

U có động mạch trong u trên hình động mạch (mũi tên), gây giãn đường mật trên dòng (mũi tên cong) trên hình tĩnh mạch và T2W

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy CHT gan trước phẫu thuật có giá trị cao trong dự đoán nguy cơ tái phát trong gan sớm sau cắt gan điều trị UTBMTBG. Các đặc điểm hình ảnh như động mạch trong u, phân loại LI-RADS M và xâm lấn đường mật là các yếu tố tiên lượng độc lập có ý nghĩa thống kê. Việc nhận diện sớm các yếu tố này từ hình ảnh học giúp định hướng chiến lược điều trị hợp lý và cá thể hóa theo nguy cơ, góp phần cải thiện tiên lượng cho người bệnh UTBMTBG sau phẫu thuật. Các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và phương pháp tiên cứu sẽ cần thiết để tiếp tục khẳng định giá trị của các yếu tố hình ảnh này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wei H, Yang T, Chen J, Duan T, Jiang H, Song B. Prognostic implications of CT/MRI LI-RADS in hepatocellular carcinoma: State of the art and future directions. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2022;42(10):2131-2144. doi:10.1111/liv.15362
2. Fowler KJ, Chernyak V, Ronot M, et al. Hepatocellular Carcinoma: It Is Time to Focus on Prognosis. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2023;307(3):e220884. doi:10.1148/radiol.220884
3. Ronot M, Chernyak V, Burgoyne A, et al. Imaging to Predict Prognosis in Hepatocellular Carcinoma: Current and Future Perspectives. *Radiology*. 2023;307(3):e221429. doi:10.1148/radiol.221429
4. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of hepatology*. 2022;76(3):681-693. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018
5. Jiang H, Qin Y, Wei H, et al. Prognostic MRI features to predict postresection survivals for very early to intermediate stage hepatocellular carcinoma. *European Radiology*. 2023;doi:10.1007/s00330-023-10279-x
6. An C, Kim DW, Park YN, Chung Y, Rhee H, Kim M-J. Single Hepatocellular Carcinoma: Preoperative MR Imaging to Predict Early Recurrence after Curative Resection. *Radiology*. 03/04 2015;276:142394. doi:10.1148/radiol.15142394
7. Low HM, Lee JM, Tan CH. Prognosis Prediction of Hepatocellular Carcinoma Based on Magnetic Resonance Imaging Features. *Korean journal of radiology*. Jul 2023;24(7):660-667. doi:10.3348/kjr.2023.0168
8. Chernyak V, Fowler KJ, Do RKG, et al. LI-RADS: Looking Back, Looking Forward. *Radiology*. 2023;307(1):e222801. doi:10.1148/radiol.222801

ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM VÀ BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN Ở NGƯỜI BỆNH LƠ XÊ MI KINH DÒNG BẠCH CẦU HẠT MANG ĐỘT BIẾN KHÁNG THUỐC TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2020 - 2024

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt (CML) là bệnh tăng sinh tủy ác tính, được điều trị chủ yếu bằng thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI). Tuy nhiên tình trạng kháng thuốc do đột biến gen BCR::ABL1 vẫn là thách thức lớn trong lâm sàng. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm biến đổi di truyền ở người bệnh CML mang đột biến kháng thuốc tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2020–2024. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu trên 38 người bệnh CML có đột biến kháng thuốc được xác định bằng kỹ thuật giải trình tự

