương Tây. Nghiên cứu phân tích nhiều quốc gia và nhiều chủng tộc của

Mendizabal đã cho thấy nếu như các người bệnh phương Tây chẩn đoán bệnh BCMDT vào khoảng 67 tuổi, thì các người bệnh Châu Á lại phát hiện bệnh sớm hơn vào khoảng 47 tuổi [113]. Trong quá khứ, nhiều nhà khoa học nghĩ rằng có mối liên hệ giữa nền nông nghiệp và tiếp xúc với hóa chất liên quan đến nghề nghiệp có thể là nguyên nhân gây bệnh, tuy nhiên vẫn chưa chứng minh rõ ràng được mối liên hệ này [114]. Một giả thuyết có khả năng nhất nằm ở sự khác nhau về yếu tố di truyền giữa các chủng tộc thúc đẩy cho việc hình thành bệnh khi tiếp xúc với môi trường. Đây vẫn còn đang là lĩnh vực được nghiên cứu tìm hiểu trong thời gian gần đây.

Đa số người bệnh trong nghiên cứu thuộc nhóm nguy cơ cao theo Sokal và EUTOS. Đặc điểm này tương đồng với nhiều nghiên cứu khác vì nhóm người bệnh nguy cơ cao theo Sokal hay EUTOS là nhóm đáp ứng kém với các thuốc ức chế tyrosin kinase. Nghiên cứu của Marin và cộng sự trên 282 người bệnh BCMDT điều trị bước đầu với imatinib đã ghi nhận được tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn cộng dồn sau 8 năm ở nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao theo Sokal lần lượt là 93,6%, 86,7% và 76,3% ($p < 0.001$). Tuy nhiên tác giả lại không ghi nhận được khác nhau có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ đáp ứng DTTB hoàn toàn theo chỉ số EUTOS [115]. Trong khi đó, tác giả Breccia và cộng sự khi nghiên cứu trên 208 người bệnh BCMDT điều trị với imatinib lại chứng minh được rằng chỉ số EUTOS liên quan khá chặt chẽ với khả năng đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn và đáp ứng SHPT phần lớn [108]. Mặc dù còn nhiều kết quả tranh cãi, nhưng đa số vẫn đồng thuận việc sử dụng 2 chỉ số này như là một đánh giá sơ bộ lúc chẩn đoán, từ đó nhà lâm sàng có thể chuyển sang sử dụng sớm các thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ sau nhằm giúp người bệnh đạt đáp ứng nhanh và sâu hơn [116].

Tất cả người bệnh BCMDT giai đoạn mạn trong nghiên cứu đều được bắt đầu với imatinib liều chuẩn (400 mg/ngày) ngay sau chẩn đoán. Thời gian

trung vị điều trị với imatinib liều chuẩn là 24,1 tháng (*Bảng 3.2*). Thời gian này gần tương đương với nghiên cứu của Cony-Makhoul, Miyamura, Hussain và Ailawadhi [111-117-119]. Chúng tôi nhận thấy có một khoảng phân bố khá rộng trong thời gian điều trị imatinib liều chuẩn, thấp nhất là 1 tháng và dài nhất là 112,2 tháng. Lý do là những người bệnh kháng nguyên phát thường được xác định sớm trong năm đầu tiên của điều trị imatinib. Ngược lại, những người bệnh kháng thứ phát thường đã đạt một mức đáp ứng nào đó trong khoảng thời gian tương đối dài, sau đó không còn duy trì được đáp ứng này nữa nên được xem là kháng thuốc. Do đó những người bệnh kháng thứ phát có thời gian sử dụng imatinib dài hơn so với người bệnh kháng nguyên phát.

Một nửa người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ đạt được tối đa đáp ứng huyết học hoàn toàn với imatinib. Tỷ lệ người bệnh đạt đáp ứng DTTB phần lớn và hoàn toàn thấp (*Bảng 3.2*). Đặc điểm này cũng tương tự nghiên cứu của tác giả Jabbour khi khảo sát trên 169 người bệnh BCMMDT thất bại với điều trị imatinib. Đa số người bệnh trong nghiên cứu này chỉ đạt đáp ứng tốt nhất ở mức huyết học (chiếm 46%), ngược lại tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn chỉ 28,4% [94]. Điều này cho thấy một thực tế là người bệnh kháng imatinib đa số thường vẫn còn số lượng tế bào máu ngoại biên hoàn toàn bình thường. Việc theo dõi sát thường xuyên bằng các xét nghiệm kỹ thuật cao như FISH hay PCR rất cần thiết nhằm phát hiện sớm các trường hợp kháng thuốc ở mức DTTB hay SHPT, từ đó các bác sĩ lâm sàng có hướng thay đổi điều trị thích hợp hơn.

Hầu hết các người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi thuộc nhóm kháng imatinib, còn nhóm không dung nạp chỉ chiếm 17% (*Bảng 3.2*). Sự chênh lệch này cũng tương tự một số nghiên cứu trên thế giới (*Bảng 4.1*). Mặc dù nhóm không dung nạp ít, nhưng đây cũng là những trường hợp khó

kiểm soát. Các người bệnh không dung nạp thường phải ngưng thuốc hay giảm liều imatinib từng đợt. Nghiên cứu của Marin và cộng sự đã chứng minh được nếu người bệnh đảm bảo sử dụng imatinib trên 90% số liều thì khả năng sẽ đạt được đáp ứng SHPT phần lớn là 93,7%. Ngược lại tỷ lệ này chỉ là 23% [68]. Chính việc xuất hiện nhiều độc tính do imatinib đã khiến người bệnh không tuân thủ điều trị và do đó sẽ khó đạt được những đáp ứng như mong muốn. Tác giả Angeles-Velazquez và cộng sự cũng chứng tỏ được những người bệnh không dung nạp imatinib nếu không chuyển đổi điều trị thích hợp sẽ có 1,78 lần nguy cơ chuyển cấp cao hơn nhóm còn dung nạp thuốc [120]. Do đó những người bệnh không dung nạp imatinib cũng đòi hỏi một chiến lược kiểm soát bệnh tích cực như chính những người bệnh kháng thuốc.

Bảng 4.1: So sánh tỷ lệ người bệnh kháng và không dung nạp imatinib trong các nghiên cứu

Nghiên cứu	Cỡ mẫu, n	Kháng imatinib, n (%)	Không dung nạp imatinib, n (%)
Tiribelli M. [121]	68	35 (51%)	31 (46%)
Koren-Michowitz [103]	88	66 (75%)	22 (25%)
Manuprasad A. [122]	37	33 (89%)	4 (11%)
Nicolini F.E. [112]	1422	848 (59,6%)	573 (40,3%)
Kantarjian H.M. [69]	280	194 (69%)	86 (31%)
Chúng tôi	112	93 (83%)	19 (17%)

Trong 93 người bệnh kháng imatinib, nhóm kháng về mặt DTTB chiếm ưu thế (hơn 2/3 các trường hợp). Đặc điểm này cũng tương tự trong nghiên cứu của Jabbour. Tác giả nghiên cứu trên 84 người bệnh kháng imatinib liều chuẩn và xác định tỷ lệ kháng về mặt DTTB (bao gồm cả kháng nguyên phát và thứ phát) là 75%, cao hơn nhiều so với tỷ lệ người bệnh kháng về mặt huyết học (25%) [88]. Tác giả Chaitanya và cộng sự cũng ghi nhận đa số

người bệnh kháng về mặt DTTB nhiều hơn [123]. Sự phân bố người bệnh ở các mức độ kháng có thể khác nhau giữa các nghiên cứu, chủ yếu liên quan đến thời điểm lựa chọn người bệnh. Các đáp ứng huyết học, đáp ứng DTTB và SHPT thực tế là một phổ liên tục từ thấp nhất đến sâu nhất. Do đó, nếu không kiểm soát tốt thì người bệnh kháng về mặt DTTB cũng sẽ dần chuyển thành kháng về mặt huyết học.

Có 36,6% người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi được điều trị với tăng liều thuốc lên 600mg hoặc 800mg/ngày. Tỷ lệ người bệnh tăng liều imatinib trước nilotinib của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Tiribelli [121], nhưng lại thấp hơn nghiên cứu của tác giả Kantarjian [69]. Sự khác biệt này có thể xuất phát từ những hướng dẫn điều trị khác nhau ở mỗi trung tâm. Trước đây, khi mà các thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ sau chưa nhiều, tăng liều imatinib có thể là một lựa chọn hàng đầu cho những người bệnh kháng thuốc. Nhưng hiện nay hướng dẫn của ELN đã không còn khuyến cáo sử dụng liệu pháp tăng liều trong những trường hợp này nữa [5]. Nguyên nhân đến từ nhiều nghiên cứu so sánh đối đầu giữa các thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ sau và liệu pháp tăng liều imatinib [124-125]. Kết quả từ những nghiên cứu này đều chứng minh thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ sau có nhiều lợi thế hơn cả về mặt đáp ứng và thời gian sống lâu dài.

Hầu hết các người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi phải chấm dứt liệu pháp tăng liều do không đạt được đáp ứng như mong muốn. Thực tế cho thấy hơn một nửa người bệnh chỉ đạt tối đa đến mức đáp ứng huyết học hoàn toàn. Tỷ lệ người bệnh đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn với liều cao imatinib khá khiêm tốn và chỉ trong thời gian ngắn (*Bảng 3.3*). Đặc điểm này được ghi nhận tương tự trong nghiên cứu của Marin và cộng sự [126]. Tác giả khảo sát trên 36 người bệnh BCMDT kháng imatinib liều chuẩn 400mg/ngày. Có 12 người bệnh tăng lên liều 800 mg/ngày, 23 người bệnh với liều 600 mg/ngày

và 1 người bệnh nhận tới liều 1000mg/ngày. Mặc dù có 39% người bệnh cải thiện được đáp ứng DTTB, nhưng chỉ có 19% đạt được đáp ứng DTTB hoàn toàn. Đến 43% người bệnh nhanh chóng mất đáp ứng tốt nhất mà họ đã đạt được khi kết thúc nghiên cứu [126]. Imatinib liều cao chỉ thích hợp cho những trường hợp kháng thuốc do nguyên nhân không đủ nồng độ thuốc tiếp cận đến protein BCR-ABL. Tuy nhiên đa số người bệnh kháng imatinib lại có mang đột biến điểm trên BCR-ABL làm cho imatinib không thể gắn vào được. Do đó, tăng liều không thể đủ để kiểm soát bệnh lâu dài ở các người bệnh kháng với imatinib liều chuẩn.

Như vậy có thể nói cơ bản nhóm người bệnh BCMMDT giai đoạn mạn kháng hay không dung nạp imatinib trong nghiên cứu của chúng tôi có những đặc điểm về phân bố tuổi, giới, đặc điểm điều trị imatinib tương tự với các nghiên cứu trước ở nhóm này.

4.2 ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ SINH HỌC TRƯỚC KHI BẮT ĐẦU ĐIỀU TRỊ NILOTINIB

Vì nilotinib trong nghiên cứu của chúng tôi là điều trị bước hai, nên một số người bệnh vẫn còn duy trì mức đáp ứng nào đó với imatinib trước khi bắt đầu nilotinib, nhất là đáp ứng về mặt huyết học. Điều này thể hiện bằng tỷ lệ thấp các người bệnh có biểu hiện lâm sàng rõ ràng của bệnh lúc bắt đầu nilotinib (*Biểu đồ 3.2*). Tác giả Giles và cộng sự đã ghi nhận rằng trước khi bắt đầu điều trị bước hai với nilotinib, 37/39 người bệnh BCMMDT giai đoạn mạn có điểm tổng trạng chỉ ở mức 0 - 1 theo WHO [127]. Ngoài ra, nghiên cứu của Ailawadhi đã chứng minh tất cả 18 người bệnh BCMMDT giai đoạn mạn kháng imatinib đều có điểm ECOG từ 0-1 trước khi bắt đầu nilotinib [119]. Mức điểm 0 – 1 theo WHO hay ECOG đều thể hiện người bệnh không có biểu hiện của bệnh hoặc chỉ suy giảm tối thiểu chức năng hoạt động (*Phụ lục 5*), tương đồng với đặc điểm lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi.

Về đặc điểm sinh học trước khi bắt đầu nilotinib, đa số các người bệnh của chúng tôi đều có chỉ số huyết học bình thường như nồng độ hemoglobin, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, tỷ lệ tế bào non trong tủy. Tương tự, nghiên cứu của Kantarjian ở 280 người bệnh BCMDT giai đoạn mạn điều trị với nilotinib cũng ghi nhận những chỉ số hemoglobin trung vị (12 g/dl), số lượng bạch cầu trung vị ($9,9 \times 10^9/L$) và số lượng tiểu cầu trung vị ($309 \times 10^9/L$) nằm trong giới hạn bình thường [69]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Hussain tại Ấn Độ lại cho thấy số lượng bạch cầu trung vị khá cao ($33,57 \times 10^9/L$) trước khi điều trị nilotinib, mặc dù nồng độ hemoglobin và số lượng tiểu cầu trung vị vẫn bình thường [118]. Điều này khác với nghiên cứu của chúng tôi và Kantarjian, có thể vì mẫu nghiên cứu của Hussain bao gồm cả những người bệnh giai đoạn tiến triển và chuyển cấp, ít nhiều có ảnh hưởng đến những bất thường huyết học ban đầu.

Tầm soát đột biến kháng imatinib là một xét nghiệm bắt buộc trước khi chuyển đổi các thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ sau [128]. Tỷ lệ người bệnh mang đột biến của chúng tôi gần tương đương với nghiên cứu của Koren-Mitchowitz [103], nhưng cao hơn nghiên cứu của Miyamura và thấp hơn của Kantarjian [69] và Manuprasad [122]. Chúng tôi cũng ghi nhận đột biến M244V là một trong số những đột biến phổ biến, tương tự như các nghiên cứu khác (Bảng 4.2). Tuy nhiên chúng tôi chỉ lựa chọn vào nghiên cứu các người bệnh không có đột biến hoặc đột biến còn nhạy với nilotinib, phù hợp với hướng dẫn điều trị thực tế tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP.HCM.

Đột biến trên vùng kinase của BCR-ABL thường là dạng đột biến điểm, nghĩa là thay thế một nucleotid này bằng một nucleotid khác, từ đó là thay đổi acid amin và cấu trúc protein tương ứng [129]. Trong khi đó chúng tôi có phát hiện thêm một số mất đoạn và chèn đoạn trên vùng này. Vai trò của các đột biến mất đoạn và chèn đoạn không mạnh mẽ như các đột biến điểm, nên

không ảnh hưởng đến việc lựa chọn các thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ sau. Chẳng hạn, Gaillard và cộng sự đã nghiên cứu trên 17 người bệnh BCMDT mới chẩn đoán và 63 người bệnh kháng imatinib đã phát hiện rằng tỷ lệ xuất hiện mất đoạn trên exon 7 của BCR-ABL là khá phổ biến và không phải nguyên nhân chính gây kháng thuốc [130]. Mặt khác, tác giả O'Hare đã khảo sát 20 người bệnh BCMDT kháng imatinib có mang đột biến chèn đoạn [131]. Ông và cộng sự đã chứng minh được cả *in vitro* và *in vivo* là các đột biến chèn đoạn này không gây tăng hoạt tính kinase của BCR-ABL nên không liên quan đến nguyên nhân gây kháng thuốc. Chính vì thế chúng tôi vẫn nhận những người bệnh có mang đột biến chèn đoạn và mất đoạn vào trong nghiên cứu điều trị với nilotinib.

