

**BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC**

**Phác đồ điều trị**

# **BỆNH LÝ HUYẾT HỌC**

**Tập 2**

**Chủ biên: BS. CKII. PHÙ CHÍ DŨNG**

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC**

**2019**

**Chủ biên: BS. CKII. PHÙ CHÍ DŨNG**

**BAN CỐ VẤN CHUYÊN MÔN**

GS.TS. Nguyễn Tấn Bình  
PGS. Trần Văn Bình  
PGS. Trần Văn Bé  
PGS. Bửu Mật

**BAN BIÊN SOẠN**

*(Xếp theo thứ tự ABC tên người tham gia biên soạn)*

ThS.BS. Nguyễn Ngọc Quế Anh  
BS.CKI. Nguyễn Đắc Quỳnh Anh  
BS. Lê Thanh Chang  
ThS.BS. Cồ Nguyễn Phương Dung  
TS.BS. Trương Thị Kim Dung  
BS.CKII. Phù Chí Dũng  
ThS.BS. Trịnh Thùy Dương  
ThS.BS. Huỳnh Hương  
BS.CKII. Nguyễn Thị Hồng Hoa  
ThS.BS. Nguyễn Thị Thu Hiền  
ThS.BS. Hoàng Nguyên Khanh  
ThS.BS. Trần Thị Thiên Kim  
TS.BS. Nguyễn Phương Liên  
TS.BS. Huỳnh Văn Mẫn  
PGS.TS. Huỳnh Nghĩa  
BS.CKI. Huỳnh Thiện Ngôn  
ThS.BS. Đặng Quốc Nhi  
BS.CKII. Ngô Ngọc Ngân Linh  
BS.CKI. Cai Thị Thu Ngân  
ThS.BS. Huỳnh Đức Vĩnh Phú  
ThS.BS. Trần Quốc Tuấn  
BS.CKI. Nguyễn Quốc Thành  
ThS.BS. Nguyễn Hạnh Thư  
BS.CKII. Lê Vũ Hà Thanh  
BS.CKII. Võ Thị Thanh Trúc  
TS.BS. Phan Nguyễn Thanh Vân

**BAN THƯ KÝ**

ThS.BS. Trần Thị Thiên Kim  
CN. Hồ Thị Minh Thư  
CN. Đặng Văn Trường  
CN. Nguyễn Thị Phi Yên

# LỜI GIỚI THIỆU

Kính thưa Quý độc giả,

Bệnh viện Truyền máu Huyết học là bệnh viện Chuyên khoa đầu ngành về Huyết học Truyền máu khu vực Phía Nam và cả nước được Bộ Y Tế phân công phụ trách các Bệnh viện phía Nam trong công tác đào tạo, chỉ đạo tuyến.

Được thành lập từ những năm 1975, trải qua lịch sử hơn 43 năm phát triển, tập thể y bác sĩ, nhân viên y tế của bệnh viện không ngừng học tập nâng cao trình độ chuyên môn nghiệp vụ nhằm mang lại cho người bệnh sự yên tâm tin tưởng trong công tác chăm sóc và điều trị. Bên cạnh đó, bệnh viện Truyền máu Huyết học còn là cơ sở đào tạo thực hành trong đào tạo khối ngành sức khỏe của nhiều trường Đại học Y khoa, đồng thời là nơi đào tạo chỉ đạo tuyến cho nhiều bệnh viện khu vực phía Nam. Do đó nhu cầu có một tài liệu thống nhất cho chẩn đoán, điều trị và đào tạo là hết sức cần thiết. Nhận biết điều này, Ban Biên soạn đã làm việc hết sức mình trong suốt hai năm qua để có thể cho ra đời ấn phẩm **“PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – TẬP 2”** với 40 phác đồ và 3 phụ lục.

Hiện nay trên thế giới, có rất nhiều tài liệu phác đồ cũng như hướng dẫn thực hành truyền máu và điều trị bệnh lý huyết học. Việc tinh lọc lại những phác đồ nào cập nhật nhất, tiên tiến nhất nhưng phải phù hợp với điều kiện về nhân lực, cơ sở vật chất, trang thiết bị máy móc cũng như tình hình thuốc men sẵn có mà các phác đồ đã được đội ngũ tác giả biên soạn với một tinh thần trách nhiệm cao. Các phác đồ được xây dựng dựa vào y học chứng cứ và trên nền tảng các cuộc họp Hội đồng Thuốc và điều trị của bệnh viện để đi đến thống nhất. Chúng tôi hy vọng rằng những kiến thức thực hành này sẽ thực sự hữu ích đối với Quý đồng nghiệp trong quá trình hành nghề khám và điều trị bệnh nhân.

**“PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – TẬP 2”** gồm 4 phần nội dung: Cấp cứu; Bệnh lý huyết học lành tính – Di truyền – Mạn tính; Bệnh lý huyết học ác tính; Ghép tế bào gốc; Nhiễm trùng – Nhiễm nấm – Virus, được phân bố một cách khoa học nhất giúp người đọc dễ dàng tiếp cận và tiếp thu những kiến thức chuyên môn vận dụng trong quá trình học tập và áp dụng trong thực tế khám, chẩn đoán và điều trị cho người bệnh.

Mặc dù được biên soạn và thẩm định nội dung một cách cẩn thận nhất, tuy nhiên tập thể Ban biên soạn không thể tránh khỏi những thiếu sót và hạn chế, chúng tôi rất mong nhận được những ý kiến đóng góp của Quý độc giả để những tập xuất bản tiếp theo được hoàn thiện hơn.

Thông tin liên hệ Ban biên soạn:

Phòng Kế hoạch Tổng hợp, Bệnh viện Truyền máu – Huyết học

118 Hồng Bàng, Phường 12, Quận 5, Tp Hồ Chí Minh

ĐT: 0283 9575 886 Fax: 0283 855 2978

Website: <http://bthh.org.vn/> Email: [bv.tmh@tphcm.gov.vn](mailto:bv.tmh@tphcm.gov.vn)

Xin trân trọng giới thiệu đến Quý độc giả.

Tp, Hồ Chí Minh, ngày 02 tháng 01 năm 2019

**TM BAN BIÊN SOẠN**

**CHỦ BIÊN**

(đã ký)

**BS.CKII. Phù Chí Dũng**

# CÁC CHỮ VIẾT TẮT

## TIẾNG VIỆT

BC	Bạch cầu
BCC	Bạch cầu cấp
BN	Bệnh nhân
BV	Bệnh viện
CĐ	Chẩn đoán
DAMD	Dấu ấn miễn dịch
dd	Dung dịch
ĐH	Đường huyết
ĐM	Động mạch
DNT	Dịch não tủy
ĐTTH	Điều trị tổng hợp
GPB	Giải phẫu bệnh
HA	Huyết áp
HC	Hồng cầu
HCBV	Hội chẩn bệnh viện
HMMD	Hóa mô miễn dịch
HSCC	Hội sức cấp cứu
HT	Huyết tương
HTĐL	Huyết tương đông lạnh
KS	Kháng sinh
NMCT	Nhồi máu cơ tim
NST	Nhiễm sắc thể
PMNB	Phết máu ngoại biên
PT	Phẫu thuật
SGMD	Suy giảm miễn dịch
SHPT	Sinh học phân tử
TB	Tế bào
TBG	Tế bào gốc
TBMMN	Tai biến mạch máu não
TC	Tiểu cầu
TCĐĐ	Tiểu cầu đậm đặc
TDD	Tiêm dưới da
TE	Trẻ em
THA	Tăng huyết áp
TKTW	Thần kinh trung ương
TM	Tĩnh mạch
TMC	Tĩnh mạch chậm
TMHH	Truyền máu Huyết học

TMTS	Thiếu máu thiếu sắt
TPTBM	Tổng phân tích tế bào máu
TPTNT	Tổng phân tích nước tiểu
TTM	Truyền tĩnh mạch
VGSV	Viêm gan siêu vi
VK	Vi khuẩn
VS	Vi sinh
XH	Xuất huyết
XN	Xét nghiệm
XQ	X Quang
YTĐM	Yếu tố đông máu

## TIẾNG ANH

ALL	Acute lymphocytic leukemia
ALT	Alanine aminotransferase
AML	Acute myeloid leukemia
ANC	Absolute neutrophil count
APTT	Activated partial thromboplastin time
AST	Aspartate aminotransferase
BJH	British Journal of Haematology
CLL	Chronic lymphocytic leukemia
CML	Chronic myeloid leukemia
CR	Complete remission
CRRT	Continuous Renal Replacement
CSA	Cyclosporin a
CVAD	Central Venous Access Devices
CVP	Central Venous Pressure
DIC	Disseminated intravascular coagulation
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
DLI	Donor lymphocyte infusion
DVT	Deep vein thrombosis
ECG	Electrocardiogram
ECOG	European Canada Oncology Group
EF	Ejection Fraction
FAB	French – American - British
FISH	Fluorescent insitu hybridization
GFR	Glomerular Filtration Rate
GvH	Graft - versus - host
GvHD	Graft-versus-host disease
GvL	Graft - versus - leukemia
HAART	Highly active antiretroviral therapy
Hb	Hemoglobine

HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, and a low platelet count
HLA	Human leukocyte antigen
HUS	Hemolytic uremic syndrome
ICU	Intensive Care Unit
IT	Intrathecal
JMML	Juvenile myelomonocytic leukemia
LIC	Liver iron concentration
LPI	Labile plasma iron
MAHA	Microangiopathic hemolytic anemia
MCV	Mean corpuscular volume
NHL	Non Hodgkin Lymphoma
NIH	National Cancer Institute
NR	Non remission
NS	NaCl 0,9%
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drug
NTBI	Non-transferrin-bound iron
PBSC	Peripheral Blood Stem Cell
PCR	Polymerase chain reaction
PD	Progressive disease
PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)
PR	Partial remission
PS	Performance status
PTS	Post thrombotic syndrome
RAS	Retinoic acid syndrome
RDW	Red Cell Distribution Width
SBB	Specialist in Blood Banking Technology
SBDS	Shwachman - Bodian - Diamond - Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SQUID	Superconducting quantum interference device
TBI	Total body irradiation
TIBC	Total iron – binding capacity
TMA	Thrombotic Microangiopathy
TPV	Total plasma volume
TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura
VTE	Venous thromboembolism
WHO	World Health Organization

# MỤC LỤC

	<i>Trang</i>
<b>Lời giới thiệu</b> .....	iii
<b>Các chữ viết tắt</b> .....	v
<b>I. CẤP CỨU</b>	
1. Thoát mạch hóa chất .....	3
2. Cấp cứu khó thở do u trung thất .....	13
3. Bệnh tăng huyết áp cấp cứu .....	19
4. Đánh giá và điều trị giảm đau trong ung thư .....	27
<b>II. BỆNH LÝ HUYẾT HỌC LÀNH TÍNH – DI TRUYỀN – MẠN TÍNH</b>	
5. Bệnh Thalassemia .....	35
6. Bệnh Hemophilia .....	44
7. Bệnh thiếu máu thiếu sắt.....	56
8. Bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối .....	61
<b>III. BỆNH LÝ HUYẾT HỌC ÁC TÍNH</b>	
9. Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy ở người lớn.....	71
10. Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy type M 3.....	80
11. Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho người lớn (Modified Graall 2005).....	85
12. Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho.....	107
13. Bệnh u lympho tế bào vỏ (Mantle cell lymphoma) .....	115
14. Bệnh u lympho dạng nang – Độ 1-2 .....	121
15. Bệnh lymphoma không Hodgkin tế bào B tái phát thân kinh trung ương.....	128
16. Bệnh hodgkin lymphoma.....	133
17. Bệnh Waldenstrom .....	144
18. Bệnh đa hồng cầu nguyên phát .....	150
19. Bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát.....	155
20. Hóa trị liệu giảm cường độ .....	161
21. Bệnh JMML.....	167
22. Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho tái phát ở trẻ em (Cooprall 2007) .....	170
<b>III. GHÉP TẾ BÀO GỐC</b>	
23. Chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu.....	187
24. Các biến chứng sớm sau ghép tế bào gốc .....	191
25. Bệnh mảnh ghép chống ký chủ cấp tính (GvHD cấp).....	202
26. Bệnh mảnh ghép chống ký chủ mạn tính (GvHD mạn) .....	208
27. Tự ghép trong u nguyên bào thần kinh.....	214
28. Phác đồ điều kiện hóa ghép tế bào gốc máu ngoại vi.....	217
29. Phác đồ điều kiện hóa cho bệnh nhân dị ghép tế bào gốc từ người cho không cùng huyết thống.....	223
30. Phác đồ ghép tủy nửa thuận hợp HLA không có Post-Cyclophosphamid ....	228

31. Phác đồ sử dụng Cyclophosphamide sau dị ghép tế bào gốc nửa thuận hợp .	236
32. Phác đồ huy động tế bào gốc máu ngoại vi .....	239
33. Phác đồ thu thập tế bào gốc tạo máu từ tủy xương.....	242
34. Quy trình thu thập tế bào gốc từ máu ngoại vi ở trẻ nhỏ, nhẹ cân.....	247
35. Quy trình thu thập tế bào lympho sử dụng trong DLI .....	250
36. Kỹ thuật truyền lymphocyte của người cho để điều trị .....	253
<b>IV. NHIỄM TRÙNG – NHIỄM NẤM – VIRUS</b>	
37. Quy định sử dụng kháng sinh kinh nghiệm tại BV. Truyền máu Huyết học..	259
38. Nhiễm khuẩn đa kháng .....	262
39. Nhiễm nấm xâm lấn.....	268
40. Truyền bạch cầu hạt.....	282
<b>V. PHỤ LỤC</b>	
<b><i>Phụ lục 1</i></b>	
1. Hướng dẫn sử dụng Ruxolitinib trên đối tượng bệnh nhân xơ tủy .....	287
2. Hướng dẫn sử dụng Azacitidine.....	291
3. Chỉ định sử dụng G-CSF.....	293
<b><i>Phụ lục 2</i></b>	
1. Phác đồ Chỉ định truyền tiểu cầu .....	295
2. Quy trình thu thập bạch cầu hạt .....	297
3. Một số chỉ định sử dụng yếu tố VII tái tổ hợp trong các trường hợp rối loạn đông máu.....	301
<b><i>Phụ lục 3</i></b>	
Hướng dẫn bilan theo dõi xét nghiệm trong hóa trị liệu .....	305



# CẤP CỨU



## THOÁT MẠCH HÓA CHẤT

### 1. ĐỊNH NGHĨA

- **Thoát mạch** (extravasation) là tình trạng mà bất kỳ chất lỏng nào (dịch truyền hoặc thuốc) vô tình bị rò rỉ vào các mô xung quanh mạch máu.
- **Thoát mạch do hóa trị liệu** (chemotherapy extravasation) là sự xâm nhập ngoài ý muốn của thuốc hóa trị liệu vào mô dưới da hoặc các tổ chức dưới da xung quanh chỗ tiêm truyền thuốc (tĩnh mạch hoặc động mạch).
- Tùy thuộc vào loại chất thoát mạch mức độ tổn thương có thể thay đổi từ phản ứng rất nhẹ ngoài da cho đến hoại tử nghiêm trọng.
- Tỷ lệ khoảng 0,01% đến 7,0% tác dụng phụ liên quan đến hóa trị liệu ung thư.

### 2. PHÂN LOẠI

**Bảng 1.1.** Đặc điểm phá hủy tổ chức sau khi thoát mạch một số loại hóa chất

Nhóm – Tên hóa chất	Gây bỏng da (gây rộp, bóng nước)	Gây da, rát kích ứng	Không gây bỏng da
<b>Nhóm Alkyl hóa</b>			
<i>Mechlorethamine</i>	X		
<i>Bendamustine</i>	X		
<i>Carmustine</i>		X	
<i>Ifosfamide</i>		X	
<i>Dacarbazine</i>		X	
<i>Melphalan</i>		X	
<i>Cladribine</i>			X
<i>Fludarabine</i>			X
<i>Thio TEPA</i>			X
<i>Cyclophosphamide</i>			X
<b>Nhóm Andracycline</b>			
<i>Doxorubicin</i>	X		
<i>Epirubicin</i>	X		
<i>Idarubicin</i>	X		
<i>Liposomal Doxorubicin</i>		X	
<i>Liposomal Daunorubicin</i>		X	
<i>Mitoxantrone</i>		X	
<b>Nhóm Alkaloid</b> ( <i>Vincristine, Vinblastine, Vindesine</i> )	X		
<b>Nhóm ức chế topoisomerase</b>			
<i>Etoposide</i>		X	

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

<i>Teniposide</i>		X	
<i>Fluorouracil</i>		X	
<b>Nhóm kháng sinh</b>			
<i>Bleomycin</i>			X
<i>Streptozocin</i>		X	
<b>Nhóm Taxanes</b>	X		
<b>Nhóm muối Platin</b> ( <i>Cisplatin, Carboplatin</i> )		X	
<b>Cytokines</b> ( <i>Interleukin 2, Interferons</i> )			X
<b>Nhóm chất chống chuyển hóa</b> ( <i>Cytarabine, Gemcitabine, Methotrexate</i> )			X
Kháng thể đơn dòng			X
<b>Nhóm ức chế calcineurine</b> ( <i>Tacrolimus, Sirolimus</i> )			X
<b>Nhóm khác</b>			
<i>Arsenic trioxide</i>			X
<i>Asparaginase</i>			X
<i>Bortezomib</i>			X

### 3. YẾU TỐ NGUY CƠ

Việc xác định rõ các nguy cơ gây thoát mạch là yếu tố then chốt giúp giảm thiểu xảy ra các biến cố trên bệnh nhân.

**Bảng 1.2.** Bảng phân loại yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh nhân và yếu tố nguy cơ liên quan đến thủ thuật

<b>Yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh nhân</b>	<b>Yếu tố nguy cơ liên quan đến các thủ thuật đặt ống sonde hay thủ thuật tiêm truyền</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tĩnh mạch (TM) nhỏ và dễ vỡ.</li> <li>- TM có thành cứng và/hoặc xơ vữa do hoá trị liệu kéo dài.</li> <li>- TM có độ di động cao (ở người lớn tuổi).</li> <li>- Mắc các bệnh liên quan đến các thay đổi hay suy giảm ở hệ tuần hoàn như Hội chứng Raynaud, Đái tháo đường tiến triển, Bệnh lý mạch máu ngoại biên mức độ nặng, Hội chứng tĩnh mạch chủ trên hay Bệnh lý tắc nghẽn hệ mạch bạch huyết.</li> <li>- Cơ địa dễ chảy máu, tình trạng tăng tính thấm thành mạch hay các</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nhân viên y tế không được huấn luyện hay không có kinh nghiệm.</li> <li>- Các trường hợp đặt đường truyền khó khăn, phải đặt nhiều lần.</li> <li>- Vị trí đặt đường truyền không thích hợp.</li> <li>- Các thủ thật tiêm thuốc bolus.</li> <li>- Nơi tiêm truyền có áp lực tuần hoàn cao.</li> <li>- Yếu tố liên quan đến dụng cụ trong thủ thuật (các loại catheher ngoại biên, kích cỡ của dụng cụ, kim “Bướm”...vv).</li> <li>- Cố định đường truyền lỏng lẻo.</li> <li>- Cố định đường truyền tĩnh mạch</li> </ul>

<p>rối loạn đông cầm máu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thể trạng béo phì (khó định vị mạch máu).</li> <li>- Khiếm khuyết cảm giác, giảm khả năng nhận biết các thay đổi về cảm giác tại nơi tiêm truyền.</li> <li>- Gặp khó khăn trong việc giao tiếp hay bệnh nhân là trẻ em, khi đó sẽ gây trở ngại trong quá trình thông báo sớm cho nhân viên y tế các biểu hiện và dấu hiệu gợi ý cho việc chẩn đoán một tình trạng thoát mạch đang diễn ra.</li> <li>- Được truyền dịch kéo dài.</li> </ul>	<p>trung tâm (CVAD) lỏng lẻo (tĩnh mạch đặt đường truyền quá sâu, gây cản trở quá trình cố định).</p>
---	---

#### 4. CHẨN ĐOÁN

##### 4.1. Triệu chứng cơ năng (than phiền của bệnh nhân)

- Đau.
- Phù.
- Đỏ.
- Khó chịu.
- Bỏng.
- Đau rát.
- Những thay đổi cấp tính khác tại vị trí thoát mạch.

##### 4.2. Khám lâm sàng

Không có dấu hiệu thực thể đặc hiệu của tình trạng thoát mạch. Dấu hiệu phổ biến xảy ra tại vị trí tiêm hoặc xung quanh đó, bao gồm:

- Triệu chứng sớm:
  - + Phù nề.
  - + Đỏ da.
- Triệu chứng muộn
  - + Viêm.
  - + Chai cứng.
  - + Bóng nước.

##### 4.3. Kiểm tra đường tiêm truyền

- Tăng kháng lực khi tiêm thuốc (Increased resistance when administering IV drugs).
- Tốc độ truyền chậm bất thường (Slow or sluggish infusion).
- Không thấy máu dội ngược trở lại đường truyền (Lack or loss of blood return from the cannula).

## **5. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT**

Những tình trạng khác giống thoát mạch bao gồm:

- Phản ứng đỏ da.
- Kích ứng mạch máu.
- Viêm tĩnh mạch.
- Tăng tính nhạy cảm quá mức.

**Bảng 1.3.** Các thuốc có khả năng gây ra các phản ứng cục bộ

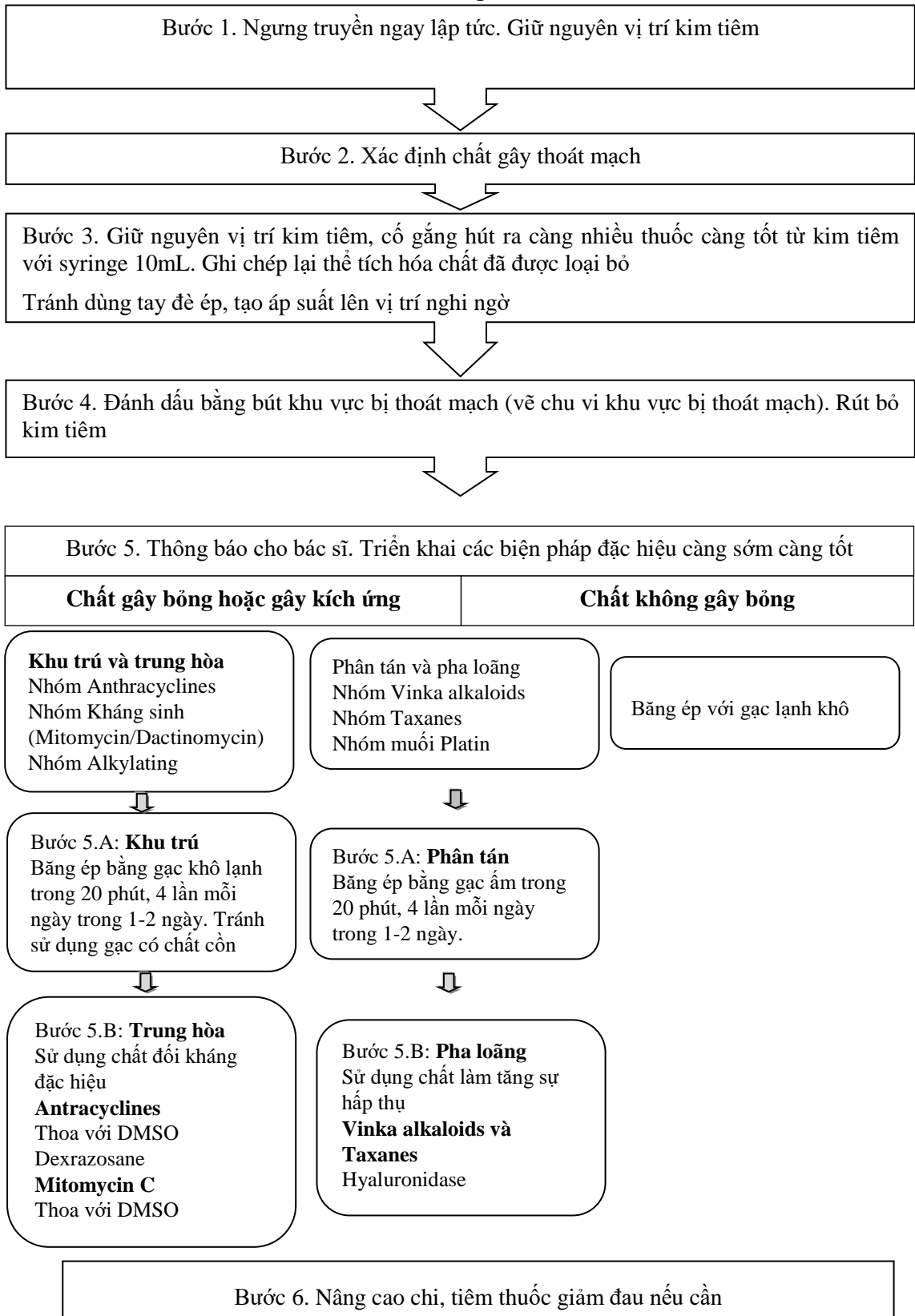
<b>Các phản ứng khu trú trên da</b>	<b>Viêm tĩnh mạch</b>
Aspariginase	Amsacrin
Cisplatin	Carmustin
Daunorubicin	Cisplatin
Doxorubicin	Dacarbazine
Epirubicin	Epirubicin
Fludarabine	5-Fluorouracil (trong trường hợp truyền liên tục kết hợp với cisplatin)
Mechlorethamine	Gemcitabine
Melphalan	Mechlorethamine
	Vinorelbine

## **6. XỬ TRÍ**

### **6.1. Các biện pháp tổng quát**

Nếu thoát mạch xảy ra, xử trí ngay, kịp thời là quan trọng để hạn chế sự phá hủy gây ra bởi thuốc thoát mạch.

**Sơ đồ 1.1:** Các bước xử trí tổn thương ban đầu do thoát mạch hóa chất



**6.2. Chất đối kháng**

Chất đối kháng là những chất được áp hoặc tiêm vào khu vực thoát mạch để chống lại tác dụng của tác nhân xâm nhập - thường là nhóm thuốc gây phòng rộp.

**Bảng 1.4.** Các thuốc đối kháng được khuyến cáo sử dụng điều trị thoát mạch đối với một số thuốc hoá trị liệu

<b>Chất thoát mạch</b>	<b>Thuốc đối kháng</b>	<b>Cách sử dụng</b>	<b>Mức độ chứng cứ</b>
Anthracyclines	Dexrazoxane (TTM)	Khởi động càng sớm càng tốt (không quá 6 giờ kể từ khi thoát mạch xảy ra) Liều: 1000mg/m <sup>2</sup> ở ngày thứ 1, 2 và 500mg/m <sup>2</sup> ở ngày 3	III-B
Anthracyclines	DMSO 99% (thoa)	Khởi động càng sớm càng tốt (thường trong vòng 10 phút đầu kể từ khi thoát mạch xảy ra) Thoa mỗi 8h trong vòng 1 tuần	IV-B
Mytomicin C	DMSO 99% (thoa)	Khởi động càng sớm càng tốt (thường trong vòng 10 phút đầu kể từ khi thoát mạch xảy ra) Thoa mỗi 8h trong vòng 1 tuần	IV-B
Mechlorethamine	Sodium thiosulfate nồng độ 0,17M (TDD)	Khởi động ngay với liều 2ml của dung dịch kết hợp từ pha 4ml sodium sulfate với 6ml nước cất	V-C
Vinka alkaloids	Hyaluronidase (TDD)	liều 150-900IU xung quanh khu vực thoát mạch	V-C
Taxanes	Hyaluronidase (TDD)	liều 150-900IU xung quanh khu vực thoát mạch	V-C



### 6.3. Phẫu thuật và cắt bỏ mô tổn thương

- Chỉ định ở những BN có hoại tử mô nặng chưa được giải quyết hoặc đau kéo dài hơn 10 ngày. Như vậy, phẫu thuật xảy ra ở những trường hợp có tổn thương nghiêm trọng, loét tiến triển mà điều trị bảo tồn không còn phù hợp.
- Phương thức phẫu thuật bao gồm cắt rộng, cắt bỏ mô ba chiều, phủ tạm thời bằng màng sinh học, đồng thời thu hoạch và lưu trữ da đủ để ghép. Nếu vết thương sạch, có thể trì hoãn ghép da (thường từ 2-3 ngày).

## 7. PHÒNG NGỪA VÀ THOÁT MẠCH HÓA CHẤT

Hầu hết các biến cố thoát mạch có thể phòng tránh được thông qua việc triển khai các thủ thuật tiêm truyền cẩn thận, đúng tiêu chuẩn.

Ngoài ra, nhằm giảm thiểu nguy cơ thoát mạch xảy ra, nhân viên y tế phụ trách công việc về tiêm truyền và quản lý các loại thuốc độc hại cần được đào tạo đảm bảo có khả năng triển khai các quy trình phòng ngừa.

Khi biến cố thoát mạch xảy ra, điều quan trọng cần lưu ý là mức độ phá huỷ mô khi đó phụ thuộc vào loại thuốc, nồng độ thuốc, sự khu trú của quá trình thoát mạch và thời gian cần thiết để thuốc có thể gây huỷ hoại mô xung quanh.

Các quy trình phòng ngừa nhằm giảm thiểu nguy cơ thoát mạch xảy ra (xem phụ lục 1).

### ❖ Các thiết bị bảo hộ cá nhân sau đây được khuyến cáo

- Thiết bị bảo hộ cho nhân viên y tế:
  - + Kính bảo vệ mắt với lá chắn bên.
  - + Áo choàng dài tay, chất liệu không thấm nước, dùng một lần, găng tay bảo vệ đủ dài để che cổ tay của áo choàng.
  - + Giày dép kín.
- Thiết bị bảo hộ cho bệnh nhân:
  - + Áo choàng và kính bảo vệ mắt (nơi có nguy cơ bắn thuốc vào) có thể được sử dụng.
  - + Nếu thuốc tiếp xúc với da:
    - Cởi bỏ quần áo bị ô nhiễm.
    - Rửa vùng da bị ảnh hưởng và xả kỹ lưỡng bằng nước.
- Tiếp xúc với mắt:
  - + Ngay lập tức làm tràn ngập mắt với nước sạch tưới liên tục trong thời gian 15 phút.
- Chấn thương kim đâm: rửa như tiếp xúc với da.

## 8. THOÁT MẠCH Ở ĐƯỜNG TRUYỀN TMTW – CVAD

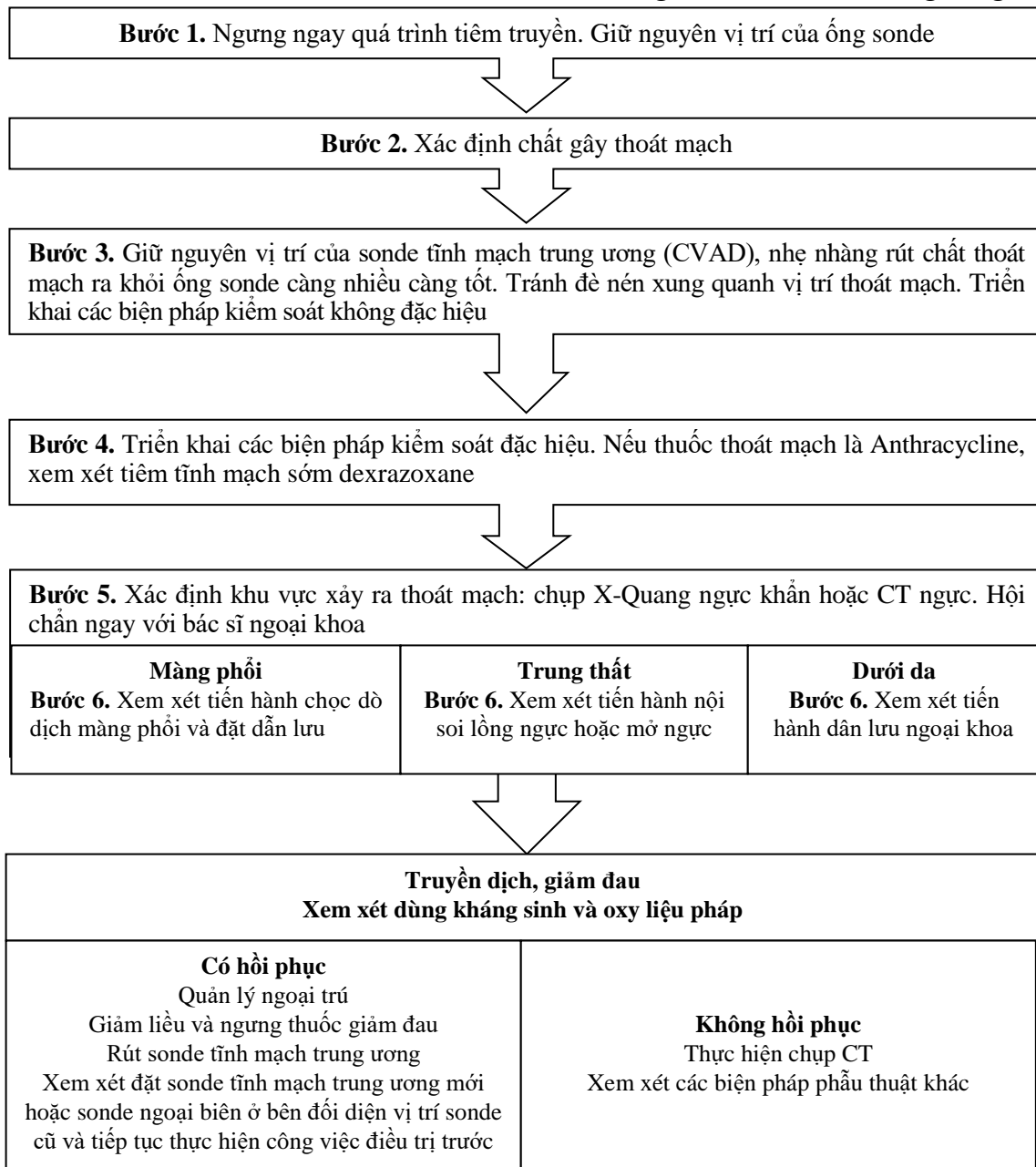
Thoát mạch của các tác nhân hóa trị liệu thông qua một CVAD là một biến chứng hiếm gặp với tần suất khoảng 0,24%.

- Thoát mạch có thể xảy ra khi:
  - + Ống sonde TM bị trật chỗ.
  - + Ống sonde TM bị rò rỉ.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- + Ống sonde TM bị vỡ hoặc có sự cố.
- + Kim được đặt không đúng, không đủ vào buồng tim.
- + Kim bị trật ra khỏi buồng tim.
- Dịch truyền có thể tích tụ trong trung thất, màng phổi hoặc khu vực dưới da vùng cổ, ngực.
- Triệu chứng thường gặp nhất của thoát mạch TMTW là đau ngực cấp tính. Chẩn đoán phải dựa trên biểu hiện lâm sàng và được xác nhận với các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh, thường là CT - Scan ngực.
- Xử trí trong trường hợp này là chấm dứt ngay đường truyền (để nguyên ống sonde) và hút ngược lại lượng dịch truyền nhiều nhất có thể thông qua ống sonde đó.
- Nếu thoát mạch là do một loại thuốc Anthracycline, Dexrazoxane TM có thể được coi như là một thuốc đối kháng đặc hiệu (Bảng 1.4).
- Kháng sinh, Corticoid TM, thuốc giảm đau và các phương pháp điều trị khác để kiểm soát các triệu chứng có nguồn gốc từ viêm trung thất hoặc viêm màng phổi thứ phát do thoát mạch cần được thực hiện (Sơ đồ 1.2).
- Mặc dù trong đa số các trường hợp báo cáo, điều trị bảo tồn luôn được ưu tiên, phẫu thuật với mục đích dẫn lưu lượng dịch còn tồn lưu nên được cân nhắc.
- Dữ liệu về xử trí và tiến triển phải được ghi nhận và báo cáo đầy đủ.

**Sơ đồ 1.2:** Các bước xử trí thoát mạch hóa chất ở ống sonde tĩnh mạch trung ương.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Fidalgo JAP, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F, Management of chemotherapy extravasation: ESMO–EONS Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol (2012) 23 (suppl 7): vii167-vii173. doi: 10.1093/annonc/mds294
2. Northern Health and Social Care Trust, Management of Chemotherapy Extravasation (2010), accessed online at [http://www.northerntrust.hscni.net/policies/Chemo\\_Extravasation-NHSCT-10-277-\(Acute\).pdf](http://www.northerntrust.hscni.net/policies/Chemo_Extravasation-NHSCT-10-277-(Acute).pdf)
3. The Royal Children's Hospital Melbourne, Cytotoxic Drugs - The Management Of (2014), accessed online at
4. [http://www.rch.org.au/rchcpg/hospital\\_clinical\\_guideline\\_index/Cytotoxic\\_Drugs\\_The\\_Management\\_Of/](http://www.rch.org.au/rchcpg/hospital_clinical_guideline_index/Cytotoxic_Drugs_The_Management_Of/)
5. Lisa Schulmeister, ICD-9-CM Coding Request Extravasation of Vesicant Chemotherapy (2007), accessed online at [http://www.cdc.gov/nchs/ppt/icd9/att5\\_Schulmeister\\_Sep07.ppt](http://www.cdc.gov/nchs/ppt/icd9/att5_Schulmeister_Sep07.ppt)
6. Trần Quốc Tuấn et al., Thoát mạch – Chẩn đoán và xử trí (2014), Tài liệu giảng dạy, BVTMHH TPHCM

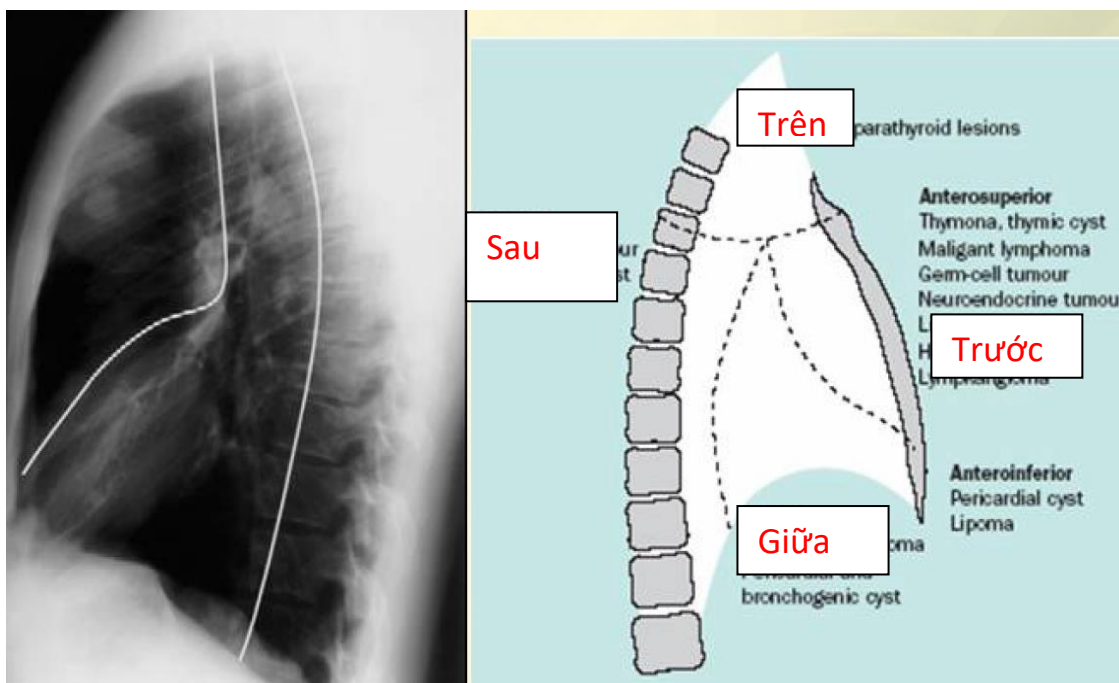
# CẤP CỨU KHÓ THỞ DO U TRUNG THẮT

## 1. ĐỊNH NGHĨA

U trung thất là các khối u nguyên phát hoặc thứ phát, lành tính hay ác tính ở vùng trung thất.

Trong các bệnh lý trung thất thì U trung thất chiếm phần lớn (khoảng 90% các bệnh của trung thất).

## 2. GIẢI PHẪU HỌC



## 3. CÁC CƠ QUAN TRONG TRUNG THẮT

- Tuyến ức.
- Khí quản và Phế quản gôc.
- Tim và màng ngoài tim.
- Các mạch máu lớn: Động mạch chủ và các nhánh của nó, Động mạch phổi, Tĩnh mạch phổi phải và trái, Tĩnh mạch chủ trên, Tĩnh mạch cánh tay-đầu trái (Tĩnh mạch không tên) và Tĩnh mạch cánh tay-đầu phải.
- Thực quản đoạn ngực.
- Các dây thần kinh: dây hoành phải và trái, dây X phải và trái, dây quặt ngược trái tách ra từ dây X trái.
- Chuỗi hạch giao cảm ngực.
- Ống ngực.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

Vị trí tổn thương thường gặp:

Vị trí tổn thương	Lành tính	Ác tính
Trung thất trước	Tuyến ức: U, nang, tăng sản Tuyến giáp: U, nang, tăng sản Thoát vị	Ung thư tuyến giáp, ức, tế bào mầm Lymphoma/leukemia
Trung thất giữa	Bệnh hạch lành tính Nang U thực quản Thoát vị Cấu trúc mạch máu, tim U mỡ Tuyến giáp lạc chỗ	Lymphoma/leukemia K di căn Ung thư thực quản Ung thư tuyến giáp
Trung thất sau	U sợi thần kinh Thoát vị Áp xe cạnh cột sống	Neuroblastoma

### 4. TRIỆU CHỨNG

#### 4.1. Triệu chứng của hội chứng u trung thất

- Hội chứng trung thất trước trên:
  - + Khó thở khi nằm ngửa.
  - + Triệu chứng chèn ép Tĩnh mạch chủ trên.
- Hội chứng trung thất trước dưới:
  - + Khó thở khi nằm ngửa.
  - + Có cơn đau thắt ngực (do chèn ép vào tim).
- Hội chứng trung thất giữa:
  - + Ho, khó thở, tiếng thở rít (có tiếng Wheezing) do U chèn vào khí quản.
  - + Nói khàn, nuốt sặc...do U chèn vào dây thần kinh quặt ngược.
  - + Có thể thấy mạch quay bên bị chèn đập yếu do U chèn ép vào Thân động mạch cánh tay-đầu hoặc Động mạch dưới đòn trái.
- Hội chứng trung thất sau:
  - + Triệu chứng chèn ép thực quản: khó nuốt.
  - + Hội chứng Claude-Bernard-Horner (U ở trung thất sau trên chèn ép giao cảm cổ gây sụp mi, co đồng tử, đỏ gò má).
  - + Hội chứng Pancoast-Tobias (U ở đỉnh phổi xâm lấn vào thành ngực và đám rối thần kinh cánh tay).
  - + Triệu chứng chèn ép gây đau thần kinh liên sườn và rễ thần kinh cạnh sống.

#### 4.2. Triệu chứng của bệnh lý nguyên phát

- Không triệu chứng: Các nhóm bệnh lành tính.
- Hội chứng B: Sốt, sụt cân các nhóm bệnh ác tính.
- Thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng: trong nhóm bệnh lý máu ác tính.

### 4.3. Triệu chứng của hội chứng ly giải khối u

- Tăng Kali, Phosphate, Acid uric.
- Hạ Calci.

## 5. BILAN CHẨN ĐOÁN

### 5.1. Bilan thường quy

- Huyết đồ, nhóm máu.
- Sinh hóa: ALT/AST, Glycemia, BUN-Cre, Acid uric, Phosphate, LDH, Beta2-microglobulin, Ion đồ, Albumin, Protid, CRP, Bilirubin.
- Đông máu toàn bộ.
- Xquang ngực thẳng - nghiêng thường quy.
- Siêu âm bụng tổng quát, SA tim, ECG.
- Khí máu động mạch khi có suy hô hấp.
- TPTNT.

### 5.2. Bilan xác định

- Hướng bạch cầu cấp: Tủy đồ, sinh thiết, sinh học phân tử.
- Hướng lymphoma: ưu tiên sinh thiết hạch ngoại vi (sinh thiết hạch trong lồng ngực hay ổ bụng cần hội chẩn).
- XQ bụng nếu nghi ngờ thoát vị có tắc ruột.
- CT-scan, MRI (nghi ngờ xâm lấn thần kinh) nếu sinh hiệu cho phép.
- Nội soi trung thất + sinh thiết + hóa mô miễn dịch.
- Sinh thiết hạch nếu nghi ngờ lymphoma.
- Chọc hút tủy làm tủy đồ, dấu ấn tế bào nếu nghi ngờ bệnh lý máu.
- Chẩn đoán di truyền sinh học phân tử theo nhóm nguyên nhân.
- PET scan.

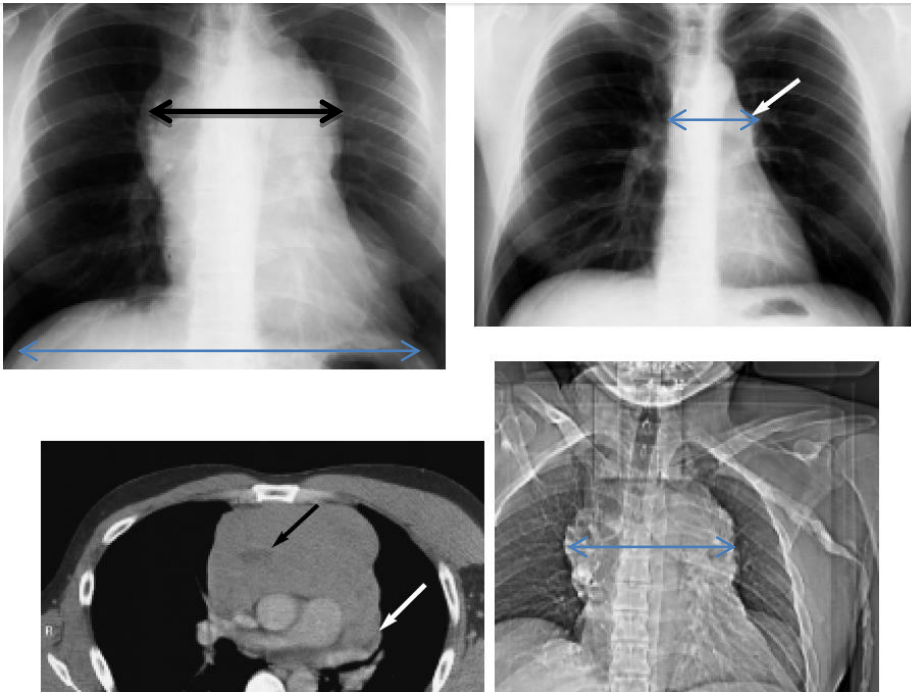
## 6. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

### 6.1. Nhóm bệnh lý không phải bệnh lý huyết học

Bệnh	Vị trí	Lâm sàng	Hình ảnh
1. U tuyến ức	Trước	Thường không triệu chứng Nhược cơ Bệnh tự miễn	U đặc đồng nhất 1/3 có xuất huyết hoại tử 20% có canxi hóa
3. Bướu giáp thông	Trước	Tuyến giáp ở cổ to	Liên tục từ cổ
4. U tế bào mầm	Trước Giữa	Bệnh nhân trẻ Có thể kèm tinh hoàn ẩn	Đường viền rõ, có thể kèm tràn dịch
5. K di căn	Giữa	Triệu chứng ở nguyên phát	
6. U thần kinh	Sau	Không triệu chứng Đau thành ngực Hiếm có yếu liệt	Liên tiếp với bao thần kinh, dày lỗ liên spong

## 6.2. Nhóm bệnh lý Huyết học

### 6.2.1. Chẩn đoán kích thước u (*bulky*>1/3): Dựa trên XQ ngực thẳng.



### 6.2.2. Chẩn đoán xác định

- Hodgkin lymphoma.  
Xác định bằng GPB tế bào Reed Steinberg và dấu ấn CD45-, CD20-, EMA-, CD30+, CD15+, LMP+.
- Lymphoma tế bào B nguyên phát tại trung thất (thymic).  
Là một thể đặc biệt của DLBCL, xác định bằng GPB và dấu ấn dương với CD45, CD20, CD79 $\alpha$  đồng thời âm với CD3, CD5, CD10, CD21, HLA DR.
- Lymphoblastic lymphoma/leukemia dòng T.  
Chiếm từ 85-90% tất cả lymphoblastic lymphoma.  
Hơn 50% diễn tiến nhanh với u khổng lồ kèm tràn dịch màng phổi màng tim.  
Xác định bằng tế bào lymphoblastic > 20% trong tủy và dấu ấn tế bào biểu hiện TdT và CD3, một số có biểu hiện thêm CD1a, CD2, CD7 và CD43.

## 7. ĐIỀU TRỊ

### 7.1. Nguyên tắc chung

#### 7.1.1. Hỗ trợ hô hấp

- Nằm đầu cao 30 độ.
- Oxy liệu pháp.
- Thông thoáng đường thở: Hút đàm nhớt, hạn chế thuốc long đàm.



- Nằm nghiêng bên người bệnh thấy dễ chịu hơn (thường là bên có u lớn hoặc tràn dịch nhiều).

### 7.1.2. Điều trị khẩn cấp u chèn ép

- Thực hiện ngay khi lấy mẫu làm các xét nghiệm chẩn đoán xác định (xem phần 5.2).
- Hướng bạch cầu cấp dòng lympho.
  - + Corticoid (m-PSL) 60mg/m<sup>2</sup> chia 3 lần
    - Theo dõi sát hội chứng ly giải, xét nghiệm cận lâm sàng (Phân tích huyết học, chức năng thận, Ion đồ, LDH, Phosphate, a.uric) nếu ly giải tăng thêm và diễn tiến nhanh, cần hội chẩn và cân nhắc các liệu tiếp theo.
    - Đánh giá không đáp ứng sau 24 giờ hoặc khó thở tăng thêm (bất kể thời gian), cần chuyển sang bước 2 có đa hóa trị phối hợp.
  - + Phối hợp thêm Cyclophosphamide (cân nhắc có thể chia nhỏ liều nếu nguy cơ ly giải cao 250 – 300mg/m<sup>2</sup>/ngày x 3 ngày) và Vincristin nếu không có hội chứng ly giải nặng (Hội chẩn bệnh viện hoặc trưởng tua trực).
- Những trường hợp khác cần hội chẩn khẩn.
- Những nguyên nhân khác: neuroblastoma, K, u tế bào mầm... cần hội chẩn chuyên khoa khẩn.

### 7.1.3. Điều trị hỗ trợ

- Dự phòng hội chứng ly giải:
  - + Tổng dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup> (gồm dịch truyền, NaHCO<sub>3</sub> 3mEq/kg/ngày, đường muối, chế phẩm máu).
  - + Lưu ý tình trạng quá tải tuần hoàn (phù phổi cấp do quá tải), có thể hạn chế dịch truyền.
  - + Allopurinol 10mg/kg/mỗi 8-12 giờ trong 3 ngày đầu, sau đó 10mg/kg/ngày (chỉnh liều theo chức năng thận) trong 7-10 ngày. Người lớn 600mg/ngày x 3 ngày, sau đó 300mg/ngày x 7-10 ngày.
- Điều trị triệu chứng
  - + Truyền Hồng cầu lắng, TCĐĐ (Tham khảo phác đồ truyền máu lâm sàng – Lưu ý trong trường hợp bạch cầu cao).
  - + Điều chỉnh rối loạn điện giải.
  - + Cân nhắc phối hợp chạy thận nhân tạo nếu có chỉ định.
  - + Điều trị nhiễm trùng (Phác đồ Kháng sinh kinh nghiệm).
- Điều trị bệnh nguyên:
  - + Đánh giá có đáp ứng, đủ điều kiện hóa trị theo phác đồ, cần điều trị theo phác đồ sớm.
  - + Những trường hợp khác cần hội chẩn bệnh viện.

### 7.2. Bilan theo dõi quá trình điều trị

- Theo dõi mỗi 8 giờ trong giai đoạn cấp cứu chưa có đáp ứng: Pthh, BUN-Creatine, Ion đồ, LDH, Phosphate, A uric. Sau đó làm mỗi ngày trong giai đoạn tạm ổn.

## **Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2**

---

- XQ ngực, Đông máu, Glycémie, Tổng phân tích nước tiểu mỗi ngày trong 3 ngày đầu. Sau đó tùy diễn tiến bệnh.
- Đánh giá khí máu động mạch mỗi ngày trong giai đoạn suy hô hấp cần Oxy liệu pháp.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Phác đồ điều trị, tài liệu nội bộ.
2. Trần Văn Bé, Huyết học lâm sàng, Nhà xuất bản Y học.
3. Milan Petrovic, Mediastinal lymphomas – differential diagnosis, VOJNOSANITETSKI PREGLED, 2008.
4. Wilkins, Primary mediastinallymphoma: J ComputAssist Tomogr2004;28:782-789.
5. Mediastinaltumors: Current Opinion in Pulmonary Medicine 2001;7:226-233.
6. Uncommon Primary mediastinaltumors: Lancet Oncology 2004;5:107-118.

## BỆNH TĂNG HUYẾT ÁP CẤP CỨU (CON TĂNG HUYẾT ÁP – HYPERTENSIVE CRISES)

### 1. ĐỊNH NGHĨA

- Con tăng huyết áp là một tình trạng tăng vọt huyết áp làm cho số tối thiểu tăng quá 120mmHg hoặc số tối đa tăng thêm lên 30 - 40mmHg, mới xảy ra ở một bệnh nhân có tăng huyết áp mạn tính hoặc chưa từng có tăng huyết áp, gây ra những rối loạn chức năng hoặc thương tổn ở tim, não hoặc thận. Con tăng huyết áp thường xuất hiện ở những bệnh nhân đã có tăng huyết áp một vài năm nhưng không được điều trị thường xuyên.
- Tăng huyết áp cấp cứu (emergency): Tăng huyết áp cấp cứu được định nghĩa là huyết áp tâm thu >180mmHg hoặc huyết áp tâm trương >120mmHg kết hợp với tiến triển tổn thương cơ quan đích như các thay đổi rõ rệt về thần kinh, bệnh não do tăng huyết áp, nhồi máu não, xuất huyết nội sọ, suy tim trái cấp, phù phổi cấp, bóc tách động mạch chủ, suy thận hay sản giật. Điều trị phải hạ áp ngay bằng thuốc đường tĩnh mạch để ngăn chặn hay hạn chế tối thiểu tổn thương cơ quan đích.
- Tăng huyết áp khẩn cấp (urgency): là cơn tăng huyết áp không kèm triệu chứng tổn thương cơ quan đích tiến triển cấp tính nhưng đe dọa xảy ra, huyết áp có thể được giảm dần trong vài giờ đến vài ngày bằng thuốc đường uống.
- THA cấp cứu ở trẻ em xảy ra khi HA tăng cao >99th bách phân vị (Bảng trang 20).
- THA cấp cứu ở trẻ em thường đi kèm với biểu hiện của bệnh não do THA (triệu chứng đặc trưng là co giật) cần phải được điều trị tích cực bằng các thuốc hạ HA đường TM nhằm kiểm soát mức độ hạ HA.

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →													
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82

### 2. NGUYÊN NHÂN

#### 2.1. Thường gặp

- Tăng huyết áp mạn tính không được điều trị hoặc điều trị không đúng quy cách.
- Viêm cầu thận và viêm thận bể thận mạn tính.
- Sỏi thận, ú nước bể thận, thận đa nang.

#### 2.2. Nguyên nhân khác

- Hẹp động mạch thận.
- Bệnh tổ chức tạo keo.
- U thượng thận (tuỷ, vỏ).
- Hội chứng Cohn.
- Bệnh nhiễm độc tăng huyết áp thai nghén.
- Viêm cầu thận cấp.
- Tắc động mạch thận.
- Tai biến điều trị: truyền tĩnh mạch quá nhanh thuốc co mạch, ngừng clonidin đột ngột, dùng IMAO cùng lúc với các thuốc cường giao cảm, nhỏ mũi quá nhiều và nhiều lần naphazolin.

### 3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

#### 3.1. Huyết áp

- Trong cơn tăng huyết áp, HA tâm trương thường lớn hơn 120mmHg. Khi HA tâm trương quá 150mmHg thường có hoại tử các động mạch cầu thận. Ở trẻ em và người trẻ, huyết áp có thể vào khoảng 140/90 hay 160/100mmHg đã là cơn tăng huyết áp, vì HA tâm trương đã tăng thêm quá 30 - 40mmHg.
- Ở người có tuổi đã tăng huyết áp mạn tính, nếu huyết áp tăng dần lên đến 250-300/160-170 thì đôi khi cũng không có triệu chứng gì. Ngược lại nếu huyết áp tăng vọt rất nhanh lên hơn trước 30-40mmHg thì sẽ có các dấu hiệu lâm sàng.

Cần chú ý đo huyết áp ở cả hai tay. Nếu có sự chênh lệch quá 15mmHg thì có thể nghĩ đến phồng tách động mạch chủ hoặc thân động mạch tay đầu. Cũng cần phải đo huyết áp chi dưới vì có thể tìm thấy hẹp eo động mạch chủ hoặc hẹp động mạch chủ do xơ vữa động mạch.

#### 3.2. Các biểu hiện ở não

- Khởi đầu: bệnh nhân thường kêu đau, đau lan toả hay đau vùng chẩm, thường kèm theo rối loạn thị giác, ám điểm, chóng mặt, buồn nôn, nôn.
- Rối loạn ý thức: ngủ gà, lơ đãng, lẫn lộn, hôn mê. Hôn mê thường kèm theo co giật kiểu động kinh toàn thể hay khu trú.
- Rối loạn thần kinh, tăng huyết áp thay đổi: rung giật nhãn cầu, Babinski + một hoặc hai bên, liệt vận động nhẹ.

Các dấu hiệu này phải mất đi với điều trị. Nếu sau điều trị đầy đủ mà các triệu chứng không mất thì phải nghĩ tới tai biến mạch não.

#### 3.3. Soi đáy mắt (rất quan trọng)

- Động mạch co nhỏ: cơn tăng huyết áp.
- Dấu hiệu Gunn (động mạch đè ép tĩnh mạch), động mạch bóng xo: tăng huyết áp mạn.
- Động mạch trước mao mạch hoại tử kiểu tơ huyết, xuất huyết thành mạch hoặc hình ngọn lửa, phù nề hình gòn bông; phù gai, từ sung huyết đến phù nề, mất hết giới hạn. Các biểu hiện thường bắt đầu ban đêm và toàn phát sau 12 - 48h. Tổn thương có thể hoàn toàn hồi phục nếu được điều trị kịp thời.  
Nếu không được điều trị, bệnh nhân sẽ tử vong vài giờ sau khi hôn mê.

### 3.4. Biểu hiện ở tim

Suy tim trái do tăng hậu gánh: ngược phi tiền tâm trương, đôi khi phù phổi cấp huyết động, PPC huyết động có thể:

- Trực tiếp do tăng huyết áp.
- Gián tiếp do suy tim trái làm tăng tiết catecholamin dẫn đến tăng huyết áp.
- Cơn đau tim cũng tạo điều kiện cho tăng huyết áp xuất hiện. Ngược lại tăng huyết áp cũng gây suy mạch vành.

Có thể làm test nitroglycerin: dùng nitroglycerin bệnh nhân hết đau và huyết áp sẽ xuống, nếu là cơn đau tim.

### 3.5. Dấu hiệu của thận

- Khi có các biểu hiện ở thận người ta thường gọi là tăng huyết áp ác tính. Tuy nhiên các dấu hiệu ở thận cũng nghèo nàn ngoài triệu chứng suy thận. Creatinin máu và urê máu cao, protein niệu+, hồng cầu niệu.
- Nếu cơn kéo dài, thận sẽ teo đi nhanh chóng dẫn đến suy thận kiểu giai đoạn cuối.

### 3.6. Dấu hiệu khác

- Nhịp chậm là hậu quả của tăng áp lực nội sọ, là một dấu hiệu nặng, nhưng cũng có thể là do điều trị bằng thuốc ức chế beta.
- Đôi khi có đông máu rải rác trong lòng mạch gây xuất huyết lan toả, hoặc tan máu.

## 4. CẬN LÂM SÀNG

### 4.1. Xét nghiệm thường quy

- Huyết đồ.
- Đường máu lúc đói.
- Cholesterol toàn phần, LDL-C, HDL-C.
- Triglycerid lúc đói.
- Ion đồ, mg<sup>++</sup>.
- Acid uric máu.
- Creatinin (tính mức lọc cầu thận).
- Siêu âm tim – ECG – Siêu âm bụng tổng quát.
- XQ phổi.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- Phân tích nước tiểu: Tổng phân tích nước tiểu 10 thông số, tìm protein, albumin trong nước tiểu, hồng cầu trong nước tiểu nếu nghi ngờ bệnh thận.

### 4.2. Các xét nghiệm bổ sung dựa trên tiền sử, khám thực thể, và kết quả từ các xét nghiệm thường quy (Hội Chẩn Chuyên Khoa Tim Mạch)

- HbA1C (nếu đường máu lúc đói  $>5,6\text{mmol/L}$  ( $102\text{mg/dL}$ ) hoặc đã chẩn đoán đái tháo đường từ trước).
- Định lượng protein nước tiểu (nếu trong nước tiểu có protein), nồng độ natri, kali nước tiểu và tỷ lệ của chúng.
- Theo dõi sát huyết áp bằng monitor nếu còn trong tình trạng tăng huyết áp.
- Ghi điện tâm đồ liên tục 24 giờ nếu có rối loạn nhịp tim.
- Điện tâm đồ gắng sức.
- ProBNP, men tim nếu nghi ngờ bệnh lý tim.
- Siêu âm động mạch cảnh.
- Siêu âm động mạch ngoại biên, động mạch ở bụng.
- Đo vận tốc lan truyền sóng mạch.
- Đo chỉ số huyết áp cổ chân cánh tay.
- Soi đáy mắt.
- CT scan sọ nếu nghi tổn thương tại não.
- CT scan ngực bụng nếu nghi u nội tiết.

## 5. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

Huyết áp tăng cao nhiều, huyết áp tâm trương  $\geq 120\text{mmHg}$ , kèm triệu chứng nặng hay tổn thương các cơ quan đích tiến triển như:

- Phù gai thị.
- Suy thận gia tăng.
- Biến chứng thần kinh cấp tính.
- Biến chứng tim mạch cấp tính.

## 6. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

### 6.1. Tăng huyết áp cấp cứu

- Bệnh não do tăng huyết áp: Thay đổi ý thức, đau đầu, buồn nôn, phù gai thị.
- Tăng huyết áp nặng kèm các biến chứng cấp tính.
  - Mạch máu não:
    - Xuất huyết trong sọ.
    - Xuất huyết dưới nhện.
    - Nhũn não nghẽn mạch nặng cấp tính.
  - Thận: suy thận tiến triển nhanh.
  - Tim mạch:
    - Phình bóc tách động mạch chủ.
    - Suy tim trái cấp với phù phổi.
    - Nhồi máu cơ tim.

- Con đau thắt ngực không ổn định.
- Sản giật hay tăng huyết áp nặng khi có thai.
- Tình trạng tăng tiết Catecholamin.
- Con u tủy thượng thận.
- Do ngưng thuốc hạ huyết áp đột ngột (Clonidine, Methyldopa).

## 6.2. Tăng huyết áp khẩn cấp

- Bỏng nặng.
- Viêm cầu thận cấp với tăng huyết áp nặng.
- Viêm mạch máu toàn thân cấp tính.
- Tăng huyết áp liên quan phẫu thuật.
- Tăng huyết áp sau phẫu thuật.
- Tăng huyết áp nặng ở bệnh nhân hậu phẫu.
- THA nặng sau ghép thận.
- Chảy máu cam nặng.
- THA phản ứng dội ngược sau ngưng đột ngột thuốc hạ áp.
- THA do thuốc: Quá liều các thuốc giống giao cảm, con THA do Metodopramide, tương tác giữa các thuốc đối vận alpha và đối vận beta không chọn lọc.
- Đợt THA cấp tính không cấp cứu hay khẩn cấp (acute hypertensive episode - non emergency/non urgency): Khi bệnh nhân có THA  $\geq 180/110$ mmHg, không có triệu chứng, không có dấu hiệu đe dọa tổn thương cơ quan đích.
- Con THA thoáng qua (Transient Hypertension): HA chỉ tăng thoáng qua kết hợp với các tình trạng khác như: hội hộp lo âu, hội chứng bỏ rượu, hội chứng áo choàng trắng.

## 7. ĐIỀU TRỊ

### 7.1. Nguyên tắc

#### 7.1.1. Đối với THA cấp cứu

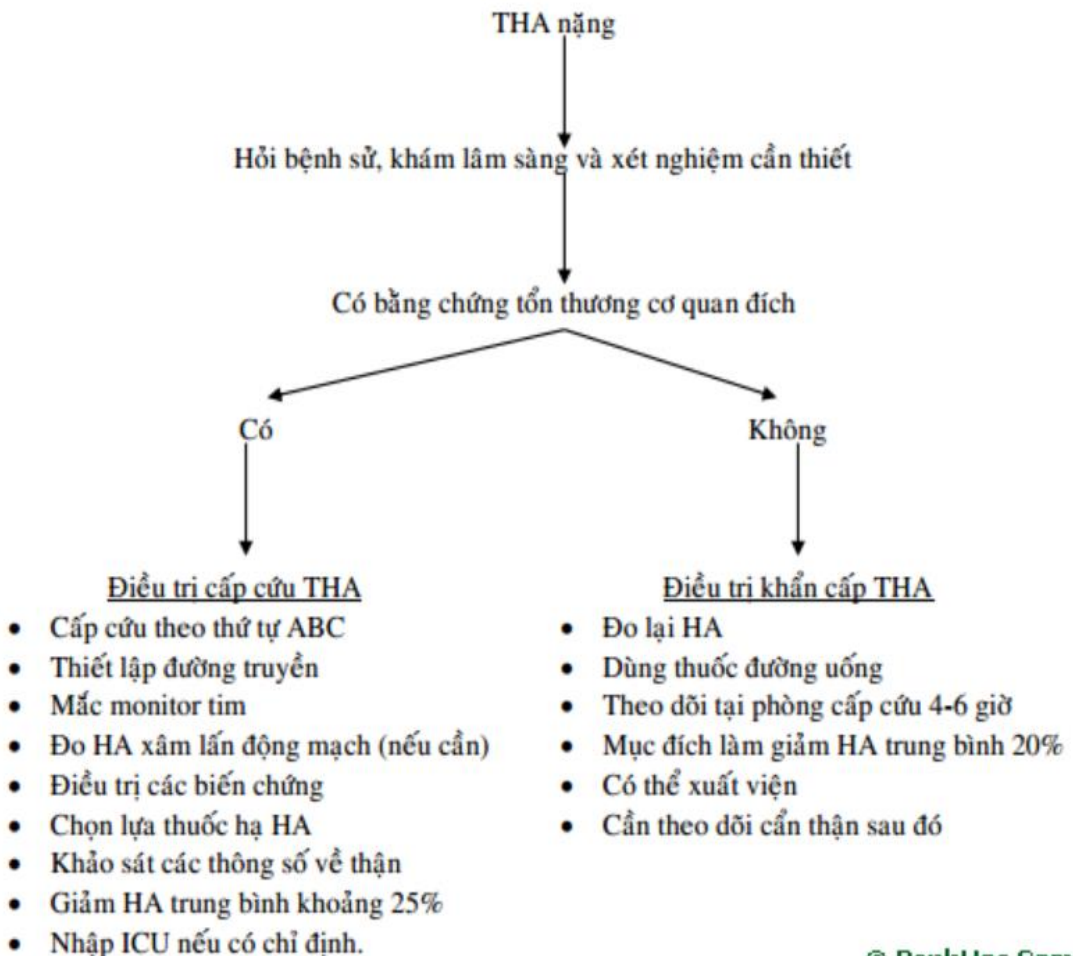
- Giảm 20 - 25% trị số huyết áp trung bình hay giảm trị số huyết áp tâm trương xuống  $<110$ mmHg trong vòng vài phút đến vài giờ.
- Điều trị bằng các thuốc đường tĩnh mạch.
- Bệnh nhân THA cấp cứu cần được nhập viện, điều trị và theo dõi ở phòng săn sóc tích cực khoa tim mạch.
- Kiểm soát tổn thương cơ quan đích tiến triển/cấp tính quan trọng hơn là trị số tuyệt đối của HA.
- Tổn thương cơ quan đích có thể xảy ra hay tiến triển nặng thêm do giảm HA quá nhanh. Nếu triệu chứng xấu hơn trong quá trình hạ HA, tốc độ giảm HA phải chậm lại hay phải ngưng tạm thời.
- Tránh dùng thường qui lợi tiểu quai khi không có quá tải thể tích vì có thể gây ra phân xạ co mạch.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- Nên dùng thuốc hạ áp uống sớm để có thể giảm liều và ngừng thuốc TTM sớm. Chuyển đột ngột từ thuốc TTM sang thuốc uống có thể làm tăng đột ngột HA lại.

### 7.1.2. Đối với THA khẩn cấp

- Cho phép hạ huyết áp trong vòng vài giờ đến 72 giờ.
- Điều trị bằng các thuốc đường uống.
- Phối hợp thuốc (nếu cần).
- Phải được theo dõi tại bệnh viện trong 24-72 giờ để chắc chắn bệnh nhân có đáp ứng điều trị và không gặp tác dụng phụ hay biến chứng.
- Nên tránh dùng Nifedipine ngậm dưới lưỡi trong xử trí cấp cứu THA đặc biệt là bệnh nhân bệnh mạch vành hay TBMMN do có thể gây ra tác dụng phụ trên tim mạch (đột quy/NMCT).



## 7.2. Phác đồ điều trị

7.2.1. Tăng huyết áp cấp cứu: Phối hợp lợi tiểu tĩnh mạch và một thuốc khác.

- Furosemide 20-40mg TMC(trẻ em liều 0,5-1mg/kg)



- + Thời gian tác dụng 1-5 phút.
  - + Tác dụng phụ: Giảm thể tích tuần hoàn, hạ Kali máu.
  - + Có thể lặp lại liều cao hơn nếu có suy thận, suy tim.
  - **Nicardipin 10mg TTM trong 10 phút sau đó duy trì 0,5-2mg/giờ**
    - + Trẻ em liều 1-3ug/kg/phút.
    - + Thời gian tác dụng 15-30 phút.
    - + Tác dụng phụ: Nhịp nhanh, nôn ói, nhức đầu.
  - **Captopril 25-50mg uống hay ngậm dưới lưỡi (nếu không dùng Nicardipin TM)**
    - + Khởi phát tác dụng từ 15-30p, kéo dài 2-8 giờ.
    - + Trẻ em dùng liều 0,3-0,5mg/kg/liều, không quá 6mg/ngày.
- Lưu ý chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận nặng ( $K^+ > 5,5 \text{mEq/l}$ )*

### 7.2.2. Tăng huyết áp khẩn cấp

- **Captopril 25mg uống x 2 lần mỗi ngày**  
*Hoặc*
- **Nifedipin 20mg uống x 2 lần mỗi ngày**  
Ở trẻ em nên ưu tiên tìm nguyên nhân tăng huyết áp.

### 7.3. Theo dõi

- Nằm đầu cao.
- Thở Oxy theo nhu cầu (thường Oxy nhánh).
- Bệnh nhân cần được trấn an và hạ áp sớm.
- Nếu chẩn đoán là cơn tăng huyết áp cấp cứu thì cần chuyển bệnh nhân về Phòng Hồi sức.
- Theo dõi huyết áp mỗi 30 phút trong giai đoạn chưa kiểm soát được.
- Theo dõi cấp I, khám lâm sàng kỹ để tìm biến chứng của tăng huyết áp.
- Trường hợp tăng huyết áp khẩn cấp và tăng huyết áp không triệu chứng cần theo dõi sát 24 giờ để phòng ngừa biến chứng.
- Khi phối hợp tới 3 loại thuốc hạ áp hoặc sau 3 giờ vẫn không kiểm soát được (hạ 25% huyết áp và giảm các triệu chứng) cần hội chẩn với chuyên khoa Tim Mạch.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí HSTC 2015 – Bộ Y Tế.
2. Phác đồ chẩn đoán và điều trị Tăng huyết áp – Bộ Y Tế – 2010.
3. Bệnh học nội khoa – Đại học Y Dược TP.HCM.
4. Bệnh học Nhi khoa – Đại học Y Dược TP.HCM.
5. Phác đồ điều trị Tăng huyết áp – Bệnh viện nhân dân 115.
6. EHC/EHA 2018.

# ĐÁNH GIÁ VÀ ĐIỀU TRỊ GIẢM ĐAU TRONG UNG THƯ

## 1. ĐỊNH NGHĨA

Đau là cảm giác khó chịu và sự trải qua những cảm xúc có liên quan ở một người do tổn thương mô hiện có hoặc tiềm tàng, hoặc được mô tả giống như có tổn thương mô thực sự mà người đó đang phải chịu đựng.

## 2. NGUYÊN NHÂN

**2.1. Tổn thương mô thực sự:** do nhiễm trùng, phản ứng viêm, khối u, thiếu máu cục bộ, chấn thương, các thủ thuật y học can thiệp, độc tính của thuốc...

**2.2. Tổn thương mô tiềm tàng:** do các bệnh thực thể đã được nhận biết mà những tổn thương mô học không được biểu lộ, ví dụ như bệnh đau sợi cơ...

**2.3. Các yếu tố tâm lý:** các rối loạn tâm thần như trầm cảm hoặc trạng thái lo lắng...

## 3. PHÂN LOẠI

### 3.1. Theo thời gian

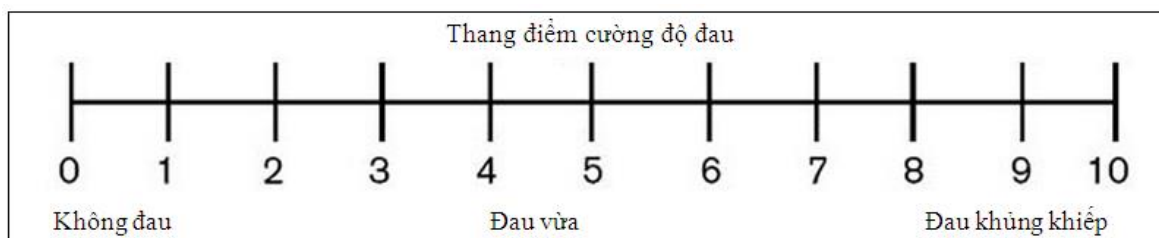
- Đau cấp tính: thường liên quan đến một sự kiện hoặc một tình huống dễ dàng nhận ra. Dự đoán đau sẽ hết trong khoảng thời gian vài ngày hoặc vài tuần.
- Đau mạn tính: có thể liên quan hoặc không liên quan đến hiện tượng sinh lý bệnh dễ xác định và có thể xuất hiện trong một khoảng thời gian vô hạn.

### 3.2. Theo cơ chế

- Đau cảm thụ: Gồm 2 loại.
  - + Đau thực thể: các cảm thụ đau ở da, mô mềm, cơ hoặc xương bị kích thích và đau thường được định khu.
  - + Đau tạng: các cảm thụ đau của các tạng đặc và rỗng bị kích thích do di căn, chèn ép, sưng to, giãn căng hoặc viêm nhiễm do bất kỳ nguyên nhân gì. Đau này thường không định khu và gây ra cảm giác bị dồn nén, chèn ép.
- Đau thần kinh: gây ra do tổn thương mô thần kinh. Đau thần kinh thì bỏng rát hoặc như điện giật. Đau còn có thể là tê, cảm giác bị kim châm hoặc tăng cảm.

#### 4. ĐÁNH GIÁ ĐAU

- Mức độ: sử dụng thang điểm số hoặc thang điểm hình ảnh (ví dụ các vẽ mặt).



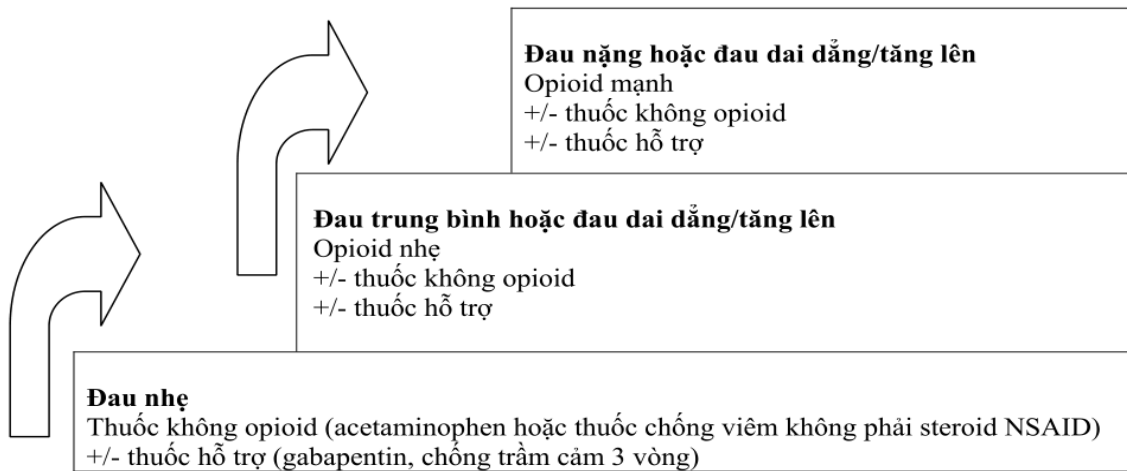
Mức độ đau	Thang điểm cường độ đau	Thang điểm đánh giá đau theo nét mặt Wong-Baker
Nhẹ	1-3	Hơi đau
Trung bình	4-6	Hơi đau hơn Đau hơn nữa
Nặng	Trên 7	Đau nhiều Cực kỳ đau

#### 5. LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ ĐAU BẰNG THUỐC

##### 5.1. Nguyên tắc chung

- Đường dùng thuốc: đường uống được ưu tiên sử dụng hơn trừ khi bệnh nhân không thể uống được hoặc khi đau quá nặng cần liệu pháp nhanh chóng và tích cực.
- Cá nhân hoá điều trị.
- Theo dõi sát đáp ứng của điều trị để đảm bảo hiệu quả điều trị cao nhất và giảm đến mức thấp nhất các tác dụng phụ.

## 5.2. Sử dụng thang điểm giảm đau 3 bậc của WHO



(Theo Tổ chức Y tế Thế giới. Điều trị đau do ung thư. Geneva: WHO, 1990)

**5.2.1. Đau nhẹ:** sử dụng một thuốc không phải opioid và cân nhắc sử dụng thuốc hỗ trợ giảm đau nếu đau do bệnh lý thần kinh.

- Paracetamol
    - + Liều bắt đầu:
      - Trẻ em: liều đầu 15 - 20mg/kg/lần và sau đó 10 - 15mg/kg/lần x 4-6 lần/ngày.
      - Người lớn: 500mg/lần x 4-6 lần/ngày.
    - + Liều dùng tối đa hàng ngày: không quá 60mg/kg đối với trẻ em và không quá 3gram/ngày đối với người lớn.
    - + Lưu ý: dùng Paracetamol có thể che lấp tình trạng sốt của bệnh nhân, gây khó khăn trong việc theo dõi tính chất sốt nên cần thận trọng khi sử dụng cho những BN đang hóa trị liệu.
  - Thuốc kháng viêm không phải steroid (NSAID) không sử dụng trong bệnh lý huyết học vì có thể gây nguy cơ xuất huyết.
  - Các thuốc hỗ trợ (các thuốc corticosteroid, chống trầm cảm 3 vòng, chống co giật)
    - + Corticosteroid (Prednisolone, dexamethasone) (Hội chẩn bệnh viện).
    - + Prednisolone (PO): 1mg/kg x 1-2 lần/ngày.
    - + Dexamethasone (PO hoặc IV): 0,3mg/kg/ngày chia 1-2 lần/ngày.
- ❖ Đau do bệnh lý thần kinh:
- + Amitriptyline
    - Liều dùng khởi đầu: 0,5mg/kg x 1 lần/ngày, vào buổi tối trước ngủ. Có thể tăng 0,2 – 0,4mg/kg sau mỗi 2-3 ngày.
    - Liều tối đa: 5mg/kg/ngày.
  - + Gabapentin
    - Liều khởi đầu: 5mg/kg x 1 lần/ngày, vào buổi tối trước ngủ. Có thể tăng số lần uống lên 2 -3 lần/ngày nếu cần thiết và dung nạp thuốc. Sau đó có thể tăng 2-5mg/kg/ngày.
    - Liều tối đa: 2.400mg/ngày

**5.2.2. Đau trung bình và đau nặng:** opioid nhẹ (hoặc liều thấp của opioid mạnh) kèm theo hoặc không kèm theo một thuốc không phải opioid, và cân nhắc sử dụng các thuốc hỗ trợ giảm đau nếu đau do thần kinh.

- Opioid yếu
  - + Codein (PO): 0,5 -1mg/kg x 3-4 lần/ngày, tối đa 6 lần/ngày.
- Opioid mạnh
  - + Morphine sulfate dạng tác dụng nhanh (PO): Dò liều từ 0,15 – 0,3mg/kg. Sau khi có liều xác định dùng 4 giờ/lần.
  - + Morphine clohydrate (SC hoặc IV): 0,05 – 0,1mg/kg mỗi 3-4 giờ/lần.
  - + Oxycodone dạng tác dụng nhanh (PO): 0,1mg/kg mỗi 3-4 giờ/lần.
  - + Oxycodone dạng tác dụng kéo dài (PO): 0,1mg/kg mỗi 12 giờ/lần.
  - + Lưu ý: chống chỉ định sử dụng Morphine trên những bệnh nhân có suy hô hấp viêm phổi.

### 5.3. Miếng dán da

- Fentanyl (Duragesic):
  - + Chỉ định: BN khó uống thuốc do buồn nôn, khó nuốt hoặc rối loạn chức năng dạ dày – ruột.
  - + Chống chỉ định: Nhạy cảm với fentanyl hoặc chất dính có trong thành phần miếng dán.
  - + Tác dụng phụ: Giảm thông khí, buồn nôn, nôn, táo bón, ngủ gà, lẫn lộn, ảo giác, hưng phấn, ngứa và bí tiểu.
  - + Liều lượng:
    - Người lớn: Liều tùy bệnh cảnh lâm sàng và tiền sử sử dụng thuốc của bệnh nhân.  
Bệnh nhân chưa dùng opioid: Khởi đầu miếng dán 25 mcg/giờ.  
Bệnh nhân đã dùng opioid: Liều sẽ được tính toán dựa vào thuốc opioid đã dùng trước đó. Nên theo dõi đánh giá bệnh nhân đều đặn sau khi dán.
    - Trẻ em: Chỉ dùng ở trẻ đã dung nạp opioid với liều tương đương tối thiểu 45mg/ngày
  - Cách dùng:* Dán ở vùng cơ thể với lớp mỡ dưới da như bụng, cánh tay hoặc hông.
  - Tác dụng:* Hiệu quả cao nhất sau khi dán 12 – 24 giờ.  
Có tác dụng trong 48 – 72 giờ.
  - Nhược điểm:* Khó cho việc chuẩn hóa liều.  
Rất đắt, không nên dùng thường xuyên.  
Giảm đau không tốt hơn Morphine.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- Quy đổi từ Morphine tiêm sang Fetanyl dán:

Morphine tiêm (mg/24 giờ)	Fetanyl dán (mcg/giờ)
18 – 35	25
36 – 59	50
60 – 83	75
84 – 107	100
108 – 131	125
132 – 156	150

### 6. NHỮNG TÁC DỤNG PHỤ CỦA OPIOID

- Nguy cơ của các tác dụng phụ nghiêm trọng của các opioid là rất nhỏ khi các quy tắc kê đơn chuẩn được tuân thủ.
- Ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan, thận sẽ rất nhạy cảm với các thuốc giảm đau và đặc biệt với những tác dụng phụ như an thần hoặc mê sảng ở những liều thấp hơn. Ở những bệnh nhân này bắt đầu bằng một liều thấp và tăng từ từ.
- Liều dùng: kê đơn liều thấp nhất của opioid mà có thể giảm đau hoàn toàn hoặc tới mức độ chấp nhận được đối với bệnh nhân.

#### *Các tác dụng phụ thông thường:*

- + Buồn nôn, nôn: thường nhẹ và thường khỏi trong vòng 1 tuần.
- + An thần: thường khỏi trong vòng 1 tuần.
- + Mê sảng: thường xảy ra nhất ở những bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc kích thích tâm thần như benzodiazepines. Tình trạng mê sảng có thể được cải thiện bằng sự giảm nhẹ liều của opioid.
- + Táo bón: có thể không khỏi nếu dùng opioid lâu dài. Do đó bắt buộc dùng thêm thuốc nhuận tràng.
- + Suy hô hấp:
  - Suy hô hấp hiếm khi xảy ra ở bệnh nhân dùng liều opioid ổn định. Nếu điều đó xảy ra, hãy đánh giá sự thay đổi về các tình trạng bệnh nền của bệnh nhân như suy thận, suy gan hoặc nhiễm trùng huyết.
  - An thần hầu như luôn xảy ra trước suy hô hấp. Vì vậy, điều trị đau tích cực bằng opioid ít nhất đến khi tác dụng an thần xảy ra là an toàn. Khi tình trạng suy hô hấp gây ra bởi sự quá liều opioid, nó luôn được báo trước bởi tình trạng ngủ gà.
  - Điều trị suy hô hấp gây ra bởi opioid:
    - ✓ Bệnh nhân ở trạng thái an thần nhưng ổn định: giảm liều opioid, cho thở oxy hỗ trợ và cố gắng đánh thức bệnh nhân.
    - ✓ Trong trường hợp suy hô hấp nặng: pha loãng 0,4mg naloxone trong 9ml nước muối sinh lý và tiêm 1-2ml mỗi 1-2 phút/lần cho đến khi nhịp thở trở về bình thường.
- + Phản ứng dị ứng thuốc: nổi mẩn, mày đay, ngứa.
- + Sốc phản vệ là rất hiếm.

## 7. ĐIỀU TRỊ CƠN ĐAU ĐỘT XUẤT

- Liều cứu hộ cho bệnh nhân ngoại trú bằng 10% tổng liều điều trị hàng ngày của bệnh nhân.  
Ví dụ, một bệnh nhân dùng morphine đường uống 10mg/lần, 4 giờ một lần:
  - Tổng liều điều trị trong ngày là:  $10\text{mg} \times 6 = 60\text{mg}$
- Liều để khống chế cơn đau đột xuất là:  $10\% \times 60\text{mg} = 6\text{mg}$ /một cơn đau đột xuất, dùng 2 - 4 giờ/lần nếu cần thiết.

## 8. LIỀU GIẢM ĐAU TƯƠNG ĐƯƠNG

- Là tìm liều tương đương khi chuyển từ một opioid này sang một opioid khác.
- Dung nạp chéo không hoàn toàn giữa các opioid. Vì vậy, liều của thuốc mới nên thấp hơn 25-50% liều tương đương được tính toán.

Thuốc	Đường uống (mg)	Tiêm tĩnh mạch/dưới da (mg)
Morphine	30	10
Codeine	200	120

Qui đổi từ codein sang morphine: *liều morphine = liều codein x 0,15*.

Ví dụ, để chuyển thuốc cho một bệnh nhân từ codeine sang morphine:

- Tính liều codeine 24 giờ:  
 $60\text{mg codeine uống } 4 \text{ giờ/lần} = 360\text{mg codeine}/24 \text{ giờ}$
- Tìm liều giảm đau tương đương quy đổi:  
 $\text{Liều morphine} = 360\text{mg codeine} \times 0,15 = 54\text{mg morphine/ngày hoặc } 9\text{mg}/4 \text{ giờ.}$

Tuy nhiên khi chuyển sang morphin, nên khởi đầu liều thấp hơn bằng 25-50% liều tương đương được tính toán = 13,5 – 27mg morphine/ngày hoặc 2,25 – 4,5mg/4 giờ.

## 9. DỪNG ĐIỀU TRỊ OPIOID

- Liệu pháp opioid có thể ngừng lại khi đau của bệnh nhân đã chấm dứt và đôi khi một liệu pháp giảm đau thay thế được dùng thử.
- Khi dùng opioid kéo dài 2 tuần hoặc lâu hơn, muốn ngưng opioid thì phải giảm liều từ từ trong 2-3 tuần, với mức giảm không quá 50% mỗi 2-3 ngày để tránh gây ra hội chứng cai nghiện opioid.
- Các dấu hiệu của cai nghiện opioid có thể bao gồm sốt, ớn lạnh, vã mồ hôi, buồn nôn, nôn, đau bụng co thắt, tiêu chảy, đau cơ, mất ngủ, chảy nước mũi và tăng huyết áp.
- Khi các triệu chứng xảy ra, xử trí bằng liều opioid cao hơn một chút so với liều trước đó.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chăm sóc giảm nhẹ đối với bệnh nhân ung thư và AIDS – Theo Quyết định số 3483/QĐ-BYT của Bộ Y tế ngày 15 tháng 09 năm 2006.
2. Palliative Care for HIV/AIDS and Cancer Patients in Vietnam – Eric L. Krakauer, MD, PhD. và cs. Massachusetts General Hospital & Harvard Medical School Center for Palliative Care. 2007.

**BỆNH LÝ  
HUYẾT HỌC  
LÀNH TÍNH –  
DI TRUYỀN –  
MẠN TÍNH**





## BỆNH THALASSEMIA

### 1. CHẨN ĐOÁN BỆNH

#### 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh

- Huyết đồ.
- Điện di Hb.
- Sinh học phân tử: tìm đột biến globin (nếu kết quả điện di chưa xác định được).