Bạch Quốc Khánh^{1,2}, Dương Quốc Chính^{1,3}

gen thế hệ mới (NGS). **Kết quả:** Trong số 38 người bệnh, 57,5% mang 1 đột biến, 27,5% mang 2 đột biến và 15% mang 3 đột biến kháng thuốc. Các đột biến thường gặp là Y253H, G250E, F359V, T315I, phân bố chủ yếu tại vùng P-loop, C-loop và vùng gần Imatinib của protein BCR::ABL1. Bên cạnh đột biến điểm, nghiên cứu còn ghi nhận các trường hợp đột biến chèn/mất nucleotide. **Kết luận:** Giải trình tự gen thế hệ mới là công cụ quan trọng trong phát hiện các đột biến kháng thuốc ở người bệnh CML. Các đột biến phát hiện được rất đa dạng, việc cá thể hóa phác đồ điều trị dựa trên đặc điểm đột biến là cần thiết để nâng cao hiệu quả và tiên lượng cho người bệnh CML kháng TKI. **Từ khóa:** lơ xê mi dòng bạch cầu hạt, thuốc ức chế tyrosine kinase, giải trình tự gen thế hệ mới, đột biến kháng thuốc

SUMMARY

MOLECULAR AND LABORATORY FEATURES OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS WITH TKI RESISTANCE MUTATIONS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Trường Đại học Y Dược – Đại học Quốc Gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Bạch Quốc Khánh

Email: khanhbq@fpt.vn

Ngày nhận bài: 11.4.2025

Ngày phản biện khoa học: 16.5.2025

Ngày duyệt bài: 16.6.2025

AND BLOOD TRANSFUSION (2020–2024)

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm characterized by the presence of the BCR::ABL1 fusion gene, resulting from the Philadelphia chromosome translocation. Targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has significantly improved clinical outcomes; however, drug resistance—particularly due to BCR::ABL1 mutations—remains a major therapeutic challenge. **Objective:** To describe the genetic alterations in CML patients harboring resistance-associated mutations at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion during the period 2020–2024. **Methods:** A retrospective cross-sectional study was conducted on 38 CML patients with confirmed TKI resistance mutations, identified through next-generation sequencing (NGS). **Results:** Among the 38 patients, 57.5% had a single mutation, 27.5% had two mutations, and 15% carried three resistance mutations. The most frequent mutations included Y253H, G250E, F359V, and T315I, predominantly located in the P-loop, C-loop, and the Imatinib-binding domain of the BCR::ABL1 protein. In addition to point mutations, cases of insertion/deletion mutations were also identified. **Conclusion:** Next-generation sequencing is a crucial tool for detecting TKI resistance mutations in CML patients. The detected mutations were highly heterogeneous and significantly influenced treatment outcomes. Personalized therapy guided by mutation profiling is essential to optimize efficacy and improve prognosis in patients with TKI-resistant CML. **Keywords:** Chronic myeloid leukemia (CML), Tyrosine kinase inhibitors (TKI), Next-Generation Sequencing (NGS), Resistant mutations

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt (chronic myeloid leukemia – CML) là bệnh máu ác tính có tổ hợp gen đặc trưng BCR::ABL1. Điều trị nhằm đích cho người bệnh CML bằng các thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase (TKI – tyrosin kinase inhibitor) là lựa chọn điều trị hàng đầu hiện nay. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể xuất hiện kháng thuốc. Tần suất đột biến có xu hướng tăng lên khi CML tiến triển từ giai đoạn mạn tính sang giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp. Hiện nay, có trên 90 đột biến đã được phát hiện, trong đó có những đột biến kháng thuốc mạnh như đột biến ở vùng gắn trực tiếp với imatinib (T315I, F317L), đột biến ở vùng P-loop (G250E, Y253F...). Vì vậy, nghiên cứu về các trường hợp này sẽ giúp các bác sĩ hiểu sâu hơn về cơ chế kháng thuốc và hỗ trợ thêm trong việc lựa chọn được phác đồ điều trị phù hợp với người bệnh. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu với mục tiêu: *Mô tả đặc điểm biến đổi di truyền ở người bệnh Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt mang đột biến kháng thuốc bệnh nhân CML tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2020 – 2024.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Người bệnh CML có đột biến kháng thuốc tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2020 - 2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu: Người bệnh CML điều trị bằng thuốc TKI thế hệ thứ nhất được chẩn đoán kháng thuốc hoặc theo dõi kháng thuốc theo tiêu chuẩn của Mạng lưới ung thư Hoa Kỳ, được bác sĩ chỉ định xét nghiệm phát hiện đột biến kháng thuốc TKI bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ hai và có kết quả phát hiện đột biến kháng thuốc.