Bảng 4.2: Bảng so sánh tỷ lệ xuất hiện và dạng đột biến trên BCR-ABL trong các nghiên cứu

Nghiên cứu	Cỡ mẫu (n)	Tỷ lệ mang đột biến (%)	Các đột biến chiếm tỷ lệ cao
Kantarjian H.M. [69]	280	42%	M351T, M244V, F359V, Y253H, E255K, H396R
Manuprasad A. [122]	37	55%	G250E, M244V
Koren-Michowitz [103]	88	26%	T315I, M244V, G250E, E255K, F359V
Miyamura K. [117]	45	8,9%	M244V, E255K, E459K E355A/G, E453V/K/Q,
Chúng tôi	112	32,1%	chèn đoạn, M244V, M315T, H396R.

Trước khi chuyển sang nilotinib, phân bố tỷ lệ các mức đáp ứng còn duy trì được có khác nhau giữa các nghiên cứu (*Bảng 4.3*) nhưng nhìn chung tỷ lệ

người bệnh còn giữ đáp ứng DTTB hoàn toàn không cao. Thời gian trung vị từ lúc chẩn đoán kháng hay không dung nạp imatinib đến lúc điều trị nilotinib trong nghiên cứu kéo dài 18 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi. Điều này phản ánh một thực tế đó là trong một thời gian dài trước đây người bệnh tại Việt Nam chưa có điều kiện tiếp cận với các thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ sau. Do đó lựa chọn kiểm soát tình trạng kháng thuốc hay không dung nạp khá hạn chế, chỉ bao gồm: tăng liều imatinib, dị ghép tế bào gốc hay hydroxyurea. Vì thế thời gian chờ đợi cũng sẽ kéo dài hơn.

Bảng 4.3: So sánh tỷ lệ các mức đáp ứng trước khi bắt đầu nilotinib trong các nghiên cứu

Nghiên cứu	Cỡ mẫu (n)	Đáp ứng trước điều trị nilotinib		
		Huyết học hoàn toàn	DTTB phần lớn	DTTB hoàn toàn
Cony-Makhoul [111]	146	84,9%		59,6%
Hussain S. [118]	82	51,2%	20,7%	0%
Kantarjian H.M [132]	321	36%	11%	3%
Chúng tôi	112	73,2%	50,9%	21,4%

4.3 ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG VÀ THỜI GIAN SỐNG CÒN SAU ĐIỀU TRỊ NILOTINIB

4.3.1 Đáp ứng huyết học hoàn toàn sau nilotinib

Khi bàn đến đáp ứng với bất kỳ thuốc ức chế tyrosin kinase nào, các nhà nghiên cứu cũng đều xét đến 3 mức độ từ thấp đến cao: đáp ứng huyết học, đáp ứng DTTB và đáp ứng SHPT. Đáp ứng huyết học là mức đáp ứng nhanh

chóng đạt được nhất. Khoảng 80% người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi đạt được đáp ứng huyết học hoàn toàn sau 3 tháng. Hơn 10% người bệnh đạt đáp ứng này ở thời điểm tương đối muộn hơn. So với các nghiên cứu ở nhiều quần thể khác nhau trên thế giới, tỷ lệ đạt huyết học hoàn toàn sau 3 tháng và 6 tháng tương đương, thậm chí cao hơn (*Bảng 4.4*). Điều này có thể bắt nguồn từ sự khác biệt về đặc tính mẫu trong nghiên cứu. Một số nghiên cứu như của Koren-Michowitz, Kuo C-Y, Hussain có chọn cả những người bệnh ở giai đoạn tiến triển, mặc dù số lượng người bệnh giai đoạn muộn vẫn chiếm ưu thế. Đa số người bệnh giai đoạn tiến triển chậm và kém đạt đáp ứng huyết học hơn giai đoạn muộn. Điều này đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu về các tyrosin kinase trước đây. Chẳng hạn Koren-Mitchowitz khi khảo sát 88 người bệnh BCMDT điều trị với nilotinib (66% người bệnh giai đoạn muộn) đã ghi nhận tỷ lệ đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn tổng cộng là 71% ở giai đoạn muộn, cao hơn 60% ở giai đoạn tiến triển [103]. Tương tự, nghiên cứu của Usuki điều trị nilotinib trên 34 người bệnh BCMDT tại Nhật (47% người bệnh ở giai đoạn muộn). Nếu như tác giả ghi nhận tỷ lệ đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn 100% sau 36 tháng ở nhóm giai đoạn muộn, thì tỷ lệ này chỉ còn 14 -25% ở giai đoạn tiến triển và chuyển cấp [133].

Một đặc điểm khác có thể làm tỷ lệ đáp ứng huyết học hoàn toàn của chúng tôi cao hơn. Đó là đa số các nghiên cứu lựa chọn mẫu người bệnh có mang cả đột biến không nhạy với nilotinib (*Bảng 4.4*). Mục đích của các nghiên cứu này là nhằm đánh giá khả năng đáp ứng trên thực tế của các đột biến so với dữ liệu *in vitro*. Tuy nhiên, trên thực hành lâm sàng, điều này có thể không phù hợp do ảnh hưởng đến chi phí điều trị và giảm khả năng kiểm soát bệnh lâu dài.

Bảng 4.4: So sánh tỷ lệ đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn giữa các nghiên cứu

Nghiên cứu	Số mẫu	Tỷ lệ đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn	Chú thích
Koren-Michowitz [103] (Châu Âu)	58/88 người bệnh giai đoạn mạn	71% (tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu)	Bao gồm những trường hợp có đột biến không nhạy nilotinib
Chansung K. [134] (Thái Lan)	106 người bệnh giai đoạn mạn	91% (sau 3 tháng)	Chỉ loại những trường hợp có đột biến T315I
Kuo C-Y [135] (Đài Loan)	76/85 người bệnh giai đoạn mạn	80% (sau 6 tháng)	Bao gồm những trường hợp có đột biến không nhạy nilotinib
Kantarjian H.M [69] (Đa trung tâm)	280 người bệnh giai đoạn mạn	74% (sau 6 tháng)	Bao gồm những trường hợp có đột biến không nhạy nilotinib
Hussain S. [118] (Ấn độ)	62/82 người bệnh giai đoạn mạn	73.3% (sau 6 tháng)	Chỉ khảo sát người bệnh kháng imatinib Không xem xét đột biến kháng thuốc
Chúng tôi	112 người bệnh giai đoạn mạn	87,3% (3 tháng) 97,6% (6 tháng)	Chỉ những người bệnh không đột biến hoặc đột biến còn nhạy nilotinib

4.3.2 Đáp ứng di truyền tế bào sau nilotinib

Đáp ứng DTTB là một mức đáp ứng quan trọng nhất sau điều trị các thuốc ức chế tyrosin kinase, trong đó có nilotinib. Theo khuyến cáo của tổ chức ELN, đáp ứng DTTB hoàn toàn có thể giúp người bệnh giảm được nguy cơ tiến triển bệnh về sau [109]. Tỷ lệ người bệnh đạt đáp ứng DTTB phần lớn (MCyR) và hoàn toàn (CCyR) sau 24 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 89,6% và 66,7% (*Biểu đồ 3.10*). Tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn và một phần trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với tác giả Kuo [135]. Tuy nhiên, khi so sánh với các nghiên cứu Koren-Michowitz và Kantarjian, tỷ lệ này của chúng tôi cao hơn (*Bảng 4.5*) [103-132]. Có đến 26% người bệnh trong nghiên cứu của Koren-Michowitz và 42% trong nghiên cứu của Kantarjian có đột biến vùng kinase, khá nhiều trong đó không còn nhạy với nilotinib [103]. Đây có thể là nguyên nhân khiến tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn không cao bằng chúng tôi. Ngược lại, chỉ có 7/85 trường hợp trong nghiên cứu của Kuo mang đột biến kháng thuốc, phù hợp với kết quả tốt mà tác giả đã thu được [135]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh được, ở người bệnh BCMDT giai đoạn mạn điều trị với các thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ 2, việc mang những đột biến ít nhạy với thuốc (ví dụ Y253H, E255K/V, F359C/V nhạy kém với nilotinib) sẽ ảnh hưởng đáng kể tới đáp ứng DTTB so với nhóm còn lại [90-94]. Trong khi đó, mặc dù không đề cập đến tình trạng đột biến của các người bệnh trong nghiên cứu, nhưng tác giả Cony-Makhoul đã cho thấy một tỷ lệ đáp ứng DTTB rất tốt (95,7% sau 24 tháng), vượt xa nhiều nghiên cứu khác về nilotinib. Một trong những nguyên nhân có thể do lựa chọn khá nhiều người bệnh còn giữ được đáp ứng DTTB tốt với imatinib lúc bắt đầu nghiên cứu.

Bảng 4.5: So sánh tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB giữa các nghiên cứu

Nghiên cứu	Số mẫu	Tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB	Chú thích
Koren-Michowitz [103] (Châu Âu)	58/88 người bệnh giai đoạn mạn	MCyR: 53% CCyR: 38% (tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu)	Bao gồm cả những trường hợp có đột biến không nhạy nilotinib
Cony-Makhoul P. [111]	146 người bệnh giai đoạn mạn	CCyR: 95,7% (24 tháng)	Không đề cập vấn đề đột biến kháng thuốc trong nghiên cứu.
Kuo C-Y [135] (Đài Loan)	76/85 người bệnh giai đoạn mạn	MCyR: 85,6% CCyR: 75,3% (24 tháng)	Bao gồm những trường hợp có đột biến không nhạy nilotinib
Kantarjian H.M [132] (Đa trung tâm)	321 người bệnh giai đoạn mạn	MCyR: 59% CCyR: 44% (24 tháng)	Bao gồm những trường hợp có đột biến không nhạy nilotinib
Hussain S. [118] (Ấn độ)	62/82 người bệnh giai đoạn mạn	MCyR: 77,5% CCyR: 55% (6 tháng)	Chỉ khảo sát người bệnh kháng imatinib Không xem xét đột biến kháng thuốc
Chúng tôi	112 người bệnh giai đoạn mạn	MCyR: 89,6% CCyR: 66,7% (24 tháng)	Chỉ những người bệnh không đột biến hoặc đột biến còn

Nghiên cứu	Số mẫu	Tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB	Chú thích
			nhạy nilotinib

Theo Biểu đồ 3.10, phần lớn người bệnh sẽ nhanh chóng đạt đáp ứng DTTB trong khoảng thời gian 12-24 tháng đầu từ khi khởi động nilotinib. Sau thời gian đó, tỷ lệ người bệnh đạt đáp ứng DTTB tăng thêm không đáng kể. Điều này cũng được thấy tương tự trong nghiên cứu của Kuo và cộng sự [135]. Một ứng dụng quan trọng trong thực tế là nếu như người bệnh không đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn trong vòng 12-24 tháng sử dụng nilotinib, các bác sĩ lâm sàng nên xem xét chuyển đổi một phương án điều trị khác như chuyển sang dasatinib hay bosutinib hoặc dị ghép tế bào gốc. Việc tiếp tục giữ nilotinib sẽ không giúp người bệnh có nhiều khả năng hơn để đạt được đáp ứng DTTB trong tương lai, mặt khác người bệnh lại có thêm nguy cơ tiến triển do chưa kiểm soát bệnh tốt.

4.3.3 Đáp ứng sinh học phân tử sau nilotinib

Đáp ứng SHPT là mức sâu hơn của đáp ứng DTTB khi mà NST Ph+ không còn có thể phát hiện được bằng kỹ thuật FISH hay nhiễm sắc thể đồ thông thường. Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu nhận thấy việc đạt đáp ứng SHPT phần lớn sau khi đã đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn không có liên quan nhiều đến thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không tiến triển bệnh [136]. Nhưng ở một khía cạnh khác, người bệnh đạt đáp ứng SHPT càng sâu (thường giảm dưới 4,5 log bản sao BCR-ABL) thì sẽ có nhiều cơ hội ngưng thuốc ức chế tyrosin kinase trong tương lai [137]. Đây là một vai trò quan trọng và đang được quan tâm nhiều của việc theo dõi đáp ứng SHPT.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên một nửa người bệnh đạt được đáp ứng SHPT phần lớn. Đặc biệt có 15% người bệnh có thể đạt được đáp ứng rất sâu khi không còn phát hiện được tổ hợp gen BCR-ABL (*Biểu đồ 3.11*). Đây

thực sự là một kết quả khả quan đối với những trường hợp đã kháng hay không dung nạp với imatinib ban đầu. So sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới, ngoài nghiên cứu của Cony-Makhoul, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đạt đáp ứng SHPT tương đương hoặc cao hơn các tác giả khác như Koren-Michowitz, Kuo và Kantarjian (*Bảng 4.6*) [103-111-132-135]. Tương tự như đáp ứng DTTB, nguyên nhân khiến kết quả nghiên cứu của chúng tôi vượt trội hơn là do việc chọn lựa người bệnh không hoặc chỉ có đột biến nhạy với nilotinib. Nghiên cứu của Hughes và cộng sự cho thấy nếu người bệnh mang đột biến kháng nilotinib thì khả năng đạt đáp ứng SHPT phần lớn chỉ là 1/24, thấp hơn rất nhiều so với nhóm còn lại [90]. Ngoài ra, một số yếu tố khác cũng có thể gây ảnh hưởng lên đáp ứng SHPT mà chúng tôi sẽ phân tích sâu hơn ở phần 4.3.4.

Bảng 4.6: So sánh tỷ lệ đạt đáp ứng SHPT phần lớn giữa các nghiên cứu

Nghiên cứu	Số mẫu	Tỷ lệ đạt đáp ứng SHPT phần lớn	Chú thích
Koren-Michowitz [103] (Châu Âu)	58/88 người bệnh giai đoạn mạn	MMR: 20% (tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu)	Bao gồm cả những trường hợp có đột biến không nhạy nilotinib
Cony-Makhoul P. [111]	146 người bệnh giai đoạn mạn	MMR: 85,1% (24 tháng)	Không đề cập vấn đề đột biến kháng thuốc trong nghiên cứu.
Kuo C-Y [135] (Đài Loan)	76/85 người bệnh giai đoạn mạn	MMR: 56,8% (24 tháng)	Bao gồm những trường hợp có đột biến không nhạy nilotinib
Kantarjian H.M [132] (Đa tâm)	321 người bệnh giai đoạn mạn	MMR: 28% (24 tháng)	Bao gồm những trường hợp có đột biến không nhạy

Nghiên cứu	Số mẫu	Tỷ lệ đạt đáp ứng SHPT phần lớn	Chú thích
Chúng tôi	112 người bệnh giai đoạn mạn	MMR: 51,9% (24 tháng)	nilotinib Chỉ những người bệnh không đột biến hoặc đột biến còn nhạy nilotinib

4.3.4 Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng của người bệnh với nilotinib

Việc đánh giá các yếu tố có khả năng liên quan đến đáp ứng với nilotinib là rất cần thiết. Vì từ đó, các bác sĩ lâm sàng có thể dự đoán được khả năng đáp ứng của người bệnh cũng như có những chiến lược lâu dài và kịp thời hơn. Tuổi và giới là 2 yếu tố cơ bản thường được đánh giá khi điều trị các thuốc hóa trị liệu. Trong nghiên cứu này, khi phân tích đơn biến, chúng tôi nhận thấy giới tính có ảnh hưởng đến đáp ứng huyết học hoàn toàn (*Bảng 3.6*). Mặt khác, tuổi lại ảnh hưởng lên đáp ứng DTTB và đáp ứng SHPT (*Bảng 3.8* và *Bảng 3.10*). Tuy nhiên, ở phân tích đa biến, các yếu tố này không thực sự tương quan đến khả năng đạt đáp ứng sau nilotinib. Về giới, tác giả Larson đã khảo sát dược động học của nilotinib trên hàng loạt đối tượng và nhận thấy rằng: Nam có độ sinh khả dụng và nồng độ thuốc nilotinib trong cơ thể thấp hơn nữ khoảng 10%. Tuy nhiên sự khác biệt này là vô cùng nhỏ và thực sự không gây đáng kể về mặt lâm sàng [138]. Về tuổi, hiện nay vẫn còn nhiều dữ liệu chưa thống nhất về mối ảnh hưởng của tuổi lên các thuốc ức chế tyrosin kinase. Trong một nghiên cứu pha 2 ở BCMMDT kháng hay không dung nạp imatinib, tác giả Lipton ghi nhận tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB của người bệnh trên 65 tuổi thấp hơn so với nhóm dưới 65 tuổi [139]. Tuy nhiên một số nghiên cứu khác của le Coutre, Larson hay Nicolini[112] lại chứng minh tuổi không ảnh hưởng đáng kể đến đáp ứng của người bệnh [93-

140]. Có lẽ những người bệnh lớn tuổi thường có thời gian mắc bệnh kéo dài hơn và nhận khá nhiều điều trị trước đó, khiến cho nhóm này có sự mất ổn định cao trong hệ gen, tạo nền tảng phát sinh các đột biến kháng thuốc hơn những người bệnh trẻ tuổi.

