

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

Trần Thu Thủy[✉], Hoàng Thị Hồng, Đặng Hoàng Hải
Nguyễn Hồng Sơn, Mai Lan, Nguyễn Hà Thanh

Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Lơ xê mi cấp là loại bệnh ác tính phổ biến nhất ở trẻ em, đây là nhóm bệnh có cơ chế di truyền gây bệnh rất phức tạp. Trong đó, các bất thường di truyền được coi như là chỉ thị phân tử trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh. Do vậy, chúng tôi thực hiện 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. Tổng cộng có 148 bệnh nhi AML ở độ tuổi ≤ 16 đã được nghiên cứu. 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%). 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 $p < 0,05$.

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

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 bệnh nhân dưới 16 tuổi, trong đó Lơ xê mi cấp dòng tủy chiếm khoảng 20%.¹ Các phác đồ điều trị được áp dụng hiện nay đều dựa trên các phân nhóm nguy cơ, trong đó xếp loại nguy cơ theo biến đổi di truyền là một trong những yếu tố quan trọng. Điều trị theo phân nhóm nguy cơ ngày càng chứng minh được hiệu quả, tỷ lệ sống thêm toàn bộ đã tăng lên đều

đạn kể từ những năm đầu của thập niên 1950 đến nay, từ xấp xỉ 10% đã lên đến 70 - 80% trong các nghiên cứu.²

Tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, các đột biến trong bệnh Lơ xê mi cấp dòng tủy đang được thực hiện là những đột biến phổ biến và có ý nghĩa tiên lượng. Trong đó, gồm có 3 đột biến do chuyển đoạn NST tạo nên dung hợp gen, được xếp vào nhóm tổn thương di truyền tái diễn; t(8;21)(gen *RUNX1/RUNX1T1*); inv(16)(p13q22) hoặc t(16;16)(p13;q22)(gen *CBFB/MYH11*); t(15;17)(gen *PML/RARA*); 3 đột biến gen gồm *NPM1 mutA*, *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD* là các đột biến gen gặp ở cả những bệnh nhân có và không có bất thường NST.^{2,3} Phác đồ hóa chất được lựa chọn để điều trị Lơ xê mi cấp dòng tủy trẻ em là phác đồ Maspore 2006

Tác giả liên hệ: Trần Thu Thủy

Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Email: bsthuthuy@gmail.com

Ngày nhận: 29/08/2023

Ngày được chấp nhận: 19/09/2023

gồm 2 nhánh điều trị riêng cho nhóm nguy cơ thấp/trung bình và nguy cơ cao dựa theo xếp loại nguy cơ và đáp ứng của bệnh nhân.

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**” với 2 mục tiêu:

1. Mô tả các biến đổi di truyền ở bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng tủy điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019 - 2022.

2. Nhận xét một số kết quả điều trị và bước đầu tìm hiểu mối liên quan giữa biến đổi di truyền và kết quả điều trị lơ xê mi cấp dòng tủy trẻ tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019 - 2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

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

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân dưới 16 tuổi, mới được chẩn đoán Lơ xê mi cấp dòng tủy theo tiêu chuẩn của WHO 2016, gia đình bệnh nhân chấp nhận điều trị hóa chất và tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không điều trị hóa chất, Lơ xê mi cấp thứ phát, Lơ xê mi cấp kiểu hình hỗn hợp (MPAL), Lơ xê mi cấp thể M3 (APL), bệnh nhân có các bệnh lý di truyền bẩm sinh đi kèm như hội chứng Down, Fanconi...

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

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

Tất cả các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu, được thăm khám lâm sàng, chỉ định xét nghiệm và ghi nhận kết quả vào bệnh án nghiên cứu. Trong các xét nghiệm cận lâm sàng, xét nghiệm di truyền học được thực hiện bao gồm:

- Nuôi cấy tế bào tủy xương và nhuộm NST để phân tích công thức NST của bệnh nhân trên tiêu bản nhuộm Giemsa và nhuộm băng G nhằm phát hiện một số bất thường NST.

