

ĐÁNH GIÁ BỆNH TỒN LƯU TỐI THIỂU BẰNG ĐẾM TẾ BÀO DÒNG CHẢY Ở TRẺ BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO B SAU ĐIỀU TRỊ TẤN CÔNG VÀ TRƯỚC DUY TRÌ

Đặng Thị Hà¹, Nguyễn Quang Tùng²
Bùi Ngọc Lan¹, Nguyễn Thanh Bình^{1,2}

1. Bệnh viện Nhi Trung ương; 2. Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Đánh giá bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD: Minimal Residual Disease) bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy là phương pháp xét nghiệm có độ nhạy, độ đặc hiệu cao, có thể phát hiện quần thể tế bào ác tính ở mức $1/10^4$ tế bào. Chỉ số MRD là một yếu tố quan trọng trong theo dõi, đánh giá đáp ứng điều trị cũng như tiên lượng bệnh. Hiện nay, xét nghiệm đánh giá MRD đang áp dụng cho các phác đồ điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho B. **Mục tiêu:** (1) Phân tích đặc điểm dấu ấn miễn dịch và kiểu hình miễn dịch liên quan lơ xê mi (LAIPs) để xác định MRD. (2) Đánh giá MRD ở bệnh nhân điều trị bệnh BCC dòng lympho B sau giai đoạn tấn công và trước duy trì. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 180 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh BCC dòng lympho B và 70 bệnh nhân được đánh giá MRD tại thời điểm sau điều trị tấn công và trước duy trì. Máy Facscanto 10 màu được sử dụng để phân tích dấu ấn miễn dịch. **Kết quả và kết luận:** Các dấu ấn miễn dịch đặc trưng dòng lympho B như CD19, CD10, CD79a xuất hiện với tỷ lệ rất cao > 95% trong BCC dòng B. Các LAIPs đặc trưng dòng và không đặc trưng dòng như CD10, CD19, CD20, CD34, CD45, CD38, CD123, CD66 rất có giá trị trong đánh giá MRD. Các cặp LAIPs thường được sử dụng CD10/CD19/CD20/CD45; CD38/CD34/CD19/CD45; CD123/CD19/CD34/CD45. Sau điều trị tấn công 87,2% bệnh nhân có kết quả MRD < 0,01%. Tuy nhiên, trước khi vào điều trị duy trì vẫn còn 2,8% bệnh nhân có MRD > 0,01% không đạt lui bệnh, cần phải thay đổi phác đồ điều trị.

Từ khóa: Bạch cầu cấp thể B lympho, Flow Cytometry, Bệnh tồn lưu tối thiểu (Minimal Residual Disease: MRD), kiểu hình miễn dịch liên quan lơ xê mi (LAIPs).

ABSTRACT

MINIMAL RESIDUAL DISEASE ASSESSMENT BY FLOW CYTOMETRY IN CHILDREN WITH ALL TYPE LYMPHO B AFTER INDUCTION THERAPY

Minimal Residual Disease (MRD) assessment by flow cytometry is a high-sensitivity and high-sensitivity test that can detect malignant cell population as low as $1/10^4$ cells. MRD index is an important element in the monitoring, the evaluation of the response to treatment as well as the prognosis of the disease. The MRD assessment is currently being applied to acute leukemia treatment regimens, specifically in B lymphocytes. **Objectives:** (1) To analysis the immune marker and to combine the leukemia-associated immunophenotypes (LAIPs) to identify MRD. (2) To evaluate MRD in treated acute B-lymphocytes patients post-attack and pre-maintenance treatment.

