

BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHI LƠ XÊ MI CẤP DÒNG TỬY ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN HUYẾT HỌC- TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Trần Thu Thủy*, Hoàng Thị Hồng, Đặng Hoàng Hải, Mai Lan, Nguyễn Hà Thanh
Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát bất thường di truyền và bước đầu đánh giá đáp ứng điều trị của các bất thường di truyền ở bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng tủy điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Đối tượng: 148 bệnh nhi (BN) được chẩn đoán Lơ xê mi cấp dòng tủy (AML); điều trị và theo dõi tại Khoa Bệnh máu trẻ em, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

Phương pháp: Nghiên cứu can thiệp không có nhóm đối chứng, không ngẫu nhiên

Kết quả: Tổng cộng có 148 bệnh nhi AML ở độ tuổi ≤ 16 đã được nghiên cứu. Các bất thường nhiễm sắc thể (NST) được quan sát thấy ở 70 BN (chiếm 47,3%). Trong đó, bất thường về cả số lượng và cấu trúc nhiễm sắc thể chiếm tỷ lệ cao nhất (30 BN, 20,3%). Chuyển đoạn t(8;21) chiếm 33,3%, bất thường -Y và trisomy 8 chiếm tỷ lệ lần lượt là 11,5% và 10,3%. Khi phân tích với 5 đột biến gen bằng kỹ thuật PCR, chúng tôi phát hiện 79 BN có đột biến gen dương tính. Trong đó, đột biến AML-ETO là đột biến gen thường gặp nhất, 28,95%, đột biến FLT3-ITD được quan sát với tỷ lệ khá cao 22 BN (14,17%). Dựa trên dữ liệu bất thường NST và đột biến gen thu được, chúng tôi chia thành các nhóm nguy cơ, nhóm nguy cơ trung bình chiếm đa số 56,8%, nhóm BN nguy cơ thấp và nguy cơ cao chiếm tỉ lệ tương tự nhau lần lượt là 20,3% và 23,0%. Khi phân tích thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) của từng nhóm nguy cơ, chúng tôi nhận thấy rằng OS và PFS của nhóm nguy cơ thấp và trung bình cao hơn rõ rệt so với nhóm nguy cơ cao với $p < 0,05$.

Kết luận: Trong 148 BN nghiên cứu, chúng tôi phát hiện bất thường NST ở 47,3% số BN, đột biến gen ở 53,37% số BN. t(8;21) là bất thường NST phổ biến nhất; AML-ETO và FLT3-ITD là 2 đột biến gen gặp với tỷ lệ cao. Nhóm BN nguy cơ trung bình chiếm đa số (56,8%). Nhóm BN

Từ khóa: Bất thường di truyền, Lơ xê mi cấp dòng tủy, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

GENETIC ABNORMALITIES CHARACTERISTICS AND THE CORRELATION WITH TREATMENT OUTCOME IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA TREATED AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Objective: To study the genetic abnormalities characteristics and the correlation between genetic abnormalities characteristics and treatment outcome in pediatric patients with acute myeloid leukemia treated at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion.

Nhận bài: 23-08-2023; Chấp nhận: 10-10-2023

Người chịu trách nhiệm: Trần Thu Thủy

Email: bsthuthuy@gmail.com

Địa chỉ: Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương

Subjects: 148 pediatric patients diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) treated at the Department of Pediatrics, National Institute of Hematology and Blood Transfusion.

Methods: Nonrandomized and interventional study without control group.

Results: A total of 148 AML patients aged ≤ 16 years were studied. Cytogenetic abnormalities were observed in 70 patients (47,3%). In which combined structural and numerical abnormalities accounted for the highest rate (30 patients, 20.3%). The t (8;21) translocation accounted for 33,3%, Y chromosome loss (LOY) and trisomy 8 accounted for a fairly high rate of 11,5% and 10,3%, respectively. Screening all the patients for 5 gene mutations by PCR technique showed that 79 cases positive for at least 1 mutation. AML-ETO mutation was the most common gene mutation and was found in 28,95% of all cases, the FLT3-ITD mutation is observed in 22 patients (14.17%). Based on the classification of genetic prognosis factor, the studied group were divided into 3 groups: the standard-risk group accounted for the majority of 56,8%, the low-risk and high-risk groups accounted for similar proportions (20,3% and 23,0%, respectively). Overall survival (OS) and Progression-free survival (PFS) of each risk group were analyzed, OS and PFS of low- and intermediate-risk groups were significantly higher than those of high-risk groups, and this difference was completely statistically significant.

Conclusions: In 148 patients studied, we detected chromosomal abnormalities in 47,3% of patients, gene mutations in 53,37% of patients. t(8,21) is the most common chromosomal abnormality; AML-ETO and FLT3-ITD are two gene mutations encountered with a high rate. The group of patients with moderate risk accounted for the majority (56,8%). The high-risk group of patients had significantly lower OS and PFS than the other two groups with $p=0,046$ and $0,035$.