#### 1.2. Chẩn đoán phân biệt (1)

	Thalassemia thể nhẹ	Thiếu sắt	Thiếu máu do viêm mạn
Fe huyết thanh	bt hay ↑	↓	↓
Ferritin	bt hay ↑	↓	bt hay ↑
Transferrin	bt hay ↓	↑	↓
RDW	bt	↑	Nguyên nhân tiềm ẩn: viêm nhiễm hoặc ác tính
Số lượng hồng cầu	bt hay ↓	↓	
Hct và MCV	Hct >30% và MCV < 75fL	Hiếm khi MCV < 80fL trừ khi Hct < 30%	
Phết máu ngoại biên	Nhiều HC bia, có HC giọt nước	Ít HC bia, không có HC giọt nước	

#### 1.3. Chẩn đoán phân loại Thalassemia (2)

Phân loại	Kiểu gen	MCV	Thiếu máu	Điện di Hb
<b>Alpha Thalassemia</b>				
Thể im lặng (silent carrier)	$\alpha\alpha/\alpha-$	Trong giới hạn bình thường	Không	Bình thường < 3% Hb Bart's lúc sinh
Thể nhẹ (Trait)	$\alpha\alpha/-$ $\alpha-/\alpha-$	Thấp	Nhẹ	Bình thường 3 – 8% Hb Bart's lúc sinh
Bệnh HbH	$\alpha-/-$	Thấp	Trung bình	5 - 30% HbH ở người lớn 20 - 40% Hb Bart's lúc sinh
Thể nặng	$-/-$	Thấp	Tử vong	Hiện diện Hb Bart's, Hb Portland, và HbH Không có HbA, HbF, và HbA2
<b>Beta Thalassemia</b>				
Thể im lặng (silent carrier)	$\beta/\beta^+$	Thấp	Nhẹ	HbA2 tăng (3,5 – 7%)
Thể nhẹ (Trait)	$\beta/\beta^0$	Thấp	Nhẹ	HbF tăng trong khoảng 50% bệnh nhân
Thể trung gian	$\beta^+/\beta^+$ and others*	Thấp	Trung bình	
Thể nặng	$\beta^0/\beta^0$	Thấp	Nặng	Chỉ hiện diện HbA2 và HbF Không có HbA

### 1.4. Chẩn đoán phân loại Beta Thalassemia thể nặng và trung gian (1)

	Thể nặng	Thể trung gian
<b>Lâm sàng</b>		
Tuổi phát hiện	< 2	>2
Hb (g/dL)	6 – 7	8 – 10
Gan to/Lách to	Nặng	Vừa – Nặng
<b>Điện di Hb</b>		
HbF (%)	>50	10 – 50
HbA2 (%)	< 4	>4
<b>Cha mẹ</b>	Cả 2 đều có HbA2 cao	Một trong hai có: HbF cao HbA2 ở mức giới hạn
<b>Phân tử</b>		
Loại đột biến	Nặng	Nhẹ/im lặng
Đồng mang gen $\alpha$ – Thalassemia	Không	Có
$\delta\beta$ thalassemia	Không	Có
Đa kiểu hình G $\gamma$ XMN1	Không	Có

## 2. BILAN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ

### 2.1. Bilan xét nghiệm thường quy

- Huyết đồ, hồng cầu lưới, nhóm máu ABO, RhD.
- Phenotype hồng cầu, test Coombs, kháng thể bất thường.
- Sinh hóa máu: ALT, AST, creatinine, glucose, bilirubin (TT, GT, TP), LDH, haptoglobin, axit uric.
- Siêu âm tim, siêu âm bụng, ECG, XQ ngực thẳng.
- TPTNT.
- Siêu vi: HbsAg, antiHCV...

### 2.2. Bilan xét nghiệm để chẩn đoán xác định bệnh

- Điện di Hb.
- Đột biến globin (nếu kết quả điện di Hb chưa xác định được).

### 2.3. Bilan xét nghiệm để đánh giá, theo dõi sự quá tải sắt

#### ❖ Phương pháp không xâm lấn:

- Ferritin huyết thanh.
- Độ bão hòa transferrin.
- NTBI hoặc LPI.
- Đo LIC bằng SQUID hay MRI (R2).
- MRI (T2\*) đo lượng sắt ứ trong tim.

#### ❖ Phương pháp xâm lấn:

- Đo LIC bằng sinh thiết gan (Hội chẩn bệnh viện).

### **3. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ**

#### **3.1. Đánh giá quá tải sắt (3)**

Thông số	Giá trị bình thường	Tình trạng ứ sắt		
		Nhẹ	Trung bình	Nặng
Ferritin huyết thanh ( $\mu\text{g/L}$ )	< 300	>1000 đến < 2500		>2500
LIC (mg Fe/dry wt.)	< 1,2	3 - 7	>7	>15
T2*	>20	14 - 20	8 - 14	< 8
Độ bão hòa Transferrin (%)	20 – 50	>50		
LPI hay NTBI	0 – 0.4	>0,4		

#### **3.2. Truyền máu**

##### **3.2.1. Để xác định ai cần truyền máu, cần xem xét (1)**

- Chẩn đoán xác định bệnh thể nặng.
- Hb < 7g/dl qua 2 lần thử cách nhau >2 tuần (không bao gồm tất cả các nguyên nhân khác như nhiễm trùng) hoặc
- Hb > 7g/dl đi kèm triệu chứng:
  - + Biến dạng mặt.
  - + Chậm phát triển.
  - + Gãy xương.
  - + Tăng tạo máu ngoài tủy.

##### **3.2.2. Mục đích**

- Duy trì cuộc sống và phát triển.
- Hạn chế tối đa các tai biến truyền máu.

##### **3.2.3. Sản phẩm máu truyền**

- Hồng cầu lắng.
- Tốt nhất là HCL phenotype và nghèo bạch cầu.

##### **3.2.4. Mục tiêu**

- Duy trì Hb từ 9 – 9,5g/dl.
- Có thể duy trì lượng Hb thấp hơn khi không có bất kỳ hậu quả có hại nào lên sự phát triển và giúp giảm ứ Fe.

#### **3.3. Điều trị thải sắt**

##### **3.3.1. Chỉ định thải sắt**

- Ferritin >1000ng/ml.
- Sau 10-20 lần truyền máu. BN có biểu hiện ứ sắt điển hình.

- Điều trị thải sắt nên được bắt đầu, không như bệnh ứ sắt di truyền, việc trích bỏ máu để loại bỏ sắt không thích hợp vì do tình trạng thiếu máu mạn tính.

### 3.3.2. Thải sắt

#### DESFERRIOXAMINE (DFO)

- Lựa chọn hàng đầu ở BN thalassemia phụ thuộc truyền máu.
- Đường dùng:
  - + TDD qua bơm tiêm điện 8 – 12h.
  - + TTM liên tục.
  - + TDD bolus (khi bệnh nhân không có nguy cơ bệnh lý tim mạch).
- Liều:
  - + Trẻ em: 20 – 40mg/kg (sử dụng thận trọng lúc trẻ < 3 tuổi và hội chẩn bệnh viện).
  - + Người lớn: 50 – 60mg/kg x 5 - 7 đêm/tuần.
- Chống chỉ định:
  - + Ở bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân (đặc biệt có kèm đau bụng, tiêu chảy, đau khớp cho đến khi nguyên nhân được xác định và khi kháng sinh bắt đầu có hiệu quả).
  - + Dị ứng mức độ nặng không đáp ứng với thuốc chống dị ứng.
  - + Tạm ngưng sử dụng Desferrioxamine khi có biến chứng về thị giác, thính giác đến khi hồi phục hoàn toàn.
  - + Tổn thương xương: còi xương, gói vẹo trong kết hợp sự thay đổi của hành xương, đốt sống.
  - + Tổn thương thận và viêm phổi mô kẽ.
  - + DFO có thể dùng ở phụ nữ có thai. Nên ngưng thuốc trong tam cá nguyệt đầu và có thể dùng trong tam cá nguyệt thứ 2 và thứ 3 trong trường hợp người mẹ có nguy cơ tim mạch cao.
- Tác dụng phụ:
  - + Nổi ban đỏ khu trú, đau tại chỗ chích, phản ứng dị ứng.
  - + Mất thính giác thường có tính chất đối xứng, độc tính lên thị giác (quáng gà, mù màu, giảm thị lực, mất thị lực một vùng, ...), có thể hồi phục nếu ngưng thuốc. Do đó, BN dùng thải sắt liều cao kéo dài nên đo thị lực và thính lực mỗi 6 tháng.
  - + Có thể biến dạng xương, chậm phát triển, đau xương.
- Sử dụng kết hợp vitamin C:
  - + Làm tăng khả năng gắn kết của sắt với thuốc → tăng khả năng thải sắt.
  - + Liều: <2 – 3mg/kg/ngày, dùng cùng lúc truyền DFO.
  - + Chỉ nên bổ sung vit.C sau 1 tháng điều trị DFO.
- Truyền thuốc liên tục 24 giờ: xem xét trong các trường hợp sau:
  - Ứ sắt nặng:*
    - + Ferritin cao kéo dài.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

+ Nồng độ sắt ở gan >15mg/g trọng lượng khô.

*Bệnh tim nặng*

+ Rối loạn nhịp tim nặng.

+ Bằng chứng của suy chức năng thất trái.

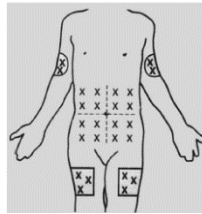
+ Bằng chứng của ứ sắt rất nặng (T2\* <6ms).

*Khi muốn phục hồi nhanh tình trạng ứ sắt trước khi có thai hoặc ghép tủy xương.*

- Nồng độ truyền:

Mỗi lọ 500mg desferrioxamine pha ít nhất 5ml để đạt nồng độ 10%.

- Vị trí tiêm dưới da:



### DEFERIPRONE (DFP)

- *Chỉ định và chống chỉ định (5):*

+ Nên dùng cho trẻ >10 tuổi.

+ Không dùng cho sản phụ.

- *Liều: 75mg/kg chia 3 lần/ngày (uống).*

- *Tác dụng phụ:*

+ Giảm Neutrophile → cần theo dõi PTHH.

+ Viêm khớp.

+ Triệu chứng đường tiêu hóa.

+ Triệu chứng thần kinh: rung giật nhãn cầu, rối loạn dáng đi, rối loạn trương lực cơ..., hiếm gặp.

+ Thiếu kẽm, nhất là ở bệnh nhân bị đái tháo đường.

### DEFERASIROX (DFX, ICL760)

- *Chỉ định và chống chỉ định:*

+ Trẻ >2 tuổi.

+ Chống chỉ định: sản phụ, suy thận.

- *Liều:*

+ 20 – 30mg/kg/ngày (uống 1 lần/ngày trước bữa ăn).

+ Thuốc tan trong nước hoặc nước táo, không sử dụng thìa kim loại để khuấy.

- *Tác dụng phụ:*

+ Hệ tiêu hóa: đau bụng, nôn, tiêu chảy, táo bón.

+ Nổi ban đỏ: ngứa, dạng sẩn.

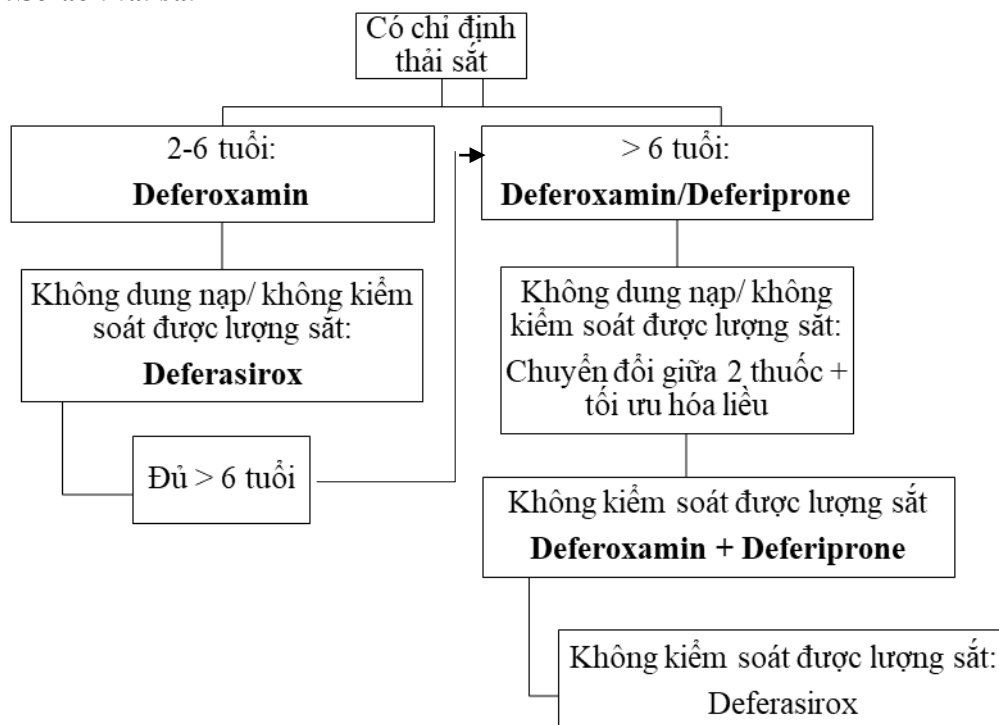
+ Tăng creatinine máu, thường không vượt quá hai lần giới hạn trên của mức creatinine bình thường, tăng thoáng qua.

+ Tăng ALT hơn 2 lần giới hạn trên của mức bình thường.

### 3.3.3. Phối hợp Desferrioxamin và Deferiprone

- **Liều:**
  - + Desferrioxamin 30 – 50mg/kg, 1 lần/ngày x 3 ngày/tuần (cách ngày) TDD.
  - + Deferiprone 75mg/kg/ngày (uống).
- **Chỉ định:**
  - + Thất bại với đơn trị liệu.
  - + Do tác dụng phụ của thuốc.

### 3.3.4. Sơ đồ thải sắt



## 3.4. Cắt lách

### 3.4.1. Chỉ định

- Khi truyền >200 – 220ml HCl/kg/năm.
- Lách to và đau ¼ bụng trên trái hay lách to có khả năng gây vỡ lách.
- Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu do cường lách có triệu chứng: xuất huyết, nhiễm trùng tái đi tái lại
  - + Không nên cắt lách ở trẻ < 5 tuổi do nguy cơ nhiễm Pneumococcal cao.
  - + Tiêm vaccin phòng ngừa *Pneumococcal*, *Hemophilus influenza type B*, *Meningococcal* trước cắt lách ít nhất 2 tuần trước phẫu thuật.
  - + Uống kháng sinh phòng ngừa sau phẫu thuật.

### 3.4.2. Chứng ngừa (2)

- Pneumococcal vaccine:
  - + Nếu chưa tiêm chủng, tiêm sau phẫu thuật 14 ngày.

- + Theo ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), nên chủng ngừa lại mũi thứ 2 sau 5 năm. Ngược lại, theo Châu Âu, chủng ngừa lại sau mỗi 5 năm.
- Hemophilus influenza vaccine:  
Nên tiêm chủng theo lịch tiêm chủng ở trẻ và tiêm 1 mũi trước khi cắt lách.
- Meningococcal vaccine:
  - + 2 mũi cách nhau 2 tháng trước phẫu thuật, sau đó mỗi 5 năm HOẶC
  - + 1 mũi trước PT, mũi 2 sau cắt lách khi có thể, sau đó mỗi 5 năm.

### 3.4.3. Kháng sinh phòng ngừa sau cắt lách (2)

- **Uống Penicillin hay Amoxicillin:**
  - + Ít nhất 3 năm sau cắt lách.
  - + Đến 18 tuổi hay suốt đời đối với BN suy giảm miễn dịch.
- **Liều:**
  - + 2 tháng – 5 tuổi: 125mg x 2 lần/ngày.
  - + >5 tuổi: 250mg x 2 lần/ngày.
- **Dị ứng Penicillin:**  
Xem xét Cephalexin (250mg x 2 lần/ngày), nhóm Macrolide, Cotrim, Clindamycin.

## 3.5. Ngăn ngừa và điều trị biến chứng

### 3.5.1. Dậy thì muộn và suy sinh dục

- **Cận lâm sàng:**
  - + Tuổi xương (X quang xương cổ tay và bàn tay).
  - + Chức năng tuyến giáp (TSH và T4).
  - + Chức năng trục hạ đồi – tuyến yên – sinh dục: hormon hướng sinh dục (Gn-RH), xét nghiệm kích thích LH và FSH.
  - + Hormon sinh dục (testosterone, 17-estradiol).
  - + Siêu âm vùng chậu đánh giá buồng trứng và kích thước tử cung.
  - + Kháng thể đối với transglutaminase.
  - + Xét nghiệm kích thích hormon tăng trưởng.
  - + Insulin Growth Factor-I (IGF-I), Insulin growth factor Binding Protein-3 (IGFBP-3).
- **Điều trị:**
  - + Cần có sự phối hợp của các chuyên gia nội tiết.
  - + Ở nữ: dùng Ethinyl estradiol (uống).
  - + Ở nam: dùng Depot – testosterol (tiêm bắp).

### 3.5.2. Suy giáp

- **Thường** xuất hiện sau 10 tuổi.
- **Lâm sàng:** có thể
  - + Chậm tăng trưởng.



- + Giảm hoạt động, giảm khả năng học tập.
- + Táo bón.
- + Suy tim, tràn dịch màng ngoài tim.
- **Cận lâm sàng:**
  - + Cần đánh giá mỗi năm, bắt đầu từ 12 tuổi.
  - + TSH, FT4, test TRH (thyrotrophin-releasing hormon) và đáp ứng TSH.
  - + Tuổi xương.
- **Điều trị:**
  - + Chức năng tuyến giáp bất thường có thể hồi phục trong giai đoạn sớm thông qua việc thải sắt và tuân thủ điều trị tốt.
  - + Điều trị tùy thuộc độ nặng của suy giáp.
  - + Dùng L-thyroxine.

### 3.5.3. Rối loạn chuyển hóa đường

- **Chẩn đoán:**
  - + Có thể khởi phát sau 10 tuổi.
  - + Chẩn đoán đái tháo đường: thực hiện trên 2 lần.
- **Đường huyết lúc đói  $\geq 7,0\text{mmol/l}$  (126mg/dl).**
- **Đường huyết sau 2 giờ uống 75 g glucose  $\geq 11,1\text{mmol/l}$  (200mg/dl).**
- Một mẫu đường huyết bất kỳ  $\geq 11,1\text{mmol/l}$  (200mg/dl).
- **Điều trị:**
  - + Thay đổi chế độ ăn.
  - + Thải sắt tích cực.
  - + Dùng Insulin hay Acarbose (ức chế men  $\alpha$ -glucosidase).
- **Theo dõi:**
  - + Đường huyết.
  - + Kiểm tra ceton máu nếu đường huyết  $>250\text{mg/dl}$ .
  - + Định lượng fructosamine hay glycosylated hemoglobin (HbA1C).
  - + Đường niệu (bị ảnh hưởng bởi ngưỡng đường của thận).
  - + Chức năng thận (creatinine máu).
  - + Lipid máu (cholesterol, HDL, LDL, triglycerides).
  - + Đạm niệu.
  - + Đánh giá bệnh lý võng mạc.

### 3.5.4. Suy cận giáp

- **Khái niệm:**
  - + Là biến chứng muộn do ứ sắt và/hoặc thiếu máu.
  - + Thường bắt đầu sau 16 tuổi.
- **Lâm sàng:**
  - + Dị cảm, vọp bẻ.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- + Co cứng, co giật...
- **Cận lâm sàng:**
  - + Calci máu.
  - + Phosphate máu.
  - + Cân bằng phosphate.
  - + Định lượng hormon PTH (hormon tuyến cận giáp).
  - + Xạ hình xương: loãng xương, biến dạng xương.
- **Điều trị:**
  - + Vitamin D uống.
  - + Calcitriol 0,25-1,0 $\mu$ g x 2/ngày.
  - + Con tetany và suy tim do hạ calci máu nặng: tiêm calci tĩnh mạch và dùng máy theo dõi nhịp tim, duy trì bằng vitamin D đường uống.
- **Theo dõi:**
  - + Canxi, phosphate máu mỗi 3 tháng.

### Bilan theo dõi và đánh giá trong suốt quá trình điều trị (4):

Theo dõi	Chỉ số	Thời điểm bắt đầu	Tần suất theo dõi
Sự quá tải sắt	Ferritine huyết thanh	Trước khi bắt đầu truyền máu	Mỗi 3 tháng
	LIC	Sau 10-20 lần truyền máu	Mỗi năm
	Quá tải sắt ở tim	10 tuổi	Mỗi 1-2 năm
Khi dùng thuốc thải sắt	Đo thính lực	Khi bắt đầu dùng thuốc thải sắt	Mỗi năm
	Khám mắt		
	Định lượng Zn <sup>2+</sup> , Cu <sup>2+</sup>		
Chức năng gan	ALT, AST, ALP, Bil	Trước khi bắt đầu truyền máu	Mỗi tháng (theo kinh nghiệm tại bệnh viện)
Chức năng tim	Khám tim	Lúc chẩn đoán	Mỗi 6 tháng
	SA tim MRI T2*	10 tuổi	Mỗi năm
Chức năng nội tiết	Dáng người lùn: chiều cao khi đứng và khi ngồi	Lúc chẩn đoán	Mỗi 6 tháng
	Suy sinh dục: giai đoạn dậy thì*	10 tuổi	Mỗi năm cho đến khi dậy thì hoàn toàn
	Suy giáp: TSH	12 tuổi	Mỗi năm
	Suy phó giáp: Ca, Phosphat**	12 tuổi	Mỗi năm
	Tiểu đường: đường huyết bất kỳ	Trước truyền máu	Mỗi 6 tháng
Biến chứng xương	Loãng xương: DEXA scan	10 tuổi	Mỗi 1-2 năm
Nhiễm trùng	HBsAg, HBsAb HCV serology HIV serology	Trước truyền máu	Mỗi 2- 3 năm

\*Chậm dậy thì: không có thay đổi đặc điểm dậy thì ở trẻ gái 13 tuổi và trẻ trai 14 tuổi  
Suy sinh dục: tinh hoàn < 4ml (trẻ trai) hay không phát triển ngực (trẻ gái) lúc 16 tuổi  
\*\* Nếu Ca, P bất thường thì nên kiểm tra PTH.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. TIF, Guideline for the clinical management of thalassemia, 2nd, 2008.
2. UpToDate2011.
3. Jensen PD, et al, Blood, 2003;101:91-6 Jensen PD, et al, Blood, 2003;101:4632-9.
4. Guidelines for the Clinical Care of patients with thalassemia in Canada, 2009.

## BỆNH HEMOPHILIA

### 1. CHẨN ĐOÁN BỆNH

#### 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định người bệnh hemophilia

##### 1.1.1. Lâm sàng

- Nam giới.
- Dễ bầm tím, từ khi còn nhỏ.
- Chảy máu lâu cầm, tái phát nhiều lần ở nhiều vị trí, đặc biệt ở khớp (70-80%) và cơ (10-20%).
- Chảy máu bất thường sau chấn thương hoặc phẫu thuật.
- Tiền sử: trong gia đình có người nam bên họ mẹ bị chảy máu lâu cầm.

##### 1.1.2. Cận lâm sàng

- PT: bình thường, APTT: kéo dài, định lượng yếu tố I: bình thường.
- Số lượng tiểu cầu: bình thường, Co cục máu: bình thường.
- Thời gian máu chảy TS: bình thường.
- Định lượng yếu tố VIII/IX: < 40%.

### 1.2. Chẩn đoán phân biệt

#### 1.2.1. Phân biệt Hemophilia A với bệnh Von Willebrand

- *Lâm sàng*: Gặp ở cả hai giới, biểu hiện chính là chảy máu niêm mạc, ít gặp chảy máu cơ khớp.
- *Xét nghiệm*
  - + Thời gian máu chảy: kéo dài.
  - + Co cục máu đông: co không hoàn toàn.
  - + Định lượng yếu tố VIII: giảm hay bình thường.
  - + Định lượng yếu tố vWF: Ag giảm.
  - + Định lượng yếu tố vWF: Act giảm.

#### 1.2.2. Hemophilia với các nguyên nhân khác gây kéo dài APTT

##### ❖ Do thiếu hụt các yếu tố khác tham gia con đường đông máu nội sinh

- Thiếu yếu tố XI bẩm sinh
  - + Gặp ở cả nam và nữ.
  - + Thường chỉ chảy máu bất thường sau can thiệp, phẫu thuật.
  - + Định lượng yếu tố XI giảm.
- Thiếu yếu tố XII bẩm sinh:
  - + Gặp ở cả nam và nữ.
  - + Lâm sàng không có biểu hiện chảy máu bất thường.
  - + Định lượng yếu tố XII giảm.

##### ❖ Do có chất ức chế:

- Hemophilia mắc phải.

- + Không có tiền sử chảy máu bất thường từ nhỏ, hay gặp ở người già, phụ nữ sau sinh, người có bệnh lý kèm theo như bệnh tự miễn hoặc ung thư. Thường xuất huyết dưới da, tụ máu trong cơ nhiều hơn là chảy máu khớp.
- + Xét nghiệm: APTT kéo dài, APTT hh ở 37°C trong 2 giờ kéo dài, yếu tố VIII/IX giảm, định lượng chất ức chế (+).
- Kháng thể kháng phospholipid
  - + Lâm sàng: Thường có biểu hiện tắc mạch (ở người trẻ), sảy thai liên tiếp hay thai lưu hay sanh non hay tiền sản giật.
  - + Xét nghiệm: APTT kéo dài, APTT hh kéo dài (hầu hết không phụ thuộc thời gian và nhiệt độ), có các kháng thể kháng phospholipid dương tính 2 lần cách nhau 12 tuần như: LA, anti - cardiolipin, anti-β2 glycoprotein...

### 1.3. Chẩn đoán mức độ bệnh

Mức độ	Nồng độ yếu tố VIII hoặc IX (%)	Đặc điểm chảy máu
Nặng	<1%	Chảy máu xuất hiện tự nhiên, hay gặp chảy máu cơ khớp.
Trung bình	1%-5%	Thường chảy máu sau chấn thương nhẹ, có khi chảy máu tự nhiên, chảy máu nặng sau chấn thương lớn, sau phẫu thuật.
Nhẹ	5%-40%	Chảy máu xuất hiện sau chấn thương lớn hoặc sau phẫu thuật.

### 1.4. Chẩn đoán người mang gen Hemophilia

- Nữ giới, có quan hệ huyết thống với người bệnh.
- Có thể có biểu hiện chảy máu kéo dài bất thường: chảy máu niêm mạc, kinh nguyệt kéo dài, chảy máu kéo dài sau can thiệp, sau phẫu thuật...
- Nồng độ yếu tố VIII/IX: có thể bình thường hoặc giảm (nếu nồng độ YTĐM < 40% được điều trị như hemophilia thể nhẹ).
- Chẩn đoán di truyền học.

### 1.5. Chẩn đoán trước sinh thai nhi mang gen Hemophilia

- Được thực hiện tại các cơ sở chuyên khoa sâu, có sự phối hợp giữa các chuyên khoa: Huyết học, Sản, Di truyền...
- Cần lưu ý bổ sung yếu tố đông máu cho thai phụ có nồng độ yếu tố đông máu thấp trước khi tiến hành thủ thuật.
- Đối tượng: Nữ mang gen đang có thai giới tính nam.
- Phương pháp:
  - + Sinh thiết gai nhau lúc thai được 9-14 tuần hay chọc ối nếu thai được 15-17 tuần. Tỷ lệ sảy thai 0,5-1,3%.
  - + Xét nghiệm di truyền học.

### 1.6. Chẩn đoán trước cấy phôi

- Được thực hiện tại các cơ sở chuyên khoa sâu, có sự phối hợp giữa các chuyên khoa: Huyết học, Sản, Di truyền...
- Mục đích: Để tạo ra những phôi thai không mang gen bệnh Hemophilia.

- Đối tượng: Phụ nữ mang gen Hemophilia hay vợ của người bệnh Hemophilia muốn có con.

## 2. BILAN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

### 2.1. Bilan xét nghiệm thường quy

- Huyết đồ, nhóm máu.
- PT, APTT, định lượng yếu tố I, Co cục máu.
- ALT, AST, GGT, Ure, Creatinin, Glucose máu lúc đói, Ion đồ.
- HBsAg, Anti HCV, HIV.
- Tổng phân tích nước tiểu.
- X quang phổi thẳng, ECG, Siêu âm tim-bụng.

### 2.2. Bilan xét nghiệm để chẩn đoán xác định bệnh

- APTT hỗn hợp.
- Định lượng yếu tố VIII/IX.

### 2.3. Bilan xét nghiệm để tìm nguyên nhân bệnh

- PCR: xác định đột biến đặc hiệu hemophilia A như đảo đoạn intron 22, nếu âm tính, tìm đảo đoạn intron 1.
- Giải trình tự gen: nếu PCR (-), để tìm đột biến điểm và hemophilia B.

### 2.4. Bilan xét nghiệm để chẩn đoán biến chứng bệnh

#### 2.4.1. Chất ức chế YT VIII/IX

- Định tính chất ức chế yếu tố VIII/IX (APTT hỗn hợp ủ 2 giờ): kéo dài.
- Định lượng chất ức chế yếu tố VIII/IX (XN Bethesda) khi APTT hỗn hợp ủ 2 giờ kéo dài.
- Thời điểm làm XN:
  - + TE: mỗi 5 ngày có điều trị YTĐM (từ N1- N20 đầu tiên của điều trị) → mỗi 10 ngày (từ N21-50 của điều trị) → sau đó: mỗi 3 tháng cho đến khi đủ 15 tuổi.
  - + NL: mỗi 6 tháng.
  - + HAY bất cứ khi nào thấy lâm sàng đáp ứng kém với điều trị hay kết quả định lượng yếu tố VIII/IX thấp hơn liều đã tính toán truyền vào hay thời gian bán hủy của yếu tố truyền vào bị rút ngắn.
  - + Trước phẫu thuật.

#### 2.4.2. *Lây nhiễm virus qua đường truyền máu: tư vấn trước và sau XN*

- HBsAg, Anti HCV, HIV mỗi 6 tháng/lần.

#### 2.4.3. Theo dõi các biến chứng hệ cơ xương khớp

- Siêu âm cơ, khớp.
- XQ xương khớp 6 tháng/lần hoặc khi có bất thường. Trường hợp đặc biệt có thể chụp MRI.

### 3. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

#### 3.1. Bổ sung YTĐM

##### 3.1.1. Nguyên tắc

- Bổ sung yếu tố VIII/IX đủ để cầm chảy máu cho bệnh nhân càng sớm càng tốt, trong vòng 2h khi có chảy máu.
- Nồng độ yếu tố VIII/IX cần đạt phụ thuộc vào vị trí chảy máu, mức độ chảy máu và mục đích điều trị (xem bảng).
  - + Lựa chọn chế phẩm yếu tố đông máu tùy thuộc vào sự có sẵn, mức độ chảy máu, vị trí chảy máu, ưu tiên sử dụng yếu tố cô đặc cho bệnh nhân chảy máu nặng.
- Desmopressin (DDAVP): Chỉ định cho Hemophilia A mức độ nhẹ (HCBV)
  - + Liều 0,3 mcg/kg/ngày, pha 50-100ml NaCl 0,9% TTM 20-30 phút.
  - + Có thể xịt mũi đối với chảy máu nhẹ: liều 300mcg (BN có thể trọng > 50kg) hay 150mcg (BN có thể trọng < 50kg).

##### 3.1.2. Cách tính liều

###### ❖ Hemophilia A

**Lượng YT VIII dùng (IU) = [Nồng độ YT VIII cần đạt – Nồng độ yếu tố VIII bệnh nhân](%) x P (kg)/ 2.**

- Mỗi đơn vị yếu tố VIII/kg cơ thể có thể nâng nồng độ yếu tố VIII của bệnh nhân lên được khoảng 2%.
- T1/2 của yếu tố VIII từ 8 – 12 giờ vì vậy trường hợp chảy máu nặng cần bổ sung yếu tố VIII mỗi 12 giờ.
- Yếu tố VIII cô đặc.
- Kết tủa lạnh: 70 IU/túi 50ml.

###### ❖ Hemophilia A

**Lượng YT IX dùng (IU) = [Nồng độ YT IX cần đạt – Nồng độ yếu tố IX bệnh nhân](%) x P (kg).**

- Mỗi đơn vị yếu tố IX/kg thể trọng có thể nâng nồng độ yếu tố IX của bệnh nhân lên được khoảng 1%.
- T1/2 của yếu tố IX từ 18-24 giờ vì vậy tiêm truyền 1 lần/24 giờ.
- Yếu tố IX cô đặc.
- Huyết tương tươi đông lạnh (FFP) (1IU/1ml)(túi 150-200-250ml): liều chấp nhận ban đầu 15-20ml/kg (nếu >20ml/kg thì xem xét dùng FIX concentrate).

**Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2**

**3.1.3. Bảng khuyến cáo nồng độ yếu tố đông máu cần đạt và thời gian sử dụng (tham khảo của NIHBT/BYT) (sau 2 giờ)**

*(Thời gian bán hủy: 12 giờ đối với Yếu tố VIII, 24 giờ đối với Yếu tố IX)*

Vị trí xuất huyết		Hemophilia A		Hemophilia B	
		Nồng độ cần đạt (%)	Thời gian duy trì (ngày)	Nồng độ cần đạt (%)	Thời gian duy trì (ngày)
Khớp, chảy máu răng miệng		15-30	1-2 ngày, có thể lâu hơn nếu chưa đáp ứng hoàn toàn	15-30	1-2 ngày, có thể kéo dài nếu chưa hồi phục hoàn toàn
Cơ (không có tổn thương thần kinh đi kèm, trừ cơ đáy chậu)		15-30	2-3 ngày, có thể lâu hơn nếu chưa đáp ứng hoàn toàn	15-30	2-3 ngày, có thể lâu hơn nếu chưa đáp ứng hoàn toàn
Cơ đáy chậu hoặc cơ ở sâu có tổn thương thần kinh đi kèm	Tấn công	40-60	1-2	40-60	1-2
	Duy trì	20-30	3 – 5, có thể kéo dài hơn đến khi hồi phục chức năng	20-30	3 – 5, có thể kéo dài hơn đến khi hồi phục chức năng
Đầu, thần kinh trung ương	Tấn công	60-80	1-5	60-80	1-5
	Duy trì	30-50	6-10	30-50	6-10
	Củng cố	20-30	11- 21	20-30	11-21
Xuất huyết tiêu hóa	Tấn công	40-60	1-7	40-60	1-7
	Duy trì	20-40	8-14	20-40	8-14
Tiểu máu		30-50	3-5	30-50	3-5
Vết thương sâu		30-50	5-7	30-50	5-7
Cổ và ngực	Tấn công	60-80	1-7	50-70	1-7
	Duy trì	30-50	8-14	30-50	8-14
Phẫu thuật nhỏ	Trước mổ	40-60		40-60	
	Sau mổ	30-40	1-5 ngày, tùy thuộc vào loại phẫu thuật	30-40	1-5 ngày, tùy thuộc vào loại phẫu thuật
Phẫu thuật lớn	Trước mổ	60-80		60-80	
	Sau mổ	50-80	1-3	50-80	1-3
		30-50	4-6	30-50	4-6
		15-30	7-14	15-30	7-14

Lưu ý: Số lần dùng và khoảng thời gian dùng có thể điều chỉnh tùy thuộc độ nặng và khoảng thời gian chảy máu



**3.1.4. Bảng khuyến cáo liều dùng Yếu tố đông máu cô đặc có thời gian bán hủy kéo dài**

Lưu ý: Khoảng cách tiêm nhắc và số ngày dùng có thể điều chỉnh tùy thuộc độ nặng XH cho đến khi ngừng XH hay lành vết thương hay hồi phục chức năng.

Vị trí xuất huyết		Hemophilia A		Hemophilia B	
		Eloctate (rFVIII <sup>FC</sup> ) Tiêm nhắc lại mỗi 24h		Alprolix (rFVIII <sup>FC</sup> ) Tiêm nhắc lại mỗi 48h	
		Liều dùng (IU/kg)	Thời gian dùng (ngày)	Liều dùng (IU/kg)	Thời gian dùng (ngày)
Khớp XH răng miệng		10	1-2	10-20	1-2
Cơ (không kèm tổn thương TK, trừ cơ đáy chậu)		10	2-3	10-20	2-3
Cơ đáy chậu Cơ sâu kèm tổn thương TK	Tấn công	10-20	1-2	10-20	1-2
	Duy trì	10	3-5	10	3-5
Đầu Thần kinh trung ương	Tấn công	30-40 Tiêm nhắc lại mỗi 12h trong 3 ngày đầu	1-5	50-60 Tiêm nhắc lại mỗi 24h trong 3 ngày đầu	1-5
	Duy trì	15-25	6-10	30-50	6-10
	Củng cố	10-15	11- 21	20-30	11-21
XH tiêu hóa XH cổ, lồng ngực	Tấn công	30-40 Tiêm nhắc lại mỗi 12h trong 3 ngày đầu	1-7	50-60 Tiêm nhắc lại mỗi 24h trong 3 ngày đầu	1-7
	Duy trì	15-25	8-14	30-50	8-14
Tiểu máu		30-40	3-5	50-60	3-5
Vết thương sâu		15-25	5-7	30-50	5-7
Phẫu thuật nhỏ, bao gồm nhỏ răng	Trước mổ	20-30		30-40	
	Sau mổ	20-30	1-5 ngày, tùy loại phẫu thuật	30-40	1-5 ngày, tùy loại phẫu thuật
Phẫu thuật lớn	Trước mổ	60-80		60-80	
	Sau mổ	50-80	1-3	50-80	1-3
		30-50	4-6	30-50	4-6
		15-30	7-14	15-30	7-14

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

**3.1.5. Điều trị tại nhà:** 1 liều đầu tại nhà trước khi đưa người bệnh đến BV (trước 2 giờ)

Vị trí xuất huyết	Hemophilia A/B
	Nồng độ cần đạt (%)
Khớp, chảy máu răng miệng	10-20
Cơ (không có tổn thương thần kinh đi kèm, trừ cơ đáy chậu)	10-20
Cơ đáy chậu hoặc cơ ở sâu có tổn thương thần kinh đi kèm	30-50
Đầu, thần kinh trung ương	50-70
Xuất huyết tiêu hóa	30-50
Tiểu máu	20-40
Vết thương sâu	20-40
Cổ và ngực	50-70

### 3.2. Điều trị bệnh nhân có chất ức chế: thường gặp ở Hemophilia A

#### 3.2.1. Điều trị chảy máu: (HCBV)

- Chất ức chế hiệu giá thấp ( $\leq 5$  BU): YTĐM liều cao
  - + Liều đầu 70-100UI YT VIII/kg bolus, tiếp theo bởi 4-14IU YT VIII/kg/giờ TTM liên tục (số ngày dùng theo bảng HD 3.1.3.)
- Chất ức chế hiệu giá cao ( $> 5$  BU): dùng bypass
  - + PCC (Phức hợp prothombin cô đặc), APCC (Phức hợp prothrombin cô đặc hoạt hóa, FEIBA): 50-100UI/kg/ngày, không vượt quá 200UI/kg/ngày vì nguy cơ huyết khối. Không kết hợp với Tranexamic acid vì nguy cơ tắc mạch.
  - + Yếu tố VIIa tái tổ hợp: Dùng sớm trước 2 giờ. Liều 90mcg/kg mỗi 2-3h cho đến khi cầm máu, liều và khoảng cách sau đó tùy vào từng bn, hoặc liều duy nhất 270mcg/kg.
  - + Trao đổi huyết tương: xem 3.2.2.a.

Lưu ý: Trong trường hợp khó kiểm soát chảy máu cần điều chỉnh liều hoặc thay đổi loại chế phẩm.

#### 3.2.2. Điều trị chất ức chế

a. Trao đổi huyết tương (HCBV): kết quả tạm thời

- Chỉ định:
  - + Khi cần giảm hiệu giá chất ức chế nhanh chóng (trước phẫu thuật khẩn nhưng không cấp cứu).
  - + Chảy máu nặng không kiểm soát được với thuốc bypass.
- Kỹ thuật ly tâm tách dòng chảy tế bào liên tục (continuous flow cell-separation centrifuges). Thể tích bằng 1-1,5 lần thể tích huyết tương.
- Thời gian thực hiện 1 lần/ngày x 2-3 ngày liên tục.
- Bổ sung YTĐM với liều thích hợp sau lần trao đổi huyết tương cuối cùng, nhằm đạt nồng độ đỉnh tối đa trong huyết tương bệnh nhân. Cuộc phẫu thuật nên được sắp xếp trùng với thời điểm đỉnh này (nếu có).
- Có thể phối hợp IV gamma globulin liều cao 1g/kg/ngày x 2 ngày.

- b. Ức chế miễn dịch: (HCBV) Hiệu quả chưa rõ ràng, có thể dùng corticoid hay cyclophosphamide đơn độc hoặc phối hợp (bước 1). Nếu không đáp ứng có thể qua bước 2 (Cyclosporine A hay Rituximab hay IV gama globulin liều cao)
- Prednisolone 1mg/kg/ngày ± Cyclophosphamide 2-3mg/kg/ngày uống × 6-8 tuần.
  - Cyclosporine A 10-15mg/kg/ngày giữ CsA máu từ 150-350ng/ml x 3-4 tuần.
  - Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> TTM mỗi tuần (ngày 1, 8, 15, 22) (đang nghiên cứu có thể là bước 1).
  - IV gama globulin liều cao 1g/kg/ngày x 2 ngày.
- c. Liệu pháp cảm ứng dung nạp miễn dịch (immune tolerance induction therapy- ITI):
- Đối tượng: khi hiệu giá kháng thể cao > 5BU.
  - Thời điểm bắt đầu:
    - + Chờ đến khi hiệu giá kháng thể 5-10BU (Theo dõi sát HGKT + tránh dùng YT VIII cô đặc trong lúc chờ).
    - + Bất kể HGKT, nếu sau 1-2 năm kể từ khi phát hiện chất ức chế hay khi có XH nặng/đe dọa tính mạng.
  - Liều: 25-30UI YT VIII/kg x 3 lần/tuần.
  - Theo dõi:
    - + Định lượng chất ức chế mỗi tháng (kể từ tháng thứ 3) đến khi chất ức chế âm tính ổn định thì đo độ hồi phục yếu tố VIII hàng tháng. Khi sự hồi phục yếu tố VIII đạt > 66% thì đo thời gian bán hủy sau 3 ngày không dùng yếu tố mỗi 3 tháng đến khi T1/2 > 6 giờ.
  - Yếu tố tiên lượng:
    - + Tiên lượng tốt: nếu có cả 3 yếu tố (Không có phác đồ nào được chứng minh ưu việt hơn)
      - ✓ Tiên sử có đỉnh HGKT < 200BU (rất tốt nếu < 50BU).
      - ✓ HGKT trước ITI < 10BU.
      - ✓ < 5 năm kể từ khi chẩn đoán ITI.
    - + Tiên lượng xấu: Tỷ lệ thành công cao hơn nếu dùng phác đồ liều cao > 200IU/kg/ngày
      - ✓ Tiên sử có đỉnh HGKT > 200BU và/hoặc
      - ✓ HGKT trước ITI > 10 BU và/hoặc
      - ✓ > 5 năm kể từ khi chẩn đoán ITI.
  - Phòng ngừa khi ITI:
    - + Trước ITI: rFVIIa.
    - + Trong lúc ITI:
      - ✓ XH khớp hay nội sọ: FEIBA hay rFVIIa.
      - ✓ Theo dõi sự hồi phục YT VIII khi HGKT = 10BU.
      - ✓ Ngưng bypass ở bất cứ mức độ hồi phục nào của YT VIII.
  - Đánh giá kết quả:
    - + Thành công hoàn toàn:
      - ✓ HGKT = 0.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- ✓ Hồi phục YT VIII bình thường ( $\geq 66\%$  giá trị ước tính).
- ✓ T1/2 YT VIII bình thường ( $\geq 6$  giờ sau 3 ngày không dùng yếu tố VIII).
- ✓ Không xảy ra đáp ứng hồi tưởng nếu có tiếp xúc YT VIII sau đó.
- + Thành công một phần:
  - ✓ HGKT  $< 5BU$ .
  - ✓ Hồi phục YT VIII  $< 66\%$  giá trị ước tính.
  - ✓ T1/2 YT VIII  $< 6$  giờ sau 3 ngày không dùng yếu tố VIII.
  - ✓ Có đáp ứng lâm sàng với YT VIII.
  - ✓ Không tăng HGKT  $> 5BU$  trong 6 tháng chỉ ĐT khi XH hay 12 tháng ĐT phòng ngừa.
- + Thất bại:
  - ✓ Không đạt tiêu chuẩn thành công hoàn toàn/1 phần trong 33 tháng.
  - ✓ Giảm  $< 20\%$  HGKT trong khoảng 6 tháng bất kỳ sau 3 tháng đầu của ITI, nghĩa là: ITI được ít nhất 9 tháng và tối đa 33 tháng (dù có thể vẫn tiếp tục ITI).
- + Nếu thất bại/thành công một phần với đợt ITI đầu tiên ?
  - ✓ Tiếp tục phác đồ ITI ban đầu.
  - ✓ Tăng liều tối đa.
  - ✓ Đổi sang sản phẩm YT VIII có chứa VWB nếu lúc đầu dùng sản phẩm tái tổ hợp hay đơn dòng.
  - ✓ Xem xét bổ sung thêm Rituximab hay thuốc điều hòa miễn dịch khác.

### 3.3. Điều trị hỗ trợ

- RICE: Chườm đá, băng ép, nâng cao vị trí tổn thương, nghỉ ngơi (XH cơ khớp)
- Thuốc ức chế tiêu fibrin: Acid Tranexamic (biệt dược Transamin, Medsamic) 25mg/kg cân nặng mỗi 6-8 giờ x 5-10 ngày (uống) (có thể pha 1g trong 10ml nước ngậm súc miệng 5 phút rồi nuốt sẽ hiệu quả hơn trong XH miệng; TE 20mg/kg). Chống chỉ định khi có tiểu máu, có huyết khối (não, tim). Không dùng đồng thời với APCCs vì khả năng gây cục máu đông. Hiệu quả cao trong XH niêm mạc.
- Dexamethasone: Chỉ định: Viêm khớp sau khi đã ngừng chảy máu: thời gian  $< 1$  tuần với liều 0,05mg/kg.
- Giảm đau: Paracetamol, Paracetamol kết hợp codein.
- An thần.
- Phục hồi chức năng sau mỗi đợt chảy máu cơ khớp.
- Tránh dùng acetylsalicylic acid (ASA) và NSAIDs.

### 3.4. Điều trị biến chứng khác

- Biến chứng cơ xương khớp: theo chuyên khoa.
- Viêm gan B, viêm gan C, HIV: theo chuyên khoa.
- Thiếu máu: Bổ sung sắt (nếu thiếu sắt), truyền khối hồng cầu giữ Hb  $\geq 8g/dl$  (khi có xuất huyết cấp gây thiếu máu).
- Nhiễm trùng: kháng sinh.

### 3.5. Các điều trị khác

#### 3.5.1. Thủ thuật răng

- Nhìn chung, khám và làm sạch thông thường thì không cần nâng YTĐM.
- Nếu làm sạch hay lấy mảng bám hay cạo vôi răng mà có thể gây chảy máu thì cần dùng YTĐM, DDAVP, thuốc ức chế tiêu fibrin trước và có thể sau khi làm thủ thuật.
- Nhổ răng: Nâng YTĐM >30%. Truyền 1 lần YTĐM liều 15 IU/kg trước nhổ răng, dùng tranexamic acid trước truyền và kéo dài 5 ngày sau nhổ (uống hay súc miệng). Fibrin sealant giúp phòng ngừa XH sau nhổ răng, làm giảm nhu cầu truyền YTĐM.
- Nếu phong bế xương hàm, cần nâng lên 50% (hemophilia A) hay 40% (hemophilia B).
- Nếu gây tê tại chỗ trên bn thể nhẹ - vừa thì không cần truyền YTĐM, có thể dùng DDAVP.
- Đối với thủ thuật nặng hơn cần khâu hay nhổ nhiều lần: phải nhập viện.

#### 3.5.2. Thủ thuật xâm lấn nhẹ

- Bù yếu tố đông máu trước khi tiến hành các thủ thuật này.
- Chọc dò tủy sống, khí máu động mạch, nội soi phế quản sinh thiết, nội soi dạ dày sinh thiết.

## 4. ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG (Điều trị hạn chế biến chứng chảy máu): HCBV

### 4.1. Đối tượng

- Bệnh nhân hemophilia mức độ nặng, <15 tuổi:
  - + Thời gian bắt đầu: sau khi có chảy máu khớp lớn lần thứ 1.
  - + Thời gian kết thúc: Đến khi trẻ đủ 15 tuổi.
- Bệnh nhân hemophilia >15 tuổi có XH tái đi tái lại trên khớp đích (XH tự phát  $\geq 3$  lần trên 1 khớp trong vòng 6 tháng) hoặc bệnh nhân mới bị xuất huyết não, màng não.  
Thời gian: 4-8 tuần.

### 4.2. Liều lượng

- Hemophilia A: 10-20 IU/kg/lần x 3 lần/tuần.
- Hemophilia B: 10-20 IU/kg/lần x 2 lần/tuần.

## 5. TỔ CHỨC QUẢN LÝ VÀ CHĂM SÓC TOÀN DIỆN

- Mỗi bệnh nhân cần được đăng kí và quản lý tại trung tâm hemophilia và cần có thẻ bệnh nhân.
- Mỗi bệnh nhân có phiếu theo dõi điều trị tại nhà (theo mẫu). Khi đến khám lần kế tiếp bệnh nhân phải trả lại vở lọ và phiếu theo dõi này cho trung tâm lưu vào hồ sơ ngoại trú.
- Kiểm tra sức khỏe răng miệng định kỳ mỗi 3-6 tháng.
- Đánh giá tổng thể định kỳ về chức năng cơ khớp tại chuyên khoa cơ xương khớp và/hoặc phục hồi chức năng ít nhất 1 lần/năm.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- Bệnh nhân hemophilia cần được lập phả hệ để xác định sớm những người có khả năng mắc bệnh hoặc khả năng mang gen bệnh trong gia đình.
- Tư vấn và tư vấn di truyền cho các thành viên trong gia đình người bệnh Hemophilia.

### *Phiếu theo dõi điều trị tại nhà*

+ Họ và tên				+ Chẩn đoán			
+ Mã số bệnh nhân				+ Chất ức chế			
+ Tuổi				+ Cân nặng			
Ngày tháng năm	Vị trí chảy máu	Tên thuốc	Số lượng (lọ)	Người thực hiện tiêm truyền (Ghi rõ: Điều dưỡng, bác sĩ, người nhà, bệnh nhân)	Hiệu quả (Ghi rõ: Đỡ, đỡ ít, không đỡ...)	Tác dụng phụ nếu có	Tem lọ thuốc

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Williams Hematology 8th Ed 2010.
2. A. Srivastava, A. K. Brewer, E. P. Mauser-Bunchoten, N. S. Key, S. Kitchen, A. Llinas, C. A. Ludlam, J. N. Mahlangu, K. Mulder, M. C. Poon and A. Street. Guidelines for the management of Hemophilia, Haemophilia (2013), 19, 1–47.
3. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the united kingdom haemophilia centre doctors organisation 2006.
4. Carol K. Kasper . Diagnosis and management of inhibitors to factors VIII and IX. Treatment of hemophilia . September 2004 . No 34.
5. D. M. Dimichele et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia(2007),13(Suppl. 1), 1–22.

**PHỤ LỤC**

**HƯỚNG DẪN DÙNG YẾU TỐ VIII CÔ ĐẶC  
(HEMOFIL 250 IU)**

1. Xuất huyết cơ - khớp:
  - Người lớn: 2 lọ x 2 (TM cách nhau 12h) x 1-2 ngày.
  - Trẻ em: 1 lọ x 2 (TM cách nhau 12h) x 1-2 ngày.
2. Xuất huyết khác: Xin ý kiến lãnh đạo.
3. Nếu thời gian dùng > 2 ngày: Xin ý kiến lãnh đạo.

**HƯỚNG DẪN DÙNG YẾU TỐ IX CÔ ĐẶC  
(REPLENIN 500 IU)**

1. Xuất huyết cơ - khớp:
    - Người lớn: 2 lọ (TM), lặp lại sau 24h x 1-2 ngày.
    - Trẻ em: 1 lọ (TM), lặp lại sau 24h x 1-2 ngày.
  2. Xuất huyết khác: Xin ý kiến lãnh đạo.
  3. Nếu thời gian dùng > 2 ngày: Xin ý kiến lãnh đạo.
- \* Lưu ý: YTĐM cô đặc VIII, IX chỉ dùng trong nội trú.

## BỆNH THIẾU MÁU THIẾU SẮT

### 1. CHẨN ĐOÁN

#### 1.1. Chẩn đoán xác định thiếu máu thiếu sắt

##### 1.1.1. Lâm sàng

- Thiếu máu: choáng váng, ù tai, hoa mắt, nhức đầu, khó thở khi gắng sức, thờ gập, tim đập nhanh, da xanh, niêm nhợt...
- Thiếu sắt: Hc Kelly Paterson= Nuốt khó - viêm lưỡi - loét mép.
  - + Móng tay, chân: lõm, giòn, dễ gãy.
  - + Lưỡi đỏ, đau, teo đét, mất gai.
  - + Môi khô, loét mép.
  - + Nuốt khó, ăn khó tiêu.
- Tiền căn:
  - + **Bản thân:**
    - Chế độ dinh dưỡng.
    - Dùng thuốc aspirin/NSAIDs.
    - Hiến máu, khai thác nguồn mất máu nếu có (xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết âm đạo...).
  - + **Gia đình:**
    - Thiếu máu thiếu sắt (có thể liên quan đến rối loạn hấp thu sắt di truyền).
    - Bệnh lý huyết học (thalassemia).
    - Rối loạn chảy máu khác.
    - Ung thư đại trực tràng.

##### 1.1.2. Xét nghiệm

- Huyết đồ:
  - + Hb giảm (WHO), MCV <80 fL, MCH <27pg.

<b>Ngưỡng Hb được định nghĩa là thiếu máu (WHO)</b>	
<b>Tuổi - Giới</b>	<b>Ngưỡng Hb (g/dl)</b>
Trẻ em < 5 tuổi	11
Trẻ em 5 tuổi đến < 12 tuổi	11,5
Trẻ em 12 tuổi đến < 15 tuổi	12
Phụ nữ không mang thai ( $\geq 15$ tuổi)	12
Phụ nữ mang thai	11
Nam ( $\geq 15$ tuổi)	13

- + Phết máu ngoại biên: HC nhỏ, nhược sắc (nhạt màu), kích thước không đều, HC mỏng dài, hình bút chì, HC bia.
- + RDW cao.
- Thông số sắt: Sắt huyết thanh (sắt HT), khả năng gắn kết sắt toàn bộ (TIBC-total iron binding capacity), ferritin, độ bão hòa transferrin (sắt HT/TIBC).



- + Sắt HT thấp < 45ug/dL.
- + TIBC cao > 300ug/dL.
- + Ferritin thấp < 20ng/mL.
- Điện di Hb (phân biệt bệnh Thalassemia).

## 1.2. Nguyên nhân TMTS

<b>Trẻ em</b>	Thiếu sắt do chế độ dinh dưỡng Dị ứng sữa bò Tăng trưởng nhanh/trẻ nhẹ cân Bệnh lý đại trực tràng Nhiễm kí sinh trùng Mất máu từ đường tiêu hóa
<b>Phụ nữ tiền mãn kinh</b>	Thiếu sắt do chế độ dinh dưỡng Mất máu (vd rong kinh, từ đường tiêu hóa, chảy máu mũi, bất thường đông cầm máu...) Nhiễm kí sinh trùng Bệnh lý kém hấp thu: bệnh lý đại trực tràng, cắt dạ dày, nhiễm <i>Helicobacter pylory</i> . Bệnh lý đường tiêu hóa, yếu tố nguy cơ: triệu chứng tại đường tiêu hóa, tiền căn gia đình K đại trực tràng, tuổi ≥ 50, TMTS kháng trị, tái diễn, không giải thích được.
<b>Đàn ông/phụ nữ mãn kinh</b>	Mất máu từ đường tiêu hóa (ung thư). Bệnh lý đại trực tràng

## 1.3. Chẩn đoán phân biệt

Bệnh	Fe huyết thanh	TIBC	Ferritin
<i>TM thiếu sắt</i>	Thấp < 45ug/dL	Cao > 300ug/dL	Thấp < 20 ng/ml
<i>TM do viêm</i>	Thấp < 45ug/dL	Thấp hay bình thường < 250ug/dL	Cao > 100ng/ml
<i>TM do viêm+ mất sắt</i>	Thấp < 45ug/dL	Cao > 300ug/dL	Bình thường < 100ng/ml
<i>Thalassemia thể trait</i>	Bình thường	Bình thường	Bình thường
<i>TM nguyên bào sắt</i>	Cao	Bình thường	Bình thường

## 2. ĐIỀU TRỊ

### 2.1. Mục tiêu

- Điều trị nguyên nhân nếu có.
- Bù sắt: Phục hồi Hb bình thường, chỉ số hồng cầu (MCV, MCH), khôi phục lại dự trữ sắt.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

### 2.2. Bù sắt

#### 2.2.1. Bảng tỷ lệ sắt cơ bản trong viên sắt

Muối sắt	Lượng sắt nguyên tố (mg)	Lượng sắt tương đương khi tính luôn muối sắt (mg của muối sắt)
Ferrous fumarate	33	197
Ferrous gluconate ( <i>ferricon</i> )-viên	23,2	200
( <i>Bifehema, nadyfer</i> )-dung dịch	5,8	50
Ferrous sulfate ( <i>Iberet folic-viên</i> )	105	525
Ferrous aminoat ( <i>Adofex-viên</i> )	60	

#### 2.2.2. Bù sắt đường uống

- Liều người lớn: 100-200mg sắt nguyên tố/ngày, uống trước ăn 1h hoặc sau ăn 2h (nếu dạ dày khó chịu có thể uống trong bữa ăn).
- Liều trẻ em: 3-6mg sắt nguyên tố/kg/ngày.
- Bù sắt bằng đường uống nên liên tục 3 tháng sau khi tình trạng thiếu sắt được điều chỉnh để khôi phục lại dự trữ sắt.
- Ascorbic acid: 250-500mg x 2/ngày, uống cùng với thuốc viên sắt, giúp tăng khả năng hấp thu sắt.

Tdp:

- + Trên đường tiêu hóa: buồn nôn, nôn, táo bón hoặc tiêu chảy, đau dạ dày. Nếu tác dụng không mong muốn xảy ra, nên dùng thuốc sau bữa ăn.
- + Phản ứng dị ứng bao gồm nổi mẩn, ngứa và phản ứng phản vệ với vitamin sử dụng.
- + Đi tiểu nước tiểu vàng tươi do riboflavin, phân có màu đen do dùng sắt.

#### 2.2.3. Bù sắt đường tiêm: Nhập viện

- Chỉ định: Không dung nạp, không tuân thủ hoặc thiếu hiệu quả với uống viên sắt, mặc dù đã thay đổi liều lượng, thời gian và tần số.
- Có 3 loại sắt dùng đường tiêm:
  - + iron sucrose (Venofer) và ferric carboxymaltose (Ferinject) chỉ dùng đường tĩnh mạch.
  - + iron (III) hydroxide dextran (Cosmofer) tĩnh mạch, tiêm bắp.
- Mặc dù ban đầu đáp ứng tăng Hb khi bù sắt đường tiêm nhanh hơn, nhưng sau 12 tuần thì mức độ tăng Hb tương tự như bù sắt đường uống.

#### 2.2.4. Chế độ ăn

- Bổ sung thêm nhiều thực phẩm chứa sắt: chocolate, ngũ cốc, các loại hạt, rau củ, gan, thịt đỏ, lòng đỏ trứng...
- Tránh yếu tố giảm hấp thu sắt: trà, cà phê, trứng, calcium, thuốc kháng acid.

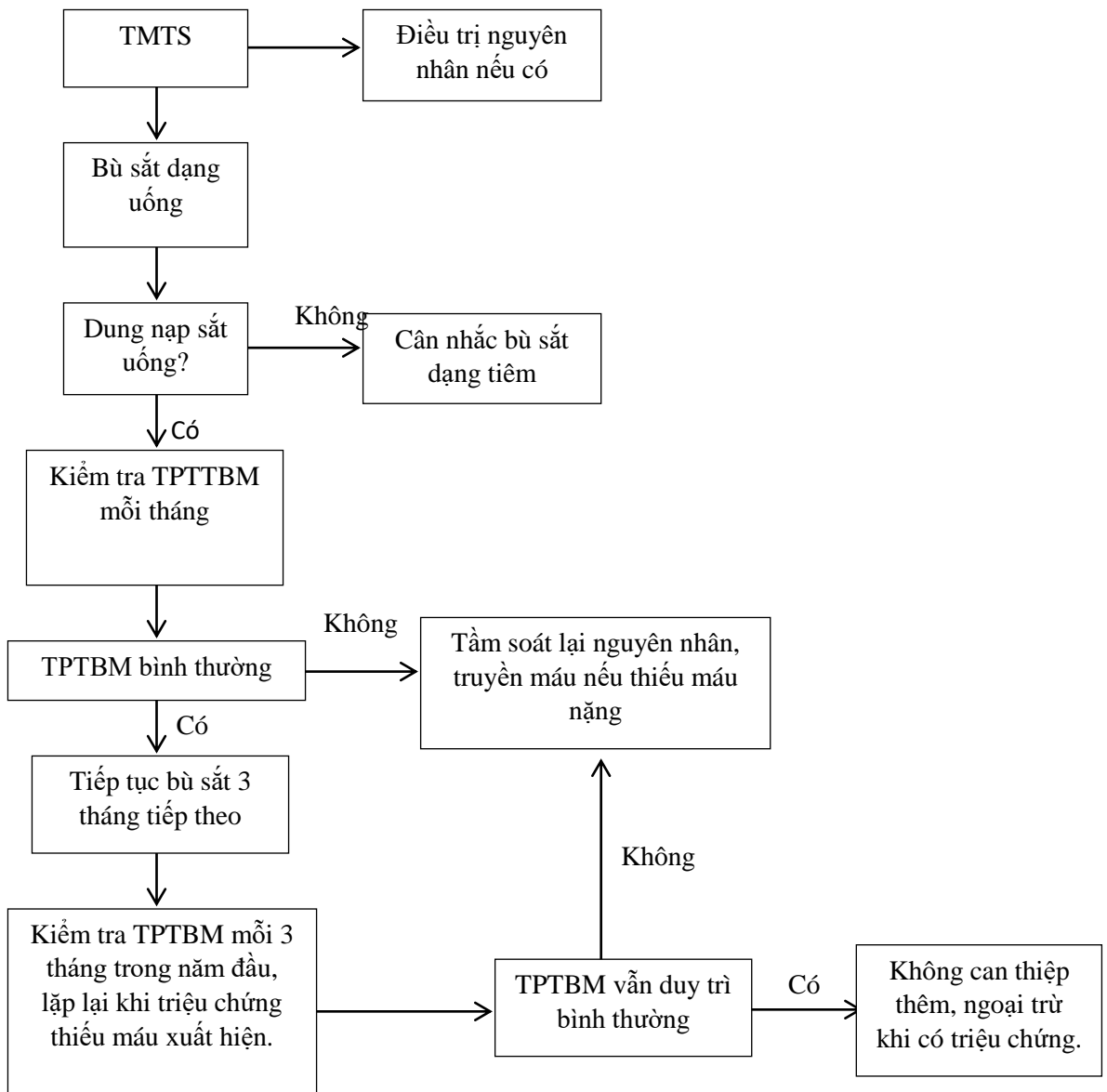
### 2.3. Chỉ định truyền máu

- Truyền máu được chỉ định trong trường hợp thiếu máu thiếu sắt có triệu chứng thiếu oxy trên lâm sàng hoặc bệnh lý tim mạch không ổn định.

- Theo AABB, ngưỡng Hb có chỉ định truyền máu trong trường hợp huyết động học ổn định và không kèm tình trạng xuất huyết là  $< 6\text{g/dl}$ .
- Truyền máu để đưa Hb ở mức an toàn, không phải trở về giá trị bình thường.

#### 2.4. Theo dõi điều trị

- Sau khi bù sắt, HCL tăng trong vòng 72 giờ; nồng độ Hb tăng  $2\text{g/dl}$  mỗi 3 tuần; khôi phục dự trữ sắt sau 3-6 tháng (người lớn), 2-3 tháng (trẻ em).
- Kiểm tra TPTTBM mỗi tháng.
- Kiểm tra thông số sắt (sắt huyết thanh, Ferritin) sau 3 tháng.
- Khi đã trở về bình thường, nồng độ Hb và các chỉ số HC nên được theo dõi mỗi 3 tháng trong 1 năm, sau đó lặp lại khi triệu chứng thiếu máu xuất hiện trở lại.



**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Wintrobe's Clinical Hematology 12th Edition.
2. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011 Oct;60(10):1309-16.
3. Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust*. 2010 Nov 1;193(9):525-32.
4. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2012 Jul 3;157(1):49-58.

## **BỆNH BAN XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU HUYẾT KHỐI (TTP: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura)**

### **1. CHẨN ĐOÁN BỆNH**

#### **1.1. Định nghĩa**

**TMA** (Bệnh lý huyết khối vi mạch) đặc trưng bởi sự bất thường mô học (sưng phù của tế bào nội mô và khoang dưới nội mô) của mao mạch và động mạch nhỏ gây ra huyết khối vi mạch và hậu quả là tán huyết vi mạch và giảm tiểu cầu.

**TTP** (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối) còn gọi là hội chứng Moschcowitz, được mô tả đầu tiên năm 1925 với biểu hiện lâm sàng điển hình: giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết vi mạch, rối loạn về thần kinh, suy thận và sốt và không có nguyên nhân nào khác. Cơ chế bệnh sinh: thiếu men ADAMTS13 do di truyền hoặc do kháng thể chống ADAMTS13.

**Typical HUS** (Hội chứng tán huyết ure huyết điển hình): hội chứng tán huyết vi mạch, giảm tiểu cầu, suy thận kèm theo tiêu chảy trước đó gây ra do độc tố Shiga của vi khuẩn (thường là E.Coli O157:H7). Thường gặp ở trẻ em dưới 5 tuổi (chiếm 90-95% các trường hợp HUS).

**Atypical HUS** (Hội chứng tán huyết ure huyết không điển hình): hội chứng tán huyết vi mạch, giảm tiểu cầu, suy thận không kèm theo tiêu chảy trước đó. Thường gặp ở trẻ em dưới 5 năm (5-10% các trường hợp HUS). Cơ chế bệnh sinh là do rối loạn điều hòa bổ thể.

#### **1.2. Chẩn đoán xác định**

Ngũ chứng “classic pentad”: thiếu máu tan máu vi mạch, xuất huyết giảm tiểu cầu, rối loạn thần kinh, sốt và suy thận.

Tuy nhiên, trên thực tế ít khi gặp đầy đủ cả ngũ chứng. Trong khi đó, nếu chờ đợi sẽ chậm trễ trong điều trị. Vì vậy, ***nên nghĩ đến TTP-HUS khi có biểu hiện của tan máu huyết khối vi mạch và giảm tiểu cầu trên lâm sàng, và xét nghiệm mà không xác định được nguyên nhân khác.***

##### **1.2.1. Biểu hiện lâm sàng**

Giảm tiểu cầu	Chảy máu mũi, bầm, chấm xuất huyết, chảy máu răng, ho ra máu, tiểu máu, xuất huyết ở thận, xuất huyết tiêu hóa, đa kinh
Biểu hiện thần kinh thường thoáng qua và thay đổi (70 – 80%)	Lú lẫn, đau đầu, liệt, mất ngôn ngữ, loạn vận ngôn, giảm thị lực, bệnh não, hôn mê (10%)
Sốt (> 37 <sup>o</sup> 5C)	
Triệu chứng không đặc hiệu	Tím, vàng da, mệt mỏi, đau khớp, đau cơ
Vàng da	Do thiếu máu tán huyết vi mạch
Suy thận	Tiểu đạm, tiểu máu vi thể
Tim	Đau ngực, suy tim, hạ huyết áp
Đường tiêu hóa	Đau bụng

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

### 1.2.2. Xét nghiệm

#### Xét nghiệm chẩn đoán bệnh

Huyết đồ	Thiếu máu, giảm tiểu cầu, mảnh vỡ hồng cầu có mảnh vỡ HC/PMNB ( $\geq 2$ mảnh vỡ/QT 100)
Hồng cầu lưới	Tăng
Haptoglobin	Giảm
Bilirubin, creatinin, LDH	Tăng
Test Coombs trực tiếp	Âm tính
Đông máu toàn bộ, Fibrinogen	Bình thường
D- Dimer/FDP	Tăng
Nước tiểu	Protein niệu
Cấy phân	Tìm E.coli (nếu tiêu chảy)
Ure, Điện giải	Đánh giá suy thận
ADAMTS 13	Không chờ đợi kết quả trước khi bắt đầu điều trị Bao gồm: Hoạt tính ADAMTS13, kháng thể kháng ADAMTS13

#### Xét nghiệm tìm biến chứng và tìm nguyên nhân

Chức năng tuyến giáp	Loại trừ bệnh Grave
ANA/RF, LA, ACLA	Loại trừ bệnh tự miễn
Test mang thai	Cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ
Test Viêm gan A, B, C, HIV	
Chức năng gan	Bình thường
ECG, siêu âm tim	Đánh giá tổn thương tim
Troponin T/I	Đánh giá tim mạch
CT/MRI	Đánh giá tổn thương thần kinh
CT scan ngực, bụng chậu + tumour marker	Tìm bệnh lý ác tính

- Phân độ: giảm hoạt tính ADAMTS13
  - Giảm nặng: < 10%
  - Giảm trung bình: 10-50%
  - Bình thường: >50%

#### Khuyến cáo cho việc chẩn đoán TTP từ guideline của BJH:

1	Chẩn đoán TTP nên được điều trị như một <b>cấp cứu nội khoa</b>	<b>1B</b>
2	Chẩn đoán ban đầu TTP nên <b>dựa trên bệnh sử, khám lâm sàng và những xét nghiệm thông thường</b> , kể cả phết máu ngoại biên	<b>1A</b>
3	Vì nguy cơ tử vong cao xảy ra sớm nhưng có thể phòng tránh được, do đó, việc điều trị thay huyết tương nên được thực hiện ngay khi có thể, tốt nhất <b>trong 4-8 giờ</b> , bất kể thời gian trong ngày nếu bệnh nhân có <b>Thiếu máu tán huyết vi mạch (MAHA) và giảm tiểu cầu</b> mà không có những nguyên nhân khác hiện diện	<b>1B</b>

### 1.3. Chẩn đoán phân biệt

Phân biệt với: DIC giai đoạn suy đa cơ quan, HELLP trên sản phụ

	<b>TTP</b>	<b>HUS</b>	<b>HELLP</b>	<b>DIC</b>
Rối loạn thần kinh	+++	+/-	+/-	+/-
Suy thận	+/-	+++	+	+/-
Sốt	+/-	-/+	-	+/-
Tan máu	+++	++	++	+++
Giảm tiểu cầu	+++	++	++	+++
Bất thường XN đông máu	-	-	+/-	+++
Suy gan	+/-	+/-	+++	+/-

**Rối loạn tự miễn:** Không thể phân biệt với TTP. Vài bệnh nhân có thể mắc đồng thời TTP và rối loạn tự miễn kèm theo. Ví dụ: SLE và APLA.

**Nhiễm trùng hệ thống:** Có thể gây giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết vi mạch mà không dấu hiệu DIC. Nhiễm trùng hệ thống thường sốt cao, lạnh run, thâm nhiễm phổi, trong khi biểu hiện này hiếm gặp trong TTP.

**Bệnh ác tính:** có thể gây giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết vi mạch mà không dấu hiệu DIC. Những bệnh ác tính liên quan gan, phổi hiếm xảy ra trong TTP. Chọc hút tủy xương để chẩn đoán.

**Tăng huyết áp ác tính:** có thể gây giảm tiểu cầu và thiếu máu tán huyết vi mạch, suy thận và những biểu hiện thần kinh nặng.

### 1.4. Xếp loại

#### 1.4.1. TTP di truyền

Hội chứng Upshaw - Schulman (USS): là thể bệnh khá hiếm gặp, biểu hiện bệnh lý tan máu vi mạch, giảm tiểu cầu, tái phát nhiều lần, tỷ lệ tử vong rất cao. **Xét nghiệm cho thấy ADAMTS13 giảm nặng (< 5%) và không phát hiện kháng thể kháng lại ADAMTS 13**, phân tích DNA có đột biến gen chịu trách nhiệm tổng hợp ADAMTS13 nằm trên nhiễm sắc thể 9q34.

Biểu hiện lâm sàng tương tự TTP mắc phải nhưng thường gặp ở trẻ em với các biểu hiện vàng da, tan máu sơ sinh, không có bất đồng về nhóm máu hệ ABO cũng như hệ Rh và những hệ nhóm máu khác; Các biểu hiện bệnh lý này **thường tái phát nhiều lần** trong thời niên thiếu của trẻ.

**Khuyến cáo về TTP di truyền từ guideline BJH:**

1	TTP bẩm sinh nên được xem xét ở trẻ sơ sinh vàng da nặng. Biểu hiện cũng có thể xảy ra ở tuổi thiếu niên và cả khi trưởng thành	<b>1A</b>
2	Chẩn đoán TTP bẩm sinh được xác định hoạt động ADAMTS 13 <5%, không có kháng thể, và có bằng chứng khiếm khuyết của gen ADAMTS 13 đồng hợp hay dị hợp tử	<b>1A</b>

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

### 1.4.2. TTP mắc phải

Thiếu hụt men ADAMTS13 do có kháng thể anti ADAMTS13 thường là hậu quả của một tình trạng bệnh lý hoặc do thuốc và nhiều khi không xác định được nguyên nhân:

- Mắc phải xác định được nguyên nhân:
  - + Do thuốc: quinine, thuốc tránh thai, ticlopidine, cyclosporin...
  - + Sau truyền tủy, ghép tạng.
  - + Thai nghén: sau đẻ và nhiễm độc thai nghén nặng.

Khuyến cáo:

1	Phụ nữ đã bị TTP trước đó được khuyến dùng thuốc tránh thai không estrogen	1C
---	--	----

## 2. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

### 2.1. Điều trị TTP di truyền

Không tiến hành trao đổi huyết tương, *chỉ truyền huyết tương tươi*; Điều trị dự phòng bằng truyền huyết tương 3-4 tuần/lần. Tuy nhiên chỉ một vài bệnh nhân cần điều trị dự phòng, phần còn lại chỉ cần truyền huyết tương trong đợt biểu hiện cấp.

Liều: 15ml/kg mỗi lần truyền.

### 2.2. Điều trị TTP thứ phát

#### 2.2.1. Trao đổi huyết tương

- Thường sử dụng huyết tươi đông lạnh hoặc kết tủa lạnh yếu tố VIII nghèo huyết tương (cryoprecipitate-poor plasma) và phải bắt đầu ngay khi có các biểu hiện: giảm tiểu cầu, thiếu máu huyết tán vi mạch và không tìm được nguyên nhân khác gây nên những bất thường này. Trao đổi huyết tương sớm giúp giảm tỷ lệ tử vong của TTP từ 90% xuống còn khoảng 10%.
- Liều lượng: 40-60ml/kg cân nặng (1,0 - 1,5 thể tích huyết tương), tiến hành ngày 1 lần, kéo dài tối thiểu thêm 2 ngày sau khi số lượng tiểu cầu và LDH về bình thường.
- Biến chứng: xuất huyết, ngưng tim với hoạt động điện mất mạch, tử vong.

**Khuyến cáo của BJH guideline về trao đổi huyết tương:**

1	Trao đổi huyết tương được bắt đầu với thể tích huyết tương trao đổi 1-1,5 lần, sử dụng huyết tương ở tất cả nhóm tuổi và được đánh giá lại mỗi ngày	1B
---	---	----

#### 2.2.2. Truyền huyết tương tươi

- Chỉ định: Trường hợp không thể tiến hành chiết tách huyết tương được hoặc thời gian chờ đến chiết tách huyết tương  $\geq 12$  giờ.
- Liều lượng: 20ml/kg cân nặng/24 giờ, cần lưu ý tình trạng quá tải.

#### 2.2.3. Truyền khối hồng cầu: khi thiếu máu nặng.

**Khuyến cáo:** truyền khối hồng cầu theo nhu cầu lâm sàng đặc biệt trong trường hợp có tổn thương trên tim (1B).



**2.2.4. Truyền tiểu cầu:** chỉ truyền tiểu cầu khi chảy máu nặng đe dọa tính mạng người bệnh (**1A**).

**2.2.5. Thuốc kết hợp**

- Corticoid: Được dùng cho những bệnh nhân có giảm ADAMTS13 nặng, kém đáp ứng thay HT.  
Thường sử dụng methylprednisolon với liều 1g/24 giờ bằng đường truyền tĩnh mạch, trong 3 ngày liền; Trường hợp sử dụng đường uống: prednisone 2mg/kg cân nặng/24 giờ. Corticoid uống giảm liều khi số lượng TC ổn định 1-2 tuần.
- Acid folic: Tất cả người bệnh TTP thứ phát đều được điều trị acid folic với liều lượng: 3-5mg/24 giờ và bằng đường uống (**1A**).

**2.2.6. Những trường hợp TTP dai dẳng** (Số lượng tiểu cầu < 150G/l, LDH không về bình thường sau 7 ngày trao đổi huyết tương):

(1)Tiến hành trao đổi huyết tương với liều gấp đôi: 40ml/kg cân nặng x **2 lần mỗi ngày**, khi diễn tiến ổn định giảm liều xuống 40ml/kg cân nặng, 1 lần/ngày.

(2) Corticoids.

(3) Gamaglobulin: liều 2g/kg cân nặng/24 giờ (Định lượng Ig và Hội chẩn bệnh viện).

**2.2.7. Những trường hợp TTP tái phát**

**Khuyến cáo của BJH guideline**

1	Tăng cường thay huyết tương và hoặc Rituximab là lựa chọn trong những trường hợp tái phát	<b>1B</b>
2	Tất cả bệnh nhân nên được giải thích về những triệu chứng, dấu hiệu và nguy cơ của tái phát trước khi xuất viện	<b>1A</b>

**2.2.8. Những trường hợp không đáp ứng với các biện pháp điều trị thông thường:** có thể xem xét để chỉ định điều trị bằng Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/tuần trong 4 tuần. (**Hội chẩn bệnh viện**)

**Khuyến cáo của Guideline BJH:**

1	TTP cấp tính vô căn có biểu hiện thần kinh, tim mạch sẽ có nguy cơ tử vong cao. Do đó, rituximab nên được xem xét, kết hợp với thay huyết tương và corticoid	<b>1B</b>
2	TTP qua trung gian miễn dịch kháng trị hay tái phát, rituximab nên được xem xét	<b>1B</b>
3	Tăng tần số thay huyết tương và thêm Rituximab trong trường hợp TTP kháng trị	<b>1B</b>
4	Những Bệnh nhân có hoạt động ADAMTS 13 giảm < 5%, Rituximab nên được xem xét	<b>1B</b>

**2.2.9. Theo dõi, đánh giá tiến triển qua các chỉ số:**

Theo dõi mỗi ngày:

- Tình trạng tổn thương thần kinh.
- Số lượng tiểu cầu.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- Lượng huyết sắc tố.
- Nồng độ LDH, ure, creatinin máu.

Đáp ứng với thay huyết tương có hoặc không corticoid dựa vào số lượng tiểu cầu. Số lượng tiểu cầu tăng lên sau 2-3 ngày điều trị và thường trở về bình thường sau 1 tuần.

Hồi phục những biểu hiện thần kinh là dấu hiệu đáp ứng đầu tiên và có thể hồi phục hoàn toàn sau hôn mê, liệt nửa người.

LDH giảm sau điều trị thay huyết tương ban đầu nhưng ít khi trở về bình thường.

Thiếu máu cũng hồi phục nhưng chậm hơn giảm tiểu cầu.

Suy thận hồi phục chậm nhất, nhưng trở về bình thường thì không chắc chắn.

Theo dõi lâu dài:

Theo dõi huyết đồ vài lần trong vài tháng, khi số lượng tiểu cầu giảm cần nghi ngờ có tái phát.

Khoảng 7% bệnh nhân TTP vô căn có giảm ADAMTS13 nặng đã phát triển thành SLE. Do đó, chúng ta nên xem xét đánh giá SLE lúc ban đầu và theo dõi trong suốt quá trình điều trị.

### 2.3. Điều trị TTP mắc phải do thai kỳ

Chẩn đoán TTP do thai kỳ rất khó khăn nhất là sau sinh. Ở bất kỳ bà mẹ mang thai nào với một bệnh huyết khối vi mạch và không chắc chắn chẩn đoán (sản giật hay hội chứng HELLP có thể gặp sau sinh) thì trao đổi huyết tương nên được xem xét.

Nếu TTP phát triển trong tam cá nguyệt thứ nhất thì việc trao đổi huyết tương đều đặn nên được tiếp tục đến khi đưa trẻ sinh ra sống sót.

Xét nghiệm ADAMTS 13 trước điều trị giúp phân biệt TTP bẩm sinh hay mắc phải với những bệnh huyết khối vi mạch do thai kỳ khác. Trong sản giật hay Hội chứng HELLP thì hoạt động ADAMTS 13 giảm nhẹ (trung bình 31%) nhưng không thấy kháng thể.

Trong TTP mắc phải, rất khó để tiên lượng khả năng tái phát khi mang thai. Sự giảm hoạt động ADAMTS 13 (< 10%) trước khi bắt đầu mang thai đòi hỏi phải có biện pháp điều trị thích hợp để ngăn huyết khối vi mạch trong suốt thai kỳ.

### 2.4. TTP liên quan nhiễm HIV

Ở những người có thiếu hụt ADAMTS 13 nặng, hoạt động ADAMTS 13 trở về bình thường khi số lượng CD4 tăng lên và số lượng HIV giảm xuống sau khi điều trị thuốc diệt virus (HAART) và thay huyết tương.

Trong thực hành, việc điều trị HAART nên được thực hiện ngay sau khi thay huyết tương để cho phép thời gian hấp thu tối đa.

#### Khuyến cáo của BJH guideline:

1	Thay huyết tương kết hợp điều trị HAART nên được thực hiện ngay khi chẩn đoán TTP kết hợp nhiễm HIV	1B
2	Thuốc diệt virus được dùng ngay sau khi thay huyết tương để thời gian hấp thu tối đa	1A

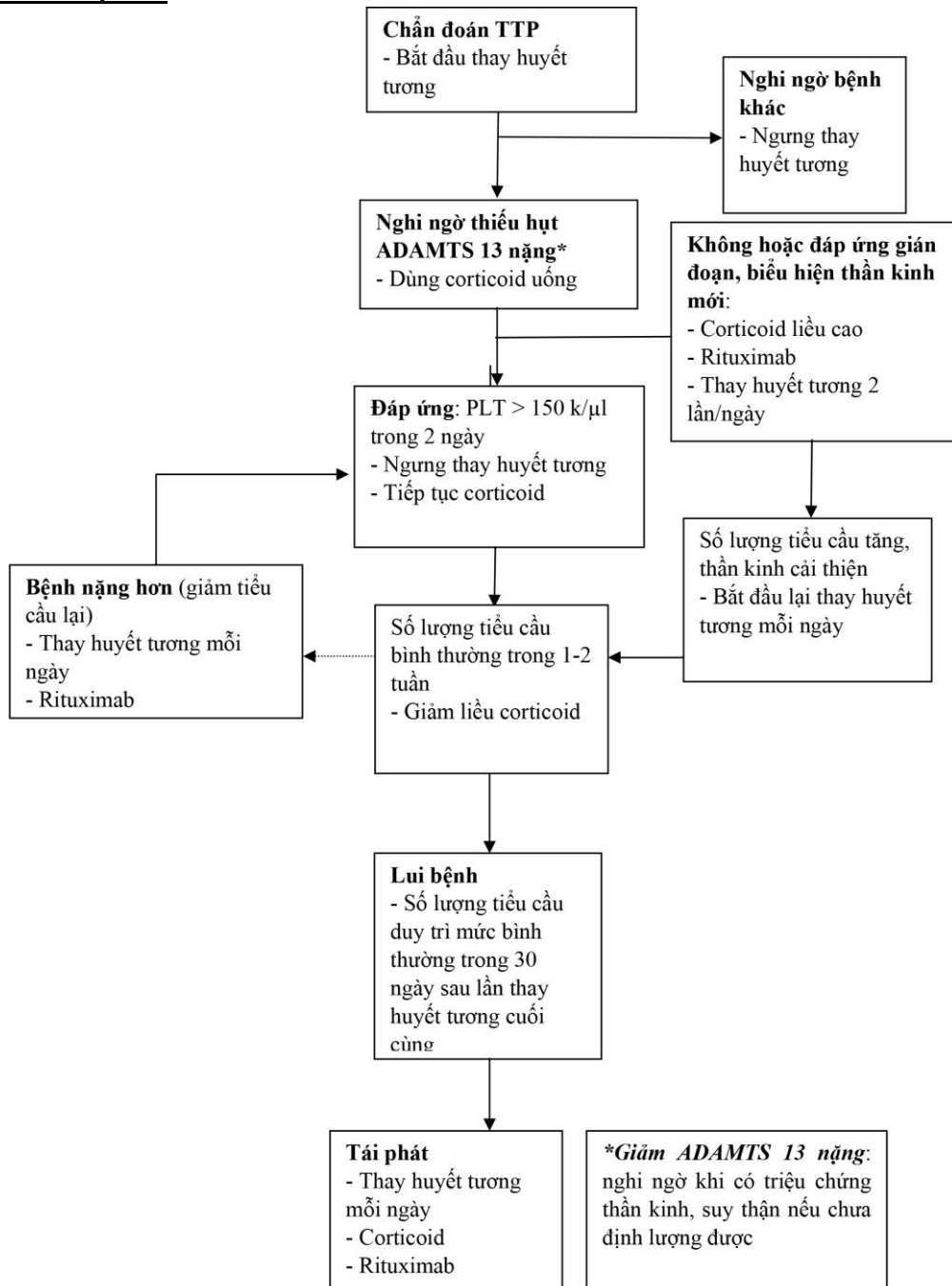
## 2.5. Điều trị HUS D+, thể bệnh thường gặp ở trẻ em

Tập trung điều trị suy thận cấp và chảy máu. Cụ thể:

- Đảm bảo cân bằng nước, điện giải thông qua lượng dịch, loại dịch cần truyền;
- Kiểm soát huyết áp bằng thuốc hạ huyết áp và lượng dịch đưa vào;
- Lọc thận: tùy theo mức độ suy của thận.

Trao đổi huyết tương và truyền huyết tương cũng như corticoid thường không mang lại hiệu quả và không được áp dụng.

### Sơ đồ điều trị TTP



**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies.  
Scully M<sup>1</sup>, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology.
2. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010 - James N. George

**BỆNH LÝ  
HUYẾT HỌC  
ÁC TÍNH**



## BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỬY Ở NGƯỜI LỚN (AML)

### 1. CHẨN ĐOÁN BỆNH

#### 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh

- Để chẩn đoán Bạch cầu cấp dòng tủy phải có  $\geq 20\%$  tế bào non (blast) ở máu hoặc tủy.
- Định nghĩa bạch cầu cấp dòng tủy cần dựa trên:
  - + Tỷ lệ tế bào blast trong tủy xương chiếm  $\geq 20\%$  tế bào có nhân (Bắt buộc, theo WHO).
  - +  $\geq 3\%$  tế bào blast dương tính với nhuộm hóa tế bào MPO hay SBB.
  - +  $\geq 2$  dấu ấn dòng tủy và  $< 2$  dấu ấn dòng lympho.

*\*Chẩn đoán AML cũng được xác định trong trường hợp tế bào blast  $< 20\%$  nhưng có những bất thường di truyền tế bào đặc hiệu như:  $t(15;17)$ ,  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$ .*

#### 1.2. Chẩn đoán dưới nhóm theo hình thái học (FAB)

FAB	Biểu hiện	Tỷ lệ
<b>M0</b>	BCCDT không biệt hóa (undifferentiated)	5%
<b>M1</b>	BCCDT biệt hóa kém (minimal maturation)	15%
<b>M2</b>	BCCDT biệt hóa tốt (maturation)	25%
<b>M3</b>	BCCDT tiền tủy bào (promyelocytic)	10%
<b>M4</b>	BCCDT hỗn hợp (myelo-monocyte)	20%
<b>M4Eos</b>	BCCDT hỗn hợp tăng eosinophil (eosinophilia)	5%
<b>M5</b>	BCCDT biệt hóa dòng đơn nhân (monocytic)	15%
<b>M6</b>	Bạch cầu cấp dòng hồng cầu	5%
<b>M7</b>	Bạch cầu cấp dòng mẫu tiểu cầu	5%

**1.3. Chẩn đoán dưới nhóm theo dấu ấn miễn dịch**

**BẢNG PHÂN LOẠI AML THEO DẤU ẤN TẾ BÀO**

Markers	AML-M0/M1/M2	AML-M3	AML-M4/M5a/M5b	AML-M6	AML-M7
CD13/CD33	++	++	++	+	++
CD65	±/+/+++	+	++	±	±
MPO	-/+/+++	++	++	+	-
CD11c	- or ±	-	++	-	-
CD14	-	-	+ / + / + +	-	-
CD15	±	±	-	-	-
CD36	-	-	+	++	+
H-Antigen	-	-	-	++	+
CD235a(Glyco)	-	-	-	+	-
CD41/CD61	-	-	-	-	++
CD42	-	-	-	-	+
CD34	+++ / + / +	±	± / + / ±	+	++
CD117	++	+	+	+	+
HLA-DR	+++ / + / +	-	++	+	+
TdT	+	±	+	+	±

**2. YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG BỆNH VÀ PHÂN NHÓM NGUY CƠ**

**2.1. Tuổi:** Dưới 50 cho tiên lượng khả quan hơn với 74% đạt lui bệnh hoàn toàn và thời gian sống toàn bộ 2 năm là 46% (Theo ECOG: European Canada Oncology Group).

