

PHẦN II. LÂM SÀNG**THỰC HIỆN CÁC CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ MỚI
Ở BỆNH NHÂN AML MỚI CHẨN ĐOÁN**Huỳnh Nghĩa¹**TÓM TẮT**

Kho vũ khí điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML) đã nhanh chóng mở rộng trong vài năm qua, phần lớn được thúc đẩy bởi nghiên cứu dịch thuật về bối cảnh bộ gen của nó và sự hiểu biết được cải thiện về cơ chế kháng lại các liệu pháp thông thường. Tuy nhiên, tình trạng kháng thuốc nguyên phát và thứ phát vẫn là một vấn đề cơ bản đối với hầu hết bệnh nhân. Nghiên cứu cơ chế đề kháng với các tác nhân mới này đang thông báo cho sự phát triển của nhóm thuốc AML tiếp theo và thiết kế các phác đồ kết hợp nhằm khai thác tối ưu các lỗ hổng điều trị, với mục tiêu cuối cùng là loại bỏ tất cả các dòng phụ của bệnh và tăng tỷ lệ chữa khỏi ở AML. AML là một bệnh không đồng nhất, được đặc trưng bởi một loạt các thay đổi phân tử ảnh hưởng đến kết quả lâm sàng và cũng cung cấp các mục tiêu tiềm năng để phát triển thuốc. Bài đánh giá này thảo luận về bối cảnh điều trị hiện tại và mới nổi của AML, làm nổi bật các nhóm thuốc mới và kiến thức mở rộng của chúng tôi về cơ chế kháng thuốc đang cung cấp thông tin cho các liệu pháp

điều trị trong tương lai và cung cấp cơ hội mới cho các chiến lược kết hợp hiệu quả.

Từ khóa: AML: Bạch cầu cấp dòng tủy, ESMO : Hiệp hội ung thư y khoa Châu Âu ; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; IDH1/2 mutations: Đột biến gene isocitrate dehydrogenase 1 and 2 (IDH1/2)

SUMMARY**IMPLEMENTING NEW TREATMENT STRATEGIES IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED AML**

The therapeutic armamentarium of acute myeloid leukemia (AML) has rapidly expanded in the past few years, driven largely by translational research into its genomic landscape and an improved understanding of mechanisms of resistance to conventional therapies. However, primary and secondary drug resistance remains a substantial problem for most patients. Research into the mechanisms of resistance to these new agents is informing the development of the next class of AML drugs and the design of combination regimens aimed at optimally exploiting therapeutic vulnerabilities, with the ultimate goal of eradicating all subclones of the disease and increasing cure rates in AML. AML is a heterogeneous disease, characterized by a broad spectrum of molecular alterations that influence clinical outcomes and also provide potential targets for drug development. This review discusses the current and emerging

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Nghĩa

SĐT: 0918.449.119

Email: nghiahoathuphuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/9/2022

Ngày phản biện khoa học: 01/9/2022

Ngày duyệt bài: 22/9/2022

therapeutic landscape of AML, highlighting novel classes of drugs and how our expanding knowledge of mechanisms of resistance are informing future therapies and providing new opportunities for effective combination strategies.

Keywords: AML: acute myeloid leukemia, ESMO: European Society for Medical Oncology; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; IDH1/2 mutations: Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 (IDH1/2) genes

I. GIỚI THIỆU

Chúng tôi xin bắt đầu chuyên đề này bằng một trường hợp lâm sàng cụ thể như sau:

Bệnh nhân giới tính Nam, 72 tuổi, nghề nghiệp sửa xe máy, đã kết hôn và có 2 con lớn. Ông ta trình bày với bác sĩ chăm sóc chính của mình với tình trạng ngày càng mệt mỏi và khó thở và dễ bị "cảm lạnh" trong vài tuần mà không thuyên giảm. Ông có tiền sử bệnh mạch vành và bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD). Khám sức khỏe bình thường, nhưng cho thấy một số vết bầm tím nhẹ ở chân và sốt nhẹ. Ông ta cho biết những vết bầm tím là do va chạm khi làm việc. Xét nghiệm máu cho thấy giảm cả 3 dòng máu ngoại vi. Tủy đồ và sinh thiết tủy xương cho thấy tủy tăng tế bào với 25% blast, phù hợp với chẩn đoán bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML).

Bảng 1: Tóm tắt về tình trạng ban đầu của bệnh nhân

Các xét nghiệm đánh giá	Kết quả
Nhân khẩu học	73 tuổi, nam Chiều cao: 1m65; Trọng lượng: 72Kg
Tiền sử y tế cá nhân và gia đình	Tiền sử bệnh mạch vành, COPD hiện có, không có phẫu thuật trước, thuốc uống hiện tại: albuterol, ipratropium bromide, atorvastatin và aspirin, không có tiền sử gia đình bị ung thư
Khám lâm sàng	Sốt nhẹ: 38 ⁰ C, bầm tím nhẹ ở chi dưới, ECOG PS 1
Siêu âm tim	Rối loạn chức năng tâm thu nhẹ LVEF là 45%
Số lượng và công thức máu	Số lượng bạch cầu: 1,2 × 10 ⁹ /L, 40% tế bào non Hemoglobin: 6,7 g / dL Số lượng tiểu cầu: 20 × 10 ⁹ / L
Sinh thiết tủy xương	Tủy giàu , với 25% tế bào non
Kiểu miễn dịch	CD45 ⁺ , CD33 ⁺ , CD13 ⁺ , CD5 ⁺
Di truyền tế bào / FISH	Karyotype bình thường
Phân tích phân tử	Đột biến IDH2 dương tính SRSF2 đột biến dương tính