Keywords: genetic abnormalities, acute myeloid leukemia, NIHBT

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi cấp là bệnh ác tính phổ biến nhất ở trẻ em, chiếm khoảng 30% số các ca bệnh ung thư mới được chẩn đoán ở BN dưới 16 tuổi. Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ báo cáo tỷ lệ gần 7/1.000.000 trẻ em mắc mới mỗi năm trong khoảng thời gian từ 2014- 2020 và số ca mắc mới tăng khoảng 0,7% mỗi năm [1]. Trong đó Lơ xê mi cấp dòng lympho chiếm khoảng 75%, Lơ xê mi cấp dòng tủy chiếm khoảng 20%, còn lại là các thể khác hay các dạng hiếm gặp hơn. Mục tiêu của điều trị Lơ xê mi cấp dòng tủy ở trẻ em là lui bệnh hoàn toàn, đích đến cuối cùng khỏi bệnh. Các phác đồ hiệu quả nhất là sử dụng phối hợp cytarabine và anthracycline ở giai đoạn tấn công và cytarabine liều cao và/ hoặc ghép tế bào gốc ở giai đoạn củng cố. Kết quả điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính ở trẻ em đã được cải thiện rất lớn trong những năm qua, từ khoảng 35% ở những năm 1950, đến hiện tại tỷ lệ lui bệnh đã đạt khoảng 70-80%, tuy nhiên tỷ lệ tái phát còn

khá cao, khoảng 30%. Phân tầng nhóm nguy cơ dựa trên các bất thường di truyền và đáp ứng với điều trị tấn công có vai trò quan trọng trong việc lên kế hoạch, chiến lược điều trị cho từng cá thể BN.

Trên cơ sở đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: “Bất thường di truyền và mối liên quan đến đáp ứng điều trị ở bệnh nhi Lơ xê mi cấp dòng tủy tại Viện Huyết học -Truyền máu Trung ương”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

148 BN được chẩn đoán mới Lơ xê mi cấp dòng tủy tại Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương trong thời gian từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 12 năm 2022.

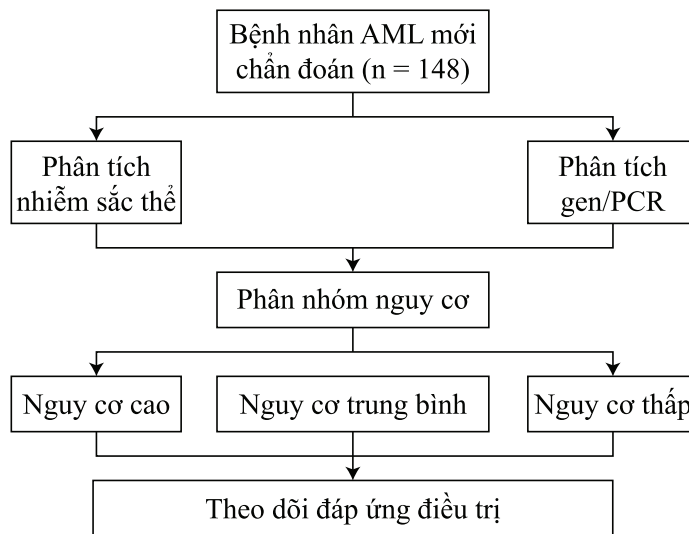
2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu can thiệp không có nhóm đối chứng, không ngẫu nhiên. Tiêu chuẩn lựa chọn là các BN dưới 16 tuổi, được

chẩn đoán Lơ xê mi cấp dòng tủy theo tiêu chuẩn của WHO 2016 [2], gia đình BN chấp nhận điều trị hóa chất và tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ gồm những BN không điều trị hóa chất, Lơ xê mi cấp thứ phát, Lơ xê mi cấp kiểu hình hỗn hợp (MPAL), BN có các bệnh lý di truyền bẩm sinh đi kèm như hội chứng Down, Fanconi... Tất cả các BN được làm xét nghiệm chẩn đoán xác định; phân tích di

truyền để xác định bất thường nhiễm sắc thể và phân tích đột biến gen bằng phương pháp phản ứng chuỗi polymerase (PCR) với 5 đột biến gen NPM1, FLT3-ITD, FLT3-TKD, AML-ETO, CBFβ; điều trị hóa chất; đánh giá tình trạng lui bệnh và theo dõi sau điều trị. Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức của Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương phê duyệt.

