

Nghiên cứu biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng và phát hiện một số đột biến gene trong bệnh bạch cầu cấp tại Trung tâm Nhi khoa - Bệnh viện Trung ương Huế

Nguyễn Thị Kim Hoa^{1*}, Phan Hùng Việt², Trần Kiêm Hào³

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế, chuyên ngành Nhi Khoa

(2) Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(3) Trung Tâm Nhi khoa, Bệnh Viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Bệnh bạch cầu cấp là bệnh ung thư thường gặp nhất ở trẻ em. Một số đột biến gene giúp tiên lượng và cải tiến việc điều trị. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số đột biến gene trên bệnh bạch cầu cấp trẻ em. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên những bệnh nhi bị bệnh bạch cầu cấp, mới được nhập viện tại Trung Tâm Nhi - BVTW Huế từ tháng 11/2017-5/2022. **Kết quả:** Có 83 bệnh nhi bị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (70,3%), và 35 bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy (29,7%), tỷ lệ nam/nữ = 1,51/1. Tuổi trung bình là $5,8 \pm 4,0$ tuổi. Triệu chứng thường gặp nhất trong bệnh bạch cầu cấp là thiếu máu (87,3%), gan lớn (48,3%), hạch lớn (44,9%), sốt (44,9%), lách lớn (41,5%), xuất huyết (39,8%) và đau nhức xương (21,2%). Cận lâm sàng, giá trị trung vị của bạch cầu là $12,3 \times 10^9/l$, có 28,8% bệnh nhân có bạch cầu $\geq 50 \times 10^9/l$. Giá trị tiểu cầu trung vị là $43,5 \times 10^9/l$, có 75,4% bệnh nhân có tiểu cầu $< 100 \times 10^9/l$. Nồng độ hemoglobin trung bình là $8,0 \pm 2,3$ g/dl, có 78,9% bệnh nhân có hemoglobin < 10 g/dl. Phân tích gene dòng lympho cho thấy 18,1% bệnh nhi có đa hình gene *NUDT15*, 6,9% đa hình gene *TPMT*, 12,1% gene *TEL/AML1*, 4,8% gene *BCR/ABL1*, 2,4% gene *MLL/AF4*, 3,6% gene *E2A/PBX1*, 1,2% gene *SET/NUP214*. Trong bạch cầu cấp dòng tủy, có 14,2% có gene *AML1/ETO*, 2,9% có gene *AML1/ETO + BCR/ABL1*, 8,6% có gene *PML/RARA*, 5,7% có gene *MLL/AF6* và 2,9% có gene *KMT2A/MLLT10*. **Kết luận:** Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất trong bệnh bạch cầu cấp là thiếu máu, gan lách hạch lớn, sốt, chảy máu và đau nhức xương. Các gene đột biến giúp phân loại, tiên lượng cũng như điều trị cho bệnh nhân.

Từ khóa: Bạch cầu cấp, đột biến gene, trẻ em.

Abstract

Clinical, laboratory features and some genetic abnormalities in childhood acute leukemia at Hue Central Hospital, Viet Nam

Nguyen Thi Kim Hoa^{1*}, Phan Hung Viet², Tran Kiem Hao³

(1) Ph.D student, University of Medicine and Pharmacy Hue University, Viet Nam

(2) Department of Pediatrics, University of Medicine and Pharmacy, Hue University, Viet Nam

(3) Pediatric Center, Hue Central Hospital, Viet Nam

Background: Acute leukemia is the most common malignant disease in children. Some genetic abnormalities have been recognized to have prognostic or therapeutic relevance. **Objective:** To analyze the clinical presentations, laboratory features, and genetic abnormalities in childhood acute leukemia patients. **Materials and methods:** It was a descriptive cross-sectional study on childhood acute leukemia patients who admitted to the hospital between November, 2017 and May-2022. **Results:** There were 83 new patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) (70.3%) and 35 patients with acute myeloid leukemia (AML) (29.7%), the ratio of male to female was 1.51:1. The median age was 5.8 ± 4.0 years. The most common symptoms were anemia (87.3%), hepatomegaly (48.3%), enlarged lymph nodes (44.9%), fever (44.9%), splenomegaly (41.5%), bleeding (39.8%) and bone pain (21.2%). Regarding laboratory features, white blood cell (WBC) median is $12.3 \times 10^9/l$, there is 28.8% of the patients with WBC $\geq 50 \times 10^9/l$. Platelet (PLT) median is $43.5 \times 10^9/l$, there is 75.4% patients with PLT $< 100 \times 10^9/l$. Hemoglobin (Hb) mean is 8.0 ± 2.3 g/dl, there is 78.9% patients with Hb < 10 g/dl. In ALL, genetic analysis showed that 18.1% patients have *NUDT15* polymorphism, 6.9% patients have *TPMT* polymorphism, 12.1% patients have *TEL/AML1*, 4.8% patients with *BCR/ABL1*, 2.4% patients with *MLL/AF4*, 3.6% patients with *E2A/PBX1* and 1.2% patient with *SET/NUP214*. In AML, the percentage of *AML1/*

Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Thị Kim Hoa, email: kimhoa.fmi@gmail.com

Ngày nhận bài: 21/8/2022; Ngày đồng ý đăng: 2/10/2022; Ngày xuất bản: 30/10/2022

DOI: 10.34071/jmp.2022.5.10

ETO, AML1/ETO+BCR/ABL1, PML/RARA, MLL/AF6 and KMT2A/MLLT10 were 14.2%, 2.9%, 8.6%, 5.7% and 2.9% respectively. **Conclusions:** The most common clinical presentations were anemia, hepatosplenomegaly, fever, enlarged lymph nodes, bleeding and bone pain. Some genetic abnormalities help classification, prognosis and treatment for childhood acute leukemia.

Keywords: Acute leukemia, children, genetic abnormalities.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp là bệnh ung thư thường gặp nhất ở trẻ em và trẻ vị thành niên, chiếm tỷ lệ 25% trong tất cả các bệnh ung thư trẻ em. Đây là bệnh của hệ thống tạo máu do sự tăng sinh không kiểm soát được của một hay nhiều dòng tế bào non ác tính. Trong bệnh bạch cầu cấp, bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) chiếm khoảng 75%, bạch cầu cấp dòng tủy (BCCDT) chiếm khoảng 20%. Trẻ em mắc bệnh dễ dẫn đến tử vong sớm nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời. Tỷ lệ mới mắc của bệnh bạch cầu cấp dòng lympho khoảng 2-5 ca/100.000 trẻ và đỉnh cao ở trẻ từ 2-5 tuổi [1].

Chẩn đoán và phân loại bệnh bạch cầu cấp dựa trên hình thái học, nhuộm hóa học tế bào, đếm dòng chảy tế bào và các xét nghiệm về di truyền [2].

Tại các nước phát triển, việc xác định gene được thực hiện một cách thường quy và toàn diện giúp phân loại các nhóm nguy cơ một cách cụ thể, cũng như phân tích các gene dự đoán lý học, ảnh hưởng đến quá trình dung nạp thuốc của bệnh nhân. Từ đó, hạn chế tối đa các biến chứng xảy ra trong quá trình điều trị [3, 4]. Trái lại, ở các nước có nguồn lực thấp và trung bình, việc tiếp cận và thực hiện xét nghiệm gene thường quy cho tất cả các bệnh nhân bạch cầu cấp vẫn còn rất hạn chế.

Vì thế, chúng tôi thực hiện đề tài **“Nghiên cứu các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng, và phát hiện một số đột biến gene trong bệnh bạch cầu cấp tại Trung tâm Nhi khoa - Bệnh viện Trung ương Huế”** với hai mục tiêu sau: 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh bạch cầu cấp ở trẻ em; 2. Xác định một số biến đổi gene trong bệnh bạch cầu cấp.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Trong 118 bệnh nhân bạch cầu cấp (BCC), tỷ lệ trẻ nam mắc nhiều hơn trẻ nữ (60,2% so với 39,8%), Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $5,8 \pm 4,0$ tuổi. Nhóm tuổi từ 1 - < 10 tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất, 74,6%, tiếp đến là nhóm trẻ ≥ 10 tuổi, chiếm tỷ lệ 19,5%. Đa phần bệnh nhân xuất phát từ vùng nông thôn, chiếm tỷ lệ 60,2%.