Sau khi có kết quả trên, Bác sĩ sẽ tham vấn cho bệnh nhân và gia đình anh ấy về các lựa chọn điều trị của anh ấy. Ông ta nói rằng anh ấy đã mất một người bạn thân vì bệnh ung thư phổi gần đây và bày tỏ lo lắng về chất lượng cuộc sống tồi tệ mà người bạn của anh ấy đã trải qua khi điều trị thuốc “ hóa

trị”. Mục đích của chuyên đề đánh giá này thảo luận về bối cảnh điều trị hiện tại và mới nổi của AML, làm nổi bật các nhóm thuốc mới và kiến thức mở rộng về cơ chế kháng thuốc đang cung cấp thông tin cho các liệu pháp điều trị trong tương lai và cung cấp cơ hội mới cho các chiến lược kết hợp hiệu quả.

II. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐÁNH GIÁ BAN ĐẦU VỀ BỆNH NHÂN MẮC AML

AML là một bệnh ác tính huyết học cấp tính và nặng xảy ra thường xuyên nhất ở người lớn tuổi, với độ tuổi trung bình được chẩn đoán là khoảng 70 tuổi. Bất chấp những tiến bộ liên tục trong việc phát triển các phương pháp điều trị mới, kết quả lâu dài vẫn kém, đặc biệt đối với những bệnh nhân trên 65 tuổi. ^[1] Bệnh nhân với AML thường có kết quả xét nghiệm huyết học bất thường, bao gồm thiếu máu, giảm tiểu cầu và tăng bạch cầu. ^[2] Chẩn đoán ban đầu của AML bao gồm phân tích hình thái học của dịch hút tủy xương, sinh thiết tủy xương và phết máu ngoại vi, cũng như hóa mô miễn dịch (IHC), xét nghiệm di truyền tế bào và phân tích phân tử. Tiền sử bệnh trong quá khứ cũng nên được kiểm tra cẩn thận để xác định bất kỳ yếu tố nguy cơ hoặc dấu hiệu của bệnh tủy xương đã có từ trước. ^[2]

Sự hiểu biết nâng cao về sinh học của AML đã tiết lộ sự không đồng nhất về di truyền của bệnh này, với nhiều bất thường di truyền tế bào và đột biến gen ảnh hưởng đến kiểu hình bệnh, nguy cơ tái phát, đáp ứng với liệu pháp và khả năng sống sót. ^[3] Hướng dẫn của Hiệp hội Ung thư Y tế Châu Âu (ESMO) khuyến nghị các nghiên cứu phân tử cho tất cả bệnh nhân AML. Các nghiên cứu này nên được thực hiện ngay tại thời điểm chẩn đoán để cho phép xác định kịp thời những bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ các liệu pháp nhắm mục tiêu sẵn có. Giải trình tự thế hệ

tiếp theo (NGS) sử dụng bảng di truyền AML nên được sử dụng, nếu có, để cung cấp thông tin toàn diện về loại bệnh phụ và các phương pháp điều trị tiềm năng. Các hướng dẫn của ESMO hiện khuyến nghị kiểm tra các đột biến bao gồm FLT3, NPM1, CEBPA, TP53, RUNX1, ASXL1, IDH1 và IDH2 ^[4]

III. ĐÁNH GIÁ VỀ TỔNG TRẠNG BỆNH NHÂN AML TRƯỚC TRỊ LIỆU

Có sự khác biệt đáng kể về kết quả AML liên quan đến tuổi, với những bệnh nhân lớn tuổi thường xuyên có thời gian sống sót ngắn hơn và nguy cơ xảy ra các biến cố bất lợi liên quan đến điều trị cao hơn so với những bệnh nhân trẻ hơn. Tuy nhiên, sự chênh lệch này có thể được quy cho chính xác hơn là do thể trạng của bệnh nhân hơn là tuổi tác, vì nhiều bệnh nhân lớn tuổi hơn, khỏe mạnh có thể dung nạp và thu được lợi ích từ các phác đồ hóa trị chuyên sâu. ^[4] Ngược lại, một số bệnh nhân có thể trạng tốt có thể bất ngờ phát triển độc tính quá mức đối với hóa trị liệu chuyên sâu, các quyết định trị liệu phải được cá nhân hóa. Tuy nhiên, việc xác định thuật ngữ "không phù hợp" rất phức tạp ở bệnh nhân AML, Hiệp hội Huyết học Ý (SIE), Hiệp hội Huyết học Thực nghiệm Ý (SIES) và Nhóm Cấy ghép Tủy xương của Ý (GITMO) đã phát triển các tiêu chí đồng thuận của Ferrara, xác định 9 biến số xác định cho từng bệnh nhân có hay không phù hợp với hóa trị liệu chuyên sâu. ^[5]

Bảng 2. Tiêu chuẩn của Ferrara với bệnh nhân không thích hợp với hóa trị liệu chuyên sâu^[5]