**2.2. Đặc điểm hình thái học FAB**

Đặc điểm hình thái học tế bào theo FAB giúp chẩn đoán AML, phân biệt các dưới nhóm AML và cho ý nghĩa tiên lượng (Bảng trên). Nhóm M0, M6, M7 là nhóm nguy cơ cao.

**2.3. Di truyền tế bào và sinh học phân tử - Những yếu tố tiên lượng độc lập**

AML được chia thành 3 nhóm nguy cơ dựa vào di truyền tế bào và sinh học phân tử: tiên lượng tốt, tiên lượng trung bình và nguy cơ cao (tiên lượng xấu).

Nhóm nguy cơ	Bất thường NST	Bất thường về gen
<b>Tiên lượng tốt</b>	t(8;21), inv(16)/t(16;16) không kèm c-KIT t(15;17)	NST đồ bình thường có đột biến <i>CEBPA</i> hoặc đột biến <i>NPM1</i> không kèm với <i>FLT3-ITD</i>
<b>Tiên lượng trung bình</b>	NST đồ bình thường và không có <i>FLT3-ITD</i> -Y, +8, +11, +13, +21, +22, t(9;11) Bất thường khác không thuộc nhóm tiên lượng tốt và xấu	t(8;21), inv16, t(16;16) có kèm đột biến <i>c-KIT</i>



Nhóm nguy cơ	Bất thường NST	Bất thường về gen
<b>Nguy cơ cao</b>	inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26), -5, -7, del(5q), t(6;9)(p23;q34), t(6;11)(q27;q23), t(11;19)(q23;p13.1), Bất thường NST phức tạp ( $\geq 3$ )	NST đồ bình thường có đột biến <i>FLT3-ITD</i> mà không có sự hiện diện của đột biến <i>CEBPA</i>

## 2.4. Các yếu tố tiên lượng khác

	Tiên lượng tốt	Tiên lượng xấu
<b>Giai đoạn bệnh</b>	Nguyên phát	Thứ phát sau loạn sinh tủy, xơ tủy, tiểu Hb kích phát về đêm ...
<b>Tình trạng BN trước điều trị</b>		
Bạch cầu	$\leq 30 \times 10^9/L$	$> 30 \times 10^9/L$
Tiểu cầu	$> 30 \times 10^9/L$	$\leq 30 \times 10^{10}/L$
Blast trong máu ngoại vi	Không	$> 15 \times 10^9/L$
LDH	Thấp	Cao
Bệnh nội khoa đi kèm	Không	Có
Xâm lấn thần kinh trung ương	Không	Có
<b>Trong thời gian điều trị</b>	Giảm blast nhanh	Giảm blast chậm
<b>BN tái phát</b>		
Thời gian lui bệnh lần đầu	Kéo dài	Ngắn
Đã được ghép tế bào gốc	Không	Có

Chỉ số ECOG đánh giá tổng trạng  $>2$  cũng là yếu tố tiên lượng nặng

Bảng phân loại theo ECOG:

- 0 – Không thay đổi nhiều so với bình thường.
- 1 – Không gắng sức được – Mệt khi gắng sức.
- 2 – Có thể tự chăm sóc cơ bản, tự ăn uống.
- 3 – Phải nằm trên giường 50% thời gian và cần trợ giúp.
- 4 – Liệt giường.

## 3. BILAN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

### 3.1. Bilan xét nghiệm thường quy

- Huyết đồ - Nhóm máu.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- Sinh hóa đầy đủ: SGOT-SGPT, Bilirubin T-D, Glycemia, BUN-Creatinin, LDH, Acid uric, CRP, Protid, Albumin, Pre-Albumin, Cholesterol, Triglycerid, LDL, HDL, Ion đồ, Phosphate.
- Đông máu toàn bộ: PT, aPTT, Fibrinogen; D-dimer nếu có rối loạn đông máu hoặc có bệnh cảnh mạch máu.
- Bilan siêu vi: HBV: HbsAg, antiHBs, antiHBc (IgM, IgG), HCV: anti-HCV, HIV, anti-CMV IgG, IgM.
- Định HLA 10 locus bằng kỹ thuật high resolution (nếu bệnh nhân có hướng ghép tủy).
- Xquang ngực thẳng – nghiêng.
- Siêu âm bụng tổng quát – Siêu âm tim – ECG, cân nhắc CT-scan nếu có thể.
- MRI nếu nghi ngờ xâm lấn thần kinh hoặc ngoài tủy.
- Cây máu và các dịch tiết, bilan tầm soát nhiễm trùng (Procalcitonin, Galactomanan, Aspergillus...) nếu có sốt hoặc dấu hiệu nhiễm trùng khác.
- Sinh thiết – giải phẫu bệnh nếu nghi ngờ u ngoài tủy (myeloid sarcoma).

### 3.2. Bilan xét nghiệm để chẩn đoán xác định bệnh – tiên lượng

*Xét nghiệm chẩn đoán xác định:* Huyết đồ và tủy đồ. Nếu hướng điều trị đặc hiệu, cần làm đầy đủ các xét nghiệm để đánh giá chính xác tiên lượng bệnh.

- Tủy đồ - Sinh thiết tủy (nếu cần).
  - Hóa tế bào: MPO, SBB (Sudan Black B (C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>))
  - Dấu ấn miễn dịch tế bào: Phân dòng của tế bào ác tính
- Xét nghiệm tiên lượng* Thực hiện khi điều trị đặc hiệu.
- Karyotype: Nuôi cấy, xác định bất thường nhiễm sắc thể.
  - Di truyền học phân tử: khảo sát các đột biến di truyền trong AML.
  - Chọc dò DNT nếu có triệu chứng thần kinh mà hình ảnh học không phát hiện xâm lấn. Trường hợp bạch cầu > 50k/ul lúc chẩn đoán hoặc thể M4, M5 nên đánh giá DNT sau đạt lui bệnh. Nếu có hiện diện tế bào non, cần được xử trí như leukemia hệ thần kinh trung ương.

*\*Về mặt tầm soát, đối với lần đầu tiên, IT nên thực hiện khi TC > 100k/ul, không có rối loạn động máu và được thực hiện bởi bác sỹ giàu kinh nghiệm thủ thuật. Từ mũi thứ 2, có thể thực hiện khi TC > 50k.ul.*

## 4. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ: CẬP NHẬT THEO NCCN 2014

*Đánh giá trước điều trị: Cần khảo sát kỹ lại trước khi quyết định hóa trị liệu*

- Hỏi bệnh sử và thăm khám lâm sàng kỹ.
- Máu: Hình thái, dấu ấn, di truyền tế bào.
- Tủy: Hình thái, hóa tế bào, dấu ấn miễn dịch, di truyền.
- Hình ảnh học: Xquang, Siêu âm, ECG; chức năng tim.
- Sinh hóa máu, chức năng gan, thận.
- Đông máu toàn bộ.
- Bilan siêu vi: HBV, HCV, HIV, CMV.

- Bilan nhiễm trùng.
- Đánh giá xâm lấn thần kinh trung ương: Dịch não tủy, MRI, PET-scan.
- Bệnh phối hợp.
- Người cho trong trường hợp hướng ghép.

AML: < 60 tuổi: Phác đồ 7&3 chuẩn  
 Phác đồ Daunorubicin liều cao  
 Phác đồ 7&3 với Idarubicin 12mg/m<sup>2</sup>  
 >60 tuổi: Phác đồ điều trị AML người lớn tuổi

↓ Đánh giá lui bệnh

## 4.1. Giai đoạn tấn công

### 4.1.1. Phác đồ đặc trị

#### ❖ Phác đồ 7&3 chuẩn:

Daunorubicin 45mg/m<sup>2</sup>/ngày pha 50ml dung dịch Glucose 5% hoặc NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch trong 30 phút, trong 3 ngày liên tiếp (N1-3). Lưu ý đánh giá kỹ lâm sàng, siêu âm tim, ECG trước mỗi liều Dauno và N4 sau liều Dauno thứ 3.

Cytarabine 100mg/m<sup>2</sup>/ngày pha trong dung dịch Glucose 5% hoặc NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ, trong 7 ngày liên tiếp (N1-7).

#### ❖ Phác đồ tấn công với Daunorubicin liều cao (Hội chẩn bệnh viện).

#### a. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Chẩn đoán xác định bạch cầu cấp dòng tủy.
- Tuổi < 55.
- Không có bất thường tim mạch: EF > 55%, ECG không bất thường.
- Chức năng gan-thận trong giới hạn bình thường.
- Không mắc bệnh nội khoa khác.
- ECOG < 3.
- Nhóm nguy cơ cao, chưa có điều kiện ghép tế bào gốc.

#### b. Thuốc đặc trị

- Daunorubicin 90mg/m<sup>2</sup>/ngày pha 50ml dung dịch Glucose 5% hoặc NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch trong 30 phút, trong 3 ngày liên tiếp (N1-3). Lưu ý đánh giá kỹ lâm sàng, siêu âm tim, ECG trước mỗi liều Dauno và N4 sau liều Dauno thứ 3.
- Cytarabine 100mg/m<sup>2</sup>/ngày pha trong dung dịch Glucose 5% hoặc NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ, trong 7 ngày liên tiếp (N1-7).

#### ❖ Phác đồ tấn công với Idarubicin:

- Idarubicin 12mg/m<sup>2</sup>/ngày pha 50ml dung dịch Glucose 5% hoặc NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch trong 30 phút, trong 3 ngày liên tiếp (N1-3). Lưu ý đánh giá kỹ lâm sàng, siêu âm tim, ECG trước mỗi liều Idarubicin và N4 sau liều Idarubicin thứ 3.
- Cytarabine 100mg/m<sup>2</sup>/ngày pha trong dung dịch Glucose 5% hoặc NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ, trong 7 ngày liên tiếp (N1-7).

#### ❖ Phác đồ tấn công khi có chống chỉ định Anthracycline (Hội chẩn bệnh viện):

- Cytarabine 1,5g/m<sup>2</sup>/12g pha trong 200ml dung dịch Glucose 5% hoặc NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch liên tục 2 giờ, trong 6 ngày liên tiếp (N1-6).

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- Etoposide 100mg/m<sup>2</sup>/ngày pha trong 500ml dung dịch Glucose 5% hoặc NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch liên tục 2 giờ, trong 5 ngày liên tiếp (N1-5).
  - ❖ *Tiêm kênh tủy (IT) trong trường hợp xâm lấn thần kinh trung ương:*
    - Gồm MTX 15mg, Ara-C 30mg, Depo-medrol 20mg: Tiến hành 2 lần/tuần đến khi Blast dịch não tủy (-), sau đó mỗi lần/tuần từ 4-6 tuần.
  - ❖ *Tiêm kênh tủy dự phòng:* nếu là thể M4, M5 hoặc bạch cầu lúc chẩn đoán >50K/ul:
    - N1 và N7 giai đoạn tấn công: Ngày N1 và N4 mỗi giai đoạn củng cố (liều giống như trên).
- \*Lưu ý điều kiện an toàn thực hiện IT.

### 4.1.2. Điều trị hỗ trợ: chung trong giai đoạn tấn công

A. *Dịch truyền và điều chỉnh rối loạn điện giải:* Trong AML, với biến chứng tăng bạch cầu ác tính, nguy cơ của lấp mạch và ly giải là rất cao.

- Đảm bảo đường truyền tĩnh mạch trung tâm càng sớm càng tốt, khi điều kiện huyết học cho phép.
- Dịch truyền tối thiểu 1500-2500ml/m<sup>2</sup>/ngày.
- Trường hợp bạch cầu cao: Tham khảo phác đồ xử trí tăng bạch cầu cấp cứu, Allopurinol nên sử dụng 10mg/kg/ngày, tối đa 600mg/ngày, sau đó giảm 300mg/ngày cho đủ 2 tuần.

B. *Nâng đỡ tổng trạng:*

- Chống nôn ói: Odansetron 8mg x 4/ngày đến khi hết triệu chứng và không còn triệu chứng.
- Dinh dưỡng: Tăng cường dinh dưỡng, tối thiểu 30 - 40Kcal/kg/ngày.

C. *Kháng sinh dự phòng khi Neutrophil <500/ul:* Ciprofloxacin 0,5g 1v x 2/ngày.

Itraconazol 0,1g 1v x 2/ngày.

(tốt nhất là Posaconazole).

D. *Kháng sinh chống nhiễm trùng:* Tham khảo phác đồ sốt giảm bạch cầu hạt.

E. *Truyền chế phẩm máu:* Giữ TC >20k/ul với lâm sàng không xuất huyết và Hb >9g/dl.

F. *Một số chăm sóc khác:* Nhỏ mắt khi dùng Ara-C liều cao, chăm sóc răng miệng trong giai đoạn giảm bạch cầu, Medroxyprogesterol (10-20mg/ngày) để ngưng chu kỳ kinh ở phụ nữ trong giai đoạn giảm tiểu cầu, tránh dùng Aspirin và kháng viên non-steroid.

## 5. BILAN ĐỂ THEO DÕI VÀ ĐÁNH GIÁ

### 5.1. Giai đoạn không suy tủy

- Huyết đồ 2 lần/tuần.
- Sinh hóa 2 lần/tuần.
- Đông máu 1 lần/tuần.
- Tổng phân tích nước tiểu 1 lần/tuần.
- Các chỉ định khác thay đổi theo tình trạng bệnh lý.
- Kiểm tra DNT: Trường hợp bạch cầu > 50k/ul lúc chẩn đoán hoặc thể M4, M5 nên đánh giá DNT sau khi đạt lui bệnh.

## 5.2. Trong giai đoạn suy tủy

- Huyết đồ mỗi ngày.
- Sinh hóa cách ngày, ít nhất bao gồm SGOT-SGPT, Glycemia, BUN-Creatin, CRP, Protid, Ion đồ.
- Đông máu: PT, aPTT, Fibrinogen mỗi tuần.
- Galactomanan, Protid, Pre-Albumin mỗi tuần.
- Tổng phân tích nước tiểu 1 lần/tuần.
- XQ ngực thẳng mỗi tuần.
- Siêu âm tim, ECG mỗi ngày trước và sau dùng Daunorubicin.
  - Lưu ý: Bilan có thể thay đổi theo bệnh phối hợp, diễn tiến bệnh.

Xét nghiệm theo dõi đáp ứng điều trị đặc hiệu:

- Tủy đồ N14, 21, 28, và 35 nếu cần.
- Sinh thiết tủy khi không đánh giá được tủy đồ.
- Dấu ấn miễn dịch, sinh học phân tử đánh giá MRD khi đánh giá lui bệnh.

## 6. CÁC TIÊU CHUẨN ĐỂ ĐÁNH GIÁ CÁC MỨC ĐỘ ĐÁP ỨNG ĐỐI VỚI ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

### 6.1. Đánh giá Huyết đồ và Tủy đồ $\pm$ Sinh thiết N14

- Tế bào blast tồn lưu còn cao ( $>20\%$ , tủy giàu tế bào): Mito-FLAG, chỉ định dị ghép sớm.
- Giảm tế bào tủy và blast đáng kể (5-20%, tủy không nghèo): Lặp lại tán công chuẩn, chỉ định dị ghép sớm.
- Tủy nghèo (Mật độ  $<10\%$  và blast tồn lưu  $<10\%$ ): đánh giá tủy N21.

### 6.2. Đánh giá Huyết đồ và Tủy đồ $\pm$ Sinh thiết từ N28 hoặc 35

#### 6.2.1. Lui bệnh hoàn toàn (CR)

- ANC  $> 1 \times 10^9/L$ , PLT  $> 100 \times 10^9/L$ , không có dấu hiệu thâm nhiễm ngoài tủy.
- Tủy bình thường: mật độ trung bình khá, ba dòng tế bào tủy bình thường blast  $< 5\%$ . Không đạt cần đánh giá sinh thiết.
- Tồn lưu bệnh thấp MRD  $< 1/1000(10^{-3})$ .
- Lui bệnh về mặt di truyền tế bào và sinh học phân tử.  
\*CRi: đạt tiêu chuẩn lui bệnh với blast  $<5\%$  nhưng ANC  $< 1 \times 10^9/L$  hoặc PLT  $< 100 \times 10^9/L$ , không lệ thuộc truyền máu (thường là giảm tiểu cầu).

6.2.2. Lui bệnh một phần (PR): tủy còn hiện diện từ 5 – 20% blast.

6.2.3. Không đáp ứng (NR – Thất bại tán công):  $> 20\%$  blast.

## 7. ĐIỀU TRỊ SAU TÁN CÔNG

- Điều trị sau tán công phụ thuộc vào nhóm tiên lượng độc lập và kết quả lui bệnh hoàn toàn về mặt di truyền tế bào.
- Trường hợp sau tán công có sự hồi phục chức năng tim (EF  $> 50\%$ ), không có chống chỉ định của Anthracyclin, cần được điều trị sau tán công như nhóm chuẩn.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- Điều trị sau lui bệnh (tăng cường) cần tiến hành càng sớm càng tốt sau khi đánh giá đạt được lui bệnh hoàn toàn.
- Tiêu chuẩn vào tăng cường:
  - + Đạt lui bệnh hoàn toàn sau tấn công.
  - + ANC >1,5 x 10<sup>9</sup>/l và PLT > 100 x10<sup>9</sup>/l.

Một số trường hợp đặc biệt cần hội chẩn bệnh viện để xác định.

Thứ tự các chu kỳ tăng cường có thể thay đổi tùy tình trạng bệnh nhân cụ thể

*Tăng cường 1:* Ara-C 1,5g/m<sup>2</sup>/12h TTM trong 2h N1-4

Dauno 45mg/m<sup>2</sup>/ngày (Mitoxantrone 12mg/m<sup>2</sup>/ngày) TTM trong 30p N1-3

*Tăng cường 2:* Ara-C 2g/m<sup>2</sup>/12h TTM trong 2h N1-4

Etoposide 100mg/m<sup>2</sup>/ngày pha trong 500ml dd đẳng trương TTM 2h N1-4

*Tăng cường 3:* Ara-C 3g/m<sup>2</sup>/12h TTM trong 3h N1,3,5

Hoặc lặp lại tăng cường 1

### 7.1. Phân nhóm điều trị sau lui bệnh

	Tiên lượng tốt	Tiên lượng trung gian	Tiên lượng xấu
<b>Điều trị tấn công</b>	Phác đồ 7&3 chuẩn hoặc tương tự (Dauno liều cao, Idarubicin)		
<b>Điều trị sau lui bệnh</b>	HDARA-C hoặc tương tự x 3 chu kỳ	Dị ghép càng sớm càng tốt, sau 1-2 đợt tăng cường nếu có người cho cùng huyết thống phù hợp HLA.	
	Hoặc 1- 2 chu kỳ sau đó là Ghép tự thân tế bào gốc máu ngoại vi	Lựa chọn khác: HDARA-C hoặc tương tự x 3 chu kỳ. Ghép tự thân (nếu MRD âm)	HDARA-C hoặc tương tự x 3 chu kỳ. ± Dị ghép Haplo
<b>Nghiên cứu mới</b>	Thêm gemtuzumab ozogamicin trong hóa trị mạnh liều cao hoặc trước lúc ghép tự thân		Dị ghép từ người cho không liên hệ huyết thống phù hợp HLA hoặc haploidentical

### 7.2. Thất bại sau tấn công

Bệnh nhân thất bại sau tấn công với bất kỳ nhóm nguy cơ trước điều trị đều thuộc nhóm tiên lượng xấu, với khả năng tồn tại của gen đa kháng thuốc cao. Dị ghép tế bào gốc với điều kiện hóa diệt tùy hoặc ghép nửa thuận hợp là chỉ định cứu vớt trong trường hợp này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Trong nước:

1. Trần Văn Bé, Bệnh leucemie cấp, Huyết học lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, 1998.
2. Trần Văn Bình, Các phương tiện chẩn đoán trong bệnh bạch cầu cấp.
3. Tình hình điều trị bệnh bạch cầu cấp tại BV. Truyền Máu Huyết Học (1998 – 2003) – Báo cáo tại Hội nghị Huyết Học toàn quốc năm 2003.
4. Nguyễn Tấn Bình, Những quan niệm mới trong điều trị AML.
5. Nguyễn Tấn Bình, Phan Nguyễn Thanh Vân, Kỹ thuật di truyền tế bào và sinh học phân tử trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị các bệnh lý huyết học, Kỹ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành huyết học truyền máu năm 2008.
6. Phác đồ điều trị, Bệnh viện Truyền máu Huyết học, 2008, tài liệu nội bộ.

### Nước ngoài:

1. Clinical hematology. Wintrobe's 2007.
2. Hematology. William's, 2011.
3. Hugo F. Fernandes, Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia, The NEJM 2009.
4. Bob Lowenberg, High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia, The NEJM 2009.

## BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỬY TYPE M 3

### 1. CHẨN ĐOÁN

#### *Bilan chẩn đoán:*

- Huyết đồ.
- Tủy đồ: M3 (FAB).
- Dấu ấn miễn dịch: CD13, CD33, CD117, MPO (+), CD34(-), HLA DR(-).
- FISH và PCR tìm t(15;17) và PML-RARa.
- Ngoài ra có thể làm thêm nhiễm sắc thể đồ và tìm đột biến FL3-ITD.
- Đông máu: PT, aPTT, Fibrinogen, D-dimer.
- Sinh hóa: ALT/AST; Creatinin, BUN, LDH, A.uric, Ion đồ.
- Siêu âm tim, siêu âm bụng, ECG, XQ phổi, TPTNT.

### 2. PHÂN NHÓM NGUY CƠ

- Nguy cơ thấp: BC < 10K/ul và TC > 40K/ul.
- Nguy cơ trung bình: BC < 10K/ul và TC < 40K/ul.
- Nguy cơ cao: BC > 10K/ul.

### 3. ĐIỀU TRỊ

#### 3.1. Điều trị ban đầu

- Bắt đầu cho ATRA ngay khi có nghi ngờ chẩn đoán Bạch cầu cấp dòng tủy M3.
- Điều chỉnh rối loạn đông máu: truyền tiểu cầu đậm đặc giữ TC >  $50 \times 10^9/\text{mm}^3$  và truyền kết tủa lạnh nâng Fibrinogen > 1,5 g/l (nếu có DIC).
- Theo dõi số lượng TC và PT, aPTT và fibrinogen mỗi 6 giờ cho đến khi DIC được kiểm soát.
- Tránh dùng các thủ thuật xâm lấn đến khi kiểm soát được DIC.
- Đối với nhóm nguy cơ cao, bắt đầu ngay với ATRA và Anthracycline.

#### 3.2. Phác đồ điều trị

##### 3.2.1. Đối với nhóm nguy cơ thấp và trung bình (BC < 10k/ul)(phác đồ Lo. Coco ATRA + ATO)

##### ❖ Giai đoạn tấn công

- ATRA: 45mg/m<sup>2</sup>/ngày chia 2 lần uống.
- ATO 0,15mg/kg/ngày TTM 2-4g.

Thời gian dùng thuốc đến khi đạt lui bệnh.

- Hydroxyurea khi có tăng bạch cầu do sử dụng ATO.
- Liều: 0,5 g/ngày khi BC <  $50 \times 10^9/\text{mm}^3$ .  
1 g/ngày khi BC >  $50 \times 10^9/\text{mm}^3$ .

**Tủy đồ thực hiện ngày thứ 28-35 để đánh giá lui bệnh (có trường hợp lui bệnh muộn hơn).**

##### ❖ Giai đoạn củng cố:



- ATO 0,15mg/kg/ngày x 5 ngày/tuần x 4 tuần cách 4 tuần x 4 chu kì (Tuần 1,2,3,4...9,10,11,12...17,18,19,20...25,26,27,28).
- ATRA 45mg/m<sup>2</sup>/ngày x 2 tuần cách 2 tuần x 7 chu kì (Tuần 1,2...5,6...9,10...13,14...17,18...21,22,...25,26).

### 3.2.2. Đối với nhóm nguy cơ cao (BC >10 k/ul) (phác đồ APM1 4)

#### ❖ Giai đoạn tấn công:

- ATRA 45mg/m<sup>2</sup>/ngày N1-N36, uống chia 2 lần.
- ATO 0,15mg/kg ngày N9-N36 TTM 2-4g.
- Idarubicine 6-12mg/m<sup>2</sup>/ngày TTM 30phút N2, N4, N6, N8.  
(Tuổi <60: Idarubicine 12mg/m<sup>2</sup>/ngày.  
Tuổi 60-70: Idarubicine 9mg/m<sup>2</sup>/ngày.  
Tuổi >70: Idarubicine 6mg/m<sup>2</sup>/ngày).
- Prednisone 1mg/kg/ngày N1 đến khi BC < 1 x 10<sup>9</sup>/mm<sup>3</sup> hoặc đến khi có DS ổn định.
- Tuỳ đồ đánh giá lui bệnh vào ngày 28-35 (hoặc có trường hợp lui bệnh muộn hơn).

#### ❖ Giai đoạn tăng cường 1: (3-4 tuần sau khi kết thúc tấn công)

- ATRA 45mg/m<sup>2</sup>/ngày x 28 ngày.
- ATO 0,15mg/kg/ngày x 28 ngày.
- Tuỳ đồ sau khi kết thúc điều trị đảm bảo lui bệnh về huyết học.

#### ❖ Giai đoạn tăng cường 2: (3-4 tuần sau khi kết thúc tăng cường 1).

- ATRA 45mg/m<sup>2</sup>/ngày x 7 ngày x tuần 1, 3, 5.
- ATO 0,15mg/kg/ngày x 5 ngày/tuần x 5 tuần.
- Tuỳ đồ và kiểm tra PML-RARa đánh giá lui bệnh về mặt sinh học phân tử.

#### ❖ Giai đoạn duy trì: 3-4 tuần sau khi kết thúc tăng cường: kéo dài 2 năm.

- ATRA 45mg/m<sup>2</sup>/ngày chia 2 lần uống x 15 ngày đầu mỗi 3 tháng.
- MTX: 15mg/m<sup>2</sup>/tuần uống.
- Purinethol: 75mg/m<sup>2</sup>/ngày uống.

#### Chỉnh liều:

- 2,5K/μL < BC < 3,5K/Ml -> giảm nửa liều 6MP và MTX.
- BC < 2,5K/μL -> tạm ngưng 6MP và MTX.
- Nếu transaminase tăng 3 lần hoặc bilirubin > 1,5 bình thường -> tạm ngưng 6MP và MTX.
- Nếu rối loạn chức năng gan kéo dài -> bắt đầu lại nửa liều.

### 3.2.3. Điều trị hội chứng DS (Differentiation syndrome)

❖ *Chẩn đoán: khi xuất hiện 3 trong số các triệu chứng sau: sốt không giải thích được, tăng cân, khó thở, tràn dịch màng phổi, màng tim, thâm nhiễm phổi, suy thận, suy tim, tụt huyết áp; hoặc bạch cầu tăng dần.*

❖ *Xử trí: can thiệp ngay khi có dấu hiệu khó thở, suy hô hấp, giảm SpO<sub>2</sub>, thâm nhiễm phổi, tụt huyết áp.*

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

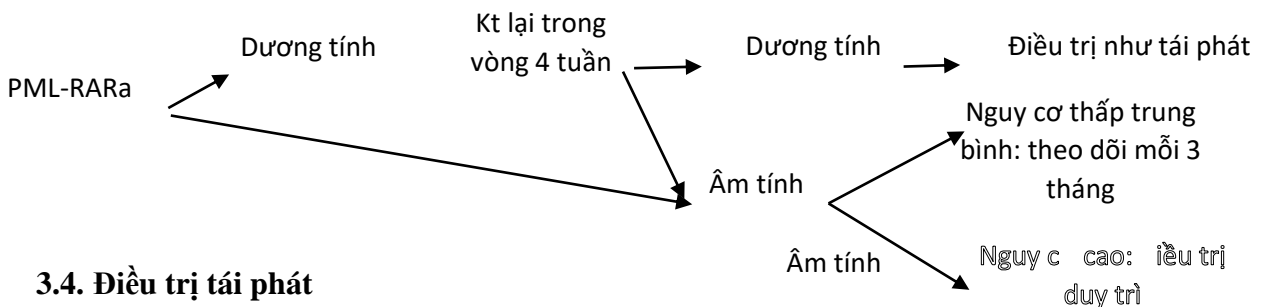
- Thuốc: Dexmethasone: 10mg TM \* 2 lần/ngày trong 3-5 ngày sau đó giảm liều dần và ngưng khi triệu chứng trên biến mất.
  - KSTM phổ rộng nếu chưa loại trừ được nhiễm trùng.
  - Ngưng ATRA hay ATO khi DS nặng (khi có nhiều hơn 4 triệu chứng kể trên); hoặc triệu chứng DS không cải thiện sau 24h can thiệp với dexamethasone.
- ❖ *ATRA hay ATO bắt đầu lại khi không còn triệu chứng của DS và tình trạng thiếu oxy mô không còn (xác định bằng khí máu động mạch  $PaO_2 > 95\text{mmHg}$ ). Bắt đầu lại với 2/3 liều đầu, sau 2-3 ngày không có DS thì dùng đủ liều.*

### 3.2.4. Theo dõi khi dùng Arsenic trioxide

- ❖ *Đo ECG và ion đồ, creatinine 2 lần/1 tuần.*
  - Nếu QTc kéo dài trên 500milisec, ngưng ATO, điều chỉnh Kali/máu trên 4 meq/dl và  $\text{mg}/\text{máu}$  trên 1,8mg/dl.
  - Bắt đầu lại ATO khi QTc về bình thường.
- ❖ *Theo dõi chức năng gan 2 lần/tuần, nếu ALT/AST tăng hơn 5 lần, sử dụng ATO liều 0,08mg/kg/ngày. Và ngưng nếu men gan tiếp tục tăng.*

### 3.3. Đánh giá sau điều trị tăng cường

Theo dõi PML-RARa sau khi hoàn tất tăng cường: thực hiện xét nghiệm PML mỗi 3 tháng trong vòng 36 tháng.



### 3.4. Điều trị tái phát

- ❖ *Tái phát sớm: (< 6 tháng):*
  - Nếu chưa dùng phác đồ có Anthracyline: điều trị lại như phác đồ nhóm nguy cơ cao.
  - Nếu chưa dùng ATO: điều trị phác đồ phối hợp ATO + ATRA.
  - ATO 0,15mg/kg/ngày TTM 2-4g.
  - ATRA 45mg/m<sup>2</sup>/ngày uống chia 2 lần.
  - Đến khi huyết học hồi phục hoặc 6-8 tuần.
- ❖ *Tái phát muộn > 6 tháng: điều trị tấn công bằng phác đồ ATO + ATRA ± Anthracyline.*
  - Nếu đạt lui bệnh về mặt hình thái, xem xét việc tiêm kênh tủy phòng ngừa tái phát thần kinh trung ương.
- ❖ *KT PML-RARa: sau hoàn tất tái tấn công*
  - Nếu âm tính: tự ghép khi có đủ điều kiện hoặc củng cố bằng ATO trong 6 chu kì.
  - Nếu dương tính: dị ghép tế bào gốc hoặc thử nghiệm lâm sàng.
- ❖ *Các trường hợp khác: Hội chẩn BV.*

## **PHỤ LỤC**

### **HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG ARSENIC TRIOXIDE (ATO)**

#### **1. GIỚI THIỆU**

- Tên thuốc: ASADIN 10MG/10ML.
- Dạng dung dịch chứa trong syringe sẵn dùng.

#### **2. CHỈ ĐỊNH**

- Điều trị bạch cầu cấp dòng tủy M3 tái phát hay kháng trị.

#### **3. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Dị ứng với arsenic.

#### **4. LIỀU DÙNG: 0,15mg/kg/ngày**

#### **5. CÁCH DÙNG**

- Dung dịch thuốc pha sẵn, để ở nhiệt độ phòng trước khi dùng.
- Dung dịch thuốc đã tính liều pha trong dung dịch glucose 5% hoặc Natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch trong 2h-4h.
- Thuốc sau khi pha có thể sử dụng trong vòng 24h nếu để ở nhiệt độ phòng và 48h nếu để trong ngăn lạnh (4-8°C).

#### **6. LIỆU TRÌNH ĐIỀU TRỊ: (đối với phác đồ ATO đơn thuần)**

- Giai đoạn tấn công: ATO 0,15mg/kg/ngày đến khi đạt lui bệnh hoặc tối đa trong 60 ngày.
- Giai đoạn củng cố: 1-2 chu kỳ (bắt đầu điều trị sau khi kết thúc giai đoạn tấn công ít nhất 3 tuần).
- ATO 0,15mg/kg/ngày \* 5 ngày/tuần trong 5 tuần (25 liều).

#### **7. THEO DÕI TRONG QUÁ TRÌNH SỬ DỤNG THUỐC**

- Theo dõi sinh hiệu trong lúc truyền thuốc, phản ứng của bệnh nhân.
- Theo dõi hội chứng biệt quá (DS hay RAS) (sốt không giải thích được, tăng cân, tràn dịch màng phổi, màng tim, khó thở hay có tổn thương phổi) ->xử trí bằng Dexamethasone 10mg x 2/ngày (TTM).
- Theo dõi ion đồ, mg/máu chức năng thận 2 lần/tuần; điều chỉnh giữ K/máu >4meq/L và mg/máu >1,8mg/dl.
- Theo dõi ECG mỗi tuần hoặc thường xuyên hơn nếu bệnh nhân có bệnh lý tim mạch trước đó. Nếu QT>500msec hoặc bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng (ngất hay rối loạn nhịp tim), tạm ngưng thuốc xem xét và điều chỉnh lại các yếu tố nguy cơ đi kèm (rối loạn điện giải hay các thuốc làm QT dài hay dẫn đến rối loạn điện giải) khởi động lại khi triệu chứng lâm sàng hoàn toàn biến mất, điều

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

chỉnh điện giải, và QT <460msec, bắt đầu với nửa liều ban đầu tăng nhanh đến liều ban đầu.

- Khi bị ngộ độc (yếu cơ, lú lẫn, hay co quắp), ngưng thuốc và tiêm thuốc giải dimercaprol 3mg/kg TB mỗi 4 giờ đến khi không còn triệu chứng lâm sàng đe dọa tính mạng, sau đó uống penicilamine 250mg.

### 8. BẢO QUẢN

- Bảo quản ở nhiệt độ 25°C.
- Giữ nguyên trong thùng carton để tránh ánh sáng mặt trời.

### 9. HỦY THUỐC

- Thuốc không sử dụng hoặc thuốc truyền còn thừa phải được hủy bỏ theo đúng yêu cầu của ngành y tế.

# **BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO NGƯỜI LỚN (MODIFIED GRAALL 2005)**

## **1. CHẨN ĐOÁN BỆNH**

- Chẩn đoán xác định bệnh bạch cầu cấp khi có > 20% tế bào blasts trong tủy xương và/hoặc máu ngoại vi.
- Chẩn đoán bạch cầu cấp lympho dựa vào:
  - + Hình thái tế bào (phân loại FAB).
  - + Hóa tế bào: âm tính với phản ứng soudan đen, peroxydase.
  - + Miễn dịch tế bào: có ít nhất 2 dấu ấn dòng lympho, hoặc lympho T hoặc lympho B. Các trường hợp có thêm một trong các dấu ấn CD13, CD15, CD33 được xem như có cộng thêm với dấu ấn dòng tủy.
  - + Nhiễm sắc thể: Nhiễm sắc thể đồ, kỹ thuật FISH, PCR tìm các chuyển đoạn thường gặp trong bạch cầu cấp lympho.

## **2. PHÂN NHÓM NGUY CƠ**

### **2.1. Nguy cơ chuẩn**

- Bạch cầu < 30.000/mm<sup>3</sup>.
- Khối u Lympho (-).
- Không xâm lấn não – màng não: lâm sàng và hoặc sinh học.
- Nhạy với corticoid.
- Lui bệnh hoàn toàn N25-N35.

### **2.2. Nguy cơ cao**

- Kém đáp ứng corticoid.
- Bạch cầu > 30.000/mm<sup>3</sup>.
- Khối u Lympho (+).
- Xâm lấn tinh hoàn.
- Không lui bệnh hoàn toàn N25-N35.
- Xâm lấn não – màng não: lâm sàng và hoặc sinh học.
- t(4;11) và hoặc mLL-AF4+ B-lineage ALL.
- t(1;19) và hoặc E2A-PBX1+ B-lineage ALL.
- SIL-TAL hoặc HOX11L2 T-ALL.
- t(9;22) và hoặc *BCR-ABL*+

## **3. BILAN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU**

### **3.1. Bilan xét nghiệm thường qui**

- Huyết đồ đầy đủ. Nhóm máu (ABO, Rhesus).
- Sinh hóa máu:
  - + SGOT (AST), SGPT (ALT), GGT, Bilirubine.

- + BUN, Créatinine, acid uric, LDH.
- + Đường huyết đói, ion đồ.
- Đông máu: TQ, TCK, Fibrinogene, D-Dimer (ngghi ngờ DIC).
- Siêu vi: HBsAg, antiHBc, antiHBs, anti HCV, anti HIV.
- Echo bụng tổng quát.
- X quang tim phổi thẳng và nghiêng.
- ECG và Echo doppler tim (chú ý EF).
- CT scan hoặc MRI (khi cần thiết).

### 3.2. Bilan xét nghiệm để chẩn đoán xác định bệnh, tiên lượng và điều trị đặc hiệu theo phác đồ

- Tủy đồ: hình thái tế bào, hóa tế bào, miễn dịch tế bào.
- Xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ, FISH, PCR tìm bất thường các chuyển đoạn gen.

## 4. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ: *PHÁC ĐỒ GRAALL 2005 ± RITUXIMAB*

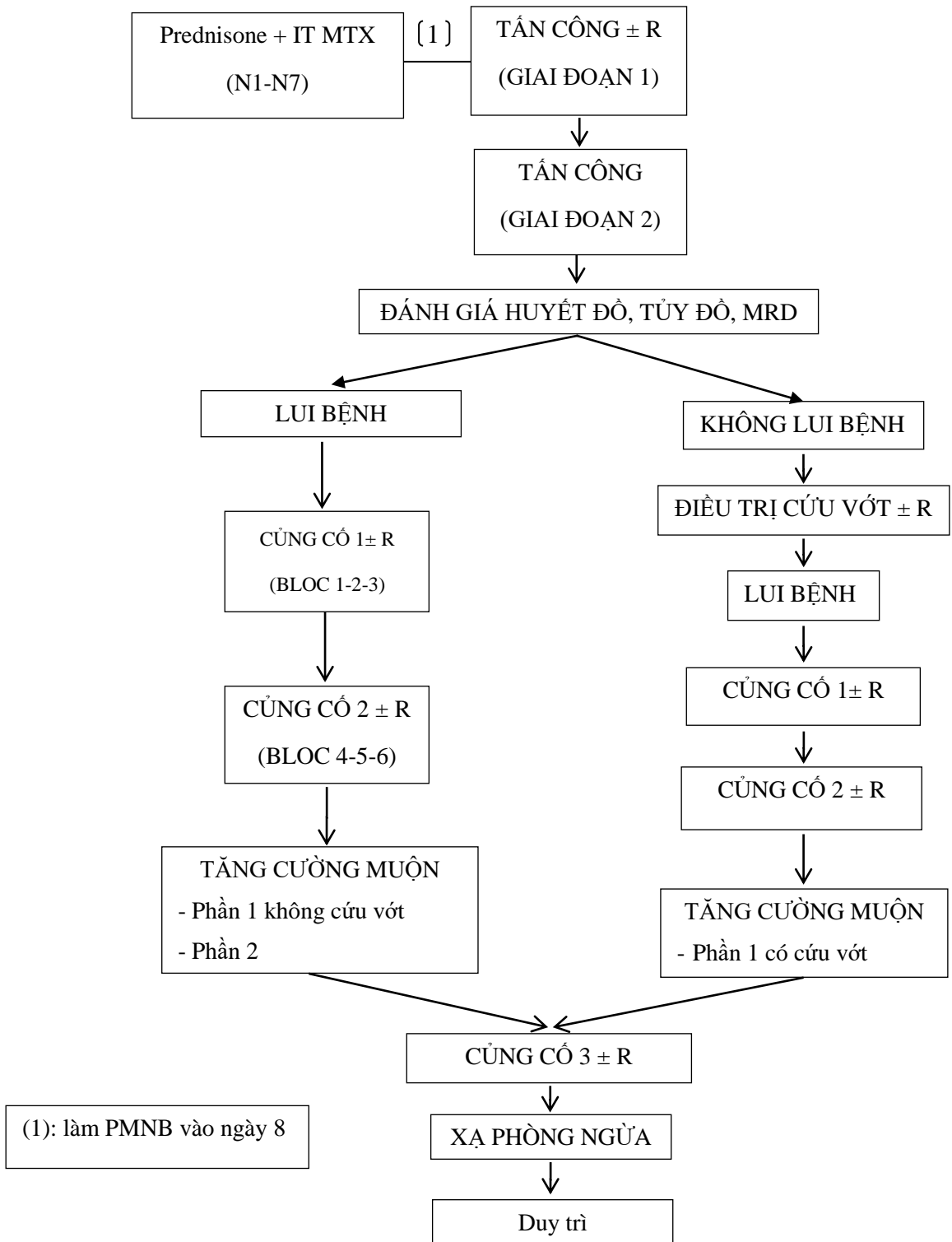
### 4.1. Tiêu chuẩn lựa chọn: có đầy đủ các tiêu chuẩn sau

- Bạch cầu cấp dòng lympho mới được chẩn đoán, kèm hoặc không kèm tổn thương não - màng não.
- Tuổi từ  $\geq 16$  tuổi.
- Không có chống chỉ định Anthracycline vì lý do tim mạch.
- Không có bệnh lý kết hợp chống chỉ định với phương thức điều trị mạnh.
- Tiền sử không có ung thư khác.
- Tiền sử không có bị bạch cầu mạn dòng tủy hoặc hội chứng tủy tăng sinh.
- Huyết thanh chẩn đoán HIV âm tính.
- Phụ nữ không đang mang thai.
- Có sự bằng lòng điều trị của bệnh nhân.

### 4.2. Tiêu chuẩn loại trừ: có hiện diện một trong các tiêu chuẩn sau

- Tuổi  $< 16$  hoặc tuổi  $> 59$ .
- ALL-L3.
- Bệnh lý tim chống chỉ định sử dụng các anthracycline.
- Có bệnh lý kết hợp không cho phép điều trị mạnh.
- Tiền sử có ung thư khác.
- Đã được điều trị hóa trị trước đó.
- Bạch cầu cấp Biphenotype.
- Chuyển cấp ALL của một bạch cầu mạn dòng tủy.
- Huyết thanh chẩn đoán HIV dương tính.
- Phụ nữ đang mang thai.

4.3. Sơ đồ điều trị tổng quát



## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

### GRAALL 2005: ALL-B, CD20 (-)/ALL-T

#### ❖ TEST CORTICOID:

- Prednisone 60mg/m<sup>2</sup> (hay Solumedrol 48mg/m<sup>2</sup>) từ N1 – N7 (tối đa N10).
- Tiêm kênh tủy chỉ với Methotrexate 15mg.
- Làm PMNB vào N8 để đánh giá sự nhạy với corticoide.
  - + Nhạy với corticoide khi: TB Blast < 1000/mm<sup>3</sup>
  - + Kém nhạy với corticoide khi: TB Blast ≥ 1000/mm<sup>3</sup>

#### ❖ TẤN CÔNG (GIAI ĐOẠN 1):

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13	N14
Prednisone	x	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x
Daunorubicine	x	x	x											
Vincristine	x							x						
Cyclophosphamide	x													
L-Asparaginase									x		x		x	
IT (3 thuốc)	x							x						

#### Liều thuốc:

- **Prednisone 60mg/m<sup>2</sup>/ngày** uống chia 2 hoặc 3 lần : N1 đến N14  
(hoặc Solumédrol 48mg/m<sup>2</sup>/ngày TMC)
- **Daunorubicine 50mg/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N1 đến N3
- **Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> TMC trong 1 phút** : N1, N8  
(không vượt quá 2mg/lần tiêm)
- **Cyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup> TTM 3h** : N1
- **L-Asparaginase 6000UI/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N9, N11, N13
- **IT 3 thuốc** : N1, N8  
(MTX 15mg, Aracytine 30mg, Dépo-médrol 20mg)

#### Điều trị hỗ trợ:

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiểm hóa nước tiểu N1
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày)
- Băng dạ dày, chống ói.
- Nhóm Azol (Itraconazole, Fluconazole...) (nếu có): ngưng trước và sau Vincristine 2 ngày.
- Sử dụng Mesna: tổng liều 1.5 – 2 lần tổng liều Cyclophosphamide, TMC trước Cyclophosphamide 30 phút, sau Cyclophosphamide 4h và 8h.

#### ❖ TẤN CÔNG (GIAI ĐOẠN 2): Bắt đầu ngay sau tấn công 1, bất kể tình trạng huyết học.

	N15	N16	N17	N18	N19	N20	N21	N22	N23	N24	N25	N26	N27	N28	N29
Daunorubicine	X	x													
Vincristine	X							x							
Cyclophosphamide	X														
L-Asparaginase							x		x		X		x		x
G-CSF				X → cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm <sup>3</sup>											

#### Liều thuốc:

- **Daunorubicine 30mg/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N15, N16
- **Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> TMC trong 1 phút** : N15, N22



(không vượt quá 2mg/lần tiêm)

- Cyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup> TTM 3h : N15
- L-Asparaginase 6000UI/m<sup>2</sup> TTM 60 phút : N21, N23, N25, N27, N29
- G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD) : từ N18 cho đến khi BC phục hồi >1000/mm<sup>3</sup>

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiểm hóa nước tiểu N1.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói.
- Nhóm Azol (Itraconazole, Fluconazole...) (nếu có): ngưng trước và sau Vincristine 2 ngày.
- Sử dụng Mesna: tổng liều 1,5 – 2 lần tổng liều Cyclophosphamide, TMC trước Cyclophosphamide 30 phút, sau Cyclophosphamide 4h và 8h.

**ĐÁNH GIÁ LUI BỆNH:** dựa trên Huyết đồ, Tủy đồ và MRD. Thực hiện xét nghiệm tủy đồ và tồn lưu tế bào ác tính đánh giá sau tấn công:

- Khi BC > 1.000/mm<sup>3</sup>, TC > 100.000/mm<sup>3</sup>.
- Hoặc vào N35 nếu các giá trị BC và TC chưa đạt được như trên.

❖ **ĐIỀU TRI CỨU VỚT (nếu không đạt lui bệnh sau tấn công):**

✚ **Phác đồ Mito-Aracytine: (hội chẩn bệnh viện)**

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9
Mitoxantrone	x	x	x						
Aracytine	x	x	x	x					
G-CSF							X → cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm <sup>3</sup>		

**Liều thuốc:**

- Mitoxantrone 12mg/m<sup>2</sup> TTM 60 phút : N1 đến N3
- Aracytine 2000mg/m<sup>2</sup>/12h TTM 2h : N1 đến N4
- G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD) : từ N7 cho đến khi BC phục hồi >1000/mm<sup>3</sup>

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói.
- Efticol, Neodex nhỏ mắt xen kẽ mỗi 2h vào ngày truyền Aracytine và sau khi ngưng Aracytine 7 ngày.

*Hoặc dùng phác đồ MitoFLAG: (xem phác đồ MitoFLAG)*

**ĐÁNH GIÁ LUI BỆNH:** dựa trên Huyết đồ, Tủy đồ và MRD. Thực hiện xét nghiệm tủy đồ và tồn lưu tế bào ác tính đánh giá sau giai đoạn cứu vớt.

❖ **CÙNG CỐ 1 VÀ 2: Cùng cố 1 (bloc 1, 2, 3) và cùng cố 2 (bloc 4, 5, 6)**

- Bắt đầu giai đoạn củng cố cần đạt được:
  - + Lui bệnh đánh giá trên PMNB & Tủy đồ sau tấn công.
  - + ALT < 2,5 giá trị bình thường.
  - + Clearance > 60ml/ph.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- + Albumine > 25g/l.
- Giai đoạn củng cố 2 bắt đầu 24-48h sau ngưng G-CSF, chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường và huyết đồ ổn định (SN > 1000/mm<sup>3</sup> và TC > 100.000/mm<sup>3</sup>)
- ✓ **BLOC AraC (BLOC 1 & 4):**

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13
<b>Aracytine</b>	x	x											
<b>Dexamethasone</b>	x	x											
<b>L-Asparaginase</b>			x										
<b>G-CSF</b>							x	X	x	x	x	x	x

### Liều thuốc:

- **Aracytine 2000mg/m<sup>2</sup>/12h TTM 2h** : N1, N2
- **Dexamethasone 10mg/12h** uống, hoặc TM chậm : N1, N2
- **L-Asparaginase 10.000UI/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N3
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N7 cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

### Điều trị hỗ trợ:

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Băng dạ dày, chống ói.
- Efticol, Neodex nhỏ mắt xen kẽ mỗi 2h vào ngày truyền Aracytine và sau khi ngưng Aracytine 7 ngày.

### ✓ **BLOC MTX (BLOC 2 & 5):**

	N15	N16	N17	N18	N19	N20	N21	N22	N23	N24	N25	N26	N27
<b>Vincristine</b>	X												
<b>Methotrexate</b>	X												
<b>LAsparaginase</b>		x											
<b>6-MP</b>	X	x	x	x	X	x	x						
<b>G-CSF</b>								X	x	x	x	x	x

### Liều thuốc:

- **Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> TMC** trong 1 phút : N15  
(không vượt quá 2mg/lần tiêm)
- **MTX 3000mg/m<sup>2</sup> TTM 24h,** : N15  
(dùng với thuốc giải Lederfoline)
- **L-Asparaginase 10.000UI/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N16
- **6-Mercaptopurine 60mg/m<sup>2</sup> uống** : N15 đến N21
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N22 cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

### Điều trị hỗ trợ:

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiểm hóa nước tiểu 4 ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói.

- Nhóm Azol (Itraconazole, Fluconazole...) (nếu có): ngưng trước và sau Vincristine 2 ngày.
- Sử dụng MTX liều cao và thuốc giải: xem phụ lục.
- Ngưng Bactrim trước 3 ngày và sau 5 ngày dùng MTX.

✓ **BLOC CPM (BLOC 3 & 6):**

	N29	N30	N31	N32	N33	N34	N35	N36	...	...	...	...	...
<b>Methotrexate</b>	x												
<b>Cyclophosphamide</b>	x	x											
<b>Etoposide (VP-16)</b>	x	x											
<b>G-CSF</b>			x	X	x	x	x	...					
<b>IT</b>	x												

**Liều thuốc:**

- **MTX 25mg/m<sup>2</sup> TTM** : N29
- **Cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup> TTM 3h** : N29-N30
- **Etoposide (VP-16) 75mg/m<sup>2</sup> TTM tối thiểu 60 phút** : N29-N30
- **IT 3 thuốc** : N29
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N31 cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiểm hóa nước tiểu 2 ngày đầu.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói.
- Sử dụng Mesna: tổng liều 1,5 – 2 lần tổng liều Cyclophosphamide, TMC trước Cyclophosphamide 30 phút, sau Cyclophosphamide 4h và 8h.

**ĐÁNH GIÁ LUI BỆNH:** dựa trên Huyết đồ, Tủy đồ và MRD.

❖ **TĂNG CƯỜNG MUỘN:**

✓ **Cho những bệnh nhân không điều trị giai đoạn cứu vớt:**

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13	N14
<b>Prednisone</b>	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	X	x	x	x
<b>Daunorubicine</b>	x	x	x											
<b>Vincristine</b>	x							x						
<b>Endoxan</b>	x													
<b>L-Asparaginase</b>									x		X		x	
<b>IT</b>	x							x						

	N15	N16	N17	N18	N19	N20	N21	N22	N23	N24	N25	N26	N27	N28	N29
<b>Daunorubicine</b>	x	x													
<b>Vincristine</b>	x							x							
<b>Endoxan</b>	x														
<b>L-Asparaginase</b>							x		x		x		x		x
<b>G-CSF</b>															

N18 → cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

**Liều thuốc:**

- **Prednisone 60mg/m<sup>2</sup>/ngày** uống chia 2 hoặc 3 lần : N1 đến N14 (hoặc **Solumédrol 48mg/m<sup>2</sup>/ngày TMC**)
- **Daunorubicine 30mg/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N1 đến N3, N15-N16

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> TMC trong 1 phút : N1, N8, N15, N22  
(không vượt quá 2mg/lần tiêm)
- Cyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup> TTM 3h : N1, N15
- L-Asparaginase 6000UI/m<sup>2</sup> TTM 60 phút : N9, N11, N13, N21, N23, N25, N27, N29
- IT 3 thuốc : N1, N8  
(MTX 15mg, Aracytine 30mg, Dépo-médrol 20mg)
- G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD) : từ N18 cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

### Điều trị hỗ trợ:

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiểm hóa nước tiểu N1, N15.
  - Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
  - Băng dạ dày, chống ói...
  - Nhóm Azol (Itraconazole, Fluconazole...) (nếu có): ngưng trước và sau Vincristine 2 ngày.
  - Sử dụng Mesna: tổng liều 1.5 – 2 lần tổng liều Cyclophosphamide, TMC trước Cyclophosphamide 30 phút, sau Cyclophosphamide 4h và 8h.
- ✓ **Cho những bệnh nhân điều trị giai đoạn cứu vớt:**

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13	N14	N15
Mitoxantrone	x	x	x												
Aracytine	x	x	x	x											
IT								x							x
G-CSF									N9 → cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm <sup>3</sup>						

### Liều thuốc:

- Mitoxantrone 09mg/m<sup>2</sup> TTM 60 phút : N1 đến N3
- Aracytine 2000mg/m<sup>2</sup>/12h TTM 2h : N1 đến N4
- IT 3 thuốc : N8, N15  
(MTX 15mg, Aracytine 30mg, Dépo-médrol 20mg)
- G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD) : từ N9 cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

### Điều trị hỗ trợ:

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói.
- Efticol, Neodex nhỏ mắt xen kẽ mỗi 2h vào ngày truyền Aracytine và sau khi ngưng Aracytine 7 ngày.

**ĐÁNH GIÁ LUI BỆNH:** dựa trên Huyết đồ, Tủy đồ và MRD

### ❖ CÙNG CỐ 3:

✓ **BLOC AraC: (Bloc 7)**

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13
Aracytine	x	x											
Dexamethasone	x	x											
L-Asparaginase			x										
G-CSF							x	x	x	x	x	x	x

**Liều thuốc:**

- **Aracytine 2000mg/m<sup>2</sup>/12h TTM 2h** : N1, N2
- **Dexamethasone 10mg/12h** uống, hoặc TM chậm : N1, N2
- **L-Asparaginase 10.000UI/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N3
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N7 cho đến khi BC phục hồi >1000/mm<sup>3</sup>

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Băng dạ dày, chống ói.
- Efticol, Neodex nhỏ mắt xen kẽ mỗi 2h vào ngày truyền Aracytine và sau khi ngưng Aracytine 7 ngày.

✓ **BLOC MTX: (Bloc 8)**

	N15	N16	N17	N18	N19	N20	N21	N22	N23	N24	N25	N26	N27
Vincristine	X												
Methotrexate	X												
L-Asparaginase		x											
6-MP	X	x	x	x	X	x	x						
G-CSF								x	x	x	x	x	x

**Liều thuốc:**

- **Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> TMC** trong 1 phút : N15  
(không vượt quá 2mg/lần tiêm)
- **MTX 3000mg/m<sup>2</sup> TTM 24h,** : N15  
(dùng với thuốc giải Lederfoline)
- **L-Asparaginase 10.000UI/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N16
- **6-Mercaptopurine 60mg/m<sup>2</sup> uống** : N15 đến N21
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N22 cho đến khi BC phục hồi >1000/mm<sup>3</sup>

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiểm hóa nước tiểu 3 ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói.
- Nhóm Azol (Itraconazole, Fluconazole...) (nếu có): ngưng trước và sau Vincristine 2 ngày.
- Ngưng Bactrim trước và sau MTX.
- Sử dụng MTX liều cao và thuốc giải: xem phụ lục.

✓ **BLOC CPM: (Bloc 9)**

	N29	N30	N31	N32	N33	N34	N35	N36	...	...	...	...	...
Methotrexate	x												
Cyclophosphamide	x	x											
Etoposide (VP-16)	x	x											
G-CSF			x	X	x	x	X	...					

**Liều thuốc:**

- **MTX 25mg/m<sup>2</sup> TTM** : N29
- **Cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup> TTM 3h** : N29-N30

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- Etoposide (VP-16) 75mg/m<sup>2</sup> TTM tối thiểu 60 phút: N29-N30
- G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD) : từ N31 cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

### Điều trị hỗ trợ:

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiềm hóa nước tiểu 2 ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói...
- Sử dụng Mesna: tổng liều 1,5 – 2 lần tổng liều Cyclophosphamide, TMC trước Cyclophosphamide 30 phút, sau Cyclophosphamide 4h và 8h.

### ❖ XẠ TRỊ PHÒNG NGỪA:

- Liều xạ: 18Gy x 10 (5 lần/1 tuần) – Tổng liều: 180Gy.
- 6-Mercaptopurine: 60mg/m<sup>2</sup>/ngày, uống trong suốt thời gian xạ trị, theo dõi huyết đồ.

Lưu ý: Trong trường hợp có xâm lấn tinh hoàn, cần xạ trị khu trú phải hội chẩn bác sĩ xạ trị.

Thực hiện xét nghiệm tủy đồ và tồn lưu tế bào ác tính đánh giá trước khi vào duy trì.

### ❖ DUY TRÌ (24 THÁNG):

Khi hồi phục huyết học: SN >1.000/mm<sup>3</sup> và tiểu cầu > 100.000/mm<sup>3</sup> và sau xạ trị phòng ngừa.

Đánh giá MRD-4 trên tủy xương và máu trước điều trị duy trì.

- Vincristine 2mg TMC vào N1 (trong năm đầu).
- Prednisone 40mg/m<sup>2</sup>/ngày uống x 7 ngày (trong năm đầu).
- 6-Mercaptopurine 60mg/m<sup>2</sup>/ngày uống.
- Methotrexate 25mg/m<sup>2</sup>/tuần uống (tuần 2,3,4).

Lặp lại mỗi tháng.

Những bệnh nhân trong nhóm nguy cơ cao được dị ghép tế bào gốc sau giai đoạn củng cố nếu có người cho phù hợp HLA và tuổi < 55.

## 4.4. GRAALL-R 2005: ALL-B, CD20 (+)

### ❖ TEST CORTICOID:

- Prednisone 60mg/m<sup>2</sup> (hay Solumedrol 48mg/m<sup>2</sup>) từ N1 – N7 (tối đa N10).
- Tiêm kênh tủy chỉ với Methotrexate 15mg.
- Làm PMNB vào N8 để đánh giá sự nhạy với corticoide.
  - + Nhạy với corticoide khi: TB Blast < 1000/mm<sup>3</sup>
  - + Kém nhạy với corticoide khi: TB Blast ≥ 1000/mm<sup>3</sup>

### ❖ TẤN CÔNG (GIAI ĐOẠN 1):

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13	N14
Prednisone	X	X	X	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x
Daunorubicine	X	X	X											
Vincristine	X							x						
Cyclophosphamide	X													
L-Asparaginase									x		X		x	
Rituximab (*)	X						x							
IT (3 thuốc)	X							x						

**Liều thuốc:**

- **Prednisone 60mg/m<sup>2</sup>/ngày** uống chia 2 hoặc 3 lần : N1 đến N14  
(hoặc **Solumédrol 48mg/m<sup>2</sup>/ngày TMC**)
- **Daunorubicine 50mg/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N1 đến N3
- **Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> TMC trong 1 phút** : N1, N8  
(*không vượt quá 2mg/lần tiêm*)
- **Cyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup> TTM 3h** : N1
- **L-Asparaginase 6000UI/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N9, N11, N13
- **Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> TTM** : N1, N7  
*Nếu BC > 30 k/ul vào N1, chia liều Rituximab thành: 100mg/m<sup>2</sup> (N1, N2) và 175mg/m<sup>2</sup> (N3).*
- **IT 3 thuốc** : N1, N8  
(**MTX 15mg, Aracytine 30mg, Dépo-médrol 20mg**)

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiềm hóa nước tiểu N1.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Băng dạ dày, chống ói.
- Nhóm Azol (Itraconazole, Fluconazole...) (nếu có): ngưng trước và sau Vincristine 2 ngày.
- Sử dụng Mesna: tổng liều 1,5 – 2 lần tổng liều Cyclophosphamide, TMC trước Cyclophosphamide 30 phút, sau Cyclophosphamide 4h và 8h.

❖ **TẮN CÔNG (GIAI ĐOẠN 2):**

	N15	N16	N17	N18	N19	N20	N21	N22	N23	N24	N25	N26	N27	N28	N29
Daunorubicine	x	X													
Vincristine	X							x							
Cyclophosphamide	X														
L-Asparaginase							x		x		x		x		x
G-CSF															

X → cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

**Liều thuốc:**

- **Daunorubicine 30mg/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N15, N16
- **Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> TMC trong 1 phút** : N15, N22  
(*không vượt quá 2mg/lần tiêm*)
- **Cyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup> TTM 3h** : N15
- **L-Asparaginase 6000UI/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N21, N23, N25, N27, N29
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N18 cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiềm hóa nước tiểu N1.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói.
- Nhóm Azol (Itraconazole, Fluconazole...) (nếu có): ngưng trước và sau Vincristine 2 ngày.
- Sử dụng Mesna: tổng liều 1.5 – 2 lần tổng liều Cyclophosphamide, TMC trước Cyclophosphamide 30 phút, sau Cyclophosphamide 4h và 8h.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

**ĐÁNH GIÁ LUI BỆNH:** dựa trên Huyết đồ, Tủy đồ và MRD. Thực hiện xét nghiệm tủy đồ và tồn lưu tế bào ác tính đánh giá sau tấn công:

- Khi BC > 1.000/mm, TC > 100.000/mm<sup>3</sup>.
- Hoặc vào N35 nếu các giá trị BC và TC chưa đạt được như trên.

❖ **ĐIỀU TRỊ CỨU VỚT (nếu không đạt lui bệnh sau tấn công):**

✚ **Phác đồ Mito-Aracytine: (hội chẩn bệnh viện)**

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9
Mitoxantrone	x	x	X						
Aracytine	x	x	X	x					
Rituximab (*)	x						x		
G-CSF							X → cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm <sup>3</sup>		

**Liều thuốc:**

- **Mitoxantrone 12mg/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N1 đến N3
- **Aracytine 2000mg/m<sup>2</sup>/12h TTM 2h** : N1 đến N4
- **Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> TTM** : N1, N7
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N7 cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói.
- Efticol, Neodex nhỏ mắt xen kẽ mỗi 2h vào ngày truyền Aracytine và sau khi ngưng Aracytine 7 ngày.

✚ **Hoặc dùng phác đồ MitoFLAG:** (xem phác đồ MitoFLAG)

**ĐÁNH GIÁ LUI BỆNH:** dựa trên Huyết đồ, Tủy đồ và MRD. Thực hiện xét nghiệm tủy đồ và tồn lưu tế bào ác tính đánh giá sau giai đoạn cứu vớt.

❖ **CỦNG CỐ 1 VÀ 2: Củng cố 1 (bloc 1, 2, 3) và củng cố 2 (bloc 4, 5, 6)**

- Bắt đầu giai đoạn củng cố cần đạt được:
  - + Lui bệnh đánh giá trên PMNB & Tủy đồ sau tấn công.
  - + ALT < 2,5 giá trị bình thường.
  - + Clearance > 60ml/ph.
  - + Albumine > 25g/l.
- Giai đoạn củng cố 2 bắt đầu 24-48h sau ngưng G-CSF, chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường và huyết đồ ổn định (SN > 1000/mm<sup>3</sup> và TC > 100.000/mm<sup>3</sup>)

✓ **BLOC AraC (BLOC 1 & 4):**

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13
Aracytine	x	x											
Dexamethasone	x	x											
L-Asparaginase			x										
Rituximab(*)	x												
G-CSF							x	X	x	x	x	x	x



**Liều thuốc:**

- **Aracytine 2000mg/m<sup>2</sup>/12h TTM 2h** : N1, N2
- **Dexamethasone 10mg/12h** uống, hoặc TM chậm : N1, N2
- **L-Asparaginase 10.000 UI/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N3
- **Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> TTM** : N1
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N7 cho đến khi BC  
phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Băng dạ dày, chống ói.
- Efticol, Neodex nhỏ mắt xen kẽ mỗi 2h vào ngày truyền Aracytine và sau khi ngưng Aracytine 7 ngày.

✓ **BLOC MTX (BLOC 2 & 5):**

	N15	N16	N17	N18	N19	N20	N21	N22	N23	N24	N25	N26	N27
<b>Vincristine</b>	X												
<b>Methotrexate</b>	X												
<b>L-Asparaginase</b>		x											
<b>6-MP</b>	X	x	X	x	x	x	x						
<b>G-CSF</b>								X	x	x	x	x	x

**Liều thuốc:**

- **Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> TMC** trong 1 phút : N15  
(không vượt quá 2mg/lần tiêm)
- **MTX 3000mg/m<sup>2</sup> TTM 24h,** : N15  
(dùng với thuốc giải Lederfoline)
- **L-Asparaginase 10.000UI/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N16
- **6-Mercaptopurine 60mg/m<sup>2</sup> uống** : N15 đến N21
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N22 cho đến khi BC  
phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiềm hóa nước tiểu 4 ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói.
- Nhóm Azol (Itraconazole, Fluconazole...) (nếu có): ngưng trước và sau Vincristine 2 ngày.
- Sử dụng MTX liều cao và thuốc giải: xem phụ lục.
- Ngưng Bactrim trước 3 ngày và sau 5 ngày dùng MTX.

✓ **BLOC CPM (BLOC 3 & 6):**

	N29	N30	N31	N32	N33	N34	N35	N36	...	...	...	...	...
<b>Methotrexate</b>	x												
<b>Cyclophosphamide</b>	x	x											
<b>Etoposide (VP-16)</b>	x	x											
<b>G-CSF</b>			x	x	x	x	x	...					
<b>Rituximab<sup>(*)</sup></b>	x												
<b>IT</b>	x												

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

### Liều thuốc:

- **MTX 25mg/m<sup>2</sup> TTM** : N29
- **Cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup> TTM 3h** : N29-N30
- **Etoposide (VP-16) 75mg/m<sup>2</sup> TTM tối thiểu 60 phút**: N29-N30
- **Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> TTM** : N29
- **IT 3 thuốc** : N29
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N31 cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

### Điều trị hỗ trợ:

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiểm hóa nước tiểu 2 ngày đầu.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói.
- Sử dụng Mesna: tổng liều 1.5 – 2 lần tổng liều Cyclophosphamide, TMC trước Cyclophosphamide 30 phút, sau Cyclophosphamide 4h và 8h.

**ĐÁNH GIÁ LUI BỆNH:** dựa trên Huyết đồ, Tủy đồ và MRD.

### ❖ TĂNG CƯỜNG MUỘN:

✓ *Cho những bệnh nhân không điều trị giai đoạn cứu vớt:*

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13	N14
<b>Prednisone</b>	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x
<b>Daunorubicine</b>	x	X	x											
<b>Vincristine</b>	x							x						
<b>Endoxan</b>	x													
<b>L-Asparaginase</b>									x		X		x	
<b>Rituximab<sup>(*)</sup></b>	x						X							
<b>IT</b>	x							x						

	N15	N16	N17	N18	N19	N20	N21	N22	N23	N24	N25	N26	N27	N28	N29
<b>Daunorubicine</b>	x	x													
<b>Vincristine</b>	x							x							
<b>Endoxan</b>	x														
<b>L-Asparaginase</b>							x		x		x		x		x
<b>G-CSF</b>															

N18 → cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

### Liều thuốc:

- **Prednisone 60mg/m<sup>2</sup>/ngày** uống chia 2 hoặc 3 lần : N1 đến N14  
(hoặc **Solumédrol 48mg/m<sup>2</sup>/ngày TMC**)
- **Daunorubicine 30mg/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N1 đến N3, N15-N16
- **Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> TMC trong 1 phút** : N1, N8, N15, N22  
(không vượt quá 2mg/lần tiêm)
- **Cyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup> TTM 3h** : N1, N15
- **L-Asparaginase 6000UI/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N9, N11, N13, N21, N23, N25, N27, N29
- **Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> TTM** : N1, N7
- **IT 3 thuốc** : N1, N8  
(**MTX 15mg, Aracytine 30mg, Dépo-médrol 20mg**)
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N18 cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiểm hóa nước tiểu N1, N15.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Băng dạ dày, chống ói...
- Nhóm Azol (Itraconazole, Fluconazole...) (nếu có): ngưng trước và sau Vincristine 2 ngày.
- Sử dụng Mesna: tổng liều 1,5 – 2 lần tổng liều Cyclophosphamide, TMC trước Cyclophosphamide 30 phút, sau Cyclophosphamide 4h và 8h.

✓ **Cho những bệnh nhân điều trị giai đoạn cứu vớt:**

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13	N14	N15
Mitoxantrone	X	x	x												
Aracytine	X	x	x	x											
IT								x							x
G-CSF									N9 → cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm <sup>3</sup>						
Rituximab	x						x								

**Liều thuốc:**

- **Mitoxantrone 09mg/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N1 đến N3
- **Aracytine 2000mg/m<sup>2</sup>/12h TTM 2h** : N1 đến N4
- **IT 3 thuốc** : N8, N15  
(MTX 15mg, Aracytine 30mg, Dépo-médrol 20mg)
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N9 cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>
- **Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>, TTM** : N1, N7

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói.
- Efticol, Neodex nhỏ mắt xen kẽ mỗi 2h vào ngày truyền Aracytine và sau khi ngưng Aracytine 7 ngày.

**ĐÁNH GIÁ LUI BỆNH:** dựa trên Huyết đồ, Tủy đồ và MRD.

❖ **CỨNG CỐ 3:**

✓ **BLOC AraC: (Bloc 7)**

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13
Aracytine	x	x											
Dexamethasone	x	x											
L-Asparaginase			x										
Rituximab(*)	X												
G-CSF							x	x	x	x	x	x	x

**Liều thuốc:**

- **Aracytine 2000mg/m<sup>2</sup>/12h TTM 2h** : N1, N2
- **Dexamethasone 10mg/12h** uống, hoặc TM chậm : N1, N2
- **L-Asparaginase 10.000 UI/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N3
- **Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> TTM** : N1
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N7 cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

### Điều trị hỗ trợ:

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Băng dạ dày, chống ói.
- Efticol, Neodex nhỏ mắt xen kẽ mỗi 2h vào ngày truyền Aracytine và sau khi ngưng Aracytine 7 ngày.

#### ✓ **BLOC MTX: (Bloc 8)**

	N15	N16	N17	N18	N19	N20	N21	N22	N23	N24	N25	N26	N27
Vincristine	X												
Methotrexate	X												
L-Asparaginase		x											
6-MP	X	x	x	x	x	x	x						
G-CSF								x	x	x	x	x	x

### Liều thuốc:

- **Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> TMC** trong 1 phút : N15  
(không vượt quá 2mg/lần tiêm)
- **MTX 3000mg/m<sup>2</sup> TTM 24h,** : N15  
(dùng với thuốc giải Lederfoline)
- **L-Asparaginase 10.000UI/m<sup>2</sup> TTM 60 phút** : N16
- **6-Mercaptopurine 60mg/m<sup>2</sup> uống** : N15 đến N21
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N22 cho đến khi BC  
phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

### Điều trị hỗ trợ:

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiềm hóa nước tiểu 3 ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói.
- Nhóm Azol (Itraconazole, Fluconazole...) (nếu có): ngưng trước và sau Vincristine 2 ngày.
- Ngưng Bactrim trước 3 ngày và sau 5 ngày dùng MTX.
- Sử dụng MTX liều cao và thuốc giải: xem phụ lục.

#### ✓ **BLOC CPM: (Bloc 9)**

	N29	N30	N31	N32	N33	N34	N35	N36	...	...	...	...	...
Methotrexate	x												
Cyclophosphamide	x	X											
Etoposide (VP-16)	x	X											
Rituximab <sup>(*)</sup>	x												
G-CSF			x	x	x	x	X	...					

### Liều thuốc:

- **MTX 25mg/m<sup>2</sup> TTM** : N29
- **Cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup> TTM 3h** : N29-N30
- **Etoposide (VP-16) 75mg/m<sup>2</sup> TTM** tối thiểu 60 phút: N29-N30
- **Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> TTM** : N29
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N31 cho đến khi BC  
phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiểm hóa nước tiểu 2 ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói...
- Sử dụng Mesna: tổng liều 1,5 – 2 lần tổng liều Cyclophosphamide, TMC trước Cyclophosphamide 30 phút, sau Cyclophosphamide 4h và 8h.

❖ **XẠ TRỊ PHÒNG NGỪA:**

- Liều xạ: 18Gy x 10 (5 lần/1 tuần) – Tổng liều: 180Gy.
- 6-Mercaptopurine: 60mg/m<sup>2</sup>/ngày, uống trong suốt thời gian xạ trị.
- ✚ Lưu ý: Trong trường hợp có xâm lấn tinh hoàn, cần xạ trị khu trú phải hội chẩn bác sĩ xạ trị.
- ✚ Thực hiện xét nghiệm tủy đồ và tồn lưu tế bào ác tính đánh giá trước khi vào duy trì.

❖ **DUY TRÌ (24 THÁNG):**

- Vincristine 2mg TMC vào N1 (trong năm đầu).
- Prednisone 40mg/m<sup>2</sup>/ngày uống x 7 ngày (trong năm đầu).
- 6-Mercaptopurine 60mg/m<sup>2</sup>/ngày uống.
- Methotrexate 25mg/m<sup>2</sup>/tuần uống (tuần 2, 3, 4).

Lặp lại mỗi tháng.

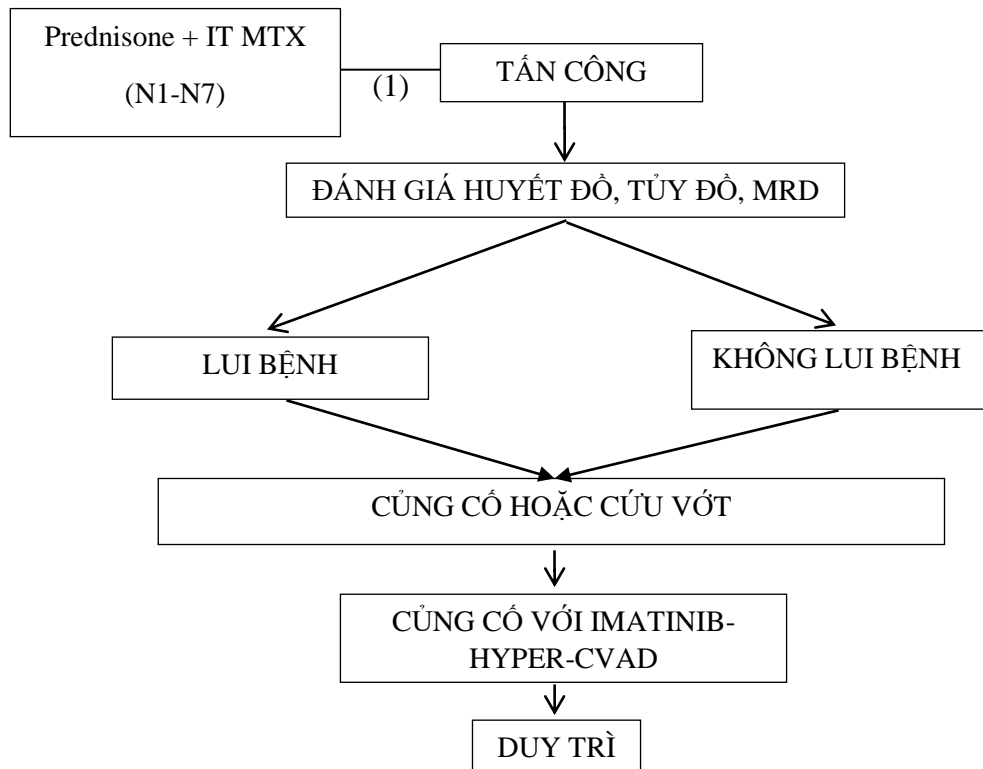
- Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>: N1 của tháng 1, 3, 5, 7, 9, 11.

(\*) **Cách dùng Rituximab:**

- 50mg pha 100ml NaCl 0,9% ttm 01 giờ sau đó phần rituximab còn lại pha 400ml NaCl 0,9% ttm 04 giờ.
- Polaramine: 6mg (u), Hydrocortisone: 100mg (tmc), Paracetamol 0,5g (u), dùng trước rituximab 01 giờ.
- Nếu có sốc phản vệ, ngưng truyền, xử lý sốc phản vệ.
- Nếu có phản ứng dị ứng mà không phải sốc phản vệ, thì tạm ngưng và khi ổn định thì truyền lại Rituximab với tốc độ giảm ½ so với ban đầu.
- Theo dõi chặt trong 02 giờ đầu (huyết áp, sốt ớn lạnh, lạnh run...).

4.5. GRAALL 2005 Ph (+): Đối với nhóm không có ghép TBG.

❖ SƠ ĐỒ ĐIỀU TRỊ TỔNG QUÁT:



(1): làm PMNB vào ngày 8.

❖ TEST CORTICOID:

- Prednisone 60mg/m<sup>2</sup> (hay Solumedrol 48mg/m<sup>2</sup>) từ N1 – N7 (tối đa N10).
- Tiêm kênh tủy: Methotrexate 15mg.
- Làm PMNB vào N8 để đánh giá sự nhạy với corticoide.
  - Nhạy với corticoide khi: TB Blast < 1000/mm<sup>3</sup>
  - Kém nhạy với corticoide khi: TB Blast ≥ 1000/mm<sup>3</sup>

❖ TẤN CÔNG:

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13	N14	N15
Vincristine				x							X				
Doxorubicin				x											
Cyclophosphomide	x	x	x												
Dexamethasone	x	x	x	x							x	x	x	x	
Imatinib Mesylate	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	
IT	x							x							x
G-CSF								N8 → cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm <sup>3</sup>							

Liều thuốc:

- Dexamethasone 40mg/ngày uống chia 2 hoặc 3 lần : N1 N4, N11 đến N14
- Doxorubicine 50mg/m<sup>2</sup> TTM 60 phút : N4
- Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> TMC trong 1 phút : N4, N11  
(không vượt quá 2mg/lần tiêm)

- Cyclophosphamide 300mg/m<sup>2</sup>/12h TTM 3h : N1 đến N3
- Imatinib mesylate 800mg uống, chia làm 2 lần sáng và tối : N1 đến N14
- IT 3 thuốc : N1, N8, N15  
(MTX 15mg, Aracytine 30mg, Dépo-médrol 20mg)
- G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD) : từ N8 cho đến khi BC  
phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiềm hóa nước tiểu N1-N3.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Băng dạ dày, chống ói.
- Nhóm Azol (Itraconazole, Fluconazole...) (nếu có): ngưng trước và sau Vincristine 2 ngày.
- Sử dụng Mesna: tổng liều 1,5 – 2 lần tổng liều Cyclophosphamide, truyền 24h liên tục (bắt đầu trước Cyclophosphamide 30 phút) vào ngày N1-N3.

**ĐÁNH GIÁ LUI BỆNH:** dựa trên Huyết đồ, Tủy đồ và MRD. Thực hiện xét nghiệm tủy đồ, huyết đồ, MRD đánh giá sau tấn công vào khoảng N29 hoặc sau 48h liều G-CSF.

❖ **ĐIỀU TRỊ CỨNG CỐ HOẶC CỨU VỚT (nếu không đạt lui bệnh sau tấn công):** (nghĩa là lui bệnh hay không lui bệnh sau tấn công cũng điều trị giai đoạn này)

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13	N14
Methotrexate	x													
Aracytine		x	x											
Imatinib mesylate	x	x	x	x	X	x	x	x	x	X	X	x	x	X
IT									x					
G-CSF						N8 → cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm <sup>3</sup>								

**Liều thuốc:**

- MTX 1000mg/m<sup>2</sup> TTM 24h : N1  
(dùng với thuốc giải Lederfoline)
- Aracytine 2000mg/m<sup>2</sup>/12h TTM 2h : N2, N3
- Imatinib mesylate 800mg uống, chia làm 2 lần sáng và tối : N1 đến N14
- G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD) : từ N8 cho đến khi BC  
phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiềm hóa nước tiểu kéo dài 4 ngày.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói.
- Efticol, Neodex nhỏ mắt xen kẽ mỗi 2h vào ngày truyền Aracytine và sau khi ngưng Aracytine 7 ngày.
- Ngưng Bactrim trước 3 ngày và sau 5 ngày dùng MTX.
- Sử dụng MTX liều cao và thuốc giải: xem phụ lục.

**ĐÁNH GIÁ LUI BỆNH:** dựa trên Huyết đồ, Tủy đồ và MRD. Thực hiện xét nghiệm tủy đồ và tồn lưu tế bào ác tính đánh giá sau điều trị cứu vớt:

- + N21 khi BC > 1.000/mm, TC >100.000/mm<sup>3</sup>.
- + Hoặc vào N28-N35 nếu các giá trị BC và TC chưa đạt được như trên.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

### ❖ CỨNG CỐ VỚI IMATINIB MESYLATE-HyperCVAD:

Bắt đầu giai đoạn củng cố cần đạt được:

- ✓ Lui bệnh đánh giá trên PMNB và Tủy đồ sau tấn công.
- ✓ ALT < 2,5 giá trị bình thường.
- ✓ Clearance > 60ml/ph.
- ✓ Albumine > 25g/l.

Giai đoạn củng cố 2 bắt đầu 24-48 giờ sau khi ngưng G-CSF, chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường và huyết đồ ổn định.

- **Giai đoạn này tiến hành củng cố xen kẽ các đợt sau:**

#### ❖ Đợt 3/5/7:

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13	N14	N15
Vincristine				x							X				
Doxorubicin				x											
Cyclophosphamide	X	x	x												
Dexamethasone	X	x	x	x							X	x	x	x	
Imatinib Mesylate	X	x	x	x	x	x	x	X	x	X	X	x	x	x	x
IT	X														
G-CSF									N9 → BC phục hồi > 1000/mm <sup>3</sup>						

#### Liều thuốc:

- Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> TMC trong 1 phút : N4, N11  
(không vượt quá 2mg/lần tiêm)
- Doxorubicine 50mg/m<sup>2</sup> TTM 60 phút : N4
- Cyclophosphamide 300mg/m<sup>2</sup>/12h TTM 3h : N1-N3
- Dexamethasone 40mg/ngày uống chia 2 hoặc 3 lần: N1 đến N4, N11 đến N14
- Imatinib mesylate 600mg uống, chia làm 2 lần sáng và tối: N1-N15
- IT 3 thuốc :N1  
(MTX 15mg, Aracytine 30mg, Dépo-médrol 20mg)
- G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD) : từ N9 cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

#### Điều trị hỗ trợ:

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiểm hóa nước tiểu 3 ngày đầu.
- Bactrim 0,96gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Băng dạ dày, chống ói.
- Nhóm Azol (Itraconazole, Fluconazole...) (nếu có): ngưng trước và sau Vincristine 2 ngày.
- Sử dụng Mesna: tổng liều 1,5 – 2 lần tổng liều Cyclophosphamide, truyền 24h liên tục (bắt đầu trước Cyclophosphamide 30 phút) vào ngày N1-N3.

#### ❖ Đợt 4/6/8:

	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13	N14
Methotrexate	x													
Aracytine		x	x											
Imatinib Mesylate	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x
IT	x													
G-CSF									N8 → cho đến khi BC phục hồi > 1000/mm <sup>3</sup>					



**Liều thuốc:**

- **MTX 1000mg/m<sup>2</sup> TTM 24h** : N1  
(dùng với thuốc giải Lederfoline)
- **Aracytine 3000mg/m<sup>2</sup>/12h TTM 2h** : N2, N3
- **Imatinib mesylate 600mg** uống, chia làm 2 lần sáng và tối : N1-N14
- **IT 3 thuốc** : N1  
(MTX 15mg, Aracytine 30mg, Dépo-médrol 20mg)
- **G-CSF 5ug/kg/ngày (TDD)** : từ N8 cho đến khi BC  
phục hồi > 1000/mm<sup>3</sup>

**Điều trị hỗ trợ:**

- Dịch truyền 2000ml/m<sup>2</sup>/ngày + kiềm hóa nước tiểu kéo dài 4 ngày.
- Ngưng Bactrim trước và sau MTX.
- Sử dụng MTX liều cao và thuốc giải: xem phụ lục.
- Bactrim 0,96 gr/ngày (uống 3 lần/tuần, cách ngày).
- Chống ói.
- Efticol, Neodex nhỏ mắt xen kẽ mỗi 2h vào ngày truyền Aracytine và sau khi ngưng Aracytine 7 ngày.

**Đánh giá tồn lưu tế bào ác tính và tử độ sau đợt 3 và đợt 6.**

❖ **DUY TRÌ (12 THÁNG):**

	Tháng 1 → Tháng 5	Tháng 6	Tháng 7 → Tháng 11	Tháng 12
<b>Vincristine</b>	N1 mỗi tháng	Lặp lại	N1 mỗi tháng	Lặp lại
<b>Prednisone</b>	N1-N5 mỗi tháng	Đợt 3/5/7	N1-N5 mỗi tháng	Đợt 4/6/8
<b>Imatinib Mesylate</b>	Uống, chia làm 2 lần sáng và tối mỗi ngày			

- + Vincristine 2mg TMC vào ngày đầu mỗi tháng.
- + Prednisone 200mg/ngày trong 5 ngày liên tiếp từ N1-N5 mỗi tháng.
- + Imatinib Mesylate 600mg uống, chia làm 2 lần sáng và tối.

**Đánh giá tồn lưu tế bào ác tính và tử độ sau tháng 6 và tháng 12.**

**5. CÁC TIÊU CHUẨN ĐỂ ĐÁNH GIÁ CÁC MỨC ĐỘ ĐÁP ỨNG ĐỐI VỚI ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU**

**Tiêu chuẩn đánh giá điều trị theo WHO.**

**5.1. Tiêu chuẩn lui bệnh hoàn toàn (CR)**

- + Tủy đồ: tế bào blasts <5% với sự phân bố đồng đều của dòng tế bào tủy (dòng bạch cầu hạt > 50%) trên một tủy giàu, trung bình hoặc bình thường.
- + Huyết đồ: bạch cầu hạt trung tính (segment neutrophile) > 1,5 x 10<sup>9</sup>/L và tiểu cầu > 150 x 10<sup>9</sup>/L.

**5.2. Lui bệnh một phần (PR)**

Tủy đồ: 5% <Blasts < 20%, tủy giàu.

**5.3. Không lui bệnh**

Tủy đồ: > 20% Blasts, tủy giàu.

### 5.4. Tiêu chuẩn tái phát

- + Tái phát tủy: > 5% tế bào blasts xuất hiện lại trong tủy.
- + Tái phát thần kinh - màng não: số lượng bạch cầu > 5/mm<sup>3</sup> và có tế bào leukemic trong dịch não tủy. Hoặc tổn thương các dây thần kinh sọ. Tái phát cơ quan ngoài tủy: tinh hoàn (có hiện diện tế bào leukemic trong tinh hoàn, buồng trứng, ...)

### 6. BILAN ĐỀ THEO DÕI VÀ ĐÁNH GIÁ TRONG SUỐT QUÁ TRÌNH ĐIỀU TRỊ VÀ KHI KẾT THÚC PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

- ✓ **Giai đoạn tấn công:** Giữa ngày 28 và ngày 35, tất cả mọi bệnh nhân có:
  - Thăm khám lâm sàng.
  - Xét nghiệm sinh hóa tổng quát: men gan, ion đồ, creatinin, LDH, acid uric, đường huyết, xét nghiệm đông máu.
  - Huyết đồ, tủy đồ, tồn lưu tế bào ác tính để đánh giá lui bệnh.
  - Xét nghiệm nhiễm sắc thể (FISH), và PCR (nếu lúc chẩn đoán dương tính).
- ✓ **Giai đoạn sau tấn công:** Phải thực hiện trước mỗi đợt củng cố hoặc duy trì tối thiểu: Huyết đồ toàn bộ đầy đủ, ion đồ, men gan, chức năng thận và định lượng fibrinogene, tủy đồ, tồn lưu tế bào ác tính.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Protocol GRAALL 2005, GRAALL 2003.
2. Francoise H, Thibaut L, Emmanuel R, Xavier T, Kheira B. Pediatric-Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study, J Clin Oncol 2009 27, pp 911-918.
3. Adrienne DL, Philippe R, Francoise HR (2007). Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. Blood: 109(4)1408-1413.
4. Guo Z, Chen HR, Liu XD, Yang K, Chen P, Liu b, Liu D, Wang BR, Yao YS, He XP (2011). Application of imatinib plus Hyper-CVAD chemotherapy regimen in patients with Ph chromosome positive acute lymphocytic leukemia. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 31; 91(20): 1384-7.
5. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Francis J. Giles, Steven M (2004). Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with Hyper-CVAD and imatinib mesylate. Blood: 103(12): 4396-4407.

## BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG LYMPHO

### 1. CHẨN ĐOÁN BỆNH

#### 1.1. Lâm sàng

- Tuổi: thường gặp  $\geq 60$  tuổi, tuổi trung bình 67, hiếm khi  $< 25$  tuổi.
- Có thể không triệu chứng.
- Hạch to.
- Gan to.
- Lách to.
- Các triệu chứng của giảm tế bào máu ngoại vi
  - + Mệt mỏi, uể oải...
  - + Nhiễm trùng.
  - + Thiếu máu tán huyết.
  - + Xuất huyết da niêm.
- Triệu chứng nhóm B: sốt nhẹ, ớn lạnh, sụt cân, đổ mồ hôi đêm.
- Triệu chứng xâm nhập các cơ quan khác như thận, vùng hậu nhãn cầu, tiền liệt tuyến, vùng hầu họng, màng ngoài tim, hệ hô hấp, hệ tiêu hóa và hệ thần kinh.

#### 1.2. Cận lâm sàng

- Huyết đồ:
  - + Hb giảm, số lượng tiểu cầu giảm, số lượng lymphocyte  $\geq 5 \times 10^9/L$ .
  - + Đa số lymphocyte kích thước nhỏ.
  - + Ngoài ra có thể lymphocyte kích thước lớn dạng prolymphocyte  $\leq 55\%$  tổng số lymphocyte.
- Sinh hóa – miễn dịch:
  - + Nồng độ gammaglobulin giảm.
  - + Coomb trực tiếp có thể dương tính.
  - + LDH,  $\beta_2$  microglobulin, acid uric tăng.
- Tủy đồ: lymphocyte tăng  $\geq 30\%$  tế bào tủy.
- Sinh thiết hạch: dùng để chẩn đoán phân biệt với các bệnh lympho khác.
  - + Cấu trúc: bị xóa mờ bởi sự xâm nhập của tế bào lympho nhỏ.
  - + Mô học: giống như hạch trong u lympho tế bào lympho nhỏ có độ ác thấp.
- Dấu ấn miễn dịch tế bào:
  - + CD5+, CD 10-, CD19+, CD20+, CD23+, CD103-.
  - + Chuỗi nhẹ hoặc kappa hoặc lamda.

#### 1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán: theo National Cancer Institute – Working group năm 1996

- + Huyết đồ: tăng lymphocyte  $\geq 5 \times 10^9/L$ , hình thái tế bào trưởng thành. Tỷ lệ prolymphocyte  $\leq 55\%$ . Sự tăng lymphocyte này không giải thích được bằng nguyên nhân khác.
- + Tủy đồ: lymphocyte  $\geq 30\%$  tế bào tủy.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- + Dấu ấn miễn dịch tế bào: biểu hiện CD5, CD19, CD20, CD23 (tuy nhiên có 7 – 20% trường hợp CLL không có biểu hiện CD5).

### 1.4. Chẩn đoán giai đoạn bệnh

#### 1.4.1. Hệ thống phân giai đoạn của Rai

Giai đoạn	Nguy cơ	Lâm sàng
0	Thấp	Tăng lymphocyte ở máu và tủy xương
I	Trung bình	Tăng lymphocyte và hạch to
II		Tăng lymphocyte + gan to và/hoặc lách to
III	Cao	Tăng lymphocyte và thiếu máu (Hb < 10g/dl)
IV		Tăng lymphocyte và giảm tiểu cầu (TC < 100 x 10 <sup>9</sup> /L)

#### 1.4.2. Hệ thống phân giai đoạn của Binet

Giai đoạn	Lâm sàng
A	Tăng lymphocyte trong máu và tủy xương + ít hơn 3 vùng hạch to
B	Tăng lymphocyte trong máu và tủy xương + hơn 3 vùng hạch to
C	Giai đoạn B + thiếu máu (Hb < 11g/dl ở nam, < 10g/dl ở nữ) hoặc giảm tiểu cầu (TC < 100 x 10 <sup>9</sup> /L)

### 1.5. Chẩn đoán phân biệt

- Bệnh bạch cầu tiền lympho (Prolymphocytic leukemia-PLL).
- Bệnh bạch cầu tế bào tóc (Hairy cell leukemia-HCL).
- U lympho tế bào vùng cận vỏ (Mantle cell lymphoma-MCL).
- U lympho tế bào nhỏ (Small lymphocytic lymphoma-SLL).
- U lympho tế bào có nguồn gốc từ nang vùng tủy (Lymphomas of follicular center cell origin- FCL).
- U lympho lách với tế bào lympho có nhung mao (splenic lymphoma with villous lymphocytes-SLVL).

Chẩn đoán	sIg	CD5	CD10	CD11c	CD19	CD20	CD22	CD23	CD25	CD103
CLL	+/-	++	-	-/+	+	+/-	-/+	++	-/+	-
PLL	++	+/-	-	-/+	+	+/-	+	+/-	-	-
HCL	+	-	-	++	+	+	++	-/+	+	++
MCL	+	++	-	-	+	+	+	-	-	-
SLL										
FCL	+	-	+	-	+	++	+	-/+	-	-
SLVL	+	-/+	-	+/-	+	+	+/-	-	-	-

## 2. YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG BỆNH

Yếu tố tiên lượng	Tiên lượng chuẩn	Tiên lượng xấu
Giai đoạn theo Rai hoặc Pinet	Thấp	Cao
Mô học tủy xương	Dạng mô kẽ hoặc nốt	Dạng lan tỏa
Thời gian nhân đôi lymphocyte	> 12 tháng	< 12 tháng
CD38	Âm tính	Dương tính
Đột biến của IgVH	Có	Không
Protein ZAP-70	Âm tính	Dương tính
Di truyền học	13q <sup>-</sup>	11q <sup>-</sup> , 17p <sup>-</sup>
Sinh hóa		Tăng $\beta$ 2 microglobulin, LDH

## 3. BILAN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

### 3.1. Bilan xét nghiệm thường quy

- Huyết đồ.
- Chức năng gan, thận.
- Đông máu toàn bộ.
- Xquang phổi thẳng.
- Siêu âm tim, bụng, ECG.
- Tổng phân tích nước tiểu.

### 3.2. Bilan xét nghiệm để chẩn đoán xác định bệnh

- Tủy đồ, sinh thiết tủy.
- Dấu ấn miễn dịch.
- Gamma globulin.
- Điện di protein.
- Coombs' test.
- CTscan ngực, bụng và các cơ quan tổn thương.

### 3.3. Bilan xét nghiệm để tiên lượng và điều trị đặc hiệu theo phác đồ

- LDH,  $\beta$ 2 microglobulin.
- FISH.
- Đột biến của IgVH.
- ZAP-70.
- CD38.

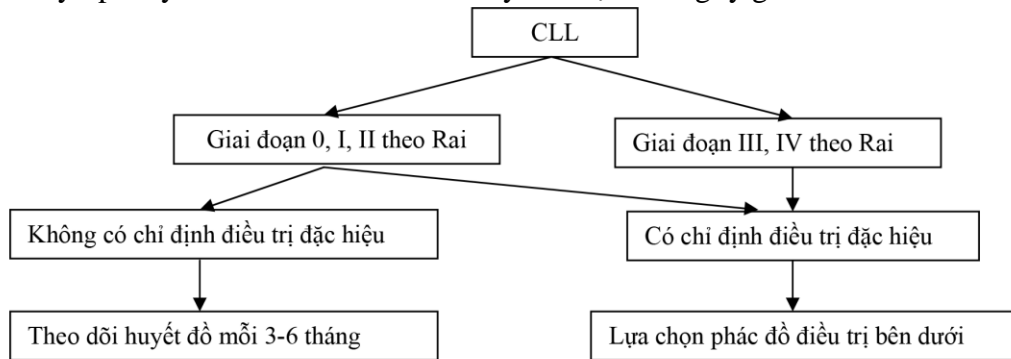
## 4. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

❖ Chỉ định điều trị đặc hiệu: có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:

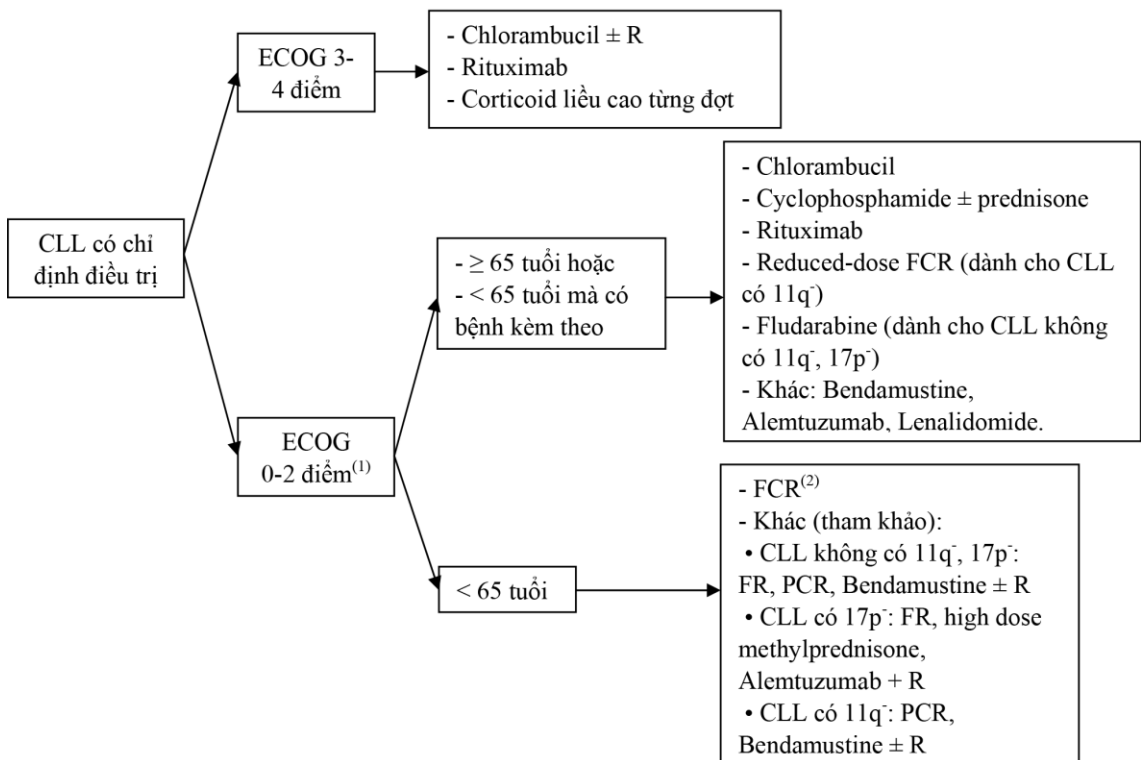
- Bằng chứng tiến triển của sự xâm lấn tủy xương: thiếu máu và/hay giảm tiểu cầu tăng dần.
- Lách to  $\geq 6$ cm dưới bờ sườn hoặc đau.
- Hạch to  $\geq 10$ cm hoặc gây ra triệu chứng chèn ép.
- Thời gian nhân đôi số lượng lymphocyte  $\leq 6$  tháng.
- Triệu chứng liên quan đến bệnh (hội chẩn bệnh viện nếu chỉ có triệu chứng B):

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- + Sụt cân > 10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng.
  - + Mệt mỏi đáng kể.
  - + Sốt  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  kéo dài 2 tuần không có bằng chứng nhiễm trùng.
  - + Đổ mồ hôi ban đêm kéo dài hơn một tháng không có bằng chứng nhiễm trùng.
- Lymphocyte  $\geq 200 - 300 \times 10^9/\text{L}$  hay có triệu chứng ly giải u.



### 4.1. Điều trị bước đầu



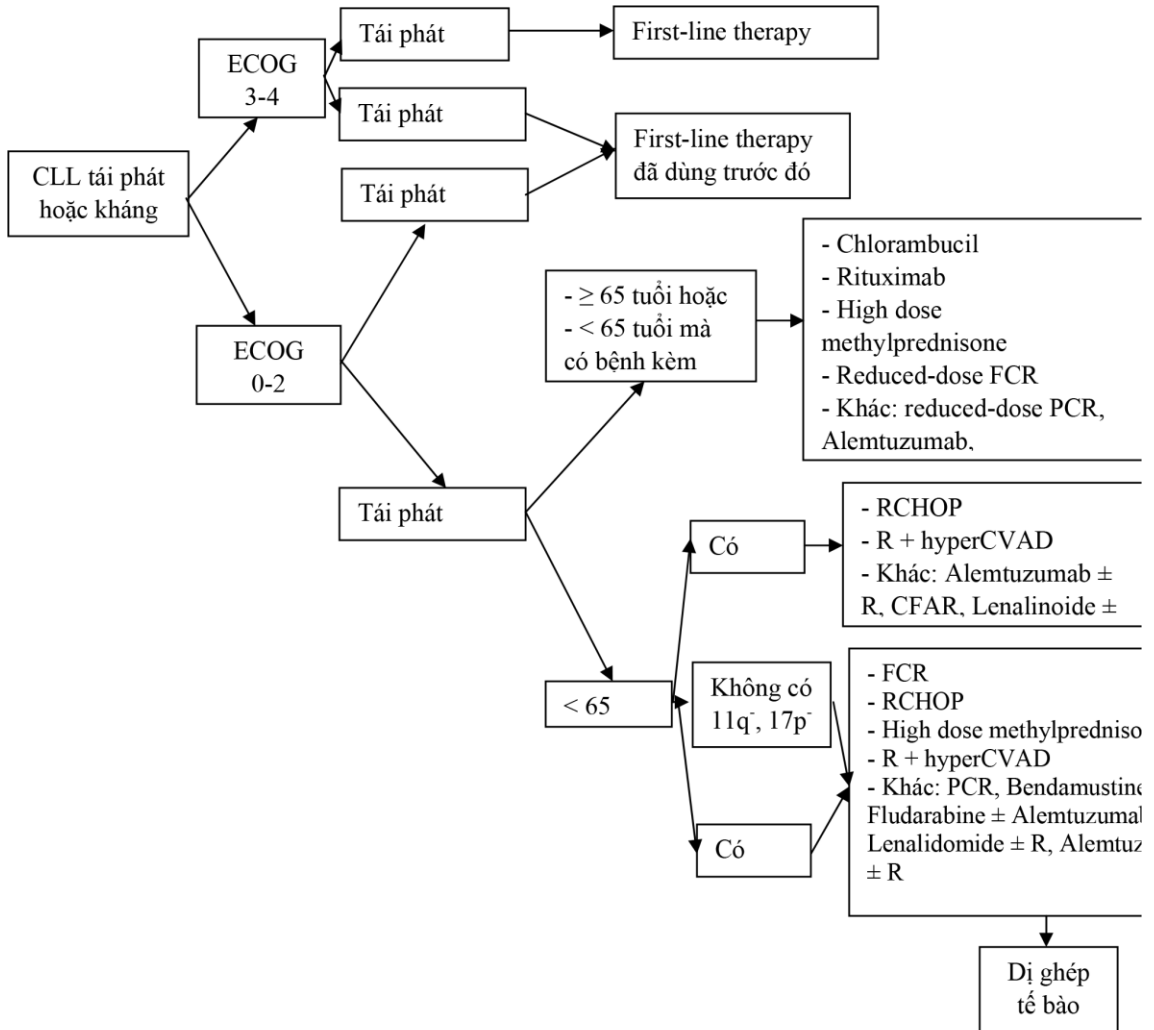
<sup>(1)</sup> Lựa chọn phác đồ dựa vào bất thường nhiễm sắc thể:

- ✓ CLL không có 11q<sup>-</sup>, 17p<sup>-</sup>
- ✓ CLL có 17p<sup>-</sup>
- ✓ CLL có 11q<sup>-</sup>

<sup>(2)</sup> Đối với nhóm CLL có 17p<sup>-</sup> và  $\leq 55$  tuổi, nếu đạt CR/PR thì sẽ dị ghép tế bào gốc

**4.2. Tái phát hoặc kháng trị:** (hội chẩn bệnh viện)

- Tái phát sớm: < 12 tháng sau đơn trị liệu, < 24 tháng sau điều trị kết hợp.
- Tái phát muộn: > 12 tháng sau đơn trị liệu, > 24 tháng sau điều trị kết hợp.



(1) Kiểm tra lại FISH đối với nhóm CLL không có 11q<sup>-</sup>, 17p<sup>-</sup>: nếu có 17p<sup>-</sup> sẽ điều trị lại với phác đồ dành cho CLL có 17p<sup>-</sup>, nếu có 11q<sup>-</sup> sẽ điều trị lại với phác đồ dành cho CLL có 11q<sup>-</sup>

(2) Không dùng lại những phác đồ đã dùng trước đó.

**4.3. Chuyển dạng thành lymphoma lan tỏa tế bào to/Hodgkin:** điều trị như lymphoma.

**4.4. Liều thuốc các phác đồ điều trị**

- Chlorambucil: 0,1mg/kg/ngày (uống) đến khi bệnh tiến triển hoặc 40mg/m<sup>2</sup> mỗi 4 tuần hoặc 10mg/m<sup>2</sup> N1-7 mỗi 4 tuần, tối đa 12 chu kỳ.
- Rituximab: 375mg/m<sup>2</sup> x 1 ngày (TTM).
- Bendamustine: 70mg/m<sup>2</sup>/ngày (TTM) N1-2 mỗi 4 tuần x 6 cycles.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- Fludarabine: 25mg/m<sup>2</sup>/ngày (TTM) N1-5 mỗi 4 tuần x 6 cycles.
- Alemtuzumab: TTM với liều tăng dần mỗi ngày (3mg, 10mg và 30mg) và duy trì ở liều 30mg x 3 lần/tuần x 12 tuần.
- Lenalidomide: 10mg/ngày x 21 ngày mỗi 4 tuần.
- Cyclophosphamide + prednisone:  
Cyclophosphamide 250mg/m<sup>2</sup>/ngày (TTM) N1-3.  
Prednisone 100mg/m<sup>2</sup>/ngày (uống) N1-5.  
Cycle mỗi 4 tuần x 6 cycles.
- Reduced-dose FCR:  
Fludarabine 20mg/m<sup>2</sup>/ngày (TTM) N1-3.  
Cyclophosphamide 150mg/m<sup>2</sup>/ngày (TTM) N1-3.  
Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> (TTM) N1.  
Cycle mỗi 4 tuần x 6 cycles.
- Reduced-dose PCR.  
Pentostatin 4mg/m<sup>2</sup>/ngày (TTM) N1.  
Cyclophosphamide 150mg/m<sup>2</sup>/ngày (TTM) N1-3.  
Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> (TTM) N1.  
Cycle mỗi 3 tuần x 6 cycles.
- High dose methylprednisone: 1 g/ngày x 3 ngày mỗi 4 tuần x 6 cycles.
- FCR:  
Fludarabine 25mg/m<sup>2</sup>/ngày (TTM) N1-3.  
Cyclophosphamide 250mg/m<sup>2</sup>/ngày (TTM) N1-3.  
Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> (TTM) N1.  
Cycle mỗi 4 tuần x 6 cycles.
- FR  
Fludarabine 25mg/m<sup>2</sup>/ngày (TTM) N1-5.  
Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> (TTM) N1.  
Cycle mỗi 4 tuần x 6 cycles.
- PCR  
Pentostatin 4mg/m<sup>2</sup>/ngày (TTM) N1.  
Cyclophosphamide 250mg/m<sup>2</sup>/ngày (TTM) N1-3.  
Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> (TTM) N1.  
Cycle mỗi 3 tuần x 6 cycles.
- CFAR (Cyclophosphamide, Fludarabin, Alemtuzumab, Rituximab).



**5. CÁC TIÊU CHUẨN ĐỂ ĐÁNH GIÁ CÁC MỨC ĐỘ ĐÁP ỨNG ĐỐI VỚI ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU**

Nhóm	Thông số	Đáp ứng hoàn toàn (CR)	Đáp ứng một phần (PR)	Bệnh tiến triển (PD)
<b>A</b>	Hạch to	Không có hạch > 1,5 cm	Giảm ≥ 50%	Tăng ≥ 50%
	Gan to	Không	Giảm ≥ 50%	Tăng ≥ 50%
	Lách to	Không	Giảm ≥ 50%	Tăng ≥ 50%
	Tủy đồ	Mật độ bình thường; < 30% lymphocytes, không u lympho B; nếu tủy nghèo tế bào thì đạt CR với phục hồi tủy không hoàn toàn (CRi)	Giảm 50% sự xâm nhập tủy, hay u lympho B	
	Lymphocyte ngoại vi	< 4 x 10 <sup>9</sup> /L	Giảm ≥ 50% so với ban đầu	Tăng ≥ 50% so với baseline
<b>B</b>	Số lượng tiểu cầu	> 100 x 10 <sup>9</sup> /L	> 100 x 10 <sup>9</sup> /L hay tăng ≥ 50% so với ban đầu	Giảm ≥ 50% so với ban đầu thứ phát CLL
	Hemoglobin (không truyền HCL)	> 11g/dl	> 11g/dl hay tăng ≥ 50% so với ban đầu	Giảm > 2g/dl so với ban đầu thứ phát CLL
	Số lượng bạch cầu	> 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L	> 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L hay tăng ≥ 50% so với ban đầu	

Bệnh nhân được đánh giá:

- CR: khi đạt CR tất cả các thông số trên, và không có các triệu chứng thực thể liên quan đến bệnh.
- PR: khi đạt PR ít nhất 2 thông số nhóm A và 1 thông số nhóm B.
- Stable disease: khi không đạt tiêu chuẩn chẩn đoán PR và cũng không đạt tiêu chuẩn chẩn đoán PD.
- PD: khi xuất hiện tổn thương mới; khi có PD ít nhất một thông số nhóm A hoặc nhóm B.

**6. BILAN ĐỀ THEO DÕI VÀ ĐÁNH GIÁ TRONG SUỐT QUÁ TRÌNH ĐIỀU TRỊ VÀ KHI KẾT THÚC PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ**

Đánh giá đáp ứng điều trị sau mỗi 3 cycles:

- Huyết đồ.
- Tủy đồ.
- CTscan ngực, bụng và các cơ quan tổn thương.

**7. KIẾN NGHỊ BỔ SUNG**

**7.1. Xét nghiệm**

- Đột biến của IgVH.
- Protein ZAP-70.

**7.2. Thuốc**

- Chlorambucil.
- Bendamustine.
- Alemtuzumab.
- Lenalidomide.
- Pentostatin.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Network National Comprehensive Cancer,(2013) "NCCN Guidelines Version 2.2013 CLL/SLL". NCCN clinical practice guidelines in oncology: Non-Hodgkin's lymphomas
2. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, *et al.*,(1996) "National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment." *Blood* vol. 87, 4990-4997.

## **BỆNH U LYMPHO TẾ BÀO VỎ (MANTLE CELL LYMPHOMA)**

### **1. DỊCH TỄ**

- Chiếm tỷ lệ 6-10% bệnh lymphoma không Hodgkin.
- Tỷ lệ nam: nữ: 3:1.
- Xảy ra mọi lứa tuổi, tuổi trung bình: 60-65 tuổi.

### **2. LÂM SÀNG**

- Đa số trường hợp được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển. Chỉ có 5-15% trường hợp ở giai đoạn I, II và 70% bệnh nhân ở giai đoạn IV.
- Hạch to: (90%), Lách to (60%), Gan to: (30%).
- 90% trường hợp có tổn thương cơ quan ngoài hạch: tủy xương, gan, lách, đường tiêu hóa.
- Triệu chứng tổn thương đường tiêu hóa chỉ biểu hiện 25% trường hợp lúc chẩn đoán, vì vậy cần nội soi và sinh thiết đường tiêu hóa.
- Ít có tổn thương thần kinh trung ương, nhưng khi tái phát tỷ lệ tái phát TKTW: 04% → 22%.
- Triệu chứng B: <50% trường hợp (Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn)

### **3. CẬN LÂM SÀNG**

#### **3.1. Xét nghiệm thường qui**

##### **3.1.1. Huyết đồ.**

**3.1.2. Sinh hóa:** ALT, AST, GGT, Bilirubine, albumin, Creatinine, a. uric, LDH,  $\beta$ 2 microglobuline (tăng trong 40-50% trường hợp).

##### **3.1.3. Xét nghiệm nước tiểu.**

##### **3.1.4. Đông máu toàn bộ.**

##### **3.1.5. Siêu vi:** HBV, HCV, HIV, *H pylory*.

##### **3.1.6. Siêu âm tim, ECG.**

#### **3.2. Xét nghiệm chẩn đoán bệnh và giai đoạn bệnh**

**3.2.1. Giải phẫu bệnh:** Tủy đồ, sinh thiết tủy xương đôi bên, khối u làm Giải phẫu bệnh, Phết máu ngoại biên.

##### **- H&E:**

- + **Hạch:** Tăng sinh đồng nhất của lympho bào với ba hình thái: Cục nhỏ, lan tỏa, vùng vỏ.  
Hai biến thể có độ ác tính cao: Giả dạng tế bào non (blastoid) và đa dạng (pleomorphic).

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- + **Tủy xương:** Xâm nhiễm cạnh bè xương hoặc dạng cục nhỏ, có thể xâm nhập lan tỏa hoặc xen kẽ (interstitial).
- **HMMD:**
  - + CD05, CD20, CD21, CD23, BCL2 (+).
  - + Cyclin D1 (+), (5% trường hợp có Cyclin D1 âm tính).
  - + CD03, CD10 và BCL6 âm tính.
- **Phết máu ngoại biên:** Tế bào ung thư thường hiện diện trong máu ngoại biên khoảng 40-50%.

### 3.2.2. Flow cytometry

- CD5 (+), CD19 (+), CD20 (+), CD22 (+), CD79b (+), FMC-7 (+), Sox11 (+/-), IgM/IgD dương tính mạnh, lambda>kappa.
- Bcl-2 (+), CD38+, CD11c (+/-).
- CD3 (-), CD10 (-), CD23 (-), CD43 (+/-).
- Có thể có CD5 (-) hoặc CD10 (+) hoặc CD23 (+ nhẹ) hoặc Bcl-6 (+).
- Cyclin D1:
  - + Không phải tất cả u lympho tế bào vỏ dương tính với cyclin D1 bằng phương pháp này.
  - + Một số bạch cầu mạn dòng lympho/u lympho của lympho bào nhỏ cũng dương tính.

### 3.2.3. Sinh học phân tử: FISH

- t(11;14) t (14;18), CLL panel.
- t(11;14) gặp trong hầu hết các trường hợp u lymphom tế bào vỏ.
- Tuy nhiên, t(11;14) cũng có thể có trong các bệnh khác như: Bạch cầu tiền lympho bào B (B-PLL), bạch cầu dòng tương bào (PCL), lymphoma lách với tế bào lympho có lông nhung (villous) (10-20%), và CLL, đa u tủy (2-5%).

### 3.2.4. PET CT Scan

- Không làm PET CT Scan nhằm mục đích để chẩn đoán giai đoạn bệnh.
- Thực hiện:
  - + Lúc chẩn đoán, mỗi lần đánh giá bệnh và kết thúc điều trị hoặc
  - + Lúc chẩn đoán và kết thúc điều trị (nếu chỉ đủ kinh tế làm 02 lần) hoặc
  - + Kết thúc điều trị (bắt buộc) nếu chỉ đủ kinh tế làm 01 lần.

### 3.2.5. MRI não, cột sống

- Khi có dấu hiệu nghi ngờ có tổn thương thần kinh trung ương (Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn).

### 3.2.6. Xét nghiệm khác

- **Tư vấn, lưu trữ tinh trùng, trứng** (bệnh nhân ở tuổi sinh sản muốn có con thêm).

**4. GIAI ĐOẠN BỆNH:** (Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn).

## 5. CHỈ SỐ TIỀN LƯỢNG QUỐC TẾ U LYMPHO TẾ BÀO VỎ (M-IPI)

Điểm	Tuổi	Chỉ số ECOG	LDH cao hơn mức bình thường	Bạch cầu, 10 <sup>9</sup> /L
0	<50	0-1	<0,67	<6.700
1	50-59	-	0,67 – 0,99	6.700 - 9.999
2	60-69	2-4	1,0 – 1,49	10.000 - 14.999
3	≥ 70	-	≥ 1,5	≥ 15.000

Nhóm yếu tố nguy cơ (điểm)	OS 05 năm
Thấp (0-3 điểm)	60%
Trung bình (4-5 điểm)	35%
Cao (6-11 điểm)	20%

## 6. CHẨN ĐOÁN

### 6.1. Chẩn đoán xác định

#### 6.1.1. Giải phẫu bệnh (hạch, cơ quan ngoài hạch)

- **H&E:** quần thể tế bào u đồng nhất, kích thước nhỏ, trung bình.
- **HMMD:** CD05, CD20, CD21, CD23, BCL2 (+), **Cyclin D1 (+)**, (5% trường hợp có Cyclin D1 âm tính), CD03, CD10 và BCL6: âm tính.

#### 6.1.2. FISH: t(11;14) trong hầu hết (95%) các trường hợp.

### 6.2. Chẩn đoán giai đoạn ANN ABOR: PET CT Scan (CT Scan), MRI, sinh thiết tủy, dịch não tủy...

### 6.3. Chẩn đoán phân biệt

#### 6.3.1. Các bệnh được chẩn đoán phân biệt với u lympho tế bào vỏ

- Bạch cầu mạn dòng lympho.
- Bệnh bạch cầu tế bào tóc (Hairy Cell Leukemia).
- U Lympho dạng nang.
- U lympho vùng rìa, tế bào B, type MALT.
- U lympho tế bào nhỏ.
- Bệnh tăng sinh tủy.
- Tăng sản không ác tính (bệnh Castleman, tăng sản nang phản ứng...).

**6.3.2. Chẩn đoán phân biệt u lympho tế bào vờ và u lympho tế bào B khác bằng HMMD**

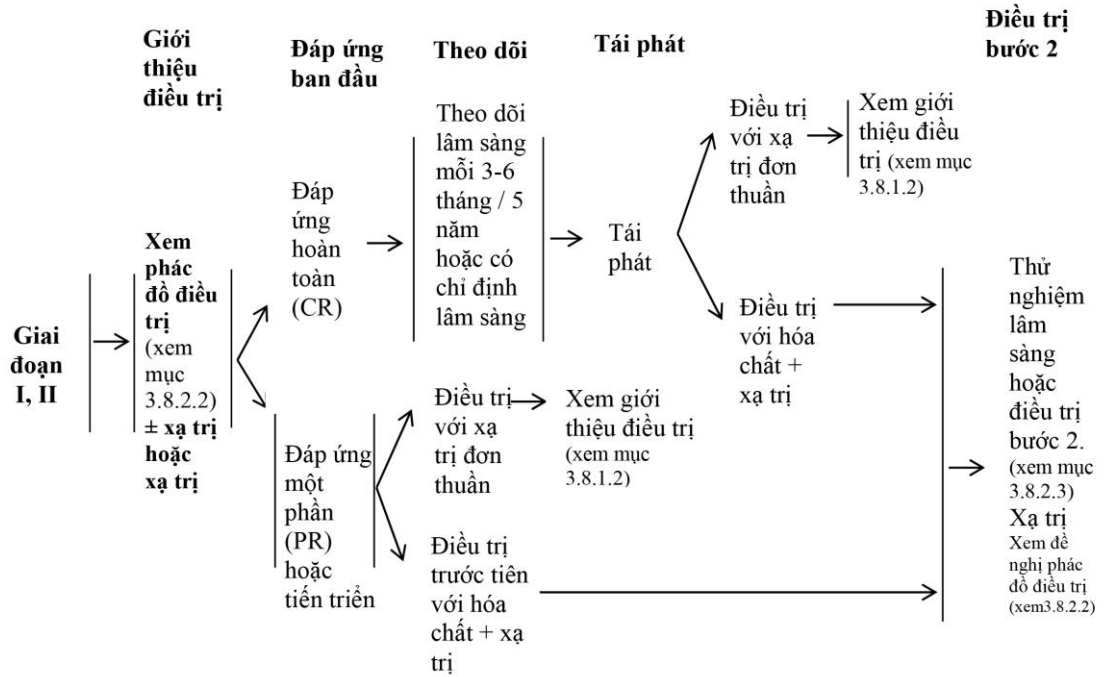
Chẩn đoán phân biệt u lympho tế bào vờ và u lympho tế bào b khác bằng HMMD							
Bệnh	CD20	CD79a	CD5	CD23	CD10	Cyclin D1	SOX11
U lympho tế bào vờ (MCL)	+	+	+	-	-	+	+
SLL/CLL	(+)	+	+	+	-	-	-
U lympho vùng rìa (MZL)	+	+	-	+/-	-	-	-
U lympho dạng nang (FL)	+	+	-	-	+	-	-
U lympho lan tỏa tế bào b lớn (DLBCL)	+	+	-	-	+/-	-	-
PBLL/L	(+)/-	+	-	-	-/+	-	-/+
Bệnh BC tế bào tóc (HCL)	+	+	-	-	-	-/+	-/+
PCM	-/+	+	-	-	-	-/+	-

**7. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG BỆNH** (Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn)

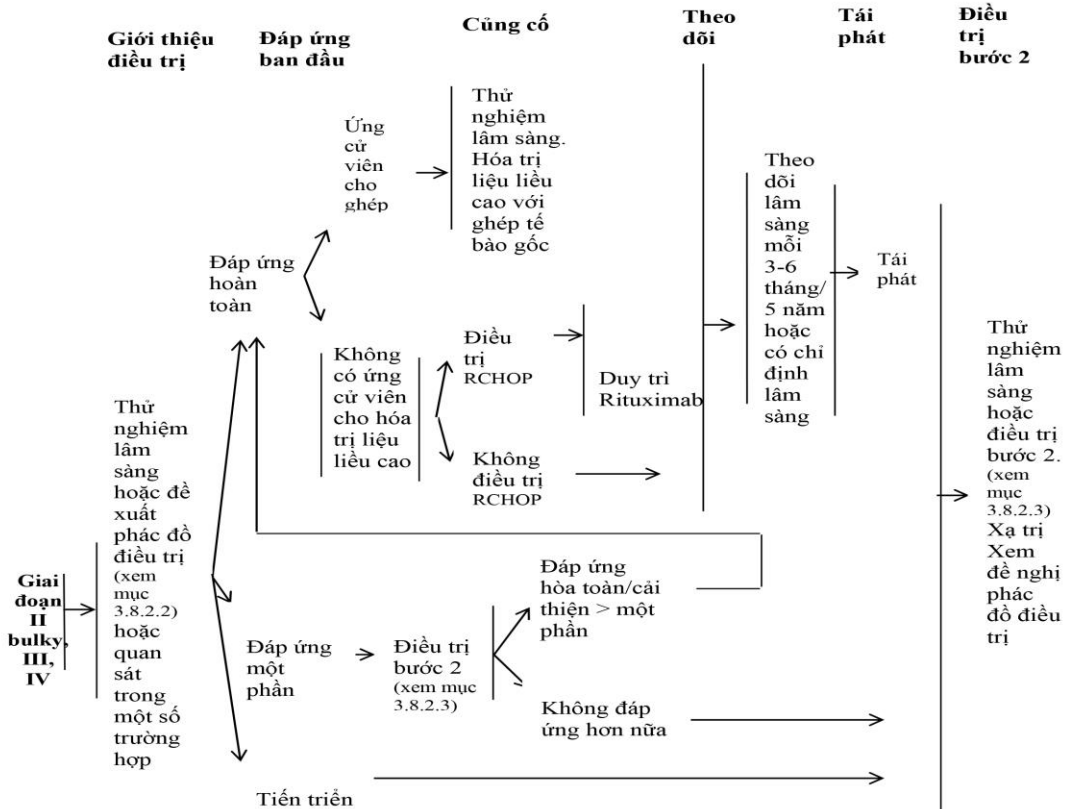
**8. ĐIỀU TRỊ**

**8.1. Chiến lược điều trị**

**8.1.1. Giai đoạn I, II**



8.1.2. Giai đoạn II Bulky, III, IV



8.2. Chỉ định điều trị

8.2.1. Chỉ định điều trị

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- Tất cả các giai đoạn từ 1 → 4. (Xem chiến lược điều trị).

### 8.2.2. Chỉ định phác đồ điều trị

- **Bệnh mới chẩn đoán (chưa điều trị)**
  - + Theo thứ tự ưu tiên, tùy theo tổng trạng bệnh nhân:
    - Phác đồ R- CHOP + tự ghép tế bào gốc.
    - Phác đồ R- CVP + tự ghép tế bào gốc.
    - Phác đồ R- FCM + tự ghép tế bào gốc.
    - Xạ trị miễn dịch (radioimmunotherapy).
- **Bệnh đáp ứng một phần, tiến triển, kháng trị, tái phát: (điều trị bước hai – Second line treatment):** ưu tiên phác đồ có thuốc chưa sử dụng trước đó
  - + Phác đồ Bendamustine ± rituximab.
  - + Phác đồ Bortezomib ± rituximab.
  - + Phác đồ FC (Fludarabine + cyclophosphamide) ± rituximab.
  - + Phác đồ FCMR (Fludarabine + cyclophosphamide + Mitoxantrone + rituximab).
  - + Phác đồ FMR (Fludarabine + Mitoxantrone + Rituximab).

### 8.3. Chỉ định ghép tế bào gốc

#### 8.3.1. Ghép tế bào gốc tự thân

- U lympho tế bào vỏ, giai đoạn II Bulky, III, IV đáp ứng hoàn toàn CR1, đáp ứng hơn một phần (>PR1).
- U lympho tế bào vỏ tái phát, đáp ứng hoàn toàn với phác đồ tái phát (CR2).
- U Lympho tế bào vỏ kháng trị.

#### 8.3.2. Dị ghép tế bào gốc

- Trường hợp có chỉ định ghép tế bào gốc nhưng không thực hiện được ghép tế bào gốc tự thân (hội chẩn).

**8.4. Chỉ định sử dụng lại Rituximab:** Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn CD20(+).

### 8.5. Chỉ định duy trì Rituximab

- **Chỉ định:** U lympho tế bào vỏ, giai đoạn II Bulky, III, IV đáp ứng hoàn toàn sau điều trị RCHOP, không có khả năng điều trị hóa trị liệu liều cao và ghép tế bào gốc.
- **Liều dùng:** Xem phác đồ u lympho dạng nang.

**8.6. Chỉ định kênh tủy (IT):** (Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn).

## 9. PHÁC ĐỒ

- **Phác đồ RCHOP:** (Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn).
- **Phác đồ CVP ± R:** (Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn).
- **Phác đồ FCM ± R:** (Xem phác đồ u lympho dạng nang).
- **Phác đồ FC ± R:** (Xem phác đồ u lympho dạng nang).



- **Phác đồ FM ± R:** (Xem phác đồ u lympho dạng nang).

**10. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ** (có hay không có ghép tế bào gốc tự thân)

- Tái khám: mỗi 03-06 tháng/05 năm, sau đó mỗi 01 năm một lần.
- CT Scan: Mỗi 06 tháng trong 02 năm đầu, và sau đó mỗi năm một lần.
- PET CT Scan: Khi có dấu hiệu tái phát.

## **BỆNH U LYMPHO DẠNG NANG – ĐỘ 1-2 (FOLLICULAR LYMPHOMA –GRADE 1-2)**

**LƯU Ý:** U lympho dạng nang độ 3a, 3b điều trị theo phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn.

### **1. DỊCH TỄ**

- Chiếm tỷ lệ 22% bệnh lymphoma không Hodgkin.
- Tỷ lệ nam: nữ: 1:1,7.
- Xảy ra mọi lứa tuổi, tuổi trung bình: 60.

### **2. LÂM SÀNG** (Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn)

- Triệu chứng của hạch.
- Triệu chứng cơ quan tổn thương lymphoma.
- Triệu chứng B.

### **3. CẬN LÂM SÀNG**

- Huyết đồ.
- Sinh hóa: ALT, AST, GGT, Bilirubine, albumin, Creatinine, a. uric, LDH,  $\beta 2$  microglobuline.
- Xét nghiệm nước tiểu.
- Siêu vi: HBV, HCV, HIV.
- Siêu âm tim, ECG.
- X-Quang tim phổi.
- Đông máu (PT, aPTT, Fibrinogen).
- PET CT Scan:
  - + Không làm PET CTscan nhằm mục đích để chẩn đoán giai đoạn bệnh.
  - + Thực hiện:
    - Lúc chẩn đoán, mỗi lần đánh giá bệnh và kết thúc điều trị hoặc
    - Lúc chẩn đoán và kết thúc điều trị (nếu chỉ đủ kinh tế làm 02 lần) hoặc
    - Kết thúc điều trị (bắt buộc) nếu chỉ đủ kinh tế làm 01 lần
- MRI não, cột sống: Khi có dấu hiệu nghi ngờ có tổn thương thần kinh trung ương (Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn).
- Giải phẫu bệnh: Tủy đồ, sinh thiết tủy xương đối bên, khối u làm Giải phẫu bệnh và HMMD: CD03, CD05, CD10, CD20, BCL2, BCL6, Cyclin D1, Ki67, CD21, hoặc CD23.
- Flow cytometry: Kappa/Lambda, CD19, CD05, CD10, CD23, CD 20.
- Sinh học phân tử: Fish: t(14;18) (80% trường hợp), t(3;v); BCL2, BCL6.
- Tư vấn, lưu trữ tinh trùng, trứng (bệnh nhân ở tuổi sinh sản muốn có con thêm).

### **4. GIAI ĐOẠN BỆNH:** (Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn)

## 5. CHỈ SỐ TIÊN LƯỢNG QUỐC TẾ LYMPHOMA NANG FL-IPI

Một điểm cho mỗi yếu tố sau

<b>FL- IPI 1</b>	<b>FL- IPI 2</b>
- Tuổi: $\geq 60$ tuổi.	Tuổi: $\geq 60$ tuổi
- Giai đoạn: III hay IV.	Xâm nhập tủy xương
- Vị trí hạch: $> 4$ vùng hạch.	Đường kính hạch lớn nhất: $> 06\text{cm}$
- Hemoglobin: $< 12\text{g/dl}$	Hemoglobin: $< 12\text{g/dl}$
- LDH: $>$ bình thường.	$\beta 2$ microglobuline: $>$ bình thường.

<b>FL-IPI 1:</b>	Điểm	OS 05 năm	OS 10 năm
Thấp:	0 -1đ	90,6%	70,7%
Trung bình:	2đ	77,6%	50,9%
Cao:	$\geq 3$ đ	52,5%	35,5%

<b>FL-IPI 2:</b>	Điểm	PFS 03 năm	PFS 05 năm
Thấp:	0 -1đ	90,9%	79,5%
Trung bình:	2đ	69,3%	51,2%
Cao:	3-5đ	51,3%	18,8%

## 6. PHÂN ĐỘ U LYMPHO NANG: (Grading of FL)

- **ĐỘ 1:** 0-5 nguyên tâm nào/quang trường 40x (qt40x).
- **ĐỘ 2:**  $> 5 \rightarrow 15$  nguyên tâm nào/qt 40x.
- **ĐỘ 3A:**  $> 15$  nguyên tâm nào/qt 40 x và có hiện diện tâm bào.
- **ĐỘ 3B:**  $> 15$  nguyên tâm nào/qt 40 x và không có hiện diện tâm bào.

## 7. HÌNH THÁI: (Architecture patterns in FL)

- **Dạng nang:**  $> 75\%$  nang.
- **Lan tỏa và nang:** 25-75% nang.
- **Nang khu trú:**  $< 25\%$  nang.
- **Lan tỏa:** 0% nang.

## 8. CHẨN ĐOÁN

- **Chẩn đoán bệnh:** Sinh thiết hạch (trọn hạch), khối u  $\rightarrow$  giải phẫu bệnh, HMMD.
- **Chẩn đoán giai đoạn ANN ABOR:** PET CT Scan (CT Scan), MRI, sinh thiết tủy, dịch não tủy...
- **Yếu tố tiên lượng: FL-IPI.**

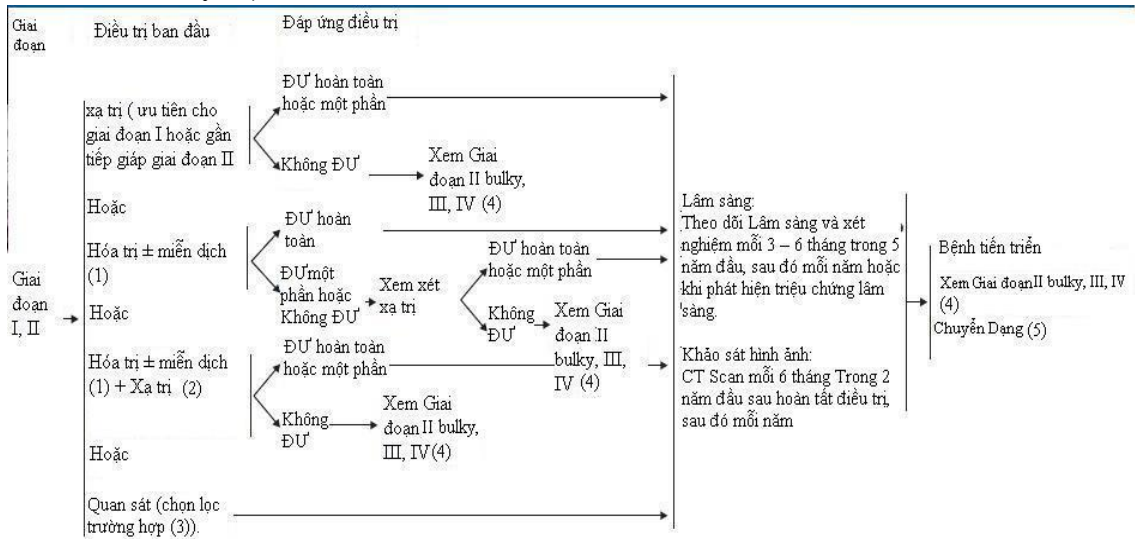
## 9. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG BỆNH

(Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn).

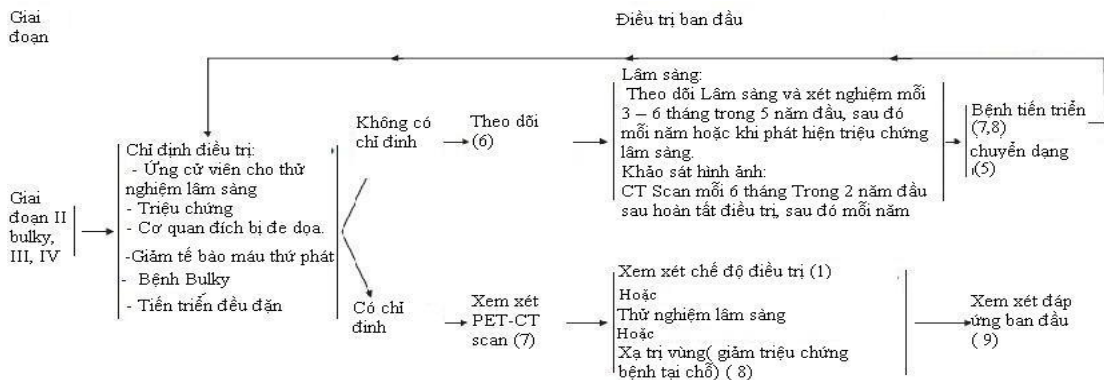
## 10. ĐIỀU TRỊ

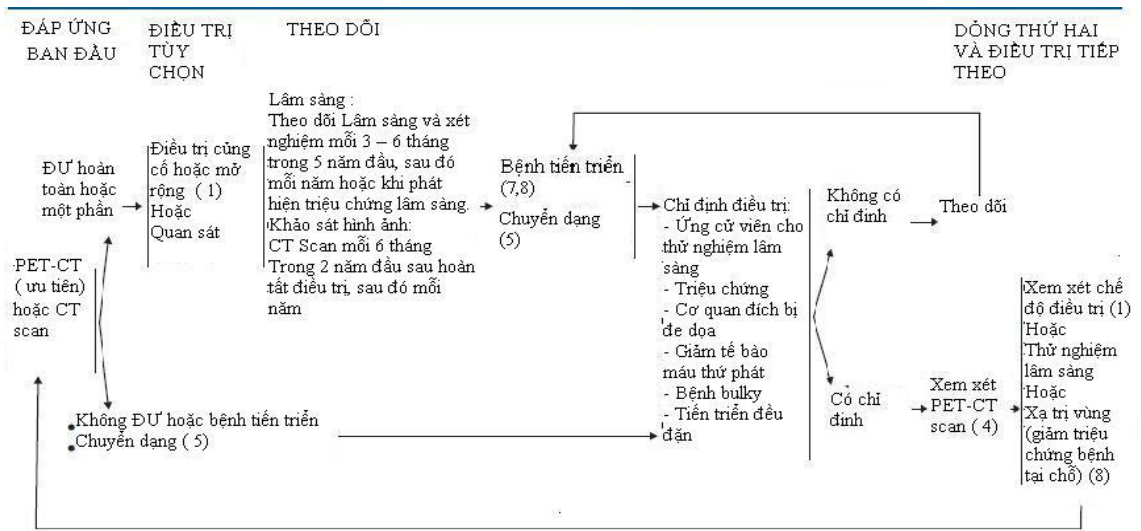
### 10.1. Chiến lược điều trị

#### 10.1.1. Giai đoạn I, II

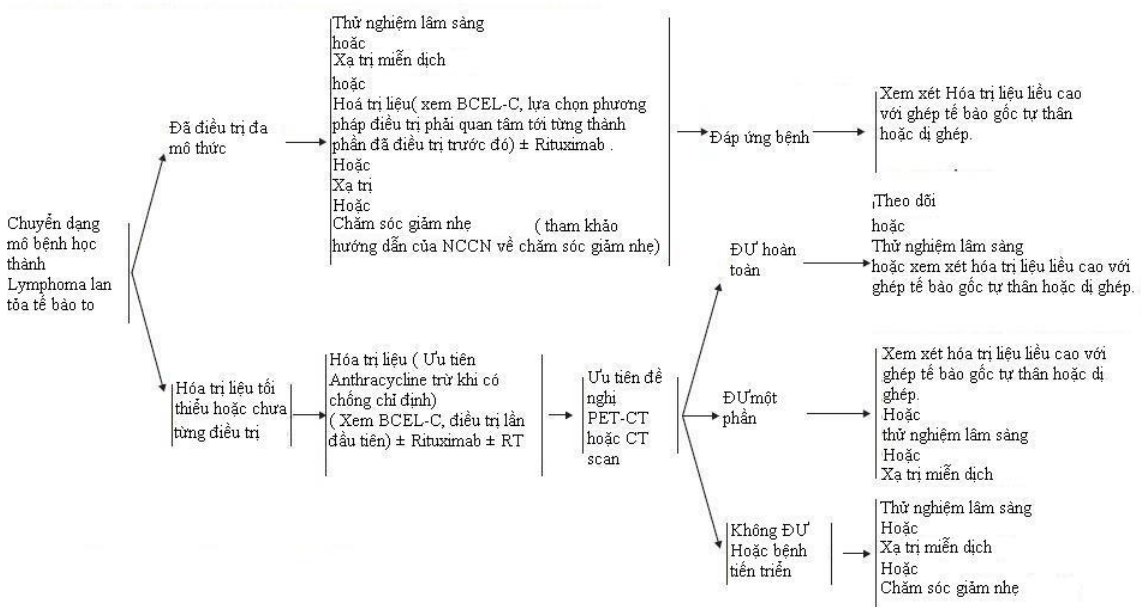


#### 10.1.2. Giai đoạn II bulky, III, IV: (4)





**10.1.3. Chuyển đổi mô bệnh học thành u lympho lan tỏa tế bào to. (5)**



**10.2. Chỉ định điều trị**

**10.2.1. Chỉ định điều trị**

- Tất cả các giai đoạn từ 1→4.
- Không có tiêu chuẩn trì hoãn.

**10.2.2. Tiêu chuẩn trì hoãn**

- Không điều trị, (chỉ theo dõi bệnh) khi:
- Tiêu chuẩn trì hoãn:

- + **GELF** (indicates Groupe pour l'Etude de Lymphome Folliculaire): có tất cả các triệu chứng sau:
  - Đường kính tối đa của khối u < 0,7cm.
  - Ít hơn 03 vị trí hạch.
  - Không có triệu chứng toàn thân.
  - Lách < 16 cm trên CT Scan.
  - Không có tràn dịch đáng kể.
  - Không có triệu chứng nguy cơ tại chỗ.
  - Không có tế bào lymphoma lưu hành trong tuần hoàn máu.
  - Không có tổn thương tủy xương. (Hb: <10g/dl, bạch cầu < 1,5k/ul, tiểu cầu: <100k/ul.)
- + **BNLI** (British National Lymphoma Investigation): Không có một trong các triệu chứng sau:
  - Triệu chứng B hoặc ngứa.
  - Bệnh tổng quát tiến triển nhanh.
  - Tổn thương tủy xương (Hb:  $\leq$  10g/dl, bạch cầu < 3,0 k/ul, tiểu cầu: <100k/ul).
  - Liên quan cơ quan đe dọa tính mạng.
  - Xâm nhập thận.
  - Tổn thương xương.
- Theo dõi bệnh trong thời gian trì hoãn điều trị.  
Mỗi 3-6 tháng hoặc sớm hơn nếu có triệu chứng bệnh tiến triển hơn.  
Khám lâm sàng và xét nghiệm như sau hoàn tất điều trị (xem mục **theo dõi sau điều trị**).

### 10.2.3. Chỉ định phác đồ: (1)

- **Bệnh mới chẩn đoán (chưa điều trị)**
  - + Bệnh nhân  $\leq$  65 tuổi: (theo thứ tự chọn lựa nhiều nhất đến ít nhất)
    - 1/Phác đồ CHOP  $\pm$  R.
    - 2/Phác đồ CVP  $\pm$  R.
  - + Bệnh nhân > 65 tuổi:
    - 1/Rituximab đơn thuần (375mg/m<sup>2</sup>/tuần x 04 đợt).
    - 2/(Chlorambucil **hoặc** cyclophosphamide)  $\pm$  Rituximab.
- **Bệnh tiến triển, kháng trị, tái phát: (theo thứ tự ưu tiên)**
  - 1/FCM  $\pm$  R.
  - 2/FC  $\pm$  R.
  - 3/Fludara + Rituximab.
  - 4/Rituximab.
  - 5/FND  $\pm$  R.
- + **Điều trị củng cố sau điều trị phác đồ bệnh tiến triển, kháng trị, tái phát (theo thứ tự ưu tiên)**
  - 1/Hóa trị liệu liều cao + tự ghép tế bào gốc.

2/Hóa trị liệu liều cao + dị ghép tế bào gốc (trường hợp chọn lọc cho bệnh nhân trẻ tuổi thuộc nhóm nguy cơ cao).

3/Duy trì Rituximab mỗi 03 tháng trong 2 năm.

**+ Sử dụng lại Rituximab:**

- Khi sinh thiết lại khối u - nhuộm CD 20: (+).
- Bệnh nhân chưa điều trị Rituximab trước đó.
- Bệnh nhân đã điều trị Rituximab trước đó, tái phát sau 12 tháng kể từ khi hoàn tất phác đồ có chứa Rituximab (Hội chẩn).

**10.2.4. Chỉ định ghép tế bào gốc**

**Tự ghép tế bào gốc tự thân:**

- + U Lympho nang có FLIPI trung bình; cao (lúc chẩn đoán), đạt CR lần một.
- + U Lympho nang tái phát, đạt CR sau điều trị phác đồ tái phát.
- + U Lympho nang kháng trị.

**Dị ghép tế bào gốc (được ưu tiên Dị ghép trước khi xem xét tự ghép) khi:**

- + U Lympho nang tái phát sau ghép tự thân.
- + Bệnh nhân trẻ tuổi (<40 tuổi) U Lympho nang nguy cơ cao, thời gian đáp ứng bệnh < 02 năm).
- + Bệnh nhân trẻ tuổi (<40 tuổi) U Lympho nang nguy cơ cao (High Risk FLIPI) tại thời điểm tái phát.
- + Bệnh nhân trẻ tuổi (<40 tuổi) U Lympho nang nguy cơ cao, đáp ứng một phần sau điều trị cứu vớt.

**10.3. Hội chứng ly giải tế bào:** (Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn).

**10.4. Theo dõi sau điều trị** (có hay không có ghép tế bào gốc tự thân)

- Tái khám: mỗi 03-06 tháng/05 năm, sau đó mỗi 01 năm một lần.
- CT Scan: Mỗi 06 tháng trong 02 năm đầu, và sau đó mỗi năm một lần.
- PET CT Scan: Khi có dấu hiệu tái phát.

**10.5. Duy trì Rituximab**

**10.5.1. Không ghép tế bào gốc tự thân**

- Chỉ định: Lymphoma nang CD20(+), ngay sau đáp ứng hoàn toàn phác đồ điều trị.
- Liều: Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/ngày (01 ngày), mỗi 02 tháng x 12 đợt. (24 tháng).

**10.5.2. Sau ghép tế bào gốc:** Cần nhắc (vì không có sự khác biệt về OS).

**10.6. Intrathecal (IT)**

- U Lympho nang độ 1, 2: không có chỉ định IT phòng ngừa tái phát não.
- U Lympho nang độ 3a, 3b: Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn.

**10.7. Phác đồ**

**10.7.1. Phác đồ RCHOP, chu kỳ 21 ngày:** (Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn).

**10.7.2. Phác đồ CVP ± R, chu kỳ 21- 28 ngày: 6-8 Chu kỳ.**

Thuốc	Ngày dùng	Liều dùng	Cách dùng
-------	-----------	-----------	-----------

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

Rituximab	N1	375mg/m <sup>2</sup>	Xem phác đồ CHOP±R
Cyclophosphamide	N1	750mg/m <sup>2</sup>	
Vinristine	N1	1,4mg/m <sup>2</sup> (max: 2mg/ngày)	
Prednisolone	N1→5	100mg/ngày	
Mesna	N1	Xem phác đồ CHOP±R	

### 10.7.3. Phác đồ FCM ± R: Chu kỳ 28 ngày, 04 chu kỳ.

Thuốc	Ngày dùng	Liều dùng	Cách dùng
Rituximab	N1	375mg/m <sup>2</sup> (TTM)	Xem phụ lục phác đồ
Cyclophosphamide	N1→ N3	200mg/m <sup>2</sup> (TTM)	
Fludara	N1→ N3	25mg/m <sup>2</sup> (TTM)	
Mitoxantrone	N1	08mg/m <sup>2</sup> (TTM)	
GCSF	N4→ Neu >1k/ul	Xem phác đồ CHOP±R	

### 10.7.4. Phác đồ FND ± R: Chu kỳ 28 ngày, 6-8 chu kỳ.

Thuốc	Ngày dùng	Liều dùng	Cách dùng
Rituximab	N1	375mg/m <sup>2</sup> (TTM)	Xem phụ lục phác đồ
Dexamethasone	N1→ N5	20mg/m <sup>2</sup> (u)	
Fludara	N1→ N3	25mg/m <sup>2</sup> (TTM)	
Mitoxantrone	N1	12mg/m <sup>2</sup> (TTM)	
GCSF	N6→ Neu >1k/ul	Xem phác đồ CHOP±R	

### 10.7.5. Phác đồ Fludara ± Rituximab: (chu kỳ 28 ngày x 6 chu kỳ)

- Fludara: 40mg/m<sup>2</sup> (u)/ngày Hoặc 25mg/m<sup>2</sup> (TTM)/ngày (N1→ N5).
- Rituximab: 375mg/m<sup>2</sup> (TTM)/ngày (N1).

### 10.7.6. Phác đồ Chlorambucil ± Rituximab: (chu kỳ 28 ngày x 6-8 chu kỳ)

- Chlorambucil 10mg (U)/ngày (N1→ N14).
- Rituximab: 375mg/m<sup>2</sup> (TTM)/ngày (N1).

### 10.7.7. Phác đồ Rituximab đơn thuần: mỗi tuần, (04 chu kỳ)

- Rituximab: 375mg/m<sup>2</sup> (TTM)/ngày (N1).

### 10.7.8. Phụ lục phác đồ: (Xem phác đồ u lympho lan tỏa tế bào B lớn)

- Fludara: Pha 100ml NaCl 0,9% TTM >30 phút hoặc pha 10ml NaCl 0,9% TMC > 03 phút.
- Mitoxantrone: pha 30-50ml NaCl 0,9%, TTM >3 phút.



# **BỆNH LYMPHOMA KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B TÁI PHÁT THẦN KINH TRUNG ƯƠNG**

## **1. ĐỊNH NGHĨA**

- Tổn thương thần kinh trung ương ở bệnh nhân Lymphoma được chia làm 4 loại:
  - (1) Tổn thương thần kinh trung ương nguyên phát giới hạn ở thần kinh trung ương tại thời điểm chẩn đoán.
  - (2) Tổn thương lymphoma hệ thống kết hợp với tổn thương thần kinh trung ương tại thời điểm chẩn đoán.
  - (3) Tổn thương thần kinh trung ương khi bệnh lymphoma hệ thống ở giai đoạn tiến triển hoặc tái phát.
  - (4) Tổn thương tái phát thần kinh trung ương đơn độc khi bệnh lymphoma hệ thống vẫn ở giai đoạn lui bệnh.
- Tổn thương thần kinh trung ương ở mục (3) và (4) được xem như là tổn thương thần kinh trung ương thứ phát.

## **2. DỊCH TỄ**

- Tái phát thần kinh trung ương có thể gặp ở bệnh lý Lymphoma không Hodgkin tế bào B với tỷ lệ thay đổi theo mô bệnh học:
  - + Lymphoma không Hodgkin lan tỏa tế bào lớn CD20+: 2-10%.
  - + Mantle cell lymphoma: 4-23%.
  - + Indolent lymphoma: 4%.
- Vị trí tái phát có thể ở màng não, nhu mô não, hoặc cả 2.
- Xảy ra ở mọi lứa tuổi, tuổi trung bình là 59.

## **3. TRIỆU CHỨNG CỦA TỔN THƯƠNG THẦN KINH TRUNG ƯƠNG**

- Thay đổi tri giác.
- Đau đầu, mất cân bằng.
- Nôn ói.
- Co giật.
- Yếu liệt thần kinh sọ não.
- Triệu chứng của rối loạn cảm giác/vận động của dây thần kinh ngoại biên.

## **4. CẬN LÂM SÀNG**

### **4.1. Huyết đồ.**

**4.2. Sinh hóa:** ALT, AST, GGT, Bilirubine, Albumin, Protid, Creatinin, A.Uric, LDH,  $\beta$ 2-microglobulin, Glucose, Điện giải đồ.

**4.3. Đông máu toàn bộ:** PT, aPTT, Fibrinogen.

**4.4. Siêu vi: HIV.**

**4.5. Chẩn đoán hình ảnh:** XQ tim phổi, ECG, Siêu âm tim, siêu âm bụng tổng quát.

**4.6. Tủy đồ + Sinh thiết tủy.**

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

**4.7. PET scan:** Thực hiện lúc chẩn đoán nhằm đánh giá tổn thương tái phát toàn thân đi kèm và khi kết thúc điều trị.

**4.8. MRI sọ não + cột sống.**

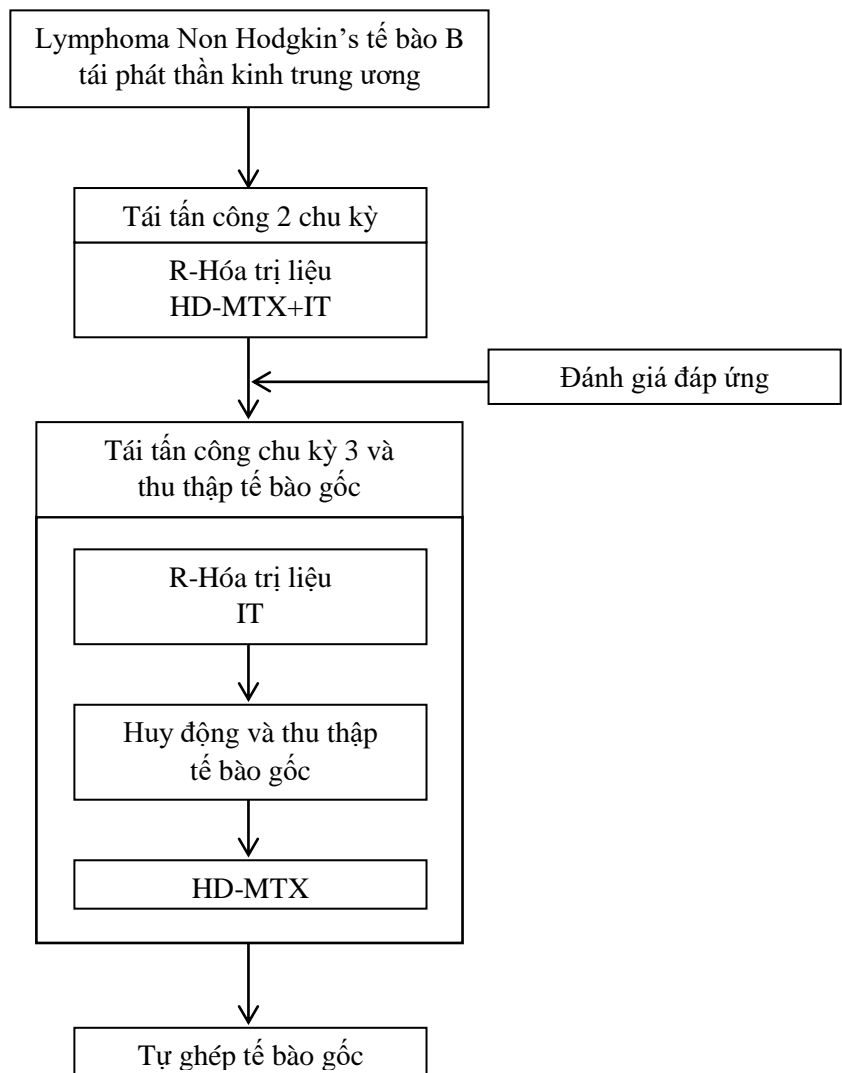
**4.9. Khảo sát dịch não tủy.**

### 5. CHẨN ĐOÁN

- Đã chẩn đoán bệnh lý lymphoma tế bào B trước đó.
- Có một trong những dấu hiệu:
  - + Hình ảnh tế bào học hoặc miễn dịch tế bào ghi nhận có tế bào lymphoma trong dịch não tủy.
  - + Triệu chứng lâm sàng và tổn thương màng não tăng đậm độ trên MRI.
  - + Tổn thương nhu mô não, cột sống trên MRI với hình ảnh đặc trưng lymphoma.
  - + Bằng chứng mô học của mô sinh thiết.

### 6. ĐIỀU TRỊ

Chiến lược điều trị: Hóa trị liệu kết hợp + Tụ ghép tế bào gốc + Xạ trị.



❖ **Hóa trị liệu kết hợp:**

**Phác đồ Hóa trị liệu + Rituximab + Methotrexate liều cao + Tiêm kênh tủy:**

- Thứ tự ưu tiên của phác đồ (theo phác đồ tái phát của lymphoma hệ thống)
  - + R-ESHAP + Methotrexate liều cao.
  - + R-DHAP + Methotrexate liều cao.
  - + R-ICE + Methotrexate liều cao.
- Nếu đã sử dụng Rituximab trong vòng 12 tháng thì hội chẩn bệnh viện.
- Số chu kỳ hóa trị liệu kết hợp là 3 chu kỳ.
- Chu kỳ 3 được thực hiện sau khi đạt được đáp ứng từ một phần trở lên sau 2 chu kỳ.
- Methotrexate liều cao 3000mg/m<sup>2</sup> được thực hiện ở ngày 15 của mỗi chu kỳ. Trong chu kỳ 3, Methotrexate liều cao được thực hiện trong vòng 14 ngày sau khi đã thu thập tế bào gốc.
- Tiêm kênh tủy

Thuốc	Liều/ngày	Ngày
MTX	15	Chu kỳ 1: -1,4,8,11,21 hoặc 24 giờ sau MTX
Depomedrol	20mg	Chu kỳ 2: 4,11,18 hoặc 24 giờ sau MTX
Cytarabine	40mg	Chu kỳ 3: -1,8,18 hoặc 24 giờ sau MTX

❖ **Xạ sau ghép:**

- Bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn sau tự ghép thì không thực hiện xạ phòng ngừa.
- Bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần, sẽ được tiến hành xạ giới hạn tại vị trí còn tổn thương, liều từ 30-36Gy.

**7. PHỤ LỤC PHÁC ĐỒ**

**7.1. Phác đồ R-ESHAP, R-DHAP, R-ICE**

Tham khảo “Phác đồ điều trị bệnh lymphoma không Hodgkin lan tỏa tế bào lớn CD20(+)”.

**7.2. Phụ lục dùng Methotrexate liều cao**

❖ Đa truyền và kiểm hóa nước tiểu:

- Cách 1: Trước thực hiện Methotrexate 1 giờ: truyền 6ml/kg (tương đương 1mEq/kg) Natribicarbonate 1,4% trong 30 phút.
- Cách 2: Ngày N0 (21 giờ): truyền 6ml/kg (tương đương 1mEq/kg) Natribicarbonate 1,4%
  - + Theo dõi pH nước tiểu mỗi lần đi tiểu và tối thiểu mỗi 6 giờ. Khi pH nước tiểu < 7, thực hiện lại 6ml/kg (tương đương 1mEq/kg) Natribicarbonate 1,4%. Thử lại pH nước tiểu > 7 mới khởi động hoặc dùng lại Methotrexate.
  - + Thể tích dịch truyền 3000ml/m<sup>2</sup>/ngày. Chú ý quá tải tuần hoàn, có thể dùng thêm lợi tiểu.
  - + Đa truyền ít nhất 3 ngày hoặc đến khi nồng độ Methotrexate đo được dưới 0,2µmol/l.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

+ Thành phần dịch đa truyền bao gồm 1/3 Natri bicarbonate 1,4% + 2/3 (Glucose 5% và NaCl 0,9% theo tỷ lệ 2/1) + 2gr/L KCl (chỉnh theo ion đồ).

❖ Thực hiện Methotrexate liều cao:

- 3000mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong vòng 24 giờ.
  - + 1/10 liều Methotrexate pha trong Glucose 5% truyền trong 60 phút.
  - + 9/10 liều Methotrexate pha trong Glucose 5% truyền trong 23 giờ tiếp theo.
- Chỉnh liều Methotrexate:
  - + Trường hợp suy thận:

Creatinine clearance (ml/phút)	Liều Methotrexate
≥ 50	100% liều
20 – 49	50% liều
< 20	Hội chẩn

+ Trường hợp tổn thương gan:

Bilirubin (μmol/l)		AST/ALT (UI/L)	Liều Methotrexate
≤ 50	Và	≤ 180	100% liều
51 – 85	Hoặc	> 180	75% liều
> 85			Chống chỉ định

❖ Rescue với Leucovorin

- Bắt đầu ở giờ thứ 36 của MTX liều cao.
- Nếu không đo được nồng độ MTX: 15mg/m<sup>2</sup>, mỗi 6 giờ, tối thiểu 3 ngày liên tục.
- Đo nồng độ MTX/máu ở giờ thứ 36 và chỉnh liều theo bảng:

Nồng độ Methotrexate	Giờ thứ 36	Giờ thứ 48	Giờ thứ 72	Giờ thứ 96	Sau giờ 96
>10 μM	25mg x 4	100mg x 4	400mg x 4	400mg x 4	400mg x 4
5-10μM	25mg x 4	25mg x 4	200mg x 4	400mg x 4	400mg x 4
1-5μM	25mg x 4	25mg x 4	100mg x 4	200mg x 4	400mg x 4
0,5-1μM	25mg x 4	25mg x 4	25mg x 4	100mg x 4	200mg x 4
0,2-0,5μM	25mg x 4	25mg x 4	25mg x 4	25mg x 4	100mg x 4
< 0,2μM	-	-	-	-	-

❖ Lưu ý:

- Tạm ngưng sử dụng Cotrimoxazole/Trimethoprim trong lúc điều trị: 3 ngày trước và 5 ngày sau Methotrexate liều cao.
- Tương tác với thuốc nhóm azoles, nhóm quinolones, nhóm macrolides, nhóm NSAIDs, pristinamycine, các thuốc thiazide và aminozone.

## 8. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG BỆNH

- Đánh giá dịch não tủy và MRI sọ não, cột sống sau đợt hóa trị liều cao đầu và đợt hóa trị liều cao thứ 3, trước khi tiến hành tự ghép.

<b>Đáp ứng</b>	<b>Triệu chứng lâm sàng</b>	<b>Dịch não tủy</b>	<b>MRI sọ não, cột sống</b>
Hoàn toàn	Hết triệu chứng lâm sàng.	Không xuất hiện tế bào lymphoma trong dịch não tủy ở 2 lần liên tiếp.	Biến mất tổn thương.
Hoàn toàn không xác định	Hết triệu chứng lâm sàng	Không xuất hiện tế bào lymphoma trong dịch não tủy ở 2 lần liên tiếp.	Bất thường tối thiểu.
Đáp ứng một phần	Không xuất hiện triệu chứng mới.	Kết quả bất kỳ.	Tổn thương trên MRI giảm trên 50%. Không xuất hiện tổn thương mới.
Bệnh không thay đổi	Không xuất hiện triệu chứng mới	Kết quả bất kỳ.	Tổn thương trên MRI giảm dưới 50% hoặc tăng dưới 25%.
Bệnh tiến triển	Xuất hiện triệu chứng mới	Tăng lượng tế bào lymphoma trong dịch não tủy.	Tổn thương trên MRI tăng trên 25%.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemoimmunotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Systemic B-Cell Lymphoma and Secondary CNS Involvement: Final Results of a Multicenter Phase II Trial, Andrés J.M. Ferreri, J Clin Oncol 33. © 2015 by American Society of Clinical Oncology.
2. Phase II study on the feasibility and efficacy of R-DHAP + HD-MTX, combined with intrathecal rituximab, followed by autologous stem cell transplantation in patients with a recurrent aggressive B-cell lymphoma with CNS localisation, J.E.C. Bromberg, Hovon 80 NHL.
3. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas, Agnieszka Korfel, Thomas Elter, haematologica, 2013, 98(3).
4. Secondary Central Nervous System Lymphoma, Naoto Tomita, International Journal Of Hematology 2006, 84: 128-135.
5. High dose Methotrexate for CNS lymphoma, South East London Cancer Network, 2012.

## BỆNH HODGKIN LYMPHOMA

### 1. DỊCH TỄ

- Hodgkin lymphoma chiếm khoảng từ 20-30% các trường hợp mắc bệnh Lymphoma.
- Tỷ lệ mắc ở nam nhiều hơn nữ.
- Lứa tuổi thường mắc bệnh: 15-40 tuổi và sau 55 tuổi. Ít gặp ở trẻ em dưới 5 tuổi.

### 2. LÂM SÀNG

- Hạch to chiếm khoảng 70% bệnh nhân. Thường gặp tại vùng cổ, nách, bẹn, trung thất và hạch ổ bụng. Hạch số lượng nhiều, mật độ chắc, thường không đau.
- Sốt: chiếm tỷ lệ khoảng 30% các trường hợp. Sốt thường diễn ra từng đợt (2-7 ngày hoặc hơn) sau đó hết sốt một thời kỳ và sốt lại (kiểu sốt hồi quy). Mỗi lần sốt hạch thường to ra, và sau khi hết sốt hạch có thể nhỏ lại một ít nhưng không nhỏ như ban đầu. Sốt trong bệnh này thường xuất hiện sớm. Tuy nhiên không phải lúc nào sốt cũng diễn hình mang tính chất hồi quy như đã miêu tả trên đây.
- Gan to và/hoặc lách to có thể gặp, nhưng thường không to nhiều.
- Tổn thương ngoài hạch: Tổn thương da, đau xương, rối loạn tiêu hóa...
- Ở giai đoạn muộn của bệnh thì có thể gặp các triệu chứng rầm rộ hơn như: hội chứng trung thất, chèn ép tĩnh mạch chủ trên, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng bụng, xuất huyết thiếu máu, nhiễm trùng...
- Triệu chứng toàn thân khá thường gặp như: ngứa, mệt mỏi, triệu chứng B (gồm có sốt, ra mồ hôi đêm, sút cân trên 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng không giải thích được nguyên nhân).

### 3. CẬN LÂM SÀNG

- Huyết đồ.
- Sinh Hóa: AST, ALT, BUN, Creatinine, ion đồ, Bilirubine, LDH, Beta2 microglobulin, Acid uric, Glucose.
- Đông máu toàn bộ: TQ, TCK, Fibrinogen.
- Xét nghiệm nước tiểu chẩn đoán thai với phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.
- Siêu vi: HBV, HCV, HIV, EBV, HTLV1. *H. Pylory*.
- Chẩn đoán hình ảnh: siêu âm tim, ECG, siêu âm bụng; X Quang ngực thẳng.
- PET CT.
- Sinh thiết hạch hoặc tổ chức lympho: Hình ảnh tổn thương đa dạng tế bào, có gặp tế bào Reed-Sternberg hoặc các biến thể. Đây là "tiêu chuẩn vàng" để chẩn đoán bệnh và là cơ sở cho xếp loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO)
- Hóa mô miễn dịch hạch/tổ chức lympho: xác định các dấu ấn miễn dịch đặc trưng của tế bào Reed-Sternberg và các biến thể (CD 15, CD 30, CD 20, CD 45, CD 75, CD 79)
- Tủy đồ và sinh thiết tủy xương đối với giai đoạn IB, IIB và III, IV.

## 4. PHÂN LOẠI THỂ BỆNH VÀ GIAI ĐOẠN

### 4.1. Phân loại thể bệnh

Theo WHO 2008, Hodgkin Lymphoma được chia làm nhóm lớn: Hodgkin lymphoma kinh điển (Classical Hodgkin lymphoma- CHL) và Hodgkin lymphoma dạng nốt lymphocyte ưu thế (Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma).

Thể bệnh		Đặc điểm
Hodgkin lymphoma kinh điển	Giàu lymphocyte	Dạng nốt hoặc lan tỏa. Trên nền nhiều lympho bào rải rác tế bào Reed-Sternberg.
	Nghèo lymphocyte	Dạng xơ hóa lan tỏa chứa ít tế Reed-Sternberg. Hoặc nhiều tế Reed-Sternberg và biến thể xen vùng hoại tử, không có vách xơ
	Hỗn hợp tế bào	Nhiều tế bào Reed-Sternberg điển hình, tế bào dạng Hodgkin trên nền lymphocyte nhỏ, bạch cầu ưa acid và mô bào.
	Xơ nốt	Xơ phát triển chia cắt nhu mô hạch thành nhiều nốt, có nhiều tế bào Reed-Sternberg và biến thể dạng tế bào khuyết.
Dạng nốt, ưu thế lymphocyte		Gặp chủ yếu biến thể dạng lympho-histocytic trên nền mô bào và lymphocyte nhỏ..

### 4.2. Phân chia giai đoạn

Dựa theo Ann Arbor 1971 và sự bổ sung của Costwolds.

Giai đoạn	
I	Tồn thương một vùng hạch hoặc một vị trí ngoài hạch
II	Tồn thương hai vùng hạch trở lên trên cùng một phía cơ hoành. Có thể bao gồm cả lách, vị trí ngoài hạch hoặc cả hai nhưng vẫn nằm một phía cơ hoành.
III	Tồn thương nằm hai phía cơ hoành. Có thể tồn thương ở lách, hoặc vị trí ngoài hạch, hoặc cả hai
IV	Tồn thương lan tỏa rải rác nhiều tạng hoặc mô ngoài hạch (như: tủy xương, gan, phổi...), có kèm hoặc không kèm tồn thương hạch.
<ul style="list-style-type: none"> <li>- B là khi có biểu hiện hội chứng “B”: sốt, ra mồ hôi đêm, sút cân trên 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng.</li> <li>- A là khi không có các triệu chứng trên.</li> <li>- X: Bulky disease.</li> <li>- E: Tồn thương ngoài hạch.</li> </ul>	

## 5. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Lymphoma non Hodgkin.
- Hạch tăng sinh phản ứng.
- Hạch Lao.
- Hạch ung thư di căn.

## **6. TIỀN LƯỢNG**

### **6.1. Yếu tố tiên lượng xấu đối với Hodgkin Lymphoma giai đoạn I-II (theo NCCN)**

- ESR > 50 mm/h hoặc có hội chứng "B".
- Có trên 3 hạch.
- MMR > 0,33.
- Bulk > 10cm.

### **6.2. Chỉ số tiên lượng quốc tế (áp dụng cho Hodgkin Lymphoma giai đoạn III-IV)**

- Albumin < 4g/dL.
- Hb < 10,5g/dl.
- Giới tính: Nam.
- Tuổi >45.
- Giai đoạn IV.
- Bạch cầu > 16k/uL.
- Lympho < 8% hoặc < 600.

## **7. ĐIỀU TRỊ**

### **7.1. Đối với bệnh mới chẩn đoán**

- Lymphoma Hodgkin kinh điển
  - Giai đoạn IA, IIA với tiên lượng tốt (không có bất cứ yếu tố tiên lượng xấu)  
ABVD 4 chu kỳ + Xạ trị tại chỗ (30-36Gy).
  - Giai đoạn IA, IIA với tiên lượng xấu
    - + ABVD 6 chu kỳ + xạ trị tại chỗ (30-36Gy).
    - + Stanford V 12 tuần + Xạ trị tại chỗ (30-36Gy).
    - + BEACOPP 2 chu kỳ + ABVD 2 chu kỳ + Xạ trị tại chỗ.
  - Giai đoạn III, IV
    - + ABVD 6 chu kỳ+ xạ trị tại chỗ.
    - + Stanford V 12 tuần + xạ trị tại chỗ.
    - + BEACOPP 4 chu kỳ + xạ trị tại chỗ.
- Lymphoma Hodgkin dạng nốt lymphocyte ưu thế.
  - Giai đoạn IA, IIA (không bulky)
    - + Quan sát.
    - + Xạ trị tại chỗ.
  - Giai đoạn IB, IIB hoặc IA, IIA (bulky)
    - + Xạ trị.
    - + Hóa trị liệu có thể có hoặc không Rituximab.
  - Giai đoạn IIIA, IVA
    - + Hóa trị liệu có thể có hoặc không Rituximab kết hợp xạ trị.
  - Giai đoạn IIIB, IVB
    - + Hóa trị liệu có thể có hoặc không Rituximab kết hợp với xạ trị.



## 7.2. Đối với bệnh tái phát

- Đánh giá lui bệnh hoặc tái phát dựa trên: lâm sàng (hạch to, hội chứng B) và thang điểm Deauville trên PET/CT, PET.
- Trường hợp tái phát phải sinh thiết hạch làm lại chẩn đoán.
- Sử dụng phác đồ đa hóa trị liều cao (ESHAP, ICE, BEAM, CBV...), cân nhắc ghép tủy tự thân.

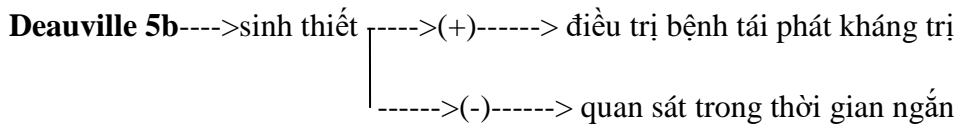
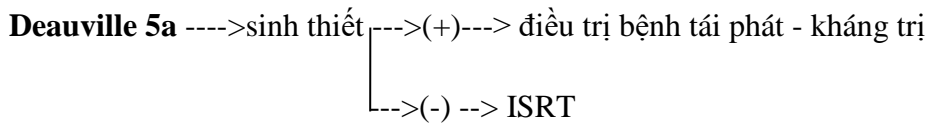
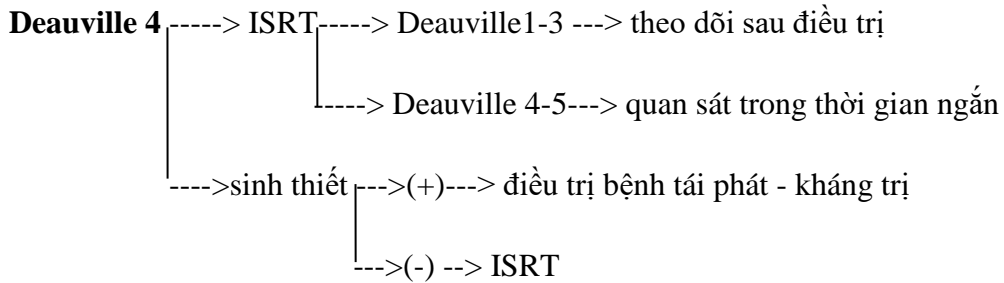
**PHỤ LỤC 1**

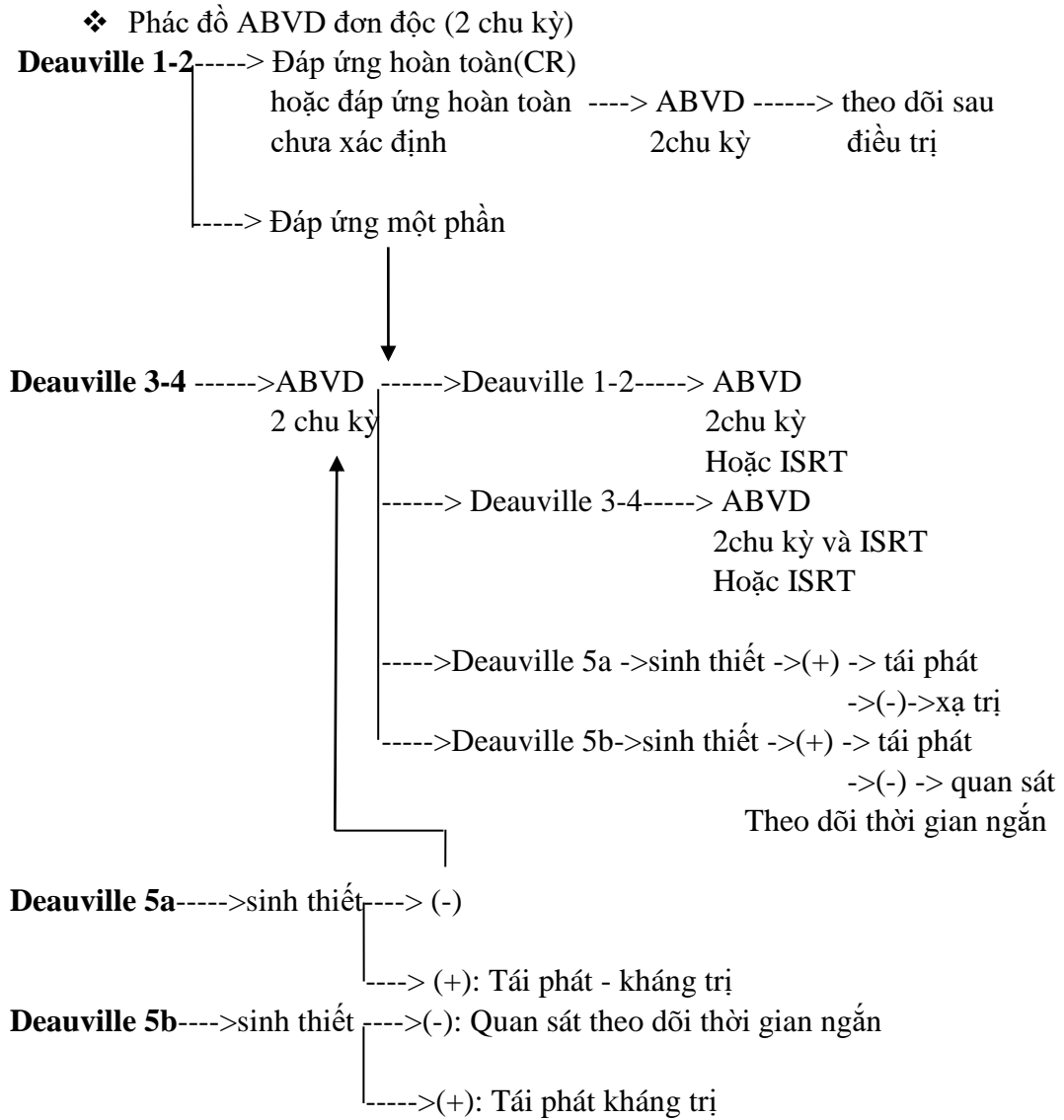
**1. HODGKIN LYMPHOMA KINH ĐIỂN**

**A. Giai đoạn IA, IIA với tiên lượng tốt**

❖ Phác đồ ABVD (2-4 chu kỳ) hoặc STANFORD V x 8tuần

**Deauville 1-3** -----> ISRT -----> theo dõi sau điều trị





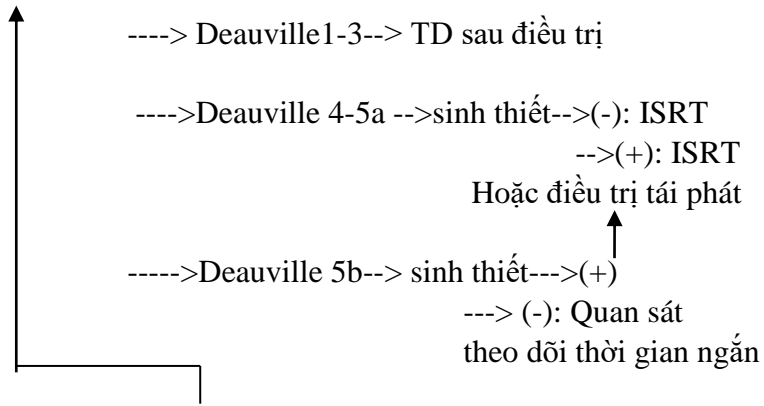
**Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2**

**B. Giai đoạn I, II với tiên lượng xấu-có Bulky**

❖ Phác đồ ABVD 4 chu kỳ

**Deauville 1-3**----> ABVD 2 chu kỳ và ISRT ----> theo dõi sau điều trị  
Hoặc ISRT đơn độc

**Deauville 4**----> ABVD 2 chu kỳ



**Deauville 5a**---->sinh thiết ----> (-)  
----> (+): điều trị tái phát kháng trị

**Deauville 5b**---->sinh thiết ---->(+) : điều trị tái phát kháng trị  
---->(-): ISRT ----> quan sát theo dõi  
thời gian ngắn

❖ Phác đồ Stanford V 12 tuần:

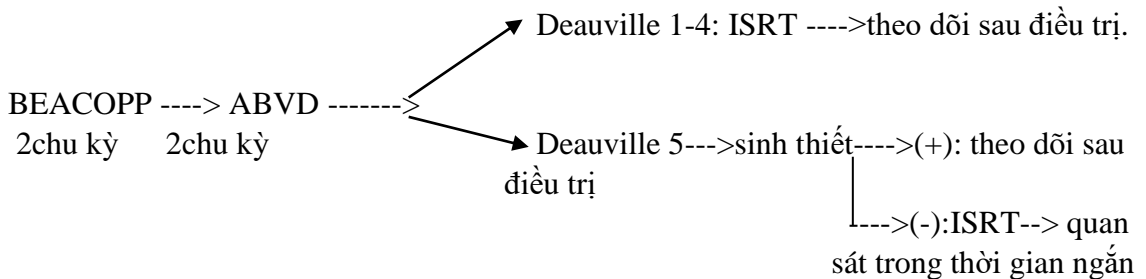
**Deauville 1-3: ISRT** --> đánh giá sau 3 tháng--> theo dõi sau điều trị  
(30Gy trong 3tuần) (CT hoặc PET CT) hoặc điều trị tái phát

**Deauville 4: ISRT**--> đánh giá sau 3 tháng--> theo dõi sau điều trị  
(36Gy trong 3 tuần) (PET CT) hoặc điều trị tái phát

**Deauville 5a:** sinh thiết----> (-)  
----> (+): điều trị tái phát

**Deauville 5b:** sinh thiết ----> (-): quan sát trong thời gian ngắn  
---->(+: điều trị tái phát

❖ Phác đồ BEACOPP +ABVD+ISRT



**C. Giai đoạn I, II có tiên lượng xấu và non-bulky**

❖ Phác đồ ABVD 2 chu kỳ

**Deauville 1-2** ----> ABVD 2-4 chu kỳ + ISRT----->theo dõi sau điều trị  
 Hoặc ABVD 4 chu kỳ (I, IIA)

**Deauville 3-4**-----> ABVD 4 chu kỳ + ISRT-----> quan sát theo dõi  
 ↑ trong thời gian ngắn

**Deauville 5a:** sinh thiết-----> (-)  
 -----> (+): điều trị tái phát

**Deauville 5b:** sinh thiết -----> (-)---> ABVD 4 chu kỳ---->quan sát  
 trong thời gian ngắn  
 ----->(+: điều trị tái phát

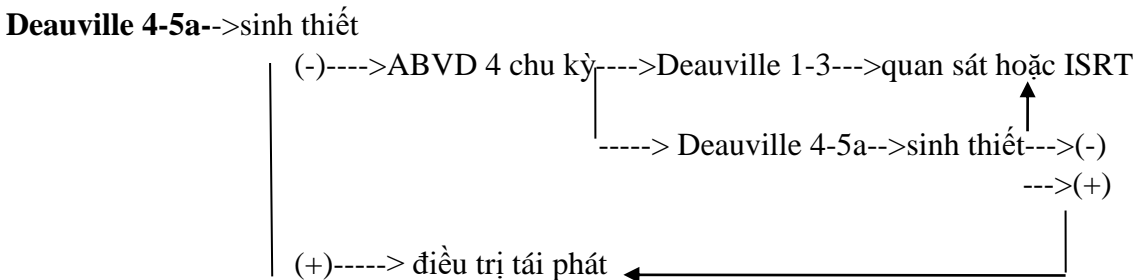
❖ Phác đồ Stanford V 12 tuần: như trên.