Mặc dù những người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao theo Sokal và EUTOS đều có tỷ lệ đáp ứng huyết học hoàn toàn, đáp ứng DTTB hoàn toàn và đáp ứng SHPT phần lớn kém hơn hẳn những nhóm còn lại, nhưng chúng tôi không thực sự ghi nhận mối tương quan có ý nghĩa thống kê (*Bảng 3.6, Bảng 3.8 và Bảng 3.10*). Có lẽ do số mẫu trong nhóm nguy cơ thấp của chúng tôi chưa đủ lớn. Ngược lại, trong một nghiên cứu trên 379 người bệnh BCMDT kháng hay không dung nạp imatinib được chuyển sang điều trị bước hai với nilotinib hoặc dasatinib, Tam và cộng sự đã ghi nhận nhóm nguy cơ Sokal có thể giúp tiên lượng khả năng đáp ứng DTTB của người bệnh ($p < 0,001$) [141]. Điều này được ghi nhận tương tự khi đánh giá chỉ số Sokal trong nghiên cứu của Milojkovic [142]. Nhìn chung, không nhiều nghiên cứu phân tích sâu những chỉ số tiên lượng này bởi vì chúng thường được đánh giá ngay tại thời điểm chẩn đoán. Trong trường hợp điều trị bước hai, người bệnh thường đã trải qua một thời gian tương đối dài sử dụng imatinib nên sự tương quan của các chỉ số với gánh nặng tế bào ung thư lúc bắt đầu nilotinib ít nhiều không còn chính xác nữa. Trong khi đó, các chỉ số Sokal hay EUTOS lại vô cùng quan trọng khi hỗ trợ các bác sĩ lựa chọn những thuốc ức chế tyrosin kinase bước đầu ngay khi người bệnh mới chẩn đoán [143].

Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ các đáp ứng tương tự nhau giữa nhóm kháng hay không dung nạp imatinib (*Bảng 3.6, Bảng 3.8 và Bảng 3.10*). Ngược lại, kết quả khá khác nhau giữa 2 nhóm này đã được chứng minh trong một số nghiên cứu khác trên thế giới. Trong nghiên cứu của Kantarjian trên 321 người bệnh BCMDT giai đoạn mạn điều trị bước hai với nilotinib, tỷ lệ đạt

đáp ứng DTTB phần lớn và đáp ứng DTTB hoàn toàn trong nhóm kháng imatinib thấp hơn so với nhóm không dung nạp (56% và 41% so với 66% và 51%). Tương tự như vậy, tác giả Tiribelli cũng nhận thấy đáp ứng DTTB hoàn toàn và đáp ứng SHPT phần lớn của nhóm không dung nạp tốt hơn nhóm kháng thuốc trong một nghiên cứu với 68 người bệnh BCMDT điều trị bước hai với nilotinib [121]. Trong nghiên cứu Cortes, 52 người bệnh BCMDT chẩn đoán không nạp với imatinib được chuyển sang điều trị nilotinib. Kết quả 87,8% người bệnh đạt được đáp ứng SHPT phần lớn sau 12 tháng đã chứng tỏ nilotinib thực sự có hiệu quả khá ngoạn mục trên nhóm không dung nạp imatinib [144].

Người bệnh mang đột biến còn nhạy với nilotinib có kết quả đáp ứng DTTB và SHPT tốt hơn so với nhóm không đột biến mặc dù mối tương quan chưa thực sự rõ ràng khi tiến hành phân tích đa biến. Khả năng nhạy của các đột biến vùng tyrosin kinase thường được xác định trong các nghiên cứu *in vitro*. Đó chính là nồng độ thuốc đòi hỏi để ức chế hoạt động của enzym kinase và sự tăng sinh trên 50% tế bào mang đột biến đó (IC50). Theo quy ước, các mức nhạy, kháng trung bình và kháng cao với từng thuốc ức chế tyrosin kinase sẽ tương ứng với $IC_{50} \leq 50$ nM, từ 50-500 nM và > 500 nM [94]. Tuy nhiên đa số các nghiên cứu chỉ tập trung đánh giá đáp ứng liên quan đến các đột biến có mức độ kháng cao và chứng minh được đây là những đột biến có ảnh hưởng rất lớn đến kết quả điều trị [90-94]. Đa số các đột biến được phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi đều thuộc nhóm $IC_{50} \leq 50$ nM. Mặc dù không rõ nguyên nhân, nhưng tác giả Jabbour cũng ghi nhận đặc điểm tương tự với chúng tôi khi tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB phần lớn và hoàn toàn với nilotinib và dasatinib cao hơn trong nhóm đột biến IC_{50} thấp so với nhóm không mang đột biến (87% và 73% so với 68% và 54%) [94]. Ngược lại nghiên cứu của tác giả Hughes lại không thể hiện khác biệt này [90]. Phân

tích các đột biến kháng thuốc trước khi chuyển đổi thuốc ức chế tyrosin kinase đóng vai trò quan trọng. Ngoài những đột biến có độ kháng cao, những trường hợp mang đột biến IC50 thấp không phải là mối lo lắng lớn cho các nhà lâm sàng, bởi hiệu quả điều trị trên những loại đột biến này không khác biệt gì so với nhóm không mang đột biến.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm có tăng liều imatinib trước khi sử dụng nilotinib có tỷ lệ đạt các đáp ứng tương đương nhóm không tăng liều. Đặc điểm này được ghi nhận tương tự trong nghiên cứu của tác giả Milojkovic [142]. Nhiều năm trước đây, khi nilotinib chưa có ở Việt Nam, việc tăng liều imatinib là một cứu cánh cho những người bệnh không đạt đáp ứng như mong muốn với liều chuẩn 400 mg/ngày. Tuy nhiên, liệu pháp tăng liều imatinib chỉ thật sự hiệu quả khi người bệnh kháng thuốc do nguyên nhân nồng độ thuốc thấp trong tế bào hoặc người bệnh đã có đáp ứng DTTB ở mức độ nào đó với imatinib liều chuẩn [145] [87]. Nghiên cứu LASOR là một nghiên cứu quy mô nhằm đánh giá liệu việc chuyển sang nilotinib có thực sự tốt hơn liệu pháp tăng liều hay không khi người bệnh đạt đáp ứng kém tối ưu với imatinib liều chuẩn [146]. Các tác giả nhận thấy người bệnh có cải thiện đáp ứng với nilotinib hơn so với imatinib liều cao sau một thời gian dài theo dõi, mặc dù chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [146]. Ở một khía cạnh khác, nếu liều tối đa của imatinib (800 mg/ngày) không hiệu quả, sau đó người bệnh mới được chuyển sang nilotinib. Điều này có thể làm gia tăng chi phí điều trị cũng như nguy cơ xuất hiện nhiều độc tính hơn. Bên cạnh đó, những trường hợp mang đột biến kháng thuốc thường không đáp ứng với liệu pháp tăng liều. Đó là lý do mà trong thực hành lâm sàng gần đây, đa số các trường hợp kháng thuốc sẽ được chúng tôi chuyển đổi sang điều trị bước hai với nilotinib dựa theo kết quả tầm soát đột biến kháng thuốc.

Trong số 30 người bệnh không đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn trước nilotinib, chỉ có khoảng 1/3 đạt được đáp ứng DTTB hoàn toàn và đáp ứng SHPT sau 24 tháng. Các tỷ lệ này thấp hơn rất nhiều có ý nghĩa thống kê so với nhóm đã đạt đáp ứng huyết học (*Bảng 3.8 và Bảng 3.10*). Tác giả Kantarjian khi phân tích 321 người bệnh kháng hay không dung nạp imatinib được điều trị với nilotinib cũng ghi nhận rằng: nhóm không đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn ngay trước nghiên cứu có khả năng đạt đáp ứng DTTB phần lớn và hoàn toàn, cũng như đáp ứng SHPT kém hơn hẳn [132]. Điều này tương tự trong các nghiên cứu của Milojkovic, Koren-Michowitz và Viboonjuntra [103-142-147]. Để có thể giải thích mức độ đáp ứng kém với các thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ 2 ở những người bệnh mất đáp ứng huyết học với imatinib, các nhà nghiên cứu tập trung vào vai trò của các đột biến di truyền có tính chất dòng. Tác giả Lahaye và cộng sự đã nhận thấy nhóm người bệnh kháng về mặt huyết học có nguy cơ xuất hiện nhiều đột biến điểm trên BCR-ABL cũng như nhiều bất thường di truyền có tính chất dòng ngoài đột biến NST Ph+ [148]. Trong một nghiên cứu khác, tác giả O'Dwyer đã chứng minh được các bất thường di truyền có tính chất dòng là yếu tố tiên lượng độc lập cho hiện tượng mất đáp ứng huyết học với imatinib ($p < 0,0001$) [40]. Suốt quá trình điều trị với imatinib, mất đáp ứng DTTB đã là một dấu hiệu chứng tỏ imatinib không có hiệu quả ức chế phân tử BCR-ABL. Việc vẫn tiếp tục duy trì imatinib trong những trường hợp này đến khi thực sự mất đáp ứng huyết học hoàn toàn đã tạo cơ hội tích tụ thêm những bất thường di truyền, thúc đẩy tế bào ung thư kháng mạnh hơn với tất cả các thuốc ức chế tyrosin kinase. Mặc dù các xét nghiệm phân tích những bất thường di truyền có tính chất dòng không được tiến hành rộng rãi trong nghiên cứu này, nhưng đây là một khía cạnh cần đáng quan tâm trong thực hành lâm sàng trong

tương lai, để có cái nhìn đầy đủ hơn về các nguyên nhân kháng thuốc trong bệnh BCMDT.

Tương tự như tình trạng đáp ứng huyết học hoàn toàn, nhóm người bệnh còn duy trì được ít nhất đáp ứng DTTB phần lớn trước điều trị sẽ có nhiều khả năng đạt được đáp ứng DTTB hoàn toàn và đáp ứng SHPT phần lớn với nilotinib sau đó (*Bảng 3.8 và Bảng 3.10*). Sự tương quan này còn mạnh hơn khi vẫn còn ý nghĩa sau phân tích đa biến (*Bảng 3.9 và Bảng 3.11*). Đặc điểm này cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu của Milojkovic, Jabbour và Hussain [94-118-142]. Việc duy trì đáp ứng DTTB trước khi bắt đầu nilotinib chứng tỏ khả năng còn nhạy cảm của tế bào ung thư với thuốc ức chế tyrosin kinase, cũng như gián tiếp phản ánh tổng lượng tế bào ung thư không cao. Do đó, tỷ lệ NST Ph+ càng thấp trước điều trị thì càng dễ dàng hơn cho nilotinib kiểm soát được bệnh. Đáp ứng DTTB với imatinib trước đó quan trọng đến mức đã được xem là một trong những yếu tố của thang điểm tiên lượng đáp ứng với điều trị thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ hai [142-149]. Đây cũng có thể là yếu tố khiến cho tỷ lệ đáp ứng DTTB hoàn toàn và SHPT phần lớn trong nghiên cứu của Cony-Makhoul cao hơn những nghiên cứu khác (*Bảng 4.5 và Bảng 4.6*). Rõ ràng, tỷ lệ người bệnh đạt ít nhất đáp ứng DTTB hoàn toàn trước nilotinib trong nghiên cứu của Cony-Makhoul khá cao, đạt đến mức 59,6% [111]. Ngược lại, tỷ lệ này trong nghiên cứu của Kantarjian, Koren-Michowitz và của chúng tôi thấp hơn nhiều, lần lượt là 3%, 19% và 21,4% [103-132].

Trong thực hành lâm sàng, việc chuyển đổi sang các thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ sau nên được tiến hành càng sớm càng tốt, ngay khi người bệnh có dấu hiệu đáp ứng DTTB kém tối ưu với imatinib. Trì hoãn thay đổi điều trị sẽ ảnh hưởng không tốt đến kết quả cuối cùng. Chúng tôi nhận thấy nhóm có thời gian từ lúc chẩn đoán kháng hay không dung nạp đến lúc

bắt đầu nilotinib kéo dài trên 1 năm có tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn và đáp ứng SHPT phần lớn thấp hơn so với nhóm dưới 1 năm (*Bảng 3.8 đến Bảng 3.11*). Việc trì hoãn thay đổi điều trị thường xảy ra ở những nước đang phát triển. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có một số người bệnh được chẩn đoán kháng hay không dung nạp từ trước năm 2015 và nilotinib chưa được áp dụng điều trị trong thời gian đó. Đa số người bệnh sẽ được tăng liều imatinib hoặc ngưng hoàn toàn thuốc do mang đột biến kháng imatinib. Việc tăng liều imatinib không hiệu quả rõ rệt so với điều trị thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ sau [125]. Như vậy, những phương pháp như tăng liều hay tiếp tục liều chuẩn hoặc ngưng thuốc và kiểm soát bạch cầu bằng hydroxyurea đều khiến cho một số tế bào ung thư không thể được kiểm soát. Sự tăng sinh mạnh vẫn diễn ra trong tủy xương và nguy cơ mất ổn định di truyền sẽ xuất hiện. Đây là nền tảng để các tế bào ung thư phát sinh nhiều đột biến, khiến đáp ứng với các thuốc thế hệ sau kém hơn [53]. Trong nghiên cứu của Viboonjuntra tại Thái Lan trên 108 người bệnh BCMDT kháng imatinib, tác giả đã chứng minh được nhóm chuyển đổi sang nilotinib trong vòng 12 tháng từ lúc có chỉ định có nhiều khả năng đạt được đáp ứng SHPT phần lớn hơn nhóm trễ hơn 12 tháng ($p=0,002$) [147]. Khi phân tích 80 người bệnh BCMDT kháng imatinib được chuyển đổi sang thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ 2, Milojkovic cũng đã chứng minh nếu người bệnh có thời gian từ lúc thất bại imatinib đến khi khởi động nilotinib hay dasatinib trên 6 tháng có 45,1% khả năng đạt được đáp ứng DTTB hoàn toàn sau đó, so với 82,3% ở nhóm dưới 6 tháng ($p<0,0001$) [142]. Các nhà nghiên cứu đã chỉ ra được việc chuyển đổi nilotinib nên tiến hành sớm ngay khi người bệnh không đạt được những đáp ứng đủ sâu với imatinib. Tác giả Lipton khảo sát trên 207 người bệnh BCMDT điều trị với imatinib chỉ đạt được đáp ứng DTTB hoàn toàn nhưng số bản sao của BCR-ABL còn cao. Những người bệnh này được chia thành 2

nhóm: một nhóm chuyển sang điều trị với nilotinib và một nhóm tiếp tục imatinib. Sau 12 tháng theo dõi, tỷ lệ đạt đáp ứng SHPT phân lớn, hoàn toàn trong nhóm chuyển sang nilotinib đều cao hơn hẳn ($p < 0,05$) [150]. Như vậy, một lần nữa chúng ta thấy được vai trò to lớn của việc theo dõi xét nghiệm DTTB hay SHPT trong suốt quá trình điều trị các thuốc tyrosin kinase. Ngoài việc giúp đánh giá được đáp ứng của người bệnh, mà còn hỗ trợ quan trọng khi quyết định thời điểm chuyển đổi thuốc thích hợp nhất và sớm nhất có thể.