- Phương pháp PCR phát hiện đột biến gen: ARN được tách từ tế bào bạch cầu ở tủy xương chống đông EDTA bằng kit E.Z.N.A Blood RNA mini kit (Omega). Các gen lai RUNX1-RUNX1T1 (*AML-ETO*), *CBFB-MYH11* và đột biến gen *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*, *NPM1-mutA* được phát hiện theo phương pháp RT-PCR. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose.

- Các xét nghiệm này được thực hiện theo quy trình chuẩn của khoa Di truyền sinh học phân tử, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

- Bệnh nhân sẽ được chia vào các nhóm nguy cơ theo tiêu chuẩn của ELN 2022 và được điều trị hóa chất theo phác đồ Maspore 2006 - phác đồ đã được Bộ Y tế phê duyệt điều trị cho bệnh Lơ xê mi cấp dòng tủy ở trẻ em theo quyết định số 1832/QĐ-BYT, đánh giá tình trạng lui bệnh và theo dõi sau điều trị.

Bảng 1. Phân nhóm nguy cơ theo tiêu chuẩn của ELN³

Nhóm nguy cơ	Bất thường di truyền
Cao	Bất thường NST -7, -5, tổn thương đồng thời nhiều NST (3), Đột biến gen FLT3-ITD...
Trung bình	Công thức NST bình thường, bất thường NST +8, -Y, +6, t(1;11)
Thấp	t(8;21) (gen RUNX1/RUNX1T1); inv(16)(p13q22) hoặc t(16;16)(p13;q22) (gen CBFβ/MYH11), t(15;17)(gen PML/RARα), CEFBA , NPM1 (không có đột biến FLT3-ITD)

Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

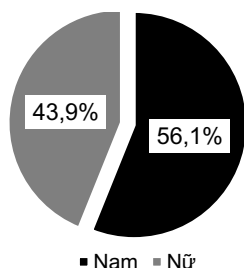
3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương phê duyệt số 1095/QĐ-HHTM.

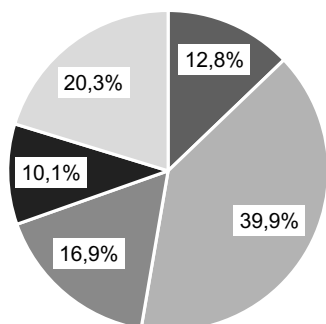
III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Giới



Biểu đồ 1. Tỷ lệ giới nhóm nghiên cứu



Biểu đồ 2. Kết quả phân tích nhiễm sắc thể

Công thức nhiễm sắc thể đã được phân tích ở tất cả các bệnh nhân (n = 148). Trong

Tỷ lệ bệnh nhân nam lớn hơn tỷ lệ bệnh nhân nữ, tỷ lệ nam /nữ là 1,2/1 (83/65).

Tuổi tại thời điểm chẩn đoán

Bảng 2. Tỷ lệ nhóm tuổi nghiên cứu

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
< 5 tuổi	36	24,3%
5 đến < 10 tuổi	53	35,8%
≥ 10 tuổi	59	39,9%
Tuổi trung bình (n = 148)	8,4 ± 4,2	

Nhóm bệnh nhân ≥ 10 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 39,9%, nhóm < 5 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất với 24,3%.

