

BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY Ở TRẺ EM: HIỆN TẠI VÀ THÁCH THỨC TRONG ĐIỀU TRỊ

Huỳnh Đức Vĩnh Phú¹, Võ Thị Thanh Trúc¹, Phù Chí Dũng¹

1. Bệnh viện Truyền máu - Huyết học TP.HCM

TÓM TẮT

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) thường đặc trưng với tình trạng tăng bạch cầu hạt mất kiểm soát nhưng lại giảm quá trình chết theo chương trình. Bệnh được gây ra bởi nhiễm sắc thể Philadelphia (t[9;22]), tạo điều kiện cho tổ hợp gen BCR-ABL hình thành. BCMDT ở trẻ em có một số hình thái khác người lớn như triệu chứng không điển hình và tỷ lệ mang đột biến ASXL1 kèm theo cao, có liên quan đến nguy cơ tiến triển bệnh nhanh hơn. Điều trị chủ yếu tập trung vào việc sử dụng các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) và theo dõi đáp ứng sinh học phân tử mỗi 3 tháng trong suốt quá trình điều trị. Mặc dù thế, điều trị BCMDT trẻ em cũng gặp nhiều khó khăn như sự kém tuân thủ điều trị, tác dụng phụ lâu dài, khả năng ngưng điều trị vẫn chưa khả quan. Ghép tế bào gốc đóng vai trò quan trọng giúp trẻ em BCMDT không phải phụ thuộc TKI suốt đời, nhưng chỉ định ghép vẫn khá hạn chế do biến chứng và tử vong còn cao.

ABSTRACT

PEDIATRIC CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: CURRENT STATUS AND CHALLENGES IN TREATMENT

Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by uncontrolled leukocytosis but decreased apoptosis. The cause of this disease lies in the Philadelphia chromosome (t[9;22]), which induces the formation of the BCR-ABL fusion gene. Pediatric CML has several different characteristics compared to adult CML, such as atypical presentation and a high proportion of patients carrying ASXL1 mutation, which may contribute to a more aggressive disease. Tyrosine kinase inhibitors and regular molecular response evaluations have also been the central treatment strategy for pediatric CML. However, treatment of pediatric CML encounters numerous challenges, including poor adherence, long-term toxicities, and non-optimal stopping of TKI. Allogeneic stem cell transplantation plays an important role in helping children sustain their durable remission without lifelong TKI treatment. However, the indication of transplantation is still limited due to high morbidity and mortality.

Nhận bài: 15-3-2022; Chấp nhận: 20-4-2022

Người chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Đức Vĩnh Phú

Địa chỉ: Bệnh viện Truyền máu - Huyết học, TP. HCM

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) là một bệnh lý thuộc nhóm rối loạn tăng sinh tủy. Đây là bệnh phần lớn được chẩn đoán ở người trưởng thành với tuổi trung vị khoảng 65 tuổi. Tuy nhiên BCMDT cũng có thể xảy ra ở trẻ em hay thanh thiếu niên với tần suất mới mắc mỗi năm khoảng 2,5 trường hợp trong 1 triệu dân[1]. Ở tất cả các tuổi, tỷ lệ hiện mắc của bệnh BCMDT tiếp tục tăng lên do sự cải thiện trong điều trị và nhờ thế mà mong đợi sống còn của bệnh nhân BCMDT ngày càng tiệm cận với quần thể chung [2]. Lý do cho sự cải thiện này là nhờ việc phát triển của các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI). Từ đó, bệnh BCMDT trở thành một mô hình điển hình của trị liệu nhắm đích trong điều trị ung thư. Đến ngày nay, các nghiên cứu điều trị bệnh BCMDT chủ yếu tập trung trên người lớn, sau đó ngoại suy ra trên quần thể trẻ em. Do đó, còn nhiều điều liên quan cơ chế sinh bệnh và hiệu quả điều trị vẫn chưa được trả lời rõ ràng.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY Ở TRẺ EM