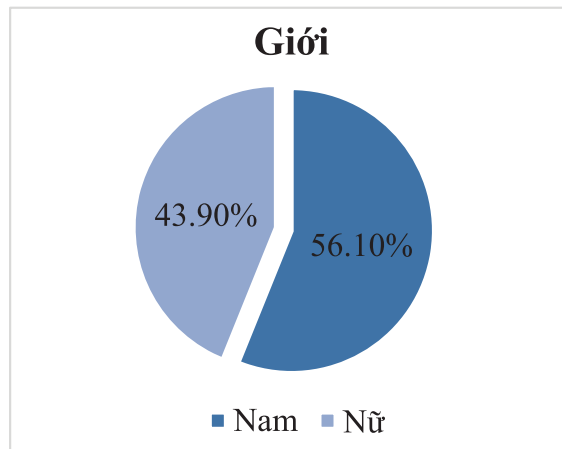
2.3. Sơ đồ nghiên cứu



Hình 1. Sơ đồ nghiên cứu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm BN nghiên cứu



Hình 2. Tỷ lệ giới nhóm nghiên cứu

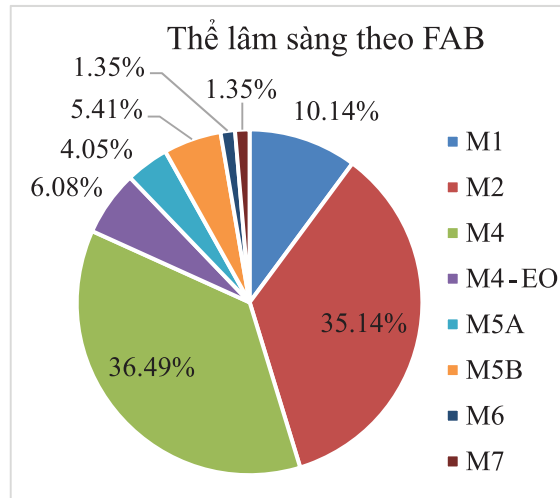
Nhận xét: Tỷ lệ BN nam lớn hơn tỷ lệ BN nữ, tỷ lệ nam /nữ là 1,2/1 (83/65)

Bảng 1. Tuổi tại thời điểm chẩn đoán:

Nhóm tuổi	Số BN	Tỉ lệ (%)
<5 tuổi	36	24,3%
5 đến < 10 tuổi	53	35,8%
≥ 10 tuổi	1 (0,7)	2 (1,4)
59	39,9%	13 (9,6)
Tuổi trung bình (n=148)	8,4 ± 4,2	

Nhận xét: Nhóm BN ≥10 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất với 39,9%, nhóm <5 tuổi chiếm tỉ lệ thấp nhất với 24,3%.

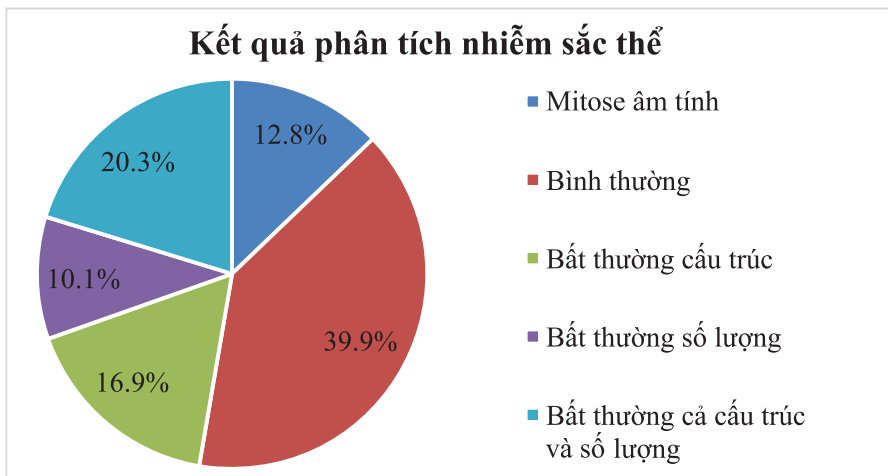
Thể bệnh lâm sàng theo FAB:



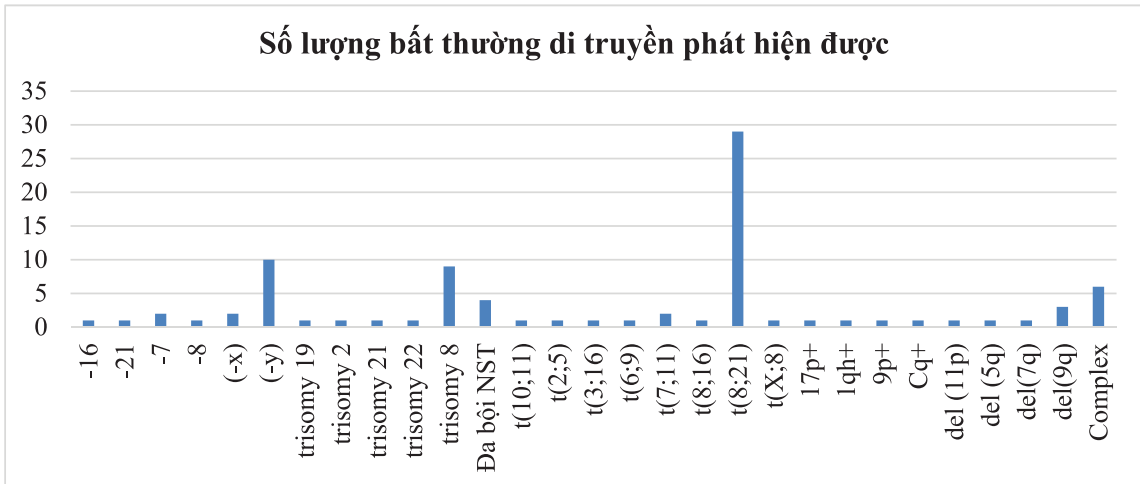
Hình 3. Tỷ lệ thể bệnh lơ xê mi cấp của nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Trong 148 BN nghiên cứu, tỷ lệ BN chẩn đoán Lơ xê mi cấp dòng tủy thể M4 và M2 chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 36,49% và 35,14%. Các thể M6, M7 là những thể Lơ xê mi cấp dòng tủy hiếm gặp với tỷ lệ tương ứng là 1,35% (2 BN). Bên cạnh đó, trong nghiên cứu chúng tôi cũng quan sát thấy 9 BN chẩn đoán Lơ xê mi cấp thể M4-eo (chiếm tỷ lệ 6,08%)

