

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



HUỲNH VĂN MÃN

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG PHÁC ĐỒ GRAALL 2005
ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO
NGƯỜI LỚN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2015

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

HUỲNH VĂN MÃN

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG PHÁC ĐỒ GRAALL 2005
ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO
NGƯỜI LỚN**

Chuyên ngành : Huyết học và truyền máu

Mã số : 62720151

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. NGUYỄN HÀ THANH

PGS.TS. NGUYỄN TẤN BÌNH

HÀ NỘI - 2015

LỜI CẢM ƠN

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn tới PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh - Phó chủ nhiệm Bộ môn Huyết Học Truyền máu - Đại học Y Hà Nội, PGS.TS. Nguyễn Tấn Bình - Giám đốc Sở Y Tế TP HCM - Chủ nhiệm Bộ môn Huyết Học Truyền máu, Đại Học Y Dược TP HCM là những người Thầy hướng dẫn khoa học đã dành rất nhiều công sức chỉ dẫn tận tình, giúp đỡ và động viên tôi trong suốt quá trình học tập, thực hiện đề tài và hoàn thành luận án của mình.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám hiệu, phòng Sau Đại học Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong thời gian thực hiện chương trình đào tạo nghiên cứu sinh tại trường.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám hiệu Đại học Y Dược TP HCM đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học nghiên cứu sinh.

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô và toàn thể cán bộ nhân viên Bộ môn Huyết Học Truyền máu - Đại học Y Hà Nội, Bộ môn Huyết Học Truyền máu Đại học Y Dược TP HCM đã tận tình giúp đỡ, tạo mọi điều kiện cho tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng biết ơn sâu sắc đến: GS.TS Phạm Quang Vinh, chủ nhiệm Bộ môn Huyết Học Truyền máu - Đại học Y Hà Nội người đã dành cho tôi những ý kiến vô cùng quý báu để tôi tiến bộ hơn trong học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn và biết ơn các thầy cô, các nhà khoa học trong Hội đồng chấm luận án cấp cơ sở, cấp trường đã đóng góp nhiều ý kiến quý báu giúp tôi hoàn thiện luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn đến các bệnh nhân và gia đình bệnh nhân đã tin tưởng, giúp đỡ tôi, cho tôi cơ hội được thực hiện luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Đảng ủy, Ban giám đốc, các bác sĩ, điều dưỡng, tập thể cán bộ nhân viên Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP HCM đặc biệt là BS CK II. Phù Chí Dũng - Bí thư Đảng ủy, Giám đốc bệnh viện đã cho tôi cơ hội được học tập, tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và công tác để tôi hoàn thành luận án.

Tình yêu thương chia sẻ của cha, mẹ, vợ, con, anh chị em và người thân trong gia đình là nguồn cổ vũ động viên lớn lao giúp cho tôi vượt qua mọi khó khăn để hoàn thành luận án.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn tới bạn bè và các đồng nghiệp đã dành cho tôi mọi tình cảm quý báu cũng như sự giúp đỡ chân tình trong cuộc sống và sự nghiệp.

HUỲNH VĂN MÃN

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là HUỖNH VẮN MẮN, nghiên cứu sinh khóa 30, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Huyết học và truyền máu, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy Nguyễn Hà Thanh và Thầy Nguyễn Tấn Bình.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 04 tháng 05 năm 2015