Biểu hiện lâm sàng của bệnh BCMDT ở trẻ em khá đa dạng, đôi khi không điển hình như người lớn. Trong khi bệnh nhân người lớn thường có lách rất to và bạch cầu tăng cao, thì một số trẻ em lại có triệu chứng tương đối nhẹ và không rõ ràng, chẳng hạn mệt mỏi nhiều, nhợt nhạt hay ăn mau no. Triệu chứng xuất

huyết cũng có thể xảy ra do hội chứng von Willebrand mắc phải. Nguyên nhân do tình trạng giảm các multimer trọng lượng phân tử cao của von Willebrand ở những bệnh nhân có tăng tiểu cầu kèm theo[3].

Dấu hiệu cận lâm sàng điển hình của BCMDT cả ở trẻ em và người lớn là tăng bạch cầu hạt với đầy đủ các giai đoạn trên máu ngoại vi, ưu thế là những bạch cầu trưởng thành, kèm theo đó là tăng bạch cầu ái toan, tăng tiểu cầu và thiếu máu. Hình ảnh tủy đồ cũng tương tự với tăng mật độ tủy và nổi trội dòng bạch cầu hạt ở tất cả các giai đoạn. Chẩn đoán xác định đòi hỏi chứng minh sự hiện diện của nhiễm sắc thể đột biến Philadelphia bằng nhiễm sắc thể đồ, hay kỹ thuật FISH hoặc phát hiện tổ hợp gen BCR-ABL bằng kỹ thuật PCR.

Nếu không điều trị hiệu quả, bệnh BCMDT ở trẻ em hay người lớn đều sẽ trải qua 3 giai đoạn: mạn, tiến triển và chuyển cấp. Hiện nay có 2 tiêu chuẩn được áp dụng để phân giai đoạn bệnh: tiêu chuẩn của Mạng lưới bệnh bạch cầu châu Âu (ELN) và tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO)(Bảng 1)[4, 5]. Hầu hết bệnh nhân người lớn hay trẻ em thường biểu hiện từ đầu với giai đoạn mạn. Từ nghiên cứu I-CML-Ped, trong 479 bệnh nhân trẻ em <18 tuổi được chẩn đoán, có 7,5% bệnh nhân biểu hiện tiến triển bệnh ngay từ lúc chẩn đoán (gồm 19 bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển và 17 bệnh nhân chuyển cấp) dựa theo tiêu chuẩn ELN [6].

Bảng 1. So sánh 2 tiêu chuẩn phân giai đoạn bệnh BCMDT của ELN và WHO

Giai đoạn	Tiêu chuẩn của ELN	Tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới
Giai đoạn mạn (Chronic phase)	Tỷ lệ tế bào non < 10% ở máu ngoại biên hay trong tủy xương. Không có tiêu chuẩn ở giai đoạn tiến triển hay chuyển cấp.	Tỷ lệ tế bào non < 10% ở máu ngoại biên hay trong tủy xương. Không có tiêu chuẩn ở giai đoạn tiến triển hay chuyển cấp.