3.2. Kết quả phân tích nhiễm sắc thể



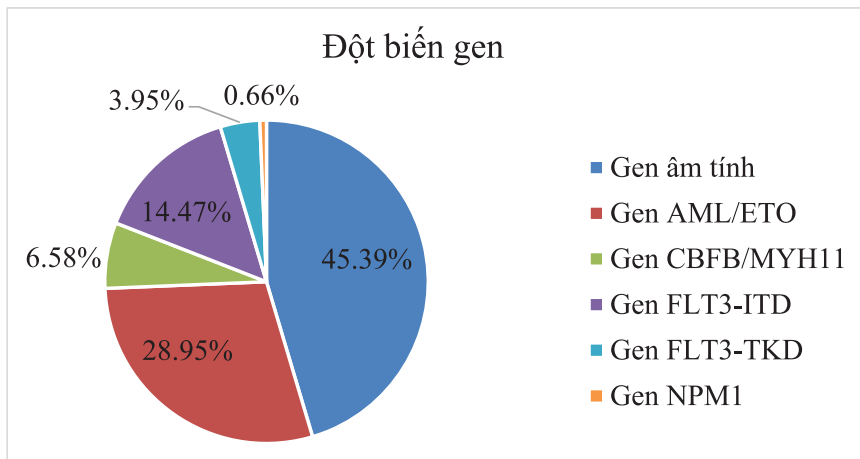
Nhận xét: Công thức nhiễm sắc thể đã được phân tích ở tất cả các BN (n=148). Trong số 148 BN, các bất thường NST được quan sát thấy ở 70 BN (chiếm 47,3%). Trong đó, bất thường về cả số lượng và cấu trúc nhiễm sắc thể chiếm tỷ lệ cao nhất (30 BN, 20,3%), tiếp theo là bất thường về cấu trúc (25 BN, 16,9%). Các bất thường về số lượng ít gặp hơn (15 BN, 10,5%). Trong nhóm có bất thường cả cấu trúc và số lượng, chúng tôi nhận thấy t(8;21) kết hợp với -Y khá phổ biến với 11 trường hợp (chiếm 7,4% tổng số BN)



Biểu đồ 1. Tỷ lệ bất thường di truyền tế bào khi phân tích NST

Nhận xét: Trong nhóm có bất thường NST, bất thường phổ biến nhất là t(8;21) chiếm 33,3%, bất thường thứ hai và ba được quan sát thấy lần lượt là -Y (chiếm 11,5%) và trisomy 8 (chiếm 10,3%). Bất thường di truyền phức tạp chiếm 6,9%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, rất nhiều các kiểu bất thường di truyền không điển hình đã được quan sát ví dụ như del(7q), -7, del(5q), del(11p), -X, ... chiếm tỷ lệ thấp khoảng 1-2%.

3.3. Kết quả phân tích đột biến gen

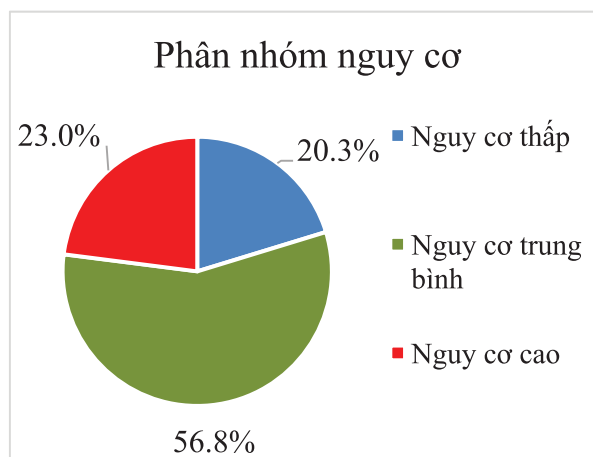


Hình 4. Kết quả phân tích đột biến gen trên nhóm BN nghiên cứu

Nhận xét: Trong tổng số 148 BN được làm xét nghiệm với 5 đột biến gen bằng kỹ thuật PCR, chúng tôi phát hiện 79 BN có dương tính với ít nhất 1 đột biến, trong đó có 4 BN dương tính với 2 đột biến và có 69 BN cho kết quả gen âm tính với cả 5 đột biến (45,39%). Trong đó, đột biến AML-ETO là đột biến gen thường gặp nhất, với biểu hiện ở 44 BN (28,95%). Sự kết hợp đồng thời giữa AML-ETO và đột