Tiêu chuẩn	Định nghĩa
Tuổi cao	Tuổi > 75
Bệnh tim nặng	Suy tim sung huyết hoặc bệnh cơ tim với LVEF ≤ 50%
Bệnh phổi nặng	Bệnh phổi được ghi nhận với DLCO ≤ 65% hoặc FEV1 ≤ 65%, hoặc khó thở khi nghỉ ngơi hoặc cần thở oxy, hoặc bất kỳ khối u màng phổi hoặc khối u phổi không kiểm soát được
Bệnh thận nặng	Đang lọc máu và tuổi > 60 hoặc ung thư biểu mô thận không kiểm soát
Bệnh gan nặng	Xơ gan Trẻ em B hoặc C, hoặc bệnh gan được ghi nhận với sự tăng cao rõ rệt của transaminase (> 3 lần giá trị bình thường) và tuổi > 60, hoặc bất kỳ ung thư biểu mô cây mật hoặc ung thư biểu mô gan không kiểm soát được hoặc viêm gan vi rút cấp tính
Tình trạng nhiễm trùng	Nhiễm trùng nặng kháng với liệu pháp chống nhiễm trùng
Suy giảm nhận thức	Bệnh tâm thần hiện tại cần nhập viện tâm thần, điều trị hoặc quản lý ngoại trú tích cực hoặc tình trạng nhận thức hiện tại dẫn đến sự phụ thuộc không được kiểm soát bởi người chăm sóc
Tổng trạng thấp	ECOG PS ≥ 3 không liên quan đến bệnh bạch cầu
Các bệnh đi kèm nghiêm trọng khác	Bất kỳ bệnh đi kèm nào khác mà bác sĩ đánh giá là không tương thích với hóa trị liệu chuyên sâu thông thường

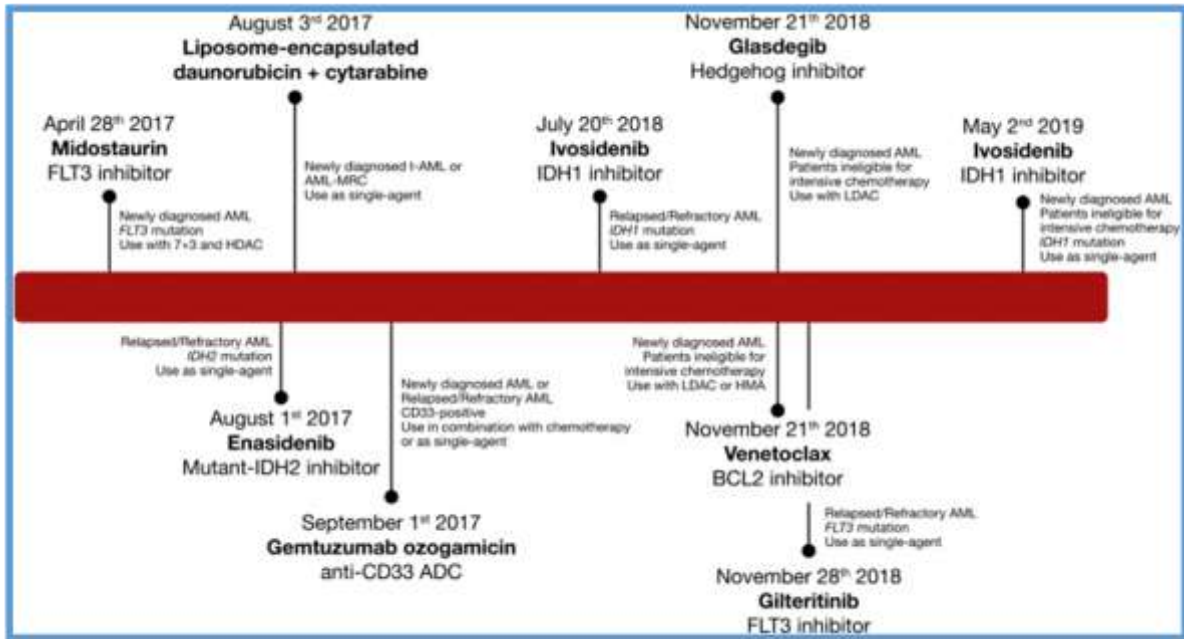
DLCO (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide),

FEV1 (forced expiratory volume in 1 second).

Nâng cao hiểu biết về sinh học của AML đã mở ra cánh cửa để đánh giá cá nhân hóa hơn về thể lực tổng thể của bệnh nhân và nguy cơ tái phát. Điều này cho thấy việc bổ sung "thể lực sinh học" vào các tiêu chí hiện đang được sử dụng có thể cung cấp đánh giá toàn diện hơn về thể lực. Một phân tích gần đây trên 655 người lớn mắc AML được điều trị bằng hóa trị liệu chuyên sâu cho thấy đánh giá tình trạng không phù hợp với Ferrara dự đoán về tỷ lệ tử vong gia tăng ở những bệnh nhân không phù hợp và chính xác hơn so với điểm tử vong liên quan đến điều trị. Các phân tích đa biến cho thấy tiêu chí Ferrara có thể được cải thiện khi bao gồm các biến số bổ sung như albumin, các yếu tố nguy cơ di truyền tế bào và các đặc điểm phân tử.^[6]

IV. CÂN NHẮC LỰA CHỌN PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

Với 8 phê duyệt mới của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) cho việc điều trị AML trong 2 năm qua, lĩnh vực điều trị AML đang phát triển nhanh chóng, làm dấy lên hy vọng về kết quả cải thiện ở những bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi căn bệnh này (Hình 1). Hầu hết các loại thuốc mới được FDA chấp thuận này đều là tác nhân được nhắm mục tiêu, xác nhận rằng phương pháp điều trị AML đã chính thức bước vào kỷ nguyên y học chính xác, trong đó việc xác định đặc điểm hình thái, kiểu hình miễn dịch và di truyền của AML không chỉ đơn thuần là liên quan đến chẩn đoán và tiên lượng mà hiện nay cung cấp phương pháp điều trị trực tiếp.