<p>Giai đoạn tiến triển (Accelerated phase)</p>	<p>Giảm tiểu cầu kéo dài (<100 x 10⁹/L) không liên quan đến điều trị. Bạch cầu ái toan > 20% trong máu ngoại biên. Tỷ lệ tế bào non 15-29% trong máu ngoại biên và/hay trong tủy xương. Tổng tỷ lệ nguyên tủy bào + tiền tủy bào > 30% trong máu ngoại vi/tủy xương với tỷ lệ tế bào non <30%.</p>	<p>Tiêu chuẩn về huyết học hay DTTB:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tăng bạch cầu kéo dài (>10 x 10⁹/L), không đáp ứng với điều trị. Lách to kéo dài, không đáp ứng với điều trị. Tăng tiểu cầu kéo dài (>1000 x 10⁹/L), không đáp ứng với điều trị. Giảm tiểu cầu kéo dài (<100 x 10⁹/L), không đáp ứng với điều trị. Tỷ lệ bạch cầu ái kiềm ≥20% ở máu ngoại biên. Tỷ lệ tế bào non từ 10-19% trong máu ngoại biên và/hay tủy xương. Bất thường NST khác ngoài NST Ph trong quần thể TB Ph+ Bất cứ đột biến NST có tính chất dòng nào mới xuất hiện ở TB Ph+ trong quá trình điều trị. <p>Tiêu chuẩn về điều trị:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kháng về mặt huyết học (hay không đạt được đáp ứng huyết học hoàn toàn) với TKI đầu tiên. Bất cứ dấu hiệu kháng về mặt huyết học, di truyền tế bào, hay sinh học phân tử với 2 TKI liên tiếp. Hiện diện ≥ 2 đột biến của BCR-ABL trong quá trình điều trị TKI.
<p>Giai đoạn chuyển cấp (Blast crisis)</p>	<p>Tỷ lệ tế bào non ≥ 30% trong máu ngoại vi hay tủy xương, hoặc cả 2. Thâm nhiễm tế bào bệnh bạch cầu (ngoại trừ ở gan và lách)</p>	<p>Tỷ lệ tế bào non ≥20% trong máu ngoại vi hay tủy xương. Thâm nhiễm tế bào bệnh bạch cầu (ngoại trừ ở gan và lách).</p>

3. SỰ KHÁC BIỆT VỀ CƠ CHẾ SINH BỆNH CỦA BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY TRẺ EM SO VỚI NGƯỜI LỚN

Cơ chế quan trọng của bệnh BCMDT thường tập trung vào nhiễm sắc thể Philadelphia. Đây là chuyển đoạn qua lại giữa nhiễm sắc thể 9 và 22. Gen ABL trên nhiễm sắc thể 9 sẽ có điều kiện tổ hợp với gen BCR trên nhiễm sắc thể 22 để hình thành nên một gen sinh ung BCR-ABL. Protein tổng hợp từ BCR-ABL có hoạt tính tyrosine kinase rất mạnh, gây hoạt hóa hàng loạt các protein tín hiệu bên trong tế bào, làm các tế bào dòng bạch cầu hạt tăng sinh mất kiểm soát, nhưng lại thoát hiện tượng chết theo chương trình.

Ở trẻ em, từ lâu vai trò gây bệnh của nhiễm sắc thể Philadelphia được mô tả rất chi tiết trong bệnh bạch cầu cấp dòng lympho Ph+, nhưng hiểu biết vẫn còn khá hạn chế đối với BCMDT. Khi giải mã toàn bộ hệ gen của 21 bệnh nhân BCMDT trẻ em và thiếu niên, các nhà nghiên cứu đã phát

hiện 5 đột biến khác nhau trên gen ASXL1 xuất hiện trong 6 bệnh nhân (chiếm 29%) tại thời điểm chẩn đoán. Ba trong số đó là đột biến vô nghĩa và 2 đột biến trên exon 12 trong tế bào gây bệnh. Những đột biến này không còn phát hiện sau khi điều trị với thuốc TKI[7]. Đột biến ASXL1 chiếm khoảng 10% ở bệnh nhân BCMDT trưởng thành ở giai đoạn mạn. Nhìn chung, đột biến này phổ biến hơn ở bệnh nhân BCMDT trẻ em.

Trong bệnh bạch cầu cấp dòng tủy trẻ em, đột biến ASXL1 được nhận biết chỉ trong khoảng 1% bệnh nhân. Những đột biến này sẽ gây nên mất chức năng và điều hòa bất thường của phức hợp PRC2 (Polycomb repressive complex 2) vốn có vai trò quan trọng trong điều hòa hiện tượng methyl hóa của H3K27[8]. Đột biến ASXL1 sẽ ức chế việc methyl hóa của H3K27, từ đó làm hạn chế quá trình trưởng thành của các tế bào dòng tủy. Trong những nghiên cứu gần đây trên bệnh BCMDT người lớn, nhóm mang đột biến ASXL1 thường có tiên lượng xấu với nguy cơ tiến triển

bệnh cao [9]. Tuy nhiên đột biến ASXL1 lại không ảnh hưởng đến thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân BCMDT trẻ em sau khi được ghép tế bào gốc [8, 10]. Trong tương lai, cần nhiều nghiên cứu hơn để xác định phương án điều trị tối ưu nhất cho các bệnh nhân BCMDT mang đột biến ASXL1 cả người lớn và trẻ em.

