

## ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG SINH HỌC PHÂN TỬ SAU 3 THÁNG ĐIỀU TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY MỚI CHẨN ĐOÁN

Lê Vũ Hà Thanh<sup>1</sup>, Dương Thị Minh Nhật<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Kim Ngân<sup>1</sup>, Phù Chí Dũng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Trong những năm gần đây, việc đánh giá đáp ứng phân tử sớm, được định nghĩa là BCR-ABL lúc 3 tháng < 10% đã trở thành một công cụ hữu ích để đánh giá tiên lượng bệnh. Vì vậy, một bệnh nhân đạt đáp ứng sinh học phân tử sớm (EMR- early molecular response) ở giai đoạn 3 tháng sau điều trị (BCR-ABL < 10%) dự đoán khả năng đạt được đáp ứng phân tử sâu cũng như khả năng không triệu chứng bệnh khi ngưng thuốc là rất lớn. Vì lý do đó, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: đánh giá đáp ứng sinh học phân tử sau 3 tháng điều trị trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy mới chẩn đoán.

**Mục tiêu:** Xác định tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng về sinh học phân tử tại thời điểm 3 tháng sau khi điều trị Imatinib trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy tại bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành Phố Hồ Chí Minh.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu 63 bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn mới chẩn đoán tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 6 năm 2020 đến tháng 2 năm 2021.

**Kết quả:** Tuổi trung vị là 40,94 (12-72). Tại thời điểm 3 tháng sau khi điều trị Imatinib, số

lượng bệnh nhân có BCR/ABL ≤ 10% chiếm tỉ lệ là 76,2% (48/63), số lượng bệnh nhân BCR/ABL > 10% chiếm tỉ lệ là 23,8% (15/63). Có mối tương quan giữa thang điểm ELTS và EMR có ý nghĩa thống kê.

**Kết luận:** Bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy điều trị Imatinib 400 mg/ngày đạt đáp ứng về sinh học phân tử sớm sau 3 tháng chiếm tỉ lệ trên 50%. Tuy nhiên, bệnh nhân không đạt được EMR sau 3 tháng là 23,8%. Đây là vấn đề cần đặt ra để thay đổi chiến lược điều trị cho bệnh nhân bằng cách sử dụng những thuốc TKI thế hệ sau nhằm giúp bệnh nhân đạt được đáp ứng sinh học phân tử tốt hơn.

**Từ khóa:** đáp ứng sớm về sinh học phân tử, bạch cầu mạn dòng tủy, Imatinib.

### SUMMARY

#### ASSESSMENT OF MOLECULAR BIOLOGICAL RESPONSE AFTER 3 MONTHS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

**Introduction:** In recent years, assessment of early molecular response, defined as BCR-ABL at 3 months < 10% has become a useful tool for assessing prognosis. Thus, a patient achieving an early MR at 3 months post-treatment (BCR-ABL < 10%) predicts the likelihood of achieving a deep molecular response as well as the possibility of asymptomatic disease on drug discontinuation is very high. For this reason, we conducted a study to assessment of molecular

<sup>1</sup>Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học TP HCM

Chịu trách nhiệm chính: Dương Thị Minh Nhật  
SĐT: 0836.901.779

Email: drminhnhat89@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 23/9/2022

biological response after 3 months of treatment in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia.

**Objective:** The aim of the present work was to undertake an assessment of early molecular response to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in blood transfusion and hematology hospital.

**Subjects and methods:** Retrospective descriptive study of 63 newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients in chronic phase at blood transfusion and hematology hospital from June 2020 to February 2021.

**Results:** Median age is 40.94 (12-72). At 3 months, the number of patients with BCR/ABL  $\leq 10\%$  accounted for a high rate of 76.2% (48/63 patients), the number of patients with BCR/ABL  $> 10\%$  accounted for 23.8% (15/63). The correlation between the IELTs scores and EMR is statistically significant.