❖ Phác đồ BEACOPP + ABVD + ISRT như trên

**D. Giai đoạn III, IV**

❖ Phác đồ ABVD 2 chu kỳ

**Deauville 1-3** ----> ABVD 4 chu kỳ---> theo dõi hoặc----> theo dõi sau điều trị  
 ISRT

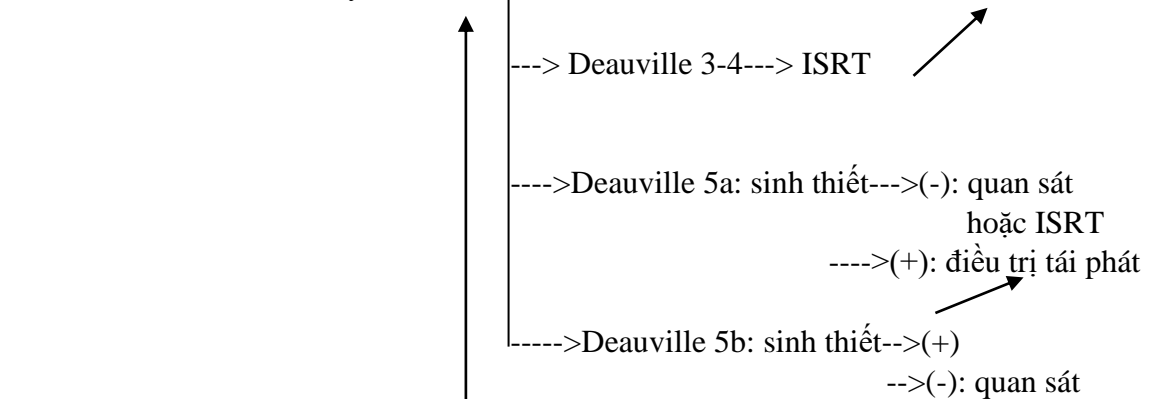


**Deauville 5b** sinh thiết-----> (+)  
 ----->(-): ABVD 4 chu kỳ--->quan sát ± ISRT

❖ Phác đồ Stanford V 12 tuần: như trên

❖ Phác đồ BEACOPP 4 chu kỳ

**Deauville 1-3**-----> 2 chu kỳ BEACOPP--->Deauville 1-2----> theo dõi sau điều trị



**Deauville 4-5a,b**--->sinh thiết-----> (-)  
 ----->(+: điều trị tái phát

**2. ĐỐI VỚI HODGKIN LYMPHOMA DẠNG NỐT ƯU THỂ LYMPHOCYTE**

- IA, IIA (Non bulky): quan sát hoặc là xạ trị.
- IB, IIB hoặc IA, IIA (bulky): hóa trị liệu (ABVD, CHOP, CVP) + ISRT ± Rituximab.
- IIIA, IVA: Quan sát hoặc hóa trị liệu ± ISRT ± Rituximab.
- IIIB, IVB: Hóa trị liệu ± ISRT ± Rituximab.
- Sau điều trị như trên, đánh giá lại:

**Deauville 1-4:** Quan sát hoặc ISRT.

**Deauville 5a:** Sinh thiết---->(-)

----->(+: quan sát hoặc ISRT hoặc điều trị tái phát

**Deauville 5b:** Sinh thiết ---->(-): quan sát

----->(+: điều trị tái phát

- ❖ Theo dõi sau điều trị:
  - Kiểm tra triệu chứng cơ năng và thực thể: mỗi 3-6 tháng trong năm thứ 1-2, mỗi 6-12 tháng trong năm thứ 3, sau đó thì hàng năm.
  - Chủng ngừa Influenza mỗi năm.
  - Xét nghiệm: Công thức máu, tốc độ lắng máu, sinh hóa máu, TSH ít nhất mỗi năm một lần nếu có tia xạ vùng cổ.
  - Xquang ngực hoặc CT mỗi 6-12 tháng trong 2 năm đầu, sau đó Xquang ngực khi cần thiết.
  - CT scan bụng chậu mỗi 6-12 tháng trong 2 năm đầu.
- ❖ Tiêu chuẩn Deauville

Score	
1	No uptake above background
2	Uptake < mediastinum
3	Uptake > mediastinum but < Liver
4	Uptake moderately increased compared to the liver at nay site
5	Uptake markedly increased compared to the liver at nay site
x	New areas of uptake unlikely to be related of lymphoma

**PHỤ LỤC 2**

## - ABVD

Ngày	Liều	Đường dùng	Ngày
Doxorubicin	25mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	1, 14 hoặc 15
Bleomycin	10mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	1, 14 hoặc 15
Vinblastin	6mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	1, 14 hoặc 15
Dacarbazine	375mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	1, 14 hoặc 15

## - BEACOPP

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cyclophosphamid	650mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	1
Doxorubicin	25mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	1
Etoposide	100mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	1→3
Procarbazine	100mg/m <sup>2</sup>	Uống	1→7
Prednisone	40mg/m <sup>2</sup>	Uống	1→14
Vincristine	1,4mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	8
Bleomycin	10mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	8

## - Stanford V

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày 1 trong các tuần
Doxorubicin	25mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	Tuần 1,3,5,7,9,11.
Vinblastin	6mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	Tuần 1,3,5,7,9,11.
Nitrogen mustard	6mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	Tuần 1,5,9
Vincristine	1,4mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	Tuần 2,4,6,8,10,12
Bleomycin	5mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	Tuần 2,4,6,8,10,12
Etoposide	60mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	Tuần 3, 7,11
Prednisone	40mg/m <sup>2</sup>	Uống	Hàng ngày liên tục trong 12 tuần.

- Vinblastin giảm xuống 4mg/m<sup>2</sup> trong mũi thứ 2,3 và 1mg/m<sup>2</sup> trong tuần 10-12.
- Prednisone giảm liều dần trong 12 tuần.
- MOPP.

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Nitrogen mustard	6mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	1,8
Vincristine	1,4mg/m <sup>2</sup>	Truyền TM	1,8
Procarbazine	100mg/m <sup>2</sup>	Uống	1→14
Prednisone	40mg/m <sup>2</sup>	Uống	1→14, chỉ ở chu kỳ 1 và 4.

❖ **Chú ý:**

- Với các phác đồ ABVD, BEACOPP, MOPP sử dụng 4-6 đợt. Trong đó: 3 đợt đầu có thể dùng cách nhau từ 14-21 ngày; 3 đợt tiếp theo cách nhau 21-30 ngày; Thời gian cách bao nhiêu phụ thuộc vào lâm sàng (hạch, toàn

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- trạng...) và xét nghiệm về chức năng gan, thận, tim mạch và đặc biệt là tủy sinh máu.
- Phác đồ Stanford V sử dụng 3 đợt vào ngày đầu tiên của mỗi tuần.
  - Trì hoãn điều trị khi máu ngoại vi có số lượng bạch cầu đoạn trung tính  $<1\text{G/L}$  hoặc số lượng tiểu cầu  $<100\text{G/L}$ .
  - Các phác đồ: CHOP, EPOCH, ESHAP, ICE tham khảo bài u lympho không Hodgkin.



## BỆNH WALDENSTROM

### 1. CHẨN ĐOÁN

#### 1.1. Dấu hiệu lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng liên quan đến sự xâm lấn của các tế bào lymphoplasmo và sự tăng tiết IgM đơn dòng trong huyết thanh. Tuy nhiên có đến 25% trường hợp không có triệu chứng tại thời điểm chẩn đoán.

##### a. Triệu chứng do xâm lấn của tế bào u

- Các triệu chứng nhóm B: sốt, ra mồ hôi đêm, sút cân, mệt mỏi.
- Thiếu máu do xâm lấn tủy xương của tế bào u hay do tan máu tự miễn.
- Gan, lách to.
- Hạch to.
- Có thể có thâm nhiễm da, đường tiêu hóa và phổi, nhưng hiếm gặp.

##### b. Triệu chứng do tăng tiết IgM đơn dòng trong huyết thanh

- Hội chứng tăng độ nhớt huyết tương: đau đầu, nhìn mờ, chóng mặt, điếc đột ngột, chảy máu mũi, chảy máu chân răng. Soi đáy mắt có thể gặp hiện tượng ứ máu trong các tĩnh mạch võng mạc, xuất huyết võng mạc, phù gai thị.
- Xanh tím các đầu chi khi gặp lạnh.
- Amyloidosis: lắng đọng dạng tinh bột ở các cơ quan gây triệu chứng lâm sàng ở các cơ quan.
- Bệnh lý thần kinh ngoại vi.

### 2. CẬN LÂM SÀNG

#### 2.1. Huyết đồ

- Số lượng hồng cầu và Hb giảm, có thể giảm BC hạt, giảm tiểu cầu.
- *Có thể thấy hiện tượng hồng cầu ngưng kết, chuỗi tiền.*

#### 2.2. Sinh hóa máu

- Tăng Protein máu toàn phần, tăng gammaglobulin.
- Tăng cao IgM đơn dòng trong huyết thanh.
- Tăng  $\beta_2$  microglobulin.
- LDH tăng cao.
- Bilirubine gián tiếp tăng do tan máu.

#### 2.3. Tủy đồ

- Số lượng tế bào tủy trong giới hạn bình thường ở hầu hết các trường hợp.
- Tăng tỷ lệ tế bào lymphoplasmo trong tủy (thường >10%).

#### 2.4. Sinh thiết tủy xương

Mật độ tế bào tủy bình thường hoặc tăng. Hình ảnh xâm lấn của các tế bào lymphoplasmo và lymphocyte kích thước nhỏ trong tủy xương, có thể gặp các kiểu xâm lấn lan tỏa, thành nốt, hoặc xen kẽ giữa các khoang sinh máu.

### 2.5. Dấu ấn miễn dịch tế bào

Các tế bào lymphoplasmo dương tính với CD19, CD20, IgM bề mặt, CD25, CD27, FMC7; âm tính với CD5, CD10, CD23, CD103, CD138.

### 2.6. Điện di miễn dịch huyết thanh

- Cho thấy hình ảnh đỉnh đơn dòng IgM.

### 2.7. Độ nhớt máu tăng cao (tăng > 2mPas)

### 2.8. Các xét nghiệm khác

- Tốc độ máu lắng tăng.
- Nghiệm pháp Coombs trực tiếp và/hoặc gián tiếp dương tính khi có tan máu tự miễn.
- Khảo sát chức năng tiểu cầu.
- Thời gian Thrombin kéo dài do ức chế quá trình polyme hóa fibrin của IgM.
- Bất thường di truyền tế bào del 6q: gặp ở 50% bệnh nhân.

## 3. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN

### 3.1. Chẩn đoán xác định

Tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội thảo Quốc tế về bệnh Waldenström (Waldenström's macroglobulinemia International Workshop – 2003)

- Tăng IgM đơn dòng trong huyết thanh (bất kỳ nồng độ nào).
- Xâm lấn tủy xương bởi các tế bào lymphoplasmo (tối thiểu 10%) và lymphocyte kích thước nhỏ, tạo thành đám giữa các khoang sinh máu.
- Xét nghiệm hóa mô miễn dịch các tế bào này thấy: IgM bề mặt (+), CD5 (±), CD19 (+), CD20 (+), CD25 (+), CD27 (+), FMC7 (+).

### 3.2. Chẩn đoán phân biệt

- Bạch cầu mạn dòng lympho: hạch to nhiều nơi, lách to, tăng sinh dòng lympho trong máu và tủy xương, không thấy tế bào lymphoplasmo, không tăng IgM đơn dòng trong huyết thanh.
- Lymphoma thể nang: hạch to nhiều, tế bào u xâm lấn tủy xương tạo thành nhiều nang, không có tế bào lymphoplasmo, không tăng IgM đơn dòng trong huyết thanh.
- Lymphoma tế bào vỏ (Mantle cell): hạch và lách to nhiều, tế bào u xâm lấn tủy xương dương tính với CD5, CD20; âm tính với Ig bề mặt và CD25; không tăng IgM đơn dòng trong huyết thanh.
- Đa u tủy xương thể IgM: tăng sinh tế bào plasmato trong tủy xương > 10%; nồng độ IgG, IgA giảm thấp; có tổn thương xương; bất thường nhiễm sắc thể t(11;14), del13q.
- Bệnh lý tăng IgM đơn dòng chưa có ý nghĩa về mặt lâm sàng (IgMmgUS): xuất hiện IgM đơn dòng trong huyết thanh, nhưng thường < 3g/dL; không có biểu hiện xâm lấn tủy xương của tế bào lymphoplasmo và không có triệu chứng liên quan đến tăng IgM.

**3.3. Chẩn đoán tiên lượng:** Theo chỉ số tiên lượng Quốc tế

(International Prognostic Scoring System for Waldenström’s macroglobulinemia – 2009)

<b>Yếu tố nguy cơ</b>	<b>Điểm</b>
<b>Tuổi ≥ 65</b>	1
<b>Hb ≤ 115g/L</b>	1
<b>TC ≤ 100 x10<sup>9</sup>/L</b>	1
<b>β2 microglobulin &gt; 3mg/L</b>	1
<b>IgM &gt; 70g/L</b>	1

<b>Nhóm nguy cơ</b>	<b>Điểm</b>	<b>Tỷ lệ sống còn 5 năm</b>
<b>Thấp</b>	0 – 1 (trừ yếu tố tuổi ≥ 65)	87%
<b>Trung bình</b>	2 hay Tuổi ≥ 65	68%
<b>Cao</b>	≥ 3	36%

**4. ĐIỀU TRỊ**

**4.1. Theo dõi**

- Theo dõi, chưa điều trị đối với các trường hợp chưa có triệu chứng lâm sàng.
- Thời gian theo dõi: 3 tháng một lần.
- Các vấn đề cần theo dõi:
  - ✓ Khám lâm sàng.
  - ✓ Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, protein máu, định lượng IgM, độ nhớt huyết tương.

**4.2. Chỉ định điều trị**

Chỉ định điều trị khi: Bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng

- ✓ Hb <10g/dl, TC < 100G/L.
- ✓ Tăng kích thước gan lách hạch rõ rệt.
- ✓ Tăng độ nhớt máu có triệu chứng.
- ✓ Tổn thương thần kinh ngoại vi mức độ vừa đến nặng.
- ✓ Amyloidosis.
- ✓ Ngưng kết lạnh.

**4.3. Phác đồ điều trị đặc hiệu**

Chọn lựa phác đồ điều trị cần dựa vào các yếu tố sau: tuổi của bệnh nhân, bệnh lý đi kèm, mức độ nặng của triệu chứng, khả năng ghép tế bào gốc tự thân.

**4.3.1. Các phác đồ ưu tiên**

**Ưu tiên sử dụng cho bệnh nhân <70 tuổi, chức năng tim gan thận bình thường:**

- Bortezomib + Dexamethasone + Rituximab (BDR)

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- ✓ Bortezomib 1,3mg/m<sup>2</sup> (IV) (ngày 1,4,8,11).
- ✓ Dexamethasone 40mg/ngày (IV) (ngày 1,4,8,11).
- ✓ Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> (ngày 11).

Chu kỳ 21 ngày. Trung bình tấn công 4 chu kỳ. Theo sau là điều trị duy trì.

- Rituximab + Cyclophosphamide + Dexamethasone (RCD)
  - ✓ Dexamethasone 20mg (IV) (ngày 1) theo sau là
  - ✓ Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> (IV) (ngày 1).
  - ✓ Cyclophosphamide 100mg/m<sup>2</sup> uống 2 lần/ngày (ngày 1,2,3,4,5).

Chu kỳ 21 ngày. Thời gian điều trị trung bình 6 tháng.

### 4.3.2. Các phác đồ khác

- Bendamustine ± Rituximab (BR)
  - ✓ Bendamustine 90mg/m<sup>2</sup> (IV) (ngày 1, 2) ±
  - ✓ Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> (ngày 1).
- Cyclophosphamide + Prednisone + Rituximab (CPR).
  - ✓ Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> (IV) (ngày 1).
  - ✓ Cyclophosphamide 1000mg/m<sup>2</sup> (IV) (ngày 1).

(Sử dụng Mesna (IV) theo sau Cyclophosphamide).

- ✓ Prednisone 100mg/ngày (uống) (ngày 1,2,3,4,5).

Chu kỳ 21 ngày. Trung bình 6 chu kỳ.

- Bortezomib + Dexamethasone (BD).
  - ✓ Bortezomib 1,3mg/m<sup>2</sup> (IV) (ngày 1,4,8,11).
  - ✓ Dexamethasone 40mg/ngày (IV) (ngày 1,4,8,11).
- Rituximab đơn thuần: 375mg/m<sup>2</sup> (IV), lặp lại mỗi tuần x 4 tuần.

#### ❖ Lưu ý: Các phác đồ trên (trừ Rituximab đơn trị liệu):

- ✓ Thời gian sử dụng trung bình từ 4 – 6 đợt.
- ✓ Khoảng thời gian giữa 2 đợt điều trị không sớm hơn 21 ngày và không muộn hơn 28 ngày.

### 4.3.3. Điều trị biến chứng tăng độ nhớt huyết tương

- Hạn chế truyền khối hồng cầu cho bệnh nhân trước khi trao đổi huyết tương để tránh làm nặng thêm hội chứng tăng độ nhớt huyết tương.
- Chỉ định tách huyết tương (Plasmapheresis) hay thay huyết tương (Plasma exchange).
  - ✓ Bệnh nhân có tăng độ nhớt máu có triệu chứng hoặc
  - ✓ IgM cao > 500mg/L; hạn chế truyền khối hồng cầu cho bệnh nhân trước khi trao đổi huyết tương bởi nguy cơ làm nặng thêm hội chứng tăng độ nhớt huyết tương.

**4.3.4. Đánh giá đáp ứng điều trị**

<b>TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ</b>	
<b>Phân loại đáp ứng</b>	<b>Tiêu chuẩn đáp ứng</b>
<b>Đáp ứng hoàn toàn</b>	Tất cả các tiêu chí sau: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgM huyết thanh trở về giới hạn bình thường</li> <li>• Không thấy đỉnh protein đơn dòng trên điện di cố định miễn dịch</li> <li>• Không còn bằng chứng mô học xâm lấn tủy xương</li> <li>• Gan lách hạch trở về kích thước bình thường</li> <li>• Không có triệu chứng liên quan đến bệnh</li> </ul>
<b>Đáp ứng một phần rất tốt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgM huyết thanh giảm <math>\geq 90\%</math> và</li> <li>• Giảm dấu hiệu gan, lách, hạch to</li> <li>• Không có biểu hiện tiến triển của bệnh</li> </ul>
<b>Đáp ứng một phần</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgM huyết thanh giảm <math>\geq 50\%</math></li> <li>• Kích thước gan lách hạch nhỏ đi ít nhất 90% so với trước điều trị</li> <li>• Không có biểu hiện tiến triển của bệnh</li> </ul>
<b>Đáp ứng tối thiểu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgM huyết thanh giảm <math>\geq 25\%</math> nhưng <math>&lt; 50\%</math>;</li> <li>• Không có biểu hiện tiến triển của bệnh.</li> </ul>
<b>Bệnh ổn định</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgM huyết thanh giảm <math>&lt; 25\%</math> hoặc tăng không quá 25% so với ban đầu;</li> <li>• Không có sự phát triển của gan lách hạch;</li> <li>• Không giảm tế bào máu hoặc xuất hiện thêm triệu chứng lâm sàng liên quan đến bệnh.</li> </ul>
<b>Bệnh tiến triển</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgM huyết thanh tăng <math>\geq 25\%</math>, hay</li> <li>• Gan lách hạch to lên, hay</li> <li>• Xuất hiện triệu chứng B hay các biểu hiện lâm sàng khác liên quan đến bệnh.</li> </ul>

**4.3.5. Điều trị duy trì**

- Duy trì Rituximab cho những bệnh nhân có đáp ứng với các phác đồ điều trị (thường có sử dụng Rituximab trước đó).
- Liều và cách sử dụng: Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> da; 3 tháng một lần trong 2 năm tiếp theo.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) for Waldenstrom's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. V1.2018.
2. Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1492-1501. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2892.

3. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):120–126.
4. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab. WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol.* 2009;27(23):3830–3835.
5. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenström's macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2007;25:3344–3349.
6. Treon SP, Hanzis C, Ioakimidis L, Patterson CJ, Manning RJ, Sheehy P. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11(1):133–5.
7. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica.* 2006;91(7):929–934.
8. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2327–2333.
9. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009; 9(1):62–66.

## BỆNH ĐA HỒNG CẦU NGUYÊN PHÁT

### 1. CHẨN ĐOÁN BỆNH

#### 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh

**Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐHCNP của WHO năm 2008** [1],[5]

##### **Tiêu chuẩn chính (A):**

- A1. Hb > 18,5g/dl ở nam và > 16,5g/dl ở nữ, hoặc  
 Hb hoặc Hct > 99% của phạm vi tham chiếu cho giới tính, tuổi hoặc độ cao cư trú, hoặc  
 Hb >17g/dl ở nam, hoặc >15g/dl ở nữ nếu kết hợp với tăng bền vững  $\geq 2$ g/dl so với bình thường mà không phải do điều trị chế phẩm sắt, hoặc  
 Tăng khối hồng cầu > 25% so với bình thường
- A2. Hiện diện đột biến JAK2 V617F  
 Hoặc đột biến tương tự.

##### **Tiêu chuẩn phụ (B):**

- B1. Hình thái tủy xương: tủy giàu với tăng sản 3 dòng  
 B2. Erythropoietin huyết thanh thấp  
 B3. Tạo khúm hồng cầu nội sinh trong thực nghiệm

##### **Chẩn đoán khi:**

- A1 + A2 + bất kỳ một tiêu chuẩn B
- Hoặc A1 + bất kỳ hai tiêu chuẩn B

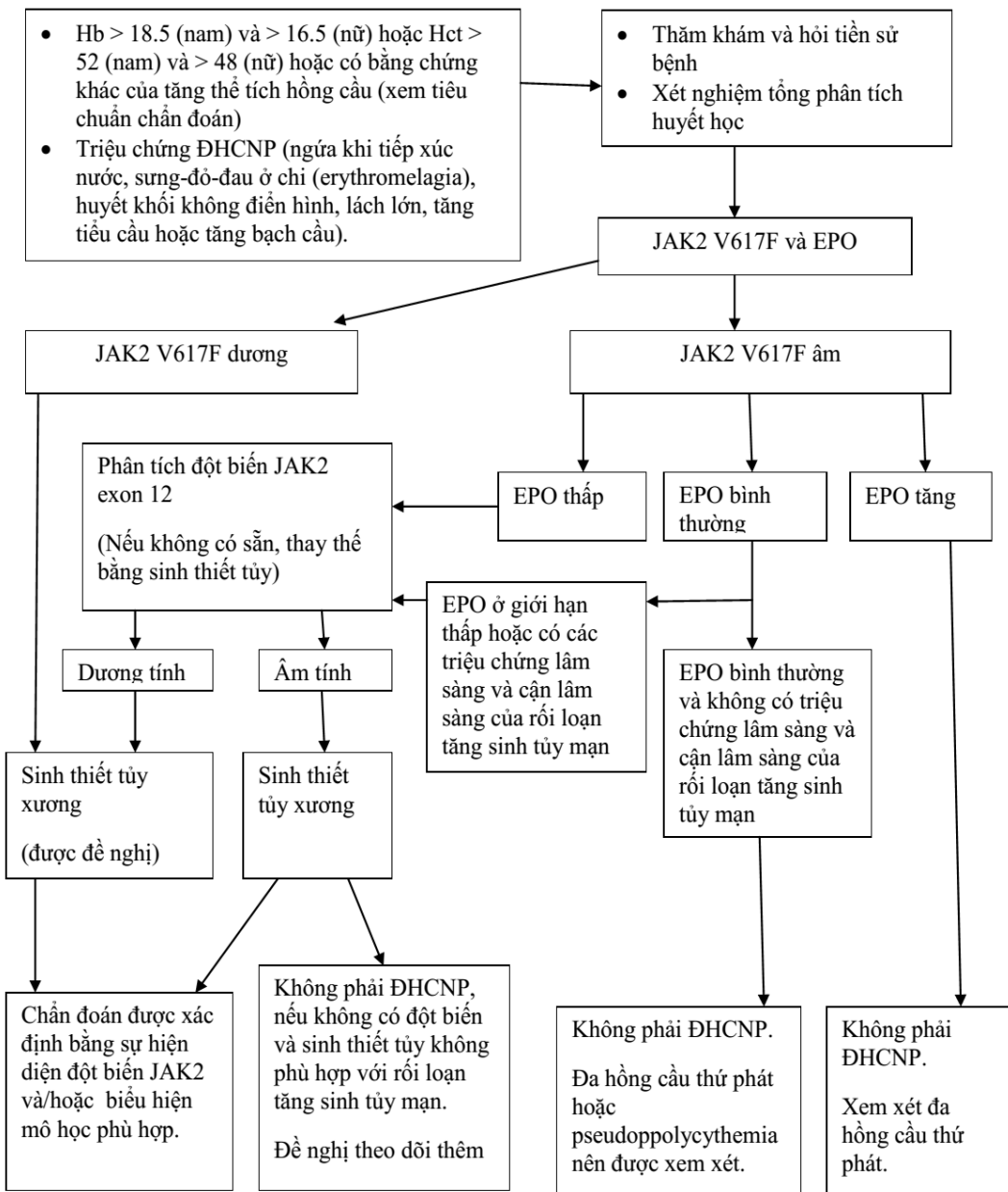
*WHO, World Health Organization; Hb, hemoglobin; EPO, erythropoietin*

#### 1.2. Chẩn đoán phân biệt:<sup>[2]</sup>

- **Mất nước:** có thể làm tăng hematocrit giả.
- **Tăng sinh hồng cầu thứ phát do tăng EPO:**
  - + Tăng EPO thứ phát do thiếu oxy
    - Bệnh phổi.
    - Vùng cao.
    - Thuốc lá (8-carboxyhemoglobin).
    - Bệnh tim gây xanh tím.
    - Thiếu máu Methemoglobin.
    - Hemoglobin ái lực cao oxy.
    - Coban.
  - + Tăng sản xuất EPO
    - Khối u ở thận, não, gan, u xơ tử cung, u crom.
    - Hẹp động mạch thận.
    - Sơ sinh.
    - Tiết EPO không thích hợp.
    - Hội chứng Bartter.
    - Nang thận.

- **Các nguyên nhân khác:**
  - + Thụ thể EPO quá mẫn cảm.
  - + Tăng sinh hồng cầu di truyền.
  - + Điều trị Androgen.
  - + U thượng thận.
  - + Hoàn máu tự thân (doping máu).
  - + Tiêm EPO.

**1.3. Lưu đồ chẩn đoán Đa hồng cầu nguyên phát [3]**





## 2. PHÂN NHÓM NGUY CƠ <sup>[3]</sup>

Đa hồng cầu nguyên phát nếu không điều trị, thời gian sống trung bình chỉ từ 6 đến 18 tháng. Nếu có điều trị, thời gian sống trung bình 10 năm – 20 năm. Huyết khối là nguyên nhân tử vong hàng đầu. Những nguyên nhân gây tử vong khác là chuyển dạng bệnh bạch cầu cấp hoặc đến giai đoạn kiệt tủy. Để đạt được mục tiêu lâm sàng, cần thiết điều trị theo phân nhóm nguy cơ bệnh nhân.

Phân nhóm nguy cơ huyết khối	
<i>Nguy cơ cao</i>	<i>Nguy cơ thấp</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuổi &gt; 60, hoặc</li> <li>- Có tiền sử bị huyết khối, hoặc</li> <li>- Tiểu cầu &gt; 1500 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuổi &lt; 60, và</li> <li>- Không có tiền sử bị huyết khối, và</li> <li>- Tiểu cầu &lt; 1500 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul>

## 3. BILAN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

### 3.1. Bilan xét nghiệm thường quy

- Chức năng gan (ALT, AST, Bilirubin).
- Chức năng thận (creatinin), acid uric, LDH, ion đồ.
- Đường huyết.
- Đông máu toàn bộ.
- Bilan siêu vi (HbsAg, anti HBs, anti HBc total (hoặc IgG), anti HCV, anti HIV).
- XQ phổi.
- Siêu âm bụng, siêu âm tim, ECG, +/- CT Scan bụng.

### 3.2. Bilan xét nghiệm để chẩn đoán xác định bệnh <sup>[3]</sup>

- Huyết đồ.
- FeS, Ferritine.
- Lipid máu.
- Erythropoietin huyết thanh.
- Đột biến JAK2 V617F.
- Đột biến JAK2 exon 12 ở bệnh nhân JAK2 V617F âm.
- Sinh thiết tủy xương.

## 4. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

### 4.1. Mục tiêu của điều trị <sup>[3]</sup>

- Tránh sự xuất hiện, lặp lại của các biến chứng huyết khối và xuất huyết.
- Giảm các triệu chứng toàn thân (giảm cân, ra mồ hôi đêm, sốt, ngứa).
- Quản lý các tình huống rủi ro (mang thai, phẫu thuật).
- Giảm thiểu nguy cơ mắc bệnh bạch cầu cấp và xơ tủy hậu đa hồng cầu nguyên phát.

### 4.2. Phác đồ điều trị <sup>[3]</sup>

- Điều trị tích cực các yếu tố nguy cơ tim mạch.
- Trích máu duy trì Hct < 0,45.
- Aspirin 75 – 100mg/ngày, trừ khi có chống chỉ định.

- Thuốc giảm tế bào: chỉ định dựa trên từng bệnh nhân theo phân nhóm nguy cơ
  - + Nhóm nguy cơ cao: có chỉ định. Ngoại trừ trường hợp bệnh nhân tăng hồng cầu đơn độc, có thể điều trị bằng trích máu đơn thuần ban đầu, cho đến khi tăng BC hoặc TC xảy ra.
  - + Nhóm nguy cơ thấp: xem xét chỉ định ở những bệnh nhân:
    - Khả năng chịu đựng kém hoặc tần số trích máu cao.
    - Lách to có triệu chứng hoặc lách to tiến triển.
    - Có bằng chứng khác của bệnh tiến triển như giảm cân, ra mồ hôi đêm.
    - Tăng tiểu cầu và/hoặc tăng bạch cầu tiến triển.
- Ghép tế bào gốc: rất hiếm trong ĐHCNP, dành cho bệnh nhân thường xuyên không đáp ứng với điều trị giảm tế bào thông thường.

### 4.3. Phương pháp điều trị

#### 4.3.1. Trích máu <sup>[3][4]</sup>

- Chỉ định: bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp.
- Mục tiêu: duy trì Hct < 0,45.
- Khởi đầu: rút 250 - 500ml máu mỗi ngày hoặc cách ngày cho đến khi Hct đạt giữa 0,4 - 0,45. Rút 200 - 300ml máu 2 lần/tuần đối với người cao tuổi hoặc có bệnh tim mạch. (Hct giảm 3% cho mỗi lần rút 500ml máu ở người trưởng thành).
- Duy trì: sau khi đạt Hct mục tiêu, theo dõi công thức máu mỗi 4-8 tuần để thiết lập tần số rút máu duy trì.
- Lưu ý: rút máu thể tích lớn (500ml), phải bù dịch thay thế (dung dịch Saline) để tránh hạ huyết áp tư thế.
- Tác dụng phụ: tình trạng thiếu sắt. Không được điều trị bổ sung sắt.

#### 4.3.2. Aspirin:[3]

- Chỉ định: tất cả bệnh nhân ĐHCNP, trừ khi có chống chỉ định.
- Liều: 75 – 100mg/ngày.
- Aspirin không nên cho ở bệnh nhân có tiểu cầu > 1,500 x 10<sup>9</sup>/L do làm tăng nguy cơ chảy máu, thay vào đó nên bắt đầu dùng thuốc giảm tế bào.
- Trường hợp dị ứng với aspirin: có thể thay bằng Clopidogrel.

#### 4.3.3. Thuốc giảm tế bào

##### a. Hydroxyurea <sup>[3]</sup>

- Chỉ định: xem mục 4.2.
- Liều khởi đầu: 500 – 1000mg/ngày (15 – 20mg/kg/ngày). Trong tình huống cần giảm tiểu cầu nhanh chóng: 1500 – 2000mg/ngày.
- Liều duy trì: tùy từng cá nhân, dựa vào huyết đồ.
- Mục tiêu: bình thường hóa công thức máu. Thời gian đầu, theo dõi công thức máu mỗi tuần. Khi đã đạt được mục tiêu, theo dõi mỗi 4 – 8 tuần.
- Thận trọng: không dùng trong mang thai, ngưng thuốc ít nhất 3 tháng trước khi thụ thai ở cả nam và nữ.
- Tác dụng phụ: rối loạn tiêu hóa, tăng sắc tố da, loét niêm mạc, loét chân, chuyển dạng bệnh bạch cầu (10-20% sau điều trị 20 năm).

**b. Interferon (IFN) [3][4]: Hội chẩn bệnh viện (chi phí cao)**

- Chỉ định: bệnh nhân trẻ (do không tăng nguy cơ mắc bệnh bạch cầu), phụ nữ mang thai, không dung nạp Hydroxyurea.
- Các dạng IFN:
  - + IFN $\alpha$ :
    - Liều khởi đầu: 3 MIU/ngày (TB hoặc TDD) cho đến khi đạt Hct <0,45.
    - Liều duy trì: liều thấp nhất/tuần kiểm soát được Hct.
    - Theo dõi công thức máu mỗi tuần/tháng đầu tiên, mỗi 2 tuần/tháng thứ hai, sau đó mỗi tháng, đáp ứng ổn định: mỗi 3-4 tháng.
  - + Pegylated interferon alfa-2a (Pegasys<sup>R</sup>):
    - Liều tấn công: 90g (TDD) 1 lần/tuần.
    - Khi phản ứng ổn định, kiểm soát mỗi 4 – 8 tuần.
  - + Pegylated interferon alfa-2b (PegIntron<sup>R</sup>):
    - Liều khởi đầu: 0,5mg/kg (TDD) 1 lần/tuần.
    - Đáp ứng được nhìn thấy trong 2 – 3 tháng. Tăng liều nếu số lượng tế bào còn cao sau 3 tháng. Hầu hết bệnh nhân đáp ứng với liều từ 0,5-0,75mg/kg.
    - Liều duy trì: liều thấp nhất có hiệu quả.
- Chống chỉ định: bệnh tuyến giáp, rối loạn tâm thần.
- Tác dụng phụ: triệu chứng giống cúm, rối loạn tâm thần. Ngưng điều trị nếu bệnh nhân phát triển rối loạn tâm thần.

**5. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG VÀ THEO DÕI [3]**

- Mục tiêu của điều trị là giữ được công thức máu bình thường. Xem xét thay đổi điều trị ở những bệnh nhân kháng hoặc không dung nạp với điều trị liên tục và ở những bệnh nhân không đạt được mục tiêu điều trị.
- Bệnh nhân trích máu đơn thuần: theo dõi công thức máu ít nhất mỗi 4 đến 6 tuần.
- Sinh thiết tủy xương: không có chỉ định trong theo dõi ĐHCNP, có chỉ định trong đánh giá chuyển đổi sang xơ tủy hoặc bạch cầu cấp.
- Đánh giá đáp ứng phân tử: không được khuyến cáo trong lâm sàng.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Nguyễn Hà Thanh, Hoàng Thị Hồng (2010), "Cập nhật về xếp loại và chẩn đoán hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính", *Một số chuyên đề huyết học – Truyền Máu*, 3, tr. 135-143.
2. Aarthi Shenoy., Jamie A. Robyn, Elaine M. Sloand (2010). "The myeloproliferative neoplasms: polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia". *The Bethesda handbook of clinical hematology*. Wolters Kluwer, second ed., Philadelphia USA, 90-105.
3. Nordic MPN study group (2013), "Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with Myeloproliferative Neoplasms".
4. Passamonti Francesco (2012), "How I treat polycythemia vera", *Blood*, 120, pp. 2275-284.
5. Tefferi A., Varian JW. (2008), "Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of care diagnostic algorithms", *Leukemia*, 22, pp. 14-22.

## BỆNH TĂNG TIỂU CẦU NGUYÊN PHÁT

### 1. ĐỊNH NGHĨA

Tăng tiểu cầu nguyên phát là một bệnh thuộc rối loạn tăng sinh tủy mạn tính không có đột biến NST Ph, do rối loạn đơn dòng của tế bào gốc vạn năng làm mất điều hòa sản sinh mẫu tiểu cầu (MTC) trong tủy xương dẫn đến tăng số lượng tiểu cầu (TC) trong máu và rối loạn này có liên quan đến đột biến *JAK2* hoặc *MPL*.

### 2. CHẨN ĐOÁN BỆNH

Tiêu chuẩn chẩn đoán TTCNP theo WHO 2008:

#### **Đủ 4 tiêu chuẩn:**

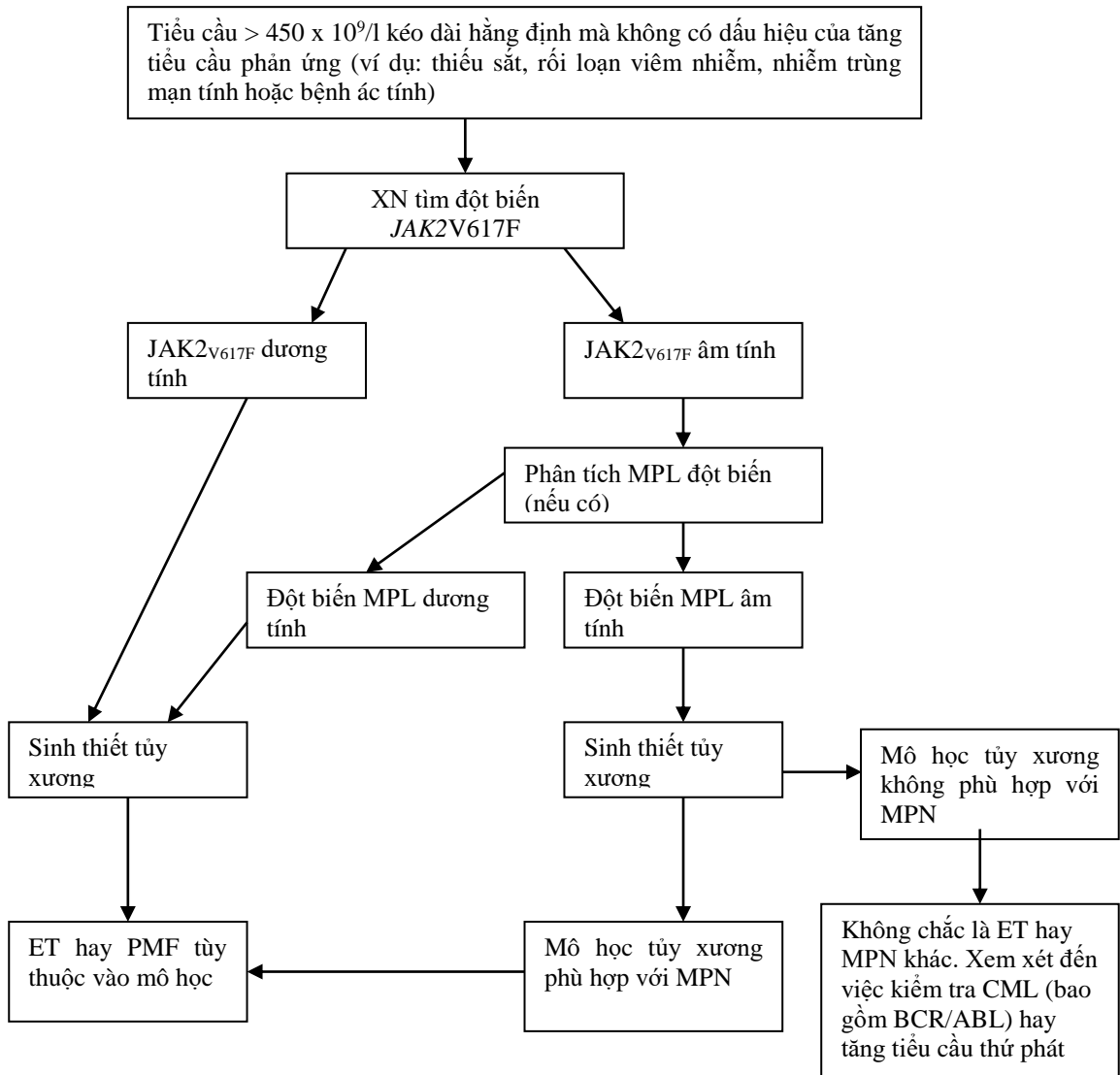
- TC > 450 x 10<sup>9</sup>/L kéo dài hằng định.
- Mẫu sinh thiết tủy xương cho thấy sự tăng sinh chủ yếu dòng MTC với tăng số lượng MTC kích thước lớn, trưởng thành (> 4 MTC/1 quang trường 40). Không có sự tăng đáng kể hay chuyển trái của dòng bạch cầu hạt hoặc dòng HC.
- Không phù hợp các tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO về: ĐHCNP†, XTNP‡, CML BCR–ABL (+) §, LST || hoặc các bệnh lý dòng tủy khác.
- Có đột biến *JAK2V617F* hoặc dấu ấn đơn dòng khác, hoặc trong trường hợp không có sự hiện diện của một dấu ấn đơn dòng thì phải không có bằng chứng của tăng TC thứ phát.

#### ❖ **Ghi chú:**

- + Yêu cầu: Thất bại trong bù sắt để làm tăng nồng độ Hb trong ĐHCNP khi mức ferritin huyết thanh giảm. Loại trừ ĐHCNP dựa vào mức Hb và Hct, và không đòi hỏi khảo sát khối HC.
- + Yêu cầu: Không có xơ hóa reticulín, xơ hóa collagen, tế bào non của dòng hồng cầu và bạch cầu ở phết máu ngoại vi, hoặc có dấu hiệu tăng sinh tế bào và hình dạng của MTC gợi ý bệnh xơ hóa tủy nguyên phát.
- + Yêu cầu: Không có *BCR-ABL*.
- + Yêu cầu: không có bất thường về loạn sản hồng cầu và bạch cầu hạt.

Nguyên nhân của tăng tiểu cầu thứ phát gồm thiếu sắt, lách to, phẫu thuật, nhiễm trùng, viêm, bệnh mô liên kết, K di căn, và rối loạn tăng sinh dòng lympho. Tuy nhiên, Nếu có bằng chứng của tăng TC thứ phát không có nghĩa là loại trừ TTCNP nếu những tiêu chuẩn khác có.

**3. LƯU ĐỒ CHẨN ĐOÁN**



**4. PHÂN NHÓM NGUY CƠ HUYẾT KHÔ VÀ XUẤT HUYẾT TRÊN BNTTCNP**

**Bảng 19.1:** Phân loại nguy cơ huyết khối

Nguy cơ huyết khối của BN tăng tiểu cầu nguyên phát (% BN/năm)			
Yếu tố nguy cơ	Nguy cơ cao	Không có nguy cơ cao	
		Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình
Tuổi	> 60	< 40	40 – 60
Tiền căn bị huyết khối	Có	Không	Không
Số lượng tiểu cầu	> 1500 x 10 <sup>9</sup> /L	< 1500 x 10 <sup>9</sup> /L	< 1500 x 10 <sup>9</sup> /L
Yếu tố nguy cơ tim mạch (hút thuốc, CHA, RL lipid máu, tiểu đường...)	Có	Không	Có

**Bảng 19.2: Nguy cơ xuất huyết**

<b>Nguy cơ xuất huyết</b>
+ Dùng Aspirin hoặc các thuốc kháng viêm Nonsteroid (NSAIDs) khác
+ Số lượng TC >1.500 k/ul

## **5. BILAN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU**

### **5.1. Bilan xét nghiệm thường quy**

- Chức năng gan (AST, ALT, Bilirubin).
- Chức năng thận (creatinin), LDH, acid uric, Ion đồ.
- Đường huyết.
- Đông máu toàn bộ.
- Bilan siêu vi.
- XQ phổi.
- Siêu âm bụng, siêu âm tim, ECG, +/- CT Scan bụng.

### **5.2. Bilan xét nghiệm để chẩn đoán xác định bệnh**

- Huyết đồ, phết máu ngoại biên, hồng cầu lưới.
- FeS, Ferritine, định lượng Erythropoietin.
- Tuỷ đồ, sinh thiết tuỷ.
- Tìm đột biến gen JAK2V617F hoặc MPLW515K/L (khi JAK2V617F âm tính).
- Khảo sát tổ hợp gen *BCR-ABL* (loại trừ CML, khi *JAK2V617F* âm tính).

### **5.3. Các xét nghiệm khác để tìm nguyên nhân tăng TC thứ phát: CRP, Fibrinogen ...**

## **6. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ**

### **6.1. Chỉ định điều trị**

Khuyến cáo dựa trên từng BN với các nhóm nguy cơ:

- Nhóm nguy cơ cao:
  - + BN > 60 tuổi hoặc có tiền sử huyết khối trước đó nên được điều trị liệu pháp làm giảm tế bào để ngăn chặn huyết khối.
  - + BN có số lượng TC > 1.500 x 10<sup>9</sup>/L nên được điều trị với liệu pháp làm giảm tế bào để tránh chảy máu.
- Nhóm nguy cơ thấp:
  - + BN < 60 tuổi, không có tiền sử huyết khối và số lượng TC < 1.500 x 10<sup>9</sup>/L thường không được điều trị thuốc giảm tế bào.
- ❖ Mục tiêu điều trị là ngăn chặn biến chứng xuất huyết và huyết khối xảy ra hoặc tái phát, giảm thiểu nguy cơ mắc bệnh bạch cầu cấp và xơ tuỷ thứ phát, giảm các triệu chứng toàn thân (sốt, sụt cân, đổ mồ hôi đêm), quản lý các yếu tố rủi ro (mang thai, phẫu thuật).
- ❖ Khuyến cáo:
  - Điều trị tích cực ở những BN có yếu tố nguy cơ tim mạch.
  - Aspirin 75 – 100mg/ngày đối với những BN được lựa chọn (xem phần dưới).

- Điều trị giảm TB cho những BN thuộc nhóm nguy cơ cao. Mục tiêu là đưa số lượng TB trở về mức bình thường.
- Điều trị giảm TB nên được xem xét ở những BN thuộc nhóm nguy cơ thấp có yếu tố nguy cơ tim mạch không kiểm soát được.
- Điều trị giảm TB cũng nên được xem xét ở những BN thuộc nhóm nguy cơ thấp và có thêm bất kỳ yếu tố nào dưới đây. Và quan trọng là phải đánh giá sự tiến triển đến xơ tủy trước khi điều trị.
  - + Lách to tiến triển hoặc có triệu chứng.
  - + Bằng chứng của sự tiến triển: sụt cân, đổ mồ hôi đêm.
  - + Tăng BC và/hoặc TC tiến triển.
- Ghép tủy không được đề nghị đối với BN TTCNP.

## 6.2. Phương pháp điều trị

### 6.2.1. Aspirin

- Liều 75mg/ngày.
- Tác dụng phụ: chảy máu kéo dài và chống chỉ định ở BN tăng TC đang chảy máu, loét đường tiêu hóa.
- Đối tượng:
  - + BN nhóm nguy cơ cao.
  - + BN nhóm nguy cơ thấp có một hay nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch.
  - + BN nhóm nguy cơ thấp có triệu chứng vi mạch đầu chi.
- Aspirin không được khuyến cáo ở những BN nhóm nguy cơ thấp và không có yếu tố nguy cơ tim mạch, nhưng có thể được xem xét ở BN trong nhóm có đột biến JAK2 vì nguy cơ huyết khối cao.
- BN có số lượng TC  $> 1.500 \times 10^9/L$  không nên điều trị với Aspirin vì tăng nguy cơ chảy máu. Nên điều trị trước với thuốc giảm TB cho đến khi TC ổn định  $< 1.000 \times 10^9/L$  thì bắt đầu ASA lại.
- Sự phối hợp của Aspirin và Anagrelide thường được dùng một cách thận trọng do làm tăng nguy cơ chảy máu và không được khuyến cáo ở những BN có chảy máu trước đó.

### 6.2.2. Chiết tách TC

- Chiết tách TC được xem xét ở những BN thuộc nhóm nguy cơ cao hoặc cần giảm số lượng TC nhanh chóng (mang thai nhất là trong 3 tháng đầu tiên vì không thể loại trừ các thuốc giảm tế bào có thể gây quái thai, phẫu thuật)...
- Phương pháp làm giảm TC này chỉ nhất thời và có thể làm tăng TC phản ứng.

### 6.2.3. Thuốc giảm tế bào

Lựa chọn thuốc
BN < 60 tuổi: Interferon (1 <sup>st</sup> ), Hydroxyurea hoặc Anagrelide (2 <sup>nd</sup> )
BN > 60 tuổi: Hydroxyurea hoặc Interferon (1 <sup>st</sup> ), Anagrelide (2 <sup>nd</sup> )
BN > 75 tuổi hoặc có thời gian sống ngắn: Hydroxyurea (1 <sup>st</sup> ), busulfan liên tục (2 <sup>nd</sup> ), 32P (3 <sup>rd</sup> )

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

Điều trị kết hợp (Hydroxyurea + Anagrelide, Hydroxyurea + Interferon) có thể được lựa chọn thay thế ở những BN phù hợp nếu việc sử dụng thuốc đơn trị có tác dụng phụ.

### ✓ **Hydroxyurea:**

- Liều tấn công: 500 – 1000mg/ngày (10-30mg/kg/ngày). Trong tình huống cần giảm TC nhanh chóng: 1500 – 2000mg/ngày.
- Liều duy trì: tùy từng cá nhân dựa vào huyết đồ.
- BC và TC giảm sau vài ngày. Mục đích: tiểu cầu giảm  $< 500 \times 10^9/L$  trong 8 tuần. Thời gian đầu, theo dõi công thức máu mỗi tuần, sau đó theo dõi mỗi 4 – 8 tuần.
- Thận trọng: không dùng trong mang thai, ngưng thuốc ít nhất 3 tháng trước khi thụ thai ở cả nam và nữ.
- Tác dụng phụ: rối loạn tiêu hóa, tăng sắc tố da, loét niêm mạc, loét chân, chuyển dạng bệnh bạch cầu (10-20% sau điều trị 20 năm).

### ✓ **Anagrelide (dẫn xuất quinazoline):** ức chế trưởng thành mẫu tiểu cầu trong tủy.

- Liều khởi đầu: (0,5mg x 4 lần)/ngày hoặc (1mg x 2 lần)/ngày (điều chỉnh mỗi tuần khi cần, không quá 10mg/ngày). Người lớn: 2-3mg/ngày: 2 – 3 lần. Liều tối đa không vượt quá 10mg/ngày hoặc 3mg/liều.
- Tác dụng phụ: tim mạch thường gặp (đánh trống ngực, loạn nhịp) tác dụng giao cảm và giãn mạch (triệu chứng dạ dày – ruột, hồi hộp, ứ dịch, đau đầu) nên Anagrelide chỉ được đề nghị ở những BN không có suy tim hoặc loạn nhịp tim. Cần ECG và siêu âm tim trước khi bắt đầu sử dụng. Thận trọng với người già và BN mang thai.

### ✓ **Interferon (IFN): Hội chẩn bệnh viện (chi phí cao)**

- Chỉ định: bệnh nhân trẻ (do không tăng nguy cơ mắc bệnh bạch cầu), phụ nữ mang thai (không gây quái thai), không dung nạp Hydroxyurea.
- Các dạng IFN:
  - **Pegylated interferon alfa-2a (Pegasys<sup>R</sup>):**
    - Liều tấn công: 90 $\mu$ g (TDD) 1 lần/tuần.
    - Khi phản ứng ổn định, kiểm soát mỗi 4 – 8 tuần.
  - **Pegylated interferon alfa-2b (PegIntron<sup>R</sup>):**
    - Liều khởi đầu: 0,5 $\mu$ g/kg (TDD) 1 lần/tuần.
    - Đáp ứng được nhìn thấy trong 2 – 3 tháng. Tăng liều nếu số lượng tế bào còn cao sau 3 tháng. Hầu hết bệnh nhân đáp ứng với liều từ 0,5 – 0,75 $\mu$ g/kg.
    - Liều duy trì: khi đạt được tác dụng cần thiết thì giảm liều thấp nhất có hiệu quả.
- Chống chỉ định: bệnh tuyến giáp, rối loạn tâm thần.
- Tác dụng phụ: triệu chứng giống cúm, rối loạn tâm thần. Ngưng điều trị nếu bệnh nhân phát triển rối loạn tâm thần.

## 7. TIỀN LƯỢNG



Bệnh nhân TTCNP, nhất là nhóm nguy cơ thấp, có tiên lượng tương đối tốt. Thời gian sống thêm gần với người bình thường cùng lứa tuổi. Nguyên nhân tử vong chủ yếu là do tắc mạch. Một số trường hợp có thể chuyển thành bạch cầu cấp.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phan Thị Xinh, Hoàng Anh Vũ, Nguyễn Tấn Bình. (2010). "Ứng dụng kỹ thuật ASO-PCR xác định đột biến *JAK2V617F* trong những rối loạn tăng sinh tủy".
2. Antonioli E., Guglielmelli P., Poli G. (2008). "Influence of *JAK2V617F* allele burden on phenotype in essential thrombocythemia ". *Haematologica*, 93, 41-48.
3. Baxter EJ., Scott LM., Campbell PJ. (2005). "Acquired mutation of the tyrosine kinase *JAK2* in human myeloproliferative disorders". *Lancet*, 365, 1054-1061.
4. Bellucci S., Janvier M., Tobelem G. (2006). Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. In *Cancer* (Vol. 58, pp. 2440-2447)
5. Brain BJ., Matutes E. (2010). Essential thrombocythaemia. In *Myeloid Malignancies* (pp. 81-84)
6. Finazzi G., Rambaldi A., Barbui T. (2007). "Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to *JAK2V617F* mutation status". *Haematologica*, 92, 135 - 136.
7. Jensen MK., Brown P. de Nully, Nielsen OJ. (2000). "Incidence, clinical features and outcome of essential thrombocythaemia in a well defined geographical area". *Eur J Haematol*, 65, 132-139.
8. Kralovics R., Teo SS., Bucer AS. (2005). "Altered gene expression in myeloproliferative disorders correlates with activation of signaling by the V617F mutation of *JAK2*". *Blood*, 106, 3374-3376.
9. Nordic MPD Study Group (2013). "Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with Myeloproliferative Neoplasms".

**HÓA TRỊ LIỆU GIẢM CƯỜNG ĐỘ**

(Chỉ áp dụng cho người bệnh không có khả năng hoặc chống chỉ định với hóa trị đầy đủ theo phác đồ)

**1. BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỬY (KHÔNG PHẢI TYPE M3)**

**1.1. Điều trị ban đầu**

**1.1.1. Phác đồ điều trị**

- **Bệnh nhân  $\leq$  70 tuổi:**
  - + Cytarabine: 20-30mg/m<sup>2</sup> TDD x 2 lần (cách mỗi 12 giờ), trong 4 ngày liên tiếp/mỗi tuần x 2 tuần liên tiếp.
  - + 6-MP: 75mg/m<sup>2</sup>/ngày (uống sáng đói). Uống liên tục cho đến khi đạt lui bệnh.
- **Bệnh nhân  $>$  70 tuổi:**
  - + 6-MP: 75mg/m<sup>2</sup>/ngày (uống sáng đói). Uống liên tục.

**1.1.2. Đánh giá lui bệnh**

- **Tủy đồ N14:**
  - + Tủy giàu, blast  $>$  20%: tiếp tục Cytarabine thêm 2 tuần.
  - + Tủy giàu, blast 5- 20%: tiếp tục Cytarabine thêm 1-2 tuần.
  - + Tủy nghèo: Tạm ngưng Cytarabine.
- **Tủy đồ N28-35:**
  - + Nếu đạt lui bệnh hoàn toàn (CR): Điều trị sau tấn công.
  - + Nếu chưa đạt CR có thể xem xét tái tấn công lần 2.

**1.1.3. Điều trị hỗ trợ**

- **Truyền chế phẩm máu:**
  - + Truyền hồng cầu lắng để duy trì Hb  $\geq$  8g/dl.
  - + Truyền tiểu cầu đậm đặc để duy trì SLTC  $\geq$  10K/ul hoặc khi có triệu chứng chảy máu.
- **Điều trị tăng Acid uric và ngăn ngừa biến chứng do tăng số lượng bạch cầu:**
  - + Allopurinol 10mg/kg/ngày, người lớn 600mg/ngày đầu, sau đó 300mg/ngày. Thời gian sử dụng 10-14 ngày.
  - + Ngưng dùng allopurinol khi acid uric  $<$  7mg/dl, bạch cầu  $<$  20x10<sup>9</sup>/l và được bù dịch đầy đủ.
  - + Lưu ý: Nếu dùng Allopurinol chung với 6 MP  $\rightarrow$  Giảm  $\frac{1}{2}$  liều 6 MP.
- **Vệ sinh răng miệng:** dùng dung dịch sát trùng răng miệng (Betadine, Chlorhexidin) trong giai đoạn suy tủy với bạch cầu hạt  $<$  0,5K/ul.
- **Ngưng chu kỳ kinh ở phụ nữ** trong giai đoạn điều trị gây suy tủy: medroxyprogesterone (Provera) 10mg/ngày.

**1.2. Điều trị sau tấn công**

❖ **Phác đồ điều trị sau tấn công**

- Cytarabine: 20-30mg/m<sup>2</sup> TDD x 2 lần (cách mỗi 12 giờ), trong 4 ngày liên tiếp/mỗi tháng.
- 6 MP: 50-75mg/m<sup>2</sup>/ngày uống liên tục. (Liều tối đa 100mg/ngày) (giữ Bạch cầu hạt 1K-1,5K/ul).  
Có thể sử dụng đến 24 tháng. Hội chẩn BV nếu điều trị >24 tháng.

**2. BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỬY TIỀN TỬY BÀO (AML M3)**

**2.1. Điều trị tấn công**

**2.1.1. Phác đồ điều trị**

**ATRA đơn thuần:** tối đa 90 ngày

- Người lớn: 45mg/m<sup>2</sup>/ngày, chia 2 lần, uống.
- Trẻ em: 25mg/m<sup>2</sup>/ngày, chia 2 lần, uống.

**2.1.2. Điều trị nâng đỡ**

1. Không có đông máu nội mạch (DIC):
  - Truyền hồng cầu lắng để duy trì Hb  $\geq$  8g/dl.
  - Truyền tiểu cầu đậm đặc để duy trì SLTC  $\geq$ 10K/ul hoặc khi có triệu chứng chảy máu.
2. Nếu có đông máu nội mạch:
  - Truyền hồng cầu lắng để duy trì Hb  $\geq$  8g/dl.
  - Truyền tiểu cầu đậm đặc để duy trì tiểu cầu > 30-50K/uL.
  - Truyền huyết tương đông lạnh giữ TP  $\geq$ 50%, truyền kết tủa lạnh để duy trì Fibrinogen  $\geq$  1,2- 1,5g/L.

**2.1.3. Theo dõi và đánh giá lui bệnh**

- Hội chứng RAS: khó thở, sốt, thâm nhiễm phổi, tăng cân, tràn dịch màng phổi, suy thận, tràn dịch màng tim, suy tim, tụt huyết áp, viêm mô, khô da và kết mạc, viêm da, tiêu chảy, hủy tế bào gan, giả u não.
- Theo dõi sát DIC và hội chứng RAS → Nhập viện (Xem phác đồ AML M3).
- Tủy đồ sau khi huyết học hồi phục, có thể đến N50-N60.
- Nếu đạt lui bệnh về huyết học → Điều trị duy trì.

**2.2. Điều trị duy trì:** kéo dài 2 năm.

**2.2.1. Phác đồ điều trị duy trì**

- **ATRA:**
  - + 45mg/m<sup>2</sup>/ngày chia 2 lần (uống) (người lớn) x 15 ngày đầu mỗi 3 tháng.
  - + 25mg/m<sup>2</sup>/ngày chia 2 lần (trẻ em) x 15 ngày đầu mỗi 3 tháng.
- **MTX:** 15mg/m<sup>2</sup>/tuần uống.
- **6-MP:** 75mg/m<sup>2</sup>/ngày uống.
- **Bactrim phòng ngừa:** 25mg/kg/lần; uống 2-3 lần/tuần (tránh ngày uống MTX).

**2.2.2. Điều chỉnh liều và tạm ngưng thuốc**

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- $2,5K/\mu L < BC < 3,5K/\mu L \rightarrow$  giảm nửa liều 6MP và MTX.
- $BC < 2,5K/\mu L \rightarrow$  tạm ngưng 6MP và MTX.
- Nếu transaminase tăng 3 lần hoặc bilirubin  $> 1,5$  bình thường  $\rightarrow$  tạm ngưng 6MP và MTX.
- Nếu rối loạn chức năng gan kéo dài  $\rightarrow$  bắt đầu lại nửa liều 6MP/MTX.

### 3. BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO (Không phải type L3)

#### 3.1. Điều trị ban đầu

##### 3.1.1. Phác đồ điều trị

- **Prednisone:** 60mg/m<sup>2</sup> Từ N1-7  
40mg/m<sup>2</sup> Từ N8-28 (Nếu Tủy đồ N28 đạt lui bệnh  $\rightarrow$  Từ N29 giảm liều dần và ngưng ở N35)
- **Vincristin:** 1,5mg/m<sup>2</sup>/lần tiêm (không N1, 8, 15, 22,  $\pm 29$ ,  $\pm 36$  vượt quá 2mg), TMC  $\geq 1$  phút (dựa vào kết quả tủy đồ N28)
- **Bactrim phòng ngừa P. carinii:** 25mg/kg/lần; uống 2-3 lần/tuần.
- **Tiêm kênh tủy phòng ngừa:**
  - 1 mũi (chỉ với MTX) trong khoảng N1-3.
  - IT 3 thuốc mũi thứ 2 sau mũi thứ nhất một tuần (N8).
  - Nếu có xâm lấn TKTW: IT mỗi tuần 2 mũi, tiếp tục 2 mũi sau kết quả dịch não tủy âm tính.

##### 3.1.2. Đánh giá lui bệnh

Tủy đồ đánh giá lui bệnh thực hiện N28.

- Đạt lui bệnh: chuyển sang giai đoạn điều trị duy trì.
- Nếu chưa đạt lui bệnh: Bổ sung các mũi Vincristin N29, N36 (nếu chưa có biến chứng nặng do Vincristin, đặc biệt là trên thần kinh ngoại biên/thần kinh trung ương), đồng thời tiếp tục Corticoid. Đánh giá lại lui bệnh sau 2 tuần.

#### 3.2. Điều trị duy trì: 36 tháng

❖ **Phác đồ điều trị:** Duy trì mỗi tháng bao gồm

- Vincristin 1,5mg/m<sup>2</sup> TMC (tổng liều tối đa 2mg) N1
- Prednisone 40mg/m<sup>2</sup> Uống, chia 2 lần N1  $\rightarrow$  7
- 6MP 50-75mg/m<sup>2</sup> Uống sáng đói N1  $\rightarrow$  28 (điều chỉnh liều giữ bạch cầu đa nhân trung tính ở mức 1-1,5K/ul)
- MTX 20mg/m<sup>2</sup> Uống sáng đói N8, 15, 22
- Tiêm kênh tủy 3 thuốc: mỗi 3 tháng 1 lần vào ngày N1.
- Bactrim (phòng ngừa nhiễm P carinii): 25mg/kg/lần; uống 2-3 lần/tuần, tránh dùng chung ngày uống MTX.

### 4. BẠCH CẦU MẠN DÒNG LYMPHO

#### 4.1. Chỉ định can thiệp điều trị

- Triệu chứng tiến triển liên quan đến bệnh: sụt cân, sốt không có ổ nhiễm trùng, đổ mồ hôi đêm, mệt mỏi.
- Thiếu máu/giảm tiểu cầu, tiến triển xấu hơn.
- Thiếu máu tiêu huyết Coombs(+)/giảm tiểu cầu.
- Hạch to hơn → chèn ép.
- Lách to hơn ± → cường lách.
- Số lượng lympho tăng gấp đôi trong 12 tháng.
- Nhiễm trùng nhiều đợt.

#### 4.2. Các phác đồ điều trị

##### 4.2.1. Các phác đồ đơn hóa trị liệu

Bệnh nhân trên 70 tuổi hay không khả năng điều trị phác đồ CVP.

- Chlorambucil: 0,07-0,1mg/kg/ngày, uống mỗi ngày đến khi bệnh tiến triển.
- Cyclophosphamide: 50-150mg/ngày, uống mỗi ngày đến khi bệnh tiến triển.

##### 4.2.2. Phác đồ CVP: Chu kỳ 21 ngày, 6-8 chu kỳ.

BN trẻ, tổng trạng khá hay không đáp ứng đơn hóa trị liệu.

- Cyclophosphamide: 400mg/m<sup>2</sup> (uống), N1-5.
- Vincristin: 1,4mg/m<sup>2</sup> (TMC) (tối đa 2mg), N1.
- Prednisone: 100mg/ngày, N1-5.

##### ❖ Chú ý:

- Nếu có tán huyết hay giảm tiểu cầu: → Corticoid.  
Corticoid: 1mg/kg/ngày x 10-14 ngày, giảm liều dần và ngưng sau 3 tháng.
- Bactrim (phòng ngừa nhiễm P carinii): 25mg/kg/lần; uống 2-3 lần/tuần.
- Đánh giá đáp ứng điều trị: sau 3 chu kỳ đầu.

### 5. LYMPHOMA LAN TỎA TẾ BÀO B LỚN, LYMPHOMA DẠNG NANG

#### 5.1. Phác đồ điều trị: 6-8 đợt

##### 5.1.1. Phác đồ CVP (Chu kỳ 21 ngày)

- |                     |                                      |      |
|---------------------|--------------------------------------|------|
| - Cyclophosphamide: | 400mg/m <sup>2</sup> /ngày (uống)    | N1-5 |
| - Vincristin:       | 1,4mg/m <sup>2</sup> (TMC) (max 2mg) | N1   |
| - Prednisone:       | 100mg/ngày                           | N1-5 |

##### 5.1.2. Cyclophosphamide + Prednisone (Phác đồ CP) (Chu kỳ 21 ngày)

- |   |                                       |      |
|---|---------------------------------------|------|
| - Cyclophosphamide:                     | 400mg/m <sup>2</sup> /ngày (uống)     | N1-5 |
| - Prednisone:                           | 100mg/ngày (40mg/m <sup>2</sup> ) (U) | N1-5 |
| - Bactrim (phòng ngừa nhiễm P carinii): | 25mg/kg/lần; uống 2-3 lần/tuần.       |      |

#### 5.2. Đánh giá đáp ứng

- Bilan đánh giá đáp ứng sau 3 chu kỳ (không cần chụp PET).

### 6. SUY TỬY

### 6.1. Phác đồ điều trị

#### 6.1.1. Phác đồ Cyclosporin A đơn thuần

- Cyclosporin A (CSA): 6-12mg/kg/ngày, chia đều 2 lần uống cách nhau 12 giờ, uống liên tục 6 tháng.
- Lưu ý điều chỉnh nồng độ CSA:
  - Nồng độ CSA được định lượng mỗi tuần đến khi ổn định nồng độ. Sau đó mỗi 2 hoặc 4 tuần tùy theo tình trạng BN.
  - Mục tiêu điều chỉnh: nồng độ CSA trong huyết thanh lúc thấp nhất là 200-300ng/mL.
- Bactrim (phòng ngừa nhiễm P carinii):
  - Trimethoprim-sulfamethoxazole: 25mg/kg/lần; uống 2-3 lần/tuần.
  - Thay thế bactrim: Nếu có Pentamidin phun khí dung mỗi tháng 1 lần. Ngưng Bactrim sau khi ngưng thuốc ức chế miễn dịch 3 tháng.
- Đánh giá đáp ứng điều trị sau 6 tháng. Sau đó giảm liều 25% mỗi 3 tháng, ngưng sau 18 tháng.

#### 6.1.2. Phác đồ Androgen

- Chỉ định: Suy tủy dòng hồng cầu hay suy tủy độ nhẹ với thiếu máu là chủ yếu.
- Oxymetholone (Anarol): 3-5mg/kg/ngày uống 3-6 tháng.  
(Chống chỉ định dùng thuốc ở BN Ung thư Tiền liệt tuyến).

### 6.2. Điều trị hỗ trợ

- Chỉ truyền TCĐĐ khi xuất huyết niêm mạc hay xuất huyết nặng trên lâm sàng.
- Truyền Hồng cầu lắng duy trì Hb  $\geq$  8g/dl.

## 7. ĐA U TỬY XƯƠNG

### 7.1. Phác đồ điều trị ban đầu

#### 7.1.1. Phác đồ Melphalan/prednisone (MP) (Chu kỳ mỗi 4 tuần)

- Melphalan: 9mg/m<sup>2</sup>/ngày, uống, N1-4.
- Prednisone: 60mg/m<sup>2</sup>/ngày, uống, N1-4.
- ❖ Đánh giá đáp ứng sau 4 chu kỳ.
- ❖ Nếu dung nạp điều trị đến khi đạt bình nguyên (12 chu kỳ).

#### 7.1.2. Phác đồ Melphalan/prednisone/thalidomide (MPT)

- (Chu kỳ mỗi 4 tuần)
- Melphalan: 9mg/m<sup>2</sup>, uống, N1-4.
- Prednisone: 60mg/m<sup>2</sup>, uống, N1-4.
- Thalidomide: 100mg, uống mỗi ngày.
- ❖ Đánh giá đáp ứng sau 4 chu kỳ.
- ❖ Nếu dung nạp điều trị đến khi đạt bình nguyên (8-12 chu kỳ).

#### 7.1.3. Phác đồ Thalidomide/Dexamethasone (TD) (Chu kỳ 21 ngày)

- Thalidomide: 200mg/ngày, uống mỗi ngày. (100mg/ngày x 2 tuần, sau đó tăng dần đến 200mg/ngày nếu BN dung nạp).
- Dexamethasone: 40mg/ngày, uống, N1-4 và N8-11.
- ❖ Đánh giá đáp ứng sau 4 chu kỳ.
- ❖ Nếu dung nạp điều trị đến khi đạt bình nguyên (8-12 chu kỳ).

### **7.2. Điều trị hỗ trợ**

- Nếu có khả năng dùng thêm Zometa/mỗi tháng. (N1).

**7.3. Điều trị duy trì:** Chọn một trong hai phác đồ sau (nên chọn Thalidomide nếu dung nạp và có điều kiện)

- Prednisone 50mg/ngày, uống cách ngày.
- Thalidomide 100mg/ngày (Nếu không dung nạp liều 100mg, liều thấp nhất có thể sử dụng là 50mg/ngày).
- ❖ Bactrim (phòng ngừa nhiễm P carinii):
  - Trimethoprim-sulfamethoxazole: 25mg/kg/lần; uống 2-3 lần/tuần.

## BỆNH JMML

### 1. CHẨN ĐOÁN BỆNH

#### 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán JMML theo Tổ chức Y tế Thế giới

##### 1.1.1. Tiêu chuẩn chính: cả 3 tiêu chuẩn sau

- Không có sự hiện diện của nhiễm sắc thể Ph, nghĩa là không có chuyển vị t(9;22) và không có sự tồn tại của tổ hợp gen BCR/ABL.
- Monocyte tăng hằng định  $> 1 \times 10^9/L$  trong máu ngoại vi.
- Tỷ lệ blast  $< 20\%$  trong máu ngoại vi và trong tủy xương.

##### 1.1.2. Tiêu chuẩn phụ: có thêm tối thiểu 2 trong các tiêu chuẩn sau

- Có sự xuất hiện tế bào non dòng hạt trong máu ngoại vi.
- Bạch cầu ngoại vi tăng  $> 10 \times 10^9/L$ .
- Có sự gia tăng nồng độ Hemoglobin F theo tuổi.
- Bất thường nhiễm sắc thể (monosomy 7).
- Tình trạng quá mẫn cảm GM-CFS.

Bệnh nhi được chẩn đoán JMML khi có đầy đủ cả 3 tiêu chuẩn chính và tối thiểu 2 tiêu chuẩn phụ vừa kể trên.

#### 1.2. Biểu hiện lâm sàng

- Các biểu hiện của bệnh bao gồm: gan lách to kèm theo hạch to hoặc không, sốt, xanh xao, nổi rash da. Một số các biểu hiện khác cũng được ghi nhận như ho khan, chán ăn, chậm phát triển và hay cáu gắt.
- Ở giai đoạn tiến triển, bệnh nhi xuất hiện các triệu chứng sốt, Hội chứng nhiễm trùng, Hội chứng xuất huyết và thâm nhiễm các cơ quan, đặc biệt là thâm nhiễm phổi, da. Rash da thường xuất hiện trước các triệu chứng khác khoảng vài tháng, nhưng không lan rộng và kết quả sinh thiết da cũng không điển hình với sự thâm nhiễm lymphocyte và hình ảnh thực bào.
- Một số trường hợp trẻ có các biểu hiện đường tiêu hóa, ví dụ như tiêu chảy, nguyên nhân chủ yếu là do sự thâm nhiễm của tế bào ác tính.

#### 1.3. Biểu hiện cận lâm sàng

##### 1.3.1. Huyết đồ

- Tăng số lượng bạch cầu (hiếm khi bạch cầu tăng trên  $100 \times 10^9/L$ ) và monocyte tăng trên  $1 \times 10^9/L$ . Tỷ lệ tế bào blast gia tăng, nhưng không bao giờ vượt quá 20%.
- Trên 50% số bệnh nhi có số lượng tiểu cầu giảm  $< 50 \times 10^9/L$ .

##### 1.3.2. Tủy xương – Sinh thiết tủy

- Tủy xương của trẻ bệnh JMML đều giàu tế bào hoặc trong giới hạn bình thường theo tuổi.
- Tỷ lệ tế bào blast trong tủy xương thấp hơn 20%.



### 1.3.3. Xét nghiệm nhiễm sắc thể và di truyền tế bào

- 40 – 70% trẻ bệnh JMML có NST trong giới hạn bình thường.
- Monosomy 7 gặp trên 25% bệnh nhi.

### 1.3.4. Nồng độ Hemoglobin F

- Một biểu hiện đặc trưng của JMML là gia tăng nồng độ HbF theo tuổi, và có thể tăng cao vào giai đoạn tiến triển của bệnh. Đây được coi là một trong các yếu tố tiên lượng xấu cho trẻ.

## 2. BILAN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

### 2.1. Bilan xét nghiệm thường quy

- Tổng phân tích tế bào máu, phết máu ngoại vi.
- Sinh hóa: AST, ALT, Protid, Albumin, Bilirubin TP – TT, Creatinin, Bun, Ion, LDH, A.uric, CRP.
- TQ, TCK, Fibrinogen.
- Chẩn đoán hình ảnh: XQ ngực, SA tim – bụng, ECG.
- TPTNT.

### 2.2. Bilan xét nghiệm để chẩn đoán xác định bệnh

- Điện di Hb.
- Tủy đồ ± STT.
- Dấu ấn miễn dịch, HLA.
- Các XN di truyền tế bào và SHPT.

## 3. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

- Ghép tế bào gốc tạo máu dường như là cơ hội chữa khỏi bệnh duy nhất cho trẻ, tư vấn ghép cho tất cả bệnh nhi JMML.
- Đối với những trường hợp không đủ điều kiện ghép, hiện chưa có một phác đồ điều trị hóa trị liệu cụ thể nào được khuyến cáo cho bệnh lý này trên trẻ em. Những thống kê từ trước đến nay cho thấy hơn 90% bệnh nhi tử vong mặc dù đã được tiến hành hóa trị liệu.

➤ **Mục tiêu điều trị:** Kiểm hãm sự tiến triển của bệnh  
Điều trị nâng đỡ

### 3.1. Kiểm hãm sự tiến triển của bệnh

- Purinethol 50mg/m<sup>2</sup>/ngày (u).
- Hoặc Purinethol 50mg/m<sup>2</sup>/ngày (u).  
kết hợp Cytarabin 30mg/m<sup>2</sup>/ngày x 4 ngày (TDD).  
Lặp lại chu kỳ mỗi 28 ngày.

### 3.2. Điều trị nâng đỡ

- Giảm số lượng bạch cầu: khi BC tăng cao > 100k/UI  
+ Hydroxyurea 100mg/kg/ngày, chia 3-4 lần (u), đến khi BC giảm xuống dưới 50k/uL.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- + Lưu ý hội chứng ly giải u.
- Truyền chế phẩm máu:
  - + HCL:
    - a. Khi có tình trạng mất máu, thiếu máu nặng ảnh hưởng đến cung cấp oxy mô, đe dọa tính mạng.
    - b. Truyền tốc độ chậm, duy trì Hb # 7 – 8g/dl và hoặc đến khi BN hết biểu hiện thiếu O<sub>2</sub> mô.
  - + TCĐĐ: Khi TC < 20k/uL kèm tình trạng xuất huyết.
- Kháng sinh: Khi có tình trạng nhiễm trùng, tùy thuộc ổ nhiễm.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 5<sup>th</sup> Edition. 2011.
2. Cleveland Clinic Journal of Medicine-2004
3. Williams Hematology, 8<sup>th</sup> Edition. 2010
4. Wintrob's Clinical Hematology, 12<sup>th</sup> Edition.
5. Merck Manual, 17<sup>th</sup> Edition
6. Washington Manual 31<sup>th</sup> Edition.

# BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO TÁI PHÁT Ở TRẺ EM (COOPRALL 2007)

## 1. CÁC ĐỊNH NGHĨA

### 1.1. Vị trí tái phát

- **Tái phát tủy đơn độc:** > 25% tế bào lymphoblast xuất hiện lại trong tủy xương và không có dấu hiệu tái phát ngoài tủy (lymphoblast trong dịch não tủy âm tính, tinh hoàn bình thường).
  - + Nếu tủy đồ có < 25% tế bào blast (thực hiện ở 2 vị trí), không được xem như tái phát tủy.
  - + Không được điều trị ở những bệnh nhân có xét nghiệm sinh học phân tử dương.
- **Tái phát tủy kết hợp:** hiện diện tối thiểu 5% tế bào lymphoblast trong tủy xương (tối thiểu một vị trí chọc tủy) kết hợp với xâm lấn ngoài tủy (dịch não tủy, tinh hoàn, buồng trứng, ...).
  - + Không được xem xét nghiệm sinh học phân tử dương (với < 5% tế bào lymphoblast trong tủy xương) là tiêu chuẩn để khẳng định tái phát tủy.
- **Tái phát não – màng não đơn độc:** số lượng bạch cầu > 5/mm<sup>3</sup> và có tế bào lymphoblast trong dịch não tủy (DNT) hoặc tổn thương các dây thần kinh sọ. Và hiện diện < 5% tế bào lymphoblast trong tủy xương (2 vị trí chọc tủy khác nhau).
  - + Nếu DNT lẫn hồng cầu (HC), kiểm tra lại sau 48h. Nếu DNT âm tính thì ta có thể xem tình trạng DNT này do chạm thương khi thực hiện. Nếu có hiện diện blast, thì chấp nhận có xâm lấn TKTW.
- **Tái phát cơ quan ngoài tủy khác:** có hiện diện tế bào lymphoblast trong tinh hoàn (một bên hoặc hai bên), buồng trứng, da, xương, trung thất ... và hiện diện < 5% tế bào lymphoblast trong tủy xương (2 vị trí chọc tủy khác nhau).

### 1.2. Thời gian tái phát

- **Tái phát rất sớm:** thời gian từ lúc chẩn đoán ban đầu đến lúc tái phát < 18 tháng.
- **Tái phát sớm:** tái phát vào thời điểm  $\geq$  18 tháng kể từ khi có chẩn đoán ban đầu nhưng < 6 tháng sau khi ngưng điều trị lần 1.
- **Tái phát muộn:** tái phát vào thời điểm  $\geq$  6 tháng sau khi ngưng điều trị lần 1.

**4. THEO KIỂU HÌNH MIỄN DỊCH:** có 2 loại: BCCDL-T hoặc BCCDL non-T tái phát.

## 5. PHÂN NHÓM ĐIỀU TRỊ NHÓM S1

Bao gồm tất cả trường hợp tái phát ngoài tủy đơn độc (kể cả ở hệ TKTW) xảy ra ở thời điểm  $\geq$  6 tháng sau khi ngưng điều trị lần 1, bất kể là kiểu hình lympho T hay non-T.

### NHÓM S2

- Tất cả các BCCDL non-T tái phát tùy vào thời điểm  $\geq 6$  tháng sau khi ngưng điều trị lần 1.
- Tất cả các BCCDL non-T tái phát nhiều nơi (kết hợp) với thời gian từ lúc chẩn đoán ban đầu đến lúc tái phát  $\geq 18$  tháng.
- Tái phát ngoài tùy đơn độc, sớm xảy ra trong quá trình điều trị hoặc  $< 6$  tháng sau khi ngưng điều trị này.

### NHÓM S3-S4

- Tất cả BCCDL non-T tái phát tùy đơn độc lần thứ 1: xảy ra vào thời điểm
  - + dưới 18 tháng kể từ lúc chẩn đoán ban đầu: (S4).
  - +  $\geq 18$  tháng kể từ lúc chẩn đoán ban đầu và  $< 6$  tháng sau khi ngưng điều trị: (S3).
- Tất cả BCCDL non-T tái phát tùy kết hợp lần thứ 1: xảy ra vào thời điểm  $< 18$  tháng kể từ sau chẩn đoán ban đầu (S4).
- Tất cả BCCDL-T hay lymphoma T tái phát tùy hay kết hợp bất kể thời gian đạt CR1 (S4).
- Tất cả BCCDL với NST Ph<sup>1</sup>(+) tái phát hoặc BCCDL có tái sắp xếp genmLL tái phát (S4).

## 6. BILAN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

### a) XN máu:

- Huyết đồ.
- Đông máu toàn bộ: PT, APTT, INR, Fibrinogen, Anthithrombin III (ATIII), tầm soát DIC.
- Bilian huyết khối (nếu chưa thực hiện):
  - Protein C, S, antithrombin (vd ATIII), yếu tố VIII.
  - Tầm soát sự kháng Protein C hoạt hóa và khi XN (+) thì tầm soát đột biến của yếu tố V Leiden trên sinh học phân tử (SHPT).
  - Tầm soát đột biến G20210A của gen prothrombin.
  - Định lượng Homocystein máu và nếu tăng thì tìm đột biến MTHFR C677T.
- Bilan điện giải, chức năng gan, thận, LDH.

### b) XN tế bào học:

- **Tủy đồ ở 2 vị trí khác nhau:** tế bào học, dấu ấn miễn dịch, di truyền học + FISH/PCR/Karyotype, đông đặc DNA và ARN.
- **DNT:** tế bào học và nếu cần thì làm SHPT.
- Nếu trên lâm sàng nghi ngờ có xâm lấn bộ phận sinh dục hay nơi khác ngoài tủy, **sinh thiết** vị trí đó và gửi đi phân tích tế bào học và SHPT.

c) XN chi tiết về HLA của BN: nếu chưa làm, bằng huyết thanh học và SHPT. XN HLA trong gia đình (cha mẹ và người trong gia tộc) để tìm người cho tủy phù hợp gen đối với nhóm S2, S3 và S4. Không cần thiết đối với nhóm S1.

- d) Trường hợp không có người cho phù hợp HLA cùng huyết thống, **tìm nhanh người cho phù hợp HLA không cùng huyết thống** trên các hồ sơ có sẵn (Châu Âu và Mỹ) và trong ngân hàng máu cuống rốn.
- e) **Bilan tầm soát nhiễm trùng:** vi trùng, virus, nấm. Và nếu có triệu chứng nhiễm trùng vào thời điểm tái phát, làm bilan đánh giá toàn bộ dựa theo triệu chứng LS.
- f) **Bilan chẩn đoán hình ảnh** dựa theo triệu chứng LS (XQ ngực, Siêu âm, XQ xương). CT-scan cổ-ngực-bụng trong trường hợp tái phát trung thất và hạch.
- g) **Bilan tim mạch:** siêu âm, chức năng thất trái, EF.
- h) **MRI sọ não** hệ thống trong trường hợp tổn thương hệ TKTW hay có triệu chứng lâm sàng.

## 7. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ CHỌN LỰA BN

### A) Tiêu chuẩn chọn lựa:

- Các BN BCCDL hay Lymphoblastique Lymphoma (trừ lymphoma Burkitt) tái phát lần 1<sup>st</sup>.
- Tuổi:  $\geq 1$  tuổi và dưới 21 tuổi.
- Các BN trước kia đã được ghép tủy khi đạt CR1 có thể đưa vào nghiên cứu tùy theo đánh giá lâm sàng (thời gian từ ghép – tái phát, tổng trạng,...)

### B) Tiêu chuẩn loại trừ:

#### Chỉ cần một trong các tiêu chuẩn sau:

- BN  $< 1$  tuổi hoặc  $\geq 21$  tuổi.
- Tái phát  $\geq 2$  lần.
- Thai kỳ.
- Cho con bú.
- BN có suy chức năng cơ quan nào đó chống chỉ định điều trị nặng (Bệnh tim, phổi, thận, hay não nặng, hay nhiễm trùng mạn tính nặng). Quyết định cuối cùng tùy thuộc vào BS điều trị.
- Trisomy 21.
- Thiếu chữ ký trên phiếu thông tin và thiếu sự đồng ý cung cấp thông tin.