Nhận bài: 20-9-2022; Chấp nhận: 15-10-2022

Người chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Hà

Địa chỉ: Email: Dangha1980@gmail.com. Bệnh viện Nhi Trung ương

Subjects and methods: 180 patients were diagnosed with acute B-lymphocytes by immunomarker analysis, and 70 patients were assessed for MRD at the time of post - attack and pre-maintenance treatment, immunophenotypes analysis on a 10-colors BD Facsanto system. **Results and conclusions:** The specific immunological markers of the B lymphocytes such as CD19, CD10, CD79a appeared at a very high rate > 95% in acute B-lymphocytes. The lineage-specific and non-linear specific LAIPs such as CD10, CD19, CD20, CD34, CD45, CD38, CD123, CD66 are very valuable in MRD assessment. The commonly used LAIPs pairs are CD10/CD19/CD20/CD45; CD38/CD34/CD19/ CD45; CD123/CD19/CD34/CD45. After the attack treatments, 87.2% of patients had MRD results < 0.01%. However, before the maintenance treatment, there were still 2.8% of patients with MRD > 0.01% who did not achieve remission disease, it is necessary to change the treatment regimen.

Keywords: Acute B-lymphocytes, Flow Cytometry, Minimal Residual Disease (MRD), the leukemia-associated immunophenotypes (LAIPs).

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng lympho B do tăng sinh ác tính các tế bào blast trong quá trình biệt hóa của dòng lympho B. Ở trẻ em, bệnh chiếm khoảng 70-80% trong nhóm bệnh BCC và cũng là nhóm bệnh có tiên lượng điều trị tốt. Những nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh, biệt hóa tế bào, phương pháp chẩn đoán, đánh giá đáp ứng điều trị và cá thể hóa phác đồ điều trị đã giúp cho tỷ lệ bệnh nhân đạt lui bệnh sau các giai đoạn điều trị cũng như tỷ lệ sống không bệnh > 5 năm đạt khoảng 80% [1, 2]. Phương pháp phân tích dấu ấn miễn dịch bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy (Flow cytometry) kết hợp sử dụng kháng thể đơn dòng giúp xác định tế bào ác tính theo nguồn gốc, giai đoạn biệt hóa nên việc chẩn đoán BCC theo dòng, theo thể bệnh cũng như theo dõi MRD đã trở lên dễ dàng hơn. Theo dõi MRD bằng Flow Cytometry đã phát triển và được chấp nhận rộng rãi trên thế giới do có độ nhạy cao, thời gian phân tích nhanh, đặc biệt với BCC thể B lympho [3,4,5]. Phương pháp này đòi hỏi tìm ra những dấu ấn miễn dịch có những đặc điểm khác biệt giữa tế bào bình thường và tế bào ác tính, kết hợp chúng với nhau để cùng một lúc phân tích nhằm đánh giá được số lượng tế bào ác tính ít ỏi còn lại trong quần thể tế bào bình thường đang hồi phục sau đợt điều trị hóa chất. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm hai mục tiêu:

1. Phân tích đặc điểm dấu ấn miễn dịch và những kết hợp dấu ấn miễn dịch liên quan đến bệnh BCC (LAIPs) để xác định MRD.

2. Đánh giá MRD ở bệnh nhân điều trị bệnh BCC dòng lympho B sau giai đoạn tấn công và trước duy trì.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 180 bệnh nhân được chẩn đoán BCC dòng lympho B dựa vào hình thái theo tiêu chuẩn của FAB và kiểu hình miễn dịch theo tiêu chuẩn WHO, và được theo dõi điều trị tại Trung tâm Ung thư, Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01 năm 2020 đến tháng 06 năm 2022.

- 70 bệnh nhân được theo dõi chỉ số MRD tại hai thời điểm kết thúc điều trị tấn công và trước điều trị duy trì. Phác đồ điều trị theo CCG 1961, CCG 1991.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có hồi cứu và tiến cứu

2.3. Kỹ thuật sử dụng và phương pháp đánh giá

Thiết bị: Máy BD Facs canto 10 màu và 02 đèn laser. Chuẩn máy hàng ngày bằng Cytometer Setup & Tracking Beads.

Loại mẫu sử dụng: 1-2ml dịch tủy xương sau khi lấy được chống đông bằng EDTA, xử lý và ủ kháng thể trong vòng 24 giờ. Mẫu tại các thời điểm: chẩn đoán bệnh, sau điều trị tấn công, trước điều trị duy trì.