3.2. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1. Các biểu hiện lâm sàng thường gặp

	BCCDL ¹		BCCDT ²		Nhóm chung		P ⁽¹⁻²⁾
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Thiếu máu	70	84,3	33	97,1	103	87,3	0,06
Gan lớn	44	53,0	13	37,1	57	48,3	0,91

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: gồm 118 bệnh nhân bạch cầu cấp mới vào nhập viện tại khoa Nhi Ung bướu - Huyết học - Ghép tủy - Bệnh viện Trung ương Huế.

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh bạch cầu cấp: theo NCCN 2.2020 [5]:

Lâm sàng có biểu hiện thâm nhiễm của nguyên bào blast tại tủy xương và ngoài tủy như thiếu máu, xuất huyết, gan, lách, hạch to, sốt, nhiễm trùng, đau xương, u trung thất, tình hoàn to, triệu chứng thần kinh.

Xét nghiệm tủy đồ thấy tăng sinh $\geq 20\%$ tế bào blast (theo phân loại WHO).

Miễn dịch tế bào: Chẩn đoán ALL: Dòng lympho B: CD19 dương tính mạnh và ít nhất 1 chỉ điểm dương tính: CD79a, CD22, CD10, hoặc CD dương tính yếu và có ít hơn 2 chỉ điểm CD79a, CD22, CD10. Dòng lympho T: CD3 dương tính và tối thiểu một trong các chỉ điểm như CD2, CD5, CD7, hoặc CD8.

Chẩn đoán AML: MPO, CD13, CD33, CD117, $\pm$ CD14, CD15.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang:

+ Mô tả các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm huyết học của bệnh bạch cầu cấp ở trẻ em điều trị tại Trung tâm Nhi khoa BVTƯ Huế.

+ Xác định các đột biến gene gây bệnh ở bệnh nhi bạch cầu cấp. Các đột biến gene được thực hiện bằng kỹ thuật multiplex PCR với kit HemaVision-28N. Các biến thể của gene NUDT15 và TPMT được gửi mẫu qua bệnh viện NUH-Singapore làm giải trình tự gene.

Hạch lớn	38	45,8	15	42,9	53	44,9	0,19
Sốt	37	44,6	16	45,7	53	44,9	0,77
Lách lớn	38	45,8	11	31,4	49	41,5	0,24
Xuất huyết	29	34,9	18	51,4	47	39,8	0,16
Đau xương khớp	22	26,5	3	8,6	25	21,2	0,04

Nhận xét: Biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất trong bệnh BCC là thiếu máu, gan lớn, hạch lớn, sốt, lách lớn, xuất huyết và đau xương khớp. Biểu hiện đau xương khớp gặp nhiều ở nhóm BCCDL so với nhóm BCCDT, 26,5% và 8,6% tương ứng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 2. Phân bố biến đổi công thức máu theo nhóm bệnh

	BCCDL ⁽¹⁾		BCCDT ⁽²⁾		Nhóm chung		p ⁽¹⁻²⁾
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Số lượng bạch cầu (x 10 ⁹ /l)							
< 10	36	43,4	14	40,0	50	42,4	0,68
10 - < 50	22	26,5	12	34,3	34	28,8	
≥ 50	25	30,1	9	25,7	34	28,8	
Số lượng bạch cầu trung tính (/μl)							
< 500	39	47,0	12	34,3	51	43,2	0,1
≥ 500	44	53,0	23	65,7	67	56,8	
Nồng độ hemoglobin (g/dl)							
< 7,0	26	31,3	9	25,7	35	29,7	0,34
7,0 - 11,0	49	59,0	25	71,4	74	62,7	
>11,0	8	9,7	1	2,9	9	7,6	
Số lượng tiểu cầu (x 10 ⁹ /l)							
< 20	18	21,7	11	31,4	29	24,6	0,49
20 - <100	43	51,8	17	48,6	60	50,8	
≥ 100	22	26,5	7	20,0	29	24,6	
Tổng cộng	83	100	35	100	118	100	

Nhận xét: đối với BCC, có 28,8% bệnh nhân có số lượng bạch cầu $\geq 50 \times 10^9/l$, trong đó có 43,2% bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính $< 500/\mu l$. Nồng độ Hb trong khoảng 7-11 g/dl chiếm tỷ lệ cao nhất, 62,7%. Tiểu cầu $< 20 \times 10^9/l$ chiếm tỷ lệ 24,6%.