## ĐIỀU TRỊ CHUNG CHO CÁC NHÓM

### 1. CÁC GIAI ĐOẠN KHÁC NHAU CỦA HÓA TRỊ

#### 1.1. Trước điều trị (Prephase)

Mục đích là chuẩn bị cho BN (kiểm soát nhiễm trùng, đặt sonde TMTW, kiểm soát hội chứng ly giải bằng đa truyền, kiểm hóa, điều trị tăng acid uric máu với Rasburicase (Fasturtec® và allopurinol).

Điển hình, giai đoạn này sẽ bao gồm điều trị với Dexamethazone với liều 6mg/m<sup>2</sup>/ngày trong 2 đến 5 ngày. Có thể kéo dài đến 10 ngày nếu cần.

#### 1.2. Hóa trị với IT

Mũi tiêm đầu tiên được thực hiện vào đầu giai đoạn Prephase, ví dụ như trong lúc đặt sonde TMTW có gây mê toàn thân. Tất cả BN đều nhận một mũi IT (3 thuốc) trong các giai đoạn điều trị.

### 2. HÓA TRỊ VỚI TIÊM KÊNH TỬY

Liều lượng tùy thuộc tuổi

<u>Tuổi</u>	<u>Methotrexate</u> <u>(mg)</u>	<u>Cytarabine</u> <u>(mg)</u>	<u>Prednisolone</u> <u>(mg)</u>
< 1 tuổi	6	16	4
1-2 tuổi	8	20	6
2-3 tuổi	10	26	8
≥ 3 tuổi	12	30	10

= Có nguy cơ tử vong hằng định khi tiêm kênh tủy với Vincristine. Vì vậy căn cứ vào những khuyến cáo quốc gia, tất cả thủ thuật chọc DNT phải thực hiện vào ngày khác với ngày tiêm TM Vincristine nhằm tránh sự lẫn lộn =

#### 1: BLOC F1:

Prephase 2-5 ngày: Dexamethason 6mg/m<sup>2</sup>/ngày + IT (3 thuốc) vào N1 của prephase.

<u>Thuốc</u>	<u>Đường dùng</u>	<u>Liều</u>	<u>Ngày</u>					
			1	2	3	4	5	6
Dexamethasone	Uống	20mg/m <sup>2</sup> /ng chia 2 lần	1	2	3	4	5	
Vincristine	TMC (max 2mg)	1,5mg/m <sup>2</sup> /ng	1					6
Methotrexate	TTM - 36h	1g/m <sup>2</sup>	1					
PEGAsparaginase*	TTM - 2h	2500UI/m <sup>2</sup>				4		
Methotrexate	IT	Theo tuổi		2				7§
Cytarabine	IT	Theo tuổi		2				7§
Prednisolone	IT	Theo tuổi		2				7§

§ Trường hợp tổn thương não - màng não lúc đầu, bổ sung một mũi IT vào N7 của chu trình.

\* PEG-Asparaginase MEDAC®: Với những trường hợp dị ứng với PEG-asparaginase hoặc không có PEG-asparaginase, thay thế bằng ERWINASE 20.000UI/m<sup>2</sup>/mũi x 6 mũi (cách nhau 48 giờ). Định lượng nồng độ asparagine tồn lưu vào N15.

\* Không có PEG-Asparaginase và Erwinase: có thể thay bằng L-asparaginase E-coli 10.000UI/m<sup>2</sup>/liều vào N4, N7, N10, N13.

**Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2**

**2: BLOC F2: Bắt đầu vào N15 của bloc F1**

Thuốc	Đường dùng	Liều	Ngày				
			1	2	3	4	5
Dexamethasone	Uống chia 2 lần	20mg/m <sup>2</sup> /ng	1	2	3	4	5
Vincristine	TMC (max 2mg)	1,5mg/m <sup>2</sup> /ng	1				
Cytarabine	TTM - 3h	3g/m <sup>2</sup> x 2 lần/ng	1	2			
PEGAsparaginase*	TTM - 2h	2500UI/m <sup>2</sup> /ng				4	
Methotrexate	IT	Theo tuổi					5
Cytarabine	IT	Theo tuổi					5
Prednisolone	IT	Theo tuổi					5

\* PEG-Asparaginase MEDAC®: Với những trường hợp dị ứng với PEG-asparaginase hoặc không có PEG-asparaginase, thay thế bằng ERWINASE 20.000UI/m<sup>2</sup>/mũi x 6 mũi (cách nhau 48 giờ). Định lượng nồng độ asparagine tồn lưu vào N15.

\* Không có PEG-Asparaginase và Erwinase: có thể thay bằng L-asparaginase E-coli 10.000UI/m<sup>2</sup>/liều vào N4, N7, N10, N13.

**3. VANDA:**

*Prephase 2-5 ngày:* Dexamethason 6mg/m<sup>2</sup>/ngày + IT (3 thuốc) vào N1 của prephase.

Thuốc	Đường dùng	Liều	Ngày						
			1	2	3	4	5	1/2 liều	
Dexamethasone	Uống	20mg/m <sup>2</sup> /ng chia 2 lần	1	2	3	4	5		
Cytarabine	TTM - 3h	2g/m <sup>2</sup> x 2 lần/ng	1	2					
Mitoxantrone	TTM - 2h	8mg/m <sup>2</sup> /ng			3	4			
VP-16	TTM - 1h	150mg/m <sup>2</sup> /ng			3	4	5		
PEGAsparaginase*	TTM - 2h	2500UI/m <sup>2</sup>						6	
Methotrexate	IT	Theo tuổi					5		
Cytarabine	IT	Theo tuổi					5		
Prednisolone	IT	Theo tuổi					5		

\* PEG-Asparaginase MEDAC®: Với những trường hợp dị ứng với PEG-asparaginase hoặc không có PEG-asparaginase, thay thế bằng ERWINASE 20.000UI/m<sup>2</sup>/mũi x 6 mũi (cách nhau 48 giờ). Định lượng nồng độ asparagine tồn lưu vào N15. Nếu không có PEG-asparaginase hoặc Erwinase, thì sử dụng L-asparaginase 10.000UI/m<sup>2</sup>/lần TTM 1 giờ vào N6, 9, 12, 15 (tổng cộng 4 mũi).

\* Nếu không có Mitoxantrone: thay bằng Daunorubicine 35mg/m<sup>2</sup>/ngày.

\* G-CSF liều 5ug/kg/ngày từ N15 cho đến khi Neut > 0,5 x 10<sup>9</sup>/L trong 3 ngày liên tiếp (theo COOPRALL-97).



**4. BLOC R2:**

Thuốc	Đường dùng	Liều	Ngày					
			1	2	3	4	5	1/2 liều
Dexamethasone	Uống chia 2 lần	20mg/m <sup>2</sup> /ng	1	2	3	4	5	1/2 liều
Thioguanine	Uống	100mg/m <sup>2</sup> /ng	1	2	3	4	5	
Vindesine	TMC (max 4mg)	3mg/m <sup>2</sup> /ng	1					
Methotrexate	TTM - 36h	1g/m <sup>2</sup> /ng	1					
Ifosfamide	TTM - 1h	400mg/m <sup>2</sup> /ng	1	2	3	4	5	
Daunorubicine	TTM - 2h	35mg/m <sup>2</sup> /ng					5	
PEG-Asparaginase*	TTM - 2h	2500UI/m <sup>2</sup> /ng						6
Methotrexate	IT	Theo tuổi		2				6§
Cytarabine	IT	Theo tuổi		2				6§
Prednisolone	IT	Theo tuổi		2				6§

§ Trường hợp có tổn thương não – màng não lúc đầu, bổ sung một mũi IT vào N6

\* PEG-Asparaginase MEDAC®: Với những trường hợp dị ứng với PEG-asparaginase hoặc không có PEG-asparaginase, thay thế bằng ERWINASE 20.000UI/m<sup>2</sup>/mũi x 6 mũi (cách nhau 48 giờ). Định lượng nồng độ asparagine tồn lưu vào N15.

\*\* Nếu không có PEG-Asparaginase và Erwinase: có thể thay bằng L-asparaginase E-coli 10.000UI/m<sup>2</sup>/liều vào N6, N9, N10.

\*\*\* Nếu không có Thioguanine: thay bằng 6-Mercaptopurine liều tương đương.

\*\*\*\* Nếu không có Vindesine: thay bằng Vincristine 1,5mg/m<sup>2</sup>/ng (max: 2mg/ngày)

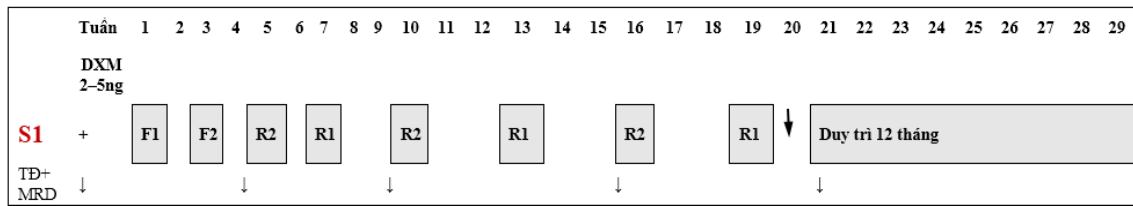
**5. BLOC R1:**

Thuốc	Đường dùng	Liều	Ngày					
			1	2	3	4	5	1/2 liều
Dexamethasone	Uống chia 2 lần	20mg/m <sup>2</sup> /ng	1	2	3	4	5	1/2 liều
Mercaptopurine	Uống	100mg/m <sup>2</sup> /ng	1	2	3	4	5	
Vincristine	TMC (max 2mg)	1,5mg/m <sup>2</sup> /ng	1					6
Methotrexate	TTM - 36h	1g/m <sup>2</sup>	1					
Cytarabine	TTM – 3h	2g/m <sup>2</sup> x 2 lần/ng					5	
PEG-Asparaginase*	TTM – 2h	2500UI/m <sup>2</sup>						6
Methotrexate	IT	Theo tuổi		2				
Cytarabine	IT	Theo tuổi		2				
Prednisolone	IT	Theo tuổi		2				

\* PEG-Asparaginase MEDAC®: Với những trường hợp dị ứng với PEG-asparaginase hoặc không có PEG-asparaginase, thay thế bằng ERWINASE 20.000UI/m<sup>2</sup>/mũi x 6 mũi (cách nhau 48 giờ). Định lượng nồng độ asparagine tồn lưu vào N15.

\*\* Nếu không có PEG-Asparaginase và Erwinase: có thể thay bằng L-asparaginase E-coli 10.000UI/m<sup>2</sup>/liều vào N6, N9, N10.

**ĐIỀU TRỊ NHÓM S1**



Đây là nhóm tái phát ngoài tủy muộng, có tiên lượng tốt. Quá trình điều trị bao gồm hóa trị liệu và điều trị tại chỗ.

Giai đoạn prephase từ 2 đến 5 ngày với Dexamethasone liều 6mg/m<sup>2</sup>/ngày (chia 2 lần uống). Chọc DNT chẩn đoán kết hợp với tiêm 3 thuốc vào N1 của giai đoạn này.

Tiếp theo, BN sẽ được điều trị với các bloc F1, F2, R2 và R1 vào các ngày N1, N15, N29, N43.

Bắt buộc phải điều trị 2 bloc F1 và F2 vào ngày N1 và N15 bất kể huyết đồ N15 và không chờ đợi sự hồi phục huyết học khi mà tổng trạng của BN tốt và không biểu hiện biến chứng trầm trọng nào (ví dụ như nhiễm trùng nặng, vấn đề trầm trọng về phổi, tim hay não ... bắt buộc phải trì hoãn hóa trị).

**1) Nếu tái phát ở hệ TKTW:**

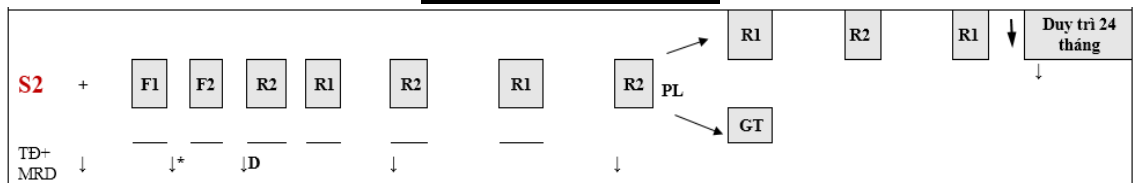
\*\*\* Bloc F1: bổ sung thêm một mũi IT vào N7 và N12 nếu N7 vẫn còn blast.

\*\*\* Tương tự, đối với mỗi bloc R2, bổ sung thêm một mũi IT vào N6. Khoảng cách giữa 2 lần IT không được dưới 4 ngày.

**2) Điều trị tại chỗ (xạ trị vùng):** thực hiện vào tuần 19, sau khi kết thúc các bloc hóa trị. (xem phần sau).

Sau điều trị tại chỗ, bắt đầu điều trị duy trì 12 tháng với PURINETHOL (50mg/m<sup>2</sup>/ngày đường uống) kết hợp METHOTREXATE (20mg/m<sup>2</sup>/tuần uống).

**ĐIỀU TRỊ NHÓM S2**



Đây là nhóm có tiên lượng trung bình. Việc phân loại điều trị tùy thuộc vào kết quả MRD sau giai đoạn tấn công (bloc F1F2).

Giai đoạn prephase từ 2 đến 5 ngày với Dexamethasone liều 6mg/m<sup>2</sup>/ngày (chia 2 lần uống). Chọc DNT chẩn đoán kết hợp với tiêm 3 thuốc vào N1 của giai đoạn này.

Tiếp theo, BN sẽ được điều trị với các bloc F1, F2, R2 và R1 vào các ngày N1, N15, N29, N43. Bắt buộc phải điều trị 2 bloc F1 và F2 vào ngày N1 và N15 bất kể huyết đồ N15 và không chờ đợi sự hồi phục huyết học khi mà tổng trạng của BN tốt và không biểu hiện biến chứng trầm trọng nào (ví dụ như nhiễm trùng nặng, vấn đề trầm trọng về phổi, tim hay não ... bắt buộc phải trì hoãn hóa trị).

Xét nghiệm tủy đồ và tồn lưu tế bào ác tính (MRD) được thực hiện trước mỗi bloc hóa trị. Kết quả MRD cuối bloc F2 và trước bloc R2 sẽ xác định hướng điều trị tiếp.

- **Nếu đạt được lui bệnh về mặt tế bào học (CR) và MRD <math>10^{-3}</math>**: không có khuyến cáo ghép tủy từ người cho không cùng huyết thống. Ghép tủy từ người cho phù hợp HLA, giới nam trong gia tộc có thể thực hiện nhưng cũng không được khuyến cáo. Việc điều trị sẽ được tiếp tục với các bloc hóa trị R1 và R2, theo sau là điều trị tại chỗ (xạ trị TKTW), sau đó là điều trị duy trì trong 2 năm.
- **Nếu MRD >math>10^{-3}</math> trước bloc R2 đầu tiên**, BN sẽ được dị ghép vào tuần lễ 19, sau một loạt hóa trị gồm 5 blocs liên tiếp (R2, R1, R2, R1, R2) (xem sơ đồ chung). Người cho có thể cùng huyết thống phù hợp HLA, không cùng huyết thống (10/10 hay 9/10) hay máu cuống rốn.
- **Đối với những BN không phân tích MRD được**: quyết định ghép sẽ dựa vào phân phụ nhóm S2 (A, B, C hay D) và dạng người cho đã có sẵn.

**Bảng 22.3:** Phân loại phụ nhóm trong nhóm S2 để chỉ định dị ghép tủy

Vị trí tái phát	Tủy đơn độc	Tủy kết hợp		Ngoài tủy đơn độc
		Muộn	Sớm	
<b>Thời gian</b>	<b>Muộn</b>	<b>Muộn</b>	<b>Sớm</b>	<b>Sớm/Rất sớm</b>
<b>Blast tuần hoàn</b>				
< 1/ $\mu$ l máu	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>D</b>
1 - < 10.000/ $\mu$ l	<b>B</b>			
$\geq$ 10.000/ $\mu$ l	<b>C</b>			

Chỉ định chọn lựa người cho tủy được ghi trong bảng 22.4. Trong trường hợp tái phát nhiều nơi, việc điều trị hệ TKTW sẽ được thực hiện giống như chỉ định trong nhóm S1.

Điều trị tại chỗ (xạ trị toàn bộ hệ thống TKTW) sẽ được thực hiện vào tuần lễ thứ 26 trước khi bắt đầu điều trị duy trì.

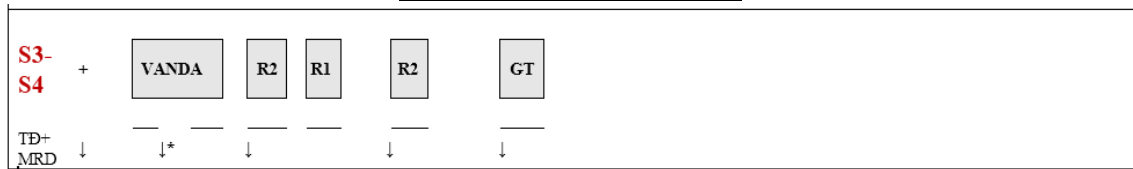
**Bảng 22.4:** Chỉ định ghép

	S1	S2					S3/S4	
		MRD			TKTW đơn độc sớm/rất sớm			
		<math>10^{-3}</math>		Không rõ	$\geq 10^{-3}$			
Phụ nhóm	A	B/C	A	B/C	A/B/C	D		
<b>Loại ghép</b>								
Geno-id	-	$\pm$	$\pm$	+	+	+	+	+
Pheno-id hay 9/10 hay MCR $\geq$ 4/6	-	-	-	-	+	+	+	+
Pheno-mm hay haplo	-	-	-	-	-	-	-	+

MRD: minimal residual disease; Geno-id: phù hợp kiểu gen; Pheno-id: phù hợp kiểu hình.

MCR: máu cuống rốn.

**ĐIỀU TRỊ NHÓM S3-S4**



Đây là nhóm tiên lượng xấu và phải dị ghép tế bào gốc.

Các BN trong nhóm này sẽ được hóa trị 1 giai đoạn tấn công là bloc VANDA.

Trường hợp khối u lớn hoặc có tăng BC > 50.000/mm<sup>3</sup>, có thể điều trị với Dexamethasone trong 2 đến 5 ngày. Chọc DNT chẩn đoán kết hợp với tiêm 3 thuốc vào N1 của giai đoạn này.

Xét nghiệm tủy đồ vào N15 của giai đoạn VANDA để đánh giá đáp ứng với hóa trị và tiên lượng bệnh.

Xét nghiệm tủy đồ và MRD được tiến hành khi BN ra khỏi giai đoạn suy tủy (Neutrophil > 500/mm<sup>3</sup> và TC > 100.000/mm<sup>3</sup>) hoặc chậm nhất là N28.

Nếu đạt lui bệnh về mặt tế bào học, chúng ta tiến hành hóa trị 3 giai đoạn củng cố với R2-R1-R2.

Đến cuối giai đoạn củng cố này, nếu BN có người cho tủy phù hợp HLA 10/10 hay 9/10, cùng huyết thống hay không, hoặc có máu cuống rốn, thì BN sẽ được dị ghép tủy.

MRD không có vai trò quyết định trong nhóm này, nó sẽ được sử dụng để nghiên cứu theo dõi tồn lưu tế bào và chimerism sau ghép.

Tủy đồ và MRD sẽ được thực hiện trước ghép tủy và MRD này sẽ được theo dõi trong suốt quá trình ghép và sau ghép.

Không có điều trị duy trì sau ghép ngoại trừ điều trị với Glivec hoặc thuốc ức chế tyrosin-kinase khác trong ALL Ph<sup>1+</sup> trong 2 năm.

**ĐIỀU TRỊ TẠI CHỖ - ĐIỀU TRỊ VI TRÍ TÁI PHÁT NGOÀI TỦY:**

**a) Tái phát não – màng não:**

- Nhận thêm một mũi IT (3 thuốc) bổ sung vào N7 của bloc F1 và N12 nếu DNT vào N7 vẫn còn tế bào blast.
- Nhận thêm một mũi IT (3 thuốc) vào N6 của mỗi bloc R2.

❖ **Xạ trị cho các trường hợp tái phát não – màng não (tái phát kết hợp hay tái phát màng não đơn độc):** xạ trị từ vùng não đến C3 với liều 18Gys. Nếu đã được xạ trị trước đó với liều vượt quá 18Gy (15Gy đối với trẻ dưới 2 tuổi), giảm liều còn 15Gy. Nếu thời điểm xạ trị lúc đầu cách đây dưới 2 năm, và liều tia xạ trước đó quá 15Gy (12Gy đối với trẻ dưới 2 tuổi), giảm liều còn 15Gy.

- b) **Trường hợp tái phát tủy đơn độc:** xạ trị từ vùng não đến C3 với liều 12Gys. Nếu Bn đã được xạ trị trước kia với liều vượt quá 24Gy (18Gy đối với trẻ dưới 2 tuổi), thì việc tăng cường thêm tiêm kênh tủy sẽ được ưu chuộng hơn là xạ trị. Nếu thời điểm xạ trị lúc đầu cách hiện tại dưới 2 năm thì ta sẽ bắt đầu với liều 18Gy (15Gy đối với trẻ dưới 2 tuổi).

**c) Trường hợp tái phát tinh hoàn:**

Phẫu thuật cắt tinh hoàn nếu phát hiện có xâm lấn trên lâm sàng, được thực hiện trước hóa trị liệu và kết hợp sinh thiết tinh hoàn còn lại. Điều trị xạ trị sẽ tùy thuộc vào kết quả giải phẫu bệnh.

- Một bên: cắt tinh hoàn + sinh thiết tinh hoàn đối bên. Nếu kết quả sinh thiết âm tính, xạ trị dự phòng với liều 15Gy (giữ được chức năng nội tiết). Nếu kết quả dương tính hay chưa được làm sinh thiết (nhưng có nghi ngờ), phải xạ với liều 18Gys.
- Trường hợp xâm lấn tinh hoàn (trên lâm sàng) không được lấy đi (vd xâm lấn hai bên), phải xạ trị với liều 24Gys và báo trước cho BN những hậu quả sau đó.

**NHỮNG TRƯỜNG HỢP KÉO DÀI VIỆC ĐIỀU TRỊ**

Các đợt điều trị tấn công là nhằm mục đích kiểm soát việc chống Leukemia nhưng cũng bao gồm nguy cơ độc tính gia tăng. Khi có dấu hiệu không dung nạp hay độc tính nặng xuất hiện, phải giảm liều thuốc. (xem phần tiếp theo về độc tính thuốc). Trong trường hợp này, cần liên hệ với nhà điều hành.

**Blocs F**

Hai bloc này được tiếp nối mà không cần quan tâm các thông số huyết học. Số lượng TC phải giữ trên 15.000-20.000/mm<sup>3</sup>. Vấn đề sốt và kháng sinh liệu pháp không làm cản trở được tiến trình điều trị. Trường hợp bệnh cảnh lâm sàng nguy kịch (vấn đề huyết áp, bệnh lý động máu nhiễm khuẩn, tổn thương niêm mạc trầm trọng với bệnh lý đường ruột nặng), hóa trị liệu sẽ được tiếp tục hay trì hoãn lại sẽ do BS điều trị quyết định.

**Bloc R2 đầu tiên**

Bloc R2 đầu tiên trong nghiên cứu được thực hiện trước bloc R1 và phải bắt đầu ngay khi số lượng Neutrophil  $\geq 500/\text{mm}^3$  sau các bloc F, trừ phi việc tiếp tục điều trị sẽ đưa đến nguy cơ đe dọa cho BN. Yếu tố quyết định thêm là kết quả tủy đồ N14 sau khi bắt đầu bloc F2. Nếu còn ghi nhận sự thâm nhập của blast, phải tiếp tục điều trị với bloc R2 bởi vì chúng ta chỉ có mong đợi vào đợt ra khỏi suy tủy kế tiếp. Sự giảm TC kéo dài sẽ được điều trị bằng truyền TC. Tuy vậy, chúng ta có thể bị giảm đi 1/3 liều thuốc hóa trị của bloc R2 trong trường hợp nguy cơ cao ảnh hưởng sự sống của BN mà không thay đổi liều Dexamethasone và Asparaginase. Trường hợp BN giảm BCH kéo dài gây trì hoãn HTL giai đoạn bloc R2 (>1 tuần), có thể hội chẩn bệnh viện xin ý kiến bổ sung G-CSF.

**Bloc R1 đầu tiên**

Phải bắt đầu khi số lượng Neutrophil  $\geq 500/\text{mm}^3$ . Ở đây, chúng ta có thể xem xét giảm liều thuốc nếu có dị. Trường hợp BN giảm BCH kéo dài gây trì hoãn HTL giai đoạn bloc R1 (>1 tuần), có thể hội chẩn bệnh viện xin ý kiến bổ sung G-CSF.

**Bloc R1 và R2 tiếp theo**

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

Các bloc tiếp theo này phải được bắt đầu vào khoảng thời gian 21 ngày giữa 2 đầu chu kỳ (bloc). Khoảng thời gian này có thể ngắn hơn nhưng không bắt buộc. Các tiêu chuẩn huyết học tối thiểu để bắt đầu điều trị bloc kế tiếp là:

$$HC \geq 2,0G/l$$

$$\text{Neutrophil} \geq 500/\text{mm}^3$$

$$TC \geq 80.000/\text{mm}^3.$$

Trong trường hợp việc bắt đầu bloc kế tiếp bị trễ hơn 7 ngày, chúng ta sẽ xem xét giảm liều dựa theo protocol dưới đây.

### Giảm liều trong trường hợp độc tính quá mức

Độc tính quá mức được định nghĩa ở bảng bên dưới theo phân loại của WHO có sửa đổi.

Khi mà độc tính kéo dài liên tục hoặc kéo dài đến ngay trước khi bắt đầu bloc kế tiếp, chúng ta giảm liều như sau:

- Nếu kế tiếp là **bloc R1**: liều Ara-C bằng 60% liều lý thuyết và 6-MP chỉ được cho vào ngày N1, N2 và N3 với liều không đổi.
- Nếu kế tiếp là **bloc R2**: Ifosfamide và 6-thioguanine chỉ được cho vào N1, N2 và N3 với liều không đổi. Trường hợp có độc tính tim (rối loạn co bóp, rối loạn dẫn truyền, nên liên hệ với người điều hành để xem xét thêm vào cardioxane, thậm chí là giảm liều hay loại bỏ Daunorubicin (xem phụ lục 3).

Bảng sau đây chỉ là cách trình bày, không được xem như phần hỗ trợ. Nếu có nghi vấn, xin liên hệ với nhà điều hành hay thành viên trong hội biên tập.

### Phân độ độc tính thuốc có sửa đổi dựa theo phác đồ của WHO

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
<b>Bilirubin T</b> ( $\mu\text{mol/l}$ )	<12	$\geq 12$	>25	>50	>100
<b>Creatinin</b>	<100	$\geq 100$	>250	>450	>800
<b>Sốt</b>	Không	$\leq 38^\circ\text{C}$	$38^\circ < T^\circ \leq 40^\circ$	>40°C với giảm sức cơ	>40°C với choc
<b>Viêm miệng</b>	Không	Hồng ban	Hồng ban, loét, chế độ ăn hỗn hợp	Loét, chế độ ăn lỏng	Không ăn uống được
<b>Tiêu chảy</b>	Không	Tùng con	Chịu được	Cần điều trị	Tiêu chảy xuất huyết, mất nước
<b>Táo bón</b>	Không	Nhẹ	Rõ nét	Bán tắc ruột	Tắc ruột
<b>Nhiễm trùng</b>	Không	Trung bình	Rõ nét, KS liệu pháp	Nặng	Tụt HA

Trường hợp có sự hủy tế bào gan kéo dài với transaminase tăng cao hơn 5 lần bình thường xuất hiện trước bloc R1 hay R2, khuyến cáo là nên liên hệ với người điều hành.

## Điều trị duy trì

Điều trị duy trì (nhóm S1 là 1 năm, nhóm S2 là 2 năm) bắt đầu khoảng 2 tuần lễ sau khi kết thúc bloc cuối cùng, và sau khi hồi phục huyết học (HC  $\geq$  2G/l, BC hạt  $\geq$  0,5G/l, TC  $\geq$  100G/l).

6-mercaptopurine (PURINETHOL)	50mg/m <sup>2</sup> /ng
Methotrexate (uống)	20mg/m <sup>2</sup> x 1lần/tuần

Các liều thích hợp:

<b>Tổng số BC</b>	<b>&gt; 3,0</b>	<b>G/l</b>	<b>Tiếp tục dần dần đến 150%</b>	<b>của liều</b>
	<b>2,0 – 3,0</b>	<b>G/l</b>	<b>100%</b>	<b>của liều</b>
	<b>1,0 – 2,0</b>	<b>G/l</b>	<b>50%</b>	<b>của liều</b>
	<b>&lt; 1,0</b>	<b>G/l</b>	<b>0%</b>	<b>của liều</b>
<b>Lymphocyte</b>	<b>&lt; 0,3</b>	<b>G/l</b>	<b>50%</b>	<b>của liều</b>

Kiểm tra transaminase và taux de prothrombin mỗi tháng 1 lần. Nếu transaminase tăng trên 5 lần bình thường, chúng ta ngưng điều trị 1 tuần trước khi bắt đầu lại (sau khi ghi nhận men gan có giảm). Nếu TP giảm dưới 40%, ngưng điều trị 1 tuần và bắt đầu lại khi TP tăng lên.

## Reinduction (tái tấn công)

Các BN của nhóm S2 được tái tấn công 4 đợt với Etoposide 50mg/m<sup>2</sup>/ng (uống) trong 10 ngày. Đợt đầu tiên bắt đầu vào tuần lễ thứ 16 của giai đoạn duy trì. Khoảng cách giữa 2 đợt tái tấn công là 8 tuần. Trong giai đoạn tái tấn công, không ngưng điều trị với 6-MP và Methotrexate.

## CÁC TIÊU CHUẨN ĐỂ ĐÁNH GIÁ CÁC MỨC ĐỘ ĐÁP ỨNG ĐỐI VỚI ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

*Tiêu chuẩn đánh giá điều trị theo WHO:*

### 1. Tiêu chuẩn lui bệnh hoàn toàn (CR)

- Tủy đồ: tế bào blasts <5% với sự phân bố đồng đều của dòng tế bào tủy (dòng bạch cầu hạt >50%) trên một tủy giàu trung bình hoặc bình thường.
- Huyết đồ: bạch cầu hạt trung tính (segment neutrophile) > 1.500/mm<sup>3</sup> và tiểu cầu >150.000/mm<sup>3</sup>.

### 2. Lui bệnh một phần (PR)

Tủy đồ: 5% <Blasts < 20%, tủy giàu.

### 3. Không lui bệnh

Tủy đồ: >20% Blasts, tủy giàu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

Phác đồ COPRALL 2007 (Université Libres de Bruxelles – Bi).

PHỤ LỤC

1. LƯU Ý KHI SỬ DỤNG METHOTREXATE LIỀU CAO

Định lượng nồng độ MTX vào giờ 36, 48, 54. Thông thường, nồng độ MTX giờ 48 sẽ giảm xuống dưới 0,5µmol/l. Khi nồng độ MTX lớn hơn giá trị này, cần phải bổ sung thuốc giải.

**Liều thuốc giải:**

❖ Trường hợp 1:

$$MTX_{h36} \leq 10.0 \mu\text{Mol/l}, MTX_{h48} \leq 0.5 \mu\text{Mol/l}$$

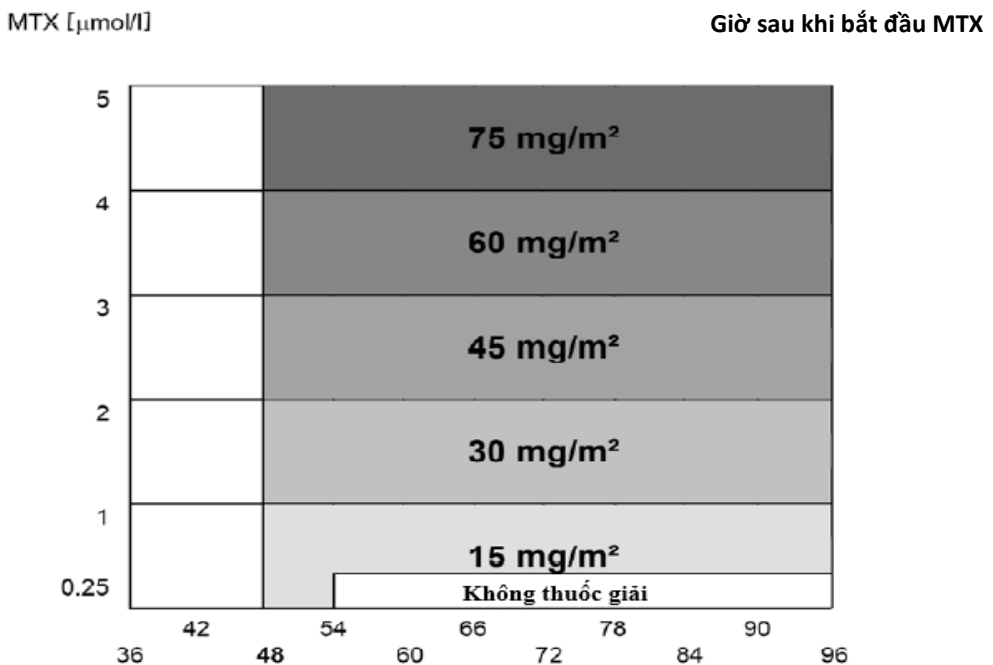
Giờ	Acid folinique
48	15mg/m <sup>2</sup>
54	15mg/m <sup>2</sup>
Kết thúc	

❖ Trường hợp 2: khi có bất thường

$$MTX_{h36} > 10.0 \mu\text{Mol/l} \text{ et/ou } MTX_{h48} > 0.5 \mu\text{Mol/l}$$

- Phải định lượng nồng độ MTX mỗi 6h (bắt buộc, kể cả giờ 42).
- Điều chỉnh liều thuốc giải dựa theo nồng độ MTX (xem bảng bên dưới).
- Bắt đầu thuốc giải vào giờ 48 (hoặc ngay giờ 42 nếu biết kết quả).

**Bảng điều chỉnh liều acid folinique theo nồng độ MTX**



**Lưu ý:**

- Nếu nồng độ MTX giờ 48 > 2µmol/l: đa truyền dịch tích cực (3l/m<sup>2</sup>) và kiểm hóa nước tiểu.



➤ **Nếu nồng độ MTX giờ 48 > 5 $\mu$ mol/l:**

- Dừng carboxypeptidase.
- Đa truyền dịch tích cực (4,5l/m<sup>2</sup>).
- Liều acid folinique (mg)= Cân nặng (kg) x nồng độ MTX giờ 42 ( $\mu$ mol/l).
- Liều acid folinique kế tiếp sẽ được xác định dựa vào nồng độ MTX của 6h trước đó cho đến khi nồng độ MTX < 5 $\mu$ mol/l.

## **2. ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG**

Bactrim: Dừng bactrim ngay khi bắt đầu điều trị kéo dài cho đến khoảng 4 tuần sau khi kết thúc những pha điều trị tăng cường.

Kháng nấm dự phòng: tùy theo tình hình nhiễm nấm của từng trung tâm.

Kháng siêu vi dự phòng (acyclovir, valacyclovir) khi BN có HSV1 dương tính.

# GHÉP TẾ BÀO GỐC



## CHỈ ĐỊNH GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU

### 1. CHỈ ĐỊNH GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU ĐỐI VỚI BỆNH NHÂN NGƯỜI LỚN

#### 1.1. Bạch cầu cấp dòng tủy

##### 1.1.1. Chỉ định dị ghép

- Đạt CR1 ở những bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ trung bình có người cho tế bào gốc.
- Đạt CR1 ở những bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao.
- Đạt  $\geq$  CR2.
- Bệnh nhân có nguy cơ tái phát sớm: chưa tái phát về mặt hình thái học trên tủy đồ nhưng đã tăng MRD.
- M3 không đạt lui bệnh về mặt phân tử trước khi vào duy trì.
- M3 không đạt CR2 về mặt phân tử.

##### 1.1.2. Chỉ định tự ghép

- CR1 ở những bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ trung bình không có người cho tế bào gốc.
- M3 đạt CR2 về mặt phân tử sau điều trị tấn công.

#### 1.2. Bạch cầu cấp dòng lympho: chỉ định dị ghép khi

- Đạt CR1 ở những bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao.
- Đạt CR2.
- Bệnh nhân có nguy cơ tái phát sớm: chưa tái phát về mặt hình thái học trên tủy đồ nhưng đã tăng MRD.

#### 1.3. Bạch cầu mạn dòng tủy: chỉ định dị ghép khi

- Thất bại với imatinib và có đột biến kháng với cả TKI thế hệ 2.
- Thất bại với imatinib nhưng không có thuốc TKI thế hệ 2 để chuyển phương pháp điều trị.
- Không dung nạp với tất cả thuốc TKI.
- Có đột biến T315I.
- Đáp ứng kém với TKI thế hệ 2.
- Giai đoạn tiến triển hoặc chuyển cấp.

#### 1.4. Suy tủy: chỉ định dị ghép khi

- Độ trung bình và phụ thuộc truyền máu.
- Độ nặng hoặc rất nặng.  
\* Ưu tiên cho những bệnh nhân  $\leq$  40 tuổi và ưu tiên ghép sibling.

#### 1.5. Đa u tủy: chỉ định tự ghép khi

- Đạt PR, VGPR, CR sau điều trị tấn công.
- Tái phát muộn và ít nhất đạt PR sau điều trị tấn công.  
\* Dị ghép không được khuyến cáo ở đa u tủy trừ trường hợp tái phát sớm hoặc kháng trị (hội chẩn bệnh viện).

**1.6. Lymphoma Non-hodgkin:** chỉ định tự ghép khi**1.6.1. Lymphoma B lan tỏa tế bào to (DLBL)**

- Tái phát và đạt CR2.
- CR1 ở những bệnh nhân nguy cơ cao hoặc trung bình – cao theo IPI tại thời điểm chẩn đoán.
- Không đạt được CR sau hóa trị liệu ban đầu.

**1.6.2. Mantle cell lymphoma**

- CR1 sau hóa trị liệu (RCHOP; Hyper-CVAD...).
- Tái phát và đạt CR2.

**1.6.3. Lymphoma dạng nang**

- Đáp ứng kém với điều trị bước đầu.
- Tái phát và đạt CR2.
- Chuyển dạng thành lymphoma B tế bào to (DLBL).

**1.6.4. T-cell lymphoma**

- CR1.
- Tái phát và đạt CR2.
- Không đạt được CR sau hóa trị liệu ban đầu.

\* Dị ghép không được khuyến cáo ở lymphoma non-Hodgkin trừ trường hợp kháng trị (hội chẩn bệnh viện).

**1.7. Loạn sinh tủy:** chỉ định dị ghép khi

- Nhóm nguy cơ trung bình – 1, trung bình – 2 và cao (IPSS).

**1.8. Bạch cầu mạn dòng lympho:** chỉ định dị ghép khi

- Nhóm CLL có 17p- đạt CR/PR.
- Tái phát sớm.

**1.9. Xơ tủy:** chỉ định dị ghép khi

- IPSS nguy cơ trung bình -2 hoặc cao, có phụ thuộc truyền máu và/hoặc bất thường di truyền có tiên lượng xấu.
- Và BN được truyền < 20 đơn vị hồng cầu lắng.
- Và BN chưa cắt lách.

**1.10. PNH:** chỉ định dị ghép.**1.11. Hodgkin's lymphoma:** chỉ định tự ghép khi

- Tái phát và đạt CR2.

**1.12. Bướu đặc:** chỉ định tự ghép khi

- Tế bào mầm (germ cell) kháng trị với với liệu pháp điều trị hàng thứ 3.
- Trường hợp khác như ung thư vú, ung thư buồng trứng, sarcoma mô mềm, ung thư phổi... (hội chẩn bệnh viện): tự ghép để hỗ trợ điều trị cho hóa trị liệu.

**1.13. Bệnh tự miễn:** (hội chẩn bệnh viện).

- Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch.

- Xơ hóa hệ thống.
- Lupus hệ thống.
- Viêm khớp dạng thấp,...

## **2. CHỈ ĐỊNH GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỐI VỚI BỆNH NHÂN TRẺ EM**

### **2.1. Bạch cầu cấp dòng tủy: (hội chẩn bệnh viện)**

#### **2.1.1. Chỉ định dị ghép**

- Đạt CR1 ở bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao.
- Đạt CR1 ở bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ rất cao.
- CR2.

#### **2.1.2. Chỉ định tự ghép**

- CR1 ở bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao.
- CR2.

### **2.2. Bạch cầu cấp lympho**

**2.2.1. Bạch cầu cấp lympho B:** chỉ định dị ghép ở những bệnh nhân đạt CR1 sau (xem phụ lục 7 của phác đồ FRALLE 2000)

- Có bất thường t(4;11) hoặc có chuyển đoạn mL-AF4.
- Có bất thường t(9;21) hoặc có chuyển đoạn BCR-ABL.
- Có bạch cầu tăng cao ( $> 100 \times 10^9/L$ ) lúc chẩn đoán và kháng corticoid vào N8 hoặc kháng trị vào N21 (với tủy M3 vào N21).
- Có MRD vào N35-42  $> 10^{-2}$ , với kiểm tra lần 2 sau 3-4 tuần cũng dương tính, và không đáp ứng điều trị tấn công.

**2.2.2. Bạch cầu cấp lympho T:** chỉ định dị ghép ở những bệnh nhân đạt CR1 sau (xem phụ lục 7 của phác đồ FRALLE 2000)

- Kháng corticoid vào N8.
- Kháng hóa trị vào N21.
- MRD  $> 10^{-2}$  vào N35.

**2.2.3. Bạch cầu cấp lympho tái phát:** chỉ định dị ghép ở những bệnh nhân đạt CR2 sau (xem phác đồ COPRALL 2007)

- Nhóm S2 (không bắt buộc).
- Nhóm S3 và S4.

### **2.3. Bạch cầu mạn dòng tủy: chỉ định dị ghép khi**

- Giai đoạn mạn.
- Giai đoạn tiến triển.

### **2.4. Lymphoma non-Hodgkin: chỉ định dị ghép khi**

- CR2.

### **2.5. Bệnh Hodgkin: chỉ định tự ghép khi**

- Tái phát lần đầu và đạt CR2.

**2.6. Loạn sinh tủy:** chỉ định dị ghép.

**2.7. Thalassemia major:** chỉ định dị ghép.

## **2.8. Các bệnh khác**

### **2.8.1. Chỉ định dị ghép**

- Suy giảm miễn dịch nguyên phát.
- Thiếu máu sickle cell.
- Suy tủy.
- Thiếu máu Fanconi.
- Thiếu máu Blackfan-Diamond.
- Bệnh u hạt mạn tính.
- Kostman's disease.
- MPS-1H Hurler.
- Bệnh xương đá.

### **2.8.2. Chỉ định tự ghép**

- Ewing's sarcoma nhóm nguy cơ cao hay >CR1.
- Neuroblastoma nhóm nguy cơ cao.
- Neuroblastoma >CR1.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Alois Gratwohl, Helen Baldomero and Anna Sureda. Indications for and current practise of allogeneic and autologous HSCT. Haematopoietic stem cell transplantation 2012; p. 302-341.
2. E. Carreras. Early complications after HSCT. Haematopoietic stem cell transplantation 2012; p. 176-195.
3. J. H. Antin and D. Y. Raley. Veno-occlusive disease. Manual of stem cell and bone marrow transplantation 2009; p. 139-143.
4. M. Abinun and J. Cavet. Gastrointestinal, respiratory and renal/urogenital complications of HSCT. Practical Hematopoietic stem cell transplantation 2007; p. 126-132.

## **CÁC BIẾN CHỨNG SỚM SAU GHÉP TẾ BÀO GỐC**

Tia xạ liều cao và/hoặc hóa trị liệu liều cao trong các phác đồ điều kiện hóa ảnh hưởng đến tất cả các cơ quan và mô của người nhận, gây ra các tác dụng sớm và muộn với những mức độ khác nhau. Các tác dụng phụ sớm thường gặp nhất là buồn nôn, nôn, viêm niêm mạc và đau. Dưới đây sẽ tóm tắt một số biến chứng sớm, dù không thường gặp, nhưng là nguyên nhân quan trọng gây bệnh tật và tử vong.

### **1. VIÊM BÀNG QUANG XUẤT HUYẾT (Haemorrhagic cystitis)**

Viêm bàng quang xuất huyết là do độc tính trực tiếp của phác đồ điều kiện hóa trên niêm mạc biểu mô đường tiết niệu hay do tác động của virus lên đường tiết niệu.

- Viêm bàng quang xuất huyết thứ phát sau điều kiện hóa thường xuất hiện sớm sau ghép (vài ngày sau dùng thuốc hóa trị liệu) và có thể gây ra bởi Cyclophosphamide (hay ifosfamide), Busulfan (đặc biệt khi kết hợp với Cy), Vepeside hay TBI (hiếm gặp).
- Viêm bàng quang xuất huyết do virus xuất hiện muộn hơn (thường sau ngày thứ 30) và có thể do human polyomavirus type BK hay JC, adenovirus type 11 (ít gặp hơn) hay CMV (hiếm).

Tỷ lệ viêm bàng quang xuất huyết thứ phát sau hóa trị liệu: 1 – 25%, tùy thuộc vào các biện pháp phòng ngừa. Tỷ lệ viêm bàng quang xuất huyết do virus chưa được biết rõ; 5 – 25%, tùy theo mức độ suy giảm miễn dịch của người nhận.

#### **1.1. Chẩn đoán**

##### **1.1.1. Lâm sàng**

Tiểu máu, có triệu chứng hay không triệu chứng, được phân độ như sau:

- Độ I: vi thể.
- Độ II: đại thể.
- Độ III: có cục huyết khối.
- Độ IV: phải có dụng cụ thụt rửa huyết khối hay gây bí tiểu hay phải can thiệp phẫu thuật.

##### **1.1.2. Cận lâm sàng**

- Định lượng CMV-DNA để chẩn đoán do CMV.
- PCR-BK/JC virus máu để chẩn đoán do BK/JC virus.

#### **1.2. Điều trị**

##### **1.2.1. Phòng ngừa**

Phòng ngừa viêm bàng quang xuất huyết bằng cách đa truyền và dùng Mesna:

- Liều đa truyền được khuyến cáo là 3 L/m<sup>2</sup>/ngày.
- Liều của Mesna là 2,8 x liều của Cy/ngày truyền tĩnh mạch: truyền liên tục với 1 L nước muối 0,9% trong 24 giờ, bắt đầu từ 4 giờ trước liều đầu tiên Cy và kết thúc 24 giờ sau liều cuối Cy.



### 1.2.2. Điều trị

Điều trị nên dựa trên phương pháp tiếp cận 3 bước:

- Đa truyền kết hợp truyền tiểu cầu. Chống chỉ định sử dụng các tác nhân đông máu như aminocaproic acid vì chúng hình thành cục máu đông trong bàng quang.
- Tưới nước liên tục bàng quang bằng dung dịch nước muối. Một số thành công được báo cáo với bàng quang được nhỏ formalin, alum, nitrate bạc, sodium hyaluronate, prostaglandin E2, GM-CSF hay fibrin glue. Tương tự, palifermin, oxy cao áp, oestrogen và recombinant FVIIa cũng được báo cáo là phương pháp hiệu quả. Cidofovir, quinolone (ciprofloxacin, levofloxacin: giảm sự sao chép BK) hay ribavirin được báo cáo có hiệu quả ở những trường hợp viêm bàng quang xuất huyết do BK hay adenovirus.
- Nếu các biện pháp trên không giải quyết được tình trạng viêm bàng quang xuất huyết thì các biện pháp sau có thể được xem xét: thuyên tắc chọn lọc động mạch bàng quang (một trong những phương pháp đơn giản nhất và hiệu quả được thực hiện bởi các chuyên gia mạch máu); mở bàng quang ra da; soi bàng quang + đặt formalin (rất đau, có sẹo và co thắt bàng quang, đòi hỏi phải gây mê); catheter niệu quản để bàng quang nghỉ ngơi; cầu nối hạ vị (có thể gây vô sinh); và, cuối cùng là phẫu thuật bàng quang.

## 2. BỆNH LÝ TẮC TĨNH MẠCH TRÊN GAN (Hepatic veno – occlusive disease: VOD)

- VOD là biến chứng thường gặp và quan trọng sau ghép tế bào gốc do độc tính của phác đồ điều kiện hóa trên gan. Hội chứng này có đặc điểm vàng da, giữ nước, tăng cân và gan to đau xuất hiện ở tuần thứ 3 – 4 sau ghép.
- Tỷ lệ mắc phải của VOD là 3 – 54%. Thay đổi này là do có hay không có các yếu tố nguy cơ thường gặp. Một nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm công bố tỷ lệ mắc VOD là 8% ở dị ghép và 3% ở tự ghép. Một nghiên cứu đơn trung tâm công bố tỷ lệ mắc VOD theo tiêu chuẩn Seattle là 14% và theo tiêu chuẩn Baltimore là 8%.

### 2.1. Các yếu tố nguy cơ

Nguy cơ	Nguy cơ thấp < Nguy cơ cao
<b>Kiểu ghép</b>	
Kiểu người cho	Ghép đồng gen hay tự ghép < dị ghép
Tương thích HLA	Cùng huyết thống < quan hệ khác < không quan hệ huyết thống
Nguồn tế bào gốc	Phù hợp HLA < bất kỳ không phù hợp nào
Loại bỏ tế bào T	Máu ngoại vi < tủy xương
Tình trạng bệnh	Có loại bỏ tế bào T < không loại bỏ tế bào T Lui bệnh < Tái phát
<b>Điều kiện hóa</b>	
– Cường độ	Cy đơn độc < Cy + TBI < BVC <sup>(1)</sup>
– TBI	TBI phân đoạn < TBI đơn liều Ít hơn 12Gy < nhiều hơn 12Gy Liều tia xạ thấp < liều tia xạ cao

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

– Busulfan	Bu tĩnh mạch < Bu uống điều chỉnh < Bu uống không điều chỉnh
– Thời gian	Thời gian giữa Cy – TBI 36 giờ < 12 giờ
Tuổi/Giới	Trẻ < Già/Nam < Nữ
Chỉ số Karnofsky	100 – 90 < dưới 90
<b>AST/ALT trước ghép</b>	Bình thường < cao
Số lần ghép	Lần đầu < lần thứ hai
Tia xạ gan trước đó	Không < Có
Dùng Mylotard trước đó	Không < Có <sup>(2)</sup>
<b>Tình trạng của gan</b>	
CMV huyết thanh	Bình thường < xơ hóa < xơ gan hay thâm nhiễm
Sốt trong điều kiện hóa	Âm < Dương
	Không < Có
<b>Thuốc độc gan</b>	Progestogens, ketoconazole, CsA, methotrexate, amphotericin B, vancomycin, acyclovir, Ig tĩnh mạch <sup>(3)</sup>
Yếu tố di truyền	GSTM1 dương < GSTM1 không hoạt động

Các yếu tố quan trọng nhất được in đậm

<sup>(1)</sup> BVC (BCNU, VP, Cy)

<sup>(2)</sup> Tỷ lệ mắc VOD lên đến 64% (Wadleigh và cộng sự. Blood 2003)

<sup>(3)</sup> Tỷ lệ mắc VOD cao hơn với Ig tĩnh mạch liều cao

## 2.2. Chẩn đoán

### 2.2.1. Lâm sàng

- ❖ **VOD kinh điển.** Xảy ra trong vòng vài ngày sau điều kiện hóa (từ ngày -1 đến +21) và được đặc trưng bởi sự hiện diện của: vàng da (gần như 100% trường hợp), gan to và/hoặc đau hạ sườn phải và tăng cân (không do truyền dịch quá mức) với phù và báng bụng.
- ❖ **VOD muộn.** Đặc điểm lâm sàng tương tự VOD kinh điển nhưng xuất hiện muộn sau ghép (1/3 trường hợp xảy ra sau khi bệnh nhân xuất viện). Chủ yếu gặp ở phác đồ điều kiện hóa có sự kết hợp của các tác nhân alkyl (busulfan, melphalan, thiotepea). 1/3 có một diễn biến hai giai đoạn với đỉnh tạm thời ban đầu theo sau là giai đoạn muộn.
- ❖ **VOD với suy đa cơ quan.** Đặc điểm lâm sàng tương tự như mô tả ở trên và kèm thêm: giảm tiểu cầu (không đáp ứng truyền tiểu cầu); tràn dịch màng phổi/thâm nhiễm phổi; suy thận, tim, phổi tiến triển; lú lẫn, bệnh não và hôn mê.

### Mức độ bệnh trên lâm sàng

Nhẹ	Không ảnh hưởng rõ ràng của bệnh gan Điều trị triệu chứng thỉnh thoảng (giảm đau, lợi tiểu) Triệu chứng được điều trị hoàn toàn
Trung bình	Bị ảnh hưởng của bệnh gan Cần phải điều trị triệu chứng và điều trị đặc hiệu (defibrotide, r-tPA/heparin)

Nặng	Đáp ứng điều trị hoàn toàn (không tiến triển thành MOF) Bị ảnh hưởng nặng của bệnh gan Cần điều trị triệu chứng và điều trị đặc hiệu Thất bại điều trị, tiến triển thành MOF Thông khí cơ học, lọc máu, dẫn lưu dịch bàng. Chết (trước ngày 100) do VOD
------	--

*Mức độ nhẹ và trung bình: tỷ lệ sống đến ngày 100 là 77 – 91%*

*Mức độ nặng, đặc biệt khi tiến triển thành MOF: tỷ lệ tử vong trước ngày 100 là 90 – 100%*

### Hệ thống điểm của VOD

*(Bajwa et al., 2003, Bone Marrow Transplantation)*

Triệu chứng		Điểm
Bilirubin	• $34 \leq \text{Bilirubin} < 75 \mu\text{mol}$	1
	• $\text{Bilirubin} \geq 75 \mu\text{mol}$	2
Gan to (> 2cm)		1
Ascites		1
Tăng cân	• $\geq 5\%$ nhưng $< 15\%$	1
	• $\geq 15\%$	2
PT tăng hay cần truyền tiểu cầu		1
Yếu tố nguy cơ	Tuổi < 6 tháng và/hay tăng men gan trước ghép	1
Tổn thương cơ quan <sup>1</sup> (trừ suy gan)	• Mỗi cơ quan tổn thương	1
	• Maximum	2
Tổng điểm tối đa		10

<sup>1</sup> *Suy hô hấp cần thông khí, suy tuần hoàn cần dùng inotropes, suy thận cần lọc thận, cần chọc dịch ổ bụng.*

- ✓ 4 điểm: gợi ý VOD sớm hoặc sắp xảy ra.
- ✓ 5 -7 điểm: VOD trung bình.
- ✓ 8 - 10 điểm: VOD nặng và tiên lượng xấu.

### 2.2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Như bất kỳ hội chứng nào, chẩn đoán VOD phải dựa trên lâm sàng. Tất cả các nhóm ghép tùy sử dụng một trong các tiêu chuẩn sau:

- Tiêu chuẩn Seattle: trong vòng 20 ngày đầu sau ghép xuất hiện 2 hay nhiều hơn các triệu chứng sau: bilirubin > 2mg/dL; gan to hay đau hạ sườn phải; tăng cân (> 2% cân nặng cơ bản).
- Tiêu chuẩn Baltimore: trong vòng 20 ngày sau ghép, xuất hiện bilirubin > 2mg/dL kèm  $\geq 2$  triệu chứng sau: gan to đau; cổ trướng; tăng cân (> 5% cân nặng cơ bản).

Ở cả 2 tiêu chuẩn, các nguyên nhân khác có các đặc điểm lâm sàng trên nên được loại trừ trước khi chẩn đoán VOD (xem chẩn đoán phân biệt). Ngoài ra, cần nhớ rằng một số trường hợp VOD có thể xuất hiện muộn sau ghép.

### a) Cận lâm sàng

Các xét nghiệm bổ sung khác có thể giúp chẩn đoán là:

- Khảo sát huyết động của gan thực hiện qua tĩnh mạch cổ hay đùi.
- Sinh thiết gan.
- Siêu âm: một số bất thường có thể khảo sát; vách túi mật dày, cổ trướng, gan to, lưu lượng cửa giảm hoặc đảo ngược, nhưng tất cả chúng đều không đặc hiệu.
- Dấu hiệu sinh học: dù ở bệnh nhân VOD có sự gia tăng plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) (dấu ấn có độ đặc hiệu và độ nhạy cao nhất với VOD), aminopeptides of type III collagen và hyaluronic acid, nhưng các xét nghiệm này ít có lợi trong thực hành lâm sàng.
- CT scan và MRI: để loại trừ các nguyên nhân khác.

### b) Chẩn đoán phân biệt

Để chẩn đoán VOD tất cả các nguyên nhân dưới đây có triệu chứng lâm sàng tương tự nên được loại trừ càng nhiều càng tốt, bao gồm:

- Nhiễm trùng: Cholangitis lenta (nhiễm ở gan), nhiễm nấm, viêm gan siêu vi.
- Rối loạn chức năng miễn dịch: GVHD cấp ở gan.
- Độc tính của thuốc: CsA, azoles, MTX, progestogens, trimethoprim-sulphamethoxazole, TPN, những thuốc khác.
- Giảm dòng chảy tĩnh mạch, tăng thể tích: viêm cơ tim co thắt, suy tim sung huyết, quá tải, suy thận.
- Khác: tràn dịch màng bụng do viêm tụy, tràn dịch màng bụng do dưỡng trứng, thâm nhiễm gan.

## 2.3. Điều trị

### 2.3.1. Phòng ngừa

- Tránh các yếu tố nguy cơ:
  - ✓ Trì hoãn ghép tế bào gốc khi có tình trạng viêm gan cấp tính; điều chỉnh liều Bu hay dùng Bu tĩnh mạch; TBI phân đoạn; tránh các thuốc độc lên gan, ...
  - ✓ Ở bệnh nhân nguy cơ VOD cao, cân nhắc ghép allo-RIC (tỷ lệ VOD thấp hơn)
- Ursodeoxycholic acid: 600-900mg/ngày uống từ khi bắt đầu điều kiện hóa đến ngày 30 sau ghép.

### 2.3.2. Điều trị

<b>Lựa chọn điều trị đầu tiên</b> (first line therapy)	
<b>Điều trị triệu chứng</b> <sup>(1)</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hạn chế muối và nước vào ± lợi tiểu</li><li>- Duy trì thể tích nội mạch và tưới máu thận bằng albumin, plasma expanders và truyền máu (hematocrit &gt; 30%)</li></ul>
<b>Thuốc đặc hiệu</b> <sup>(2)</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Defibrotide 6,25mg/kg/6giờ truyền tĩnh mạch trong 2 giờ x 14 ngày<sup>(3)(4)</sup></li><li>- rt-PA 0,05mg/kg/giờ trong 4 giờ (maximum</li></ul>

	10mg/ngày) x 2-4 ngày ± sodium heparin 20U/kg/ngày truyền tĩnh mạch liên tục x 10 ngày <sup>(5)</sup>
<b>Các biện pháp khác</b>	
<b>Điều trị triệu chứng<sup>(1)</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thuốc giảm đau</li> <li>- Chọc hút dịch, chọc dịch phổi</li> <li>- Thẩm phân máu, lọc máu</li> <li>- Thông khí cơ học</li> </ul>
<b>Thuốc đặc hiệu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TIPS (transvenous intrahepatic portosystemic shunt: shunt cửa chủ trong gan qua tĩnh mạch)<sup>(6)</sup></li> <li>- Surgical shunt</li> <li>- Ghép gan</li> </ul>

rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator

<sup>(1)</sup> Điều trị triệu chứng nên được thực hiện trước, điều trị đặc hiệu được tiến hành ở những trường hợp nặng.

<sup>(2)</sup> Dù một số thuốc khác được dùng (antithrombin III, prostaglandin, corticosteroids, glutamin/vitamin E, N-acetylcystein, ...) hiệu quả thỉnh thoảng mới được đề cập đến.

<sup>(3)</sup> Defibrotide có hiệu quả ở 50-55% VOD nặng có tổn thương đa cơ quan và 47-60% sống đến ngày 100 mà không có tác dụng phụ ở người lớn và trẻ em.

<sup>(4)</sup> Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên thấy rằng defibrotide 25mg/kg/ngày có hiệu quả tương tự với liều kinh điển 40mg/kg/ngày.

<sup>(5)</sup> rt-PA đã được chứng minh chỉ có hiệu quả ở VOD không tiến triển. Nó chống chỉ định ở bệnh nhân bị suy đa cơ quan (multi-organ dysfunction syndrome: MODS), xuất huyết hoặc tăng huyết áp nặng.

<sup>(6)</sup> Mặc dù có sự cải thiện ở tăng huyết áp kịch phát và cổ trướng, nhưng hiệu quả lâu dài và tỷ lệ sống rất kém.

### 3. HỘI CHỨNG RÒ RỈ MAO MẠCH (Capillary leak syndrome: CLS)

- Hội chứng rò rỉ mao mạch là do tổn thương ở lớp nội mạc mao mạch làm thoát dịch nội mạch vào gian kẽ và gây các biểu hiện lâm sàng.
- Do thiếu các tiêu chuẩn lâm sàng để chẩn đoán nên đã không có ước tính chính xác về tỷ lệ mắc phải. Ngoài ra, chẩn đoán phân biệt với VOD, hội chứng mọc mảnh ghép hay xuất huyết phế nang lan tỏa rất khó.

#### 3.1. Yếu tố nguy cơ

Sử dụng G-CSG, GM-CSF hay K-CSF; liều tích lũy cao của hóa trị liệu trước ghép tế bào gốc; người cho không cùng huyết thống hay không phù hợp HLA.

#### 3.2. Chẩn đoán

##### 3.2.1. Lâm sàng

Xuất hiện trong khoảng 15 ngày sau ghép tế bào gốc, có các triệu chứng:

- Tăng cân (> 3% trong 24 giờ), và
- Phù (cổ trướng, tràn dịch màng phổi, viêm màng tim) không đáp ứng với điều trị furosemide.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

Có thể gặp các đặc điểm khác: nhịp tim nhanh, tụt huyết áp, suy thận trước thận và giảm albumin máu.

### 3.2.2. Chẩn đoán phân biệt

- Với hội chứng mọc mảnh ghép (engraftment syndrome: ES): CLS xuất hiện sớm, không có rash da và đáp ứng kém với corticosteroids.
- Với VOD: CLS không có biểu hiện vàng da và gan to đau, đáp ứng kém với furosemide.
- Với xuất huyết phế nang lan tỏa: CLS có phù.

### 3.3. Điều trị

- Ngưng các yếu tố tăng trưởng.
- Dù corticosteroid được dùng để điều trị nhưng đáp ứng kém.
- Ig tĩnh mạch và bevacizumab (anti-VEGF) thành công trong một số trường hợp.

## 4. HỘI CHỨNG MỌC MẢNH GHÉP (Engraftment syndrome: ES)

- Phóng thích một lượng lớn các cytokine tiền viêm từ mô bị tổn thương do phác đồ điều kiện hóa mạnh và do bạch cầu hạt hồi phục được cho đóng vai trò gây ra ES.
- Tỷ lệ mắc phải khác nhau tùy thuộc vào tiêu chuẩn chẩn đoán. Sau tạt ghép: từ 5 đến 25% ở những bệnh nhân có ung thư vú hay bệnh tự miễn. Sau dị ghép tế bào gốc thông thường: chỉ thỉnh thoảng được mô tả (có thể do khó chẩn đoán phân biệt với GvHD). Sau allo-RIC: 10% trong các nghiên cứu gần đây.

### 4.1. Yếu tố nguy cơ

Hầu hết các trường hợp ES được ghi nhận từ khi có yếu tố tăng trưởng và dùng tế bào gốc từ máu ngoại vi. Vì lý do này, số lượng tế bào CD34+ nhiều, mọc mảnh ghép nhanh và dùng yếu tố tăng trưởng (đặc biệt GM-CSF) được cho là các yếu tố nguy cơ chính cũng như bệnh nền (ung thư vú, đa xơ cứng - multiple sclerosis và hội chứng POEMS).

### 4.2. Chẩn đoán

#### 4.2.1. Lâm sàng

Xảy ra trong vòng 72 giờ từ khi hồi phục bạch cầu hạt, gồm các đặc điểm lâm sàng (tiêu chuẩn chính):

- Sốt cao không có ổ nhiễm trùng (không đáp ứng với kháng sinh và cấy máu âm).
- Rash da > 25% bề mặt cơ thể và không do phản ứng dị ứng.
- Thâm nhiễm phổi hoặc thiếu ôxy máu không do quá tải dịch, thuyên tắc phổi hay suy tim sung huyết.

Các triệu chứng hiếm gặp khác: tiêu chảy, tăng cân và rối loạn chức năng gan, thận hay thần kinh trung ương (tiêu chuẩn phụ).

#### 4.2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Không có một tiêu chuẩn chắc chắn để chẩn đoán.

- Spitzer: 3 tiêu chuẩn chính hay 2 tiêu chuẩn chính và  $\geq 1$  tiêu chuẩn phụ.

- Majolino: sốt kèm rash da, thâm nhiễm phổi hoặc kèm tiêu chảy.
- Gorack:  $\geq 2$  tiêu chuẩn chính kèm tăng cân.

#### 4.3. Điều trị

- Methylprednisone 1mg/kg/12giờ x 3 ngày sau đó giảm liều dần trong vòng hơn 1 tuần.
- Luôn luôn điều trị kháng sinh kinh nghiệm thích hợp do khó loại trừ sốt nhiễm trùng.

### 5. XUẤT HUYẾT PHẾ NANG LAN TỎA (Diffuse alveolar haemorrhage: DAH)

Tỷ lệ mắc phải từ 1-5% trong tự ghép tế bào gốc và từ 3-7% trong dị ghép tế bào gốc.

#### 5.1. Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố thuận lợi cho biến chứng này là lớn tuổi, tia xạ ngực trước đó, dị ghép, phác đồ điều kiện hóa diệt tủy và GvHD cấp nặng.

#### 5.2. Chẩn đoán

Mặc dù một số trường hợp DAH khởi phát muộn, nó thường được chẩn đoán trong vòng 30 ngày sau ghép. Một số biểu hiện chính gồm:

- Khó thở, ho khan, thở nhanh.
- Thiếu ôxi máu mà cần phải trị liệu bằng ôxi liệu pháp.
- Xquang ngực hay CT có hình ảnh thâm nhiễm phế nang hay mô kẽ lan tỏa hay khu trú ở thùy giữa và dưới phổi.
- Rửa phế quản thấy xuất huyết tăng dần, không do nhiễm trùng (không có tác nhân gây bệnh ở rửa phế quản), giảm tiểu cầu, quá tải dịch hay suy tim. Dịch chất liên tiếp của 20ml, ít nhất 3 phân đoạn phế quản, xuất huyết nhiều hơn (chỉ ra máu trong phế nang).

#### 5.3. Điều trị

Một số nghiên cứu nhỏ hồi cứu hàng loạt ca cho rằng methylprednisone liều cao (250 – 500mg mỗi 6 giờ, 4 – 5 ngày và giảm liều trong 2 – 4 tuần) là lựa chọn điều trị. Tuy nhiên, một số tác giả cho rằng corticoid có hiệu quả kém đối với DAH. Tái tổ hợp yếu tố VIIa được sử dụng thành công ở một số trường hợp.

### 6. BỆNH VI MẠCH HUYẾT KHỐI (Thrombotic microangiopathy: TMA)

- TMA là thuật ngữ dùng để mô tả hội chứng tán huyết tăng urê huyết (Haemolytic uraemic syndrome: HUS) và ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) kết hợp với ghép tế bào gốc.
- Độc tính của phác đồ điều kiện hóa, cùng với các yếu tố khởi phát khác mà không hiểu rõ, tạo nên rối loạn chức năng nội mô với hoạt hóa tiểu cầu nội mạch và hình thành huyết khối giàu tiểu cầu trong vi tuần hoàn. Trái với TTP kinh điển, hoạt động ADAMTS13 rất hiếm khi giảm xuống dưới 10%.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- Tỷ lệ mắc phải: dưới 4% trong tự ghép tế bào gốc. 15% trong dị ghép tế bào gốc (7% trong một nghiên cứu của EBMT).

### 6.1. Yếu tố nguy cơ

Tỷ lệ mắc bệnh cao ở bệnh nhân có TBI, calcineurin inhibitors (CNI), sirolimus, ghép từ người cho không quan hệ huyết thống hay không phù hợp HLA, GvHD hay nhiễm CMV/nấm.

### 6.2. Chẩn đoán

#### 6.2.1. Lâm sàng

Thường xuất hiện ở khoảng ngày thứ 60 nhưng biểu hiện sớm (ngày thứ 4) hay trễ (2 năm) cũng đã được mô tả. Biểu hiện:

- Thiếu máu tán huyết vi mạch máu (microangiopathic haemolytic anaemia: MHA) (thiếu máu, > 2 – 5% hồng cầu biến dạng, tăng LDH và các dấu hiệu khác của tán huyết).
- Giảm tiểu cầu hoặc tăng nhu cầu truyền máu.
- Sốt không có ổ nhiễm trùng.
- Suy thận và/hay bất thường thần kinh (mù võ não, co giật, hình ảnh điển hình của thần kinh trung ương trên phim CT-scan).

#### 6.2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán

##### **Blood & Marrow Transplant Clinical Trials Network consensus**

- Mảnh vỡ hồng cầu và 2 hồng cầu biến dạng trên quang trường vật kính lớn của phết máu ngoại biên
- Đồng thời tăng LDH
- Đồng thời có rối loạn chức năng thận<sup>(1)</sup> và/hay thần kinh mà không có nguyên nhân nào khác
- Coombs test trực tiếp và gián tiếp âm tính

##### **International Working Group**

- Tăng tỷ lệ hồng cầu biến dạng (> 4%) trong máu ngoại vi
- De novo, giảm tiểu cầu kéo dài hay tiến triển
- Tăng LDH đột ngột và dai dẳng
- Hb giảm và tăng nhu cầu truyền hồng cầu
- Haptoglobin giảm

##### **Probable TMA**

- Tăng tỷ lệ hồng cầu biến dạng (> 4%) trong máu ngoại vi
- Đồng thời tăng LDH
- Giảm tiểu cầu < 50 x 10<sup>9</sup>/L hay giảm ≥ 50% số lượng tiểu cầu
- Coombs test trực tiếp và gián tiếp âm tính
- Haptoglobin giảm
- Không có bệnh lý đông máu

<sup>(1)</sup> Creatinine tăng gấp đôi so với mức cơ bản



### 6.2.3. Các dạng lâm sàng

Hai dạng lâm sàng chính của TMA có thể gặp:

- Độc tính của thận (hay độc tính thần kinh) liên quan đến CNI với MHA: kinh điển xuất hiện sớm sau ghép, liên quan đến mức độ độc tính của CNI, và có thể hồi phục sau khi ngưng thuốc. Thường sẽ tiến triển thuận lợi nếu nó cải thiện nhanh chóng sau khi ngưng CNI.
- Không liên quan đến độc tính của CNI, có hai dạng lâm sàng:
  - ✓ HUS liên quan đến phác đồ điều kiện hóa: TMA chủ yếu ảnh hưởng đến thận, thường gây ra suy thận thiếu niệu hay vô niệu với tăng huyết áp, MHA, giảm tiểu cầu.
  - ✓ TMA đa yếu tố: xảy ra sớm sau ghép, suy thận, rối loạn thần kinh trung ương, tăng huyết áp, MHA và giảm tiểu cầu liên quan đến GvHD, virus và nhiễm nấm. Hầu hết các trường hợp sẽ tử vong và không đáp ứng với ức chế CNI, thay huyết tương hay liệu pháp điều trị khác.

## 6.3. Điều trị

### 6.3.1. Phòng ngừa

Biện pháp thích hợp duy nhất là kiểm soát chặt chẽ (2 – 3 lần/tuần) CNI, LDH và creatinine.

### 6.3.2. Điều trị

Phương cách hiệu quả duy nhất ở một số trường hợp là ngưng CNI ngay lập tức, thêm thuốc dự phòng/điều trị GvHD khác (corticosteroids, mycophenolate, azathioprine).

## 7. HỘI CHỨNG VIÊM PHỔI VÔ CĂN (Idiopathic pneumonia syndrome: IPS)

- Hội chứng này là hậu quả của những tổn thương phổi không do nhiễm trùng sau ghép, được gây ra bởi độc tính của phác đồ điều kiện hóa, tổn thương miễn dịch trung gian tế bào, cytokine viêm và có thể bị nhiễm trùng phổi che lấp.
- Việc cải thiện các phương pháp chẩn đoán, tỷ lệ IPS đã giảm xuống từ hơn 20% trước đây ở dị ghép tế bào gốc xuong còn ít hơn 10% ở thời điểm hiện tại (8,4% ở dị ghép thông thường và 2,2% ở allo-RIC). Không thường gặp ở tự ghép tế bào gốc.

### 7.1. Yếu tố nguy cơ

Phác đồ điều kiện hóa mạnh, dùng TBI, dị ghép tế bào gốc, lớn tuổi, bạch cầu cấp hay MDS có biểu hiện GvHD.

### 7.2. Chẩn đoán

#### 7.2.1. Lâm sàng

Xuất hiện ở khoảng ngày thứ 20:

- Sốt, ho khan.
- Thở nhanh, thiếu ôxy máu.

- Thâm nhiễm phế nang hoặc mô kẽ lan tỏa trên Xquang hoặc CT scan.

### 7.2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán được chấp nhận khi có các bằng chứng:

- Tồn thương phế nang lan tỏa (lâm sàng, Xquang và/hay cơ năng); và
- Không có nhiễm trùng hô hấp dưới (tất cả các mẫu cấy và xét nghiệm khi rửa phế quản hay sinh thiết phổi đều âm tính); và
- Không có suy tim, suy thận cấp hay quá tải dịch do truyền.

### 7.3. Điều trị

Điều trị nâng đỡ (gồm thở máy xâm lấn và không xâm lấn, lọc máu), kháng sinh phổ rộng và corticosteroids. Methyl-PDN liều cao hay thấp có hiệu quả hạn chế. Một số nghiên cứu thấy rằng trung hòa TNF- $\alpha$  có hiệu quả. Etanercept tiêm dưới da với liều 0,4mg/kg x 2 lần/tuần, tối đa 8 liều kết hợp với corticosteroids dường như có hiệu quả ở 2/3 bệnh nhân và cải thiện tỷ lệ sống còn.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. E. Carreras. Early complications after HSCT. Haematopoietic stem cell transplantation 2012; p. 176-195.
2. J. H. Antin and D. Y. Raley. Veno-occlusive disease. Manual of stem cell and bone marrow transplantation 2009; p. 139-143.
3. M. Abinun and J. Cavet. Gastrointestinal, respiratory and renal/urogenital complications of HSCT. Practical Hematopoietic stem cell transplantation 2007; p. 126-132.

# BỆNH MÃNH GHÉP CHỐNG KÝ CHỦ CẤP TÍNH (GVHD CẤP)

## 1. CHẨN ĐOÁN BỆNH

### 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh

GvHD là biến chứng của điều trị ung thư, thường xảy ra sau dị ghép tế bào gốc (Một số hiếm báo cáo xảy ra sau truyền máu, sau tự ghép), do tế bào T của người cho tấn công lên các cơ quan của người nhận. Vì vậy, chẩn đoán GvHD là chẩn đoán lâm sàng (kết hợp của bệnh sử, yếu tố thuận lợi, biểu hiện tổn thương cơ quan đích) được củng cố thêm bằng những bằng chứng sinh học.

#### 1.1.1. Yếu tố thuận lợi

##### Người cho:

Liên hệ huyết thống hay không?

Khác biệt HLA lớn

Khác giới tính

Đã hoạt hóa dị miễn dịch (truyền máu)

Nguồn tế bào gốc (tươi > đông lạnh, tế bào T)

##### Người nhận:

Tuổi lớn

Điều kiện hóa diệt tủy

Phác đồ dự phòng GvHD

**1.1.2. Tần suất:** Từ 10 – 80%, trung bình là 40%.

**1.1.3. Phân loại:** GvHD chia thành cấp và mạn. Tuy nhiên, có một tỷ lệ nhỏ có sự chồng lấp.

#### - Cấp:

+ Khởi phát nhanh.

+ Thường biểu hiện trên da, tiêu hóa và gan mật.

+ Thường biểu hiện 2 -3 tuần sau ghép (HT có thể chậm hơn).

#### - Mạn:

+ Khởi phát âm thầm.

+ Diễn tiến thường tự nhiên.

+ Thường xuất hiện sau 3 tháng.

Lưu ý vẫn có tỷ lệ chồng lấp về thời gian, khi này phân biệt dựa vào diễn tiến lâm sàng.

#### 1.1.4. Các tổn thương cơ quan đích thường gặp trong GvHD cấp

##### - Tổn thương da:

+ Là cơ quan ảnh hưởng nhiều nhất (chiếm 75%).

+ Có 44% chỉ biểu hiện da đơn thuần.

+ Biểu hiện bằng hồng ban đa dạng, thường xuất hiện đầu tiên ở lòng bàn tay.

+ Nặng có thể dày sừng, tróc vảy hoặc bóng nước, có thể kèm cảm giác ngứa, rát...

##### - Tổn thương đường tiêu hóa:

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- + Là tổn thương thường gặp thứ hai sau da, có thể phân biệt hoặc phối hợp cả đường tiêu hóa trên và dưới.
- + Đường tiêu hóa trên:
  - Biểu hiện bằng cảm giác buồn nôn, nôn, chán ăn...
  - Một số báo cáo XHTH trên là triệu chứng đầu tiên của GvHD.
  - Có thể không kèm theo GvHD đường tiêu hóa dưới.
  - Xác định chẩn đoán trên Sinh thiết.
- + Đường tiêu hóa dưới:
  - Biểu hiện tiêu chảy toàn dòng phân nước xanh rêu, có nhầy niêm mạc tróc.
  - Nặng có thể XHTH, đau bụng, thủng ruột...
  - Hình ảnh phù nề thành ruột.
  - GPB là tiêu chuẩn vàng. Tuy nhiên lâm sàng là xác định.

Phân biệt: Điều kiện hóa, nhiễm trùng (C. diff), CMV...
- Tổn thương gan mật:
  - + Xuất hiện < 20% các ca, là biểu hiện của GvHD độ nặng.
  - + Đặc trưng nhất là tình trạng tắc mật do tế bào T người cho tấn công lên tế bào biểu mô đường mật người nhận, xu thế tăng bilirubin hơn là tăng men gan.
  - + Phân độ dựa trên Bilirubin (theo bảng trên).

Phân biệt: Độc tính thuốc, VOD (SOS), VGSV.
- Tổn thương kết mạc – giác mạc:
  - + Biểu hiện viêm kết – giác mạc: đỏ mắt, sợ ánh sáng, cảm giác rát, ngứa, chảy nước mắt. Giảm thị lực do hình thành giả mạc. Nặng có thể loét giác mạc gây mất thị lực.
- Một số tổn thương còn chưa rõ bản chất:
  - + Phổi: hiếm gặp, có thể biểu hiện dưới dạng IPS tổn thương phổi không rõ bản chất và không có bằng chứng vi sinh.
  - + Có thể biểu hiện thần kinh (giống như TMA).
  - + Giảm tiêu cầu không rõ nguyên do.

### 1.2. Chẩn đoán giai đoạn bệnh

Độ	Da	Gan mật	Tiêu hóa
0	Không	Bilirubin < 2mg/dl (35umol/l)	Không
1	Hồng ban <25% diện tích da và không có triệu chứng kèm theo	Bilirubin 2 - < 3mg/dl (35-50umol/l)	Tiêu lỏng từ 500 - 1000ml/ngày Buồn nôn, nôn
2	Sẩn hồng ban 25 - <50% kèm ngứa hoặc tróc vảy	Bilirubin 3 - < 6mg/dl (51-102umol/l)	Tiêu lỏng từ 1000 -1500ml/ngày Buồn nôn, nôn

3	Hồng ban, bóng nước chiếm $\geq 50\%$	Bilirubin 6 - $<15\text{mg/dl}$ ( $103\text{-}255\mu\text{mol/l}$ )	Tiêu lỏng $>1500\text{ml/ngày}$ Buồn nôn, nôn
4	Đỏ da hoặc viêm loét hoặc bóng nước toàn thân	Bilirubin $\geq 15\text{mg/dl}$ ( $>255\mu\text{mol/l}$ )	Đau bụng, có thể kèm với liệt ruột

Phân độ tổn thương GvHD mắt:

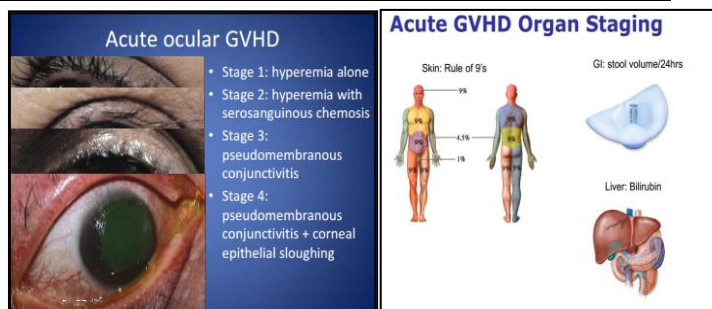
Độ I: Sung huyết đơn thuần

Độ II: Sung huyết kèm sung bờ mí

Độ III: Hình thành giả mạc

Độ IV: Có vết loét trợt giác mạc

Phân độ kết hợp: GvHD mắt không nằm trong bảng phân độ kết hợp nhưng đó là yếu tố tiên lượng GvHD rất nặng



Grade – Độ phối hợp	Da	Gan mật	Tiêu hóa	Tổng trạng (ECOG)
0	0	0	0	0
I(A)	1 - 2	0	0	0
II(B)	1 - 3	1	1	1
III(C)	2 - 3	2 - 3	2 - 3	2
IV(D)	2 - 4	2 - 4	2 - 4	2- 4

## 2. YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG BỆNH

Độ tổn thương của cơ quan đích và phân độ kết hợp chính là yếu tố tiên lượng bệnh.

Với độ IV(D), tỷ lệ tử vong tới hơn 90%.

## 3. BILAN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

### 3.1. Bilan xét nghiệm thường quy

- Huyết đồ, Sinh hóa mỗi ngày.
- Đông máu toàn bộ, mảnh vỡ hồng cầu mỗi tuần.
- Siêu âm tổng quát, Xq phổi thường quy mỗi tuần.
- Galactomanan theo dõi năm mỗi tuần.

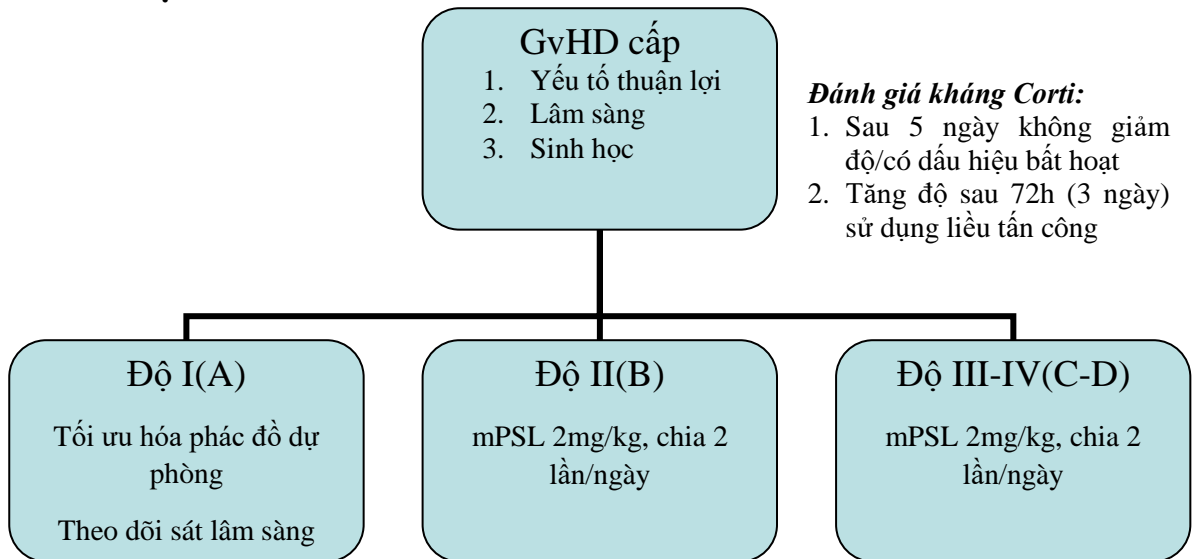
**3.2. Bilan xét nghiệm để chẩn đoán xác định bệnh:** CRP, Procalcitonin, AST-ALT, Bilirubin, IL2R (CD25-), T cell (CD3,4,8,19,56). Nội soi, sinh thiết nếu điều kiện cho phép (Nội soi bằng viên nang là phương pháp không xâm lấn).

**3.3. Bilan xét nghiệm đánh giá điều trị nâng đỡ:** Albumin, Cholesterol, Triglycerid, Immunoglobulin, Ion đồ, PT, aPTT.

**3.4. Bilan đánh giá nhiễm trùng khi có sốt:** Cây máu ngoại vi và trung ương, soi cấy các dịch tiết, ổ nhiễm trùng (lưu ý nấm, pneumocystic, virus...)

## 4. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

### 4.1. Điều trị bước 1



- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 35%, đáp ứng một phần 20%
- Đánh giá có đáp ứng điều trị, cần duy trì liều tấn công ít nhất 2 tuần.
- Với trường hợp dùng liều 2mg/kg, sau 2 tuần cần giảm nhanh xuống 1mg/kg đủ 4 tuần.
- Sau đó, giảm liều dần 10mg/tuần, giảm liều cũ chiều trước.
- Trong quá trình giảm liều, nếu có tình trạng tái phát GvHD, cần được đánh giá lại đầy đủ, dùng lại liều tấn công và hội chẩn bệnh viện.
- Trường hợp đánh giá không đáp ứng, cần chuyển qua điều trị bước 2.

### 4.2. Điều trị bước 2: Có thể phối hợp một hoặc nhiều:

1. ATG (ngựa) 8 - 10mg/kg x 4 ngày (TTM trong 3 giờ, lưu ý phản ứng quá mẫn)
2. MMF 1,5-3g/ngày (uống 3 lần/ngày) liên tục cho tới khi kiểm soát ổn định được GvHD.
3. Infliximab 5-10mg từng đợt (TTM chậm) đánh giá mỗi tuần
  - ATG ưu tiên hơn nếu tổn thương gan chiếm ưu thế.
  - Anti TNF nếu đường tiêu hóa chiếm ưu thế.
  - Lưu ý kết hợp càng nhiều thuốc thì khả năng ức chế miễn dịch càng nhiều dẫn tới tình trạng nhiễm trùng, tái hoạt virus càng cao. Do vậy, thật sự cần hội chẩn và cân thật kỹ tùy từng trường hợp cụ thể.

### 4.3. Điều trị bước 3: (Triển vọng tương lai)

1. Bất hoạt tế bào T ngoài cơ thể (có thể coi như bước 2).
2. MSC: Ghép tế bào trung mô.
3. GvGvHD.
4. Thuốc mới: IL-2 antibody (bước 2), Alectuzumab (anti CD-52) 10mg/kgx thường dùng 5 ngày (bước 3).

## 5. ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ: Đóng vai trò sống còn đối với bệnh nhân GvHD nặng

### 5.1. Dự phòng nhiễm trùng: (đặc biệt trong ghép Haplo, suy giảm miễn dịch nặng)

- Virus: CMV tái hoạt: Ganciclovir (Tham khảo phác đồ CMV).
- Vi trùng: Kháng sinh, kháng nấm dự phòng, Bactrim 0,960g cách ngày đối với Pneumocystic (Tham khảo phác đồ kháng sinh kinh nghiệm).

### 5.2. Dinh dưỡng tích cực, điều chỉnh nước, điện giải

- Năng lượng tối thiểu cần đạt 50Kcal/kg/ngày (hoặc 2000-2500Kcal).
- Đạm cần đạt từ 1-2g/kg, ưu tiên Morihepamin (GvHD gan phổi hợp).
- Lipids (long-chain triacylglycerols – vd: Oliclinomel N4 (ngoại biên: 600Kcal), N7 (1200Kcal)) nên chiếm 30–40% tổng năng lượng).
- Còn lại là Glucose.
  - + Dinh dưỡng tĩnh mạch nên chọn là Oliclinomel vì ít tạo ra chất gây sốt nội sinh hoạt hóa bạch cầu hạt hơn so với những dung dịch lipid khác.
- Trong trường hợp tiêu chảy kéo dài, cần hỗ trợ dinh dưỡng tĩnh mạch, bổ sung vitamin, nguyên tố vi lượng cơ bản; Ca, Na, K... điều chỉnh theo Ion đồ và lâm sàng.
- Vit K1 10mg/tuần.
- Độ II đường tiêu hóa có thể ăn nếu không đau bụng.
- Trong giai đoạn cấp nên nhịn ăn hoàn toàn. Ăn lại khi hết triệu chứng đau bụng.
- Khi ăn lại nên bắt đầu bằng sữa không có Lactose (Lactose-free) và đạm ly tách. Bắt đầu từ ít tới nhiều.