**Conclusion:** Chronic myeloid leukemia treated with imatinib 400 mg/day achieved an early biological molecular response after 3 months, accounting for over 50%. However, the number of patients who did not achieve EMR after 3 months of treatment was 23.8%. The problem that needs to be raised is to change the treatment strategy for the patient by using the next generation TKIs so that the patient achieves a better molecular biological response.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, early molecular response, imatinib.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) là một rối loạn tăng sinh tủy mạn tính do bất thường về tế bào gốc tạo máu. Bệnh đặc trưng bởi sự hiện diện của nhiễm sắc thể Philadelphia (NST Ph), do sự chuyển đoạn của nhiễm sắc thể 9 và nhiễm sắc thể 22, tạo

ra tổ hợp gen BCR/ABL, gen BCR/ABL mã hóa protein 210 KDa gọi là p210<sup>BCR/ABL</sup> – là protein tyrosine kinase hoạt hóa có vai trò quan trọng trong việc điều hòa sự phát triển của tế bào. Imatinib mesylate (IM) là thuốc thuộc thế hệ đầu tiên đã chứng minh được hiệu quả điều trị với trên 80% bệnh nhân sống không biến cố và trên 95% bệnh nhân sống không tiến triển bệnh sau 8 năm<sup>(11)</sup>. Trong những năm gần đây, việc đánh giá đáp ứng phân tử sớm (EMR), được định nghĩa là BCR-ABL lúc 3 tháng  $< 10\%$  (IS) đã trở thành một công cụ hữu ích để đánh giá tiên lượng bệnh. Vì vậy, một bệnh nhân đạt MR sớm ở giai đoạn 3 tháng sau điều trị (BCR-ABL  $< 10\%$ ) dự đoán khả năng đạt được đáp ứng phân tử sâu (DMR) cũng như khả năng không triệu chứng bệnh khi ngưng thuốc (TFR) là rất lớn. Bên cạnh đó theo ELN 2020 cũng cho thấy vai trò quan trọng của việc đánh giá đáp ứng sớm về mặt sinh học phân tử khi định lượng gen BCR/ABL thay cho việc đánh giá bằng kỹ thuật FISH trong những tháng đầu sau điều trị Imatinib. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: đánh giá đáp ứng sinh học phân tử sau 3 tháng điều trị trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy mới chẩn đoán.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** là người bệnh được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy tại BV TMHH trong khoảng thời gian từ tháng 6/2020 đến tháng 02/2021.

**Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Bệnh mới được chẩn đoán xác định BCMDT giai đoạn mạn có đột biến gen BCR/ABL hoặc có NST Ph từ tháng 06/2020 đến tháng 02/2021. Bệnh

nhân được điều trị với Imatinib 400 mg/ngày ít nhất 3 tháng. Chức năng gan, thận, tim mạch trong giới hạn bình thường.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Hồ sơ bệnh án không đầy đủ, rõ ràng.

**Cỡ mẫu:** 63 trường hợp

**Phương pháp nghiên cứu**

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu

**Phương pháp tiến hành:** Bệnh nhân được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn, có NST Ph hoặc gen BCR/ABL. Điều trị với Imatinib 400 mg/ngày. Sau đó, đánh giá đáp ứng về huyết học, nồng độ gen BCR/ABL của bệnh nhân tại thời điểm sau 3 tháng điều trị.

Định nghĩa các biến số:

Tuổi (trung bình – năm): biến số liên tục có nhiều giá trị, xác định vào lúc chẩn đoán bệnh.

Giới: biến số định tính, có 2 giá trị nam và nữ.

Chỉ số tiên lượng ELTS: là biến số không liên tục, dựa vào tuổi (năm), chiều cao lách (cm), số lượng tiểu cầu ( $\times 10^9/L$ ) và số lượng tế bào non trong máu ngoại vi (%) lúc chẩn đoán.