Panel kháng thể đơn dòng trong chẩn đoán và theo dõi MRD bệnh BCC thể B:

	V450	V500	FITC	PE	PerCP	Pecy7	APC	APC-H7
A LOT (sàng lọc)	cyCD3	CD45	cyMPO	cyCD79a	CD33	CD19	CD7	CD3
Ống 1	CD20	CD45	CD58	CD66c	CD34	CD19	CD10	CD38
Ống 2	CD9	CD45	CD10	CD24	CD34	CD19	CD123	CD81
Ống 3	HLADR	CD45	Kappa	Lamda	CD20	CD19	CD13	Igμ

Tiêu chuẩn đánh giá

- Chẩn đoán và phân loại thể BCC dòng lympho B theo Who 2008, nhóm nghiên cứu đặc tính miễn dịch BCC châu Âu (EGIL) với các dấu ấn đặc trưng dòng: CD19, CD79a, CD10, CD20. Chẩn đoán mức độ biểu hiện dấu ấn trên quần thể tế bào ác tính dựa vào vị trí thu nhận tín hiệu huỳnh quang MFI của quần thể tế bào ác tính và quần thể tế bào bình thường: (âm tính: 10^1 - 10^2 , dương tính +: 10^2 - 10^3 , dương tính ++: 10^3 - 10^4 , dương tính +++: 10^4 - 10^5).

- Kiểu hình miễn dịch liên quan bạch cầu cấp (LAIP) khi có những đặc điểm sau:

+ Có "khoảng trống": vùng dot Plot của tế bào ác tính nằm ngoài vùng những tế bào bình thường.

+ Biểu hiện không đồng bộ (Asynchronous Antigen Expression) giữa các dấu ấn giai đoạn sớm và giai đoạn trưởng thành: CD10+/CD20+, CD34-/CD45-; Cùng một lúc có cả dấu ấn CD34+/CD123+, CD34+/CD20+.

+ Biểu hiện quá mức dựa vào biểu hiện dấu ấn trên vị trí quần thể tế bào dương tính so với quần thể bình thường: CD10, CD34, CD19, CD24, CD81, CD58.

+ Biểu hiện dưới mức: dựa vào biểu hiện dấu ấn trên vị trí quần thể tế bào dương tính so với quần thể bình thường: CD38, CD66c.

+ Biểu hiện dị dòng: Bạch cầu non có những dấu ấn dòng tủy như CD13 và /CD33...; có dấu ấn dòng T lympho CD5, CD3...

+ Không có biểu hiện: CD45

- Tiêu chuẩn phân loại mức độ MRD: tỷ lệ phần

trăm BC ác tính còn lại trong tủy, MRD < 0,01% được coi MRD âm tính nghĩa là có nguy cơ tái phát rất thấp. MRD ≥ 0,01% - 0,1% nghĩa là MRD dương tính và có nguy cơ tái phát thấp, MRD ≥ 0,1% nguy cơ tái phát bệnh cao.

Nguyên tắc phân tích trên Flow cytometry

- Chẩn đoán thể bệnh: Sử dụng phần mềm FACS Diva đánh giá các tế bào có nhân dựa trên biểu đồ dot Plot Side Scatter (SSC) và Forward Scatter (FSC). Tìm lymphoblast lúc chẩn đoán dựa vào biểu đồ dot plot SSC/CD45 (SSC thấp và CD45 âm tính hoặc dương tính nhẹ). Xác định dấu ấn miễn dịch của bạch cầu ác tính. Mỗi ống được đếm tối thiểu 100000 event.