4.3.5 Thời gian sống sau điều trị nilotinib

4.3.5.1 Thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không tiến triển bệnh trong nghiên cứu

Phân tích thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không tiến triển là một tiêu chí quan trọng nhằm đánh giá hiệu quả của một liệu pháp điều trị ung thư. Chúng tôi nhận thấy kết quả sau điều trị của nilotinib rất khả quan ở những người bệnh BCMĐT giai đoạn mạn kháng hay không dung nạp với imatinib. Tỷ lệ người bệnh sống toàn bộ sau 2 năm là 97,9% và tỷ lệ sống không tiến triển bệnh là 93,1%. Kết quả này có phần cao hơn nhiều nghiên cứu trên thế giới (*Bảng 4.7*). Điều này có thể giải thích được là do chúng tôi chỉ chọn những người bệnh không có đột biến hoặc có đột biến còn nhạy với nilotinib vào nghiên cứu. Sự ảnh hưởng của đột biến lên thời gian sống đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu trước đây [94-151-152]. Tác giả Jabbour và cộng sự đã khảo sát trên 169 người bệnh thất bại với điều trị imatinib được chuyển đổi sang thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ 2. Xét riêng 59 trường hợp giai đoạn mạn, nhóm không có đột biến hoặc mang đột biến với nồng độ ức chế (IC50) thấp có tỷ lệ sống toàn bộ (OS) và sống không biến cố (EFS) tốt hơn hẳn nhóm có nồng độ ức chế (IC50) cao [94]. Do tầm quan trọng của các đột biến kháng thuốc lên đáp ứng với những thuốc ức chế

tyrosin kinase nên có một số hướng dẫn đã được ra nhằm tối ưu hóa việc lựa chọn điều trị sau khi người bệnh đã thất bại với imatinib bước đầu [153-154].

Bảng 4.7: Tỷ lệ sống toàn bộ và tỷ lệ sống không tiến triển bệnh sau nilotinib trong các nghiên cứu

Nghiên cứu	Số người bệnh giai đoạn mạn	Tỷ lệ sống toàn bộ (OS)	Tỷ lệ sống không tiến triển bệnh (PFS)
Kantarjian [132]	321	OS-2 năm: 87%	PFS-2 năm: 64%
Koren-Michowitz [103]	58	OS-1 năm: 83%	PFS-1 năm: 66%
Nicolini [112]	1422	Không ghi nhận	PFS-18 tháng: 80%
Viboonjuntra [147]	108	OS-2 năm: 98,9%	PFS-2 năm: 96,9%
Chúng tôi	112	OS-2 năm: 97,9%	PFS-2 năm: 93,1%

4.3.5.2 Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống của người bệnh trong nghiên cứu

Khi xét các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống của các người bệnh trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy nhóm người bệnh có tăng liều imatinib trước khi chuyển đổi sang nilotinib có tỷ lệ sống toàn bộ kém hơn nhóm không tăng liều ($p = 0,03$). Mặc dù sự khác biệt này cũng tương tự khi phân tích thời gian sống không tiến triển bệnh, nhưng sự khác biệt chưa đạt đến mức có ý nghĩa thống kê (*Biểu đồ 3.13* và *Biểu đồ 3.14*). Trong khi đó, với phân tích những yếu tố liên quan dự hậu sau nilotinib trên 321 người bệnh kháng hay không dung nạp imatinib, Jabbour và cộng sự đã chứng minh nhóm từng sử dụng imatinib $\geq 600\text{mg}$ có tỷ lệ sống không tiến triển bệnh kém hơn [155]. Tuy nhiên ông không đánh giá chỉ số thời gian sống toàn bộ. Ngược lại, nghiên cứu của Milojkovic lại không ghi nhận sự khác biệt nào

[142]. Sự không đồng nhất này có lẽ liên quan đến đặc điểm của mẫu người bệnh trong nghiên cứu. Thời gian điều trị với imatinib sau kháng thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi kéo dài đến 17,8 tháng (*Bảng 3.3*). Nếu như đây là phương pháp điều trị chủ yếu sau kháng imatinib tại Việt Nam trong nhiều năm trước đây thì ở các nước phát triển, tỷ lệ người bệnh được tăng liều không đáng kể do sự tiếp cận các thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ sau dễ dàng hơn. Việc tăng liều imatinib kéo dài mặc dù đáp ứng không tối ưu sẽ dẫn đến hiện tượng chọn lọc các quần thể tế bào bất ổn định di truyền, khiến dự hậu sau khi chuyển đổi sang nilotinib kém hơn.

Chúng tôi cũng ghi nhận được việc đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn hay đáp ứng SHPT phần lớn với nilotinib sẽ giảm đáng kể nguy cơ tiến triển bệnh (*Biểu đồ 3.17 và Biểu đồ 3.19*). Điều này phản ánh được vai trò quan trọng của mức độ đáp ứng sâu liên quan đến sự cải thiện dự hậu của bệnh. Nhiều nghiên cứu cũng đã chứng minh được mối tương quan này tương tự như kết quả của chúng tôi. Tác giả Jabbour trong một nghiên cứu đã ghi nhận được tỷ lệ sống không tiến triển bệnh (PFS) 2 năm của nhóm đạt được đáp ứng DTTB phần lớn sau 12 tháng điều trị với nilotinib là 56%, cao hơn đáng kể so với nhóm không đạt được đáp ứng này ($p < 0,001$) [155]. Ở phạm vi rộng hơn, Milojkovic cũng ghi nhận đặc điểm tương tự này khi đánh giá hiệu quả của điều trị với thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ hai (gồm nilotinib và dasatinib) trên người bệnh BCMDT thất bại với imatinib bước đầu [142]. Tác giả Branford và cộng sự còn chứng minh đáp ứng SHPT sớm sau điều trị nilotinib đã có giá trị tiên lượng quan trọng đến dự hậu lâu dài của bệnh. Cụ thể, nhóm người bệnh có mức BCR-ABL $\leq 10\%$ sau 3 tháng điều trị nilotinib có tỷ lệ sống không biến cố (EFS) 2 năm tốt hơn nhóm BCR-ABL $> 10\%$ ($p < 0,05$) [156]. Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác trên thế giới một lần nữa đã cho làm rõ tầm quan trọng của việc theo dõi

đáp ứng DTTB và SHPT chặt chẽ sau chuyển đổi sang các thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ thứ hai. Mục tiêu lớn nhất trong điều trị bệnh BCMDT là ngăn không để bệnh tiến triển sang các giai đoạn sau vốn rất nặng nề và khó kiểm soát. Chính những xét nghiệm kỹ thuật cao này đã cung cấp cho chúng ta rất nhiều thông tin để nhận biết sớm và kịp thời các người bệnh có nguy cơ tiến triển bệnh. Từ đó bác sĩ lâm sàng có thể đưa ra các quyết định tiếp theo đúng đắn và hợp lý hơn nhằm kiểm soát bệnh ở mức tốt nhất.

4.4 CÁC ĐỘC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN NILOTINIB

4.4.1 Độc tính liên quan huyết học

Độc tính liên quan huyết học là biến chứng xảy ra thường xuyên nhất sau điều trị nilotinib. Trong đó giảm tiểu cầu là phổ biến nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi khoảng 15,2% người bệnh có giảm tiểu cầu độ 3-4 và cần ngưng điều trị nilotinib một khoảng thời gian. Tương tự với kết quả của chúng tôi, giảm tiểu cầu cũng là tác dụng phụ gặp nhiều trong nghiên cứu của Nicolini, Kantarjian, Kuo, Hussain [69-112-118-135]. Bên cạnh đó, biến chứng giảm bạch cầu và thiếu máu cũng xảy ra trong một số trường hợp. Cơ chế gây ức chế tủy của các thuốc ức chế tyrosin kinase hiện chưa rõ. Có khả năng là việc tạo máu bình thường đã bị hạn chế từ đầu bằng sự mở rộng của quần thể tế bào mang NST Ph+. Khi đáp ứng với nilotinib, số lượng quần thể bất thường này giảm nhanh chóng, nhưng chưa kịp hồi phục lại quần thể tế bào bình thường. Do đó, độc tính ức chế tủy thường xảy ra trong giai đoạn đầu sau khi sử dụng thuốc và nhanh chóng hồi phục sau vài tuần. Việc ghi nhận tình trạng ức chế tủy trong một thời gian ngắn sau điều trị nilotinib trong nghiên cứu của Nicolini có lẽ ủng hộ cho giả thuyết bệnh sinh này [112]. Ngoài việc cạnh tranh trên BCR-ABL, nilotinib còn ngăn chặn nhiều con đường tín hiệu khác như c-kit, PDGFR...[71]. Bên cạnh đó, nilotinib vẫn có thể gây ảnh hưởng một phần hoạt tính tyrosin kinase của phân tử c-ABL bình

thường, vốn được xem là yếu tố quan trọng liên quan đến nhiều chức năng sinh học tế bào trong cơ thể như điều hòa chu trình tế bào, hiện tượng chết theo chương trình, biệt hóa, kết dính và di chuyển [157]. Ức chế phân tử c-ABL có thể gây ngừng tế bào gốc CD34+ ở pha G0/G1 và ngăn hình thành cụm bạch cầu hạt-đơn nhân (CFU-GM) nhưng không đi vào giai đoạn chết theo chương trình [158]. Mặt khác, c-KIT và PDGFR cũng có vai trò quan trọng trong tạo máu bình thường [159-161]. Nói tóm lại, cơ chế gây ức chế tủy của nilotinib có lẽ do nhiều yếu tố kết hợp. Những người bệnh BCMMDT ở giai đoạn càng tiến triển thì độc tính ức chế tủy càng trở nên nặng nề hơn và cần phải được theo dõi sát số lượng tế bào máu trong thời gian đầu điều trị.

4.4.2 Độc tính không liên quan huyết học

Độc tính không liên quan huyết học của nilotinib khá đa dạng, phổ biến nhất là biến chứng kéo dài đoạn QTc và các rối loạn chuyển hóa như tăng đường huyết, tăng cholesterol máu. Khi so sánh với các nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy sự phân bố các độc tính không liên quan huyết học có khác đáng kể (*Bảng 4.8*). Ở những nghiên cứu tại các nước phương tây, độc tính nhiều nhất lại là đỏ da, tăng enzym gan hay tăng bilirubin. Ngược lại, đỏ da và tăng enzym gan đứng vị trí thứ 4 và 5 trong nghiên cứu của chúng tôi (*Bảng 3.13*). Tương tự nhiều nghiên cứu khác, đa số độc tính đều ở mức độ nhẹ (độ 1-2) và cải thiện nhanh chóng với điều trị hỗ trợ.

Bảng 4.8: Phân bố các độc tính không liên quan huyết học trong các nghiên cứu

Nghiên cứu	Độc tính không phải huyết học phổ biến nhất	Tỷ lệ toàn bộ	Độ 3-4
Kuo C-Y [135]	Ngứa	17,7%	0%
	Đỏ da	11,8%	0%
	Tăng enzym gan	21,2%	1,2%

Kantarjian [69]	Đỏ da	28%	3%
	Nôn ói	24%	1%
	Ngứa	24%	1%
Nicolini [112]	Tăng bilirubin	25,2%	4,1%
	Đỏ da	24,5%	2,7%
	Đau đầu	16,4%	1,9%
Koren-Michowitz [103]	Đỏ da	18%	1%
	Tăng bilirubin	17%	2%
	Tăng enzym gan	14%	1%
Chúng tôi (n=112)	Kéo dài QTc	41%	7,1%
	Tăng đường huyết	35,7%	0,9%
	Tăng cholesterol	31,3%	0%

Mặc dù chiếm tỷ lệ không cao, nhưng những biến chứng trên mạch máu của nilotinib đáng phải quan tâm, do nó liên quan đến nguy cơ tử vong và di chứng lâu dài. Chúng tôi ghi nhận có 5,4% người bệnh có tăng huyết áp và một vài trường hợp xuất hiện các biến chứng nguy hiểm như đau thắt ngực, xuất huyết não, đột quỵ hay tắc động mạch. Một tổng kết 5 năm của nghiên cứu ENESTnd đã báo cáo tỷ lệ biến chứng tim mạch của nhóm sử dụng nilotinib cao hơn nhóm imatinib [162]. Nghiên cứu cũng chỉ ra những người bệnh có yếu tố nguy cơ tim mạch trước nghiên cứu có thể dễ dàng xuất hiện biến chứng tim mạch với nilotinib. Bên cạnh tác dụng phụ tăng cholesterol và tăng đường huyết làm gia tăng nguy cơ hình thành mảng xơ vữa trên mạch máu, thì nilotinib còn tác động lên các động mạch ngoại biên dựa vào một cơ chế khác. Tác giả Hadzijusufovic và cộng sự đã tiến hành khảo sát hiệu ứng của nilotinib cả *in vitro* và *in vivo* lên các tế bào nội mô mạch máu. Ông đã chứng minh được nilotinib điều hòa dương các protein kết dính (như ICAM-1, E-selectin, VCAM-1) vốn thúc đẩy quá trình hình thành

mảng xơ vữa. Ngoài ra, nilotinib còn ức chế sự tăng sinh của tế bào nội mô, gắn kết nhiều enzym kinase khác làm giảm hiện tượng tân tạo mạch máu [163]. Nói tóm lại, mặc dù hiệu quả điều trị cao, nhưng nilotinib vẫn là một thuốc với nguy cơ tiềm tàng gây tổn thương tim mạch. Do đó, trong thực hành, các hướng dẫn vẫn luôn khuyến cáo theo dõi sát các biến chứng tim mạch dựa vào siêu âm mạch máu, điện tâm đồ và kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ như hút thuốc lá, tăng đường huyết và tăng cholesterol máu...

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 112 người bệnh BCDMT kháng hay không dung nạp với imatinib được chuyển sang điều trị với nilotinib từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2017 tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng và sinh học của các người bệnh kháng hay không dung nạp imatinib.

- Lâm sàng: Triệu chứng phổ biến nhất là thiếu máu (12/112 người bệnh) và gan to, lách to (8/112 người bệnh).
- Sinh học: Đa số người bệnh có chỉ số huyết học bình thường. Tỷ lệ người bệnh có NST Ph+ \geq 30% là 52,6%. Có 32,1% người bệnh có đột biến kháng imatinib (phổ biến nhất là đột biến E355A/G, E453V/K/Q và đột biến chèn đoạn)

2. Đánh giá đáp ứng và thời gian sống còn sau điều trị nilotinib

- Tỷ lệ người bệnh đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn cộng dồn tại thời điểm sau 6 tháng điều trị nilotinib là 97,6%.
- Tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB phần lớn tại thời điểm 12 và 24 tháng lần lượt là 65,4% và 89,6%.
- Tỷ lệ đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn tại thời điểm 12 và 24 tháng lần lượt là 46,5% và 66,7%.
- Những yếu tố có ảnh hưởng tốt đến đáp ứng DTTB hoàn toàn, bao gồm: việc duy trì được đáp ứng DTTB phần lớn trước khi sử dụng nilotinib và thời gian từ lúc chẩn đoán kháng thuốc / không dung nạp đến lúc khởi động nilotinib dưới 12 tháng
- Tỷ lệ đạt đáp ứng SHPT phần lớn tại thời điểm 12 và 24 tháng lần lượt là 22,3% và 51,9%. Tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở những người bệnh

được điều trị sớm nilotinib tính từ khi kháng hay không dung nạp imatinib.