biến FLT3-ITD quan sát thấy trên 4 BN. Đột biến FLT3-ITD là một đột biến tiên lượng xấu, được quan sát với tỷ lệ khá cao 22 BN (14,17%). Đột biến gen CDFB-MYH11 được phát hiện ở 7% và FLT3-TKD ở 4% BN nghiên cứu.

3.4. Phân nhóm nguy cơ



Nhận xét: Nhóm BN nguy cơ trung bình chiếm đa số (84 BN – 56,8%), nhóm BN nguy cơ thấp và nguy cơ cao chiếm tỉ lệ tương tự nhau (lần lượt 30 BN – 20,3% và 34 BN – 23,0%).

3.5. Mối liên quan giữa nhóm nguy cơ và kết quả điều trị

3.5.1. Đánh giá đáp ứng điều trị của từng nhóm nguy cơ

Bảng 2. Đánh giá đáp ứng sau 1 chu kì điều trị của các nhóm nguy cơ

Nhóm nguy cơ	Đáp ứng			Tổng	p
	Không đáp ứng/ tử vong	Lui bệnh một phần	Lui bệnh hoàn toàn		
Nguy cơ thấp, trung bình	10 (8,8%)	18 (15,8%)	86 (75,4%)	114	0,024
Nguy cơ cao	8 (23,5%)	8 (23,5%)	18 (53,0%)	34	
Tổng	18 (12,2%)	26 (17,6%)	104 (70,3%)	148	

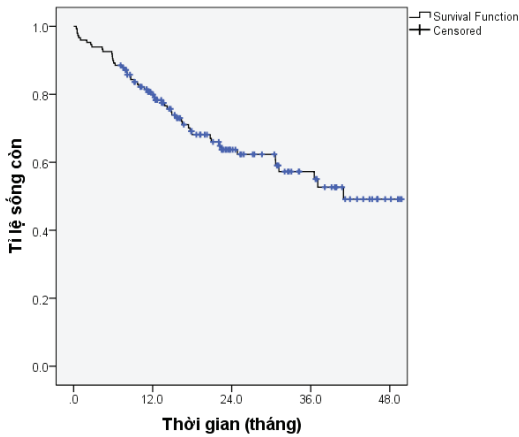
Nhận xét: Nhóm nguy cơ cao có tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn thấp hơn và tỉ lệ không đáp ứng /tử vong cao hơn so với nhóm nguy cơ thấp, trung bình. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p=0,024$)

Bảng 3. Đáp ứng sau kết thúc phác đồ của các nhóm nguy cơ

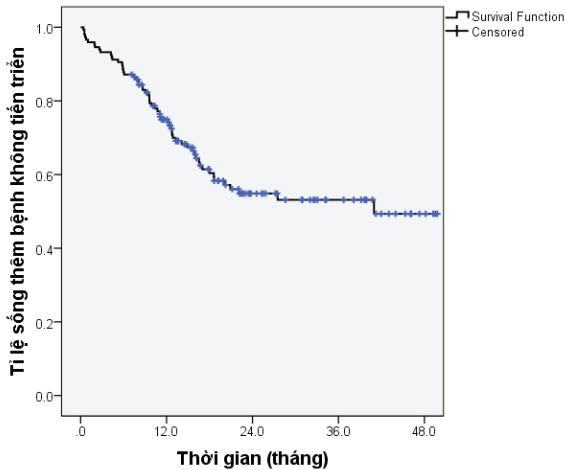
Nhóm nguy cơ	Đáp ứng			Tổng	p
	Không đáp ứng/ tử vong	Lui bệnh một phần	Lui bệnh hoàn toàn		
Nguy cơ thấp, trung bình	23 (20,2%)	1 (0,9%)	90 (78,9%)	114	0,358
Nguy cơ cao	11 (32,4%)	0 (0,0%)	23 (67,6%)	34	
Tổng	18 (12,2%)	26 (17,6%)	104 (70,3%)	148	

Nhận xét: Nhóm nguy cơ cao có tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn thấp hơn và tỉ lệ không đáp ứng/tử vong cao hơn so với nhóm nguy cơ thấp, trung bình. Tuy nhiên sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê ($p=0,358$).