Công thức tính chỉ số ELTS:

$= 0,0025 \times (\text{tuổi theo năm} / 103) + 0,0615 \times \text{kích thước lách dưới bờ sườn} + 0,1052 \times \text{tế bào non trong máu ngoại vi} + 0,4104 \times (\text{số lượng tiểu cầu} / 1000)^{-0.5}$

Được chia thành 3 nhóm: Nguy cơ thấp < 1,5680, nguy cơ trung bình  $\leq 2,2185$ , nguy cơ cao > 2,2185

Thời gian ngưng thuốc: nhận 3 giá trị: không ngưng thuốc, ngưng thuốc < 2 tuần, ngưng thuốc  $\geq 2$  tuần.

Tình trạng đáp ứng Huyết học với Imatinib: nhận 2 giá trị: đáp ứng huyết học và không đáp ứng huyết học

Sinh học phân tử: thực hiện bằng kỹ thuật RQ-PCR, định lượng gen BCR/ABL theo chuẩn IS, để đánh giá đáp ứng tối ưu hay không, biến số liên tục, chia làm 2 nhóm  $\leq 10\%$  và > 10%.

**Phương pháp phân tích và xử lý số liệu:** Các số liệu đã thu thập được nhập vào máy tính và phân tích bằng chương trình Excel 2016 và SPSS. Các biến số định tính được mô tả bằng bảng phân phối tần số và tỉ lệ %. Các biến số định lượng được diễn bằng giá trị trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn (giá trị nhỏ nhất - giá trị lớn nhất) (nếu là phân phối bình thường) hay số trung vị và tứ phân vị 25% và 75% (nếu là phân phối không bình thường). Kết quả được trình bày dưới dạng bảng, biểu đồ. Sự khác biệt của biến số được phân tích bằng phép kiểm t nếu là biến số định lượng, phép kiểm  $\chi^2$  hay Fisher nếu là biến số định tính

**Vấn đề y đức:** Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng y đức BV TMHH, quyết định số: 1835/QĐ-TMHH ngày 02 tháng 11 năm 2020.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 06/2020 đến 02/2021, tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học có 63 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Tuổi trung vị là 40,94. Tuổi lớn nhất là 72, nhỏ nhất là 12 tuổi. Nam và nữ chiếm tỉ lệ tương đương

#### Đặc điểm mẫu nghiên cứu lúc chẩn đoán

**Bảng 1: Đặc điểm mẫu nghiên cứu (N = 62)**

Các biến số	Tổng số bệnh nhân (N=62)
<b>Giới tính</b>	
Nam	32 (50,7%)
Nữ	30 (49,3%)
<b>Tuổi</b>	
≤ 40 tuổi	34 (54%)
> 40 tuổi	29 (46%)
<b>Nhóm nguy cơ theo ELTS, n (%)</b>	
Nguy cơ thấp	5 (7,9%)
Nguy cơ trung bình	40 (63,5%)
Nguy cơ cao	18 (28,6%)
<b>FISH</b>	
t(9;22) chuẩn	54 (85,7%)
t(9;22) + kèm bất thường khác của NST 9 hoặc 22	8 (12,7%)
Không thực hiện	1 (1,6%)
<b>Nhiễm sắc thể</b>	
NST Ph + chuẩn	40 (63,5%)
NST Ph không điển hình +/- ACA	6 (9,5%)
Không thực hiện	17 (27%)
<b>RT-PCR</b>	
Major BCR/ABL	57 (90,5%)
Minor BCR/ABL	0 (0%)
Không thực hiện	6 (9,5%)

**Nhận xét:** Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ trung bình theo thang điểm ELTS là chiếm tỉ lệ cao nhất là 40 (63,5%). Bệnh nhân có Major BCR/ABL chiếm tỉ lệ cao nhất là 57 bệnh nhân (90,5%), NST Ph không điển hình +/-ACA là 6 bệnh nhân (9,5%).