Hình 1: Các tác nhân được nhắm mục tiêu gần đây đã được FDA chấp thuận để điều trị AML. ADC, liên hợp kháng thể-thuốc

AML-MRC (acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes);

HDAC, cytarabine liều cao;

HMA, chất khử methyl hóa; LDAC, cytarabine liều thấp

Ngoài tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, các quyết định điều trị nên bao gồm thảo luận có chủ đích về sở thích của bệnh nhân và mục tiêu của liệu pháp, cũng như đánh giá hệ thống hỗ trợ của họ và hoàn cảnh kinh tế xã hội của cá nhân.^[5,6] Nên đợi kết quả từ xét nghiệm phân tử trước khi bắt đầu điều trị ở bệnh nhân AML, dựa trên đánh giá gánh nặng bệnh tật và các triệu chứng. Một nghiên cứu trên 2000 bệnh nhân mắc AML cho thấy không có tác động bất lợi đáng kể đến tỷ lệ sống thêm (OS) khi bắt đầu điều trị bị trì hoãn sau khi chẩn đoán, bao gồm một nhóm bệnh nhân có thời gian trung bình hơn 15 ngày từ khi chẩn đoán đến khi điều trị.^[7] Tuy nhiên, điều quan trọng là phải bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt để đảm bảo đáp ứng bệnh nhanh chóng và giảm các triệu chứng liên quan đến bệnh.

V. LỰA CHỌN TRỊ LIỆU BAN ĐẦU CHO BỆNH NHÂN KHÔNG PHÙ HỢP VỚI HÓA TRỊ LIỆU MẠNH

Theo bệnh án trên, bệnh nhân có bệnh lý động mạch vành với LVEF là 45%, cho thấy ông ta không phải là một ứng cử viên tốt cho hóa trị liệu chuyên sâu trước, vì điều này có thể dẫn đến độc tính đáng kể. Một số phác đồ điều trị ít chuyên sâu hơn đã chứng minh hiệu quả đối với nhóm bệnh nhân này và đang mở rộng các lựa chọn điều trị.

(1) HMA hoặc LDAC dưới dạng đơn trị liệu

Liệu pháp cho những bệnh nhân không đủ điều kiện cho hóa trị liệu tăng cường trước đây bao gồm các HMA azacitidine hoặc decitabine, hoặc LDAC. Các đơn trị liệu này mang lại tỷ lệ đáp ứng tương đối thấp và bệnh nhân cần vài tháng để đạt được phản ứng tốt nhất. Thời gian sống toàn bộ

trung bình Hệ điều hành trung bình đi kèm với các tác nhân này là dưới 1 năm. [8,9]

(2) Venetoclax với HMA

Venetoclax là một chất ức chế mạnh BCL-2 qua đường uống, một loại protein chống apoptotic có vai trò quan trọng trong sự tồn tại và kéo dài của các đợt bùng phát của AML. Venetoclax liên kết với BCL-2 và dẫn đến việc giải phóng các protein pro-apoptotic được cô lập, dẫn đến kích hoạt caspase và quá trình apoptosis của tế bào sau đó. [10] Trong nghiên cứu giai đoạn 1b, venetoclax đã chứng minh hoạt tính khi kết hợp với azacitidine hoặc decitabine ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) với AML chưa điều trị, không đủ điều kiện để hóa trị chuyên sâu với tỷ lệ CR và CRi là 67%, với thời gian trung bình của CR + CRi là 11,3 tháng và OS trung bình là 17,5 tháng. [10] Thử nghiệm VIALE-A giai đoạn 3 tiếp theo so sánh trực tiếp azacitidine với hoặc không có venetoclax ở những bệnh nhân mắc AML chưa được điều trị trước đó không đủ điều kiện để điều trị cảm ứng tăng cường cho kết quả khá ngoạn mục trên nhóm bệnh nhân này [10] Venetoclax-azacitidine cũng chứng minh hiệu quả trong bệnh nhân nhóm với IDH1 hoặc IDH2 đột biến, trong đó chiếm khoảng 25% mỗi (Bảng 3). [11]

(3) Venetoclax Với LDAC

Thử nghiệm VIALE-C giai đoạn 3 đánh giá việc bổ sung venetoclax vào LDAC ở những bệnh nhân không đủ điều kiện để hóa trị chuyên sâu và cho thấy nguy cơ tử vong giảm 25% khi kết hợp, mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (HR 0,75; P = 0,11). Một phân tích không có kế hoạch tiếp theo với 6 tháng theo dõi thêm cho thấy OS trung bình là 8,4 tháng với venetoclax so với 4,1 tháng đối với LDAC đơn thuần (HR 0,70; P = 0,04) (Bảng 3). Tỷ lệ CR và CR +

CRi cũng tăng lên đáng kể khi bổ sung venetoclax. Sự kết hợp này cũng cho thấy hiệu quả ở những bệnh nhân có đột biến IDH1 / 2, FLT3 và / hoặc NPM1. [12]

Venetoclax có thể được bắt đầu một cách an toàn với liều 100 mg vào ngày đầu tiên, với liều tăng gấp đôi vào những ngày tiếp theo cho đến khi đạt được liều mục tiêu. Trong nghiên cứu về venetoclax cộng với HMA, bệnh nhân được yêu cầu có số lượng bạch cầu (WBC) $< 25 \times 10^9 / L$ trước khi bắt đầu điều trị, điều này có thể đạt được với hydroxyurea. [10,11] Với những thận trọng này, chỉ có 2 trường hợp TLS trong phòng thí nghiệm không có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo trong nghiên cứu venetoclax cộng với LDAC. [12] Điều này cho thấy rằng, trong một môi trường thích hợp với sự giám sát chặt chẽ của phòng thí nghiệm và lâm sàng, những bệnh nhân được chọn trong tương lai không có yếu tố nguy cơ TLS có thể được điều trị một cách an toàn mà không cần nhập viện.