4. NHỮNG QUAN ĐIỂM ĐIỀU TRỊ MỚI VỀ BCMDT TRẺ EM

Ngoài đặc điểm di truyền, điều trị BCMDT ở trẻ em cũng có nhiều khác biệt so với người lớn. Trong thực hành, TKI thường được khởi động sớm ngay có kết quả di truyền tế bào hay sinh học phân tử. Chỉ có 4 TKI được công nhận trong điều trị bước đầu hoặc những bước sau. Tuy nhiên việc lựa chọn TKI nào trong điều trị bước đầu cho trẻ em cũng là một khó khăn. Ở trẻ em, Imatinib có nhiều dữ liệu an toàn, độc tính và hiệu quả nhất so với những TKI còn lại [11,12]. Ngoài ra, khả năng tiếp cận thuốc, tính dễ dàng khi sử dụng và

vấn đề kinh tế cũng là những vấn đề cần được xem xét. Imatinib và dasatinib chỉ sử dụng một lần mỗi ngày khi no, trong khi đó nilotinib phải được sử dụng 2 lần mỗi ngày và phải trước khi ăn 2 tiếng hay sau ăn 1 tiếng. Điều này có thể ảnh hưởng sự tuân thủ điều trị của trẻ nhỏ hay các bệnh nhân thiếu niên.

Trong những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ở người lớn, TKI thế hệ 2 có thể giúp bệnh nhân đạt đáp ứng sinh học phân tử nhanh hơn và sâu hơn imatinib, mặc dù thời gian sống còn vẫn không khác biệt [13-15]. Đến nay vẫn chưa có những nghiên cứu so sánh Imatinib với các TKI thế hệ 2 ở trẻ em, nhưng dường như đáp ứng sinh học phân tử vẫn tương tự như người lớn (Bảng 2). Mặc dù ở người lớn TKI thế hệ 2 (như nilotinib, dasatinib) có thể gây ra nhiều độc tính hơn, nhưng đến hiện tại những trường hợp trẻ em báo cáo xuất hiện các tác dụng phụ nghiêm trọng với các TKI này vẫn khá hiếm [16, 17]. Do đó, nếu chi phí điều trị có thể kiểm soát được, thì điều trị với TKI thế hệ 2 cho trẻ em từ đầu sẽ giúp tăng cơ hội ngưng điều trị lâu dài về sau.

Bảng 2. Những TKI được công nhận trong điều trị BCMDT trẻ em và tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng sinh học phân tử phần lớn (MMR)

Loại TKI với liều được khuyến cáo	Tỷ lệ BN trẻ em BCMDT trẻ em giai đoạn mạn đạt MMR			
	Số mẫu, n	12 tháng	18 tháng	24 tháng
Imatinib: -340 mg/m ² /liều, 1 lần/ngày[18] -300 mg/m ² /liều, 1 lần/ngày[11] -260 mg/m ² /liều, 1 lần/ngày[12]	51 140 44	NR 42% 31%	NR 59% 55%	NR 69% 60%
Nilotinib: 230 mg/m ² /liều, 2 lần/ngày[17]	25	64%	68%	NR
Dasatinib: 60 mg/m ² /liều, 1 lần/ngày[16]	84	52%	65%	70%