3.5.2. Thời gian sống thêm của nhóm nghiên cứu

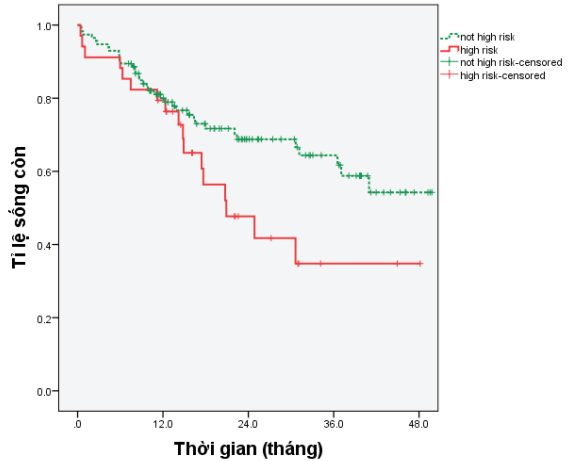


Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình ước tính là $33,4 \pm 1,7$ tháng (95% Confidence interval (CI: 30,0-36,8)). Thời gian theo dõi trung bình là 27 tháng. Xác suất sống còn tại thời điểm 12, 24, 36, 48 tháng lần lượt là 0,80; 0,64; 0,551; 0,49.

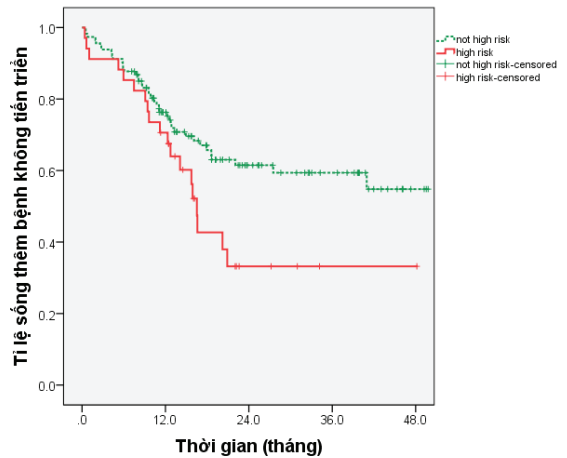


Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) ước tính của nhóm BN là $31,4 \pm 1,8$ tháng (95% CI: 27,9 – 35,0). Thời gian theo dõi trung bình là 26 tháng. Xác suất sống thêm không tiến triển tại thời điểm 12, 24, 36, 48 tháng lần lượt là 0,75; 0,55; 0,53; 0,49.

3.5.3. Mối tương quan giữa các nhóm nguy cơ và thời gian sống



Nhận xét: Trong 12 tháng đầu tiên, tỉ lệ sống còn của 2 nhóm nhìn chung không có nhiều sự khác biệt. Từ sau 12 tháng, tỉ lệ sống còn của nhóm nguy cơ thấp/trung bình cao hơn rõ rệt so với nhóm nguy cơ cao, sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p=0,046$).



Nhận xét: Trong 12 tháng đầu, tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển của 2 nhóm BN khá tương đồng. Từ sau 12 tháng, tỉ sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm BN nguy cơ thấp/trung bình cao hơn rõ rệt so với nhóm nguy cơ cao. Sự khác biệt về thời gian sống thêm không tiến triển giữa các nhóm là có ý nghĩa thống kê ($p=0,035$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN nam/nữ mắc AML là khoảng 1,2/1, kết quả này cũng tương tự với nhiều báo cáo tỷ lệ mắc AML chiếm ưu thế ở nam giới[3]. AML được chẩn đoán ở độ tuổi trung bình là 8,4 tuổi, cao hơn so với các nghiên cứu với độ tuổi trung bình là 6 tuổi khi được chẩn đoán[4]. Trong phân nhóm chẩn đoán, Lơ xê mi cấp dòng tủy thể M4 và M2 chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 36,49% và 35,14%. Các thể M6, M7 là những thể Lơ xê mi cấp dòng tủy hiếm gặp với tỷ lệ tương ứng là 1,35% (2 BN). Bên cạnh đó, trong nghiên cứu chúng tôi cũng quan sát thấy 9 BN chẩn đoán thể M4-eo (chiếm tỷ lệ 6,08%)

Phân tích di truyền tế bào đã trở thành xét nghiệm quan trọng trong chẩn đoán và điều trị Lơ xê mi cấp dòng tủy. 8 chuyển đoạn và đảo đoạn cân bằng, và các biến thể của chúng, đã được đưa vào danh mục "AML với các bất thường di truyền tái diễn" của WHO[5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 148 BN đều được làm xét nghiệm phân tích nhiễm sắc thể, các bất thường nhiễm sắc thể được quan sát thấy ở 70 BN (chiếm 47,3%). Trong đó, bất thường về cả số lượng và cấu trúc nhiễm sắc thể chiếm tỷ lệ cao nhất (30 BN, 20,3%). Có thể thấy tần suất đột biến di truyền trong AML ở trẻ em cao rõ rệt. Cũng trong bất thường cả cấu trúc và số lượng, chúng tôi nhận thấy t(8;21) kết hợp với -Y khá phổ biến 11 trường hợp (chiếm 7,4% tổng số BN). Trong nhóm có bất thường di truyền, t(8;21) chiếm 33,3%, đây là bất thường di truyền phổ biến ở trẻ em và nằm trong nhóm nguy cơ thấp[4, 5]. Bất thường phổ biến thứ hai và ba được quan sát thấy lần lượt là -Y (chiếm 11,5%) và trisomy 8 (chiếm 10,3%). Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Tyagi và cộng sự [6]. Bất thường di truyền phức tạp chiếm 6,9%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, rất nhiều các kiểu bất thường di truyền không điển hình đã được quan sát ví dụ như del(7q), -7, del(5q), del(11p), -X, ...chiếm tỷ lệ thấp khoảng 1-2%. Các bất thường như -7/del(7q), del(5q) thường xuất hiện ở BN MDS[7]. Các bất thường NST phức tạp và bất thường NST lệch bội như -8, -16, -21...(loại trừ trường hợp -X, -Y) cũng được xếp vào nhóm nguy cơ cao[8].