### 5.3. Kiểm soát đau: Hạn chế dùng Paracetamol.

- Khi đau nhiều, có thể sử dụng opioid (vd: Fentanyl 25-50ug/h (Bơm tiêm điện) trong thời gian ngắn (1-3 ngày)).

### 5.4. Chăm sóc da

- Kem dưỡng da chiết xuất từ bơ thiên nhiên khi có kích ứng 1 lần/ngày (vd: Secalia), thoa vết trợt (vd: Curiosin, Epithelial).

### 5.5. Chăm sóc mắt

- Corticoid tại chỗ 4-6 lần (Predfort).
- Kháng sinh dự phòng.
- Pomad chống dính.

### 5.6. Vật lý trị liệu – Nâng đỡ tâm lý

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Bé, Trần Văn Bình, Bửu Mật, Nguyễn Tấn Bình, Bao Minh Hiền. Ghép tủy xương. Nhà xuất bản Y học 2001.
2. Marcelo Pasquini, Acute Graft vs. Host Disease: Prophylaxis and Treatment.
3. Latimer, A. Devergie, Acute GVHD, ESH-EBMT 2009.
4. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease, BJH guideline.

5. Hiroyasu Ogawa. Haplo-identical HCT from family members. WBMT Symposium (Hanoi, Vietnam) 2011.
6. Hiroyasu Ogawa. Unmanipulated HLA 2-3 antigen–mismatched (haplo-identical) bone marrow transplantation using only pharmacological GVHD prophylaxis. Experimental Hematology 2008.
7. Kazuhiro Ikegame. HLA haplo-identical transplantation and further. Taiwan - 2012.
8. Katsuji Kaida. Unmanipulated HLA-Haploidentical(2-3 antigen-mismatched) stem cell transplantation using myeloablative or reduced intensity preconditioning regimen. ASH 2011.
9. BMT data book 2008. Cambridge University Press.
10. Thoma's Hematopoietic cell Transplantation 2011.
11. EBMT 6th Edition 2012. European School of Hematology.



## BỆNH MẢNH GHÉP CHỐNG KÝ CHỦ MẠN TÍNH (GVHD MẠN)

### 1. CHẨN ĐOÁN BỆNH

#### 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh (theo NIH working group)

Cơ quan/Vị trí	Triệu chứng “chẩn đoán” <sup>(1)</sup>	Triệu chứng “phân biệt” <sup>(2)</sup>	Khác	Triệu chứng gặp ở cả GvHD cấp và mạn	Cận lâm sàng
<b>Da</b>	Tổn thương da loang lổ Giống mảng lichen Xơ cứng	Mất sắc tố da	Giảm sắc tố da Tăng sắc tố da	Ban đỏ Ban sẩn Ngứa	Sinh thiết da
<b>Móng</b>		Loạn dưỡng Móng có sọc theo chiều dọc hoặc dễ gãy			
<b>Tóc</b>		Hói, rụng tóc	Tóc bạc sớm		
<b>Miệng</b>	Mảng lichen	Khô miệng		Viêm niêm mạc	
<b>Mắt</b>		Khô mắt	Sợ ánh sáng Viêm mí mắt		
<b>Bộ phận sinh dục ngoài</b>	Mảng lichen	Loét			
<b>Đường tiêu hóa</b>	Hẹp thực quản			Buồn nôn Nôn Biếng ăn, sụt cân	Nội soi nếu cần
<b>Gan</b>				Bilirubin, ALT hay AST tăng trên 2 lần giới hạn trên của mức bình thường	Bilirubin, ALT, AST Sinh thiết gan nếu cần

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

<b>Phổi</b>	Viêm phế quản tắc nghẽn				Chức năng hô hấp CT scan nếu cần thiết (để loại trừ nhiễm trùng) Sinh thiết phổi nếu cần
<b>Cơ, dây chằng, khớp</b>	Viêm dây chằng, cứng khớp	Viêm cơ	Vọp bẻ Đau khớp		
<b>Hệ tạo máu và miễn dịch</b>			Giảm 3 dòng Giảm hoặc tăng gammaglobuline máu Tự kháng thể		Huyết đồ Tủy đồ Sinh thiết tủy Kháng thể kháng tiêu cầu nếu cần
<b>Khác</b>			Bệnh lý thần kinh ngoại biên Nhuộc cơ Báng bụng, tràn dịch màng tim hay màng phổi		

(1) Triệu chứng chẩn đoán GvHD mạn mà không cần thêm triệu chứng hay xét nghiệm khác.

(2) Triệu chứng không gặp ở GvHD cấp nhưng không đủ để chẩn đoán GvHD mạn.

Để chẩn đoán GvHD mạn cần:

- Ít nhất một triệu chứng “chẩn đoán” hoặc,
- Ít nhất một triệu chứng “phân biệt”, với chẩn đoán xác định bằng sinh thiết hoặc cận lâm sàng khác.

### 1.2. Hệ thống điểm quốc tế (theo NIH working group)

Số lượng cơ quan	GvHD mạn nhẹ	GvHD mạn trung bình	GvHD mạn nặng
1 cơ quan hay vị trí	1 điểm	2 điểm	3 điểm
2 cơ quan hay vị trí	1 điểm	2 điểm	3 điểm
3 cơ quan hay vị trí		1 điểm	3 điểm
Tồn thương ở phổi		1 điểm	2 điểm

0 điểm = không triệu chứng

1 điểm = triệu chứng nhẹ

2 điểm = triệu chứng trung bình

3 điểm = triệu chứng nặng

## 2. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ MẮC GvHD MẠN

- Có GvHD cấp trước đó.

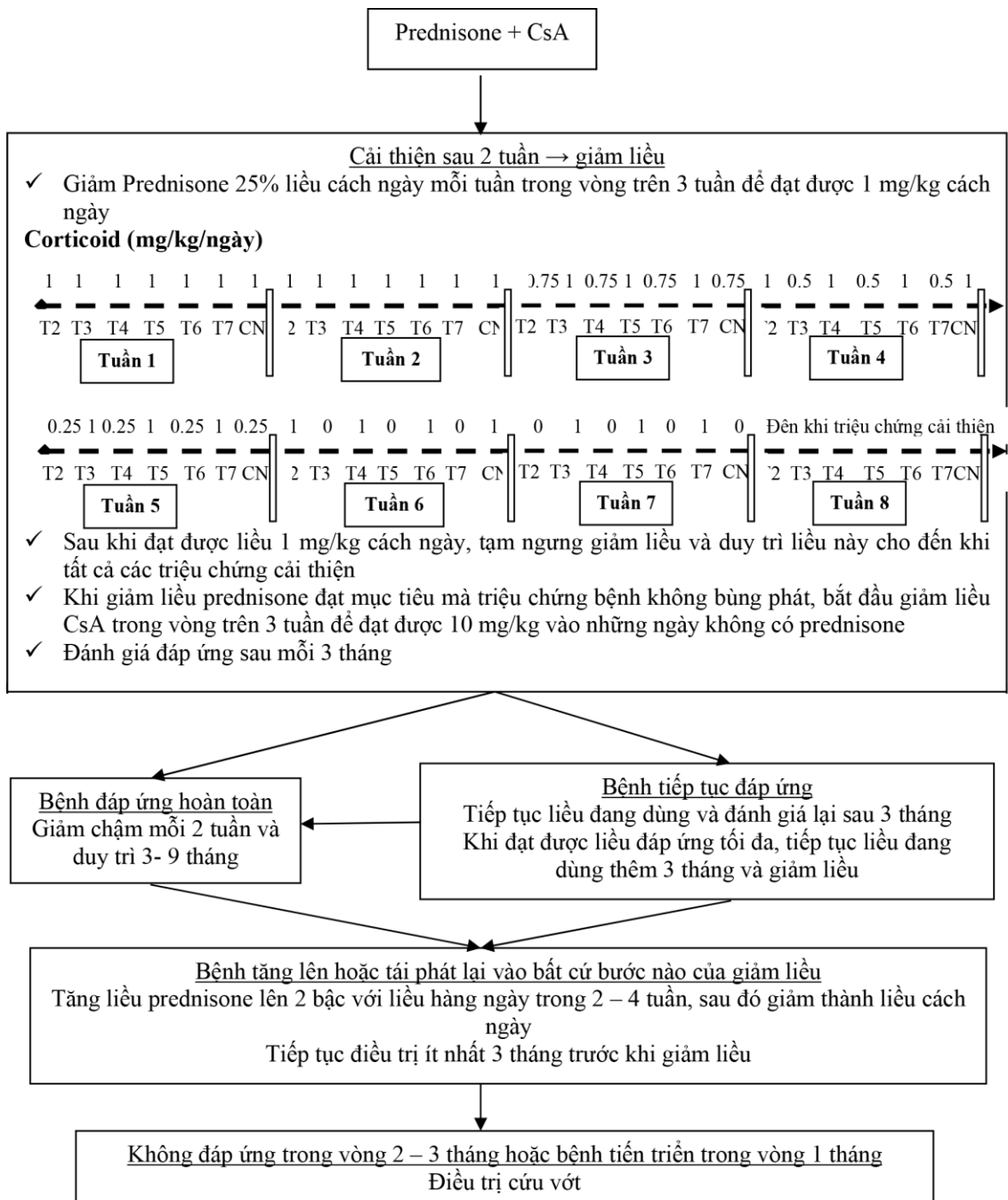
- 
- Cắt lách trước đó.
  - Bệnh nhân hoặc người cho lớn tuổi.
  - Người cho là nữ và người nhận là nữ.
  - Truyền lympho người cho.
  - Người cho không quan hệ huyết thống hoặc HLA-mismatched.
  - Nguồn tế bào gốc từ máu ngoại vi.
  - Thời gian dự phòng CyclosporinA ngắn.
  - CMV huyết thanh người cho hoặc người nhận (+).

### **3. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ**

#### **3.1. Điều trị hàng đầu**

- Kết hợp CsA và prednisolone:
  - ✓ Cyclosporin: 6 - 12mg/kg/ngày và duy trì nồng độ Cyclosporin trong máu (lúc T<sub>0</sub>) là 200 – 400ng/mL.
  - ✓ Prednisolone: 1mg/kg/ngày.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2



GvHD mạn kháng steroid được định nghĩa là khi:

- ✓ Bệnh vẫn tiến triển sau 2 tuần dùng prednisolone 1mg/kg/ngày hoặc,
- ✓ Bệnh ổn định với liều prednisolone > 0,5mg/kg/ngày sau 4- 8 tuần hoặc,
- ✓ Không thể giảm liều prednisolone < 0,5mg/kg/ngày.

### 3.2. Điều trị cứu vớt

Không có phương pháp điều trị chuẩn cho bệnh nhân thất bại với điều trị hàng đầu.

Một số liệu pháp điều trị được dùng:

- Corticoid liều cao.

- Extracorporeal photochemotherapy (ECP).
- Sirolimus.
- Tacrolimus.
- MMF.
- Pentostatin.
- MTX.
- Imatinib.
- Thalidomide.
- Azathioprine.
- Retinoids.
- Anti-CD20.
- Anti-CD52.

### 3.3. Tác dụng phụ của các thuốc

Thuốc	Tác dụng phụ	Lưu ý
Corticoid liều cao	Loãng xương, hoại tử vô mạch, tăng đường huyết	Quan trọng nhưng phải có những giai đoạn ngưng corticoid vì tác dụng phụ của nó
ECP	Phải sử dụng đường truyền tĩnh mạch	Không có corticoid, rất an toàn
Sirolimus	Tăng lipid máu, rash, suy thận, nhiễm trùng, TMA	Tăng nguy cơ TMA khi kết hợp với calcineurin inhibitors, ít gây giảm tiểu cầu, phải theo dõi thường xuyên
Tacrolimus	Độc tính ở thận, tăng huyết áp	Không có corticoid, nên tránh dùng khi có suy thận
MMF	Nôn ói, tiêu chảy, giảm bạch cầu	Tăng nguy cơ tái hoạt hóa virus, không có corticoid, độc tính trên hệ tiêu hóa có thể giống GvHD về lâm sàng và mô học
Pentostatin	Giảm 3 dòng, nguy cơ nhiễm trùng	Đạt kết quả tốt nhất ở trẻ em, thận trọng khi suy tủy, ức chế miễn dịch kéo dài
MTX	Giảm 3 dòng	Đáp ứng tốt nhất đối với GvHD mạn ở da và niêm mạc, không có corticoid
Imatinib	Giữ nước	Đạt kết quả tốt nhất ở tổn thương xơ cứng bì, hiệu quả trong viêm tiểu phế quản nhẹ và trung bình
Thalidomide	Độc tính thần kinh, giảm đau, bón	Có thể được sử dụng đồng thời trong đa u tủy tái phát
Azathioprine	Giảm 3 dòng, nguy cơ nhiễm trùng	Tăng nguy cơ mắc các bệnh ác tính ở miệng
Retioids	Độc tính ở da, tăng lipid máu	Hiệu quả ở tổn thương xơ cứng bì
Anti-CD20	Nguy cơ nhiễm trùng	Hiệu quả ở các biểu hiện qua trung gian tự kháng thể, GvHD mạn ở da và cơ xương
Anti-CD52	Nguy cơ nhiễm trùng	Lựa chọn cuối cùng

**3.4. Dự phòng nhiễm trùng**

<b>Nhiễm trùng</b>	<b>Dự phòng</b>
Pneumocystic pneumonia	Co-trimoxazole
Varicella zoster virus	Aciclovir
Cytomegalovirus <sup>(*)</sup>	Ganciclovir, Foscarnet
Nấm	Itraconazole; Voriconazole; Fluconazole

<sup>(\*)</sup> Dự phòng CMV khi ghép haplo có loại bỏ lymphoT

**3.5. Điều trị hỗ trợ**

<b>Cơ quan</b>	<b>Dự phòng/Điều trị</b>
Da	Tránh tiếp xúc ánh sáng mặt trời, làm mềm da tại chỗ, steroids, thuốc trị ngứa, kháng sinh tại chỗ
Miệng	Steroids và giảm đau tại chỗ, tacrolimus bôi, cyclosporin/tacrolimus súc miệng, kích thích tiết nước bọt (gum không đường)
Mắt	Nước mắt nhân tạo, steroids tại chỗ, cyclosporin nhỏ mắt, kháng sinh tại chỗ
Âm hộ và âm đạo	Tránh dùng những sản phẩm hóa học (như xà bông), rửa bằng nước ấm. Estrogen tại chỗ, tacrolimus bôi
Đường tiêu hóa	Phẫu thuật nếu hẹp thực quản
Gan	Ursodeoxycholic acid
Phổi	Steroids xịt
Huyết học	G-CSF, immunoglobulin
Cơ xương	Vật lý trị liệu, bisphosphonates nếu loãng xương

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Jane Apperley and Tamas Masszi, “*Graft versus host disease*”, The EBMT handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (2012), p.216-233.
2. M. Abinun and J. Cavet, “*Graft-vs.-host disease and post-transplant lymphoproliferative disease*”, Practical Hematopoietic Stem Cell Transplantation (2007), p.117-125.
3. Georgia B. Vogelsang, “*How I treat chronic graft-versus-host disease*”, Blood (2001), 97:1196-1201.
4. “*Management of chronic graft versus host disease*”, Oxford University Hospitals.

## TỰ GHÉP TRONG U NGUYÊN BÀO THẦN KINH

Phương pháp tự ghép là một phần quan trọng trong phác đồ điều trị bệnh u nguyên bào thần kinh (bao gồm: hóa trị, phẫu trị, tự ghép TBG, xạ trị và điều trị chuyển hóa).

### 1. CHỈ ĐỊNH

Tự ghép tế bào gốc tạo máu được chỉ định trong những trường hợp u nguyên bào thần kinh nhóm nguy cơ cao.

### 2. THU THẬP TẾ BÀO GỐC

#### 2.1. Bilan trước thu thập tế bào gốc

Sau khi hoàn tất hóa trị liệu, bệnh nhân được thực hiện những xét nghiệm sau:

- Huyết đồ.
- Sinh hóa: AST, ALT, Bilirubin, BUN, Creatinin, ion, CRP.
- Đông máu: aPTT, PT, Fibrinogen.
- Siêu âm tim, bụng, ECG.
- Xquang ngực thẳng.
- Siêu vi: HbsAg, antiHCV, HIV, HTLV-1, CMV, EBV.
- VDRL, Toxoplasma, KST sốt rét.
- Bilan đánh giá đáp ứng với hóa trị liệu: CTscan, PETscan....

#### 2.2. Hội chẩn liên viện

Sau khi đã hoàn tất các bilan trước thu thập, khoa có bệnh nhân chỉ định ghép sẽ hội chẩn cùng với hội đồng chuyên môn của bệnh viện Truyền Máu Huyết Học để xác định lại chỉ định, điều kiện tiến hành ghép, thời gian cho quá trình thu thập tế bào gốc và ghép, các bước chuẩn bị bệnh nhân, quy trình chuyển bệnh nhân giữa các khoa và bệnh viện.

#### 2.3. Quá trình thu thập tế bào gốc

- *Yêu cầu trước thu thập:*
  - + Tối thiểu phải đạt đáp ứng một phần theo tiêu chuẩn INRC.
  - + Phải được kiểm tra tủy đồ và sinh thiết ± MRD (nếu có xâm nhập tủy).
- *Thời điểm thu thập:*

Sau khi kết thúc tấn công, tủy đã hồi phục tốt và trước khi phẫu thuật.

Nếu không đủ tế bào gốc, có thể tiến hành thu thập tế bào gốc lần 2 sau phẫu thuật

- *Cách thức huy động:* G-CSF 10 $\mu$ g/kg x 3 ngày, bắt đầu huy động bằng máy chiết tách tự động vào ngày thứ 4.
- *Mục tiêu:* số lượng CD34+  $\geq 3 \times 10^6$ /kg thể trọng người nhận.

Sau thu thập tế bào gốc, BV TMHH sẽ liên hệ và chuyển bệnh nhân về lại khoa, bệnh viện ban đầu để được tiến hành phẫu thuật theo phác đồ (nếu có chỉ định và có kèm theo kết quả số lượng tế bào gốc thu thập).

**3. GIAI ĐOẠN TỰ GHÉP TẾ BÀO GỐC**

**3.1. Bilan trước ghép**

- Huyết đồ.
- Sinh hóa: AST, ALT, Bilirubin, BUN, Creatinin, ion, CRP.
- Đông máu: aPTT, PT, Fibrinogen.
- Siêu âm tim, bụng, ECG.
- Xquang ngực thẳng.
- Bilan đánh giá đáp ứng với hóa trị và phẫu thuật: CTscan, PETscan...

**3.2. Tiêu chuẩn tiến hành tự ghép tế bào gốc**

- Hoàn tất giai đoạn tấn công và phẫu thuật.
- Đạt ít nhất là đáp ứng một phần (PR).
- ALT và Bilirubin < 2 lần giới hạn trên.
- Clearance creatinine  $\geq 60\text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$  và creatinine <  $130\mu\text{mol/L}$ .
- EF  $\geq 55\%$ , không có dấu hiệu suy tim.
- Xquang ngực bình thường và SpO<sub>2</sub> bình thường.
- Số lượng tế bào gốc đủ  $\geq 3 \times 10^6/\text{kg}$  thể trọng người nhận.

**3.3. Phác đồ điều kiện hóa trước ghép**

<b>Thuốc</b>	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
<b>Busulfan IV</b> (Xem liều bên dưới)	XX	XXXX	XXXX	XXXX	XX			
<b>Melphalan IV</b> (Xem liều bên dưới)						X		
<b>Đa truyền</b> 3l/m <sup>2</sup> /d	X	X	X	X	X	X	X	
<b>Truyền TBG</b>								X
<b>Ondansetron</b> 0,15mg/kg x 3lần	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Dexamethasone</b> 6mg/m <sup>2</sup> x 4 lần	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Phenytoin</b> 5mg/kg/ngày chia 3 lần	X	X	X	X	X	X	X	
<b>Ursodiol</b> 300mg/m <sup>2</sup> /ngày chia 2 lần	X	X	X	X	X	X	X	X



**Liều Busulfan IV:**

<9kg: 1,0mg/kg  
 9-16kg: 1,2mg/kg  
 16-23kg: 1,1mg/kg  
 23-34kg: 0,95mg/kg  
 >34kg: 0,8mg/kg

**Liều Melphalan:**

140mg/m<sup>2</sup> trẻ lớn  
 120mg/m<sup>2</sup> trẻ nhỏ

**3.4. Truyền tế bào gốc**

- Nên được bắt đầu ít nhất 12 giờ sau khi kết thúc Melphalan.
- Trước truyền TBG, sử dụng Acetaminophen 10mg/kg (uống) và Diphenhydramine (1mg/kg TTM).
- Truyền dịch tối thiểu trong quá trình truyền TBG nhằm tránh quá tải.
- Tổng liều DMSO < 1g/kg trong 1 ngày.

**3.5. Chăm sóc sau ghép**

- Sử dụng Ursodiol 300mg/m<sup>2</sup>/ngày chia 2 lần để phòng ngừa VOD sau ghép (từ N-8 đến N+80).
- Sử dụng G-CSF bắt đầu từ N+5 đến khi Neu > 0,5 x 10<sup>9</sup>/L 2 lần liên tiếp.
- Các chế phẩm máu phải được tia xạ.
- Không cần thiết kháng nấm phòng ngừa (nhóm azole), có thể tăng nguy cơ VOD.

**4. HOÀN TẤT GHÉP****Tiêu chuẩn xuất viện**

- Lâm sàng ổn định.
- Các nhiễm trùng và biến chứng kiểm soát được.
- Bạch cầu hạt > 0,5 x 10<sup>9</sup>/L và TC > 20 x 10<sup>9</sup>/L liên tục trong 1 tuần mà không dùng G-CSF và truyền tiểu cầu.

Theo dõi tiếp tục ở ngoại trú 1 tuần trước khi chuyển trả khoa, bệnh viện ban đầu.

Gửi kèm tóm tắt bệnh án trong quá trình ghép và những kiến nghị liên quan đến vấn đề ghép (nếu có) khi chuyển bệnh nhân.

Khoa, bệnh viện ban đầu sẽ đánh giá lại đáp ứng và có kế hoạch xạ trị và điều trị duy trì cho bệnh nhân theo phác đồ.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Ladenstein R. et al. Protocol HR-NBL 1/SIOPEN – 2002.
2. Maris JM et al. The biologic basis for neuroblastoma heterogeneity and risk stratification. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17(1):7-13.
3. Soni S. et al. Busulfan and melphalan as consolidation therapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation following Children's Oncology Group (COG) induction platform for high-risk neuroblastoma: early results from a single institution. *Pediatr Transplant.* 2014; 8(2):217-20.

## PHÁC ĐỒ ĐIỀU KIỆN HÓA GHÉP TẾ BÀO GỐC MÁU NGOẠI VI

### 1. BILAN TRƯỚC KHI ĐIỀU KIỆN HÓA

- Huyết đồ.
- Đông máu toàn bộ (PT, aPTT, Fibrinogen).
- ALT, AST, Creatinin, BUN, Bilirubin TP,TT, Protid, Albumin, định lượng Ig, đường huyết, LDH.
- Siêu vi HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, VDRL, HTLV1, Toxoplasma.
- XQ phổi, ECG, siêu âm tim, siêu âm bụng, TPTNT.

### 2. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

#### 2.1. Phác đồ tự ghép

##### 2.1.1. Melphalan liều cao

**Chỉ định:** tự ghép ở BN Đa u tủy.

Stt	TÊN THUỐC	N-2	N-1	N <sub>0</sub>	N+1	N+2
1	<b>DỊCH TRUYỀN</b>	✓	✓			
	4800ml/ngày					
2	Mephalan 200mg/m <sup>2</sup>	✓				
	<i>Mephalan 50mg/lọ pha NS 9% TTM 60 phút</i>					
3	<b>EMESET 8mg</b>	✓	✓			
	* 1 ống x 3 lần/ngày					
4	<b>DEXAMETHASONE 4mg</b>	✓				
	* 1 ống x 2 lần/ngày					

❖ Đánh giá đáp ứng dựa theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của bệnh Kahler

##### 2.1.2. BEAM

**Chỉ định:** tự ghép ở BN Lymphoma non Hodgkin

Stt	TÊN THUỐC	N-6	N-5	N-3	N-4	N-2	N-1	N <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>
1	<b>DỊCH TRUYỀN</b>	X	X	X	X	X	X	X	
	3000ml/m <sup>2</sup> ngày								
2	<b>Carmustine (BiCNU)</b> 300mg/m <sup>2</sup>	X							
3	<b>Etoposide (Vepesid) 200mg/m<sup>2</sup></b>		X	X	X	X			
4	<b>Cytarabine (Cytosar) 400mg/m<sup>2</sup></b>		X	X	X	X			
5	<b>Melphalan 140mg/m<sup>2</sup></b>						X		
6	<b>G-CSF 5μg/kg</b> cho đến khi Neu>1k/μL từ N+1								X
5	<b>EMESET 8mg</b>	X	X	X	X	X	X	X	
	* 1 ống x 3 lần/ngày								

❖ Đánh giá đáp ứng theo theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị bệnh Lymphoma

## 2.2. Phác đồ điều kiện hóa diệt tủy

### 2.2.1. BuCy

**Chỉ định:** điều kiện hóa diệt tủy trong các bệnh lý máu ác tính và không ác tính

Stt	TÊN THUỐC	N-8	N-7	N-6	N-5	N-4	N-3	N-2	N-1	N <sub>0</sub>	N+1	N+2
1	DỊCH TRUYỀN 3000ml/m <sup>2</sup>		X	X		X	X	X				
2	DIHYDATOIN (Dyhydán) * 1000 mg/ngày/uống * 300 mg/ngày/uống	X										
3	BUSULPHAN 4mg/kg/uống; 3,2mg/kg/TTM (MYLERAN 2mg) chia 4 cử uống cách 6h (BUSULFEX 50mg) chia 4 cử TTM cách 6h	X	X	X	X	X	X	X	X			
4	CYCLOPHOSPHAMID 60mg/kg/ngày						X	X				
5	MESNA 400mg (trước Endoxan 4 giờ) Liều = 2,8 x liều Cyclophosphamide, TTM 24h						X	X	X			
6	EMESFT 8mg * 1 ống x 3 lần/ngày		X	X	X	X	X	X	X			
7	DEXAMETHASONE 4mg * 1 ống x 2 lần/ngày		X	X	X	X	X	X				
8	SANDIMMUM (TM) 3mg/kg/ngày		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
9	METHOTREXATE 50mg = 5ml * N+1: 15mg/m <sup>2</sup> * N+3, 6, 11: 10mg/m <sup>2</sup>										X	
10	LEDERFOLIN 15mg 1 Viên uống N2, N4, N7, N12											X

#### Thuốc hỗ trợ:

- Losec 20mg/ngày
- Ciprofloxacin 0,5gx2/ngày
- Itraconazole 200mg/ngày (Nếu có POSACONAZOL thì tốt hơn).
- Cotrim 480mg/20kg/3 lần/tuần
- Uruso 600mg/ngày

#### 2.2.2. Flu-Bu: (điều kiện hóa giảm liều)

**Chỉ định:** Phác đồ điều kiện hóa dị ghép diệt tủy giảm liều trên bệnh lý Huyết học ở các BN:

- ✓ >50 tuổi.
- ✓ Có bệnh lý nội khoa mạn tính nặng đi kèm.
- ✓ Dị ghép TBG lần 2.

**Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2**

STT	TÊN THUỐC	N-9	N-8	N-7	N-6	N-5	N-4	N-3	N-2	N-1	N0	N+1	N+2	N+3
1	<b>DỊCH TRUYỀN 3000 ml/m<sup>2</sup>/ngày</b> Furosemide 40mg 1vx2 (u)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
2	<b>FLUDARABINE 50mg</b> (30mg/m <sup>2</sup> /ngày) 50mg pha G5% 100ml TTM 1 giờ (10 giờ sáng)	*	*	*	*									
3	<b>DIHYDATOIN (Dyhydán 100mg)</b> * 1000 mg/ngày/uống, chia 3 lần * 300 mg/ngày/uống, chia 3 lần		*				*							
4	<b>BUSULFEX 60mg</b> (3,2 mg/kg/ngày) (192mg)				*	*								
5	<b>EMESET 8mg (TMC)</b> (bắt đầu trước hóa trị)	1A x 3	1A x 3	1A x 3	1A x 3	1A x 3	1A x 3	1A x 3	1A x 3					
6	<b>METHYLPREDNISOLONE 40mg</b> (1mg/kg/ngày)							*	*	*				
7	<b>ATG thô 250mg</b> (3mg/kg/ngày) = 180 mg/ngày								*	*				
8	<b>SANDIMMUM 50 mg (TM)</b> 3mg/kg/ngày TTM 6giờ (bắt đầu N-1)									*	*	*	*	*
9	<b>METHOTREXATE 50mg</b> = 5ml * N+1: 15mg/m <sup>2</sup> (24,6 mg) = 1/2 lọ * N+3, 6, 11: 10mg/m <sup>2</sup> (16,4mg) = 1/3 lọ										*	*		*
10	<b>LEDERFOLIN 15mg</b> 1 viên uống N2, N4, N7, N12												*	
11	<b>Thuốc hỗ trợ</b> 1. Losec 20mg/ngày 2. Ciprofloxacin 0,5gx2/ngày 3. Itraconazole 200mg/ngày (nếu có Posaconazole thì tốt hơn) 4. Cotrim 480mg/20kg/3 lần/tuần 5. Uruso 600mg/ngày	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

## 2.2.3. Cyclophosphamide-ATG

Chỉ định: dị ghép trong bệnh lý suy tủy nặng/rất nặng

Stt	TÊN THUỐC	N-5	N-4	N-3	N-2	N-1	N0	N+1	N+2	N+3	N+4
1	<b>DỊCH TRUYỀN</b> 3000ml/m <sup>2</sup> /ngày	✓	✓	✓	✓						
2	<b>CYCLOPHOSPHAMIDE 50 mg/kg/ngày (8 giờ Sáng)</b> pha G5% TTM 1 giờ	✓	✓	✓	✓						
3	<b>ATG ngày 30 mg/kg/ngày (20 giờ Tối)</b> pha NaCl 0,9% 900ml - 1 giờ đầu: TTM 50ml/giờ - 9 giờ tiếp: TTM 100ml/giờ	✓	✓	✓							
4	<b>METHYLPREDNISONE 2mg/kg/ngày</b> Solumedrol 150 mg/ngày TMC trước ATG	✓	✓	✓							
5	<b>EMESET</b> * 1 ống TMC x 3 lần/ngày	✓	✓	✓	✓						
6	<b>MESNA (400mg)</b> Liều= 2,8 x liều Cyclophosphamide (TTM trước Cyclophosphamide 4h)	✓	✓	✓	✓						
7	<b>METHOTREXATE (50mg/5ml)</b> * N+1: 15 mg/m <sup>2</sup> * N+3, 6, 11: 10 mg/m <sup>2</sup>							✓			
8	<b>LEDERFOLIN (15mg)</b> * 1 viên (tu) N+2, 4, 7, 12								✓		✓
9	<b>CsA 3mg/kg/ngày (TTM 6h)</b>					✓	✓	✓	✓	✓	✓

**Thuốc hỗ trợ:**

1. Losec 20mg/ngày
2. Ciprofloxacin 0,5gx2/ngày
3. Itraconazole 200mg/ngày (nếu có Posaconazole thì tốt hơn)
4. Cotrim 480mg/20kg/3 lần/tuần
5. Uruso 600mg/ngày

**3. BILAN THEO DÕI VÀ ĐÁNH GIÁ QUÁ TRÌNH ĐIỀU TRỊ**

- Theo dõi bilan xuất nhập/12h, cân nặng-vòng bụng/24h, chăm sóc cấp 1.
- Phân tích huyết học mỗi ngày cho đến khi mọc mảnh ghép.
- Sinh hóa: chức năng gan thận, bilirubin TP,TT, CRPhs, LDH, mg, Ion/2-3 lần/tuần; Alb, protid, định lượng Ig/tuần.
- PT, aPTT, fibrinogen/tuần.
- X Quang phổi thẳng, TPTNT/tuần; siêu âm tim, bụng, CT scan khi có nghi ngờ VOD, ổ nhiễm trùng.
- CMV-DNA mỗi tuần cho đến 100 ngày sau ghép.
- EBV-DNA, HSV-DNA nếu có dấu hiệu nghi ngờ nhiễm các loại siêu vi trên.
- Cây máu, bilan nhiễm trùng, nhiễm nấm nếu có sốt nhiễm trùng trong giai đoạn giảm BCH, hay nghi ngờ nhiễm trùng.
- Đo nồng độ CSA trong máu: giữ [CSA] khoảng 200-400ng/l. Từ N+21, nếu [CSA] ổn định có thể chuyển sang đường uống) đối với BN dị ghép TBG dùng CSA.
- ❖ Đánh giá mọc mảnh ghép theo:
  - Huyết đồ:
    - Thời điểm mọc mảnh ghép được định nghĩa là khi số lượng bạch cầu hạt trên 500/mm<sup>3</sup> trong 2 ngày liên tiếp, số lượng tiểu cầu trên 20.000/mm<sup>3</sup> và trước đó 3 ngày không truyền tiểu cầu.
  - Tủy đồ.
  - FISH, chimerism (dị ghép).

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (2012).
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.
3. Transplant conditioning regimens: [http://hemonc.org/Transplant\\_conditioning\\_regimens](http://hemonc.org/Transplant_conditioning_regimens).
4. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003 May 8;348(19):1875-83.
5. Josting A, Sieniawski M et al. High-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multicenter phase II study. Ann Oncol. 2005 Aug;16(8):1359-65. Epub 2005 Jun 6.
6. Stewart DA et al. Upfront double high-dose chemotherapy with DICEP followed by BEAM and autologous stem cell transplantation for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2006 Jun 15;107(12):4623-7. Epub 2006 Feb 7.
7. Jo JC, Kang BW et al. BEAC or BEAM high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: comparative analysis of efficacy and toxicity. Ann Hematol. 2008 Jan;87(1):43-8. Epub 2007 Aug 21.

8. Gisselbrecht C, Glass B et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4184-90. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618. Epub 2010 Jul 26. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1896.
9. Shimoni A, Avivi I, et al. A randomized study comparing yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and high-dose BEAM chemotherapy versus BEAM alone as the conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma. *Cancer.* 2012 Oct 1;118(19):4706-14. doi: 10.1002/cncr.27418. Epub 2012 Jan 17.
10. Transplant conditioning regimens: [http://hemonc.org/Transplant\\_conditioning\\_regimens](http://hemonc.org/Transplant_conditioning_regimens).
11. Lee JH, Joo YD et al. Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 20;31(6):701-9. Epub 2012 Nov 5.
12. Reduce intensity conditioning regimens in malignant haematological diseases, T.E.Bulfart et al, vol 63:43-51, *The Journal of Medicine* 2005.
13. Huỳnh Văn Mẫn (2017), Bước đầu đánh giá hiệu quả tự ghép tế bào gốc trong lymphoma không Hodgkin tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

## PHÁC ĐỒ ĐIỀU KIỆN HÓA CHO BỆNH NHÂN DỊ GHÉP TẾ BÀO GỐC TỪ NGƯỜI CHO KHÔNG CÙNG HUYẾT THỐNG

### 1. CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân có chỉ định ghép tế bào gốc đồng loại nhưng không tìm được người cho cùng huyết thống phù hợp HLA 10/10.

### 2. NGUỒN TẾ BÀO GỐC

- Người cho tế bào gốc (tủy xương hay máu ngoại biên) tự nguyện phù hợp HLA 8/8 (HLA-A,B,C,DRB1) với kỹ thuật độ phân giải cao (high resolution).

### 3. BILAN TRƯỚC GHÉP

- Huyết đồ, nhóm máu.
- PT, aPTT, Fibrinogen.
- ALT, AST, GGT, bilirubin toàn phần, trực tiếp, gián tiếp, protid, albumin, glucose, creatinine, BUN, ion đồ, LDH, a.uric, triglyceride, cholesterol.
- HbsAg, anti-HBc (total - IgM), anti-HCV, anti-HIV, anti HTLV 1/2, anti-CMV (IgM - IgG), anti-EBV (IgM - IgG), VZV, Toxoplasma gondii (IgM - IgG), kháng thể giang mai, test nhanh ký sinh trùng sốt rét.
- Bilan nhiễm trùng (nếu cần).
- Xquang ngực, ECG, Echo bụng – tim.

### 4. PHÁC ĐỒ ĐIỀU KIỆN HÓA: (tuỳ thuộc vào bệnh lý, hội chẩn bệnh viện)

#### 4.1. Phác đồ Bu/Cy (Busulfan + Cyclophosphamide)

Day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1
Busulfex	V	V	V	V						
Endoxan					V	V				
Đa truyền ml/m <sup>2</sup> da	1000	1000	1000	1000	3000	3000	2000	1000	1000	1000

#### ➤ Liều thuốc

- Busulfan: 3,2mg/kg/ngày x 4 ngày chia 4 lần trong ngày, mỗi lần pha loãng NaCl 0,9% đạt nồng độ 0,5mg/ml truyền tĩnh mạch 2 giờ.
- Endoxan: 60mg/kg/ngày x 2 ngày pha với 100ml NaCl 0,9% TTM 3 giờ (đa truyền bắt đầu trước Endoxan 4 giờ và kéo dài đến sau khi kết thúc Endoxan 48 giờ).
- ATG (chiết xuất từ huyết thanh thỏ): 2,5mg/kg/ngày x 2 ngày pha 500ml NaCl 0,9% TTM 6h – 12h.

#### ➤ Điều trị hỗ trợ:

- Đa truyền dịch 2 -3 lít/m<sup>2</sup> da theo bảng trên.



- Chống ói bằng Odansetron.
- Phenyltoin:
  - Vào D-9: 16mg/kg chia 3 lần/ngày (tối đa 1000mg).
  - Từ D-8 đến D-4: 5m/kg/ngày uống vào buổi tối trước khi ngủ (tối đa 300mg).
- Mesna: tổng liều gấp 2,8 lần liều Endoxan, bắt đầu trước Endoxan 4 giờ, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ.
- Ngừa Pneumocystic carinii: Bactrim 0,96g cách ngày (25mg/kg) hay 3 ngày/tuần.
- Truyền máu và chế phẩm máu theo phác đồ Truyền máu và chế phẩm máu cho BN ghép.
- Phòng ngừa GVHD cấp: theo phác đồ phòng ngừa GVHD cấp.

#### 4.2. Phác đồ Flu/Bu/Cy (Fludarabine + Busulfan + Cyclophosphamide)

Ngày	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1
<b>Fludarabine</b>	V	V	V	V	V					
<b>Busulfex</b>				V	V					
<b>Endoxan</b>						V				
<b>Đa truyền ml/m<sup>2</sup> da</b>	1000	1000	1000	1500	1500	2500	2000	1500	1000	1000

- Liều thuốc
  - Fludarabine: 30mg/m<sup>2</sup>/ngày x 5 ngày pha 100ml NaCl 0,9% TTM 30 phút.
  - Busulfan: 3,2mg/kg/ngày x 2 ngày chia 4 lần trong ngày, mỗi lần pha loãng NaCl 0,9% đạt nồng độ 0,5mg/ml truyền tĩnh mạch 2 giờ.
  - Endoxan: 60mg/kg pha với 100ml NaCl 0,9% TTM 3 giờ (đa truyền bắt đầu trước Endoxan 4 giờ và kéo dài đến sau khi kết thúc Endoxan 48 giờ).
- Điều trị hỗ trợ:
  - Đa truyền dịch 2 -3 lít/m<sup>2</sup> da theo bảng trên.
  - Chống ói bằng Odansetron, Dexamethasone.
  - Phenyltoin:
    - + Vào D-6: 16mg/kg chia 3 lần/ngày.
    - + Từ D-5 đến D-3: 5m/kg/ngày uống vào buổi tối trước khi ngủ.
  - Mesna: tổng liều gấp 2,8 lần liều Endoxan, bắt đầu trước Endoxan 4 giờ, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ.
  - Ngừa Pneumocystic carinii: Bactrim 0,96g cách ngày (25mg/kg) (3 ngày/tuần).
  - Truyền máu và chế phẩm máu theo phác đồ Truyền máu và chế phẩm máu cho BN ghép.
  - Ngừa GVHD cấp: theo phác đồ ngừa GVHD cấp.

## **5. PHÁC ĐỒ PHÒNG NGỪA GVHD CẤP**

### **5.1. ATG + Cyclosporin + Methotrexate**

- ATG: vào D-2, D-1.
  - Chiết xuất từ huyết thanh thỏ: 2,5mg/kg/ngày x 2 ngày pha 500ml NaCl 0,9% TTM 6-12h.
- Hoặc**
  - Chiết xuất từ huyết thanh ngựa: 25mg/kg/ngày x 2 ngày pha 500ml NaCl 0,9% TTM 6-12h.
- Trước mỗi liều ATG 1giờ: Solumedrol 80mg (1mg/kg) (TMC), Polaramin 6mg (u) và Acetaminophene 500mg (u).
- Cyclosporin A: 3mg/kg/ngày pha 500ml NaCl 0,9% TTM 6 giờ từ D-1 (chỉnh liều theo nồng độ Cyclosporin trong máu để đạt nồng độ 200 – 400ng/ml).
- Methotrexate:
  - + D+1: 15mg/m<sup>2</sup>/ngày pha 100ml NaCl 0,9% TTM 60 phút (bắt đầu 24 giờ sau khi bơm tế bào gốc).
  - + D+3, D+6, D+11: 10mg/m<sup>2</sup>/ngày pha 100ml NaCl 0,9% TTM 60 phút.
- Canxi Folate 15mg (TMC) vào D+2, D+4, D+7, D+12 (sau methotrexate 24h).

### **5.2. ATG + Tacrolimus + Methotrexate**

- ATG: vào D-2, D-1
  - Chiết xuất từ huyết thanh thỏ: 2,5mg/kg/ngày x 2 ngày pha 500ml NaCl 0,9% TTM 6-12h.
- Hoặc**
  - Chiết xuất từ huyết thanh ngựa: 25mg/kg/ngày x 2 ngày pha 500ml NaCl 0,9% TTM 6-12h.
- Trước mỗi liều ATG 1giờ: Solumedrol 80mg (1mg/kg) (TMC), Polaramin 6mg (u) và Acetaminophene 500mg (u).
- Tacrolimus: 0,02mg/kg/ngày, pha với tỷ lệ 1mg FK: 50ml NaCl 0,9% TTM 6 giờ từ D-3 (chỉnh liều theo nồng độ Tacrolimus trong máu để đạt nồng độ 10-15ng/ml).
- Methotrexate:
  - + D+1: 15mg/m<sup>2</sup>/ngày pha 100ml NaCl 0,9% TTM 60 phút (bắt đầu 24 giờ sau khi bơm tế bào gốc).
  - + D+3, D+6, D+11: 10mg/m<sup>2</sup>/ngày pha 100ml NaCl 0,9% TTM 60 phút.
- Canxi Folate 15mg (TMC) vào D+2, D+4, D+7, D+12 (sau methotrexate 24h).

### **5.3. Post transplant Cyclophosphamide (xem thêm phác đồ post Cy)**

- Endoxan: 50mg/kg (cân nặng lý tưởng) pha 100ml NaCl 0,9% TTM 60 phút vào D+3, D+4 (vào khoảng giữa giờ 60 và giờ 72) và D+4 (cách liều Endoxan trước 24h).
- Mesna: tổng liều khoảng 200% liều Endoxan, truyền tĩnh mạch 24h.
  - **Lưu ý:** Không dùng bất kì thuốc ức chế miễn dịch cho đến khi kết thúc liệu pháp Post – Cy 24 giờ.

## 6. BILAN THEO DÕI VÀ ĐÁNH GIÁ QUÁ TRÌNH ĐIỀU TRỊ

- Theo dõi bilan xuất nhập/12h, cân nặng-vòng bụng/24h, chăm sóc cấp 1.
- Phân tích huyết học mỗi ngày cho đến khi mọc mảnh ghép.
- Sinh hóa: chức năng gan thận, bilirubin TP, TT, định lượng CRP, LDH,mg, Ion/2-3 lần/tuần; Alb, protid, định lượng Ig/tuần.
- PT, aPTT, fibrinogen/tuần.
- X Quang phổi thẳng, TPTNT/tuần; siêu âm tim, bụng, CT scan khi có nghi ngờ VOD, ổ nhiễm trùng.
- CMV-DNA mỗi tuần cho đến 100 ngày sau ghép hay khi có nghi ngờ tái hoạt (xem phác đồ điều trị CMV tái hoạt).
- EBV-DNA, HSV-DNA nếu có dấu hiệu nghi ngờ nhiễm các loại siêu vi trên.
- Cây máu, bilan nhiễm trùng, nhiễm nấm nếu có sốt nhiễm trùng trong giai đoạn sử dụng ức chế miễn dịch.
- Đo nồng độ CSA/Fk trong máu/2-3 lần/tuần: từ N+21, nếu [CSA]/[Fk] ổn định có thể chuyển sang đường uống)→ theo dõi 1 lần/tuần cho tới N100, mỗi lần tái khám cho tới khi ngưng thuốc.

Đánh giá và theo dõi mọc mảnh ghép theo:

- + Huyết đồ:
  - Thời điểm mọc mảnh ghép được định nghĩa là khi số lượng bạch cầu hạt trên  $500/\text{mm}^3$  trong 2 ngày liên tiếp, số lượng tiểu cầu trên  $20.000/\text{mm}^3$  và trước đó 3 ngày không truyền tiểu cầu.
- + Tủy đồ: vào N28 ( $\pm 7$  ngày), N100 ( $\pm 30$  ngày), 12 tháng ( $\pm 3$  tháng) sau ghép hay khi nghi ngờ có hiện tượng thải ghép.
- + Sinh học phân tử, FISH (X/Y), chimerism vào N28 ( $\pm 7$  ngày), N100 ( $\pm 30$  ngày), 12 tháng ( $\pm 3$  tháng) sau ghép hay khi nghi ngờ có hiện tượng thải ghép.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A. Bashey et al. Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index; Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016) 125-133.
2. Atta EH, de Oliveira DCM, Bouzas LF, Nucci M, Abdelhay E. Less Graft-Versus-Host Disease after Rabbit Antithymocyte Globulin Conditioning in Unrelated Bone Marrow Transplantation for Leukemia and Myelodysplasia: Comparison with Matched Related Bone Marrow Transplantation. PLoS ONE 9(9)(2014): e107155. doi:10.1371/journal.pone.0107155.
3. *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (2012)*.
4. Jean-Marie Tiercy. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? Haematologica 2016 Volume 101(6):680-687.
5. Kasamon et al. Prospective study of nonmyeloablative, HLA-mismatched unrelated BMT with high-dose post transplantation cyclophosphamide; November 2016. DOI 10.1182/bloodadvances.2016002766.

6. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2016.*
7. Paolo Anderlini et al; BMT protocol 0301 version 9.0; sponsored by National Institutes of Health, National Heart, Lung, Blood Institute National Cancer Institute (2013).
8. Piemontese et al; A comparison between allogeneic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical and unrelated donors in acute leukemia, *Journal of Hematology & Oncology* (2017).
9. R. S. Mehta et al. Post-transplantation cyclophosphamide versus conventional graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched unrelated donor haematopoietic cell transplantation; *British Journal of Haematology*, 2016, 173, 444–455.
10. Rubio et al. The impact of HLA-matching on reduced intensity conditioning regimen unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in patents above 50 years—a report from the EBMT acute leukemia working party; *Journal of Hematology & Oncology* (2016) 9:65.
11. *Transplant conditioning regimes: Transplant conditioning regimens in NTUH.*

# PHÁC ĐỒ GHÉP TỬY NỬA THUẬN HỢP HLA KHÔNG CÓ POST-CYCLOPHOSPHAMID

## 1. TỔNG QUAN VỀ HT

- Ghép tủy từ người cho nửa thuận hợp HLA (HT – Haploidentical transplantation) là một kỹ thuật mới trong ghép tế bào gốc tạo máu, kỹ thuật này có thể cho phép người bệnh được điều trị kịp thời nếu không có người cho thuận hợp HLA hoàn toàn.
- HT có thể thực hiện với người cho có 2 – 3 kháng nguyên HLA không thuận hợp. Do vậy, dễ tìm được người cho trong gia đình.
- HT được thực hiện với cả điều kiện hóa diệt tủy hoặc giảm liều (RIC) nên có thể thực hiện được trên bệnh nhân lớn tuổi, tổng trạng kém.
- HT tăng cường phản ứng mảnh ghép chống leukemia (GvL) và những hoạt tính của tế bào diệt tự nhiên hoạt hóa dị miễn dịch (alloreactive natural killer cell) nên có thể đạt được lui bệnh kéo dài.
- Tóm lại, HT là phương pháp ghép tủy được chọn khi không có người cho thuận hợp hoàn toàn (để giảm nguy cơ GvHD) hoặc đối tượng thuộc bệnh ác tính thuộc nhóm có nguy cơ cao (tăng cường GvL).

## 2. TIÊU CHUẨN CHỌN NGƯỜI CHO – NGƯỜI BỆNH

### 2.1. Chỉ định của HT

- Người bệnh cần ghép tủy để điều trị mà không có người cho thuận hợp hoàn toàn.
- Người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao: tái phát, kháng trị, hiện diện di truyền tế bào xấu.
- Điều trị GvHD kháng trị.

### 2.2. Chọn người cho

- Là người có liên hệ huyết thống khỏe mạnh, trưởng thành.
- Tuổi dưới 60.
- Không mang nguồn bệnh truyền nhiễm, đặc biệt là HIV, HBV, HCV, CMV, EBV.
- Đánh giá kỹ tình trạng sức khỏe, dấu ấn ung thư, thai kỳ (ở phụ nữ) trước khi lấy tế bào gốc.
- Có không quá 3 kháng nguyên HLA bất thuận hợp ở HLA-A, HLA-B và HLA-DRB1.

### 2.3. Chọn người bệnh

- Đối tượng là người bệnh có chỉ định ghép.
- Không trong tình trạng suy đa tạng hoặc suy tạng nặng (tim, thận, phổi, gan, tâm thần).
- Không trong tình trạng nhiễm trùng tiên triễn.

- Tuổi không quá 55.
- Chấp thuận HT là phương pháp điều trị.

### 3. BILAN TRƯỚC GHÉP CỦA NGƯỜI BỆNH

- Đánh giá lại toàn bộ quá trình bệnh (Bệnh án hội chẩn ghép – Chỉ số bệnh phổi hợp).
- Huyết đồ đầy đủ các thông số.
- Sinh hóa: Urea, Ion đồ, creatinine, calcium, phosphate, uric acid, ALT/AST, Bilirubin, Albumin, LDH, Cholesterol, C-reactive protein, đường.
- Đông máu toàn bộ (PT, APTT, fibrinogen).
- Test Coombs, sàng lọc kháng thể bất thường.
- Ferritine, Fe huyết thanh, TIBC.
- Siêu vi:
  - + Nhóm đã kiểm tra được: Cytomegalovirus (CMV), human immunodeficiency virus (HIV)-1, HIV-2, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), Epstein-Barr virus (EBV), toxoplasma, Giang mai (VDRL – MHA-TP) human T-lymphotropic virus (HTLV)-I, and HTLV-II.
  - + Nhóm chưa kiểm tra được: Herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV), adenovirus, influenza, HHV-6, HHV-8.
- ABO/Rh typing.
- HLA typing.
- Chimerism: xác định trước ghép.
- Creatinine clearance rate – độ thanh thải Creatinin
  - +  $CrCl = (U \times V)/P$  (U: nồng độ creatinin trong nước tiểu, V (ml): Thể tích nước tiểu/phút, P: nồng độ creatinin trong huyết tương).
  - + Dùng công thức Cockcroft-Gault:  $(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng} / 72 \times \text{creatinin máu (mg\%)}$ . Độ thanh thải creatinin bình thường ở nam là 90-140ml/min và nữ là 85-135ml/min.
- X-quang ngực (CXR), CT-scan, Điện tâm đồ (ECG), Siêu âm tim (EF).
- Tầm soát vi trùng
  - + Phết họng, mũi, hậu môn, đầu ra của ống sonde (có thể phát hiện methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE), Pseudomonas).
  - + Cây phân – Kháng sinh đồ.
- Kiểm tra dịch não tủy: cho bệnh nhân ALL, aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL), hoặc AML nghi ngờ có tổn thương thần kinh.
- Xét nghiệm tủy (hình thái học, di truyền tế bào, tồn lưu bệnh, dấu ấn miễn dịch).
- Đánh giá độ nhạy hóa trị – mức độ suy tủy của bệnh nền.
- Dự phòng tế bào gốc tự thân (nếu cần).
- Tầm soát kháng thể kháng tiểu cầu hoặc kháng HLA (nếu có thể).
- Khám răng miệng.
- Lưu trữ trứng, tinh trùng (nếu có thể).

- Gỡ bỏ những dị vật (nếu có thể) (vd. ống dẫn lưu...).
- Tư vấn với gia đình.
- Kháng sinh (Cipro), kháng nấm (Itra), kháng siêu vi (Ganci) dự phòng theo phác đồ.
- Hội chẩn liên chuyên khoa (nếu cần: tâm thần, thần kinh...).

#### 4. PHÁC ĐỒ ĐIỀU KIỆN HÓA

Fludarabin 30mg/m<sup>2</sup> (TTM) N-9, -8, -7, -6, -5, -4

Busulfan 4mg/kg (Uống) N-5, -4 (Hoặc 3,2mg/kg TTM)

ATG thở 3mg/kg (TTM) N-3, -2, -1

AraC 2g/m<sup>2</sup> (TTM) N-9, -8, -7, -6 (Tùy mức độ tăng cường FAB hoặc FABC)

Cyclo 50mg/m<sup>2</sup>, MMF nếu GvH >2 vào N-3

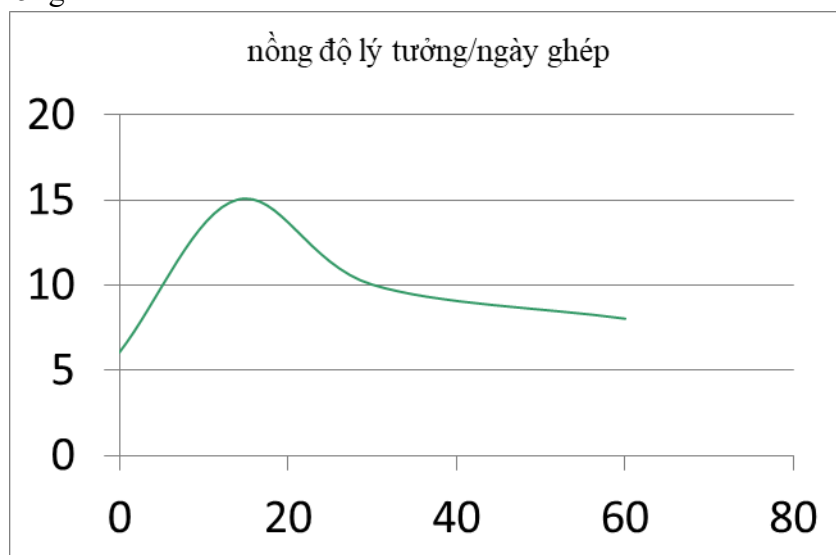
#### 5. DỊ GHÉP TẾ BÀO GỐC

Dị ghép tế bào gốc vào N0 và N1 với tổng số tế bào gốc (CD34) từ 2 – 8 x 10<sup>6</sup>/kg, bio-availability > 70% (có thể sử dụng từ nguồn tế bào gốc trữ lạnh (freeze) hoặc tế bào gốc tươi (fresh)).

#### 6. DỰ PHÒNG GvHD

Tacrolimus (TTM liên tục) bắt đầu từ N-3 với liều 0,02mg/kg và đích [FK] 15 – 20 ng/ml.

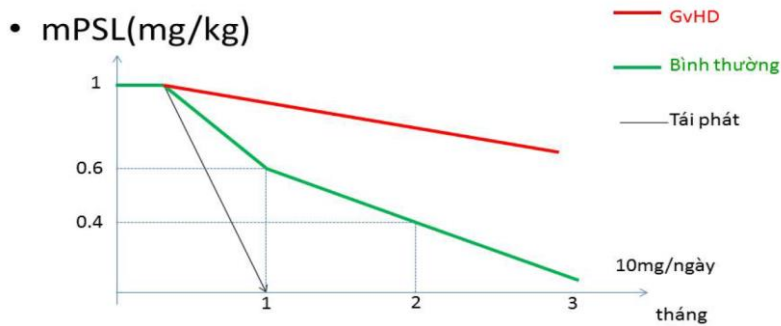
Nếu không có GvHD, giảm liều dần xuống 10ng/ml ở ngày 40 và 5-8ng/ml ngày 60. Duy trì liều 5ng/ml cho đủ 1 năm.



(Bảng 30.1)

mPSL 1mg/kg bắt đầu từ N-3 (ngày ghép sử dụng liều 500mg), điều chỉnh theo diễn tiến đáp ứng của ghép HT.

Giảm liều sau 4 tuần nếu không có GvHD. Duy trì 10mg/ngày cho đủ 1 năm.



(Bảng 30.2)

## 7. CHẾ ĐỘ CHĂM SÓC VÀ DINH DƯỠNG

- Phòng vô trùng, áp lực dương.
- Dự phòng CMV, vi trùng, nấm trước điều kiện hóa 5 ngày.
- Theo dõi Bilan xuất nhập 12h.
- Vệ sinh răng miệng bằng Betadin pha loãng.
- Dinh dưỡng: Giàu năng lượng, hấp vô trùng trước khi ăn, năng lượng tối thiểu cần đạt 50kcal/kg.

## 8. BILAN TRONG GHÉP CỦA NGƯỜI BỆNH

### 8.1. Theo dõi trong giai đoạn suy tủy

Khám lâm sàng kỹ phát hiện sớm nhiễm trùng, GvHD và các biến chứng khác.

Xét nghiệm

XN	T2	T3	T4	T5	T6	T7	CN
Tế bào máu	Pthh Pmnv	Pthh	Pthh Pmnv Hc lưới Mảnh vỡ HC	Pthh	Pthh Pmnv	Pthh	Pthh
	CRP, Ion đồ, BUN-Cre, ALT/AST, LDH, Bilirubin, Glycemia		CRP, Ion đồ, BUN-Cre, ALT/AST, LDH, Bilirubin, Glycemia, Ig		CRP, Ion đồ, BUN-Cre, ALT/AST, LDH, Bilirubin, Glycemia		CRP, Ion đồ, BUN-Cre, ALT/AST, LDH, Bilirubin, Glycemia
Đông máu			PT, aPTT, Fibri				
Siêu vi			CMV, Galacto				
Hình ảnh			XQ				
Dấu ấn			CD3, 4, 8, 18, 56				
Tủy đồ - Chimerism			X				
Nước tiểu			X				
FK	X	X	X	X	X	X	X



## 8.2. Theo dõi sau khi mọc bạch cầu hạt

Khám đánh giá kỹ tình trạng lâm sàng, phát hiện sớm tình trạng nhiễm virus, GvHD, hội chứng mọc mảnh ghép và các biến chứng khác.

### Xét nghiệm

XN	T2	T3	T4	T5	T6	T7	CN
Tế bào máu	Pthh Pmnv	Pthh	Pthh Pmnv Hc lưới Mảnh vỡ HC	Pthh	Pthh Pmnv	Pthh	Pthh
Sinh hóa	CRP, Ion đồ, BUN-Cre, ALT/AST, LDH, Bilirubin, Glycemia		CRP, Ion đồ, BUN-Cre, ALT/AST, LDH, Bilirubin, Glycemia, Ig		CRP, Ion đồ, BUN-Cre, ALT/AST, LDH, Bilirubin, Glycemia		CRP, Ion đồ, BUN-Cre, ALT/AS T, LDH, Bilirubin, Glycemia
Đông máu			PT, aPTT, Fibri				
Siêu vi			CMV, Galacto				
Hình ảnh	Khi có chỉ định						
Dấu ấn			CD3, 4, 8, 18, 56				
Tủy đồ - Chimerism	Khi có chỉ định						
Nước tiểu	Khi có chỉ định						
FK	X		X		X		X

## 8.3. Theo dõi: Là chế độ theo dõi ghép, tuy nhiên, HT cần có những chú ý thêm sau

- Độc tính phác đồ điều kiện hóa: Đánh giá lâm sàng - kiểm tra chức năng gan thận máu mỗi ngày (Bảng 30.3)

Độc tính	Độ I	Độ II	Độ III
Tim mạch	Bất thường nhẹ trên ECG, không cần điều trị	Bất thường trung bình trên ECG, cần điều trị	Bất thường nặng trên ECG, không đáp ứng hoặc đáp ứng ít với điều trị
Bàng quang	Tiểu máu đại thể và không có triệu chứng viêm bàng quang	Tiểu máu đại thể kèm với triệu chứng viêm bàng quang	Viêm bàng quang xuất huyết với tiểu máu mức độ lớn cần can thiệp ngoại khoa
Phổi	Khó thở nhẹ mà không có tổn thương hình ảnh hoặc ngược lại	Tổn thương phổi mà chưa cần can thiệp thở máy	Cần thở máy
Gan-Mật	Tăng Bilirubin từ 2 -	Tăng Bilirubin từ 6 -	Tăng Bilirubin >20mg/dl

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

	≤6mg/dl Tăng SGOT từ 2 - <5 lần Tăng cân từ 2,5 - <5%	<20mg/dl Tăng SGOT >5 lần Ascite >100ml hoặc tăng cân >5%	Bệnh Gan – não hoặc Ascite mắt bù
Viêm miệng	Đau, loét, không cần kiểm soát bằng thuốc giảm đau tĩnh mạch	Cần giảm đau nhóm Morphin	Viêm loét nặng cần đặt nội khí quản phòng ngửa hoặc viêm phổi hít
Tiêu hóa	Tiêu lỏng từ 500 - <2000ml/ngày	Tiêu lỏng >2000ml/ngày hoặc tiêu máu	Liệt ruột
Độ IV tương đương với mức độ tử vong, Seattle.			

- Mọc mảnh ghép: Huyết đồ mỗi ngày, Tủy đồ mỗi tuần.
- Hồi phục miễn dịch (lymphocyte): Huyết đồ, FCM (CD3,4,8,19,56), Ig mỗi tuần.
- Donor chimerism: Karyotype, VNTR-PCR.
- Lui bệnh hoàn toàn: Về mức độ Huyết học (log -3), Hình ảnh học (CT, PET-CT, MRI...), Sinh học phân tử (log -5).
- GvHD: CRP, AST-ALT, Bilirubin, IL2R (CD 25), T cell.

(Bảng 30.4)

Độ	Da	Gan mật	Tiêu hóa
0	Không	Bilirubin <2mg/dl	Không
1	Hồng ban <25% diện tích da và không có triệu chứng kèm theo	Bilirubin 2 - <3mg/dl	Tiêu lỏng từ 500 -1000ml/ngày Buồn nôn, nôn
2	Sẩn hồng ban 25 - <50% kèm ngứa hoặc tróc vảy	Bilirubin 3 - <6mg/dl	Tiêu lỏng từ 1000 -1500ml/ngày Buồn nôn, nôn
3	Hồng ban, bóng nước chiếm ≥50%	Bilirubin 6 - <15mg/dl	Tiêu lỏng >1500ml/ngày Buồn nôn, nôn
4	Đỏ da hoặc viêm loét hoặc bóng nước toàn thân	Bilirubin ≥15mg/dl	Đau bụng, có thể kèm với liệt ruột

- Nhiễm trùng: CRP, PCT, CMV, ADV, HHV6, BKV, ChestXr-CT, Asp, Candida. Quan trọng nhất là tình trạng mọc tủy (bạch cầu hạt, tiểu cầu) và lymphocyte. Thường được đánh giá vào tuần 1, 2, 3 sau ghép.

## 9. BIẾN CHỨNG THƯỜNG GẶP

**9.1. Biến chứng sớm:** Là những biến chứng xảy ra trong vòng 100 ngày ghép tủy. Có thể là biến chứng của phác đồ hóa trị liệu hoặc do nhiễm trùng (do tình trạng miễn dịch của cơ thể chưa hồi phục sau ghép) gây nên. Các biến chứng sớm bao gồm:

- *Tổn thương cơ quan do hóa trị liệu*: tùy mức độ có thể từ nhẹ đến rất nặng, cần can thiệp chuyên khoa (Bảng 30.3).
- *Biến chứng sớm có nguồn gốc do tổn thương nội mô*:

**9.1.1. Bệnh tắc tĩnh mạch trên gan**: là hội chứng độc tính trên gan, tỷ lệ mắc từ 3 - 50% tùy thuộc độ tổn thương gan trước ghép và hóa trị trong ghép. Bệnh thường xảy ra trong vòng 21 ngày sau ghép với tỷ lệ tử vong trung bình là 30%.

**9.1.2. Hội chứng thoát mao mạch (CLS)**: do tổn thương nội mô của mao mạch gây thoát dịch vào khoảng gian bào. Lâm sàng biểu hiện phù nhanh, tràn dịch đa màng, không đáp ứng với lợi tiểu xảy ra trong khoảng 15 ngày đầu của ghép. Yếu tố nguy cơ là tia xạ, yếu tố tăng trưởng tế bào. Bệnh có tiên lượng rất nặng.

**9.1.3. Hội chứng mọc mầm ghép (ES)**: do sự giải phóng một lượng lớn hóa chất trung gian tiền viêm của neutrophil gây tổn thương nội mô. Có thể biểu hiện nhiều mức độ gồm: sốt, hồng ban và có thể phù phổi (thâm nhiễm phổi không do nhiễm trùng). 80% sẽ giới hạn trong vòng 1 - 5 ngày với Corti liệu pháp.

**9.1.4. Xuất huyết phế nang lan tỏa (DHA)**: nguyên nhân do tổn thương lớp màng phế nang – mao mạch bởi điều kiện hóa, tần suất từ 2 – 17% đối với dị ghép, 80% diễn tiến tới suy hô hấp cần thở máy với tỷ lệ tử vong từ 80 - 100%.

**9.1.5. Bệnh vi mạch huyết khối do ghép (HSCT-TMA)**: do tổn thương nội mô mao mạch dẫn đến hình thành vi huyết khối và tiêu thụ các yếu tố đông trong lòng mao mạch.

**9.1.6. Hội chứng viêm phổi không rõ nguyên nhân (IPS)**: là diễn tiến tổn thương phổi trong ghép mà không do nguyên nhân nhiễm trùng (được cho là tổn thương bởi điều kiện hóa, với các yếu tố nguy cơ là tia xạ, lớn tuổi, loạn sinh tủy hay GvHD từ trước).

- *Biến chứng nhiễm trùng trong ghép*
  - + Giai đoạn sớm (N0 – N30): Giai đoạn giảm bạch cầu hạt: thường nhất là vi khuẩn (cả Gr- và Gr+), vi nấm, HSV.
  - + Giai đoạn sau mọc mầm ghép (N30 – N100): Giai đoạn ức chế miễn dịch, nổi trội là nhiễm siêu vi (HSV, CMV, HHV6, Adeno...) sau đó là các nguyên nhân của nấm, vi trùng.
  - + Giai đoạn muộn (Sau N100): vẫn còn tổn thương của hệ miễn dịch nên vẫn còn nguy cơ của nhiễm trùng, tuy nhiên có giảm đáng kể so với hai giai đoạn trên.

**9.2. Bệnh mảnh ghép chống ký chủ – GvHD (Bảng 30.4)**: Là nguy cơ chính của dị ghép, được chia thành cấp (trước N100) và mạn (sau N100).

Đối với thể cấp, tỷ lệ khoảng 32%, gây tổn thương trên da, tiêu hóa hoặc gan mật và hầu hết độ II – III được kiểm soát tốt bằng phác đồ dự phòng GvHD.

Xử trí: Corti 1-2mg là lựa chọn đầu tiên. Nếu không kiểm soát được, ATG 3mg/kg x 5 ngày hoặc/và MMF 2-3g/ngày là lựa chọn bước 2.

### 9.3. Biến chứng muộn

Biến chứng muộn sau ghép là biến chứng rất phức tạp của quá trình điều trị bệnh lý ung thư, bao gồm cả biến chứng của hóa trị liệu và GvHD mạn. Tất cả các cơ quan đều

có thể bị ảnh hưởng, do vậy, bệnh nhân cần được thăm khám kỹ sau ghép để phát hiện, đặc biệt là ung thư thứ phát sau hóa trị.

### 10. TIÊU CHUẨN XUẤT VIỆN VÀ KẾ HOẠCH THEO DÕI NGOẠI TRÚ

- Xuất viện khi mọc mảnh ghép ổn định, dinh dưỡng tốt, toàn bộ là thuốc uống.
- Lịch tái khám định kỳ mỗi tuần trong tháng đầu, mỗi 2 tuần trong 2 tháng tiếp theo. Sau đó tùy tình trạng lâm sàng và diễn tiến có thể thay đổi phù hợp.
- Xét nghiệm khi tái khám gồm: Huyết đồ, sinh hóa, nồng độ ức chế miễn dịch. Chẩn đoán hình ảnh khi có nghi ngờ, CMV mỗi tháng.
- Thuốc gồm thuốc ức chế miễn dịch, thuốc điều trị biến chứng mạn và thuốc dự phòng P. Carinii đến 1 năm sau ghép.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Bé, Trần Văn Bình, Bửu Mật, Nguyễn Tân Bình, Bao Minh Hiền. Ghép tủy xương. Nhà xuất bản Y học 2001.
2. Hiroyasu Ogawa. Haplo-identical HCT from family members. WBMT Symposium (Hanoi, Vietnam) 2011.
3. Hiroyasu Ogawa. Unmanipulated HLA 2-3 antigen–mismatched (haplo-identical) bone marrow transplantation using only pharmacological GVHD prophylaxis. Experimental Hematology 2008.
4. Kazuhiro Ikegame. HLA haplo-identical transplantation and further. Taiwan - 2012.
5. Katsuji Kaida. Unmanipulated HLA-Haploidentical (2-3 antigen-mismatched) stem cell transplantation using myeloablative or reduced intensity preconditioning regimen. ASH 2011.
6. BMT data book 2008. Cambridge University Press.
7. Thoma's Hematopoietic cell Transplantation 2011.
8. EBMT 6<sup>th</sup> Edition 2012. European School of Hematology.

## **PHÁC ĐỒ SỬ DỤNG CYCLOPHOSPHAMIDE SAU DỊ GHÉP TBG NỬA THUẬN HỢP**

### **1. CHỈ ĐỊNH SỬ DỤNG CYCLOPHOSPHAMIDE SAU DỊ GHÉP NỬA THUẬN HỢP**

Sử dụng để phòng ngừa phản ứng mô ghép chống chủ cấp tính sau dị ghép nửa thuận hợp. Hiện có thể áp dụng thêm trong trường hợp dị ghép cùng huyết thống và dị ghép không cùng huyết thống nhưng kết quả chưa rõ ràng.

### **2. BILAN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU**

#### **2.1. Bilan xét nghiệm thường quy trước khi bắt đầu tiến hành dị ghép nửa thuận hợp**

- Công thức máu, phết máu ngoại biên, nhóm máu.
- Tủy đồ, sinh thiết tủy, di truyền học phân tử, dấu ấn miễn dịch (tùy từng loại bệnh).
- Chức năng gan: AST, ALT, Bilirubin TP/TT, GGT, Albumin, Protid.
- Chức năng thận: Creatinin, BUN.
- Điện giải đồ, CRP.
- Xét nghiệm đông máu: PT, aPTT, Fibrinogen.
- Tổng phân tích nước tiểu.
- Xquang ngực, siêu âm tim, siêu âm bụng, điện tâm đồ.
- Xét nghiệm siêu vi: HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc total, anti-HCV, HIV, HTLV-1, CMV-IgG/IgM, VDRL, EBV-IgG/IgM, Toxoplasma IgG/IgM, ký sinh trùng sốt rét.
- HLA, Anti-HLA.

#### **2.2. Bilan xét nghiệm để vào ngày sử dụng Cyclophosphamide liều cao**

- Công thức máu, ion đồ mỗi ngày.
- AST, ALT, Creatinin, Bilirubin TP/TT, CRP cách ngày.

### **3. PHÁC ĐỒ SỬ DỤNG CYCLOPHOSPHAMIDE LIỀU CAO**

Bệnh nhân được truyền hóa chất điều kiện hóa  $\pm$  tia xạ trước ngày truyền tế bào gốc.

N0: Bệnh nhân được truyền tế bào gốc tạo máu. Ghi nhận lại các thông tin sau khi hoàn tất truyền tế bào gốc:

- Ngày giờ bắt đầu và kết thúc truyền tế bào gốc.
- Lượng tế bào gốc truyền vào (CD34+, MNC).
- Biến chứng gì xảy ra trong quá trình truyền tế bào gốc.

Vào N+3, N+4 (tương đương giờ 72 và 96 sau khi kết thúc truyền tế bào gốc), bắt đầu truyền Cyclophosphamide:

- Liều Cyclophosphamide 50mg/kg mỗi ngày.
- Cách pha: Cyclophamide được pha vào Natriclorua 0,9% với nồng độ cuối cùng tối đa là 20mg/ml.
- Cách truyền: Truyền tĩnh mạch trong 3 giờ.
- Sau khi kết thúc Cyclophosphamide, 24 giờ sau (N+5) sẽ bắt đầu thuốc ức chế miễn dịch (như Tacrolimus, MMF) và G-CSF.

#### **4. ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ**

##### **4.1. Ngăn ngừa viêm bàng quang xuất huyết bằng Mesna và đa truyền dịch**

- Mesna liều bằng 1,5-2 lần liều của Cyclophosphamide. Truyền liên tục, bắt đầu ít nhất 4 giờ trước liều Cyclophosphamide đến hết N+5.
- Đa truyền dịch: 3L/m<sup>2</sup>/ngày trong N+3, +4 và +5. Có thể kết hợp với Furosemide. Theo dõi bilan xuất nhập và nước tiểu mỗi ngày.

##### **4.2. Chống ói bằng Ondansetron**

#### **5. MỘT SỐ ĐIỀU LƯU Ý KHI SỬ DỤNG CYCLOPHOSPHAMIDE LIỀU CAO**

##### **5.1. Hội chứng phóng thích cytokine (Cytokine release syndrome)**

- Nguyên nhân: Phóng thích cytokine từ các tế bào lympho T dị phản ứng.
- Triệu chứng: Bệnh nhân có thể sốt cao trong các ngày từ N+1 đến hết N+5 (Đỉnh điểm thường là N+3 hay N+4). Nếu nặng hơn còn có thể suy thận, suy gan, rối loạn điện giải, suy hô hấp, phù...
  - Điều trị:
    - + Hỗ trợ bằng thuốc hạ sốt TTM, điều chỉnh điện giải, xuất nhập mỗi ngày. Có thể khởi động kháng sinh tĩnh mạch trong trường hợp không loại trừ được sốt giảm bạch cầu hạt. Hạn chế sử dụng corticoid.
    - + Nếu diễn tiến nặng (hạ huyết áp cần sử dụng vận mạch, suy hô hấp cần phải thở máy, hay suy gan, suy thận mức độ 4): Bổ sung thêm Tocilizumab ± Corticoid.

##### **5.2. Để tối ưu hóa hiệu quả, không được sử dụng bất cứ thuốc ức chế miễn dịch nào trước N+5 bao gồm: Cyclosporin A, Tacrolimus, MMF, methotrexate, methylprednisolone, dexamethasone, Hydrocortisone...**

##### **5.3. Không sử dụng G-CSF trước N+5.**

##### **5.4. Đảm bảo điều trị phòng ngừa nhiễm trùng, nhiễm nấm, nhiễm siêu vi và PCP như các phương pháp dị ghép khác.**

#### **6. MỘT SỐ PHÁC ĐỒ CÓ PHÒNG NGỪA PHẢN ỨNG MÔ GHÉP CHỐNG CHỦ BẰNG CYCLOPHOSPHAMIDE LIỀU CAO**

##### **6.1. Phác đồ giảm cường độ**

Thuốc	Ngày											
	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5
Cyclophosphamide 14,5mg/kg/ngày	X	X										
Fludarabine 30mg/m <sup>2</sup> /ngày	X	X	X	X	X							
Busulfan I.V 130mg/m <sup>2</sup> /ngày				X	X							
Cyclophosphamide 50mg/kg/ngày										X	X	



## PHÁC ĐỒ HUY ĐỘNG TẾ BÀO GỐC MÁU NGOẠI VI

### 1. BILAN TRƯỚC KHI THU THẬP TẾ BÀO GỐC

- Huyết đồ, nhóm máu, KST sốt rét.
- Đông máu toàn bộ (PT, aPTT, Fibrinogen).
- ALT, AST, Creatinin, BUN, Bilirubin (TP, TT), Protid, Albumin, LDL, HDL, cholesterol, VLDL, đường huyết, ion đồ, CRPhs.
- Siêu vi: HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, VDRL, HTLV1, Toxoplasma.
- XQ phổi, ECG, siêu âm tim, siêu âm bụng.
- TPTNT.

### 2. PHÁC ĐỒ HUY ĐỘNG TẾ BÀO GỐC TRONG TRƯỜNG HỢP BỆNH NHÂN TỰ GHÉP TẾ BÀO GỐC

#### ❖ Mục tiêu thu thập tế bào gốc

- $CD34+ \geq 5 \times 10^6$ /kg người nhận cho mỗi lần ghép.
- Cây CFU: mọc dày (trong trường hợp tế bào gốc được trữ đông lạnh).

#### 2.1. Huy động tế bào gốc bằng G-CSF hoặc G-CSF kết hợp Plexirafor

##### 2.1.1. Huy động tế bào gốc bằng G-CSF

- Chỉ định: thu thập tế bào gốc ở bệnh nhân đa u tủy, lymphoma, bạch cầu cấp có chỉ định tự ghép.
- Huy động tế bào gốc bằng G-CSF 10  $\mu$ g/kg/ngày TDD chia 2 lần sáng và chiều cách nhau 12 giờ, từ N1 cho đến trước lần thu thập tế bào gốc sau cùng.
- Ngày bắt đầu thu tế bào gốc là N4 hoặc N5 khi  $CD34+$ /máu ngoại vi  $\geq 20$  tế bào/ $\mu$ L.
- Thu thập tế bào gốc bằng máy chiết tách tự động (Cobe spectra hoặc spectra optia), xử lý khoảng 2 – 3 lần thể tích máu bệnh nhân, thu thập tế bào gốc 1 – 3 ngày để đạt được đủ số lượng tế bào  $CD34+$  mục tiêu.

##### 2.1.2. Huy động tế bào gốc bằng G-CSF kết hợp Plexirafor

- Chỉ định:
  - + Thất bại với lần huy động tế bào gốc trước đó.
  - + Số lượng tế bào  $CD34+$ /máu ngoại vi thấp ( $< 20$  tế bào/ $\mu$ L) liên tục, nguy cơ huy động tế bào gốc thất bại.
- Đối với bệnh nhân thất bại với lần huy động tế bào gốc trước đó:
  - + Bệnh nhân được tiêm G-CSF 10  $\mu$ g/kg/ngày TDD chia 2 lần sáng và chiều cách nhau 12 giờ, từ N1 cho đến N3.
  - + Vào N4, nếu  $CD34+$ /máu ngoại vi  $< 20$  tế bào/ $\mu$ L, bệnh nhân được tiêm Plexirafor 240 $\mu$ g/kg TDD vào buổi tối (11 giờ trước giờ dự kiến thu thập tế bào gốc).
  - + Vào N5, nếu  $CD34+$ /máu ngoại vi  $< 20$  tế bào/ $\mu$ L hoặc lượng tế bào gốc thu thập không đủ mục tiêu, bệnh nhân tiếp tục được tiêm Plexirafor 240 $\mu$ g/kg TDD vào buổi tối và thu thập tế bào gốc vào ngày hôm sau nếu  $CD34+$ /máu ngoại vi  $\geq 20$  tế bào/ $\mu$ L.



- + Plerixafor được dùng tối đa 3 liều.
- Đối với bệnh nhân có nguy cơ huy động tế bào gốc thất bại, là những bệnh nhân có CD34<sup>+</sup>/máu ngoại vi < 20 tế bào/ $\mu$ L vào ngày dự kiến thu thập tế bào gốc:
  - + Bệnh nhân tiếp tục tiêm G-CSF và thêm Plerixafor 240 $\mu$ g/kg TDD vào buổi tối. Thu thập tế bào gốc vào ngày hôm sau nếu CD34<sup>+</sup>/máu ngoại vi  $\geq$  20 tế bào/ $\mu$ L.
  - + Plerixafor được dùng tối đa 3 liều.

## **2.2. Huy động tế bào gốc bằng Cyclophosphamide hoặc Vepeside kết hợp G-CSF**

### **2.2.1. Huy động tế bào gốc bằng Cyclophosphamide liều cao kết hợp G-CSF**

- Chỉ định: thu thập tế bào gốc ở bệnh nhân có các bệnh lý ác tính về máu và các bướu đặc khi không sử dụng phác đồ điều kiện hóa có Cyclophosphamide.
- Cyclophosphamide liều 2g/m<sup>2</sup>/ngày được pha trong Natriclorua 0,9% hoặc Glucose 5% TTM 3 giờ trong 2 ngày (N1, N2).
- Mesna 5,6g/m<sup>2</sup>/ngày trong 3 ngày liên tục (N1,N2, N3) được pha trong Natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch liên tục trước Cyclophosphamide 4 giờ.
- Truyền dịch 3l/m<sup>2</sup>/ngày với 2/3 dung dịch Glucose 5% và 1/3 dung dịch Natriclorua 0,9% trong 3 ngày.
- Khi bạch cầu hạt trung tính < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L thì dùng G-CSF liều 10 $\mu$ g/kg/ngày TDD chia 2 lần sáng và chiều cách nhau 12 giờ, cho đến trước lần thu thập tế bào gốc sau cùng.
- Ngày bắt đầu thu thập tế bào gốc khi CD34<sup>+</sup>/máu ngoại vi  $\geq$  20 tế bào/ $\mu$ L.
- Thu thập tế bào gốc 1 – 3 ngày để đạt được đủ số lượng tế bào CD34<sup>+</sup> mục tiêu.

### **2.2.2. Huy động tế bào gốc bằng Vepeside kết hợp G-CSF**

- Chỉ định: thu thập tế bào gốc ở bệnh nhân lymphoma và bạch cầu cấp có chỉ định tự ghép.
- Vepeside liều 200mg/m<sup>2</sup> được pha trong Natriclorua 0,9% TTM 1 giờ trong 3 ngày liên tiếp.
- Khi bạch cầu hạt trung tính < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L thì dùng G-CSF liều 16 $\mu$ g/kg/ngày TDD chia 2 lần sáng và chiều cách nhau 12 giờ cho đến lần thu thập tế bào gốc sau cùng.
- Ngày bắt đầu thu thập tế bào gốc khi CD34<sup>+</sup>/máu ngoại vi  $\geq$  20 tế bào/ $\mu$ L.
- Thu thập tế bào gốc 1 – 3 ngày để đạt được đủ số lượng tế bào CD34<sup>+</sup> mục tiêu.

## **2.3. Huy động tế bào gốc ngay sau hóa trị liệu liều cao**

- Chỉ định: thu thập tế bào gốc ở bệnh nhân lymphoma và bạch cầu cấp có chỉ định tự ghép.
- Bệnh nhân được điều trị với các phác đồ hóa trị liệu liều cao như CHOP, R-CHOP, các giai đoạn tăng cường của phác đồ điều trị bạch cầu cấp dòng tủy.
- Khi bạch cầu hạt trung tính < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L thì dùng G-CSF liều 10 $\mu$ g/kg/ngày TDD chia 2 lần sáng và chiều cách nhau 12 giờ cho đến lần thu thập tế bào gốc sau cùng.
- Ngày bắt đầu thu thập tế bào gốc khi CD34<sup>+</sup>/máu ngoại vi  $\geq$  20 tế bào/ $\mu$ L.

- Thu thập tế bào gốc 1 – 3 ngày để đạt được đủ số lượng tế bào CD34<sup>+</sup> mục tiêu.

### 3. PHÁC ĐỒ HUY ĐỘNG TẾ BÀO GỐC TRONG TRƯỜNG HỢP BỆNH NHÂN GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOẠI

#### 3.1. Mục tiêu thu thập tế bào gốc

- CD34+  $\geq 7 \times 10^6$ /kg cân nặng bệnh nhân.
- Cây CFU: mọc dày (trong trường hợp tế bào gốc được trữ đông lạnh).

**3.2. Chỉ định:** thu thập tế bào gốc ở người cho là người khỏe mạnh.

**3.3. Huy động tế bào gốc bằng G-CSF hoặc G-CSF kết hợp Plexirafor:** tương tự với trường hợp dành cho bệnh nhân tự ghép.

#### LƯU TRỮ TẾ BÀO GỐC SAU THU THẬP

- Tế bào gốc sau thu thập sẽ được chuyển qua ngân hàng máu để xử lý và lưu trữ đông lạnh.
- Nếu tế gốc được lưu trữ tươi thì sẽ lưu trữ ở khoa Ghép tế bào gốc ở tủ lạnh 2 – 8°C, tối đa 3 ngày.

### 4. THEO DÕI

#### 4.1. Xét nghiệm

- Bệnh nhân: theo dõi TPTM, ion đồ trước và sau thu thập tế bào gốc, đông máu toàn bộ trước mỗi lần thu thập tế bào gốc.
- Túi tế bào gốc: Huyết đồ trước và sau xử lý, cấy tìm vi trùng, cấy tìm vi nấm, cấy cụm mọc tế bào, đếm CD34<sup>+</sup> tế bào gốc thu thập được.

#### 4.2. Bệnh nhân

Truyền các chế phẩm máu (hồng cầu lắng, tiểu cầu đậm đặc) tia xạ và qua bộ lọc nhằm duy trì Hemoglobin  $\geq 90$  g/L, số lượng tiểu cầu  $\geq 50 \times 10^9$ /L.

#### 4.3. Biến chứng

Tai biến trong chiết tách tế bào gốc máu ngoại vi ít xảy ra, có thể gặp giảm Canxi máu do tác dụng của dung dịch chống đông trong lúc chiết tách, hoặc nhiệt độ giảm, giảm huyết áp, nhức đầu, mệt.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (2012)*.
2. William Hematology, McGraw-Hill Medical, seventh edition.
3. Giuseppe et al, “ Intermediate dose etoposide plus G-CSF 16ug/kg is more effective than cyclophosphamide 4g/m<sup>2</sup> plus G-CSF 10ug/kg in PBSC mobilization of lymphoma patients”, *Lymphoma and Leukemia (2007)*, pp 1951-1960.
4. ESH, *Haematopoietic Stem Cell Transplantation (2008)*, 5<sup>th</sup> edition.
5. NHS England, “Clinical commissioning policy: use of Plerixafor for stem cell mobilisation (update)”(January 2014).
6. Huỳnh Văn Mẫn (2017), Bước đầu đánh giá hiệu quả tự ghép tế bào gốc trong lymphoma không Hodgkin tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

# PHÁC ĐỒ THU THẬP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỪ TỦY XƯƠNG

## 1. CHUẨN BỊ NGƯỜI CHO TRƯỚC THU THẬP

### 1.1. Tiền sử bệnh và khám lâm sàng

- Tiền sử tiêm ngừa vaccine.
- Tiền sử du lịch gần đây.
- Tiền sử truyền máu.
- Đánh giá nguy cơ bệnh truyền nhiễm.
- Đánh giá khả năng mang thai (cả ở người cho là trẻ em thiếu niên).
- Thăm khám toàn diện các cơ quan.

### 1.2. Xét nghiệm

- Tổng phân tích tế bào máu, phết máu, nhóm máu, VS, đông máu.
- Chức năng gan thận, glucose, ion...
- Tầm soát MRSA (qua phết mũi họng).
- HLA (được check cẩn thận và xác nhận của chuyên gia HLA).
- CMV, VZV, EBV, Toxoplasma, HBV, HCV, HIV1/2, HTLV-1, VDRL.
- Tầm soát thêm những tác nhân gây bệnh đặc biệt mà người cho sinh sống hoặc đi tới (Sốt rét, giun...)
- Tổng phân tích nước tiểu, Xquang, siêu âm, ECG.
- Test thai ( $\beta$ HcG) nếu cần thiết.
- Tất cả kết quả tầm soát + cam kết thủ thuật sẽ được chuyển đến phòng thủ thuật cùng hồ sơ thu thập tế bào gốc tủy xương.

## 2. NHIỆM VỤ CỦA NHÓM GHEP

- Xác nhận kỹ kết quả HLA.
- Hội chẩn bệnh viện  $\rightarrow$  xác định chỉ định ghép và ngày giờ tiến hành thu thập tủy xương.
- Tư vấn cho gia đình và thân nhân (ký cam kết).
- Chuẩn bị hồ sơ người cho trước thu thập.
- Lên kế hoạch cụ thể (bao gồm ngày giờ)  $\rightarrow$  gửi các khoa phòng, liên hệ sắp xếp phòng mổ.
- Chuẩn bị bệnh nhân.
- Kiểm tra và truyền tế bào gốc sau thu thập.

## 3. NHIỆM VỤ CỦA NHÓM CHỈ ĐẠO GHEP

- Phân công nhân lực thực hiện thu thập tế bào gốc tủy xương:
  - + Ít nhất 2 bác sĩ thu thập trực tiếp.
  - + Ít nhất 1 người hỗ trợ tại chỗ (bác sĩ hoặc điều dưỡng) – Bơm tủy vào túi, thêm ACD, kiểm tra dụng cụ, tiếp liệu.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- + 1 người hỗ trợ vòng ngoài (bác sĩ hoặc điều dưỡng) – Theo dõi liên tục thể tích tủy thu được, đảm bảo bổ sung đủ ACD, tính toán thể tích theo số lượng TNC.
- + 1 người theo dõi dụng cụ sử dụng (điều dưỡng).
- + 1 người chuyển mẫu xét nghiệm (điều dưỡng hoặc hộ lý)-chuyển mẫu tủy đến khoa Huyết sinh học + báo kết quả qua điện thoại cho người hỗ trợ vòng ngoài.
- + Phương tiện di chuyển.