- Những yếu tố có ảnh hưởng tốt đến đáp ứng SHPT phần lớn, bao gồm: việc duy trì được đáp ứng DTTB phần lớn trước khi sử dụng nilotinib, thời gian từ lúc chẩn đoán kháng thuốc / không dung nạp đến lúc khởi động nilotinib dưới 12 tháng và việc đạt đáp ứng DTTB hoàn toàn trong 12 tháng đầu sau nilotinib
- Tỷ lệ sống toàn bộ (OS) sau 2 năm điều trị nilotinib là 97,9%.
- Tỷ lệ sống không tiến triển bệnh (PFS) sau 2 năm điều trị nilotinib là 93,1%.
- Nhóm tăng liều imatinib trước khi chuyển sang nilotinib có tỷ lệ sống toàn bộ kém hơn. Mặt khác, việc đạt được đáp ứng DTTB hoàn toàn và đáp ứng SHPT phần lớn sau nilotinib giúp cải thiện tỷ lệ sống không tiến triển bệnh.

3. Độc tính liên quan đến nilotinib trong nghiên cứu:

- Giảm tiểu cầu là độc tính liên quan huyết học phổ biến nhất, với 15,2% người bệnh ở mức độ 3-4
- Kéo dài đoạn QTc, tăng đường huyết, tăng cholesterol và tăng enzym gan là những độc tính không liên quan huyết học phổ biến nhất trong nghiên cứu.
- Có 5/112 người bệnh ngưng điều trị do độc tính của thuốc.

KIẾN NGHỊ

- Nilotinib có thể được áp dụng rộng rãi trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng hoặc không dung nạp imatinib với hiệu quả và tính an toàn cao.
- Người bệnh kháng hay không dung nạp imatinib phần lớn có nhiều đặc điểm lâm sàng và chỉ số huyết học ổn định khó được phát hiện. Do đó cần thực hiện các xét nghiệm di truyền tế bào và sinh học phân tử để xác định sự kháng thuốc ở mức độ sâu hơn.
- Nên chuyển đổi sớm sang nilotinib khi đã chẩn đoán kháng hay không dung nạp imatinib, tốt nhất là dưới 1 năm và người bệnh còn duy trì được đáp ứng di truyền tế bào phần lớn.

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

1. **Phù Chí Dũng, Châu Thúy Hà, Phan Thị Xinh (2018)**, Đáp ứng sinh học phân tử ở bệnh nhân Bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn kháng hoặc bất dung nạp Imatinib được điều trị với Nilotinib. *Tạp chí Y học Tp Hồ Chí Minh* 2 (6), 146-152.
2. **Phu Chi Dung, Nguyen Tan Binh, Pham Quang Vinh (2019)**. Efficacy of nilotinib in chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of imatinib: results after 2 years. *JMR* 119 E4 (3) 2019, pp 1-9.
3. **Phù Chí Dũng, Cồ Nguyễn Phương Dung và Nguyễn Thị Mỹ Hòa (2015)**. Đánh giá hiệu quả bước đầu của Nilotinib trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn kháng hoặc không dung nạp Imatinib. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 19, 204-210.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cồ Nguyễn Phương Dung, Nguyễn Quốc Thành và Nguyễn Thị Mỹ Hòa (2014). Thời gian sống còn của bệnh nhân bệnh bạch cầu mạn dòng tủy điều trị với imatinib mesylate trong thời gian 5 năm. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 423, 267-275.
2. Nguyễn Thị Mỹ Hòa và Nguyễn Tấn Bình (2010). Hiệu quả thuốc imatinib mesylate trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn tại bệnh viện TMHH TP.HCM. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 373 (2), 143-152.
3. Nguyễn Thị Mỹ Hòa và Nguyễn Tấn Bình (2008). Sử dụng thuốc ức chế BCR-ABL tyrosin kinase trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy tại bệnh viện TMHH TP.HCM. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 344 (2), 236-244.
4. Huỳnh Đức Vĩnh Phú và Phan Thị Xinh (2013). Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng imatinib tại bệnh viện TMHH TP.HCM. *Luận văn Bác sĩ Nội Trú - Đại học Y Dược TP.HCM*, Trường đại học Y Dược TP.HCM,
5. M. Baccarani, M. W. Deininger, G. Rosti và cộng sự (2013). European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*, 122 (6), 872-884.
6. Cồ Nguyễn Phương Dung, Nguyễn Thị Mỹ Hòa và Phù Chí Dũng (2015). Đánh giá hiệu quả bước đầu của nilotinib trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn kháng hoặc không dung nạp imatinib. *Tạp chí Y học TP.HCM*, 19 (4), 204-211.
7. M. Hoglund, F. Sandin, K. Hellstrom và cộng sự (2013). Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood*, 122 (7), 1284-1292.
8. R. Siegel, D. Naishadham và A. Jemal (2012). Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 62 (1), 10-29.
9. A. M. Mendizabal, P. Garcia-Gonzalez và P. H. Levine (2013). Regional variations in age at diagnosis and overall survival among patients with chronic myeloid leukemia from low and middle income countries. *Cancer Epidemiol*, 37 (3), 247-254.
10. P. Nowell và D. Hungerford (1960). A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, 132, 1497.
11. J. D. Rowley (1973). A New Consistent Chromosomal Abnormality in Chronic Myelogenous Leukaemia identified by Quinacrine Fluorescence and Giemsa Staining. *Nature*, 243 (5405), 290-293.

12. M. W. Deininger, J. M. Goldman và J. V. Melo (2000). The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*, 96 (10), 3343-3356.
13. J. V. Melo và D. J. Barnes (2007). Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat Rev Cancer*, 7 (6), 441-453.
14. C. H. Jamieson, L. E. Ailles, S. J. Dylla và cộng sự (2004). Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med*, 351 (7), 657-667.
15. J. V. Melo, H. Myint, D. A. Galton và cộng sự (1994). P190BCR-ABL chronic myeloid leukaemia: the missing link with chronic myelomonocytic leukaemia? *Leukemia*, 8 (1), 208-211.
16. S. Faderl, M. Talpaz, Z. Estrov và cộng sự (1999). The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 341 (3), 164-172.
17. D. A. Tuveson, N. A. Willis, T. Jacks và cộng sự (2001). STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene*, 20 (36), 5054-5058.
18. J. E. Cortes, M. Talpaz, F. Giles và cộng sự (2003). Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood*, 101 (10), 3794-3800.
19. S. H. Swerdlow, World Health Organization và International Agency for Research on Cancer (2017). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, International Agency for Research on Cancer, Lyon.
20. C. E. Forkner (1938). Leukemia and allied disorders. *New York: Macmillan*, 126-135.
21. H. Lissauer (1865). Zwei Falle von Leucaemie. *Berl Klin Wochenschrift*, (2), 403-404.
22. D. A. Galton (1953). Myleran in chronic myeloid leukaemia; results of treatment. *Lancet*, 264 (6753), 208-213.
23. M. Talpaz, H. M. Kantarjian, K. McCredie và cộng sự (1986). Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha A in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*, 314 (17), 1065-1069.
24. J. M. Goldman, A. S. Baughan, D. M. McCarthy và cộng sự (1982). Marrow transplantation for patients in the chronic phase of chronic granulocytic leukaemia. *Lancet*, 2 (8299), 623-625.
25. M. M. Horowitz, P. A. Rowlings và J. R. Passweg (1996). Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant*, 17 Suppl 3, S5-6.

26. F. Guilhot, C. Chastang, M. Michallet và cộng sự (1997). Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med*, 337 (4), 223-229.
27. E. Buchdunger, J. Zimmermann, H. Mett và cộng sự (1996). Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res*, 56 (1), 100-104.
28. B. J. Druker, S. Tamura, E. Buchdunger và cộng sự (1996). Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*, 2 (5), 561-566.
29. M. Deininger, E. Buchdunger và B. J. Druker (2005). The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 105 (7), 2640-2653.
30. M. S. Holtz, M. L. Slovak, F. Zhang và cộng sự (2002). Imatinib mesylate (STI571) inhibits growth of primitive malignant progenitors in chronic myelogenous leukemia through reversal of abnormally increased proliferation. *Blood*, 99 (10), 3792-3800.
31. S. B. Marley, M. W. Deininger, R. J. Davidson và cộng sự (2000). The tyrosine kinase inhibitor STI571, like interferon-alpha, preferentially reduces the capacity for amplification of granulocyte-macrophage progenitors from patients with chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol*, 28 (5), 551-557.
32. F. Belloc, F. Moreau-Gaudry, M. Uhalde và cộng sự (2007). Imatinib and nilotinib induce apoptosis of chronic myeloid leukemia cells through a Bim-dependant pathway modulated by cytokines. *Cancer Biol Ther*, 6 (6), 912-919.
33. Z.-L. Huang, M. Gao, Q.-Y. Li và cộng sự (2013). Induction of apoptosis by directing oncogenic Bcr-Abl into the nucleus. *Oncotarget*, 4 (12),
34. D. G. Savage, A. J. J. Wood và K. H. Antman (2002). Imatinib Mesylate — A New Oral Targeted Therapy. *New England Journal of Medicine*, 346 (9), 683-693.
35. R. P. DeMatteo, K. V. Ballman, C. R. Antonescu và cộng sự (2013). Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial. *Ann Surg*, 258 (3), 422-429.
36. G. Rosti, N. Testoni, G. Martinelli và cộng sự (2003). The cytogenetic response as a surrogate marker of survival. *Semin Hematol*, 40 (2 Suppl 2), 56-61.

37. J. Anastasi, J. Feng, M. M. Le Beau và cộng sự (1995). The relationship between secondary chromosomal abnormalities and blast transformation in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia*, 9 (4), 628-633.
38. H. M. Kantarjian, T. L. Smith, K. B. McCredie và cộng sự (1985). Chronic myelogenous leukemia: a multivariate analysis of the associations of patient characteristics and therapy with survival. *Blood*, 66 (6), 1326-1335.
39. S. Markt, D. Marin, N. Foot và cộng sự (2003). Chronic myeloid leukemia in chronic phase responding to imatinib: the occurrence of additional cytogenetic abnormalities predicts disease progression. *Haematologica*, 88 (3), 260-267.
40. M. E. O'Dwyer, M. J. Mauro, C. Blasdel và cộng sự (2004). Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. *Blood*, 103 (2), 451-455.
41. S. Branford, T. P. Hughes và Z. Rudzki (1999). Monitoring chronic myeloid leukaemia therapy by real-time quantitative PCR in blood is a reliable alternative to bone marrow cytogenetics. *Br J Haematol*, 107 (3), 587-599.
42. A. Cuneo, R. Bigoni, B. Emmanuel và cộng sự (1998). Fluorescence in situ hybridization for the detection and monitoring of the Ph-positive clone in chronic myelogenous leukemia: comparison with metaphase banding analysis. *Leukemia*, 12 (11), 1718-1723.
43. V. G. Oehler (2013). Update on current monitoring recommendations in chronic myeloid leukemia: practical points for clinical practice. *Hematology*, 2013 (1), 176-183.
44. E. Beillard, N. Pallisgaard, V. H. van der Velden và cộng sự (2003). Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) - a Europe against cancer program. *Leukemia*, 17 (12), 2474-2486.
45. T. P. Hughes, J. Kaeda, S. Branford và cộng sự (2003). Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 349 (15), 1423-1432.
46. T. Hughes, M. Deininger, A. Hochhaus và cộng sự (2006). Monitoring CML patients responding 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 (1), 28-37.

47. H. E. White, J. Hedges, I. Bendit và cộng sự (2013). Establishment and validation of analytical reference panels for the standardization of quantitative BCR-ABL1 measurements on the international scale. *Clin Chem*, 59 (6), 938-948.
48. S. G. O'Brien, F. Guilhot, R. A. Larson và cộng sự (2003). Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 348 (11), 994-1004.
49. J. M. Goldman (2010). Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol*, 47 (4), 302-311.
50. T. P. Hughes, A. Hochhaus, S. Branford và cộng sự (2010). Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*, 116 (19), 3758-3765.
51. H. de Lavallade, J. F. Apperley, J. S. Khorashad và cộng sự (2008). Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol*, 26 (20), 3358-3363.
52. H. Kantarjian, S. O'Brien, E. Jabbour và cộng sự (2012). Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*, 119 (9), 1981-1987.
53. E. Bolton-Gillespie, M. Schemionek, H. U. Klein và cộng sự (2013). Genomic instability may originate from imatinib-refractory chronic myeloid leukemia stem cells. *Blood*, 121 (20), 4175-4183.
54. S. Branford, Z. Rudzki, S. Walsh và cộng sự (2003). Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood*, 102 (1), 276-283.
55. A. Hochhaus, S. Kreil, A. S. Corbin và cộng sự (2002). Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia*, 16 (11), 2190-2196.
56. S. J. Lee, M. Kukreja, T. Wang và cộng sự (2008). Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 112 (8), 3500-3507.
57. T. O'Hare, D. K. Walters, E. P. Stoffregen và cộng sự (2005). In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against

- clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res*, 65 (11), 4500-4505.
58. E. Jabbour, H. Kantarjian, D. Jones và cộng sự (2006). Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia*, 20 (10), 1767-1773.
 59. F. E. Nicolini, S. Corm, Q. H. Le và cộng sự (2006). Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia*, 20 (6), 1061-1066.
 60. M. E. Gorre, M. Mohammed, K. Ellwood và cộng sự (2001). Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science*, 293 (5531), 876-880.
 61. P. le Coutre, E. Tassi, M. Varella-Garcia và cộng sự (2000). Induction of resistance to the Abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood*, 95 (5), 1758-1766.
 62. M. Kotaki, T. Motoji, M. Takanashi và cộng sự (2003). Anti-proliferative effect of the abl tyrosine kinase inhibitor STI571 on the P-glycoprotein positive K562/ADM cell line. *Cancer Lett*, 199 (1), 61-68.
 63. J. Thomas, L. Wang, R. E. Clark và cộng sự (2004). Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood*, 104 (12), 3739-3745.
 64. C. Gambacorti-Passerini, R. Barni, P. le Coutre và cộng sự (2000). Role of alpha1 acid glycoprotein in the in vivo resistance of human BCR-ABL(+) leukemic cells to the abl inhibitor STI571. *J Natl Cancer Inst*, 92 (20), 1641-1650.
 65. W. W. Zhang, J. E. Cortes, H. Yao và cộng sự (2009). Predictors of primary imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia are distinct from those in secondary imatinib resistance. *J Clin Oncol*, 27 (22), 3642-3649.
 66. K. P. Ng, A. M. Hillmer, C. T. Chuah và cộng sự (2012). A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Nat Med*, 18 (4), 521-528.
 67. T. Darkow, H. J. Henk, S. K. Thomas và cộng sự (2007). Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics*, 25 (6), 481-496.
 68. D. Marin, A. Bazeos, F. X. Mahon và cộng sự (2010). Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic

- myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*, 28 (14), 2381-2388.
69. H. M. Kantarjian, F. Giles, N. Gattermann và cộng sự (2007). Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*, 110 (10), 3540-3546.
 70. B. J. Druker, F. Guilhot, S. G. O'Brien và cộng sự (2006). Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 355 (23), 2408-2417.
 71. E. Weisberg, P. W. Manley, W. Breitenstein và cộng sự (2005). Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*, 7 (2), 129-141.
 72. E. Weisberg, P. Manley, J. Mestan và cộng sự (2006). AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer*, 94 (12), 1765-1769.
 73. N. von Bubnoff, P. W. Manley, J. Mestan và cộng sự (2006). Bcr-Abl resistance screening predicts a limited spectrum of point mutations to be associated with clinical resistance to the Abl kinase inhibitor nilotinib (AMN107). *Blood*, 108 (4), 1328-1333.
 74. P. W. Manley, P. Druce, G. Fendrich và cộng sự (2010). Extended kinase profile and properties of the protein kinase inhibitor nilotinib. *Biochim Biophys Acta*, 1804 (3), 445-453.
 75. U. Rix, L. L. Remsing Rix, A. S. Terker và cộng sự (2009). A comprehensive target selectivity survey of the BCR-ABL kinase inhibitor INNO-406 by kinase profiling and chemical proteomics in chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia*, 24 (1), 44-50.
 76. Food and Drug Administration (FDA) (2007). Tasisa (nilotinib) Capsules Label.
 77. H. Kantarjian, F. Giles, L. Wunderle và cộng sự (2006). Nilotinib in Imatinib-Resistant CML and Philadelphia Chromosome-Positive ALL. *New England Journal of Medicine*, 354 (24), 2542-2551.
 78. O. Q. Yin, V. Bedoucha, T. McCulloch và cộng sự (2013). Effects of famotidine or an antacid preparation on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol*, 71 (1), 219-226.
 79. C. Tanaka, O. Q. Yin, V. Sethuraman và cộng sự (2010). Clinical pharmacokinetics of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Clin Pharmacol Ther*, 87 (2), 197-203.
 80. P. le Coutre, O. G. Ottmann, F. Giles và cộng sự (2008). Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase

inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 111 (4), 1834-1839.