2.2. Một số định nghĩa, tiêu chuẩn nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn đánh giá kháng thuốc theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh lý Huyết học – Bộ Y tế 2022¹

- Người bệnh CML được chẩn đoán kháng thuốc nguyên phát khi người bệnh không đáp ứng sau 3 tháng (%IS > 10), sau 12 tháng (%IS > 1).
- Người bệnh CML được chẩn đoán kháng thuốc thứ phát khi người bệnh đã đạt lui bệnh sau 12 tháng nhưng sau đó mất đáp ứng, tái phát.

- Hoặc mất đáp ứng điều trị, tái phát.

2.2.2. Tiêu chuẩn đáp ứng điều trị²

- Tiêu chuẩn đáp ứng về tế bào di truyền:
- Đáp ứng hoàn toàn: Ph(+) 0%.
- Đáp ứng nhiều: Ph(+) 1%-35%.
- Đáp ứng một phần: Ph(+) 36%-65%.
- Đáp ứng tối thiểu: Ph(+) 66%- 95%.
- Không đáp ứng: Ph(+) > 95%.
- Tiêu chuẩn đáp ứng mức độ phân tử:
- Đáp ứng sâu: kết quả định lượng BCR::ABL1/ABL1 đạt ít nhất MR4.5 (tương đương %IS $\geq 0,0032$ hoặc 4,5 log dưới mức đường chuẩn).

- Đáp ứng tốt (Major Molecular Response - MMR): kết quả định lượng BCR::ABL1/ABL1 đạt ít nhất MR3 (tương đương %IS $\geq 0,01$, hoặc giảm 3 log dưới mức đường chuẩn).

Hiện nay, khi xác định mức đáp ứng ở mức độ phân tử, thang điểm quốc tế (International Scale - IS) được thống nhất sử dụng để tính mức độ giảm số copy mRNA của gen BCR::ABL1 so với gen tham chiếu ABL1, theo tỷ lệ %¹.

2.2.3. Tiêu chuẩn phân tích và định danh biến thể di truyền theo Hướng dẫn của Hội di truyền y học và bộ gen y học Mỹ năm 2015 (American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG)²

- Định danh biến thể di truyền:

- Tên gen: BCR::ABL1

- Mã trình tự cDNA tham chiếu trên GenBank: NM_005157SC, vùng TKD từ nucleotide 724 – 1480.

- Xếp loại biến thể di truyền:
 - Biến thể di truyền được xếp vào 5 nhóm:
 - + Biến thể di truyền gây bệnh (pathogenic)
 - + Biến thể di truyền có thể gây bệnh (likely pathogenic)
 - + Biến thể di truyền chưa rõ chức năng (Uncertain significance)
 - + Biến thể di truyền có thể lành tính (likely benign)
 - + Biến thể di truyền lành tính (benign)

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang.
- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu toàn bộ.
- Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:
 - + Bệnh án nghiên cứu: Số liệu được thu thập tại các thời điểm: người bệnh sau điều trị 3 tháng, sau điều trị 6 tháng, sau điều trị 12 tháng và sau điều trị > 12 tháng.
 - + Tổng phân tích tế bào máu.
 - + Huyết tủy đồ.
 - + Công thức nhiễm sắc thể bằng phương pháp nhuộm G.
 - + Định tính và định lượng gen BCR::ABL1 (IS) bằng phương pháp PCR.
 - + Giải trình tự vùng TKD gen BCR::ABL1 bằng phương pháp giải trình tự gen NGS.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 29.0.
- Đề tài sử dụng các thuật toán về phân tích thống kê mô tả, phân tích tương quan (có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$).
- Thống kê mô tả đối với biến định tính được thực hiện thông qua dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm, dạng độ tập trung (trung bình, trung vị) và độ phân tán (biên độ, độ lệch chuẩn, phương sai) với các biến định lượng.