Người viết cam đoan

Huỳnh Văn Mẫn

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

| | |
|-----------|--|
| ATP | : Adenosin Triphosphate |
| BCC | : Bạch cầu cấp |
| BCCDL | : Bạch cầu cấp dòng lympho |
| BCCDT | : Bạch cầu cấp dòng tủy |
| BCH | : Bạch cầu hạt |
| BCR – ABL | : Break Cluster Region - Abelson |
| BGMT | : Bordeaux – Grenoble – Marseille – Toulouse |
| BN | : Bệnh nhân |
| BV TMHH | : Bệnh viện truyền máu huyết học |
| CALGB | : The Cancer and Leukemia Group B |
| cCD | : cytoplasmic Cluster of Differentiation antigen (dấu ấn nội bào) |
| CD | : Cluster of Differentiation antigen (dấu ấn tế bào) |
| cDNA | : Complementary DeoxyriboNucleic acid. |
| CI | : Confidence interval (hay độ tin cậy) |
| CNS | : Central Nervous System (hay hệ thần kinh trung ương) |
| CR | : Complete remission (lui bệnh hoàn toàn) |
| CVAD | : Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone |
| DFS | : Disease Free Survival (thời gian sống không bệnh) |
| DNA | : Deoxyribonucleic acid |
| ECOG | : The Eastern Cooperative Oncology Group (danh từ riêng) |
| EFS | : Event Free Survival (thời gian sống không có biến cố) |
| FAB | : French – American – British Cooperative Working Group (nhóm nhà khoa học Anh – Pháp – Mỹ) |
| FISH | : Fluorescence in situ hybridization |
| FRALLE | : French Acute Lymphoblastic Leukemia |
| GCSF | : Granulocyte colony-stimulating factor (yếu tố tăng trưởng bạch cầu) |
| GIMEMA | : The Group for Adult Hematologic Diseases (danh từ riêng). |

GMALL : German Multicenter Trials of Adult Acute Lymphocytic Leukemia
GRAALL : Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
Hb : Hemoglobin (huyết sắc tố)
HLA-DR : Human Leucocyte Antigen - DR (kháng nguyên bạch cầu người)
HR : Hazard ratio
LALA : Lymphoblastic Acute leukemia in Adults
LDH : Lactate dehydrogenase
Mito-FLAG : Mitoxantron, Fludarabine, Aracytine, GCSF
MRC-UKALL: Medical Research Council-United Kingdom Acute
Lymphoblastic Leukemia
MRD : Minimal Residual Disease (bệnh tồn lưu tối thiểu)
NST : Nhiễm sắc thể
NCI : National Cancer Institution
OS : Overall Survival (thời gian sống toàn bộ)
PAS : Periodic acid – schiff
PCR : Polymarase chain reaction
Ph : Philadelphia, hay nhiễm sắc thể Philadelphia
Ph(+) : Philadelphia dương tính
RNA : RiboNucleic acid
RQ-PCR : Real Quantitative Polymerase Chain Reaction
RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction.
TDD : Tiêm dưới da
TKTU : Thần kinh trung ương
TM : Tĩnh mạch
UKALL : United Kingdom Medical Research Council Working Party on
Childhood Leukeamia (danh từ riêng).
VTMHHTU : Viện Truyền máu Huyết học trung ương
WHO : World Health Organization (tổ chức y tế thế giới)

MỤC LỤC

| | |
|---|-----------|
| ĐẶT VẤN ĐỀ | 1 |
| CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU..... | 3 |
| 1.1. DỊCH TỄ..... | 3 |
| 1.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH..... | 3 |
| 1.3. BỆNH NGUYÊN | 4 |
| 1.4. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG..... | 5 |
| 1.4.1. Các triệu chứng liên quan đến tình trạng suy tủy | 5 |
| 1.4.2. Các triệu chứng liên quan đến tình trạng tăng sinh tế bào ác tính và thâm nhiễm..... | 5 |
| 1.5. BIỂU HIỆN XÉT NGHIỆM | 5 |
| 1.6. XẾP LOẠI BẠCH CẦU CẤP LYMPHO | 6 |
| 1.6.1. Xếp loại hình thái học tế bào | 6 |
| 1.6.2. Xếp loại miễn dịch học | 8 |
| 1.6.3. Xếp loại theo bất thường nhiễm sắc thể và gen | 10 |
| 1.7. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG..... | 12 |
| 1.8. ĐIỀU TRỊ | 12 |
| 1.8.1. Hóa trị liệu..... | 12 |
| 1.8.2. Phác đồ GRAALL 2005..... | 14 |
| 1.8.3. Điều trị hỗ trợ..... | 23 |
| 1.8.4. Theo dõi đáp ứng với điều trị..... | 25 |
| 1.9. MỘT SỐ TIẾN BỘ TRONG ĐIỀU TRỊ HIỆN NAY | 27 |
| 1.9.1. Kháng thể đơn dòng: Rituximab..... | 27 |
| 1.9.2. Dasatinib..... | 27 |
| 1.10. TÁC DỤNG PHỤ CỦA MỘT SỐ THUỐC | 28 |
| 1.11. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO NGƯỜI LỚN..... | 29 |
| 1.11.1. Tình hình nghiên cứu ở nước ngoài | 29 |
| 1.11.2. Tình hình nghiên cứu ở Việt Nam | 35 |
| CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU | 38 |