81. A. Trotti, A. Colevas, A. Setser và cộng sự (2003). CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in Radiation Oncology*, 13 (3), 176-181.
82. National Cancer Institute (2009). NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. *National Cancer Institute*, Bethesda (USA),
83. M. Baccarani, S. Soverini và C. De Benedittis (2014). Molecular Monitoring and Mutations in Chronic Myeloid Leukemia: How to Get the Most out of Your Tyrosine Kinase Inhibitor. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, (34), 167-175.
84. C. Gambacorti-Passerini, A. Aroldi, N. Cordani và cộng sự (2016). Chronic myeloid leukemia: Second-line drugs of choice. *American Journal of Hematology*, 91 (1), 67-75.
85. F. E. Nicolini, T. Masszi, Z. Shen và cộng sự (2011). Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT), an open-label multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase or blast crisis. *Leukemia & Lymphoma*, 53 (5), 907-914.
86. F. J. Giles, H. M. Kantarjian, P. D. le Coutre và cộng sự (2011). Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia*, 26 (5), 959-962.
87. H. M. Kantarjian, R. A. Larson, F. Guilhot và cộng sự (2009). Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*, 115 (3), 551-560.
88. E. Jabbour, H. M. Kantarjian, D. Jones và cộng sự (2009). Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. *Blood*, 113 (10), 2154-2160.
89. H. M. Kantarjian, F. Giles và K. N. Bhalla (2009). Update on imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) on nilotinib therapy at 24 months: Clinical response, safety, and long-term outcomes. *Blood*, 114,
90. T. Hughes, G. Saglio, S. Branford và cộng sự (2009). Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol*, 27 (25), 4204-4210.
91. P. D. Coutre, F. Giles và A. Hochhaus (2009). Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase (CML-AP) with imatinib

- (IM) resistance or intolerance: Longer follow-up results of a phase II study. *J Clin Oncol*, 27,
92. F. Giles, H. Kantarjian, P. Coutre và cộng sự (2010). Use of nilotinib to induce responses with 24-month (mo) minimum follow-up in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in blast crisis (CML-BC) resistant to or intolerant of imatinib. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 6510-6510.
 93. P. D. le Coutre, A. Turkina, D.-W. Kim và cộng sự (2009). Efficacy and Safety of Nilotinib in Elderly Patients with Imatinib-Resistant or -Intolerant Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP): A Sub-Analysis of the ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials) Study. *Blood*, 114 (22), 3286-3286.
 94. E. Jabbour, D. Jones, H. M. Kantarjian và cộng sự (2009). Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations. *Blood*, 114 (10), 2037-2043.
 95. Nguyễn Thị Mỹ Hòa và Nguyễn Tấn Bình (2009). Bước đầu đánh giá hiệu quả imatinib mesylat trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn tiến triển. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 353 (2), 55-62.
 96. Nguyễn Văn Thọ, Nguyễn Thành Hưng, Bùi Lê Cường và cộng sự (2016). Hiệu quả điều trị bạch cầu mạn dòng tủy bằng imatinib tại bệnh viện Chợ Rẫy qua 5 năm 2011 - 2016. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 446, 1074-1079.
 97. Cò Nguyễn Phương Dung, Nguyễn Quốc Thành, Trần Quốc Tuấn và cộng sự (2014). Đánh giá đáp ứng điều trị thuốc imatinib mesylate trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy sau 5 năm. *2014*, 423, 281-288.
 98. Nguyễn Quốc Thành, Nguyễn Thị Mỹ Hòa và Phù Chí Dũng (2015). Đánh giá hiệu quả điều trị của imatinib mesylate trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn: Tổng kết 10 năm. *Tạp chí Y học TP.HCM*, 19 (4), 225-236.
 99. Phan Thị Xinh, Hoàng Anh Vũ, Nguyễn Thị Mỹ Hòa và cộng sự (2008). Xác định đột biến gen BCR/ABL gây kháng imatinib trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy bằng phương pháp giải trình tự chuỗi DNA. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 373 (2), 185-190.
 100. Phan Thị Xinh và Hoàng Anh Vũ (2012). Đặc điểm lâm sàng, sinh học và đột biến gen BCR/ABL của bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy kháng imatinib. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 396, 546-551.
 101. Nguyễn Quốc Thành và Huỳnh Nghĩa (2011). Khảo sát các đặc điểm lâm sàng, sinh học và đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy trẻ em. *Tạp chí Y học TP.HCM*, 15 (4), 112-120.

102. Lưu Thị Thu Hương, Lê Quang Tường và Tống Thị Hương (2017). Đánh giá đáp ứng về di truyền tế bào ở bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt điều trị bằng nilotinib. *Tạp chí Y học TP.HCM*, 21 (6), 295-299.
103. M. Koren-Michowitz, P. le Coutre, J. Duyster và cộng sự (2010). Activity and tolerability of nilotinib: a retrospective multicenter analysis of chronic myeloid leukemia patients who are imatinib resistant or intolerant. *Cancer*, 116 (19), 4564-4572.
104. J. P. Greer và M. M. Wintrobe (2014). *Wintrobe's clinical hematology*, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia [u.a.
105. T. Sacha và G. Saglio (2019). Nilotinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Future Oncology*, 15 (9), 953-965.
106. A. Pallera, J. K. Altman, E. Berman và cộng sự (2016). NCCN Guidelines Insights: Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 14 (12), 1505-1512.
107. J. E. Sokal, E. B. Cox, M. Baccarani và cộng sự (1984). Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*, 63 (4), 789-799.
108. M. Breccia, P. Finsinger, G. Loglisci và cộng sự (2012). The EUTOS score identifies chronic myeloid leukemia patients with poor prognosis treated with imatinib first or second line. *Leuk Res*, 36 (9), e209-210.
109. M. Baccarani, F. Castagnetti, G. Gugliotta và cộng sự (2015). A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. *Ann Hematol*, 94 Suppl 2, S141-147.
110. A. Hochhaus, R. A. Larson, F. Guilhot và cộng sự (2017). Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 376 (10), 917-927.
111. P. Cony-Makhoul, M. Gardembas, V. Coiteux và cộng sự (2018). Nilotinib after imatinib first-line: a real-life longitudinal cohort of patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase. *British Journal of Haematology*, 180 (3), 356-364.
112. F. E. Nicolini, A. Turkina, Z.-X. Shen và cộng sự (2012). Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT). *Cancer*, 118 (1), 118-126.
113. A. M. Mendizabal, N. Younes và P. H. Levine (2015). Geographic and income variations in age at diagnosis and incidence of chronic myeloid leukemia. *International Journal of Hematology*, 103 (1), 70-78.
114. G. Van Maele-Fabry, S. Duhayon và D. Lison (2007). A systematic review of myeloid leukemias and occupational pesticide exposure. *Cancer Causes Control*, 18 (5), 457-478.

115. D. Marin, A. R. Ibrahim và J. M. Goldman (2011). European Treatment and Outcome Study (EUTOS) Score for Chronic Myeloid Leukemia Still Requires More Confirmation. *Journal of Clinical Oncology*, 29 (29), 3944-3945.
116. G. Rosti, F. Castagnetti, G. Gugliotta và cộng sự (2012). Second-generation BCR-ABL inhibitors for frontline treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 82 (2), 159-170.
117. K. Miyamura, T. Miyamoto, M. Tanimoto và cộng sự (2016). Switching to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with molecular suboptimal response to frontline imatinib: SENSOR final results and BIM polymorphism substudy. *Leukemia Research*, 51, 11-18.
118. S. Hussain và M. Usman Shaikh (2015). Response and Adverse Effects of Nilotinib in Imatinib-resistant Chronic Myeloid Leukemia Patients: Data From a Developing Country. *Clinical Therapeutics*, 37 (11), 2449-2457.
119. S. Ailawadhi, L. P. Akard, C. B. Miller và cộng sự (2016). Exploratory study on the impact of switching to nilotinib in 18 patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib. *Therapeutic Advances in Hematology*, 8 (1), 3-12.
120. J. L. Angeles-Velazquez, R. Hurtado-Monroy, P. Vargas-Viveros và cộng sự (2016). Imatinib Intolerance Is Associated With Blastic Phase Development in Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 16 Suppl, S82-85.
121. M. Tiribelli, M. Bonifacio, G. Binotto và cộng sự (2018). Excellent outcomes of 2G-TKI therapy after imatinib failure in chronic phase CML patients. *Oncotarget*, 9 (18), 14219-14227.
122. A. Manuprasad, P. Ganesan, T. S. Ganesan và cộng sự (2017). Experience with the Use of Nilotinib in Indian Patients. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 34 (3), 443-447.
123. P. K. Chaitanya, K. A. Kumar, B. Stalin và cộng sự (2017). The Role of Mutation Testing in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase after Imatinib Failure and Their Outcomes after Treatment Modification: Single-institutional Experience Over 13 Years. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 38 (3), 328-333.
124. H. Kantarjian, R. Pasquini, N. Hamerschlak và cộng sự (2007). Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*, 109 (12), 5143-5150.

125. S.-E. Lee, S.-Y. Choi, S.-H. Kim và cộng sự (2018). Comparative analyses of nilotinib versus high-dose imatinib versus sustained standard-dose imatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia following suboptimal molecular response to first-line imatinib. *Leukemia Research*, 70, 100-105.
126. D. Marin (2003). Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. *Blood*, 102 (7), 2702-2703.
127. F. J. Giles, E. Abruzzese, G. Rosti và cộng sự (2010). Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia*, 24 (7), 1299-1301.
128. S. Soverini, A. Hochhaus, F. E. Nicolini và cộng sự (2011). BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*, 118 (5), 1208-1215.
129. E. Jabbour và S. Soverini (2009). Understanding the role of mutations in therapeutic decision making for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol*, 46 (2 Suppl 3), S22-26.
130. J. B. Gaillard, C. Arnould, S. Bravo và cộng sự (2010). Exon 7 Deletion in the bcr-abl Gene Is Frequent in Chronic Myeloid Leukemia Patients and Is Not Correlated with Resistance against Imatinib. *Molecular Cancer Therapeutics*, 9 (11), 3083-3089.
131. T. O'Hare, M. S. Zabriskie, C. A. Eide và cộng sự (2011). The BCR-ABL35INS insertion/truncation mutant is kinase-inactive and does not contribute to tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia. *Blood*, 118 (19), 5250-5254.
132. H. M. Kantarjian, F. J. Giles, K. N. Bhalla và cộng sự (2011). Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*, 117 (4), 1141-1145.
133. K. Usuki, A. Tojo, Y. Maeda và cộng sự (2012). Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. *International Journal of Hematology*, 95 (4), 409-419.
134. K. Chansung, C. Sirijerachai, A. Lekhakula và cộng sự (2016). Nilotinib As Second-Line Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Thailand Experience. *Blood*, 128 (22), 5448-5448.
135. C.-Y. Kuo, P.-N. Wang, W.-L. Hwang và cộng sự (2018). Safety and efficacy of nilotinib in routine clinical practice in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase with resistance or

- intolerance to imatinib: results from the NOVEL study. *Therapeutic Advances in Hematology*, 9 (3), 65-78.
136. H. Kantarjian, S. O'Brien, J. Shan và cộng sự (2008). Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? *Cancer*, 112 (4), 837-845.
137. D. Rea, F. E. Nicolini, M. Tulliez và cộng sự (2017). Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*, 129 (7), 846-854.
138. R. A. Larson, O. Q. Yin, A. Hochhaus và cộng sự (2012). Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Eur J Clin Pharmacol*, 68 (5), 723-733.
139. J. H. Lipton, P. D. le Coutre, J. Wang và cộng sự (2008). Nilotinib in Elderly Chronic Myeloid Leukemia Patients in Chronic Phase (CML-CP) with Imatinib Resistance or Intolerance: Efficacy and Safety Analysis. *Blood*, 112 (11), 3233-3233.
140. R. A. Larson (2011). CML: live long and prosper. *Blood*, 118 (17), 4499-4500.
141. C. S. Tam, H. M. Kantarjian, J. Shan và cộng sự (2006). Sokal and Hasford Scores Are Able To Predict Cytogenetic Response and Survival in CML Patients Who Failed Prior Therapy and Are Receiving Salvage Therapy with Imatinib or Other Tyrosine Kinase Inhibitors. *Blood*, 108 (11), 2157-2157.
142. D. Milojkovic, E. Nicholson, J. F. Apperley và cộng sự (2009). Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*, 95 (2), 224-231.
143. E. Jabbour (2016). Chronic myeloid leukemia: First-line drug of choice. *American Journal of Hematology*, 91 (1), 59-66.
144. J. E. Cortes, J. H. Lipton, C. B. Miller và cộng sự (2016). Evaluating the Impact of a Switch to Nilotinib on Imatinib-Related Chronic Low-Grade Adverse Events in Patients With CML-CP: The ENRICH Study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 16 (5), 286-296.
145. D. T. Yeung, M. P. Osborn, D. L. White và cộng sự (2014). TIDEL-II: first-line use of imatinib in CML with early switch to nilotinib for failure to achieve time-dependent molecular targets. *Blood*, 125 (6), 915-923.
146. J. E. Cortes, C. A. De Souza, M. Ayala và cộng sự (2016). Switching to nilotinib versus imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib

- (LASOR): a randomised, open-label trial. *Lancet Haematol*, 3 (12), e581-e591.
147. P. Viboonjuntra, A. Lekhakula, K. Chansung và cộng sự (2018). Impact of Early Switching to Nilotinib As Second Line TKI in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Who Were Intolerant to, Suboptimal to and Failed Imatinib: The Thai Multi-Centered Study. *Blood*, 132 (Suppl 1), 4267-4267.
 148. T. Lahaye, B. Riehm, U. Berger và cộng sự (2005). Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer*, 103 (8), 1659-1669.
 149. E. Jabbour, H. Kantarjian, S. O'Brien và cộng sự (2010). Predictive factors for outcome and response in patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Blood*, 117 (6), 1822-1827.
 150. J. H. Lipton, T. P. Hughes, B. Leber và cộng sự (2012). Switch to nilotinib versus continued imatinib in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) with detectable BCR-ABL after 2 or more years on imatinib: ENESTcmr 12-month (mo) follow-up. *Journal of Clinical Oncology*, 30 (15_suppl), 6505-6505.
 151. W. T. Parker, R. M. Lawrence, M. Ho và cộng sự (2011). Sensitive detection of BCR-ABL1 mutations in patients with chronic myeloid leukemia after imatinib resistance is predictive of outcome during subsequent therapy. *J Clin Oncol*, 29 (32), 4250-4259.
 152. J. P. Radich, G. Martinelli, A. Hochhaus và cộng sự (2009). Response and Outcomes to Nilotinib at 24 Months in Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia Patients in Chronic Phase (CML-CP) and Accelerated Phase (CML-AP) with and without BCR-ABL Mutations. *Blood*, 114 (22), 1130-1130.
 153. S. Branford, J. V. Melo và T. P. Hughes (2009). Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood*, 114 (27), 5426-5435.
 154. E. Jabbour, S. Branford, G. Saglio và cộng sự (2011). Practical advice for determining the role of BCR-ABL mutations in guiding tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer*, 117 (9), 1800-1811.
 155. E. Jabbour, P. D. le Coutre, J. Cortes và cộng sự (2012). Prediction of outcomes in patients with Ph⁺ chronic myeloid leukemia in chronic phase

- treated with nilotinib after imatinib resistance/intolerance. *Leukemia*, 27 (4), 907-913.
156. S. Branford, D.-W. Kim, S. Soverini và cộng sự (2012). Initial Molecular Response at 3 Months May Predict Both Response and Event-Free Survival at 24 Months in Imatinib-Resistant or -Intolerant Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Treated With Nilotinib. *Journal of Clinical Oncology*, 30 (35), 4323-4329.
157. R. A. Van Etten (1999). Cycling, stressed-out and nervous: cellular functions of c-Abl. *Trends Cell Biol*, 9 (5), 179-186.
158. V. Rosti, G. Bergamaschi, C. Lucotti và cộng sự (1995). Oligodeoxynucleotides antisense to c-abl specifically inhibit entry into S-phase of CD34+ hematopoietic cells and their differentiation to granulocyte-macrophage progenitors. *Blood*, 86 (9), 3387-3393.
159. A. L. Petzer, C. J. Eaves, M. J. Barnett và cộng sự (1997). Selective expansion of primitive normal hematopoietic cells in cytokine-supplemented cultures of purified cells from patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*, 90 (1), 64-69.
160. T. H. Brummendorf, W. Dragowska, J. Zijlmans và cộng sự (1998). Asymmetric cell divisions sustain long-term hematopoiesis from single-sorted human fetal liver cells. *J Exp Med*, 188 (6), 1117-1124.
161. R. J. Su, X. B. Zhang, K. Li và cộng sự (2002). Platelet-derived growth factor promotes ex vivo expansion of CD34+ cells from human cord blood and enhances long-term culture-initiating cells, non-obese diabetic/severe combined immunodeficient repopulating cells and formation of adherent cells. *Br J Haematol*, 117 (3), 735-746.
162. A. Hochhaus, G. Saglio, T. P. Hughes và cộng sự (2016). Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*, 30 (5), 1044-1054.
163. E. Hadzijusufovic, K. Albrecht-Schgoer, K. Huber và cộng sự (2017). Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. *Leukemia*, 31 (11), 2388-2397.

PHỤ LỤC 1
BẢNG THU THẬP DỮ LIỆU

1. Hành chánh :

Họ và tên : Năm sinh :

Giới tính : Nam Nữ

Địa chỉ :

Mã số lưu :

2. Đặc điểm về bệnh :

Ngày nhập viện đầu tiên :

Lâm sàng: Lách to (..... cm), Gan to (.....cm)

Huyết đồ lúc nhập viện : Hb :g/dL. Tiểu cầu :K/ μ L.

Bạch cầu :K/ μ L. Blast :%,

Basophile :%

Chỉ số Sokal : nguy cơ thấp Nguy cơ trung bình Nguy cơ cao

Chỉ số EUTOS : nguy cơ thấp Nguy cơ cao

Giai đoạn lúc chẩn đoán : Mãn Tiền triển Chuyển cấp

Bất thường nhiễm sắc thể: NST Ph+ chuẩn (t (9;22)(q34;q11.2))

Khác :

3. Đặc điểm về điều trị Imatinib :

○ Ngày bắt đầu điều trị Imatinib: ____/____/____

○ Ngày chẩn đoán kháng hoặc không dung nạp Imatinib: ____/____/____

○ Đáp ứng tốt nhất đạt được với Imatinib:

Không đạt đáp ứng nào

Đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR)

Đáp ứng di truyền tế bào một phần (PCyR)

Đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn (CCyR)

- Đáp ứng sinh học phân tử phần lớn (MMR)
- Đáp ứng sinh học phân tử hoàn toàn (CMR)
- Có không dung nạp với Imatinib Có Không
- Nếu có không dung nạp, biến chứng nào khiến BN phải dừng hoặc không sử dụng Imatinib liên tục (xác định mức độ):.....
- Dạng kháng thuốc : nguyên phát thứ phát
- Kháng thuốc về mặt : Huyết học Di truyền tế bào Sinh học phân tử
- Đột biến kháng thuốc: Không Có (Đột biến:.....)
- Tăng liều sau kháng thuốc: Không Có (Liều tối đa.....)
- Đáp ứng tốt nhất sau khi tăng liều Imatinib:
 - Không đạt đáp ứng nào
 - Đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR)
 - Đáp ứng di truyền tế bào một phần (PCyR)
 - Đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn (CCyR)
 - Đáp ứng sinh học phân tử phần lớn (MMR)
 - Đáp ứng sinh học phân tử hoàn toàn (CMR)

4. Điều trị với Nilotinib sau kháng hoặc không dung nạp thuốc:

- Tiền căn bệnh lý nội ngoại khoa trước đây:.....
.....
- Lâm sàng lúc bắt đầu điều trị Nilotinib:
 - Lách to, Gan to
 - Thiếu máu, Xuất huyết
 - Nhiễm trùng
- Huyết đồ lúc bắt đầu điều trị Nilotinib :

Hb :g/dL . Tiểu cầu :K/ μ L.

Bạch cầu :K/ μ L. Blast :%

- Tỷ độ lúc bắt đầu điều trị Nilotinib: Blast.....%
- Giai đoạn lúc bắt đầu điều trị Nilotinib :
 Mãn Tiến triển Chuyển cấp
- Lý do chuyển sang điều trị Nilotinib:
 Kháng thuốc Không dung nạp
- Ở mỗi tuần theo dõi , điền các thông tin theo bảng dưới đây:
- Ngày bắt đầu sử dụng Nilotinib: ___/___/20___
- Đánh giá đáp ứng huyết học sau khi điều trị với Nilotinib:
 Đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn (___ / ___ / _____)
 Không đáp ứng huyết học hoàn toàn
(ngày cuối cùng đánh giá: ___ / ___ / _____)
- Đánh giá đáp ứng di truyền tế bào sau khi điều trị với Nilotinib:
(Điền các giá trị tỷ lệ NST Ph+ và thời gian tương ứng vào bảng sau)

Ngày	Tỷ lệ Ph+	Ngày	Tỷ lệ Ph+	Ngày	Tỷ lệ Ph+
___/___/___		___/___/___		___/___/___	
___/___/___		___/___/___		___/___/___	
___/___/___		___/___/___		___/___/___	
___/___/___		___/___/___		___/___/___	
___/___/___		___/___/___		___/___/___	

- Đánh giá đáp ứng sinh học phân tử sau khi điều trị với Nilotinib:
(Điền các giá trị tỷ lệ BCR/ABL và thời gian tương ứng vào bảng sau)

Ngày	Tỷ lệ BCR/ABL	Ngày	Tỷ lệ BCR/ABL	Ngày	Tỷ lệ BCR/ABL
___/___/___		___/___/___		___/___/___	

__/__/__		__/__/__		__/__/__	
__/__/__		__/__/__		__/__/__	

5. Tác dụng phụ khi sử dụng Nilotinib

Tác dụng phụ	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Giảm bạch cầu hạt				
Giảm tiểu cầu				
Thiếu máu				
Đau đầu				
Rash da				
Ngứa				
Đau bụng				
Nôn ói				
Đau cơ				
Co thắt cơ				
Giảm phosphate máu				
Tăng lipase máu				
Tăng Bilirubin				
Tăng enzym gan				
Giảm Kali				
Giảm Magne				

○ Thay đổi điều trị do độc tính:

Không

Giảm liều

Tạm hoãn điều trị 1 thời gian

Ngưng hoàn toàn Nilotinib

- Cải thiện tác dụng phụ khi thay đổi điều trị

Không Cải thiện 1 phần Cải thiện hoàn toàn

6. Đánh giá thời gian sống

- Ngày cuối cùng người bệnh tái khám: ____/____/20__

- Tình trạng của người bệnh ở lần tái khám cuối cùng và vẫn còn sử dụng Nilotinib:

Vẫn duy trì đáp ứng tốt hiện có

Tiến triển bệnh

Mất đáp ứng, nhưng chưa tiến triển bệnh.

- Nếu người bệnh tiến triển bệnh:

Ngày chẩn đoán tiến triển bệnh ____/____/____

Giai đoạn : Tiến triển Chuyển cấp

- Nếu người bệnh đã ngưng điều trị Nilotinib:

Ngày cuối cùng người bệnh sử dụng Nilotinib ____/____/20__

Lý do ngưng điều trị:

- Nếu người bệnh tử vong:

Ngày tử vong của người bệnh: ____/____/20__

Nguyên nhân tử vong:.....

PHỤ LỤC 2
DANH SÁCH NGƯỜI BỆNH

STT	Mã hồ sơ	Họ và tên	Giới tính	Năm sinh
1	6279	K' L.	Nam	1938
2	10525	Nguyễn Xuân T.	Nam	1979
3	16702	Nguyễn Văn T.	Nam	1976
4	17057	Phạm Chí C.	Nam	1978
5	26530	Nguyễn Văn C.	Nam	1965
6	27146	Đoàn Văn L.	Nam	1992
7	28588	Trần Văn Đ.	Nam	1974
8	10065/07	Phạm Văn P.	Nam	1966
9	10229/07	Lê Quốc H.	Nam	1994
10	10756/07	Nguyễn Lâm P.	Nam	1964
11	10942/07	Đào Thị H.	Nữ	1949
12	11054/NT	Nguyễn Văn L.	Nam	1974
13	11382/NT	Đặng Văn B.	Nam	1959
14	119676/08	Nguyễn Thị L.	Nữ	1953
15	12028/08	Trương Hồ Thanh T.	Nam	1998
16	12124/08	Nguyễn Tấn T.	Nam	1959
17	12273/08	Nguyễn Đình N.	Nam	1971
18	12379/08	Nguyễn Văn L.	Nam	1969
19	12381/NT	Nguyễn Thị Mỹ D.	Nữ	1984
20	12454/08	Phạm Nguyễn H.	Nam	1968
21	13185/09	Nguyễn Thị Hồng T.	Nữ	1987
22	13273/09	Nguyễn Thị C.	Nữ	1958
23	13389/09	Trần Văn H.	Nam	1976

24	13452/09	Nguyễn Văn T.	Nam	1966
25	13561/09	Nguyễn Thị Ngọc N.	Nữ	1960
26	13584/NT	Mai Xuân T.	Nam	1987
27	13848/NT	Trần Thị T.	Nữ	1947
28	13871/09	Bùi Thị M.	Nữ	1972
29	13954/09	Trần Bá T.	Nam	1955
30	13997/NT	Nguyễn Thị Ngọc P.	Nữ	1972
31	14262/NT	Hán Văn S.	Nam	1977
32	14504/10	Cao Huỳnh Đ.	Nam	1993
33	15010/10	Trần Ngọc Thanh T.	Nữ	1965
34	15135/10	Trần Văn X.	Nam	1969
35	15270/10	Nguyễn Thị T.	Nam	1991
36	15486/NT	Trần Quốc Đ.	Nam	1967
37	15508/10	Nguyễn Thị Xuân A.	Nữ	1987
38	15636/10	Chung Ngọc T.	Nữ	1961
39	15745/10	Đỗ Tấn Vinh Q.	Nam	1990
40	15788/10	Nguyễn Văn P.	Nam	1966
41	16179/NT	Nguyễn Thị T.	Nữ	1953
42	16369/11	Nguyễn Văn T.	Nam	1966
43	16451/11	Châu Ngọc D.	Nữ	1979
44	16541/11	Vũ Hoài L.	Nam	1984
45	16552/11	Nguyễn Văn H.	Nam	1980
46	16714/11	Trương Quang V.	Nam	1965
47	16860/11	Nguyễn Hữu T.	Nam	1942
48	16975/NT	Trương Minh V.	Nam	1982
49	17000/11	Triệu Hòa H.	Nam	1975
50	17023/NT	Nguyễn L.	Nam	1965

51	17024/NT	Vũ Đình B.	Nam	1940
52	17154/17	Lê Tiến N.	Nam	1965
53	17264/11	Nguyễn Văn N.	Nam	1985
54	17312/11	Vũ Thị H.	Nữ	1978
55	17345/NT	Đặng Thanh P.	Nam	1978
56	17353/11	Nguyễn Trọng N.	Nam	1958
57	17712/11	Nguyễn Hoàng T.	Nam	1976
58	17729/NT	Lê Thị T.	Nữ	1953
59	17735/NT	Dương Thanh Phương T.	Nữ	1985
60	17991/NT	Nguyễn Văn H.	Nam	1962
61	18014/11	Ngụy Đình P.	Nam	1971
62	18124/11	Nguyễn Văn P.	Nam	1960
63	18291/11	Nguyễn Hoàng H.	Nam	1986
64	18312/11	Nguyễn Thành V.	Nam	1958
65	18909/12	Đoàn Thị L.	Nữ	1962
66	19433/12	Võ Thị T.	Nữ	1942
67	19899/12	Lê Xuân H.	Nam	1974
68	20041/12	Nguyễn Đăng C.	Nam	1978
69	20297/12	Lương Khánh T.	Nam	1991
70	20386/16	Trương Quang T.	Nam	1972
71	20496/13	Lê Thị Thu H.	Nữ	1963
72	20532/13	Nguyễn C.	Nam	1956
73	20564/13	Phạm Văn H.	Nam	1953
74	20764/13	Nguyễn Thành T.	Nam	1993
75	20795/13	Võ Văn L.	Nam	1974
76	20831/13	Nguyễn Thị T.	Nữ	1953
77	21546/13	Trần Thị Huỳnh N.	Nữ	1990