(4) Glasdegib Với LDAC

Glasdegib là một chất ức chế phân tử nhỏ mới của thụ thể Smoothed (SMO), và hiệu quả của nó dựa trên sự điều hòa của con đường truyền tín hiệu Hedgehog có liên quan đến sự đề kháng của các tế bào AML. Nghiên cứu ngẫu nhiên pha 2 BRIGHT AML 1003 so sánh LDAC có hoặc không có chất ức chế Hedgehog glasdegib ở những bệnh nhân mắc AML mới được chẩn đoán hoặc MDS nguy cơ cao không đủ điều kiện để hóa trị liệu chuyên sâu. Trong phân nhóm AML, kết hợp glasdegib cộng với LDAC làm giảm nguy cơ tử vong 54% (HR 0,46; P = .0002) và tăng tỷ lệ đáp ứng chung từ 5,3% lên 26,9% (Bảng 3). [13] Thêm glasdegib cũng làm tăng đáng kể tỷ lệ CR ở nhóm bệnh nhân này (19,2% so với 2,6%; P = 0,015). [14]

(5) Gemtuzumab Ozogamicin (GO)

Đối với những bệnh nhân có AML dương tính với CD33, gemtuzumab ozogamicin là một lựa chọn khác ở cơ sở tuyến đầu ở những người không đủ điều kiện để hóa trị chuyên sâu. Sự kết hợp thuốc-kháng thể nhắm mục tiêu CD33 này đã chứng minh hiệu quả đáng kể trong thử nghiệm EORTC-GIMEMA AML-19 pha 3, kéo dài thời gian điều trị trung bình từ 3,6 tháng với sự chăm sóc hỗ trợ tốt nhất lên 4,9 tháng (HR 0,69; P = 0,005) (Bảng 3).^[15]

(6) Chất ức chế IDH

Đối với những bệnh nhân bị IDH-mutated AML, các thuốc trị liệu nhắm mục tiêu ivosidenib (nhắm mục tiêu IDH1 đột biến) và enasidenib (nhắm mục tiêu IDH2 đột

biến) đã chứng minh hoạt động trong bệnh mới được chẩn đoán và hiện đang chấp nhận tại Hoa Kỳ trong những bệnh nhân bị IDH1 hoặc IDH2 đột biến không phải là ứng cử viên để hóa trị chuyên sâu. Trong một nghiên cứu giai đoạn 1, ivosidenib tạo ra một tỷ lệ CR 30,3% và một hệ điều hành trung bình 12,6 tháng ở những bệnh nhân với IDH1-mutated, mới được chẩn đoán AML không đủ điều kiện để điều trị tiêu chuẩn (Bảng 3).^[16] Ngoài ra, một nghiên cứu giai đoạn 1/2 về liệu thuốc hỗ trợ ở bệnh nhân lớn tuổi mắc chứng IDH2- AML mới được chẩn đoán đã báo cáo tỷ lệ phản hồi tổng thể là 30,8%, tỷ lệ CR là 18% và hệ điều hành trung bình là 11,3 tháng.^[17]

Bảng 3. Hiệu quả của các phác đồ cường độ thấp hơn đối với AML chưa được điều trị trước đây

		Kết hợp điều trị	n	CR,%	CR + CRi,%	Thời gian sống toàn bộ trung bình, tháng
Kết hợp Venetoclax	VIALE-A ^[9]	Venetoclax -azacitidine	28 6	36,7	66.4	14,7
		Placebo-azacitidine	14 5	17,9 P <0,001	28.3 P <0,001	9,6 HR0,66; P <0,001
	Giai đoạn 2 ^[11]	Venetoclax -decitabine	70	66	84	18.1
	VIALE-C ^[12]	Venetoclax -LDAC	14 3	27	48	8,4
Giả dược-LDAC		68	7 P <0,001	13 P <0,001	4.1 HR0,70; P =.04	
Glasdegib	BRIGHT1003 ^[13,14]	Glasdegib-LDAC	78	19,2	24.3	8,3
		LDAC	38	2,6 P = .015	5.3	4.3 HR0,46;P=.000
Gemtuzumab	EORTC-GIMEMA	Gemtuzumab	11 8	8.1	24.3	4,9