2.5. Đạo đức nghiên cứu. Mọi thông tin thu thập được đảm bảo bí mật, chỉ thông báo cho đối tượng nghiên cứu, chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu và điều trị. Nghiên cứu được sự đồng ý và phê duyệt của Hội đồng khoa học, Hội đồng đạo đức viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi	46,7 ± 13,1
Giới tính	
Nam (% , N)	65% (24)
Nữ (% , N)	35% (14)
Các giai đoạn bệnh	
Tăng tốc (% , N)	5% (2)
Mạn tính (% , N)	95% (36)
Số lượng hồng cầu (T/L)	4,22 ± 0,57

Nồng độ Hemoglobin (g/L)	128,58 ± 14,82
Số lượng tiểu cầu (G/L)	379,79 ± 378,39
Số lượng bạch cầu (G/L)	11,44 ± 15,82
Đặc điểm công thức nhiễm sắc thể (NST)	
Công thức NST chỉ có Ph (% , N)	68,4% (26)
Công thức NST có Ph và bất thường khác (% , N)	10,5% (4)
Công thức NST bình thường (% , N)	2,6% (1)

Người bệnh lớn nhất là 77 tuổi, nhỏ nhất là 21 tuổi, tuổi trung bình là 46,7 ± 13,1. Nam gặp nhiều hơn nữ với tỷ lệ lần lượt là 65% và 35%.

Tại thời điểm làm giải trình tự gen, 36 người bệnh (95%) ở giai đoạn mạn tính và 2 người (5%) ở giai đoạn tăng tốc. Số lượng bạch cầu trung bình tăng nhẹ (11,44 G/L).

Có 68,4% người bệnh mang bất thường nhiễm sắc thể Ph và 10,5% người bệnh ngoài Ph còn mang thêm bất thường số lượng/ cấu trúc nhiễm sắc thể khác (chuyển đoạn phức tạp giữa 3 nhiễm sắc thể). Có 1 người bệnh có công thức nhiễm sắc thể bình thường.

Bảng 3.2: Kết quả định lượng và định tính gen BCR::ABL1 của đối tượng nghiên cứu

Kết quả xét nghiệm gen BCR::ABL1	Số lượng người bệnh	Tỷ lệ % (n=38)
Nhóm người bệnh chỉ làm định lượng BCR::ABL1 (IS)	>10%	21
	>1-10%	6
	>0,1-1%	2
	≤0,1%	2
	Không có thông tin*	2
Nhóm người bệnh chỉ làm định tính BCR::ABL1	Có P210	5
	Không có P210	0

*: người bệnh không làm xét nghiệm định lượng/ định tính xác định gen BCR::ABL1

Có 55,3% người bệnh có kết quả định lượng IS >10%; 15,8% người bệnh có IS > 1 – 10%. Ngoài ra, 5 người bệnh (13,2%) chỉ làm xét nghiệm định tính và không làm xét nghiệm định lượng BCR::ABL1 tại thời điểm làm giải trình tự gen.



Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu theo số lượng đột biến kháng thuốc

Tỷ lệ người bệnh CML có 1 đột biến kháng thuốc chiếm 57,5%. Người bệnh có 2 đột biến kháng thuốc là 27,5% và 15% người bệnh mang

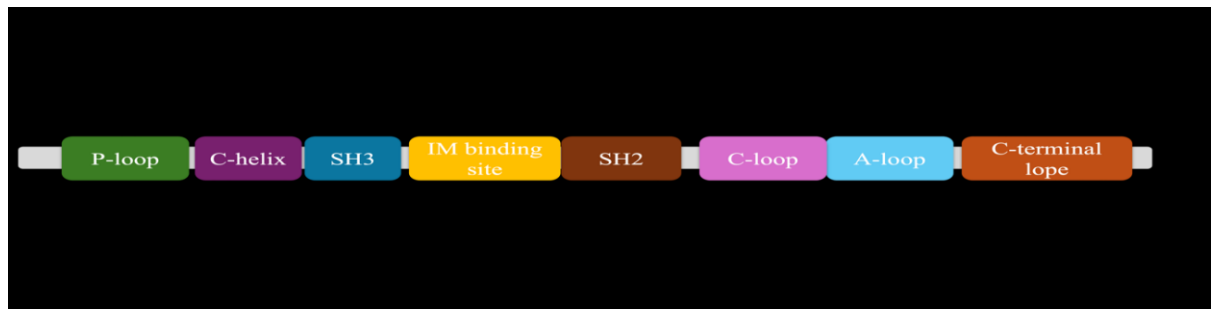
tới 3 đột biến kháng thuốc.