Tỷ lệ các mức số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, nồng độ Hb cũng như số lượng tiểu cầu giữa hai nhóm bệnh khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3. Các biến đổi gene

Bảng 3. Các biến đổi gene thường gặp trong bệnh BCCDL

Gene lai	Số lượng	Tỷ lệ (%)
TEL/AML1- t(12;21)(p13;q22)	10	12,1
BCR/ABL- t(9;22)(q34;q11)	4	4,8
E2A/PBX1 – t(1;19)(q23;p13)	3	3,6
MLL/AF4- t(4;11)(q21;q23)	2	2,4
SET/NUP214- t(9;9)(p34;q34)	1	1,2
Không biểu hiện	63	75,9
Tổng cộng	83	100

Nhận xét: Qua khảo sát gen trên 83 bệnh nhân BCCDL, có 10 bệnh nhân có gene TEL/AML1 (12,1%), 4 bệnh

nhân có gene *BCR/ABL1* (4,8%), 3 bệnh nhân có gene *E2A/PBX1* (3,6%), 2 bệnh nhân có gene *MLL/AF4* (2,4%) và 1 bệnh nhân có gene *SET/NUP214* (1,2%).

Bảng 4. Các biến đổi gene thường gặp trong bệnh BCCDT

Gene lai	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<i>AML1/ETO</i> – t(8;21)(q22;q22)	5	14,2
<i>AML1/ETO</i> + <i>BCR/ABL1</i>	1	2,9
<i>PML/RARA</i> – t(15;17)(q22; q22)	3	8,6
<i>MLL/AF6</i> - t(6;11)(q27;q23)	2	5,7
<i>KMT2A/MLLT10</i> – t(10;11)(p12;q23)	1	2,9
Không biểu hiện	23	65,7
Tổng cộng	35	100

Nhận xét: trong nhóm BCCDT, gene *AML1/ETO* chiếm tỷ lệ cao nhất 14,2%, tiếp đến là gene *PML/RARA* 8,6%. Gene *MLL/AF6*, gene *KMT2A/MLLT10* và gene *AML1/ETO* + *BCR/ABL1* chiếm tỷ lệ thấp, 5,7%, 2,9% và 2,9% tương ứng cho mỗi dung hợp. Có 65,7% bệnh nhân không phát hiện có biến đổi gene.

Ngoài các biến đổi gene nói trên, trong nhóm BCCDL, bệnh nhân còn được phân tích đa hình các gene *NUDT15* và *TPMT*, ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc mercaptopurin. Có 72 bệnh nhân BCC được làm xét nghiệm. Kết quả cho thấy có 18,1% bệnh nhân phát hiện đa hình gene *NUDT15* và 6,9% bệnh nhân có đa hình gene *TPMT*.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Giới được xem là một yếu tố tiên lượng trong bệnh bạch cầu cấp, trong đó trẻ gái có tiên lượng tốt hơn trẻ trai. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 1,51/1, phù hợp với nghiên cứu của Robazzi, cho thấy 59,4% bệnh nhi nam và 40% bệnh nhi nữ [6]. Hay nghiên cứu của Sinigaglia cho kết quả 60% bệnh nhân nam và 40% bệnh nhân nữ [7]. Độ tuổi từ 1 - < 10 tuổi, chiếm tỷ lệ cao nhất, 74,6%. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $5,8 \pm 4,0$ tuổi, tương đương với kết quả của Robazzi [6]. 60,1% bệnh nhân đến từ nông thôn. Theo một nghiên cứu của Cha ở Hàn Quốc cho thấy những trẻ có tiếp xúc với trang trại hay thuốc trừ sâu có tỷ lệ gia tăng nhiễm bệnh [8].

4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh bạch cầu cấp

Biểu hiện lâm sàng thường gặp của bệnh BCC bao gồm thiếu máu (87,3%), gan lớn (48,3%), hạch lớn (44,9%), sốt (44,9%), lách lớn (41,5%), xuất

huyết (39,8%) và đau xương khớp (21,2%). Tần suất bị thiếu máu và xuất huyết gặp nhiều hơn ở nhóm BCCDT, với tỷ lệ lần lượt là 97,1% và 51,4%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tần suất các triệu chứng thiếu máu, sốt, gan lớn, hạch lớn, lách lớn, hay xuất huyết giữa hai nhóm BCCDL và BCCDT ($p > 0,05$). Nguyên nhân gây ra các biểu hiện trên được lý giải do sự tăng sinh các tế bào non trong tủy xương, lấn át sự phát triển bình thường các dòng tế bào tạo máu, dẫn đến biểu hiện thiếu máu, đồng thời giảm bạch cầu hạt dẫn đến tình trạng sốt, dễ nhiễm trùng. Tiếp đến, sự thâm nhiễm các tế bào non đến các tạng, cơ quan trong cơ thể, dẫn đến gan lách hạch lớn. Biswas và cộng sự trong nghiên cứu của mình cũng cho thấy các biểu hiện lâm sàng tương tự với tần suất gần tương tự [9].