Khi phân tích đột biến gen của 148 BN nghiên cứu, với 5 đột biến gen AML-ETO, NPM1, CBFβ, FLT3-ITD và FLT3-TKD, chúng tôi phát hiện ra 79 trường hợp có đột biến gen và có 69 trường hợp cho kết quả gen âm tính với cả 5 đột biến (45,39%). Trong đó, đột biến AML-ETO là đột biến gen thường gặp nhất, với biểu hiện ở 44 BN (28,95%). Sự kết hợp đồng thời giữa AML-ETO và đột biến FLT3-ITD quan sát thấy trên 4 BN. Đột biến gen CBFβ-MYH11 được phát hiện ở 7% BN nghiên cứu. AML-ETO và CBFβ-MYH11 là một yếu tố liên kết cốt lõi (core binding factor-CBF) trong bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy[9]. Những bất thường này dẫn đến rối loạn chức năng của các gen CBF, một yếu tố phiên mã có chức năng như một bộ điều chỉnh thiết yếu của quá trình tạo máu bình thường. Hai phân nhóm này được phân loại là AML với các bất thường di truyền tái diễn, và do đó, chúng đã được đưa vào chẩn đoán AML ngay cả khi số số lượng blast máu nhỏ hơn 20%[5]. Hai đột biến này được xếp vào trong nhóm nguy cơ thấp[5, 10]. Bên cạnh đó, tất cả những BN có t(8;21) đều cho kết quả AML-ETO dương tính, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi có 16 trường hợp gen AML-ETO dương tính nhưng không phát hiện ra đột biến trên nhiễm sắc thể. Điều này cũng một phần khẳng định vai trò quan trọng của xét nghiệm gen trong quá trình chẩn đoán. FLT3 là một tyrosine kinase đóng vai trò phổ biến trong giai đoạn đầu của quá trình phát triển kiểm soát sự sống sót, tăng sinh và biệt hóa của các tế bào tạo máu thông qua các con đường truyền tín hiệu khác nhau, bao gồm PI3K, RAS và STAT5. Đột biến trong các thụ thể này kích hoạt hoạt động FLT3 kinase dẫn đến AML, đột biến FLT3-ITD là một đột biến tiên lượng xấu, được quan sát với tỷ lệ khá cao 22 BN (14,17%) trong khi FLT3-TKD, được phân loại theo nguy cơ trung bình, có tần suất thấp hơn (4%). Đột biến gen NPM1 là đột biến nằm trong nhóm nguy cơ thấp phổ biến ở người lớn. Tuy nhiên tần suất gặp đột biến gen này trong AML ở trẻ em lại thấp và không nằm trong nhóm nguy cơ. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp 1 trường hợp dương tính[10].

Nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào các bất thường nhiễm sắc thể, đột biến gen và phân tích vai trò của chúng trong phân tầng nguy

cơ, tiên lượng điều trị bệnh AML ở trẻ em. Dựa trên dữ liệu các bất thường di truyền và gen tìm được, chúng tôi phân nhóm BN vào các nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao. Trong 148 BN chia vào 3 nhóm, nhóm BN nguy cơ trung bình chiếm đa số (84 BN – 56,8%), nhóm BN nguy cơ thấp và nguy cơ cao chiếm tỉ lệ tương tự nhau (lần lượt 30 BN - 20,3% và 34 BN – 23,0%). Đánh giá đáp ứng sau đợt điều trị hóa chất đầu tiên, nhóm nguy cơ cao có tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn thấp hơn và tỉ lệ không lui bệnh/tử vong cao hơn đáng kể so với nhóm nguy cơ thấp, trung bình, sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p=0,024$), tuy nhiên đến khi kết thúc toàn bộ phác đồ điều trị thì sự khác biệt lại chưa có ý nghĩa thống kê. Để nghiên cứu kỹ hơn về vai trò của các nhóm nguy cơ với đáp ứng điều trị, chúng tôi theo dõi thêm thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của từng nhóm nghiên cứu. Chúng tôi nhận thấy rằng trong 12 tháng đầu tiên, OS và PFS của các nhóm không

có nhiều sự khác biệt. Từ sau 12 tháng, OS và PFS của nhóm nguy cơ thấp và trung bình cao hơn rõ rệt so với nhóm nguy cơ cao, và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Kết quả của chúng tôi cũng tương ứng với nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới[10]. Điều này đã khẳng định thêm vai trò của việc phân tầng nguy cơ trong điều trị AML ở trẻ em, giúp tiên lượng đáp ứng điều trị và khả năng tái phát của bệnh, từ đó giúp chúng ta có thể định hướng ghép tế bào gốc hoặc hướng điều trị thuốc mới cho BN[10].