Khi điều trị với TKI, hiệu quả điều trị thường được đánh giá dựa trên xét nghiệm PCR định lượng mỗi 3 tháng. Đáp ứng sinh học phân tử phần lớn (MMR) khi mức BCR-ABL^{IS} ≤ 0,1%. Ở mức đáp ứng sâu về sinh học phân tử, MR4 và MR4,5 sẽ tương ứng với mức BCR-ABL^{IS} lần lượt là ≤0,01% và 0,0032% [4]. Đến nay vẫn không có

một tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng riêng nào cho bệnh nhân BCMDT trẻ em. Đa số các trường hợp sẽ sử dụng tiêu chuẩn ELN dành cho cả người lớn và trẻ em. Dựa vào từng mốc thời gian mà chúng ta có thể phân loại bệnh nhân vào các nhóm đáp ứng tối ưu; cảnh báo hay thất bại với điều trị (Bảng 3).

Bảng 3. Đáp ứng với thuốc TKI theo từng mốc thời gian (khuyến cáo ELN 2020)[4]

	Mức BCR/ABL1 ¹⁵ tối ưu	Mức BCR/ABL1 ¹⁵ cảnh báo	Mức BCR/ABL1 ¹⁵ thất bại
Trước điều trị		Đột biến nguy cơ cao ngoài NST Ph+ (ACA), ELTS nguy cơ cao	
3 tháng	≤ 10%	> 10%	> 10% nếu đã được khẳng định trong vòng 1-3 tháng
6 tháng	≤ 1%	> 1%-10%	> 10%
12 tháng	≤ 0,1% (MMR)	> 0,1%-1%	> 1%
Bất cứ thời điểm nào	≤ 0,1% ^{a,b}	> 0,1%-1%, Mất MMR ^c	> 1%, đột biến kháng thuốc, Đột biến nguy cơ cao ngoài NST Ph+ (ACA)

^a Đối với những BN nhắm đến ngưng thuốc, đáp ứng tối ưu tại mọi thời điểm là BCR-ABL1IS ≤ 0.01% (MR4).

^b Cần thay đổi điều trị nếu không đạt MMR sau 36 - 48 tháng.

^c Mất MMR chỉ đến việc thất bại sau TFR.

ACA nguy cơ cao bao gồm : (+8, +Ph, i(17q), +17, +19, +21, 3q26.2, 11q23, -7/7q, đột biến phức tạp)

Đối với những bệnh nhân rơi vào nhóm đáp ứng cảnh báo hay thất bại, các điều sau cần phải được thực hiện: (1) đánh giá lại sự tuân thủ điều trị, (2) xét nghiệm đột biến kháng thuốc và (3) tìm người cho ghép tế bào gốc đồng loài. Đột biến vùng kinase của BCR-ABL có thể gây kháng thuốc, nhưng những nguyên khác không liên quan đến BCR-ABL cũng không nên bỏ qua. Một tình trạng tăng nhanh, đột ngột số bản sao BCR-ABL nên gợi ý nghi ngờ việc không tuân thủ điều trị, bởi vì nếu có đột biến kháng thuốc thì quần thể tế bào mang đột biến sẽ thường có khuynh hướng lớn lên từ từ. Mỗi thuốc TKI có một phổ bao phủ các đột biến khác nhau, do đó kết quả đột biến kháng thuốc rất quan trọng để lựa chọn các TKI sau này [19]. Riêng với đột biến T315I thì tương đối phức tạp với các bệnh nhân trẻ em. Thuốc ponatinib vốn rất hiệu quả với đột biến T315I vẫn chưa được công nhận cho trẻ em, và độc tính trên tim mạch khá cao ở thuốc này khiến việc xác định liều an toàn cho trẻ em gặp nhiều thách thức. Đối với trường hợp này, dị ghép tế bào gốc có thể là lựa chọn tối ưu nhất.