Bảng 3.3: Đặc điểm loại đột biến

Các loại đột biến		Số lượng người bệnh	Tỷ lệ % (n=38)
Đột biến điểm	Mang 1 đột biến điểm	19	50,0%
	Mang 2 đột biến điểm	9	23,7%
	Mang 3 đột biến điểm	3	7,9%
Đột biến thêm nucleotide	Thêm 4 nucleotide	1	2,6%
	Thêm 35 nucleotide	2	5,3%
Đột biến điểm phối hợp với đột biến thêm nucleotide	2 đột biến điểm và 1 đột biến thêm 1 nucleotide	1	2,6%
	1 đột biến điểm và 1 đột biến thêm 35 nucleotide	1	2,6%
	2 đột biến điểm và 1 đột biến thêm 35 nucleotide	1	2,6%
Đột biến điểm phối hợp với đột biến mất nucleotide	1 đột biến điểm và 1 đột biến mất 2 nucleotide	1	2,6%

Đa số đột biến phát hiện được là đột biến điểm, với số lượng người bệnh mang 1 đột biến điểm chiếm tới 50% trong đối tượng nghiên cứu. Ngoài ra, nhóm nghiên cứu còn phát hiện được đột biến thêm nucleotide với 2 loại là thêm 4

nucleotide (2,6%) và thêm 35 nucleotide (5,3%). Đặc biệt, một số người bệnh có mang đột biến điểm phối hợp với đột biến thêm nucleotide và đột biến điểm phối hợp với đột biến mất nucleotide.



Biểu đồ 3.2: Đặc điểm các đột biến điểm

Đột biến Y253H có tần suất cao nhất (13,5%), tiếp theo là G250E (7,7%), F359V (7,7%), C475G (5,8%), T315I (5,8%), F359I (3,8%), F359C (3,8%), E255K (3,8%). Các đột biến còn lại đều có tần suất 1,9%. Đa số các đột biến phát hiện được trong nghiên cứu tập trung ở vùng C-terminal lobe, P-loop và IM binding site (vùng gắn Imatinib) của protein BCR::ABL1 kinase domain.

Bảng 3.4: Các loại đột biến thêm/mất nucleotide

Loại đột biến	Vị trí nucleotide biến đổi	Acid amin biến đổi	Tên đột biến	Vị trí đột biến trên protein	Số lượng người mang đột biến
Đột biến mất 2 nucleotide	c.1084_1085delAG	p.Asp363fs	D363fs	C-loop	1
Đột biến thêm 35 nucleotide	c.1423_1424ins35nu	p.Cys475fs	C475fs	C-terminal lobe	4
Đột biến thêm 1 nucleotide	c.1455_1456insT	p.Ala487fs	A487fs	C-terminal lobe	1
Đột biến thêm 4 nucleotide	c.906_907insGGCA	p.Gly303fs	G303fs	IM binding site	1

Trong 7 người bệnh mang đột biến thêm/mất nucleotide có 4 người bệnh mang đột biến thêm 35 nucleotide, 1 người bệnh mang đột biến mất 2 nucleotide, 1 người mang đột biến thêm 1 nucleotide và 1 người mang đột biến thêm 4 nucleotide. Đa số các đột biến ở vùng C-terminal lobe trên protein BCR::ABL1 kinase domain.