| | |
|---|-----------|
| 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU | 38 |
| 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU | 38 |
| 2.3. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH | 38 |
| 2.3.1. Đánh giá lâm sàng và xét nghiệm lúc chẩn đoán..... | 38 |
| 2.3.2. Chẩn đoán..... | 39 |
| 2.3.3. Phân nhóm nguy cơ theo GRAALL | 40 |
| 2.3.4. Điều trị phác đồ GRAALL 2005..... | 41 |
| 2.3.5. Theo dõi và đánh giá kết quả điều trị..... | 45 |
| 2.3.6. Chăm sóc bệnh nhân | 46 |
| 2.3.7. Đánh giá độc tính | 46 |
| 2.3.8. Thu thập và xử lý số liệu..... | 47 |
| 2.4. KHÓA CẠNH ĐẠO ĐỨC CỦA ĐỀ TÀI..... | 47 |
| CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU | 49 |
| 3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA CÁC BỆNH NHÂN TRONG NGHIÊN CỨU..... | 49 |
| 3.1.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân trong nghiên cứu..... | 49 |
| 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân trong nghiên cứu..... | 51 |
| 3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng | 54 |
| 3.1.4. Phân nhóm nguy cơ trước điều trị..... | 59 |
| 3.2. HIỆU QUẢ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ..... | 61 |
| 3.2.1. Đáp ứng sau điều trị tấn công | 61 |
| 3.2.2. Đánh giá thời gian sống còn..... | 65 |
| 3.2.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị | 71 |
| 3.3. ĐỘC TÍNH VÀ MỘT SỐ BIẾN CHỨNG CỦA PHÁC ĐỒ | 80 |
| 3.3.1. Độc tính và một số biến chứng ở nhóm BCCDL Ph(-) | 80 |
| 3.3.2. Độc tính và một số biến chứng ở nhóm BCCDL Ph(+) | 82 |
| 3.3.3. Thất bại điều trị | 84 |
| CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN..... | 85 |
| 4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA CÁC BỆNH NHÂN TRONG NGHIÊN CỨU..... | 85 |

| | |
|--|------------|
| 4.1.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân trong nghiên cứu..... | 85 |
| 4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân trong nghiên cứu..... | 86 |
| 4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng | 87 |
| 4.2. HIỆU QUẢ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ | 91 |
| 4.2.1. Đáp ứng sau điều trị tân công | 91 |
| 4.2.2. Thời gian sống còn..... | 97 |
| 4.2.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị | 104 |
| 4.3. ĐỘC TÍNH VÀ MỘT SỐ BIẾN CHỨNG | 109 |
| 4.3.1. Độc tính và một số biến chứng qua các giai đoạn điều trị..... | 109 |
| 4.3.2. Thất bại trong điều trị..... | 111 |
| KẾT LUẬN | 115 |
| KIẾN NGHỊ | 116 |
| MỘT SỐ CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN | |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | |
| PHỤ LỤC | |