5. SỰ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ TRONG BỆNH BCMDT TRẺ EM

Vấn đề tuân thủ điều trị kém luôn là một khó

khăn trong điều trị bệnh BCMDT trẻ em. Ở các nghiên cứu trước đây về bệnh mạn tính nhưng nguy cơ đe dọa tính mạng (như bệnh xơ nang, hen phế quản, động kinh, đái tháo đường), việc kéo dài thời gian điều trị với nhiều thuốc và những giai đoạn lui giảm triệu chứng thường gây cho các bệnh nhân nhi kém tuân thủ điều trị từ 30% - 70% [20]. Trong bệnh bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em, sự không tuân thủ điều trị có chủ ý hiếm khi xảy ra (khoảng 8%), nhưng tình trạng quên thuốc lặp lại được ghi nhận trong 15% bệnh nhân [21]. Bệnh BCMDT cũng không ngoại lệ, tỷ lệ không tuân thủ ở bệnh nhân người lớn lên đến 15% - 30% [22]. Trong thực hành, bác sĩ luôn phải nhấn mạnh với bệnh nhân rằng nếu nôn ói hay bỏ quên trên 10% tổng liều mỗi tháng (ví dụ quên sử dụng 3 ngày thuốc imatinib) thì kết quả đạt được sẽ kém hơn đáng kể [23].

Tuổi thanh thiếu niên là một thách thức không nhỏ đối với việc tuân thủ điều trị đối với các bệnh mạn tính bởi vì ở tuổi này thường đi kèm với những hành vi nguy cơ. Bệnh nhân thiếu niên có thể phản kháng lại những lần đi tái khám và có khi lạng lạng ngưng thuốc vì xuất hiện một tác dụng phụ nào đó không mong muốn. Do đó, một

thất bại điều trị ở lứa tuổi này cần nên gợi ý đầu tiên đến tuân thủ kém, trước khi tầm soát những nguyên nhân kháng thuốc khác và chỉ định các xét nghiệm chuyên sâu.

Các bác sĩ lâm sàng nên chú ý rằng việc tuân thủ điều trị kém có thể là do tác dụng phụ. Những tác dụng phụ nhẹ thường sẽ bị các bác sĩ bỏ qua (ví dụ chỉ đỏ da nhẹ, hay tiêu chảy mức độ nhẹ), nhưng đó lại rất đáng kể dưới cảm nhận của các bệnh nhân nhi, nhất là ở lứa tuổi thiếu niên luôn đòi hỏi các hoạt động liên tục khiến trẻ không cảm giác thoải mái với việc điều trị này [24]. Do đó, ở mỗi lần tái khám, bác sĩ nên tìm hiểu những trẻ mắc BCMĐT về các vấn đề sử dụng thuốc và thảo luận tầm quan trọng khi tuân thủ điều trị để đạt đáp ứng điều trị tốt nhất.

6. NGỪNG TKI Ở NHỮNG TRẺ ĐẠT ĐÁP ỨNG SINH HỌC PHÂN TỬ SÂU VÀ ỔN ĐỊNH

Những nghiên cứu gần đây trên người lớn đã cho thấy tính khả thi của việc ngưng điều trị nhưng vẫn duy trì lui bệnh ở những bệnh nhân từng đạt đáp ứng sâu và ổn định với TKI [25, 26]. Nhìn chung, điều trị TKI có thể ngưng thành công trên một nửa bệnh nhân thỏa với những tiêu chí sau: (1) Điều trị TKI liên tục ít nhất 3 năm, (2) Đạt ít nhất MR4 trở nên, duy trì liên tục trên 2 năm. Ngày nay, ngưng điều trị ở bệnh nhân BCMĐT người lớn không chỉ nằm trong các thử nghiệm lâm sàng mà đã được đưa vào trong thực hành thực tế. Tuy nhiên BCMĐT ở trẻ em lại có đặc điểm lâm sàng diễn tiến ác tính hơn và đặc điểm sinh học cũng khác người lớn nên các kết quả ngưng điều trị TKI ở trẻ em trong một số nghiên cứu nhỏ lẻ cho thấy không khả quan [27]. Ngoài ra, việc ngưng điều trị có thể dẫn đến “hội chứng ngưng thuốc” bao gồm đau cơ khớp. Hội chứng này vẫn chưa có đủ dữ liệu trên trẻ em về tần suất và mức độ trầm trọng. Suy giảm nhận thức cũng đã được mô tả ở những bệnh nhân người lớn, có thể do phản ứng tăng ngược hoạt động của Abl của hệ thần kinh sau ngưng thuốc [28]. Những tác động này có thể ảnh hưởng đáng