Ngưỡng cut-off phát hiện đột biến bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới được dùng trong nghiên cứu là 5%. Trong nghiên cứu, tần suất allen đột biến trung bình của các đột

biến là $39,91 \pm 35,53\%$ (Min = 5%; Max = 100%). Trong đó 35,59% các trường hợp có tần suất dưới 15%.

IV. BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 46,7 tuổi, cho thấy độ tuổi của người bệnh rất đa dạng, từ trẻ nhất là 21 tuổi đến nhiều tuổi nhất là 77 tuổi. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu trên quần thể người châu Á, cho thấy độ tuổi trung bình phát hiện bệnh CML vào

khoảng 47 tuổi, thấp hơn nhiều so với quần thể người bệnh phương Tây với độ tuổi trung bình là 67 tuổi³.

Trong các yếu tố tiên lượng của CML, tuổi là một yếu tố quan trọng trong đánh giá đáp ứng điều trị và kết quả sống sót. Người bệnh trẻ tuổi thường có tỷ lệ sống sót chung tốt hơn và có nhiều khả năng dung nạp các liệu pháp chuyên sâu như thuốc ức chế tyrosine kinase hơn so với người bệnh lớn tuổi. Tuy nhiên, sự hiện diện của những người bệnh lớn tuổi trong nghiên cứu (lên đến 77 tuổi) đặt ra nhu cầu cấp thiết về các chiến lược điều trị được cá nhân hóa. Đối với người bệnh cao tuổi, các bệnh kèm theo và khả năng dung nạp thuốc trở thành những yếu tố quan trọng và có thể cần các liệu pháp thay thế hoặc điều chỉnh liều để tối ưu hóa việc điều trị đồng thời kiểm soát các tác dụng phụ⁴.

Sự phân bố giới tính của nhóm nghiên cứu phù hợp với dữ liệu dịch tễ học trên thế giới, cho thấy CML có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở nam giới so với nữ giới. Nhiều nghiên cứu khác nhau cho thấy sự khác biệt về mặt sinh học, phơi nhiễm môi trường hoặc các yếu tố lối sống có thể góp phần vào sự chiếm ưu thế này của nam giới, mặc dù lý do chính xác vẫn chưa rõ ràng^{4,5}.

Giai đoạn mạn tính thường đi kèm với tiên lượng thuận lợi và tỷ lệ đáp ứng cao với TKI, tình trạng kháng thuốc vẫn xuất hiện với một tỷ lệ đáng kể ở người bệnh. Trong nhóm nghiên cứu, có 2 người bệnh ở giai đoạn tăng tốc và đều gặp hiện tượng kháng thuốc thứ phát, chiếm tỷ lệ 5%. Kết quả này phù hợp với y văn, cho thấy hiệu quả điều trị CML với TKI⁶. Tình trạng kháng thuốc thứ phát thường do đột biến miền kinase BCR::ABL1, chẳng hạn như đột biến T315I, ngăn cản TKI liên kết hiệu quả với protein BCR::ABL1. Các cơ chế kháng thuốc khác bao gồm biểu hiện quá mức gen BCR::ABL1, bơm thuốc ra ngoài làm giảm nồng độ TKI nội bào hoặc sự tham gia của các con đường phân tử bổ sung (ví dụ: con đường PI3K/AKT, JAK/STAT) thúc đẩy sự sống còn của tế bào mặc dù đã điều trị bằng TKI⁶.

Tỷ lệ gặp các bất thường di truyền khác ngoài nhiễm sắc thể Philadelphia (cụ thể là chuyển đoạn phức tạp giữa 3 nhiễm sắc thể) là 10,5%. Tỷ lệ xuất hiện các bất thường di truyền khác ngoài nhiễm sắc thể Philadelphia được quan sát thấy ở khoảng 30% người bệnh CML kháng thuốc TKI. Một nghiên cứu của Hochhaus năm 2002 trên 115 người bệnh CML kháng imatinib đã báo cáo tỷ lệ các bất thường nhiễm sắc thể khác (ACA) như sau: Trisomy 8 (+8): có ở 12% người bệnh, nhiễm sắc thể Philadelphia bổ sung (+Ph): được tìm thấy ở 8% người bệnh,