2. Kết quả phân tích nhiễm sắc thể

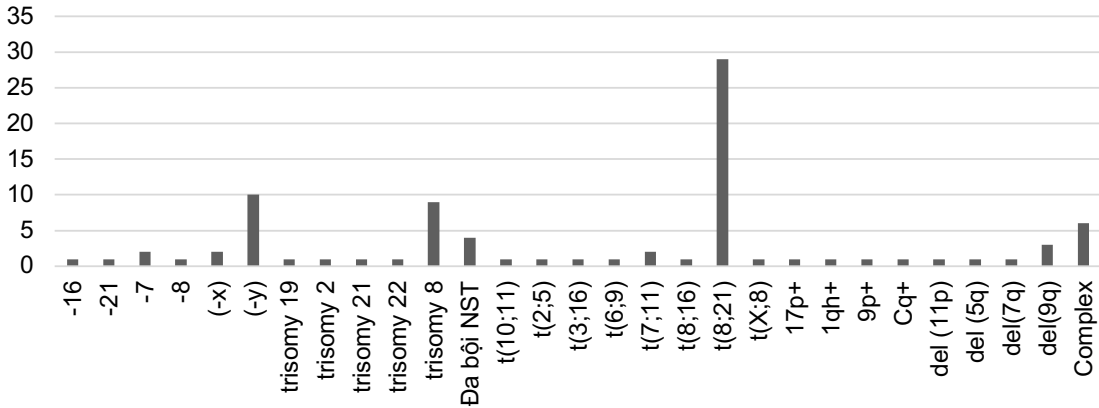
- Mitose âm tính
- Bình thường
- Bất thường cấu trúc
- Bất thường số lượng
- Bất thường cả cấu trúc và số lượng

số 148 bệnh nhân, các bất thường NST được quan sát thấy ở 70 bệnh nhân (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)

Số lượng bất thường di truyền phát hiện được

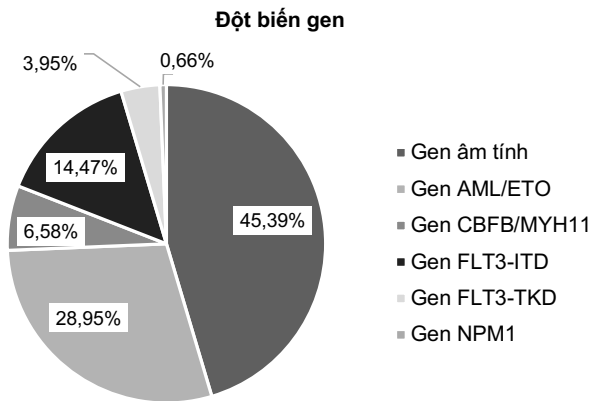


Biểu đồ 3. Tỷ lệ bất thường di truyền tế bào khi phân tích NST

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. Kết quả phân tích đột biến gen



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

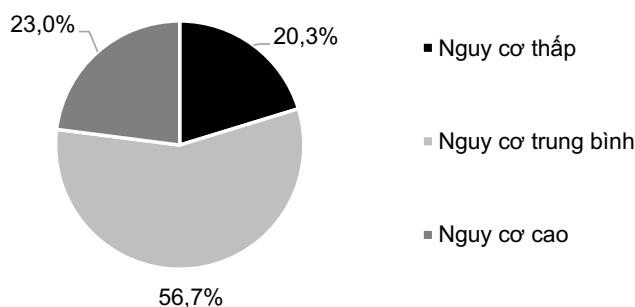
Trong tổng số 148 bệnh nhân được làm xét nghiệm với 5 đột biến gen bằng kỹ thuật PCR, chúng tôi phát hiện 79 bệnh nhân có dương tính với ít nhất 1 đột biến, trong đó có 4 bệnh nhân dương tính với 2 đột biến và có 69 bệnh

nhân 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 bệnh nhân (28,95%). Sự kết hợp đồng thời giữa AML-ETO và đột biến FLT3-ITD quan sát

thấy trên 4 bệnh nhân. Đột biến *FLT3-ITD* là một đột biến tiên lượng xấu, được quan sát với tỷ lệ khá cao 22 bệnh nhân (14,17%). Đột biến

gen *CBFB-MYH11* được phát hiện ở 7% và *FLT3-TKD* ở 4% bệnh nhân nghiên cứu.

4. Phân nhóm nguy cơ



Biểu đồ 5. Phân nhóm nguy cơ

Nhóm BN nguy cơ trung bình chiếm đa số (84 BN – 56,7%), 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%).