Xét về công thức máu, 28,8% bệnh nhân BCC có số lượng bạch cầu $\geq 50 \times 10^9/l$, nồng độ Hb < 11 g/dl chiếm tỷ lệ 92,4%, 75,4% bệnh nhân có tiểu cầu < 100.000/mm³. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác. Theo Sinigaglia, có 33,8% bệnh nhân BCC có số lượng bạch cầu $> 20 \times 10^9/l$ [7]. Theo Barbosa tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ Hb < 11 g/dl chiếm tỷ lệ 88% [10]. Nghiên cứu của Shalal cho thấy có 25,5% bệnh nhân BCCDL có số lượng tiểu cầu < $20 \times 10^9/l$ [11].

4.3. Các biến đổi gene trong bệnh bạch cầu cấp

Đối với BCCDL, kết quả xét nghiệm multiplex PCR cho thấy 12,1% bệnh nhân có gene *TEL/AML1*, 4,8% có gene *BCR/ABL1*, 3,6% có gene *E2A/PBX1*, 2,4% có gene *MLL/AF4*, và 1,2% có gene *SET/NUP214*. Kết quả của chúng tôi có những kết quả tương tự, và có những kết quả thấp hơn so với các nghiên cứu khác. Theo Fadon, tỷ lệ các gene *BCR/ABL1*, *TEL/AML1*, và *MLL/AF4* lần lượt là 7,3%, 13,2%, và 4,6% [12]. Theo Al-Sudairy, tỷ lệ gene *BCR/ABL1* là 4,2%, tỷ lệ gene *E2A/PBX1* và *MLL/AF4* là 3,6% và 2,5% [13]. Với xét nghiệm multiplex-PCR, chúng tôi phát hiện ra một gene lai mới, chưa được báo cáo tại Việt Nam, đó là gene *SET/NUP214*. Đây là gene thường xảy ra ở bệnh nhân T-BCCDL và vẫn chưa được hiểu rõ cơ chế [14]. Theo Inaba, dung hợp gene *TEL/AML1* có tiên lượng tốt, dung hợp gene *E2A/PBX1* vẫn có tiên lượng thuận lợi. Trái lại, dung hợp gene *BCR/ABL1* có tiên lượng xấu và cần phải phối hợp thuốc ức chế tyrosine kinase vào trong điều trị [3]. Tương tự, dung hợp gene *MLL/AF4* cũng có tiên lượng xấu [3]. Đối với BCCDT, tổ hợp gene *AML1/ETO* chiếm tỷ lệ cao nhất 14,2%, tiếp đến là tổ hợp gene *PML/RARA* (8,6%), *MLL/AF6* (5,7%), *KMT2A/MLLT10* (2,9%). Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện ra một bệnh nhân có mang hai

gene: *AML1/ETO* và *BCR/ABL1*. Đây là trường hợp hiếm gặp trên thế giới. Theo Quessada, tần suất hai đột biến *MLL/AF6*, *KMT2A/MLLT10* dao động lần lượt là: 1-2% và 2-3% [15]. Đây là những đột biến liên quan đến *MLL* và có tiên lượng xấu. Vì thế, việc phát hiện các đột biến giúp tiên lượng cho bệnh nhân.

Đối với các gen *NUDT15* và *TPMT*, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 18,1% bệnh nhân phát hiện đa hình gen *NUDT15* và 6,9% bệnh nhân có đa hình gene *TPMT*. Kết quả của chúng tôi nhiều hơn so với kết Khera, tỷ lệ bệnh nhân có đa hình gene *NUDT15* là 9,5%, đa hình gene *TPMT* là 3,1% [16]. Với những bệnh nhân có đa hình gene *NUDT15* và *TPMT*, có biểu hiện nhạy cảm với thuốc mercaptopurine. Vì thế cần phải điều chỉnh liều, tránh những độc tính và biến chứng trên bệnh nhi.