#### Đặc điểm mẫu nghiên cứu sau 3 tháng điều trị Imatinib 400 mg/ngày

**Bảng 2: Tác dụng phụ và thời gian ngưng thuốc trong 3 tháng điều trị Imatinib**

Các biến số	Tổng số bệnh nhân (N=63)
<b>Tác dụng phụ huyết học</b>	
Giảm hồng cầu	18 (28,6%)
Giảm bạch cầu	17 (27%)
Giảm tiểu cầu	14 (22,2%)
<b>Tác dụng phụ không phải huyết học</b>	
Khó tiêu	2 (3,17%)
Dị ứng	3 (4,76%)
Nôn ói	2 (3,17%)
Phù	6 (9,5%)
Đau cơ khớp	14 (22,2%)
Tăng men gan	9 (14,3%)
Tăng đường huyết	8 (13%)
Suy thận	1 (1,59)
<b>Thời gian ngưng thuốc</b>	
Không ngưng thuốc	43 (68,4%)
Ngưng thuốc < 2 tuần	12 (19%)
Ngưng thuốc $\geq$ 2 tuần	8 (12,6%)

**Nhận xét:** 18 bệnh nhân là thiếu máu (28,6%), 17 bệnh nhân là giảm bạch cầu (27%), 14 bệnh nhân giảm tiểu cầu (22,2%). 43 bệnh nhân (68,4%) không ngưng thuốc.

**Bảng 3: Đáp ứng về huyết học và sinh học phân tử sau 3 tháng điều trị**

Các biến số	Tổng số bệnh nhân (N=63)
<b>Đáp ứng về huyết học hoàn toàn</b>	100%
<b>Đáp ứng về sinh học phân tử sau 3 tháng</b>	
BCR/ABL $\leq$ 10%	48 (76,2%)
BCR/ABL > 10%	15 (23,8%)

**Nhận xét:** Tất cả bệnh nhân đều đáp ứng huyết học là 100%. 48 bệnh nhân đạt EMR (76,2%).

**Tương quan giữa các biến số lâm sàng với đáp ứng sớm SHPT (EMR) sau điều trị Imatinib**

**Bảng 3: Tương quan giữa các biến số lâm sàng với đáp ứng sớm SHPT (EMR) sau điều trị Imatinib**

	Biến số	Đạt EMR	Mức ý nghĩa thống kê, p
Tuổi, n (%)	≤ 40 tuổi (n=34)	24 (70,6)	0,428
	> 40 tuổi (n=29)	23 (79,3)	
Giới tính, n (%)	Nam (n=32)	23 (71,9%)	0,613
	Nữ (n=31)	24 (77,4%)	
Nhóm nguy cơ theo ELTS, n (%)	Nguy cơ thấp (n= 5)	4 (80%)	0,017
	Nguy cơ trung bình (n= 40)	34 (85%)	
	Nguy cơ cao (n=18)	9 (50%)	
Thời gian ngưng thuốc, n (%)	Không ngưng thuốc (n = 44)	34 (77,3%)	0,669
	Ngưng thuốc < 2 tuần (n = 11)	8 (72,7%)	
	Ngưng thuốc ≥ 2 tuần (n = 8)	5 (62,5%)	

Chúng tôi nhận thấy có mối tương quan giữa nhóm nguy cơ theo ELTS với tỷ lệ đạt EMR, trong đó nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ đạt EMR kém hơn nhiều so với nhóm nguy cơ thấp – trung bình ( $p < 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Từ tháng 06/2020 đến 02/2021, có 63 bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy (CML) điều trị Imatinib liều 400 mg/ngày sau 3 tháng điều trị thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào phân tích trong nghiên cứu. Chúng tôi có một số bàn luận sau:

Số lượng bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ gần tương đương nhau. So sánh với một vài nghiên cứu, chẳng hạn trong nghiên cứu của F Castagnetti, tỉ lệ nam/nữ là 1.5: 1<sup>(2)</sup>. Tuy nhiên sự khác biệt này không đáng kể và không ảnh hưởng đến dự hậu của bệnh. Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy quần thể bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy điều trị Imatinib tương đối trẻ, thể hiện ở tuổi trung bình trong nghiên cứu khoảng 40,94 tuổi và

số bệnh nhân dưới 40 tuổi chiếm tỷ lệ là 54%. Chúng tôi nhận thấy độ tuổi trong nghiên cứu tương đối trẻ so với những nghiên cứu nước ngoài như nghiên cứu của F Castagnetti, tuổi trung bình là 52<sup>(2)</sup>. Sự khác biệt này có thể là do ảnh hưởng của gen và chủng tộc.