Isochromosome 17q [i(17)(q10)] có ở 5% người bệnh, trisomy 19 (+19) được thấy ở 3% người bệnh, Monosomy 7 (-7) được tìm thấy ở 4% người bệnh, đa tổn thương (ba hoặc nhiều ACA): Được xác định ở 10% người bệnh⁴. Ở người bệnh có tình trạng kháng thuốc ức chế TKI, các ACA xuất hiện phổ biến ở tế bào Ph+. Các ACA này có liên quan đến sự tiến triển bệnh thành giai đoạn tăng tốc hoặc giai đoạn chuyển lờ xê mi cấp và có tiên lượng kém hơn^{7,8}.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngưỡng cut-off phát hiện đột biến bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới là 5%, trong đó 35,59% các trường hợp có tần suất < 15%. Đây là một ưu điểm của kỹ thuật NGS so với giải trình tự Sanger khi có thể phát hiện các biến thể tần suất thấp. Các hướng dẫn mới của ELN cũng khuyến cáo nên sử dụng NGS là phương pháp phát hiện đột biến gen BCR::ABL1 trong các trường hợp kháng thuốc^{9,10}.

V. KẾT LUẬN

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 46,7±13.1 tuổi. Đột biến kháng TKI ở bệnh nhân CML kháng thuốc rất đa dạng: 57,5% mang 1 đột biến, 27,5% mang 2 đột biến và 15% mang 3 đột biến. Các đột biến thường gặp là Y253H, G250E, F359V, T315I. 35,59% các trường hợp có tần suất < 15%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế.** Hướng Dẫn Chẩn Đoán và Điều Trị Một Số Bệnh Lý Huyết Học; 2022.
2. **Richards S, Aziz N, Bale S, et al.** Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424.
3. **Mendizabal AM, Younes N, Levine PH.** Geographic and income variations in age at diagnosis and incidence of chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2016;103(1):70-78.
4. **Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al.** Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv41-iv51.
5. **Hannah Bower, Magnus Bjorkholm, Paul W Dickman et al.** Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325849/>. Accessed October 24, 2024.
6. **Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al.** Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood.* 2010;116(19):3758-3765.
7. **Bumm T, Müller C, Al-Ali HK, et al.**

- Emergence of clonal cytogenetic abnormalities in Ph-cells in some CML patients in cytogenetic remission to imatinib but restoration of polyclonal hematopoiesis in the majority. *Blood*. 2003;101(5):1941-1949.
8. **Johansson B, Fioretos T, Mitelman F.** Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol*. 2002;107(2):76-94.
 9. **Seman ZA, Ahid F, Kamaluddin NR, et al.** Mutation analysis of BCR::ABL1 kinase domain in chronic myeloid leukemia patients with tyrosine kinase inhibitors resistance: a Malaysian cohort study. *BMC Res Notes*. 2024;17(1):111.
 10. **Soverini S, Martelli M, Bavaro L, et al.** BCR::ABL1 compound mutants: prevalence, spectrum and correlation with tyrosine kinase inhibitor resistance in a consecutive series of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients analyzed by NGS. *Leukemia*. 2021;35(7): 2102-2107.