5. KẾT LUẬN

Triệu chứng thường gặp nhất trong bệnh bạch cầu cấp là thiếu máu (87,3%), gan lớn (48,3%), hạch lớn (44,9%), sốt (44,9%), lách lớn (41,5%), xuất huyết (39,8%) và đau nhức xương (21,2%).

Xét nghiệm huyết học thể hiện những biến đổi trên ba dòng tế bào máu, 28,8% bệnh nhân có bạch cầu $\geq 50 \times 10^9/l$, 24,6% bệnh nhân có tiểu cầu $< 20 \times 10^9/l$, 92,4% bệnh nhân có hemoglobin < 11 g/dl.

Về biến đổi gene: 18,1% bệnh nhi có đa hình gene *NUDT15*, 6,9% bệnh nhi có đa hình gene *TPMT*. Đối với BCCDL, 12,1% bệnh nhân có gene *TEL/AML1*, 4,8% bệnh nhân có gene *BCR-ABL*, 3,6% bệnh nhân có gene *E2A/PBX1*, 2,4% bệnh nhân có gene *MLL/AF4* và 1,2% bệnh nhân có gene *SET/NUP214*. Đối với bệnh BCCDT, tỷ lệ các bệnh nhân có gene *AML1/ETO*, *PML/RARA*, *MLL/AF6*, *AML1/ETO + BCR/ABL1* và *KMT2A/MLLT10* lần lượt là 14,2%, 8,6%, 5,7%, 2,9% và 2,9%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Med*. 2021;10(9).
2. Coustan-Smith E, Ribeiro RC, Stow P, Zhou Y, Pui CH, Rivera GK, et al. A simplified flow cytometric assay identifies children with acute lymphoblastic leukemia who have a superior clinical outcome. *Blood*. 2006;108(1):97-102.
3. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524-39.
4. Moriyama T, Nishii R, Lin TN, Kihira K, Toyoda H, Jacob N, et al. The effects of inherited *NUDT15* polymorphisms on thiopurine active metabolites in Japanese children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(6):236-9.
5. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(1):81-112.
6. Robazzi TC, Silva LR, Mendonca N, Barreto JH. Gastrointestinal manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2008;38(2):126-32.
7. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop*. 2008;28(1):20-8.
8. Cha ES, Hwang SS, Lee WJ. Childhood leukemia mortality and farming exposure in South Korea: A national population-based birth cohort study. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(4):401-7.
9. Biswas S, Chakrabarti S, Chakraborty J, Paul PC, Konar A, Das S. Childhood acute leukemia in West Bengal, India with an emphasis on uncommon clinical features. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10(5):903-6.
10. Barbosa CMPL, Nakamura C, Terreri MT. Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. *Journal de Pediatria*. 2002;78(6):481-4.
11. Shalal HM, Mahmood NS, Alchalabi MAQ. Clinical, hematological, and laboratory presentation of acute lymphoblastic leukemia of children in Diyala province/ Eastern Iraq. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2017;5(10):4227-33.
12. Faduo Z, Nisar I, Yousuf F, Lakhani LS, Ashraf S, Imam U, et al. Clinical features and induction outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in a lower/ middle income population: A multi-institutional report from Pakistan. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(10):1700-8.
13. Al-Sudairy R, Al-Nasser A, Alsultan A, Al Ahmari A, Abosoudah I, Al-Hayek R, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in Saudi Arabia: a multi-institutional retrospective national collaborative study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(1):74-80.
14. Mendes A, Juhlen R, Martinelli V, Fahrenkrog B. Targeted CRM1-inhibition perturbs leukemogenic NUP214 fusion proteins and exerts anti-cancer effects in leukemia cell lines with NUP214 rearrangements. *Oncotarget*. 2020;11(36):3371-86.
15. Quessada J, Cuccuini W, Saultier P, Loosveld M, Harrison CJ, Lafage-Pochitaloff M. Cytogenetics of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Review of the Current Knowledge. *Genes (Basel)*. 2021;12(6).
16. Khera S, Trehan A, Bhatia P, Singh M, Bansal D, Varma N. Prevalence of *TPMT*, *ITPA* and *NUDT15* genetic polymorphisms and their relation to 6MP toxicity in north Indian children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(2):341-8.