Một vài năm gần đây người ta so sánh thang điểm Sokal và thang điểm ELTS thì nhận thấy rằng thang điểm ELTS đánh giá rõ ràng hơn giữa các nhóm nguy cơ. Qua nghiên cứu của chúng tôi, theo thang điểm ELTS nhóm nguy cơ thấp chiếm tỉ lệ thấp nhất là 7,9%, nhóm nguy cơ trung bình chiếm cao nhất là 63,5%, còn lại là nhóm nguy cơ cao là 28,6%. So sánh nghiên cứu của nước ngoài, trong nghiên cứu của Richard E. Clack và cs (N= 2949) thì nhóm

nguy cơ thấp chiếm cao nhất là 57,2%, kế đến là nhóm nguy cơ trung bình là 28,9%, nhóm nguy cơ cao là 13,9%<sup>(3)</sup>. Tuy có sự chênh lệch giữa nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình giữa 2 nhóm là có thể do số mẫu nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Nguy cơ cao có thể do bất ổn định về mặt di truyền so với nhóm nguy cơ thấp và trung bình, điều đó có thể phát sinh đột biến trong quá trình điều trị và làm kháng thuốc.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sử dụng các xét nghiệm sinh học phân tử để xác định nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính là FISH, RT-PCR, nhiễm sắc thể đồ. Đối với kỹ thuật FISH, bệnh nhân có t(9;22) chuẩn chiếm tỉ lệ là 85,7%, còn những bệnh nhân có t(9;22) và kèm bất thường khác chiếm tỉ lệ là 12,7%. So sánh với những nghiên cứu khác, thì tỉ lệ gần tương đương nhau. Trong khoảng 90% trường hợp, sự tái sắp xếp BCR/ABL được biểu hiện về mặt di truyền bởi nhiễm sắc thể Philadelphia (Ph), đó là sự chuyển vị tương hỗ t(9;22) (q34; q11.2). Đối với các trường hợp còn lại, sự chuyển đoạn có thể phức tạp hơn vì có liên quan đến nhiễm sắc thể thứ ba ngoài nhiễm sắc thể số 9 và 22 của tác giả Walid Al Achkar<sup>(4)</sup>. Hiện chưa có nghiên cứu nào thấy có sự khác biệt ý nghĩa thống kê được quan sát thấy giữa những bệnh nhân có phát hiện di truyền tế bào tiêu chuẩn và những bệnh nhân có thêm bất thường nhiễm sắc thể về PFS và OS, nhưng có một số nghiên cứu ghi nhận có sự khác biệt về đáp ứng sớm trên bệnh nhân có Phil chuẩn và Phil không điển hình và hoặc ACA

Trong nghiên cứu của chúng tôi, vì tác dụng phụ huyết học của bệnh nhân với mức độ 3 hoặc 4 làm cho bệnh nhân bắt buộc phải ngưng thuốc. Như vậy, cũng có thể ảnh hưởng hoặc làm chậm giảm tế bào ác tính còn lại sau 3 tháng điều trị. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân ngưng thuốc  $\geq 2$  tuần chỉ có 8 bệnh nhân chiếm tỉ lệ thấp là 12,6%, điều này cũng hay xảy ra với các nghiên cứu nước ngoài khác.