- Nguyên tắc phân tích xác định MRD trên Flow cytometry: làm các bước tương tự như bước chẩn đoán bệnh; tìm các tế bào B lympho để phân tích MRD bằng cách khoanh vùng (gating) tế bào CD19+; sử dụng các LAIP xác định bạch cầu ác tính; đếm hết các tế bào có trong ống, tối thiểu ≥ 500,000 event/ống; tính % MRD bằng cách tính tổng số bạch cầu ác tính còn lại/ tổng số tế bào có nhân đếm được, tính tổng trên từng plot, %MRD của tất cả các ống và chia trung bình, loại bỏ plot không khẳng định được chắc chắn là BC ác tính.

Phác đồ điều trị: Phác đồ điều trị theo CCG 1961, 1991. Nếu MRD > 0,01% sẽ chuyển sang phác đồ CCG 1991 nhánh Augmented hoặc CCG1961 nhánh D.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Phân tích biểu hiện dấu ấn miễn dịch ở bệnh nhân BCC dòng B (n= 180)

Bảng 1. Đặc điểm biểu hiện các dấu ấn miễn dịch đặc trưng dòng lympho B

Dấu ấn	CD10	CD19	CD20	cyCD79a	Kappa	Lamda
Âm tính (%)	4,4 (n=8)	0,6 (n=1)	79,4 (n=143)	1,1 (n=2)	89,4 (n=161)	93,3 (n=168)
Dương tính (%)	95,6 (n=172)	99,4 (n=179)	20,6 (n=37)	98,9 (n=178)	10,6 (n=19)	6,7 (n=12)
Mức độ dương tính (%)	n=172	n=179	n=37	n=178	n=19	n=12
(+)	9,9	1,1	48,6	16,2	42,0	41,6
(++)	50,8	91,6	51,4	78,2	36,8	58,4
(+++)	39,3	7,3	0	5,6	21,2	0

Nhận xét: Các dấu ấn đặc trưng dòng lympho B như CD10, CD19, cyCD79a biểu hiện > 95% ở BCC dòng B, mức độ biểu hiện chủ yếu (++). Ngược lại, trên BCC dòng B các dấu ấn giai đoạn B trưởng thành như CD20, Kappa, Lamda biểu hiện chủ yếu ở mức độ âm tính.

Bảng 2. Đặc điểm biểu hiện các dấu ấn miễn dịch không đặc trưng dòng

Dấu ấn	CD34	CD45	HLA-DR	CD38	CD81
Âm tính (%)	28,3 (n=51)	60,5 (n=109)	1,7 (n=3)	5,6 (n=10)	3,3 (n=6)
Dương tính (%)	71,7 (n=129)	39,5 (n=71)	98,3 (n=177)	94,4(n=170)	96,7 (n=174)
Mức độ dương tính	n=129	n=71	n=177	n=170	n=174
(+)	16,3	81,6	6,2	17,0	23,6
(++)	79,3	18,4	83,6	82,3	75,3
(+++)	4,4	0	16,4	0,7	1,1

Nhận xét: CD45 chỉ biểu hiện khoảng 40% trong BCC dòng B, biểu hiện chủ yếu ở mức độ nhẹ (+). Các dấu ấn CD34, HLADR, CD38, CD81 biểu hiện khá mạnh đa số ở mức (++).

Bảng 3. Đặc điểm biểu hiện các dấu ấn miễn dịch không đặc trưng dòng

Dấu ấn	CD9	CD123	CD24	CD66c	CD58
Âm tính	12,2 (n=22)	36,1 (n=65)	6,1 (n=11)	57,8 (n=104)	1,1 (n=2)
Dương tính	87,8 (n=158)	63,9 (n=115)	93,8(n=169)	42,4(n= 76)	98,9 (n=178)
Mức độ dương tính	n=158	n=115	n=169	n=76	n=178
(+)	12,0	21,7	16,0	53,9	14,0
(++)	70,0	52,3	81,0	39,5	79,2
(+++)	18,0	26,0	3,0	8,6	6,8

Nhận xét: Các dấu ấn kháng nguyên không đặc trưng dòng xuất hiện khá nhiều ở BCC dòng B như: CD9, CD24, CD58, CD123.