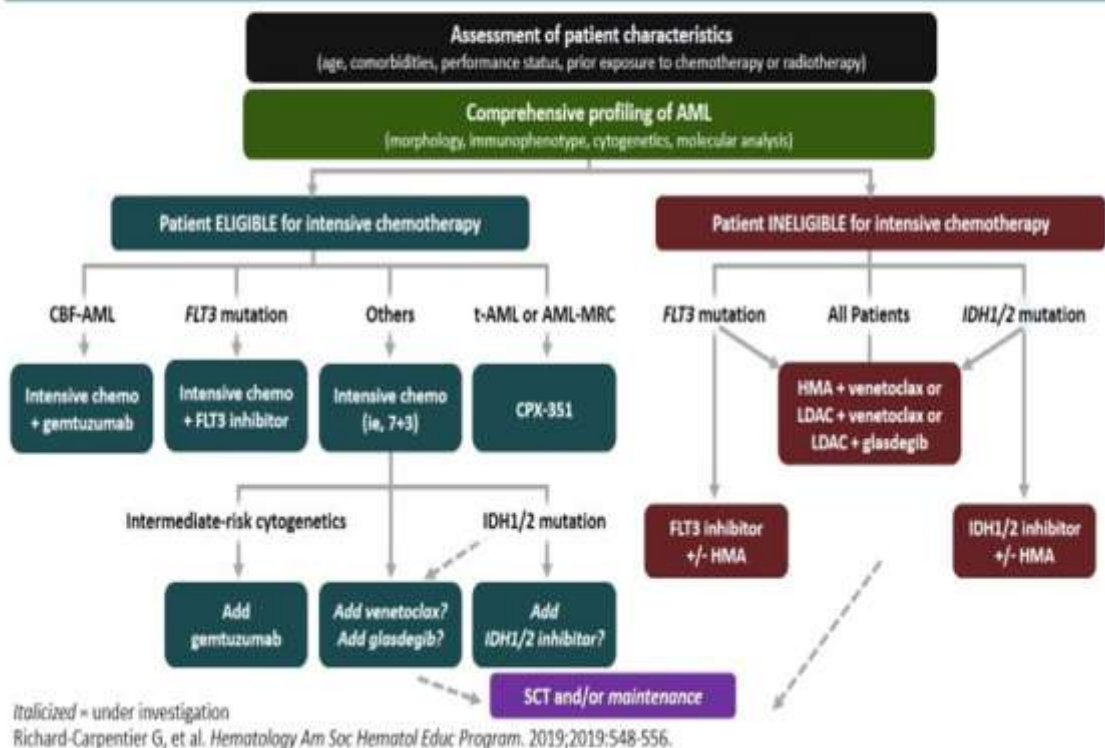
ozogamicin	AML-19 ^[15]	ozogamicin				
		Chăm sóc hỗ trợ tốt nhất	11 9	NR	NR	3.6 HR0,69; P =.00 5
Ivosidenib	Giai đoạn 1 ^[16]	Ivosidenib	34	30.3	42.4	12,6
Enasidenib	Giai đoạn 1/2 ^[17]	Enasidenib	39	18	21	11.3

Đối với một bệnh nhân như đã trình bày ở trên, các hướng dẫn hiện tại của ESMO khuyến nghị dùng venetoclax kết hợp với HMA hoặc LDAC cho những bệnh nhân mắc bệnh AML mới được chẩn đoán không đủ điều kiện cho hóa trị liệu chuyên sâu. Nếu không có sẵn venetoclax, HMA hoặc LDAC

dưới dạng đơn trị liệu là lựa chọn điều trị được đề xuất tiếp theo trong cơ sở tuyến đầu. Bệnh nhân cũng phải luôn được xem xét để đăng ký tham gia các thử nghiệm lâm sàng thích hợp, cung cấp khả năng tiếp cận với các liệu pháp mới nổi. ^[18]

VI. LỰA CHỌN TRỊ LIỆU BAN ĐẦU CHO BỆNH NHÂN PHÙ HỢP VỚI HÓA TRỊ LIỆU MẠNH

Frontline Treatment of AML



Hình 2: Thuật toán điều trị của AML mới được chẩn đoán kết hợp các liệu pháp đơn thuốc và kết hợp mới

Các đường chấm biểu thị các lựa chọn điều trị có lợi ích không rõ ràng và / hoặc đảm bảo nghiên cứu bổ sung. Thuật toán này không bao gồm việc điều trị bệnh bạch cầu cấp tiên tủy bào. CBF-AML (core binding factor acute myeloid leukemia); HMA, chất khử methyl hóa; t-AML(therapy-related acute myeloid leukemia).

Ở những bệnh nhân phù hợp hóa trị liệu với AML hoặc AML-MRC liên quan đến điều trị, CPX-351 cải thiện thời gian sống toàn bộ so với phác đồ 7 + 3 tiêu chuẩn và có thể có lợi ích đặc biệt cho những bệnh nhân trước đó không được điều trị bằng HMA và những người sẽ trải qua ghép tế bào gốc tạo máu trong đợt lui bệnh đầu tiên đầu tiên.

CPX-351 là sự kết hợp được bao bọc bởi liposome của cytarabine và daunorubicin với tỷ lệ thuốc hiệp đồng tối ưu 5: 1 và tăng sự hấp thu / chọn lọc của các tế bào bạch cầu. Công thức mới này ban đầu được so sánh với phác đồ 7 + 3 trong một nghiên cứu ngẫu nhiên giai đoạn 2 bao gồm những bệnh nhân mắc AML mới được chẩn đoán từ 60 đến 75 tuổi.^[18] CPX-351 được dùng với liều 100U/m² vào các ngày 1, 3 và 5, (100 mg / m² cytarabine và 44 mg / m² daunorubicin) mỗi liều. Trong nhóm thuần tập chung, tỷ lệ CR / CRi cao hơn ở CPX-351 so với phác đồ 7 + 3 (66,7% so với 51,2%, P = 0,07), nhưng sự khác biệt là đáng chú ý nhất giữa các bệnh nhân với di truyền tế bào bất lợi (77,3% so với 38,5%, P = 0,03) và AML thứ cấp (57,6% so với 31,6%, P = 0,06). OS trung bình cũng được cải thiện trong phân nhóm của AML thứ cấp (12,1 so với 6,1 tháng, P = 0,01), trong khi không có sự khác biệt đáng kể trong nhóm thuần tập tổng thể. Những phát hiện này đã dẫn đến việc thiết kế một thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn 3 khẳng định CPX-351 so với 7 + 3 trong quần thể