kể đến sự phát triển tâm thần kinh của trẻ nhỏ. Đến thời điểm hiện tại, khác với người lớn, việc ngưng thuốc TKI ở trẻ em chỉ dừng lại ở những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng và cần thêm nhiều dữ liệu hơn nữa để đảm bảo tính an toàn và hiệu quả của cách tiếp cận này.

7. CHỈ ĐỊNH GHÉP TẾ BÀO GỐC TRONG BỆNH BCMĐT Ở TRẺ EM

Trước khi có TKI, chỉ định ghép tế bào gốc đồng loài là phương pháp điều trị có thể chữa khỏi hoàn toàn bệnh BCMĐT, nhưng chỉ định dị ghép giờ đã hạn chế nhiều. Ghép tế bào gốc có thể giữ vai trò quan trọng hơn đối với bệnh nhân trẻ em hơn người lớn bởi vì trẻ em cần sử dụng TKI lâu dài hơn, thậm chí là suốt đời. Trong khi đó, tác dụng phụ lâu dài của TKI vẫn chưa hoàn toàn được nắm hết. Do đó ghép tế bào gốc có thể cho các bệnh nhân trẻ em cơ hội sống nhiều chục năm mà không cần phụ thuộc TKI. Nhìn chung, kết quả ghép tế bào gốc đồng loài trên trẻ em BCMĐT giai đoạn mạn tốt hơn hẳn người lớn, với tỷ lệ sống toàn bộ gần 90% [29]. Việc cải thiện chăm sóc hỗ trợ sau ghép có thể sẽ làm kết quả của ghép tế bào gốc tốt hơn trong tương lai.

Tuy nhiên, những biến chứng sớm và tử vong liên quan đến ghép có thể là một hạn chế không thể tránh khỏi của ghép, khiến cho các thuốc TKI có nhiều ưu thế hơn. Nếu bệnh nhân thất bại với Imatinib và có khả năng tiếp cận với TKI thế hệ 2, thì việc chuyển đổi sang TKI thế hệ 2 vẫn được ưu tiên hơn. Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 27 trẻ em BCMĐT đáp ứng kém hay không dung nạp với Imatinib, được chuyển sang TKI thế hệ 2 như dasatinib hay nilotinib, đáp ứng sinh học phân tử sâu đạt được là 63% và có 39% bệnh nhân vẫn còn duy trì đáp ứng này [30]. Tuy nhiên, nếu đã thất bại với 2 TKI trở lên, thì chỉ định ghép tế bào gốc nên được đặt ra.

Tỷ lệ BCMĐT chuyển cấp khi đang điều trị TKI thường rất hiếm. Mặc dù thế, một khi đã xảy ra, thời gian sống cho những bệnh nhân này rất kém. Ghép tế bào gốc có vẻ cho kết quả tốt hơn những

điều trị khác ở nhóm bệnh nhân người lớn. Tuy nhiên dữ liệu ghép ở giai đoạn chuyển cấp ở trẻ em hiện có rất ít. Các nhà nghiên cứu đều thống nhất, ghép tế bào gốc nên tiến hành sớm ngay sau khi đưa bệnh nhân trở về giai đoạn mạn [4].

8. KẾT LUẬN

Những tiến bộ trong điều trị bệnh BCMDT đã mở ra rất nhiều cơ hội điều trị cho bệnh nhân cả người lớn và trẻ em. Tuy vậy, các nghiên cứu bệnh BCMDT ở trẻ em vẫn còn khá ít ỏi và các hướng dẫn điều trị vẫn phần nhiều dựa vào những khuyến cáo dành cho bệnh nhân người lớn. Việc theo dõi độc tính lâu dài của các TKI trên trẻ em cũng như có những chiến lược để cải thiện sự tuân thủ điều trị cho bệnh nhân là điều rất cần thiết để đảm bảo các bệnh nhân nhi vừa đạt được hiệu quả vừa duy trì sự an toàn tối đa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.