3.2. Các LAIPs tại thời điểm chẩn đoán thường được lựa chọn để đánh giá MRD (n=180)

Bảng 4. Đặc điểm các LAIPs

LAIPs	n	Tỷ lệ %
Biểu hiện quá mức		
CD34	79	43,8
CD10	68	37,8
CD123	30	16,7
CD24	18	10,0
CD19	13	7,2
CD58	12	6,6
Biểu hiện dưới mức		
CD45	58	32,2
CD66	41	22,8
CD38	29	16,1
CD10	17	9,4
Biểu hiện không đồng bộ		
CD10/CD20	95	52,7
CD34/CD20	86	47,8
CD34/CD38	76	42,2
CD45/CD123	68	37,8
CD34/CD123	62	34,4
CD34/CD45	60	33,3
Biểu hiện dị dòng		
CD33	12	6,6
CD7	1	0,6
Không biểu hiện		
CD45	109	60,5
CD66	104	57,8
CD123	65	36,1
CD38	10	5,6

Nhận xét: Các dấu ấn như CD45, CD20, CD34, CD38 có sự khác biệt rõ giữa tế bào bạch cầu ác tính và bạch cầu biệt hóa bình thường.

Bảng 5. Các kiểu kết hợp LAIPs thường gặp lựa chọn để đánh giá MRD

STT	Cặp LAIPs	n	Tỷ lệ
1	CD10/CD20/CD19/CD45	91	50,5
2	CD38/CD19/CD34/CD45	76	42,2
3	CD10/CD34/CD19/CD45	75	41,6
4	CD123/CD19/CD34/CD45	69	38,3
5	CD66c/CD10/CD19	28	15,6
6	CD24/CD10/CD45	18	10,0
7	CD81/CD10/CD34	18	10,0
8	CD9/CD123/CD34	17	9,4
9	CD58/CD10/CD34	12	6,7

Nhận xét: Khi kết hợp các kiểu LAIPs thành từng cặp cho thấy, các cặp CD10/CD20/CD19/CD45; CD38/CD19/CD34/CD45; CD123/CD45/CD19 xuất hiện với tần suất cao, rất có giá trị trong theo dõi MRD.

3.3. Kết quả MRD sau điều trị tấn công và trước duy trì (n=70)

Bảng 6. Kết quả MRD

MRD		n	Tỷ lệ (%)
Sau điều trị tấn công	< 0,01%	61	87,2
	0,01 - 0,1%	6	8,6
	>0,1%	3	4,2
	Tổng	70	100
Trước điều trị duy trì	< 0,01%	68	97,2
	0,01 - 0,1%	1	1,4
	> 0,1%	1	1,4
	Tổng	70	100

Nhận xét: Sau khi kết thúc 28 ngày điều trị đợt hóa chất đầu tiên, có 87,2% bệnh nhân đạt lui bệnh. Trải qua giai đoạn điều trị củng cố để tăng cường lui bệnh, giảm bệnh tồn dư tối thiểu, trước khi vào điều trị duy trì để kết thúc liệu trình 2-3 năm điều trị. Kết quả cho thấy có 97,2% bệnh nhân đạt lui bệnh, vẫn còn khoảng 2,8% bệnh nhân phải chuyển phác đồ hoặc điều trị tái tấn công.