ỨNG DỤNG CHỈ SỐ SỐC TRONG TIÊN ĐOÁN TỬ VONG NỘI VIỆN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM CẤP

Nguyễn Hoàng Hải¹, Phan Duẩn², Trương Quang Bình²

TÓM TẮT

Mở đầu: Chỉ số sốc (SI) là một công thức toán học đơn giản (tính bằng thương số của tần số tim chia cho huyết áp tâm thu) đã cho thấy ý nghĩa tiên lượng ở những bệnh lý ngoài tim với các ngưỡng cắt khác nhau qua từng nghiên cứu. Hiện nay trên thế giới đã có một số nghiên cứu về ứng dụng chỉ số sốc ở bệnh nhân suy tim cấp, nhưng dữ liệu ứng dụng SI tại Việt Nam còn hạn chế. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, hồi cứu được thực hiện ở bệnh nhân suy tim cấp nhập viện tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định. Suy tim cấp được chẩn đoán dựa trên khuyến cáo Hội tim mạch Việt Nam 2022. Kết cục tiên phát được khảo sát trong nghiên cứu là tử vong nội viện. Phân tích hồi quy logistic đa biến được thực hiện cho các yếu tố tiên đoán độc lập tử vong nội viện. **Kết quả:** Trong 115 bệnh nhân suy tim cấp: ngưỡng cắt của SI $\geq 0,908$ có độ chính xác cao trong tiên đoán tử vong nội viện với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,88 và giá trị tiên đoán âm 98,91 %. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy SI là công cụ tiên đoán độc lập biến cố nội viện cũng như tử vong ở bệnh nhân suy tim cấp. Ngoài ra, tăng LDLc và bệnh cảnh hội chứng mạch vành cấp là những yếu tố tiên đoán độc lập cho sốc tim ở người bệnh suy tim cấp. **Kết luận:** Chỉ số sốc (CI) là phương thức đơn giản, nhanh chóng, thuận tiện giúp góp phần tiên đoán tử vong nội viện ở người bệnh suy tim cấp.

Từ khóa: Suy tim cấp, sốc tim, tử vong nội viện

SUMMARY

APPLICATION OF SHOCK INDEX IN PREDICTING IN-HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS WITH ACUTE HEART FAILURE

Background: The Shock Index (SI), calculated as the ratio between heart rate and systolic blood

pressure, serves as a straightforward mathematical formula. It has demonstrated prognostic significance in non-cardiac conditions across various studies utilizing different threshold values. While the global application of SI in acute heart failure has been explored, data specific to its use in Vietnam remains limited. **Objects and methods:** This retrospective descriptive study was conducted on patients admitted with acute heart failure at Nhan dan Gia Định Hospital, utilizing the diagnostic criteria from the Vietnam National Heart Association (VNHA) 2022 guidelines. The primary outcome was in-hospital mortality. Multivariate logistic regression analysis was employed to identify independent predictors of in-hospital mortality. **Results:** Among 115 acute heart failure patients: A cut-off SI of 0.908 demonstrated high predictive accuracy for in-hospital mortality, with an area under the ROC curve (AUC) of 0.88 and a negative predictive value of 98.91%. Multivariate logistic regression analysis established SI as an independent predictor of in-hospital events and mortality in acute heart failure patients. Additionally, elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) levels and the presence of acute coronary syndrome were identified as independent predictors of in-hospital mortality in patients with acute heart failure. **Conclusion:** The Shock Index (SI) is a simple, rapid, and convenient tool that contributes to the prediction of in-hospital mortality in patients with acute heart failure. **Keywords:** Acute heart failure, cardiogenic shock, in-hospital mortality

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim cấp là tình trạng cấp cứu thường gặp trên lâm sàng, đặc biệt là ở những khoa Hồi sức, Cấp cứu, Tim mạch. Mặc dù cho đến hiện tại đã có nhiều tiến bộ trong quản lý và điều trị, và thực tế tỉ lệ tử vong có cải thiện trong suy tim mạn nhưng riêng đối với suy tim cấp, tỉ lệ tử vong vẫn còn rất cao. Cụ thể, theo một số nghiên cứu số bộ tim mạch theo dõi dài hạn, tỉ lệ tử vong nội viện khoảng 4 – 10%¹⁻³, tỉ lệ tử vong 1 năm sau xuất viện có thể lên đến 25 – 30%, thậm chí có nghiên cứu còn cho thấy tỉ lệ này hơn 45%^{1,4,5}. Năm 2023, Douglas S. Lee và cộng

¹Bệnh viện Nhân dân Gia Định

²Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoàng Hải

Email: bsnguyenhoanghai@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.4.2025

Ngày phản biện khoa học: 16.5.2025

Ngày duyệt bài: 16.6.2025