2. Bower, H., et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(24): p. 2851-2857.

3. Knöfler, R., et al. Bleeding signs due to acquired von Willebrand syndrome at diagnosis of chronic myeloid leukaemia in children. *British Journal of Haematology*, 2019. 188(5): p. 701-706.

4. Hochhaus, A., et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2020. 34(4): p. 966-984.

5. Arber, D.A., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016. 127(20): p. 2391-2405.

6. Millot, F., et al. Favourable outcome of de novo advanced phases of childhood chronic myeloid leukaemia. *European Journal of Cancer*, 2019. 115: p. 17-23.

7. Ernst, T, et al. Frequent ASXL1 mutations in children and young adults with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2018. 32(9): p. 2046-2049.

8. Shih, A.H, et al. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nature Reviews Cancer*, 2012. 12(9): p. 599-612.

9. Branford, S, et al. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2019. 33(8): p. 1835-1850.

10. Abdel-Wahab, O. and A. Dey, The ASXL-BAP1 axis: new factors in myelopoiesis, cancer and epigenetics. *Leukemia*, 2012. 27(1): p. 10-15.

11. Suttorp, M., et al. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia*, 2018. 32(7): p. 1657-1669.

12. Millot, F., et al. Imatinib Is Effective in Children With Previously Untreated Chronic Myelogenous Leukemia in Early Chronic Phase: Results of the French National Phase IV Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(20): p. 2827-2832.

13. Hochhaus, A., et al. 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*, 2016. 30(5): p. 1044-1054.

14. Cortes, J.E., et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(20): p. 2333-2340.

15. Cortes, J.E., et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36(3): p. 231-237.

16. Gore, L., et al. Dasatinib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36(13): p. 1330-1338.

17. Hijjiya, N., et al. Phase 2 study of nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2019. 134(23): p. 2036-2045.

18. Champagne, M.A., et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatric Blood & Cancer*, 2011. 57(1): p. 56-62.

19. Branford, S., J.V. Melo, and T.P. Hughes, 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*, 2009. 114(27): p. 5426-5435.

20. Gardiner, P. and L. Dvorkin, Promoting medication adherence in children. *Am Fam Physician*, 2006. 74(5): p. 793-8.

21. Mancini, J., et al. Adherence to leukemia maintenance therapy: a comparative study among children, adolescents, and adults. *Pediatr Hematol Oncol*, 2012. 29(5): p. 428-39.

22. Geissler, J., et al. Factors influencing adherence in CML and ways to improvement: Results of a patient-driven survey of 2546 patients in 63 countries. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2017. 143(7): p. 1167-1176.

23. Marin, D., et al. Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(14): p. 2381-2388.

24. Efficace, F., et al. Which health-related quality of life aspects are important to patients with chronic myeloid leukemia receiving targeted therapies and to health care professionals? *Annals of Hematology*, 2012. 91(9): p. 1371-1381.

25. Saussele, S., et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *The Lancet Oncology*, 2018. 19(6): p. 747-757.

26. Saußebe, S., et al. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2016. 30(8): p. 1638-1647.

27. Giona, F., et al. Treatment-free remission after imatinib discontinuation is possible in paediatric patients with chronic myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2015. 168(2): p. 305-308.

28. Claudiani, S., et al. Cognitive dysfunction after withdrawal of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia. *American Journal of Hematology*, 2016. 91(11): p. E480 - E481.

29. Chaudhury, S., et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Young Adults with Chronic Myeloid Leukemia: A CIBMTR Cohort Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2016. 22(6): p. 1056-1064.

30. Kurosawa, H., et al. Sequential use of second-generation tyrosine kinase inhibitors following imatinib therapy in pediatric chronic myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatric Blood & Cancer*, 2018. 65(12).