4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 180 bệnh nhân được chẩn đoán BCC dòng lympho B bằng phân tích dấu ấn miễn dịch theo phương pháp Flow cytometry chúng tôi thấy: CD19, cyCD79a, CD10 biểu hiện mức độ cao trong BCC dòng B. Đây là những dấu ấn xuất hiện trong hầu hết các giai đoạn phát triển của tế bào dòng lympho B, có giá trị cao trong chẩn đoán và phân loại giai đoạn thể bệnh, vì vậy cho đến nay các dấu ấn này vẫn được sử dụng rộng rãi trong các bộ panel chẩn đoán BCC dòng lympho B trên toàn thế giới [6, 7]. Mức độ biểu hiện CD19 dương tính trên quần thể bạch cầu ác tính trong nghiên cứu của chúng tôi là 99,4%, đây là dấu ấn biểu hiện bền vững và có sự khác biệt (khoảng trống) giữa tế bào bình thường và ác tính, nên được coi là dấu ấn quan trọng trong theo dõi MRD. Hiện nay, chúng tôi lựa chọn CD19 dương tính làm tiêu chí quyết định đánh giá MRD cho bệnh nhân. Trong BCC dòng B, CD10 được coi là một LAIP tốt để đánh giá MRD đặc biệt khi kết hợp với các LAIPs khác như CD10/CD20, CD10/CD34, CD10/CD38. Trên bạch cầu ác tính, CD10 biểu hiện thường quá mức, sau quá trình điều trị mức độ hiển thị giảm dần. Dấu ấn CD20, mặc dù tỷ lệ dương tính rất thấp chỉ khoảng 20,6% và tỷ lệ dương tính này chủ yếu ở thể BCC tế bào B trưởng

thành, tuy nhiên CD20 rất quan trọng trong panel theo dõi MRD vì khi điều trị hóa chất các bạch cầu ác tính giảm dần, các dòng tế bào B bình thường hồi phục trở lại, nên CD20 kết hợp CD34 để xác định quần thể tế bào Hematogone. Các dấu ấn CD34, CD45 được coi là khung (back bone) trong theo dõi MRD. CD34 biết đến là dấu ấn non của tế bào tạo máu nói chung, trong BCC dòng B dấu ấn CD34 biểu hiện chủ yếu ở mức cao (++, +++), sau quá trình điều trị hóa chất thì CD34 giảm dần biểu hiện nên đây cũng là dấu ấn có giá trị trong theo dõi MRD. Ở các tế bào lympho bình thường dấu ấn CD45 có biểu hiện dương tính khá mạnh, trong khi đó ở những bạch cầu ác tính dòng lympho B thì biểu hiện với dấu ấn này thường âm tính hoặc dương tính yếu (dim). Như vậy CD34 và CD45 biểu hiện không đồng bộ trên BCC dòng B, rất có giá trị trong phân tích MRD [5,8,10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi khi tham khảo sử dụng panel chẩn đoán và theo dõi MRD thể B theo Euro Flow, kết quả cho thấy: có một số dấu ấn như CD123, CD38, CD66c, CD58, CD81 mặc dù không đặc trưng cho chẩn đoán dòng nhưng rất có giá trị trong theo dõi MRD vì tính ổn định của nó khi trải qua các liệu trình điều trị hóa chất [1, 8, 9].

Dựa trên tần suất và mức độ biểu hiện của các dấu ấn miễn dịch chúng ta có thể xác định được các LAIPs. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy

các dấu ấn biểu hiện quá mức như CD34, CD10, CD19, CD123, biểu hiện dưới mức như CD38, CD45, CD66. Các LAIPs thường được sử dụng trong theo dõi MRD như CD10/CD19/CD20/CD45; CD19/CD38/CD34/CD45; CD123/CD19/CD34/CD45... Kết quả này cũng tương đồng với của một số tác giả nghiên cứu trong nước và nước ngoài [1, 8, 10].