hạn chế bệnh nhân lớn tuổi mắc AML thứ phát mới được chẩn đoán, bao gồm AML liên quan đến điều trị và bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính với những thay đổi liên quan đến loạn sản tủy (AML -MRC)^[19] Trong thử nghiệm này, bệnh nhân dùng CPX-351 có tỷ lệ CR / CRi được cải thiện so với 7 + 3 (47,7% so với 33,3%, P = 0,016) và OS được cải thiện (trung bình, 9,56 so với 5,95 tháng, P= .003), với thời gian theo dõi trung bình là 20,7 tháng. Sự cải thiện OS này một phần được giải thích do tỷ lệ bệnh nhân điều trị HSCT sau điều trị CPX-351 cao hơn (34% so với 25%), với kết quả đặc biệt thuận lợi ở những bệnh nhân này (OS 12 tháng > 60%). Trong các phân tích dưới nhóm, bệnh nhân có AML liên quan đến điều trị, AML thứ phát tiến triển từ bệnh bạch cầu myelomonocytic mãn tính, hoặc AML thứ phát mà không tiếp xúc trước với liệu pháp HMA dường như thu được lợi ích lớn nhất so với phác đồ 7 + 3 thông thường. Về tính an toàn, hồ sơ các tác dụng ngoại ý của CPX-351 tương tự như của phác đồ 7 + 3 thông thường. Những hạn chế về khả năng tổng quát hóa bao gồm sự vắng mặt của cytarabine liều cao trong nhánh 7 + 3, thường được sử dụng trong quá trình hợp nhất. Ngoài ra, vì bệnh nhân trẻ hơn (<60 tuổi) bị loại khỏi nghiên cứu đăng ký, không rõ CPX-351 sẽ so sánh như thế nào với các phác đồ chuyên sâu khác, chẳng hạn như fludarabine, cytarabine, yếu tố kích thích thuộc địa bạch cầu hạt và idarubicin (FLAG-Ida), dành cho nhóm bệnh nhân AML trẻ hơn.

Gemtuzumab ozogamicin (GO) là một liên hợp thuốc-kháng thể nhắm mục tiêu chống lại CD33 và kết hợp với calicheamicin. Ban đầu nó được FDA chấp thuận vào năm 2000 để điều trị CD33 + AML tái phát ở bệnh nhân ≥60

tuổi khỏng đũ điều kiện đễ hóa trị chuyên sâu. Trong thử nghiệm khẩng định S0106 của Tổ chức Ung thư Tây Nam (SWOG) việc bổ sung gemtuzumab vào hóa trị liệu chuyên sâu (6 mg/m² liều duy nhất với 7+3 và 5mg/m² liều duy nhất có hợp nhất) khỏng cải thiện CR và DFS, và tăng tỉ lệ tử vong trong điều trị tấn công, do đó dẫn đến thu hồi trong năm 2010^[20] Tuy nhiên, thử nghiệm lâm sàng khác đã đánh giá ở liều thấp hơn (3 mg/m²) hoặc phân đoạn liều thấp hơn kết hợp với hóa trị liệu chuyên sâu đồng thời thể hiện tính ưu việt.^[21] Trong một phân tích tổng hợp dữ liệu bệnh nhân cá nhân từ 5 thử nghiệm ngẫu nhiên, Hills và cộng sự^[22] đã chứng minh rằng GO ngoài hóa trị liệu chuyên sâu làm giảm đáng kể nguy cơ tái phát và cải thiện OS, nhưng lợi ích này chỉ giới hạn ở những bệnh nhân khỏng có nguy cơ bất lợi về di truyền tế bào. GO đặc biệt có lợi cho bệnh nhân di truyền tế bào nguy cơ thuận lợi (tăng tuyệt đối trong điều trị 6 năm ước tính là 20,7%) và mang lại lợi ích khiêm tốn cho bệnh nhân di truyền tế bào nguy cơ trung bình (mức tăng tuyệt đối trong điều trị 6 năm ước tính là 5,7%). GO đã được FDA phê duyệt lại vào năm 2017 dựa trên thử nghiệm lâm sàng ALFA-0701, chứng minh sự cải thiện về khả năng sống sót sau biến cố, OS và khỏng tái phát khi bổ sung GO với liều 3 mg/m² vào ngày 1, 4 và 7 của hóa trị liệu cảm ứng và 3mg/m² vào ngày thứ nhất của hóa trị liệu củng cố.^[23] Giảm tiêu cầu dai dẳng và biến chứng chảy máu thường xảy ra hơn với GO, nhưng liều thấp hơn 3 mg/m² khỏng liên quan đến tăng nguy cơ tử vong liên quan đến điều trị.

Sàng lọc các đột biến FLT3, IDH1 và IDH2^[24] được khuyến khích cả khi chẩn đoán và khi tái phát, vì bệnh nhân có bất kỳ đột biến nào trong số này sẽ được hưởng lợi

từ việc kết hợp các chất ức chế FLT3 được nhắm mục tiêu.