Tại thời điểm 3 tháng, 63 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được đánh giá sinh học phân tử với tỉ lệ BCR-ABL, có kết quả cho thấy tỉ lệ BCR-ABL  $\leq 10\%$  là 76,2%, BCR-ABL  $> 10\%$  là 23,8%. So sánh với những nghiên cứu của nước ngoài, chẳng hạn như nghiên cứu của F Castagnetti (N=693) tại thời điểm 3 tháng, kết quả cho thấy tỉ lệ BCR-ABL  $< 1\%$  là 31%, BCR-ABL 1-10% là 41% và BCR-ABL  $> 10\%$  là 28%<sup>(2)</sup>. Trong nghiên cứu của tác giả Susan Branford, thì BCR-ABL  $\leq 10\%$  chiếm tỉ lệ 81%, còn BCR-ABL  $> 10\%$  chiếm tỉ lệ là 19%<sup>(5)</sup>. Như vậy, bệnh nhân có tỉ lệ BCR-ABL  $\leq 10\%$ , BCR-ABL  $> 10\%$  so sánh nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của nước ngoài thì tỉ lệ này gần tương đương nhau. Thuốc TKI thế hệ thứ hai đạt EMR tốt hơn TKI thế hệ thứ nhất. Chẳng hạn trong nghiên cứu của Cortes và cộng sự, bệnh nhân điều trị dasatinib đạt EMR là 84% cao hơn imatinib đạt EMR là 64%<sup>(6)</sup>. Trong nghiên cứu của Hochhaus và cộng sự, Bệnh nhân sử dụng điều trị Nilotinib đạt EMR là 91% cao hơn imatinib là 67%<sup>(7)</sup>.

Thang điểm tiên lượng hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng trong việc lựa chọn phương pháp điều trị. Trong nghiên cứu của Richard thì nhận thấy rằng thang điểmELTS đánh giá tốt hơn thang điểm Sokal<sup>(3)</sup>. Chúng tôi nhận thấy có mối tương quan giữa nhóm nguy cơ theoELTS với tỷ lệ đạt EMR, trong đó nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ đạt EMR kém hơn nhiều so với nhóm nguy cơ thấp – trung bình ( $p < 0,05$ ). Hiện nay trong ELN khuyến cáo bệnh nhân cóELTS nguy cơ cao nên điều trị bước đầu bằng TKI thế hệ 2 thì bệnh nhân đạt được EMR lẫn DMR tốt hơn<sup>(8)</sup>. Vì vậy, phân nhóm nguy cơ dựa trên thang điểmELTS ban đầu sẽ giúp cho việc lựa chọn điều trị bệnh nhân tốt hơn.

## V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu này, bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn điều trị Imatinib 400 mg/ngày đạt đáp ứng về sinh học phân tử sớm sau 3 tháng chiếm tỉ lệ trên 50%. Tuy nhiên bệnh nhân không đạt được EMR sau 3 tháng là 23,8%. Đây là vấn đề cần đặt ra để thay đổi chiến lược điều trị cho bệnh nhân bằng cách sử dụng những thuốc TKI thế hệ sau nhằm giúp bệnh nhân đạt được đáp ứng sinh học phân tử tốt hơn. Trong tương lai, chúng tôi tiếp tục thực hiện đề tài với thời gian theo dõi kéo dài hơn, cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá toàn diện hơn về đáp ứng sinh học phân tử, thời gian sống còn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Richard A. Larson, Michael Deininger vs cs** (2009). International Randomized Study of interferon Vs STI571 (IRIS) 8-year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in patients with

Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML- CP) treated with imatinib. *Blood*, 114 (22):1126.

2. **F Castagnetti, G Gugliotta, M Breccia, et al** (2015). Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia*, 29(9):1823-1831.
3. **Richar E. Clack, et al** (2020), the EUTOs long-term survival (ELTs) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 34: 2138-2149.
4. **Walid Al Achkar, Abdulsamad Wafa, Bashar Yousef Ali, Marina Manvelyan, Thomas Liehr** (2010). A rare chronic myeloid leukemia case with Philadelphia chromosome, BCR-ABL e13a3 transcript and complex translocation involving four different chromosomes. *Oncol Lett*, 1(5):797-800.
5. **Susan Branford, David T. Yeung, Wendy T. Parker, et al** (2014). Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. *Blood*, 124(4):511-518.
6. **Jorge E Cortes, et al** (2016). Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*, 34 (20): 2333-2340.
7. **Hochhaus A, Saglio G, et al** (2016). 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*, 30(5): 1044-1054.
8. **Hochhaus A, et al** (2020). European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 34(4): 966-984