78	21603/13	Nguyễn Ngọc A.	Nữ	1961
79	21665/13	Trần Châu Y.	Nữ	1990
80	21898/13	Nguyễn Mai S.	Nam	1956
81	21915/13	Huỳnh Phước H.	Nam	1974
82	21943/13	Nguyễn Hữu T.	Nam	1975
83	22606/14	Thạch Thị Chane T.	Nữ	1983
84	22793/14	Võ Văn T.	Nam	1951
85	23136/14	Tổng Thị Hằng N.	Nữ	1975
86	23563/14	Nguyễn Phúc H.	Nam	1968
87	23868/14	Đỗ Quốc C.	Nam	1974
88	24009/14	Nguyễn Thị H.	Nữ	1993
89	24116/14	Nguyễn Văn T.	Nam	1986
90	24582/14	Thi Văn K.	Nam	1960
91	24720/14	Thái Thị Hồng N.	Nữ	1984
92	24859/15	Trịnh Quốc K.	Nam	1974
93	24866/15	Nguyễn Văn T.	Nam	1966
94	26228/15	Nguyễn Thị Thanh L.	Nữ	1983
95	26621/15	Ngô Văn N.	Nam	1991
96	27402/16	Thạch Thị Mai T.	Nữ	1998
97	27893/16	Huỳnh Mỹ C.	Nữ	1966
98	28172/16	Nguyễn Thanh Đ.	Nam	1984
99	28906/16	Nguyễn Thị Hoàng M.	Nữ	1966
100	2899/NT	Lê Thị P.	Nữ	1974
101	3280/NT1	Nguyễn Thị L.	Nữ	1962
102	3457/NT1	Trần Anh T.	Nam	1967
103	3855/01	Nguyễn Thị Thanh T.	Nữ	1969
104	4679/NT	Nguyễn Thị Kim H.	Nữ	1955

105	4864/NT	Võ Thị D.	Nữ	1940
106	7371/NT1	Mai Thành N.	Nam	1987
107	7579/04	Nguyễn Bá H.	Nam	1954
108	7790/05	Nguyễn Thanh Y.	Nữ	1962
109	7997/05	Trương Văn L.	Nam	1948
110	8157/05	Phạm Văn Bé T.	Nam	1978
111	9594/06	Trương Minh T.	Nam	1962
112	9692/06	Trần Hoàng E.	Nam	1964

NGƯỜI HƯỚNG DẪN

GS.TS. Nguyễn Tấn Bình

GS.TS. Phạm Quang Vinh

**XÁC NHẬN NƠI THU THẬP SỐ LIỆU
BV TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC**

PHỤ LỤC 3

BẢNG PHÂN GIAI ĐOẠN CỦA BỆNH BCMDT THEO TỔ CHỨC Y TẾ THỂ GIỚI

1. Giai đoạn mạn:

Khi không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn tiến triển hay chuyển cấp

2. Giai đoạn tiến triển:

Khi có 1 hay nhiều tiêu chuẩn về huyết học/di truyền tế bào hay tiêu chuẩn liên quan đến đáp ứng với thuốc ức chế tyrosin kinase:

❖ **Tiêu chuẩn về huyết học và DTTB:**

- Số lượng bạch cầu giữ ổn định $> 10 \times 10^9/L$ hay có khuynh hướng tăng, không đáp ứng với điều trị.
- Lách to ổn định hay có khuynh hướng tăng, không đáp ứng với điều trị.
- Tăng tiểu cầu ổn định $> 1000 \times 10^9/L$, không đáp ứng với điều trị.
- Tỷ lệ bạch cầu ái kiềm trên 20% ở máu ngoại biên.
- Tỷ lệ tế bào non từ 10% - 19% ở máu ngoại biên và/hay tủy xương.
- Bất thường nhiễm sắc thể khác có tính chất dòng trong những tế bào NST Ph+ lúc chẩn đoán, bao gồm những bất thường chính như thêm 1 NST Ph+, tam nhiễm sắc thể 8, nhiễm sắc thể đều 17q, tam nhiễm sắc thể 19), bộ nhiễm sắc thể phức tạp, hay bất thường NST 3q26.2.
- Bất kỳ bất thường nhiễm sắc thể có tính chất dòng mới xuất hiện trong những tế bào Ph+ xảy ra trong quá trình điều trị.

❖ **Tiêu chuẩn về đáp ứng tạm thời với thuốc ức chế tyrosin kinase:**

- Kháng về mặt huyết học với thuốc ức chế tyrosin kinase đầu tiên (hay không thể đạt được đáp ứng huyết học hoàn toàn với thuốc ức chế tyrosin kinase đầu tiên) *hoặc*
- Bất kỳ dấu hiệu kháng về mặt huyết học, DTTB hay sinh học phân tử với 2 thuốc ức chế tyrosin kinase liên tiếp *hoặc*

- Xuất hiện 2 hay nhiều đột biến điểm trên BCR-ABL suốt quá trình điều trị thuốc ức chế tyrosin kinase.

3. Giai đoạn chuyển cấp:

Khi thỏa 1 trong 2 tiêu chuẩn sau:

- Tỷ lệ tế bào non $\geq 20\%$ ở máu ngoại biên hay tủy xương
- Hiện diện ổ tăng sinh tế bào non ngoài tủy

PHỤ LỤC 4

BẢNG PHÂN ĐỘ ĐỘC TÍNH THEO CTCAE 4.0

(Nguồn: <https://ctep.cancer.gov/>)

(Trích dẫn một số độc tính quan trọng liên quan đến nghiên cứu)

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Thiếu máu	Mức Hb \leq 10g/dl	Mức Hb từ 8,0 – 10,0 g/dl	Mức Hb $<$ 8,0 g/dl	Đe dọa tính mạng, cần can thiệp khẩn cấp	Tử vong
Giảm bạch cầu	Số lượng bạch cầu \leq $3,0 \times 10^9/L$	Số lượng bạch cầu từ $2,0 - 3,0 \times 10^9/L$	Số lượng bạch cầu từ $1,0 - 2,0 \times 10^9/L$	Số lượng bạch cầu $<$ $1,0 \times 10^9/L$	-
Giảm tiểu cầu	Số lượng tiểu cầu \leq $75 \times 10^9/L$	Số lượng tiểu cầu từ $50 - 75 \times 10^9/L$	Số lượng tiểu cầu từ $25 - 50 \times 10^9/L$	Số lượng tiểu cầu từ $<25 \times 10^9/L$	-
Kéo dài đoạn QTc	QTc trung bình 450 - 480 ms	QTc 481 - 500 ms	QTc $>$ - 501 ms ở ít nhất hai ECG khác nhau	QTc trung bình \geq 501 ms; thay đổi $>$ 60 ms so với đường chuẩn và xoắn đỉnh hoặc nhịp nhanh thất đa dạng hoặc triệu chứng của rối loạn	-

				nhịp nghiêm trọng	
Tăng đường huyết	Đường huyết đói > giới hạn trên - 160mg/dL; Đường huyết đói > giới hạn trên - 8.9 mmol/L	Đường huyết đói > 160 -250 mg/dL; đường huyết đói > 8.9 - 13.9 mmol/L	> 250 - 500 mg/dL; 13.9 - 27.8 mmol/L; có chỉ định nhập viện	> 500 mg/dL; > 27.8 mmol/L; đe dọa tính mạng	Tử vong
Tăng cholesterol	> giới hạn trên - 300 mg/dL; > ULN - 7.75 mmol/L	> 300 - 400 mg/dL; > 7.75 - 10.34 mmol/L	>400 - 500 mg/dL; > 1-.34 - 12.92 mmol/L	>500 mg/dL; > 12.02 mmol/L	-
Tăng men gan	> giới hạn trên - 3.0 x giới hạn trên	> 3.0 - 5.0 x giới hạn trên	> 5.0 - 20.0 x giới hạn trên	> 20.0 x giới hạn trên	-
Đỏ da	Sẩn và/hoặc bóng nước <10% diện tích da, có hoặc không kèm triệu chứng ngứa hoặc dị cảm	Sẩn và/hoặc bóng nước 10-30% diện tích da, có hoặc không kèm triệu chứng ngứa hoặc dị cảm; ảnh hưởng tâm lý; giới hạn hoạt động sử dụng	Sẩn và/hoặc bóng nước 10-30% diện tích da, có hoặc không kèm triệu chứng ngứa hoặc dị cảm; ảnh hưởng tâm lý; giới hạn hoạt động tự chăm sóc bản thân;	Sẩn và/hoặc bóng nước bất kể % diện tích da, có hoặc không kèm triệu chứng ngứa hoặc dị cảm và kèm theo nhiễm trùng da nặng có chỉ định	Tử vong

		phương tiện	kèm với nhiễm trùng da tại chỗ có chỉ định sử dụng kháng sinh uống	dùng kháng sinh tĩnh mạch; biến chứng đe doạ tính mạng	
Nhịp chậm xoang	Không triệu chứng, không có chỉ định can thiệp	Có triệu chứng, có chỉ định dùng thuốc	Nặng, nghiêm trọng, có chỉ định dùng thuốc	Đe dọa tính mạng; có chỉ định can thiệp khẩn cấp	Tử vong
Ngứa	Nhẹ hoặc tại chỗ; có chỉ định thuốc bôi	Nặng hoặc lan rộng; từng đợt; thay đổi da do vết gãi (ví dụ: phù, bóng nước, trọt da, liken hóa); có chỉ định dùng thuốc uống; giới hạn hoạt động sử dụng phương tiện	Nặng hoặc lan rộng; dai dẳng; giới hạn hoạt động sử dụng phương tiện hoặc ngủ; có chỉ định dùng corticosteroid uống hoặc thuốc ức chế miễn dịch	-	-
Đau cơ	Đau nhẹ	Đau vừa; giới hạn hoạt động sử dụng	Đau nặng; giới hạn hoạt động tự chăm sóc bản thân	-	-

		phương tiện			
Đau đầu	Đau nhẹ	Đau vừa; giới hạn hoạt động sử dụng phương tiện	Đau nặng; giới hạn hoạt động tự chăm sóc bản thân	-	-
Tăng triglyceride máu	150 mg/dL - 300 mg/dL; 1.71 mmol/L - 3.42 mmol/L	> 300 mg/dL - 500 mg/dL; > 3.42 mmol/L - 5.7 mmol/L	> 500 mg/dL - 1000 mg/dL; 5.7 mmol/L - 11.4 mmol/L	> 1000 mg/dL; > 11.4 mmol/L; đe dọa tính mạng	Tử vong
Tăng huyết áp	Tiền tăng huyết áp (huyết áp tâm thu 120 - 19 mmHg hoặc huyết áp tâm trương 80 - 89 mmHg)	Tăng huyết áp độ 1 (huyết áp tâm thu 140 - 159 mmHg hoặc huyết áp tâm trương 90 - 99 mmHg); có chỉ định sử dụng thuốc; tái phát hoặc kéo dài (≥ 24 giờ); có triệu chứng khi tăng > 20 mmHg (tâm	Tăng huyết áp độ 2 (huyết áp tâm thu ≥ 160 mmHg hoặc tâm trương ≥ 100 mmHg); có chỉ định dùng thuốc; cần nhiều hơn 1 loại thuốc hoặc điều trị nặng hơn lần dùng trước Ở trẻ em: như người lớn	Đe dọa tính mạng (ví dụ: tăng huyết áp ác tính; giảm chức năng thần kinh thoáng qua hay vĩnh viễn, cơn tăng huyết áp); cần can thiệp khẩn Ở trẻ em: như người lớn	Tử vong

		trương) hoặc > 140/90 mmHg khi trước đó trong giới hạn bình thường; có chỉ định dùng 1 loại thuốc Ở trẻ em: huyết áp > giới hạn trên lặp lại hoặc kéo dài ($\geq 24g$); có chỉ định dùng 1 loại thuốc			
Đau bụng	Đau nhẹ	Đau vừa; giới hạn hoạt động sử dụng phương tiện	Đau nặng; giới hạn hoạt động tự chăm sóc bản thân	-	-
Tê tay chân	Tê nhẹ	Tê vừa; giới hạn hoạt động sử dụng phương tiện	Tê nặng; giới hạn hoạt động tự chăm sóc bản thân	-	-
Nôn ói	1 - 2 lần	3 - 5 lần	≥ 6 lần	Đe dọa tính	Tử vong

	(cách nhau 5 phút) trong 24 giờ	(cách nhau 5 phút) trong 24 giờ	(cách nhau 5 phút) trong 24 giờ; nuôi ăn qua sonde, dinh dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn hoặc có chỉ định nhập viện	mạng, có chỉ định can thiệp khẩn cấp	
Đau ngực	Đau nhẹ	Đau vừa; giới hạn hoạt động sử dụng phương tiện	Đau nặng; giới hạn hoạt động tự chăm sóc bản thân	-	-
Cơn đau thắt ngực	Đau nhẹ	Đau vừa; giới hạn hoạt động sử dụng phương tiện	Đau nặng; giới hạn hoạt động tự chăm sóc bản thân	Đau khi nghỉ; giới hạn hoạt động tự chăm sóc bản thân	-
Xuất huyết não	Không triệu chứng; chỉ theo dõi lâm sàng; không có chỉ định can thiệp	Triệu chứng vừa; cần can thiệp	Phẫu thuật não thất, theo dõi áp lực nội sọ, tiêu sợi huyết trong não thất hoặc phẫu thuật hở	Đe dọa tính mạng, có chỉ định can thiệp khẩn cấp	Tử vong
Đột quy	Không triệu chứng hoặc giảm chức	Giảm chức năng thần kinh vừa	Giảm chức năng thần kinh nặng	Đe dọa tính mạng, có chỉ định can	Tử vong

	năng thần kinh nhẹ; chỉ có bằng chứng hình ảnh học			thiệt khẩn cấp	
Viêm phổi	Không triệu chứng; chỉ theo dõi lâm sàng; không có chỉ định can thiệp	Co triệu chứng; giới hạn hoạt động sử dụng phương tiện	Triệu chứng nặng; giới hạn hoạt động tự chăm sóc bản thân; có chỉ định thở oxy	Suy hô hấp đe dọa tính mạng; có chỉ định can thiệp khẩn (ví dụ: mở khí quản hoặc đặt nội khí quản)	Tử vong
Thuyên tắc	Thuyên tắc tĩnh mạch (ví dụ: thuyên tắc tĩnh mạch nông)	Thuyên tắc tĩnh mạch (Ví dụ: thuyên tắc tĩnh mạch sâu), có chỉ định can thiệp	Thuyên tắc (ví dụ: thuyên tắc tĩnh mạch phổi, huyết khối động mạch thành tim), có chỉ định can thiệp	Đe dọa tính mạng (ví dụ: thuyên tắc phổi, mạch máu não, thiếu máu nuôi động mạch); rối loạn huyết động hoặc rối loạn thần kinh; có chỉ định can thiệp khẩn cấp	Tử vong

PHỤ LỤC 5

BẢNG PHÂN ĐỘ TỔNG TRẠNG THEO ECOG/WHO

Độ	Biểu hiện
0	Hoạt động đầy đủ, có khả năng thực hiện những công việc trước khi bệnh mà không bị hạn chế
1	Hạn chế trong những công việc nặng nhưng có thể đi lại được và có thể thực hiện được những công việc nhẹ, không đòi hỏi di chuyển nhiều, ví dụ: công việc nhà nhẹ, công việc văn phòng
2	Có thể đi lại và có thể tự chăm sóc bản thân hoàn toàn nhưng không có khả năng thực hiện bất cứ hoạt động công việc nào. Có đứng dậy, đi lại trên 50% thời gian tỉnh thức trong ngày
3	Có thể tự chăm sóc bản thân ở mức độ hạn chế. Nằm trên giường hay trên ghế nhiều hơn 50% thời gian tỉnh thức trong ngày
4	Hoàn toàn không di chuyển. Không thể tự chăm sóc bản thân. Hoàn toàn nằm trên giường hay trên ghế
5	Tử vong