Tại thời điểm chẩn đoán bệnh, dựa trên đặc điểm dấu ấn miễn dịch chúng tôi xác định được các LAIPs và kết hợp thành các cặp LAIPs từ đó tiến hành theo dõi đánh giá MRD sau điều trị tấn công (ngày 28) và trước khi vào điều trị duy trì để kết thúc liệu trình điều trị. Trên 70 bệnh nhân được nghiên cứu, cho thấy ở giai đoạn điều trị tấn công 61/70 (87,2%) bệnh nhân có MRD <0,01% đạt lui bệnh tạm thời, bệnh nhân sẽ bước vào điều trị duy trì tạm thời, điều trị tích cực trong khoảng 6-8 tháng và được đánh giá MRD trước duy trì. Nhóm bệnh nhân có MRD \geq 0,01% cần thay đổi sang phác đồ điều trị tích cực hơn để giảm nguy cơ tái phát. Trong nghiên cứu, chúng tôi có 8,6% bệnh nhân chuyển sang nhánh Augmented regimen của phác đồ CCG 1991 và 4,2% bệnh nhân chuyển sang chuyển sang phác đồ CCG 1961 nhánh D, đánh giá lại trước giai đoạn tích cực muộn. Sau 6-8 tháng điều trị tùy theo nhánh phác đồ lựa chọn, trước khi bước vào giai đoạn điều trị duy trì để dùng thuốc, bệnh nhân sẽ được đánh giá lại MRD. Kết quả nghiên cứu cho thấy: vẫn có khoảng 2,8% bệnh nhân không đạt lui bệnh và phải chuyển điều trị tái tấn công hoặc điều trị theo phác đồ tái phát.

5. KẾT LUẬN

(1) Các dấu ấn miễn dịch đặc trưng dòng lympho B như CD19, CD10, CD79a xuất hiện với tỷ lệ rất cao > 95% trong BCC dòng B. Các LAIPs đặc trưng dòng và không đặc trưng dòng như CD10, CD19, CD20, CD34, CD45, CD38, CD123, CD66 rất có giá trị trong đánh giá MRD. Các cặp LAIPs thường được sử dụng CD10/CD19/CD20/CD45; CD38/CD34/CD19/CD45; CD123/CD19/CD34/CD45...

(2) Sau điều trị tấn công có 87,2% bệnh nhân MRD < 0,01%, tuy nhiên trước khi vào điều trị duy trì vẫn còn 2,8% bệnh nhân có MRD >0,01% không đạt lui bệnh, cần phải thay đổi phác đồ điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mihaela Onciu. Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematol Oncol Clin N Am 23, 2009, 655-674.
2. Đỗ Trung Phần. Bệnh Leukemia cấp: Phân loại, chẩn đoán, điều trị. Nhà xuất bản Y học, 2003, trang 167-175.
3. Campana D, Coustan-Smith E. Advances in the immunological monitoring of childhood acute lymphoblastic leukemia. Best Practice Research Clinical Hematology, 2002, Vol.15, No 1, 1-19.
4. Migle J, Reda M, Laimonas G et al. Optimizing detection of minimal residual disease in B-precursor acute lymphoblastic leukemia by multiparameter flow cytometry. Acta medica lituanica, 2007, Vol.14, No 4, 257-266.
5. N. Braham Jmili, M.C.Jacob, S. Yacoub et al. Flow Cytometry Evaluation of Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia Type B. The Open Leukemia Journal, 2010, 2, 47-54.
6. Khurram M et al. Frequency of aberrant expression of CD markers in cases of acute leukemia. Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences, 2010, Vol. 18, pp. 55-60.
7. Iwamoto S et al. Flow cytometric analysis of de novo acute lymphoblastic leukemia in childhood: report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphomas Study Group, Int J Hematol, 2011, Vol. 94, pp. 185-192.
8. Kerrie Wilson, Marian Case, Lynne Minto et al. Flow minimal residual disease monitoring of candidate leukemia stem cells defined by the immunophenotype, CD34+CD38 lowCD19+ in B lineage childhood acute lymphoblastic leukemia. Hematologica, 2010, 95(4): 679-683.
9. Nagwa M. Hassanein, Felisa Alcantia, Kathryn R. Perkinson et al. Distinct Expression Patterns of CD123 and CD34 on Normal Bone Marrow B-Cell Precursors (Hematogones) and B lymphoblastic Leukemia Blast. Am J Clin Pathol, 2009, 132 (4) 573-580.
10. Trần Thị Hồng Hà, Đặng Thị Hà, Lương Thị Nghiêm et al. Đánh giá còn bệnh tối thiểu bằng flow cytometry trên bệnh nhi bạch cầu cấp thể B lympho tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Tạp chí Y học Việt Nam, 2012, trang 117-126.