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

Đánh giá đáp và nguy cơ cao chiếm tỉ lệ tương

Bảng 3. 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	

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 ($p = 0,024$).

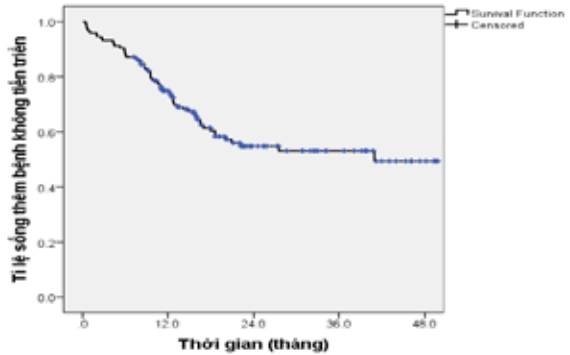
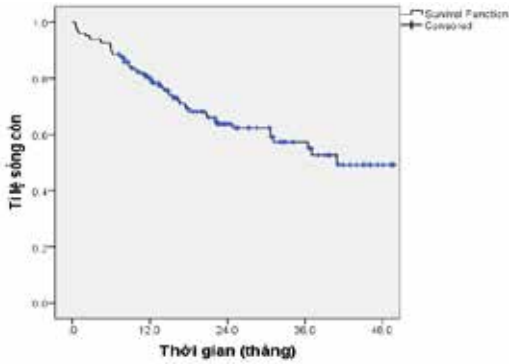
Bảng 4. Đáp ứng sau kết thúc phác đồ của các nhóm nguy cơ

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	

Sau khi kết thúc toàn bộ phác đồ điều trị: nhóm nguy cơ cao có tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn tỉ lệ không đáp ứng / tử vong không khác biệt so

với nhóm nguy cơ thấp/ trung bình ($p = 0,358$).

Thời gian sống thêm của nhóm nghiên cứu



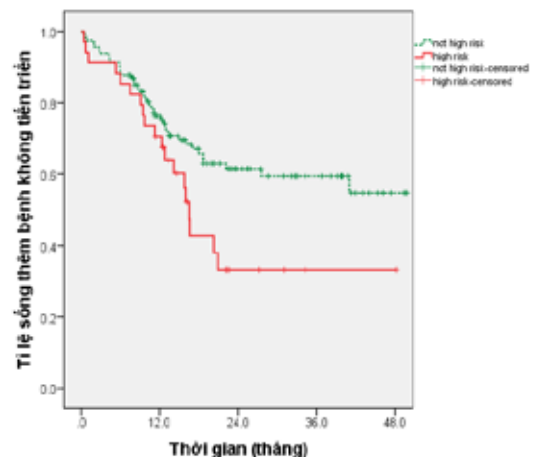
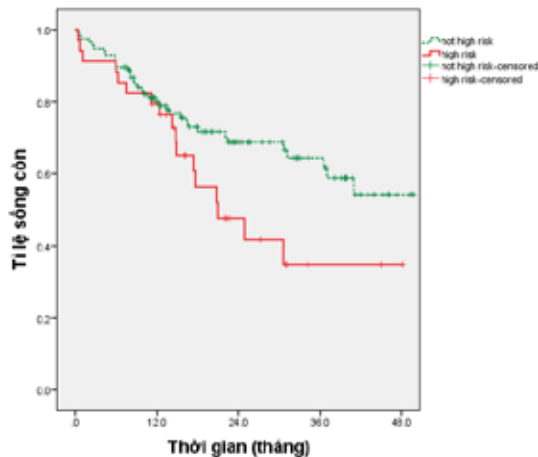
Biểu đồ 6. Thời gian sống thêm của nhóm nghiên cứu

Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình ước tính là $33,4 \pm 1,7$ tháng (95% 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.

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.

Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) ước tính của nhóm BN là $31,4 \pm 1,8$ tháng (95%

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



Biểu đồ 7. Mối tương quan giữa các nhóm nguy cơ và thời gian sống

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 ($p = 0,046$).

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.⁴ 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.⁵

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 ELN.³ 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.^{3,5} 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%.

Khi phân tích đột biến gen của 148 BN nghiên cứu, với 5 đột biến gen *AML-ETO*, *NPM1*, *CBFB*, *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 *CBFB-MYH11* được phát hiện ở 7% BN nghiên cứu. *AML-ETO* và *CBFB-MYH11* là một yếu tố liên kết cốt lõi (core binding factor-CBF) trong bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy.⁸ Những bất thường này dẫn đến rối loạn chức năng của 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%.³ Hai đột biến này được xếp vào trong nhóm nguy cơ thấp.^{2,3} 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. 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.²

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 dựa trên tiêu chuẩn của ELN. 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 nhóm nguy cơ cao có tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn tỉ lệ không đáp ứng/ tử vong không khác biệt so với nhóm nguy cơ thấp/ trung bình, điều này chứng tỏ phác đồ Maspore 2006 đã đem

lại đáp ứng tương đồng giữa các nhóm nguy cơ. 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. 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.²

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.

Bảng 5. Kết quả so sánh các nghiên cứu khác nhau về AML ở trẻ em

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	AAML1031	2011-2016	1097	3 năm 45,9 ± 3	3 năm 65,4 ± 3	47,2
	AAML0531	2006-2010	1022	3 năm 53,1 vs. 46,9	3 năm 69,4 vs. 65,4	32,8 vs. 41,3
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)

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

- 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. doi:10.1182/blood-2012-03-362608.
- Reinhardt D, Antoniou E, Waack K. Pediatric Acute Myeloid Leukemia-Past, Present, and Future. *J Clin Med*. 2022; 11(3): 504. doi:10.3390/jcm11030504.
- 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. doi:10.1182/blood.2022016867.
- Hossain MJ, Xie L. Sex Disparity in Childhood and Young Adult Acute Myeloid Leukemia (AML) Survival: Evidence from US Population Data. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39(6): 892-900. doi:10.1016/j.canep.2015.10.020.
- Quessada J, Cuccuini W, Saultier P, Loosveld M, Harrison CJ, Lafage-Pochitaloff M. Cytogenetics of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Review of the Current Knowledge. *Genes*. 2021; 12(6): 924. doi:10.3390/genes12060924.
- Tyagi A, Pramanik R, Chaudhary S, Chopra A, Bakhshi S. Cytogenetic Profiles of 472 Indian Children with Acute Myeloid Leukemia. *Indian Pediatr*. 2018; 55(6): 469-473.
- Bain BJ. WHO Classification of Leukemia. In: *Reference Module in Life Sciences*. Elsevier; 2017. doi:10.1016/B978-0-12-809633-8.07356-8.
- Sangle NA, Perkins SL. Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135(11): 1504-1509. doi:10.5858/arpa.2010-0482-RS.
- Gibson BES, Webb DKH, Howman AJ, et al. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol*. 2011; 155(3): 366-376. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08851.x.
- Rasche M, Steidel E, Kondryn D, et al. Impact of a Risk-Adapted Treatment Approach in Pediatric AML: A Report of the AML-BFM Registry 2012. *Blood*. 2019; 134(Supplement_1): 293. doi:10.1182/blood-2019-130969.

Summary

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

Acute leukemia is the most common malignancy in children, accounting for approximately 25% of newly diagnosed cancers in patients under 16 years of age. Genetic abnormalities are considered as molecular markers in disease diagnosis, treatment and prognosis. A total of 148 AML patients aged \leq 16 years old were included in the study of the genetic abnormalities characteristics and the correlation between genetic abnormalities characteristics and treatment outcome at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. 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 were 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 was 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.

Keywords: Genetic abnormalities, acute myeloid leukemia, NIHBT.