Khi quan sát thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) ở tất cả các nhóm BN. PFS ước tính của nhóm BN là $31,4 \pm 1,8$ tháng (95% CI: 27,9 – 35,0), với thời gian theo dõi trung bình là 26 tháng và OS trung bình ước tính là $33,4 \pm 1,7$ tháng (95% CI: 30,0 – 36,8) với thời gian theo dõi trung bình là 27 tháng. Đây là một kết quả rất đáng khích lệ trong điều trị AML ở trẻ em tại Việt Nam.

Nhóm nghiên cứu	Tên Nghiên cứu	Thời gian	BN (N)	EFS (%)	OS (%)	Tái phát (%)
AML-BFM	AML-BFM 2012	2012-2018	324	5 năm (65 ± 3)	5 năm (82 ± 3)	22
COG	AAML03P1[15]	2003-2005	340	3 năm 53 ± 6	3 năm 66 ± 5	33 ± 6
	AAML0531[16]	2006-2010	1022	3 năm 53,1 vs. 46,9	3 năm 69,4 vs. 65,4	32,8 vs. 41,3
	AAML1031 [17]	2011-2016	1097	3 năm 45,9 ± 3	3 năm 65,4 ± 3	47,2
MRC	MRC AML12[12]	1995-2002	564	10 năm (54)	10 năm (63)	32
NOPHO	NOPHO AML 2004 [13], [14]	2004-2009	151	3 năm 57 ± 5	3 năm 69 ± 5	30
PPLLSG	PPLLSG AML- 98[19]	1998-2002	195	5 năm 46 ± 5	5 năm 53 ± 5	24
Nghiên cứu của chúng tôi		2019-2022	148	3 năm 53,1%	3 năm 55%	21,3

AML-BFM (Berlin, Frankfurt, Münster), COG (Childhood Oncology Group), NOPHO (Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology), MRC (Medical Research Council), PPLLSG (Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group), SJCRH (St. Jude Children's Research Hospital).

V. KẾT LUẬN

- Trong 148 BN nghiên cứu, chúng tôi phát hiện bất thường NST ở 70 BN (chiếm 47,3%), đột biến gen phát hiện ở 79 BN (chiếm 53,37%).

- Bất thường NST phổ biến nhất là t(8;21), chiếm 33,3%.

- AML-ETO là đột biến gen thường gặp nhất, với biểu hiện ở 44 BN (28,95%), đột biến FLT3-ITD được quan sát thấy ở 22 BN (14,17%).

- Nhóm BN nguy cơ trung bình chiếm đa số (84 BN – 56,8%), nhóm BN nguy cơ thấp và nguy cơ cao chiếm tỉ lệ tương tự nhau (lần lượt 30 BN – 20,3% và 34 BN – 23,0%).

- Nhóm nguy cơ cao có OS và PFS thấp hơn rõ rệt so với 2 nhóm còn lại với $p = 0,046$ và $0,035$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B et al.** Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120(16):3187–3205. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-362608>
2. WHO Classification of Tumours (2017).pdf. (n.d.).
3. **Hossain MJ, Xie L.** Sex Disparity in Childhood and Young Adult Acute Myeloid Leukemia (AML) Survival: Evidence from US Population Data. *Cancer epidemiology* 2015;39(6):892–900. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.020>
4. **Quessada J, Cucuini W, Saultier P et al.** Cytogenetics of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Review of the Current Knowledge. *Genes (Basel)* 2021;12(6):924. <https://doi.org/10.3390/genes12060924>
5. **Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al.** Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140(12):1345–1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>
6. **Tyagi A, Pramanik R, Chaudhary S et al.** Cytogenetic Profiles of 472 Indian Children with Acute Myeloid Leukemia. *Indian Pediatrics* 2018;55(6):469–473.
7. **Bain BJ.** WHO Classification of Leukemia. In *Reference Module in Life Sciences*. Elsevier 2017. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.07356-8>
8. **Döhner H, Estey E, Grimwade D et al.** Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–447. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>
9. **Sangle NA, Perkins SL.** Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2011;135(11):1504–1509. <https://doi.org/10.5858/arpa.2010-0482-RS>
10. **Reinhardt D, Antoniou E, Waack K.** Pediatric Acute Myeloid Leukemia—Past, Present, and Future. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11(3):504. <https://doi.org/10.3390/jcm11030504>