Đối với bệnh nhân trẻ tuổi, đủ điều kiện điều trị chuyên sâu với đột biến FLT3, một thử nghiệm đa tổ chức, đa quốc gia, ngẫu nhiên, mù đôi, thử nghiệm đối chứng với giả dược (RATIFY)^[25] Tổng số 717 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên; 360 được chỉ định cho nhóm midostaurin và 357 cho nhóm giả dược. Phân loại FLT3 là ITD (cao) ở 214 bệnh nhân, ITD (thấp) ở 341 bệnh nhân và TKD ở 162 bệnh nhân. Các nhóm điều trị được cân bằng tốt về tuổi tác, chủng tộc, FLT3 phân loại, nguy cơ di truyền tế bào và công thức máu nhưng khỏng liên quan đến giới tính (51,7% ở nhóm midostaurin so với 59,4% ở nhóm giả dược là phụ nữ, P = 0,04).^[26] Thời gian sống sót tổng thể lâu hơn đáng kể ở nhóm dùng midostaurin so với nhóm giả dược (tỷ lệ nguy cơ tử vong, 0,78; P=0,009), cũng như tỷ lệ PFS (tỷ lệ nguy cơ đối với biến cố hoặc tử vong, 0,78; P=0,002). Trong cả phân tích chính và phân tích các dữ liệu về những bệnh nhân trải qua cấy ghép đều được kiểm duyệt, lợi ích của midostaurin là nhất quán trên tất cả các phân nhóm FLT3. Tỷ lệ các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng là tương đương nhau ở hai nhóm. Việc bổ sung chất ức chế kinase đa mục tiêu midostaurin vào hóa trị liệu tiêu chuẩn kéo dài đáng kể thời gian sống sót tổng thể và khỏng có biến cố ở bệnh nhân AML và đột biến FLT3.^[27]

VII. KẾT LUẬN

Với chuyên đề này, chúng tôi đã trình bày và thảo luận về kho vũ khí trị liệu đang phát triển cho AML mới chẩn đoán theo phân nhóm nguy cơ và phù hợp với khả năng của từng trường hợp bệnh nhân, tập trung vào một số lĩnh vực nghiên cứu triển vọng và tích

cực nhất trong lĩnh vực này, đặc biệt là sự phát triển của các liệu pháp nhắm mục tiêu cụ thể về đột biến, các phương pháp tiếp cận tuần tự và kết hợp để nhắm mục tiêu các con đường apoptotic, và nhiều loại phương pháp điều trị miễn dịch trong các giai đoạn phát triển lâm sàng khác nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ann Oncol.** 2020. doi:10.1016/j.annonc.2020.02.018. [Epub ahead of print]
2. **Narayanan D, Weinberg OK.** How I investigate acute myeloid leukemia. *Int J Lab Hematol.* 2020;42:3-15.
3. **Short NJ, Konopleva M, Kadia TM, et al.** Advances in the treatment of acute myeloid leukemia: new drugs and new challenges. *Cancer Discov.* 2020;10:506-525.
4. **Klepin HD.** Definition of unfit for standard acute myeloid leukemia therapy. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11:537-544.
5. **Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al.** Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia.* 2013;27:997-999.
6. **Palmieri R, Othus M, Halpern AB, et al.** Accuracy of SIE/SIES/GITMO consensus criteria for unfit to predict early mortality after intensive chemotherapy in adults with aml or other high-grade myeloid neoplasm. *J Clin Oncol.* 2020. doi:10.1200/JCO.20.01392. [Epub ahead of print].
7. **Röllig C, Kramer M, Schliemann C, et al.** Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood.* 2020;136:823-830.
8. **Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al.** Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30:2670-2677.
9. **DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al.** Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383:617-629.
10. **DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al.** Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2019;133:7-17.
11. **DiNardo CD, Maiti A, Rausch CR, et al.** 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e724-e736.
12. **Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al.** Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood.* 2020;135:2137-2145.
13. **Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al.** Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2019;33:379-389.
14. **Cortes JE, Heidel FH, Fiedler W, et al.** Survival outcomes and clinical benefit in patients with acute myeloid leukemia treated with glasdegib and low-dose cytarabine

- according to response to therapy. *J Hematol Oncol.* 2020;13:92.
15. **Amadori S, Suciú S, Selleslag D, et al.** Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:972-979.
 16. **Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al.** Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood.* 2020;135:463-471.
 17. **Pollyea DA, Tallman MS, de Botton S, et al.** Enasidenib, an inhibitor of mutant IDH2 proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2019;33:2575-2584.
 18. **VENCLEXTA® (venetoclax) [prescribing information].** North Chicago, IL: AbbVie, Inc. Approved 2016. Revised May 2020.
 19. **Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al.** Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1061-1075.
 20. **Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al.** Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2019;33(2):379-389.
 21. **Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, et al.** A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;121(24):4854-4860.
 22. **Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. ; Acute Leukemia French Association.** Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2012;379(9825):1508-1516.
 23. **Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al.** . Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):369-377. [PubMed] [Google Scholar]
 24. **Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al.** Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3924-3931. [PubMed] [Google Scholar].
 25. **Amadori S, Suciú S, Stasi R, et al.** Sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and standard chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a randomized phase III trial by the EORTC and GIMEMA consortium (AML-17). *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4424-4430.
 26. **Smith C.** The growing landscape of FLT3 inhibition in AML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019:539-547.
 27. **Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al.** Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:454-464.