### 4. NHIỆM VỤ CỦA CÁC KHOA PHÒNG

- Khoa huyết sinh học: thực hiện xét nghiệm khấn mẫu tủy vào ngày thu thập.
- Khoa dấu ấn miễn dịch: đếm TB CD34+.
- Khoa ngân hàng tế bào gốc: cấy cụm, cấy vi trùng vi nấm túi tế bào gốc tủy xương, rửa hồng cầu nếu có chỉ định.
- Vật tư trang thiết bị: Chuẩn bị dụng cụ ít nhất trước 1 ngày thu thập tế bào gốc tủy xương.

### 5. DỤNG CỤ

#### 5.1. Dụng cụ bắt buộc (nên dự trữ dư so với dự kiến)

- 2 bộ thu thập tủy xương.
- 1 thùng rác chứa kim và dụng cụ chọc tủy.
- 2 ống xét nghiệm EDTA → đếm số lượng TNC.
- 2 túi ACD 500ml.
- Các nhãn dành cho túi tế bào gốc và ống xét nghiệm.
- 3 ống tiêm rút sẵn 50ml Heparine.
- Ít nhất 4 kim chọc tủy xài 1 lần.

#### 5.2. Dụng cụ hỗ trợ tại phòng phẫu thuật

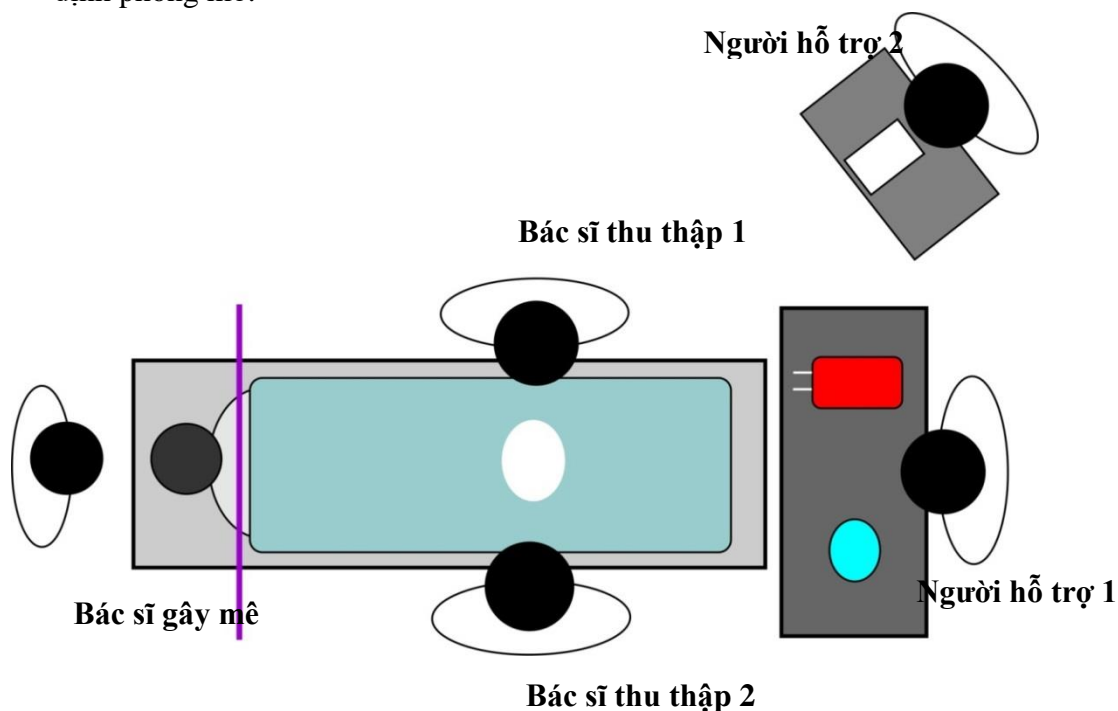
- Khay nhỏ để dụng cụ.
- Bàn Mayo (để dụng cụ + giá treo túi tế bào gốc).
- Khay nhỏ đựng nước muối sinh lý kèm heparin (1000IU/L) để tráng bơm tiêm và dụng cụ chọc tủy.
- Giá treo túi tế bào gốc.
- Bảng tính thể tích tủy xương thu thập (file excel).

### 6. MỤC TIÊU THU THẬP

- ❖ Nếu dị ghép tế bào gốc: không cần xử lý tủy xương hay loại bỏ huyết thanh sau thu thập
  - Liều TNC cho ghép từ anh em ruột phù hợp HLA:  $2,5 \times 10^8$  cells/kg.
  - Liều TNC cho bệnh nhân bệnh lý Hb:  **$4,0 \times 10^8$  cells/kg.**
- ❖ Nếu dị ghép tế bào gốc: cần xử lý tủy xương hay loại bỏ huyết thanh sau thu thập
  - Liều TNC cho ghép từ anh em ruột phù hợp HLA:  $3,5 \times 10^8$  cells/kg.
  - Liều TNC cho BN bệnh lý Hb:  **$5,0 \times 10^8$ /kg.**

## 7. QUY TRÌNH CHUẨN BỊ

- Người thu thập (BV.TMHH) và đội ngũ phòng mổ (BV NĐ1 nếu người cho là trẻ em hoặc BV Đại học Y Dược nếu người cho là người lớn) sẽ gặp nhau tại phòng phẫu thuật ít nhất 20 phút để chuẩn bị.
- Không nên vượt quá 10-14 người trong phòng mổ → đảm bảo vô trùng.
- Người hỗ trợ kiểm tra lại dụng cụ theo checklist sẵn có.
- Gây mê nội khí quản theo phác đồ tại phòng mổ.
- Đặt người cho ở tư thế nằm sấp, hơi nâng cao mông, chèn gối giữ tay người cho ở tư thế thoải mái nhất.
- 2 người thu thập và 1 người hỗ trợ rửa tay, sát trùng da, trải champ theo quy định phòng mổ.



## 8. QUY TRÌNH THU THẬP

- Người hỗ trợ 1: Ráp bộ túi thu thập tế bào gốc theo hướng dẫn. Có thể gắn túi lên giá. Mở miệng túi ra, khóa tất cả các khóa lại.
- Người hỗ trợ 1: Tiếp tục bày dụng cụ lên bàn, bao gồm bơm tiêm, kim chọc tủy, túi ACD, ống EDTA xét nghiệm.
- Người hỗ trợ 1: Chuẩn bị khoảng 3 bơm tiêm 20cc có chứa sẵn heparin.
- Người hỗ trợ 1: Chuẩn bị khay chứa dung dịch NaCl 0,9% có pha heparin (nồng độ 1000IU/L), bơm tráng heparin các kim chọc tủy và bơm tiêm → đặt ngay ngắn trên bàn.
- Người hỗ trợ 1: Thêm 50ml ACD vào túi chứa tế bào gốc tủy xương, tương đương 500ml tủy thu thập (450ml tủy + 50ml ACD).

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- Người lo dụng cụ vòng ngoài: ghi chép thời gian bắt đầu tiến hành, diễn tiến cuộc phẫu thuật, dụng cụ và thuốc sử dụng.
- Người hỗ trợ 2: Luôn chú ý ghi nhận thể tích của mỗi lần hút vào báng, luôn thông báo thể tích tổng cộng cho bác sĩ thu thập để thêm đủ ACD. Đồng thời tính toán thể tích cần thiết theo TNC (thông báo từ khoa Huyết sinh học).
- Công thức tính thể tích cần thu thập:

$$\text{Thể tích cần (ml)} = \frac{\text{Liều TNC (x } 10^8/\text{kg)} \times \text{Cân nặng bệnh nhân (kg)} \times 100}{\text{TNC trong mẫu tủy xét nghiệm (x } 10^9/\text{l)}}$$

Tất cả công tác của người hỗ trợ đều đòi hỏi sự tập trung và độ chính xác cao, nếu có bất cứ khó khăn nào trong việc tính toán và theo dõi nên thông báo để có sự kiểm tra, đối chiếu.

### 8.1. Quá trình chọc hút tủy xương

- Tất cả các công đoạn phải đảm bảo vô trùng tuyệt đối.
- Nếu thu thập tế bào gốc tủy xương trẻ em, ít nhất 1 trong 2 bác sĩ phải là người có nhiều kinh nghiệm.
- Thu thập từ mào chậu sau, 2 bác sĩ cùng thu thập một lúc ở cả 2 mào chậu.
- Một lần hút không quá 5ml tủy → chuyển ống tiêm cho người hỗ trợ 1.
- Mỗi lần hút phải đổi một vị trí khác, hoặc một độ sâu khác. Không quá 5 lần hút cho cùng một vị trí với các độ sâu khác nhau.
- Khi đổi vị trí, nên tối thiểu vị trí xuyên da.
- Người hỗ trợ 1: nhận ống tiêm từ bác sĩ thu thập → vừa bơm vào túi tế bào gốc vừa đọc to thể tích của từng ống để người hỗ trợ 2 ghi nhận chính xác.
- Người hỗ trợ 1: Bơm tráng lại heparin các ống tiêm trước khi đưa lại cho bác sĩ thu thập.
- Quan sát túi tế bào gốc, nếu có dấu hiệu đông → bơm 1 ống 20ml heparin vào trong túi và trộn đều.
- Khi đạt được khoảng nửa thể tích dự kiến → trộn đều túi tế bào gốc và lấy khoảng 2ml → nhanh chóng chuyển mẫu đến khoa Huyết sinh học để đếm số lượng bạch cầu → thông báo qua điện thoại cho người hỗ trợ 2 để tính toán thể tích cần thu thập thêm. (Tối đa từ 15-20ml/kg).
- Tiếp tục thu thập đến khi đủ số lượng TNC mong muốn (có thể thực hiện nhiều lần đếm TNC nếu cần thiết).
- Người hỗ trợ 2: Luôn chú ý thể tích tủy xương đã thu thập được. Thêm 10ml ACD cho mỗi 100ml tủy thêm vào.
- Nếu thu thập quá mức 20ml/kg → phải truyền hồng cầu lắng hỗ trợ (tia xạ và truyền qua bộ lọc). Nên dùng máu tự thân nếu có thể.
- Kết thúc thu thập tế bào gốc, các bác sĩ sẽ tiêm thuốc tê vào các vị trí màng xương đã chọc → chuyển người cho về phòng hồi sức để theo dõi, có thể sử dụng thuốc giảm đau TTM trong ngày đầu tiên sau thu thập tế bào gốc.

### 8.2. Hoàn tất thu thập

- Sau khi hoàn tất thu thập, người hỗ trợ 1 sẽ hút hết khí trong túi tế bào gốc ra và đóng nắp lại.

- 
- Mở các khóa của bộ lọc bên dưới và dẫn tế bào gốc được lọc vào trong các túi chuyển nhỏ hơn.
  - Bơm rửa toàn bộ hệ thống dây với 10ml ACD.
  - Sau khi lọc xong → lấy mẫu xét nghiệm TNC và CD 34, cấy cụm, cấy vi trùng, vi nấm.
  - Khóa túi cuối cùng lại → hàn kín bằng stopper → Nhanh chóng chuyển về khoa ghép tế bào gốc để truyền cho bệnh nhân (Phải dán nhãn đầy đủ).

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. ABMT-COLL-017 Bone marrow harvest procedure, DukeMedecine, 2014.
2. Bone marrow harvest: Procedure for Medical staff and BMT Co-ordinators, Imperial College Healthcare NHS Trust, 2013.
3. Procedure for preparing the bone marrow harvest and transport box, mild-counts and transport of fresh bone marrow harvests, Imperial College Healthcare NHS Trust, 2013.
4. Bone marrow harvest for sibling donors, Department of Clinical Haematology, Oxford BMT programme, Oxford University Hospitals, April 2014.

## **QUY TRÌNH THU THẬP TẾ BÀO GỐC TỪ MÁU NGOẠI VI Ở TRẺ NHỎ, NHẸ CÂN**

### **1. ĐỊNH NGHĨA**

Quy trình thu thập tế bào gốc từ máu ngoại vi với phương pháp cài đặt thủ công (MNC) thực hiện trên hệ thống máy COBE SPECTRA nhằm mục đích thu thập được những tế bào gốc tốt về chất lượng và đáp ứng được các yêu cầu về chuyên môn cho công tác ghép tế bào gốc.

Tuy nhiên, thu thập tế bào gốc máu ngoại vi (PBSC) ở trẻ em nhỏ (trọng lượng <10kg) với máy chiết tách tế bào tự động gặp nhiều khó khăn và phức tạp bởi các vấn đề: Thể tích máu để làm đầy kit chiết tách vượt quá 25% tổng thể tích máu của bệnh nhân, thiết lập đường truyền gặp nhiều khó khăn...

Vì vậy, làm đầy hệ thống chiết tách bằng hồng cầu có thể giúp ổn định huyết động của bệnh nhân, khi hemoglobin dưới 12g/dl cần truyền hồng cầu cho bệnh nhân trước khi tiến hành thu thập và cần phải có hai đường truyền đủ lớn để tiến hành thu thập.

### **2. CHỈ ĐỊNH**

- Người cho tế bào gốc trong trường hợp dị ghép tế bào gốc.
- Người bệnh trong trường hợp tự ghép tế bào gốc.

### **3. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Suy tuần hoàn, rối loạn huyết động.
- Suy hô hấp.
- Rối loạn đông máu tiến triển.
- Rối loạn điện giải.
- Không hợp tác.
- Trong trường hợp cân nặng < 30kg hoặc thiếu máu cần làm đầy hệ thống chiết tách bằng 1 đơn vị hồng cầu (đã thuận hợp và nếu là dị ghép thì đơn vị hồng cầu phải được lọc bạch cầu và tia xạ).

### **4. BILAN TRƯỚC THU THẬP**

Bệnh nhân hội đủ điều kiện và đã tiến hành huy động tế bào gốc, đến ngày thu thập Bác sĩ khám và đánh giá tình trạng lâm sàng cho phép thực hiện thu thập TBG:

- Bệnh nhân được tiếp đón tại đơn vị chiết tách tế bào.
- Thực hiện công thức máu và đếm số lượng tế bào CD34.
- Kết quả có thể tiến hành thu thập:
  - + TC >80k/ $\mu$ l.
  - + Hemoglobine >12g/dl.
  - + CD34 + >20/ $\mu$ .



- + Chức năng tim phổi và các xét nghiệm thường quy trong giới hạn bình thường.
  - Một đường truyền tĩnh mạch trung tâm và một đường truyền ngoại vi (đường truyền ở TM bẹn là tốt nhất) hoặc hai đường truyền tĩnh mạch trung tâm.
  - Nếu những kết quả này không đạt được, quyết định trì hoãn lấy tế bào gốc sẽ được thảo luận với bác sĩ có trách nhiệm chính với bệnh nhân.

## 5. TRANG THIẾT BỊ

Tất cả các thiết bị sử dụng sẽ được kiểm tra và đánh giá chất lượng đảm bảo tiêu chuẩn.

- Máy COBE SPECTRA.
- Bộ Kit CARADIAN COBE SPECTRA.
- Máy hàn dây di động.
- Bộ găng tay vô khuẩn và sạch.
- 1 lọ cồn sát khuẩn.
- Các ống xét nghiệm.
- Băng ép kích thước 5x5 và 10x10.
- Kéo.
- Băng dính có lỗ nhỏ.
- Bộ đo huyết áp.
- Dây Garrot.
- 1000ml nước muối sinh lý.
- 2 x 750ml chống đông ACDA.
- Canxi ống.
- Thuốc ngủ (Midazolam...).

## 6. KỸ THUẬT

- Lắp bộ kit vào máy theo hướng dẫn của COBE SPECTRA.
- Cài đặt các thông số theo hướng dẫn của hệ thống.
- Chuẩn bị các dụng cụ để mở vein.
- Tiếp đón bệnh nhân, mời đi vệ sinh.
- Cho bệnh nhân nằm trên giường và kiểm tra huyết áp.
- Nhập các thông số của bệnh nhân vào máy: cân nặng, chiều cao, chỉ số hematocrite, máy sẽ tính toán thể tích máu của bệnh nhân, chọn lựa thể tích máu xử lý (2 đến 3 lần tổng thể tích máu của bệnh nhân).
- Làm đầy hệ thống chiết tách bằng 1 đơn vị hồng cầu (đã thuận hợp và nếu là dị ghép thì đơn vị hồng cầu phải được lọc bạch cầu và tia xạ) trước khi kết nối hệ thống thu thập với bệnh nhân.
- Mở hai đường truyền (đã có sẵn), nối với bộ kit, cố định với băng dính.
- Tiến hành chạy máy và làm theo các chỉ dẫn trên máy.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- Chọn lựa màu sắc khoảng 1-2% so với hematocrite đối với dị ghép hoặc từ 2-3% đối với tự ghép. Kiểm tra màu sắc của mẫu thường xuyên và đóng các valve thu thập nếu màu sắc không phù hợp.
- Phòng ngừa hạ canxi máu bằng canxi gluconat 10% với: 3ml ở đầu và ở cuối mỗi tổng thể tích máu bệnh nhân (TBV).
- Dẫn dò bệnh nhân báo lại tất cả các triệu chứng bất thường chủ yếu là cảm giác tê như kim châm, đây thường là dấu hiệu của hạ canxi huyết và cần phải bù canxi.
- Có thể sử dụng thuốc an thần cho trẻ nhưng không thường quy mà cho người thân ở cùng với trẻ với những vật dụng mà trẻ yêu thích...
- Dán nhãn để xác định túi tế bào gốc và nhãn thông tin bệnh nhân lên túi thu thập TBG.
- Điền đầy đủ vào giấy chiết tách trong quá trình thực hiện.
- Kết thúc quá trình, lưu 2 catheter và băng tại vị trí tiêm. Khuyến cáo bệnh nhân nên duy trì băng từ 4-5 giờ.
- Hàn dây và gửi mẫu cho ngân hàng TBG.

### 7. THEO DÕI

#### 7.1. Theo dõi hoạt động của máy

- Sự ổn định của dòng chảy chiết tách.
- Xử lý các lỗi kỹ thuật.

#### 7.2. Theo dõi biến chứng

- Hạ huyết áp: nằm đầu thấp, bù dịch.
- Sốc giao cảm: xử trí tương tự Hạ huyết áp.
- Hạ calci: giảm tốc độ AC và bù Calci.
- Phản ứng dị ứng: thuốc chống dị ứng.
- Các biến chứng khác: viêm mạch, tụ máu, thuyên tắc khí, nhiễm trùng, mất các thành phần khác của máu...

#### 7.3. Theo dõi bệnh nhân tổng quát

- Monitoring.
- Chăm sóc cấp I.
- Bilan trước và sau khi chạy: Huyết đồ, Sinh hóa máu (Ion đồ là quan trọng nhất), Đông máu toàn bộ.

### 8. ĐÁNH GIÁ SAU THU THẬP

- Nếu thu thập số lượng tế bào CD34 + khoảng từ 6 – 8 x 10<sup>6</sup> thì ngưng thu thập, nếu không đạt thì trao đổi với Bs chịu trách nhiệm.
- Thời gian thu thập tối đa không quá 3 ngày.

### 9. THEO DÕI SAU THU THẬP VÀ XUẤT VIỆN

Sau thu thập bệnh nhân tiếp tục được theo dõi tại khoa điều trị tối thiểu 24 giờ và đến khi số lượng tiểu cầu >50k/ul và tình trạng lâm sàng ổn định.

# QUY TRÌNH THU THẬP TẾ BÀO LYMPHO SỬ DỤNG TRONG DLI

## 1. ĐỊNH NGHĨA

- Trước đây, một trong những lựa chọn điều trị tối ưu duy nhất trong trường hợp tái phát sau ghép TBG hoặc sau ghép tủy xương là một cuộc ghép thứ hai. Tuy nhiên, nguy cơ và biến chứng đe dọa tính mạng sau cuộc ghép tiếp theo là rất cao. Một chiến lược điều trị mới có thể loại bỏ sự cần thiết cho một cuộc ghép thứ hai ở một số bệnh nhân là **Truyền tế bào lympho của người cho (DLI: Donor lymphocyte infusion)**
- **Truyền tế bào lympho của người cho (DLI)** là một hình thức của liệu pháp miễn dịch sử dụng sau khi ghép TBG tạo máu.

## 2. LÝ DO THỰC HIỆN DLI

### 2.1. Để tiêu diệt tồn lưu tế bào ác tính

- DLI có thể được xem xét và chỉ định sau khi ghép nếu có dấu hiệu tái phát của bệnh hoặc mức độ tồn lưu tế bào ác tính còn vượt quá giới hạn cho phép.
- Các tế bào lympho của người cho nhận diện tế bào của bệnh nhân như tế bào lạ và có thể tấn công chúng gây ra một tình trạng gọi là tình trạng mảnh ghép chống ký chủ (GVHD), hiện tượng này có thể nặng và thậm chí đe dọa tính mạng.
- Tuy nhiên, đó cũng là một khía cạnh có lợi vì quá trình này có thể diệt các tế bào ác tính còn lại rất hiệu quả (phản ứng GvL).
- Hiệu quả thay đổi trên từng bệnh nhân.

### 2.2. Để điều trị chimerism hỗn hợp

- Thường chỉ định trong mini ghép hoặc ghép với phác đồ điều kiện hóa giảm cường độ.
- Nếu xét nghiệm cho thấy rằng có tình trạng chimerism hỗn hợp và đang giảm dần, khi đó DLI có thể được xem xét chỉ định. Điều này có thể giúp ngăn ngừa bệnh tái phát trong tương lai.

## 3. CHỈ ĐỊNH

Người cho tế bào gốc cho cuộc ghép trước đó.

Đồng ý cho tế bào Lympho.

## 4. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Suy tuần hoàn, rối loạn huyết động.
- Suy hô hấp.
- Rối loạn đông máu tiến triển.
- Rối loạn điện giải.
- Không hợp tác.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- Cần nhắc trong trường hợp cân nặng <30kg hoặc thiếu máu nặng cần làm đầy hệ thống chiết tách bằng 1 đơn vị hồng cầu (đã thuận hợp và nếu là dị ghép thì đơn vị hồng cầu phải được lọc bạch cầu và tia xạ).

### 5. BILAN TRƯỚC THU THẬP

Bệnh nhân hội đủ điều kiện cho tế bào lympho, đến ngày thu thập Bác sĩ khám và đánh giá tình trạng lâm sàng cho phép thực hiện thu thập:

- Bệnh nhân được tiếp đón tại đơn vị chiết tách tế bào.
- Thực hiện công thức máu và đếm số lượng tế bào lympho.
- Kết quả có thể tiến hành thu thập:
  - + TC > 80k/ $\mu$ l.
  - + Hemoglobine >8g/dl.
  - + Chức năng tim phổi và các xét nghiệm thường quy trong giới hạn bình thường.
- Nếu những kết quả này không đạt được, quyết định trì hoãn lấy tế bào gốc sẽ được thảo luận với bác sĩ có trách nhiệm chính với bệnh nhân.

### 6. TRANG THIẾT BỊ

Tất cả các thiết bị sử dụng sẽ được kiểm tra và đánh giá chất lượng đảm bảo tiêu chuẩn.

- Máy COBE SPECTRA.
- Bộ Kit CARADIAN COBE SPECTRA.
- Máy hàn dây di động.
- Bộ găng tay vô khuẩn và sạch.
- 2 kim số 18G.
- 1 lọ cồn sát khuẩn.
- Các ống xét nghiệm.
- Băng ép kích thước 5x5 và 10x10.
- Kéo.
- Băng dính có lỗ nhỏ.
- Bộ đo huyết áp.
- Dây Garrot.
- 1000ml nước muối sinh lý.
- 2 x 750ml chống đông ACDA.
- Canxi ống.

### 7. KỸ THUẬT

- Lắp bộ kit vào máy theo hướng dẫn của COBE SPECTRA.
- Cài đặt các thông số theo hướng dẫn của hệ thống.
- Chuẩn bị các dụng cụ để mở vein.
- Tiếp đón bệnh nhân, mời đi vệ sinh.
- Cho bệnh nhân nằm trên giường và kiểm tra huyết áp.

- Nhập các thông số của bệnh nhân vào máy: cân nặng, chiều cao, chỉ số hematocrite, máy sẽ tính toán thể tích máu của bệnh nhân, chọn lựa thể tích máu xử lý (2 đến 3 lần tổng thể tích máu của bệnh nhân).
- Luồn kim thứ nhất vào vị trí cánh tay bệnh nhân (ưu tiên các tĩnh mạch vùng khuỷu), nối kim với bộ kit, cố định kim với băng dính. Tương tự cho tay còn lại.
- Tiến hành chạy máy và làm theo các chỉ dẫn trên máy.
- Chọn lựa màu sắc khoảng 1-3% so với hematocrite. Kiểm tra màu sắc của mẫu thường xuyên và đóng các valve thu thập nếu màu sắc không phù hợp. Dặn dò bệnh nhân báo lại tất cả các triệu chứng bất thường chủ yếu là cảm giác tê như kim châm, đây thường là dấu hiệu của hạ canxi huyết và cần phải bù canxi.
- Dán nhãn để xác định túi tế bào và nhãn thông tin bệnh nhân lên túi thu thập.
- Điền đầy đủ vào giấy chiết tách trong quá trình thực hiện.
- Kết thúc quá trình, lưu 2 catheter và băng tại vị trí tiêm. Khuyến cáo bệnh nhân nên duy trì băng từ 4-5 giờ.
- Hàn dây và gửi mẫu cho ngân hàng TBG.

## 8. THEO DÕI

### 8.1. Theo dõi hoạt động của máy

- Sự ổn định của dòng chảy chiết tách.
- Xử lý các lỗi kỹ thuật.

### 8.2. Theo dõi biến chứng

- Hạ huyết áp: nằm đầu thấp, bù dịch.
- Sốc giao cảm: xử trí tương tự Hạ huyết áp.
- Hạ calci: giảm tốc độ AC và bù Calci.
- Phản ứng dị ứng: thuốc chống dị ứng.
- Các biến chứng khác: viêm mạch, tụ máu, thuyên tắc khí, nhiễm trùng, mất các thành phần khác của máu...

### 8.3. Theo dõi bệnh nhân tổng quát

- Monitoring.
- Chăm sóc cấp I.
- Bilan trước và sau khi chạy: Huyết đồ, Sinh hóa máu (Ion đồ là quan trọng nhất), Đông máu toàn bộ.

## 9. ĐÁNH GIÁ SAU THU THẬP

Nếu thu thập số lượng tế bào lympho đủ thì ngưng thu thập, nếu không đạt thì trao đổi với Bs chịu trách nhiệm.

Thời gian thu thập tối đa không quá 3 ngày.

## 10. THEO DÕI SAU THU THẬP VÀ XUẤT VIỆN

Sau thu thập bệnh nhân tiếp tục được theo dõi tại khoa điều trị tối thiểu 24 giờ và đến khi số lượng tiểu cầu >50k/ul và tình trạng lâm sàng ổn định.

## KỸ THUẬT TRUYỀN LYMPHOCYTE CỦA NGƯỜI CHO ĐỂ ĐIỀU TRỊ

### 1. ĐỊNH NGHĨA

Truyền lymphocyte của người cho (DLI – Donor lymphocyte infusion) là phương pháp điều trị chuyên sâu sau ghép bằng cách truyền thêm tế bào lymphocyte T(CD3) của người cho (trong cuộc ghép trước) nhằm tạo phản ứng mảnh ghép chống leukemia (GvL) để điều trị bệnh tái phát sớm sau ghép hoặc trong trường hợp mảnh ghép chưa mọc hoàn chỉnh (mixed chimerism).

Về cơ chế, DLI là liệu pháp miễn dịch - tế bào để điều trị bệnh ác tính tái phát sau ghép.

### 2. CHỈ ĐỊNH

- 2.1. Bệnh tái phát sớm sau ghép bệnh lý ác tính.
- 2.2. Mảnh ghép chưa mọc hoàn thiện (mixed chimerism).
- 2.3. Một số chỉ định trong trường hợp tái hoạt hóa virus dai dẳng sau ghép.

### 3. PHƯƠNG PHÁP

#### 3.1. Nguồn tế bào lymphocyte

- Điều chế chọn lọc tế bào T từ máy chuyên dụng.
- Dùng máu toàn phần (nếu cùng nhóm máu) dựa vào kết quả đếm CD3 máu ngoại vi. Phương pháp này đơn giản nhưng lưu ý thể tích máu có thể lớn, cần truyền chậm, tuân thủ nguyên tắc như một cuộc truyền máu.  
Ví dụ: Bệnh nhân nặng 50kg, người cho có CD3 máu = 1000/ul.  
Với liều  $1,10^6$ /kg, có nghĩa bệnh nhân cần 50 triệu CD3.  
Vậy thể tích máu V cần lấy =  $50 \times 10^6 / 1000(\text{ul}) = 50.000(\text{ul}) = 50(\text{ml})$ .  
Tuy nhiên, nếu liều là  $1.10^7$  thì thể tích V sẽ là 500ml, một thể tích đáng lưu ý cho cả người cho và người nhận.

#### 3.2. Liều dùng

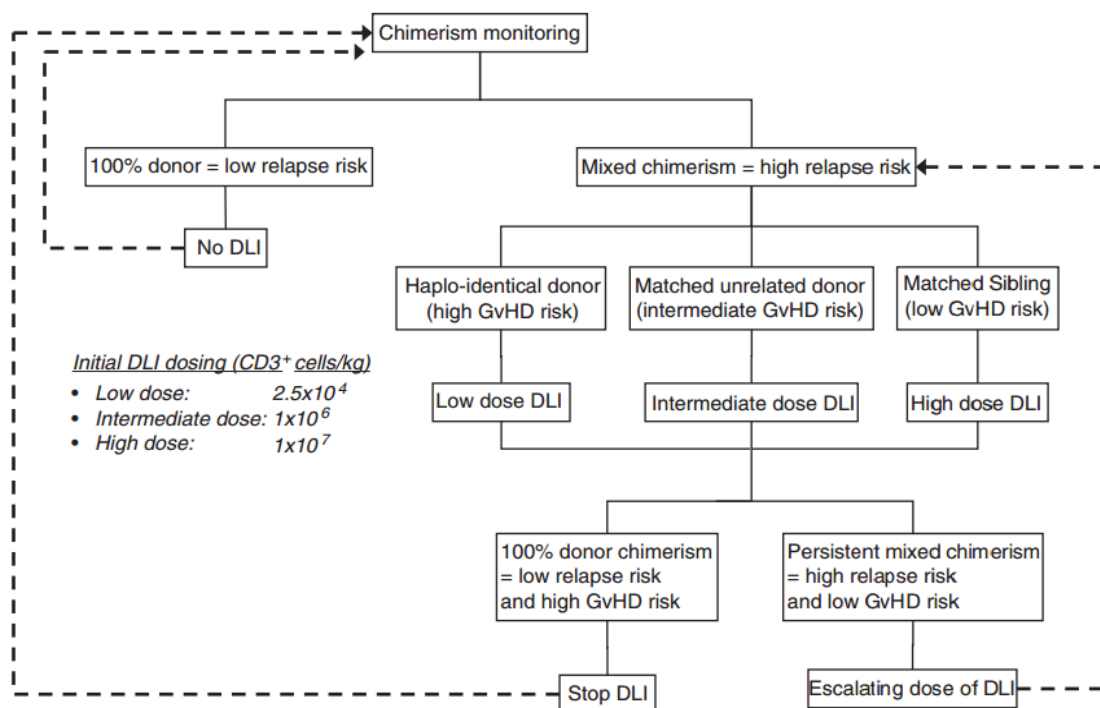
- Liều thấp:  $2,5 \times 10^4 \text{CD3/kg}$ .
- Liều trung bình:  $1 \times 10^6 \text{CD3/kg}$ .
- Liều cao:  $1 \times 10^7 \text{CD3/kg}$ .
- Liều dùng được cân nhắc cụ thể dựa vào nguy cơ xảy ra GvHD, (haploidentical>unrelated>matched-sibling).

#### 3.3. Cách dùng

- Cân nhắc liều đầu tùy vào sự khác biệt GvH/HvG.
- Lặp lại DLI mỗi tuần với trường hợp tái phát, mỗi 2 tuần với trường hợp mảnh ghép chưa mọc hoàn chỉnh cho đến khi đạt được mục đích hoặc GvHD cấp xuất hiện.

- Những liều sau có thể tăng dần tùy đánh giá đáp ứng.
- Một số báo cáo cho thấy lặp lại tới 14 lần DLI mới đạt hiệu quả.

### Sơ đồ tham khảo:



## 4. HIỆU QUẢ

- Trong trường hợp mảnh ghép chưa mọc hoàn chỉnh (mixed): đạt 86,8% có đáp ứng và chỉ 13,2% có xuất hiện GvHD cấp độ II-IV (Theo: Blood Cancer Journal (2013) 3, e137; doi:10.1038/bcj.2013.39; published online 30 August 2013).
- Trong trường hợp tái phát sau ghép, các báo cáo chỉ là những ca lâm sàng có đáp ứng ban đầu, còn hiệu quả lâu dài cần phải được tổng hợp nhiều hơn.

## 5. TÁC DỤNG PHỤ

**5.1. Phản ứng GvHD:** nhiều mức độ (Tham khảo bài GvHD), cần được theo dõi bằng chế độ dị ghép nghiêm ngặt.

**5.2. Ức chế tủy:** Trong giai đoạn mảnh ghép chưa mọc ổn định, giảm tế bào máu ngoại vi là tác dụng phụ ức chế tủy của DLI, chiếm từ 18-50%, được nâng đỡ bằng Hồng cầu lắ, tiểu cầu đậm đặc, G-CSF.

## 6. THEO DÕI

- Theo dõi chế độ dị ghép.
- Đánh giá đáp ứng và lặp lại DLI mỗi 1-2 tuần.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

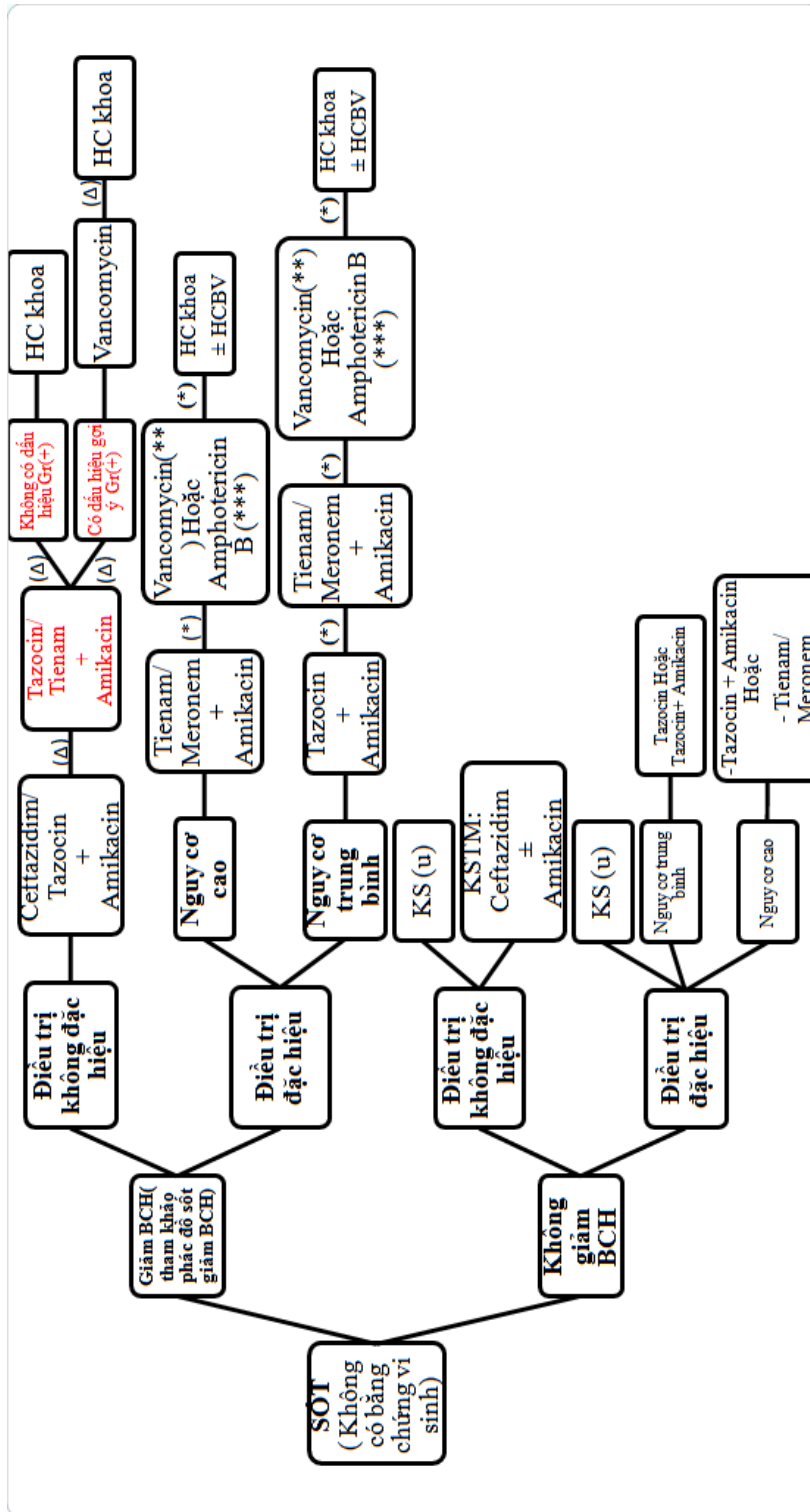
1. C-H Pui, Risk-adapted donor lymphocyte infusion based on chimerism and donor source in pediatric leukemia, Blood cancer journal 2013.
2. Hiroyasu Ogawa. Haplo-identical HCT from family members. WBMT Symposium(Hanoi, Vietnam) 2011.
3. Hiroyasu Ogawa. Unmanipulated HLA 2-3 antigen–mismatched (haplo-identical) bone marrow transplantation using only pharmacological GVHD prophylaxis. Experimental Hematology 2008.
4. Kazuhiro Ikegame. HLA haplo-identical transplantation and further. Taiwan - 2012.
5. Katsuji Kaida. Unmanipulated HLA-Haploidentical(2-3 antigen-mismatched) stem cell transplantation using myeloablative or reduced intensity preconditioning regimen. ASH 2011.
6. BMT data book 2008. Cambridge University Press.
7. Thoma's Hematopoietic cell Transplantation 2011.
8. EBMT 6th Edition 2012. European School of Hematology.



**NHIỄM TRÙNG –  
NHIỄM NẤM –  
VIRUS**



# QUY ĐỊNH SỬ DỤNG KHÁNG SINH KINH NGHIỆM TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC TP HCM



(\*) theo dõi 24-72h

(Δ) theo dõi 48-72h

(\*\*) **Chỉ định Vancomycin:** xem phác đồ sốt giảm BCH

- Tình trạng nhiễm trùng biểu hiện lâm sàng nghiêm trọng liên quan đến catheter.
- Cây máu dương tính đối với vi trùng Gr (+) không cần đến kết quả định danh cũng như test nhạy cảm.
- Biết được dòng phé cầu kháng với Penicillin/Cephalosporin hoặc Staphylococcus kháng với Methicillin.
- Tụt HA hoặc shock nhiễm trùng mà không tìm được tác nhân gây bệnh.
- Nhiễm trùng mô mềm.
- Nhóm nguy cơ nhiễm S. viridans, nhiễm trùng huyết (category 2B); nhiễm trùng màng nhày nặng (liên quan đến dùng liều cao Cytarabine) và dự phòng với quinolones hoặc TMP-SMX.

(\*\*\*) **Chỉ định Amphotericin B:** BN sốt giảm BCH+

(1) sốt liên tục  $\geq 4$  ngày + đã sử dụng KSTM phổ rộng;

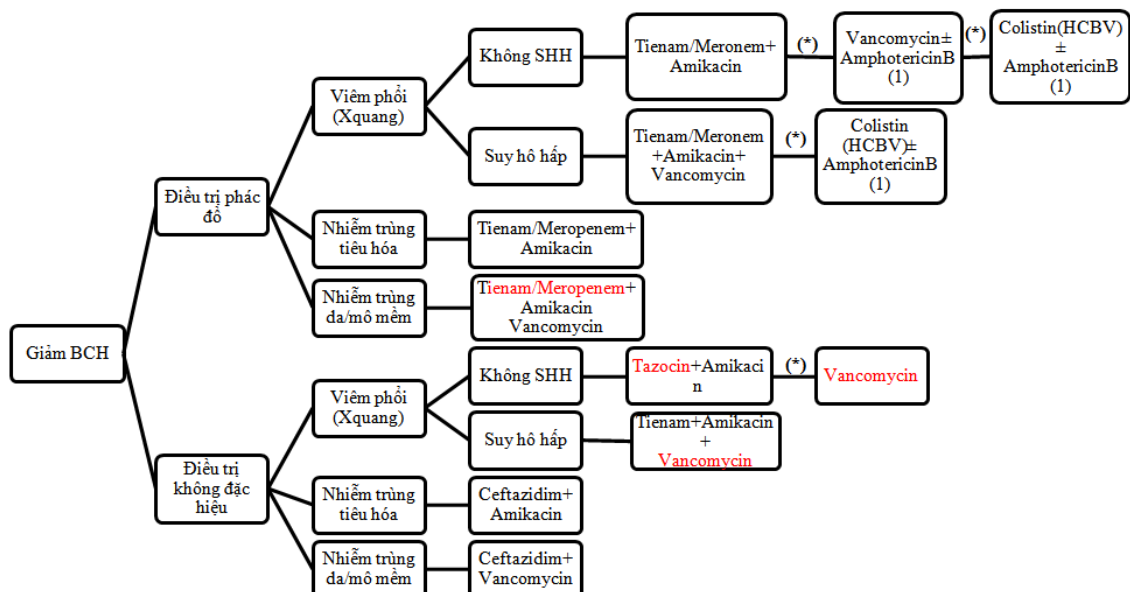
(2) Hết sốt 2-3 ngày  $\rightarrow$  sốt lại

(3) bằng chứng nhiễm nấm (proven). (4) HCBV

1. Nhóm nguy cơ cao: AML điều trị tấn công, tăng cường; ALL điều trị giai đoạn tấn công; dị ghép, tụy ghép TBG.

2. BN không giảm BCH:

- Điều trị đặc hiệu: cho KS uống nếu BN có khả năng quay lại BV trong vòng 3h, và cho quay lại BV trong 3 ngày.
- Điều trị không đặc hiệu: đánh giá tình trạng BN và xu hướng giảm BCH.

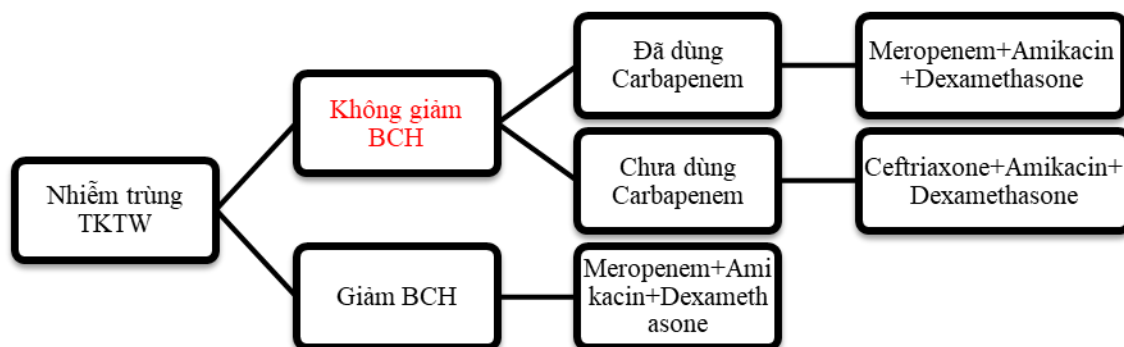


\*\*Meronem xem xét sử dụng cho BN nguy cơ cao [BN ghép (tụy ghép, dị ghép), AML]

**(1): Nếu chưa loại trừ nhiễm nấm**



*\*Theo dõi 24-48h*



**Liều Meropenem trong VMN: 2g mỗi 8h (trẻ em: 40mg/kg mỗi 8h)  
Dexamethasone 0,8mg/kg/ngày x 4 ngày**

## NHIỄM KHUẨN ĐA KHÁNG

### 1. CHẨN ĐOÁN BỆNH

#### 1.1. Chẩn đoán xác định

Khi có bằng chứng vi sinh rõ ràng (Cấy máu, cấy nước tiểu, vết thương...) ra vi khuẩn đa kháng.

#### 1.2. Chẩn đoán nghi ngờ

Khi nhiễm trùng đã được điều trị với các kháng sinh đầy đủ (3 trong 5 nhóm kháng sinh ở VK Gr(-) ở mục 1.3. hoặc Vancomycin ở VK Gr(+)) nhưng không cải thiện lâm sàng, mặc dù không tìm thấy bằng chứng vi sinh:

- Còn sốt dai dẳng + marker viêm tăng nhanh.
- Bất ổn về huyết động (sốc nhiễm trùng).
- Viêm phổi tiến triển – Suy hô hấp.
- Viêm mô tế bào hoặc hoại tử lan rộng.

#### 1.3. Năm nhóm kháng sinh phổ biến điều trị VK Gr(-)

- PNC kháng Pseudomonas: như Piperacillin-tazobactam và Ticarcillin-clavulanic acid.
- Cephalosporin: như Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefepime...
- Carbapenem: như Imipenem, Meropenem, Ertapenem...
- Aminoglycoside: như Amikacin, Gentamycin...
- Fluorquinolone: như Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin...
  - Nếu vi khuẩn Gr(-) kháng các thuốc thuộc  $\geq 3$  nhóm kháng sinh kể trên (ví dụ: Ceftazidime, Amikacin, Ciprofloxacin) thì gọi là **vi khuẩn đa kháng thuốc (MDR=Multidrug-resistant)**.
  - Nếu vi khuẩn Gr(-) kháng với hầu hết các kháng sinh, chỉ còn nhạy 1-2 kháng sinh thì gọi là **vi khuẩn kháng thuốc diện rộng (XDR=Extensively drug – resistant)**.
  - Nếu vi khuẩn Gr(-) kháng với tất cả các kháng sinh thì gọi là **vi khuẩn toàn kháng (PDR=Pandrug-resistant)**.

#### 1.4. Các vi khuẩn đa kháng phổ biến trong huyết học

- Nhóm Gr(-): Pseudomonas aeruginosa, Acinobacter spp., Enterobacteriaceae (E.coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp.)
- Nhóm Gr(+): Staphylococcus aureus kháng methycillin (MRSA), Staphylococcus aureus kháng trung bình với Vacomycin (VISA), Enterococcus kháng Vancomycin (VRE).

### 2. ĐÁNH GIÁ YẾU TỐ NGUY CƠ TĂNG KHẢ NĂNG NHIỄM VI KHUẨN ĐA KHÁNG<sup>[2]</sup>

- Phân lập được vi khuẩn kháng thuốc.
- Trước đây đã từng nhiễm vi khuẩn kháng thuốc.

- Từng sử dụng kháng sinh phổ rộng kéo dài trước đó và/hay có phòng ngừa với Ciprofloxacin.
- Bệnh nền kèm theo đang diễn tiến nặng trên lâm sàng (ung thư kháng hóa trị liệu, suy thận, suy tim, nhồi máu cơ tim, đái tháo đường khó kiểm soát...)
- Thời gian nằm viện kéo dài (đặc biệt nằm khu ICU).
- Có đặt sonde tiểu, sonde TMTW hoặc có thông khí xâm lấn.  
*Càng nhiều yếu tố thì khả năng nhiễm vi khuẩn đa kháng càng cao.*

### 3. XÉT NGHIỆM TRƯỚC ĐIỀU TRỊ

- Xét nghiệm thường quy:
  - *Số lượng TB.*
  - *Sinh hóa: quan trọng chức năng gan, thận và điện giải.*
  - *Các marker viêm: CRP, procalcitonin.*
  - *Đông máu, TPTNT.*
- Chẩn đoán hình ảnh: Xquang ngực, CTscan ngực nếu có viêm phổi, siêu âm tim, bụng.
- Xét nghiệm vi sinh:
  - *Cấy máu 2 nơi: Tĩnh mạch trung ương và ngoại vi*
  - *Cấy những vị trí nghi ngờ: nước tiểu, chân sonde, phân, mụn mủ da, đàm, dịch chảy rửa khí phế quản, dịch màng phổi, phết họng ...*
- *Khí máu động mạch nếu BN có viêm phổi.*

### 4. ĐÁNH GIÁ ĐỘ NẶNG

**Theo thang điểm SOFA (đánh giá mức độ suy đa cơ quan):**

Hệ cơ quan	Thang điểm				
	0	1	2	3	4
Hô hấp: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Thận: Creatinine (μmol/L) hoặc lượng NT	<110	110-170	171-299	300-440 hoặc <500ml/ngày	>440 hoặc <200ml/ngày
Gan mật: Bilirubin (μmol/L)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Tĩnh mạch: Hạ huyết áp	Không	MAP <70 mmHg	Dopamine≤5, dobutamine (bất cứ liều nào)	Dopamine>5 hay epinephrine ≤0.1 hay norepinephrine≤0.1	Dopamine>15 hay epinephrine >0,1 hay norepinephrine>0,1
Huyết học: SL tiểu cầu	>150 K	≤150 K	≤100K	≤50K	≤20K
Thần kinh: Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6

Kết quả của thang điểm SOFA

Điểm SOFA cao nhất	Tử suất
0 đến 6	< 10%
7 đến 9	15 - 20%
10 đến 12	40 - 50%
13 đến 14	50 - 60%
15	> 80%
15 đến 24	> 90%

Chỉ số thay đổi theo thời gian và liên quan đến hiệu quả điều trị, chính vì thế nên được đánh giá liên tục mỗi 48 giờ.

Nếu số điểm càng tăng lên chứng tỏ liệu pháp hiện tại không đạt hiệu quả điều trị và nguy cơ tử vong cao và cần có một chiến lược kháng sinh và hồi sức tích cực hơn.

## **5. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ**

### **5.1. Đối với vi khuẩn Gr(-) đa kháng**

**5.1.1. Trường hợp 1:** Bệnh nhân chưa sử dụng Carbapenem hay chưa từng nhiễm vi khuẩn kháng Carbapenem trước đây

Lựa chọn: **Meropenem.**

Liều dùng: 1g mỗi 8 giờ (người lớn hoặc trẻ em  $\geq 50\text{kg}$ ) hoặc 20mg/kg mỗi 8g (trẻ em  $<50\text{kg}$ ).

Cách truyền: Truyền chậm kéo dài 3 giờ.

Có thể kết hợp Meronem + Amikacin hoặc Meronem + Sulbactam.

Liều Sulbactam 1g mỗi 6 giờ (Chú ý: Sulperazol® 1g có chứa 0,5g Sulbactam và Unasyn® 1,5g có chứa 0,5g Sulbactam)

**5.1.2. Trường hợp 2:** Bệnh nhân đã sử dụng Carbapenem nhưng không hiệu quả hoặc từng nhiễm vi khuẩn kháng Carbapenem

- Lựa chọn: **Colistin**

Liều dùng:

- Ở người lớn: <sup>[3, 5]</sup>

Liều nạp khởi đầu: 9 MIU.

12 giờ sau bắt đầu chuyển sang điều trị duy trì: 4,5MIU mỗi 12 giờ.

Theo dõi sát chức năng thận trong quá trình sử dụng thuốc.

Hạn chế chụp CTscan hay MRI có thuốc cản quang trong lúc dùng Colistin.

Điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận:

*Chỉ chỉnh liều khi Clearance Creatinin < 50ml/ph*

- Nếu Clearance từ 20-50ml/ph: Dùng liều nạp 9 MIU sau đó duy trì 4,5 MIU mỗi 24 giờ.
- Nếu Clearance từ <20ml/ph: Dùng liều nạp 9MIU sau đó duy trì 4,5 MIU mỗi 48 giờ.



- Ở trẻ em:

Nên sử dụng liều chuẩn khởi đầu (50.000 – 75.000IU/kg/ngày chia làm 3 lần) sau đó đánh giá lại mỗi 3-5 ngày (Cả lâm sàng và độc tính). Nếu không đáp ứng, tiếp tục tăng liều từ từ (Tối đa 150.000IU/kg/ngày)

- **Colistin phun khí dung:** Chưa có nghiên cứu chứng tỏ hiệu quả lâm sàng ở bệnh nhân viêm phổi đa kháng <sup>[4]</sup>

Nên chỉ định cân nhắc.

Chỉ nên dùng khi có viêm phổi đáp ứng kém với Colistin truyền tĩnh mạch đơn thuần hoặc khi có bằng chứng nhiễm rõ ràng *A.baumannii* hoặc *Pseudomonas spp.* đa kháng (cấy máu, cấy đàm, cấy dịch chảy rữa khí phế quản...).

Liều dùng:

- Trẻ em < 2 tuổi: 500.000 – 1 triệu IU 2 lần/ngày.
- Trẻ em > 2 tuổi: 1 – 2 triệu IU 2 lần/ngày.

Cách pha:

- Pha thuốc với 2-4ml NS 0,9%.
- Sử dụng liền ngay sau pha, không được để quá lâu (CMS bị thủy phân trong nước sẽ tạo ra nhiều chất, gây tổn thương đường hô hấp).
- Có thể dùng thuốc dẫn phế quản (Ventolin) 15 phút trước khi phun khí dung Colistin.

- **Kết hợp Colistin với các kháng sinh khác, như Meropenem hay Sulbactam.**

Chưa cho kết quả rõ ràng

Nguy cơ tăng độc tính trên cơ quan (nhất là thận)

Không nên chỉ định thường quy.

Nên đánh giá đáp ứng lâm sàng thường xuyên (theo thang điểm SOFA) để quyết định kết hợp kháng sinh và cần hội chẩn BV hoặc xin ý kiến chuyên khoa nhiễm.

## 5.2. Đối với vi khuẩn Gr(+) đa kháng

**5.2.1. Trường hợp 1:** Nếu nhiễm trùng huyết với vi khuẩn Gr(+) có MIC với Vancomycin  $\geq 2$  hoặc nhiễm trùng da mô mềm, nhiễm trùng chân sonde, viêm nội tâm mạc nghi do VK Gr(+) không đáp ứng sau 5 ngày điều trị với Vancomycin kèm theo KHÔNG viêm phổi.

Lựa chọn: Lựa chọn **Daptomycin** hoặc **Linezolid**

**5.2.2. Trường hợp 2:** Nếu nhiễm trùng huyết với vi khuẩn Gr(+) có MIC với Vancomycin  $\geq 2$  hoặc nhiễm trùng da mô mềm, nhiễm trùng chân sonde, viêm nội tâm mạc nghi do VK Gr(+) không đáp ứng sau 5 ngày điều trị Vancomycin hoặc cấy đàm, dịch chảy rữa khí phế quản, dịch màng phổi dương tính với VK kháng Vancomycin kèm theo CÓ viêm phổi.

Lựa chọn: **Linezolid** (không sử dụng Daptomycin).

- **Cách sử dụng Daptomycin.**

Liều dùng: 6mg/kg 1 lần/ngày dùng trong 2-4 tuần.

Chỉnh liều theo clearance: ClCr < 30ml/ph: dùng liều 6mg/kg mỗi 48 giờ.

Cần chú ý các biến chứng quan trọng:

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- *Tổn thương cơ: Gây hủy cơ có hồi phục.*
- Theo dõi mức Creatine kinase (CPK) nếu sử dụng kéo dài
  - Ngưng thuốc nếu:
    - Bệnh nhân có biểu hiện yếu cơ + CPK > 5 lần giới hạn trên (hoặc > 1.000U/L).
    - Bệnh nhân có CPK  $\geq$  10 lần giới hạn trên.
- *Phản ứng dị ứng.*
- Suy thận cấp.
- **Cách sử dụng Linezolid:**
  - Liều sử dụng: 600mg mỗi 12 giờ (cả đường uống và đường tĩnh mạch).
  - Trẻ em <12 tuổi: 10mg/kg – tối đa 600mg/ngày chia 3 lần/ngày.
  - Biến chứng quan trọng:
    - *Ức chế tủy: thường xảy ra khi điều trị kéo dài (>2 tuần).*
    - *Bệnh lý thần kinh ngoại vi hoặc TK mắt: nặng nề có thể dẫn đến mất thị lực kéo dài (dùng kéo dài > 28 ngày).*
    - *Độc gan.*

## 6. THEO DÕI ĐIỀU TRỊ

- **Cần chú ý:** Nhiễm khuẩn đa kháng ở bệnh nhân huyết học, suy giảm miễn dịch có thể diễn tiến xấu nhanh chóng bất cứ lúc nào, cần theo dõi sát và chặt chẽ.
- Theo dõi sát dấu hiệu sinh tồn ít nhất 4 lần/ngày, bao gồm lượng nước tiểu mỗi 24 giờ.
- Đánh giá tình trạng lâm sàng mỗi ngày (sốt, triệu chứng hô hấp, loét niêm mạc...)
- Đánh giá thang điểm SOFA mỗi 48 giờ ở BN ổn định và mỗi ngày ở BN suy cơ quan, bất ổn huyết động.
- Theo dõi số lượng tế bào mỗi ngày đến khi hồi phục huyết học.
- Theo dõi chức năng thận và điện giải mỗi ngày, chức năng gan 2 lần/tuần.
- Theo dõi Xquang phổi mỗi ngày nếu bệnh nhân viêm phổi nặng, suy hô hấp cho đến khi cải thiện dấu hiệu lâm sàng.
- Nếu BN nhiễm trùng huyết vi khuẩn đa kháng nên cấy máu mỗi ngày hoặc cách ngày cho đến khi âm tính liên tiếp 2 lần.
- Nếu BN viêm phổi vi khuẩn đa kháng, theo dõi kết quả cấy dịch tiết đường hô hấp ít nhất 1 lần/tuần cho đến khi kết quả âm tính.
- Các xét nghiệm khác được chỉ định tùy từng trường hợp cụ thể.

## 7. THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ

*Theo khuyến cáo của ECIL-4:[1]*

- Nên tiếp tục kháng sinh ít nhất 7 ngày đến khi loại sạch được tác nhân gây bệnh (dựa vào kết quả vi sinh) và không còn dấu hiệu của nhiễm trùng, hết sốt ít nhất 4 ngày.
- Nên tiếp tục kháng sinh đến khi bệnh nhân hồi phục bạch cầu hạt.

---

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Averbuch, D., et al., *Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011)*. Haematologica, 2013. **98**(12): p. 1836-47.
2. Bassetti, M. and E. Righi, *Multidrug-resistant bacteria: what is the threat?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013. **2013**: p. 428-32.
3. Dalfino, L., et al., *High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(12): p. 1720-6.
4. Kofteridis, D.P., et al., *Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study*. Clin Infect Dis, 2010. **51**(11): p. 1238-44.
5. Vicari, G., et al., *Association between colistin dose and microbiologic outcomes in patients with multidrug-resistant gram-negative bacteremia*. Clin Infect Dis, 2013. **56**(3): p. 398-404.

## NHIỄM NẤM XÂM LẤN

### 1. CHẨN ĐOÁN

#### 1.1. Phân loại yếu tố nguy cơ

<b>Nguy cơ thấp</b>	Tự ghép ALL trẻ em (ngoại trừ viêm phổi do <i>Pneumocystic carinii</i> ) Lymphoma
<b>Nguy cơ trung bình</b>	Neutropenia $0,1 - 0,5 \times 10^9/L < 3$ tuần Lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/L$ + kháng sinh Lớn tuổi Có sonde tĩnh mạch trung tâm
<b>Nguy cơ trung bình cao</b>	Neutropenia $0,1 - 0,5 \times 10^9/L > 3-5$ tuần AML TBI (tia xạ toàn thân) Dị ghép tủy xương với người cho phù hợp
<b>Nguy cơ cao</b>	Neutropenia $< 0,1 \times 10^9/L > 3$ tuần. Neutropenia $< 0,5 \times 10^9/L > 5$ tuần. Dị ghép tủy phù hợp không liên hệ huyết thống. GVHD. Corticoids $> 2\text{mg/Kg} > 2$ tuần. Corticoids $> 1\text{mg/Kg} + \text{Neutropenia} < 1 \times 10^9/L > 1$ tuần. High dose Ara-C. Fludarabine.

#### 1.2. Chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn (EORTC/MSG)

Mức độ	Yếu tố ký chủ <sup>a</sup>	Đặc điểm lâm sàng <sup>b</sup>	Vi sinh
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Possible</b> (có thể):</li> </ul> 1 yếu tố ký chủ + 1 đặc điểm lâm sàng	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutrophil <math>&lt; 500/\text{mm}^3 &gt; 10</math> ngày.</li> <li>- Tự ghép TBG</li> <li>- Sử dụng Corticoid trong thời gian dài (trừ bệnh nhân dị ứng <i>Aspergillus</i> phế quản phổi) liều tối thiểu <math>0,3\text{mg/kg/ngày} &gt; 3</math> tuần.</li> <li>- Điều trị thuốc ức chế tế bào T như Cyclosporine, TNF-<math>\alpha</math> blockers, đặc biệt kháng thể đơn dòng trên 90 ngày.</li> <li>- Suy giảm miễn dịch bẩm sinh (u hạt mạn tính)</li> </ul>	<b>1. Bệnh nấm đường hô hấp dưới<sup>c</sup>:</b> Sự hiện diện của 1 trong 3 dấu hiệu sau đây trên CT: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Đậm, tổn thương có giới hạn có hay không có dấu halo sign</li> <li>- Hang (Cavity)</li> <li>- Dấu hiệu liệt khí</li> </ul> Viêm khí phế quản - Cây khí phế quản bị loét, nốt, màng giả, mảng bám hoặc vảy nhìn thấy trên nội soi phế quản	

	hay SGMD kết hợp)	<p><b>2. Nhiễm trùng xoang mũi:</b> 1 trong 3 dấu hiệu sau đây</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Đau khu trú cấp tính (bao gồm đau xuất phát từ mắt)</li> <li>- Mũi loét có vảy màu đen</li> <li>- Xâm lấn các xoang cạnh mũi bao gồm vào hốc mắt</li> </ul> <p><b>3. Nhiễm trùng CNS:</b> 1 trong 2 dấu hiệu sau</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tổn thương khu trú trên hình ảnh CT hay MRI</li> <li>- Dày màng não trên CT hay MRI</li> </ul> <p><b>4. Nhiễm Candida lan tỏa<sup>d</sup>:</b> ít nhất 1 trong 2 dấu hiệu sau khi nhiễm Candida huyết trong vòng 2 tuần trước đó</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Micro áp xe ở gan hoặc lách</li> <li>- Xuất tiết vồng mạc tiền triển khi soi đáy mắt</li> </ul>	
<p>• <b>Probable (rất có thể):</b> 1 yếu tố ký chủ + 1 đặc điểm lâm sàng + 1 tiêu chí về nấm</p>	Tương tự Possible	Tương tự Possible	<p><b>1. Test trực tiếp (mô bệnh học, giải phẫu bệnh, cấy) từ đàm, dịch chảy rữa phế quản, dịch trong các xoang cho thấy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Soi có sự hiện diện của nấm trong mẫu bệnh phẩm</li> </ul>

**Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2**

			<p>- Cây mẫu bệnh phẩm</p> <p><b>2. Test gián tiếp<sup>e</sup> (phát hiện KN hay màng tế bào) Aspergillus</b></p> <p>- KN Galactomanna phát hiện trong huyết tương, huyết thanh, dịch chảy rữa phế quản, CSF</p> <p>- B-D- glucan phát hiện trong huyết thanh.</p>
<p>• <b>Proven:</b> Nuôi cấy và mô bệnh học</p>			<p><b>Nuôi cấy Mô bệnh học</b></p>

- **Ghi chú:**

- + <sup>a</sup>: **yếu tố ký chủ:** không đồng nghĩa là các yếu tố nguy cơ, là những đặc điểm mà các cá nhân dễ nhiễm nấm xâm lấn như bệnh lý ác tính, tỵ ghép TBG, dùng thuốc ức chế miễn dịch, Corticoid, SGMD bẩm sinh.
- + <sup>b</sup>: phù hợp với bệnh cảnh nhiễm nấm nếu có, và liên quan đến bệnh cảnh lâm sàng hiện tại của BN.
- + <sup>c</sup>: các xét nghiệm loại trừ nguyên nhân khác.
- + <sup>d</sup>: các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng phù hợp với hội chứng nhiễm trùng huyết của các bệnh lý lan tỏa cấp tính. Nếu thiếu các dấu chứng này gọi là bệnh lý lan tỏa mạn tính.
- + <sup>e</sup>: Các xét nghiệm này chủ yếu áp dụng cho aspergillosis, candida và không hữu ích trong chẩn đoán nhiễm trùng do loài Cryptococcus của Zygomycetes (ví dụ, Rhizopus, Mucor, hoặc các loài Absidia). Phát hiện các axit nucleic là không có, bởi vì có vẫn chưa có xác nhận hoặc các phương pháp tiêu chuẩn hóa.

- **Proven** (chẩn đoán xác định): nuôi cấy + mô bệnh học.

**1.3. Xét nghiệm**

- Xét nghiệm thường qui: Huyết đồ, GS, AST, ALT, Creatinin, Ion đồ, CRP, đông máu toàn bộ, HbsAg, Anti HCV, Anti HIV, ECG, siêu âm tim bụng, XQ ngực, TPTNT.

- Xét nghiệm chẩn đoán xác định: cấy máu, cấy dịch tiết (dịch não tủy, dịch khớp, dịch rửa phế quản, nước tiểu, cấy phân...), soi đáy mắt, CTScan ngực bụng, MRI sọ não, PCR, Galactomannan, 1-3  $\beta$  D Glucan.

## 2. ĐIỀU TRỊ

### 2.1. Điều trị dự phòng

- Bệnh nhân hóa trị liệu thuộc nhóm nguy cơ trung bình đến nguy cơ cao trong suốt giai đoạn giảm bạch cầu hạt:
  - + Fluconazole: 400mg/ngày (6mg/kg/ngày), uống.
  - + Itraconazole: 200mg/ngày (3mg/kg/ngày), uống.
  - + Posaconazole: 200mg x 3 lần/ngày, uống
- Bệnh nhân ghép dự phòng trong suốt thời gian giảm bạch cầu hạt (tự ghép ít nhất 75 ngày sau ghép):
  - + Fluconazole: 400mg/ngày (6mg/kg/ngày), uống.
  - + Posaconazole: 200mg x 3 lần/ngày, uống.

### 2.2. Điều trị theo kinh nghiệm

- **Thời điểm điều trị:**  
Nếu sau 4 ngày, ở bệnh nhân giảm bạch cầu hạt ( $<0,5 \times 10^9/L$ ) đang điều trị kháng sinh phổ rộng thích hợp vẫn tồn tại sốt  $>38^{\circ}C$ , hoặc **sốt lại** sau 3-7 ngày, thì nên khởi động kháng nấm có kinh nghiệm ngay.
- **Thuốc kháng nấm lựa chọn:**
  - + Amphotericin B deoxycholate (Amphot): 1mg/kg/ngày, TTM.
  - + LFAB (Ampholip): 3-5mg/kg/ngày [A-II] (hội chẩn bệnh viện).
  - + Itraconazole: 200mg mỗi ngày, TTM.
  - + Voriconazole: 6mg/kg/12 giờ, ngày 1, sau đó 3mg/kg/12 giờ, TTM. Hoặc 200mg/12 giờ, uống.
  - + Caspofungin: 70mg/ngày 1, sau đó 50mg/ngày, TTM (hội chẩn bệnh viện).
- **Thời gian điều trị:**
  - + Ít nhất trong 2 tuần.
  - + Trong suốt giai đoạn giảm bạch cầu hạt.

### 2.3. Nhiễm nấm CANDIDA xâm lấn

#### 2.3.1. Yếu tố nguy cơ nhiễm Candida

- Nằm ICU.
- Sử dụng kháng sinh phổ rộng.
- Có Catheter tĩnh mạch trung tâm.
- Suy thận cấp tính, chạy thận nhân tạo.
- Nuôi ăn tĩnh mạch.
- Viêm tụy nặng.
- Đái tháo đường.
- Giảm bạch cầu hạt.

- Phẫu thuật đường tiêu hóa.
- Ghép tế bào gốc hay ghép tạng đặc.
- Nhiễm Candida thường trú.

### 2.3.2. Chẩn đoán

- Mức độ chẩn đoán: dựa vào mục 3.1.2.
- Nhiễm Candida xâm lấn chẩn đoán khó khăn tuy nhiên trên bệnh nhân có yếu tố nguy cơ kèm với sốt dai dẳng không đáp ứng với kháng sinh phổ rộng nên điều trị kháng nấm càng sớm càng tốt tránh nguy cơ tử vong (IDSA 2008).

#### **Candida huyết:**

- Tiêu chuẩn vàng Cây máu, tuy nhiên độ nhạy khoảng 21-54%.
- PNA-FISH (The Peptide Nucleic Acid Fluorescent In Situ Hybridization test): đối với *C. albicans* độ nhạy và độ đặc hiệu cao > 99%.
- PCR: độ nhạy cao đối với BN nhóm nguy cơ cao với cấy máu (-).

#### **Candida xâm lấn:**

- CT Scan ngực bụng.
- Sinh thiết, làm giải phẫu bệnh (Hội chẩn bệnh viện).

### 2.3.3. Nhiễm Candida huyết

- **Điều trị ban đầu:** nhóm Echinocandin.
  - + Caspofundin: liều khởi đầu 70mg/ngày 1, sau đó 50mg/ngày. TTM [A-II].
  - + Micafungin: 100mg/ngày TTM[A-II].
- **Điều trị thay thế**
  - + Amphotericin B deoxycholate (Amphot): 1mg/kg/ngày, TTM.
  - + LFAB (Ampholip): 3-5mg/kg/ngày, TTM [A-II] (hội chẩn bệnh viện).
- Đối với bệnh nhân không có tình trạng nặng hoặc tiếp xúc với nhóm Azoles gần đây: Fluconazole liều khởi đầu 800mg/ngày 1 (12mg/kg/ngày) TTM, sau đó 400mg/ngày (6mg/kg/ngày).[B-III].
- Nhiễm *Candida.glabrata*, Echinocandin là hiệu quả nhất (B-III), LFAmB cũng có hiệu quả (B-III). Đối với bệnh nhân điều trị bằng Voriconazole hay Fluconazole lâm sàng cải thiện, cấy máu(-) thì tiếp tục điều trị. (B-III).
- Đối với nhiễm nấm *Candida. parapsilosis*: ưu tiên lựa chọn đầu tiên là Fluconazole hay LFAB (B-III). Đối với bệnh nhân đang điều trị bằng Echinocandin mà lâm sàng cải thiện, cấy máu (-) vẫn tiếp tục điều trị. Nhiễm *C. krusei* điều trị bằng Echinocandin, Amphotericin B Liposome hay Voriconazole (B-III).
- **Thời gian điều trị:** 2 tuần kể từ khi cấy máu (-) hoàn toàn, lâm sàng cải thiện, bạch cầu hạt hồi phục và không có bằng chứng nhiễm nấm tạng (trước khi ngưng kháng nấm tĩnh mạch phải CT Scan ngực bụng kiểm tra).
- **Chỉ định rút sonde tĩnh mạch trung tâm cần cân nhắc** (B-III): Tùy theo tình trạng bệnh nhân cần sử dụng ống sonde trong trường hợp hồi sức hay dinh dưỡng thì nên cân nhắc (hội chẩn bệnh viện)



- + Ở bệnh nhân nhiễm nấm huyết không giảm bạch cầu hạt.
- + Những bệnh nhân nhiễm trùng ống sonde (nhiễm trùng đường hầm, viêm mô tế bào vùng ống sonde).
- + Bệnh nhân nhiễm nấm huyết kéo dài >72 giờ hoặc cấy máu dương tính 2 lần liên tiếp sau khi sử dụng thuốc kháng nấm thích hợp.
- + Có biến chứng nhiễm trùng huyết (thuyên tắc mạch do nhiễm nấm huyết, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn).

#### 2.3.4. Nấm *Candida* tạng

- Amphotericin B deoxycholate: 1mg/kg/ngày.
- LFAB 3-5mg/kg/ngày, TTM. (A-I).
- Caspofundin 70mg/ngày 1 sau đó 50mg/ngày, TTM.(A-I).
- Itraconazole 200mg/ngày (3mg/kg/ngày) × 2 lần/ngày. (B-I).
- Fluconazole: 800mg/ngày 1(12mg/kg) TTM, sau đó 400mg (6mg/kg)/ngày
  - Amphotericin B deoxylate cũng có hiệu quả tuy nhiên có nhiều tác dụng phụ (xem phụ lục) hơn LFAB (A-I).
  - Nhóm Azoles không nên dùng cho những bệnh nhân đã được dùng dự phòng trước đó. (B-II)
  - **Thời gian điều trị:** lâm sàng cải thiện, bạch cầu hạt hồi phục, chuyển sang Fluconazole uống 400mg (6mg/kg)/ngày. Nếu bệnh nhân hóa trị bạch cầu hạt giảm < 500/mm<sup>3</sup> chuyển sang dùng kháng nấm tĩnh mạch cho đến khi bạch cầu hạt >500/mm<sup>3</sup> dùng Fluconazole uống. Thời gian điều trị khi không còn bằng chứng tổn thương nấm hoặc 4- 6 tuần.

#### 2.4. Nhiễm *Aspergillus* phổi

##### **KHUYẾN CÁO IDSA 2008:**

- Trên BN nghi ngờ nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn nên khởi động sớm thuốc kháng nấm song song với việc làm bilan chẩn đoán. (A-I).
- Khởi động điều trị bằng Voriconazole đem lại hiệu quả cao trong việc điều trị cũng như cải thiện tỷ lệ sống còn. Voriconazole dùng đường uống tối đa với liều 4mg/kg/ngày cho trường hợp nhiễm nấm phổi nhẹ (B-III) hay dùng tĩnh mạch cho trường hợp nhiễm nấm phổi nặng (A-III).

##### 2.4.1. Chẩn đoán

- Cấy máu: có tính ứng dụng cao nhưng hạn chế, có thể âm tính khi BN có nhiễm nấm lan tỏa.
- Cấy dịch rửa phế quản: có thể âm tính giả trong trường hợp BN dùng thuốc kháng nấm trước đó hay mẫu mô hay dịch rửa không đúng vị trí tổn thương.
- CT Scan ngực: dấu halo hay dấu hiệu liềm khí.
- Galactomannan: máu, dịch rửa phế quản, dịch não tủy.
- Chẩn đoán dựa trên PCR.

##### 2.4.2. Điều trị

- **Điều trị ban đầu:** Voriconazole (6mg/kg TM mỗi 12h/ngày 1, sau đó 4mg/kg TM mỗi 12h trong 7 ngày đầu tiên sau đó uống là 200mg mỗi 12h).

- **Điều trị thay thế:**
  - + Amphotericin B deoxycholate: 1mg/kg/ngày.
  - + LFAB (Ampholip) 3–5mg/kg/ngày TM (Hội chẩn bệnh viện).
  - + Caspofungin (70mg ngày 1 TTM và 50mg/ngày TTM những ngày sau đó), đối với trẻ em 50mg/m<sup>2</sup>/ngày (hội chẩn bệnh viện).
  - + Itraconazole: 200mg (3mg/kg) × 2 lần/ngày TTM.
  - + Micafungin: 100–150mg/ngày TTM.
  - + Posaconazole uống 200mg khởi đầu 4 lần/ngày, sau đó 400mg x 2 lần/ngày sau khi ổn định tình trạng bệnh).
- **Thời gian điều trị:** dùng liên tục tối thiểu 6–12 tuần, còn trên những BN suy giảm miễn dịch điều trị nên tiếp tục trong suốt thời kỳ ức chế miễn dịch và cho đến khi tổn thương được phục hồi. Đối với bệnh nhân giảm bạch cầu hạt hồi phục thì chuyển sang Voriconazole hay Itraconazole uống.
- **Chỉ định PT được khuyến cáo:** xem bảng phụ lục II (hội chẩn bệnh viện).

**2.4.3. Aspergillus phổi phế quản dị ứng – ABPA (Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis)**

- **Định nghĩa:** ABPA là rối loạn sinh ra từ phản ứng dị ứng nhiều loại kháng nguyên của nấm Aspergillus hiện diện ở chất nhầy phế quản ở bệnh nhân hen suyễn hay xơ nang phổi.
- **Triệu chứng:**
  - + Sốt nhẹ.
  - + Ho có đờm.
  - + Ho ra máu.
  - + Ho có đờm: đờm thường có màu nâu + chất nhầy màu đen.
  - + Co thắt phế quản.
  - + Khò khè.
- **Cận lâm sàng:**
  - + Huyết đồ: Eosinophile tăng > 500/mm<sup>3</sup>.
  - + IgE tăng > 1000ng/ml.
  - + XQ, CT Scan: thâm nhiễm thùy trên và thùy giữa phổi, giãn phế quản, xơ phổi. Tuy nhiên XQ bình thường cũng không thể loại trừ ABPA.
- **Chẩn đoán:** nghĩ đến trên bệnh nhân có: cây đờm (+) với Aspergillus, hen suyễn ngày càng nặng, hình ảnh thâm nhiễm hay giãn phế quản trên XQ, tăng Eosinophile ở máu ngoại vi.
- **Điều trị:**

**Mục tiêu:** cải thiện tình trạng viêm (Corticoid) và điều trị nấm Aspergillus.

  - + Corticoid: Prednisone khởi đầu: 0,5mg/kg/ngày x 2 tuần. Sau đó 0,5mg/kg/ngày, cách ngày x 2 tuần. Sau đó giảm liều và ngưng. Kiểm tra IgE và XQ/CT scan mỗi 2 tháng (ít nhất 1 năm).

- + Thuốc kháng nấm: giảm thời gian dùng Corticoid hay trên bệnh nhân không đáp ứng Corticoid
  - Amphotericin B và ketoconazole có hiệu quả tuy nhiên độc tính cao.
  - Itraconazole: 200mg x 2 lần/ngày, uống trong 4-6 tháng sau đó giảm dần trong 4-6 tháng.
  - Voriconazole: 200mg x 2 lần/ngày, uống.
- + Kháng thể kháng Ig E:
  - Tránh tiếp xúc chất dị ứng (kháng nguyên).
  - Kiểm soát.
  - Tốt cơn hen suyễn.

### 2.5. Nhiễm Aspergillus cơ quan khác (Hội chẩn bệnh viện)

	Điều trị ban đầu	Điều trị thay thế
Nhiễm nấm Aspergillus xoang xâm lấn	Tương tự nhiễm A. phổi xâm lấn.	Tương tự nhiễm A. phổi xâm lấn.
Nhiễm nấm Aspergillus hệ TKTU: Chẩn đoán nhiễm Aspergillus TKTU được đặt ra trên bệnh nhân nhiễm nấm Aspergillus phổi mà có các dấu hiệu thần kinh không giải thích được trên CT hoặc MRI	Voriconazole là lựa chọn hàng đầu trong điều trị Aspergillus CNS(A-II)	Itraconazole, LFAMB, Posacolazole dùng khi BN không dung nạp với Voriconazole.(B-III)
Nhiễm Aspergillus mắt xâm lấn	Điều trị tại chỗ với AmB-d và phẫu thuật cắt bỏ thủy tinh thể một phần.	Tương tự như nhiễm nấm phổi; dữ liệu còn hạn chế đối với echinocandins
Nhiễm nấm Aspergillus da	Hầu hết các trường hợp được điều trị ban đầu với deoxycholate AMB Voriconazole	Điều trị thay thế: tương tự nhiễm Aspergillus phổi Phẫu thuật cắt bỏ được chỉ định ở những nơi có thể thực hiện được

### 3. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

- Lâm sàng: Bệnh nhân giảm sốt, giảm ho và sổ mũi sau 7 ngày điều trị.
- Đánh giá qua xét nghiệm: galactomana cấy máu, cấy dịch tiết.
- Kích thước tổn thương giảm trên chẩn đoán hình ảnh (CT scan ngực bụng, MRI Sọ não).
- Xét nghiệm theo dõi và đánh giá đáp ứng: cấy máu, cấy dịch tiết, soi đáy mắt, CT Scan ngực bụng, MRI sọ não, Galactomannan.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America.
2. 2008 IDSA Candidiasis Guidelines.
3. Phác đồ điều trị nhiễm nấm xâm lấn BV TMHH 2008.
4. Therapeutic guidelines in systemic fungal infection, third edition, Malcolm D Richardson and Brian L Jones.
5. Greenberger PA. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA). J Allergy Clin Immunol. Nov 2002;110(5):685-692.

**PHỤ LỤC I:****NHIỄM NẤM CANDIDA XÂM LẤN**

	ĐIỀU TRỊ		CHÚ THÍCH
	HÀNG ĐẦU	LỰA CHỌN KHÁC	
<b>Candida huyết</b>	Echinocandin LFAmB 3- 5mg/kg/ngày (A-II)	Fluconazole: 800mg (12mg/kg loading sau đó 400mg (6mg/kg) Voriconazole 400mg (6mg/kg) × 2 lần/ngày sau đó 200mg (3mg/kg) × 2 lần/ngày. (B-III)	Echicocandin hay LFAmB là lựa chọn hàng đầu. Fluconazole khuyến cáo cho bệnh nhân không dùng Azole dự phòng trước đó hay trường hợp nhiễm trùng nhẹ Voriconazole khuyến cáo khi có bảo hiểm y tế Chỉ định rút bỏ sonde tĩnh mạch cân nhắc.
<b>Nghi ngờ nhiễm Candida (điều trị kháng nấm theo kinh nghiệm)</b>	LFAmB 3-5mg/kg Caspofungin loading 70mg sau đó 50mg/ngày (A-I) Voriconazole 400mg (6mg/kg) × 2 lần/ngày sau đó 200mg (3mg/kg) × 2 lần/ngày. (B-I)	Fluconazole 800mg (12mg/kg) sau đó 400mg (6mg/kg) Itraconazole 200mg (3mg/kg) (B-I)	Bệnh nhân giảm bạch cầu hạt, điều trị kháng nấm kinh nghiệm khi bệnh nhân sốt liên tục 4 ngày mặc dù dùng kháng sinh phổ rộng. Huyết thanh chẩn đoán và CT Scan giúp ích cho việc chẩn đoán. Không dùng nhóm Azole cho bệnh nhân đã dự phòng trước đó.
<b>CNS Candida</b>	LFAmB 3-5mg/kg ± Flucytocin 25mg/kg× 4 lần/ngày sau đó Fluconazole 400- 800mg (6- 12mg/kg)(B-III)	Fluconazole 400- 800mg (6-12mg/kg) cho bệnh nhân không dung nạp hay nhiều tác dụng phụ LFAmB	Điều trị cho đến khi cấy dịch não tủy (-) và hình ảnh nấm biến bất trên XQ. Nên loại bỏ các dụng cụ trong dịch não thất.
<b>Candida nội nhãn(Candida endophthalmitis)</b>	AmB-d 0,7-1mg/kg + Flucytocin 25mg/kg × 4 lần/ngày hoặc Fluconazole 6- 12mg/kg/ngày (B-III). Phẫu thuật trong trường hợp viêm nội nhãn nặng hoặc viêm thủy tinh thể (B-III)	LFAmB 3- 5mg/kg/ngày; Voriconazole 6mg/kg × 2 lần/ngày sau đó 3-4mg/kg mỗi 12 giờ hoặc Echinocandin (B-III)	Liệu pháp thay thế cho những bệnh nhân không đáp ứng với AmB, Flucytocin. Thời gian điều trị ít nhất là 4-6 tuần tùy thuộc vào thị lực bệnh nhân.
<b>Viêm nội tâm mạc</b>	LFAmB 3-5mg/kg ±	Liệu pháp xuống	Thay van được khuyến

**Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2**

	Flucytocin 25mg/kg× 4 lần/ngày; AmB-d 0,6-1mg/kg/ngày ± Flucytocin 25mg/kg× 4 lần/ngày; Echinocadin (B-III)	thang Fluconazole 400-800mg (6-12mg/kg) với bệnh nhân nhạy thuốc, cấy máu (-).(B-III)	cáo. Đối với BN chống chỉ định phẫu thuật thì Fluconazole 400-800mg (6-12mg/kg) suốt đời.
<b>Viêm màng ngoài tim</b>	LFAMB 3-5mg/kg hoặc Fluconazole 400-800mg (6-12mg/kg) hoặc Echinocadin (B-III)	Sau khi ổn định, liệu pháp xuống thang Fluconazole 400-800mg (6-12mg/kg)(B-III)	Phẫu thuật và dẫn lưu được khuyến cáo. Thời gian điều trị ít nhất 2 tuần sau khi điều trị Candida huyết.
<b>Nhiễm Candida máy tạo nhịp, ICD, VAD</b>	LFAMB 3-5mg/kg± Flucytocin 25mg/kg × 4 lần/ngày; AmB-d 0,6-1mg/kg ± Flucytocin 25mg/kg × 4 lần/ngày hoặc Echinocadin (B-III)	Liệu pháp xuống thang với Fluconazole 400-800mg (6-12mg/kg) đối với bệnh nhân ổn định, cấy máu (-) (B-III)	Loại bỏ máy tạo nhịp và ICDs được khuyến cáo mạnh. Thời gian điều trị 4-6 tuần sau khi thiết bị được loại bỏ. Đối với VAD không thể lấy ra được thì dùng Fluconazole suốt đời.
<b>Nhiễm Candida trẻ sơ sinh</b>	AmB-d 1mg/kg(A-II) hoặc Fluconazole 12mg/kg(B-III) 3 tuần	LFAMB 3-5mg/kg/ngày (B-III)	Chọc dò tủy sống và soi đáy mắt thực hiện trên tất cả bệnh nhân nghi ngờ nhiễm Candida xâm lấn. Rút bỏ catheter được khuyến cáo mạnh mẽ. Thời gian điều trị ít 3 tuần. LAMB chỉ sử dụng khi không có xâm lấn thận. Echinocadin được dùng khi các thuốc kháng nấm khác chống chỉ định.
<b>Candida từ đường hô hấp</b>	Không khuyến cáo điều trị (A-III)		Nhiễm Candida đường hô hấp dưới tương đối hiếm và chẩn đoán bằng phương pháp giải phẫu bệnh.
<b>Nhiễm Candida hầu họng</b>	Clotrimazole 10mg× 5 lần/ngày; Nystatin uống hoặc rơ miệng 4 lần/ngày; Fluconazole 100-200mg (A-I)	Itraconazole 200mg/ngày; Posaconazole 400mg/ngày (A-II); Voriconazole 200mg, 3 lần/ngày hoặc AmB uống (B-II); tĩnh mạch	Trường hợp nhiễm Candida trung bình-nặng, Fluconazole được khuyến cáo. Trường hợp nhẹ, clotrimazole hoặc Nystatin tại chỗ. Điều trị 7-14 ngày cho trường hợp bệnh không biến

		Echinocadin hay AmB-d 0,3mg/kg (B-II)	chứng. Nhiễm dai đặng Itraconazole, Voriconazole, Posaconazole hoặc AmB được khuyến cáo.
<b>Nhiễm Candida thực quản</b>	Fluconazole 200-400mg (3-6mg/kg)(A-I); Echinocadin hoặc AmB-d 0,3-0,7mg/kg (A-I)	Itraconazole 200mg (uống) hoặc Posaconazole 400mg 2 lần/ngày hoặc Voriconazole 200mg 2 lần/ngày (A-III)	Fluocnazole uống được khuyến cáo mạnh. Trong trường hợp bệnh nhân không uống được Fluconazole IV, Echinocadin, AmB-d. thời gian 14-21 ngày. Đối với bệnh nhân nhiễm dai đặng thì AmB-d và Echinocadin được khuyến cáo.

**PHỤ LỤC II:**

**CHỈ ĐỊNH PHẪU THUẬT KHI NHIỄM ASPERGILUS**

<b>Loại tổn thương</b>	<b>Phẫu thuật</b>	<b>Chú thích</b>
Tổn thương phổi ở cạnh mạch máu lớn hay gần màng tim	Cắt bỏ tổn thương phổi	Có thể ngăn chặn tổn thương phổi xâm nhập vào mạch máu lớn hay vào khoang màng ngoài tim
Nhiễm trùng màng ngoài tim	Phẫu thuật cắt bỏ màng ngoài tim	Giải áp tránh nguy cơ chèn ép tim
Xâm lấn vào thành ngực từ ổ nấm phổi	Cắt bỏ tổn thương phổi	Cắt bỏ tổn thương giúp giảm đau và ngăn chặn rò màng phổi ra da
Viêm mũ màng phổi với Aspergillus	Dẫn lưu	Giải áp khoang màng phổi
Ho ra máu dai dẳng từ hang nấm đơn độc	Cắt bỏ hang nấm	Giảm tình trạng thiếu máu do ho ra máu. Có thể thuyên tắc mạch nuôi thụ phổi chứa hang nấm, tuy nhiên rất dễ tái phát.
Nhiễm trùng da và mô mềm	Dẫn lưu hoặc cắt bỏ nếu tổn thương kích thước lớn	Nếu có chỉ định thì dẫn lưu hoặc cắt bỏ
Nhiễm catheter mạch máu hay các dụng cụ chỉnh hình	Loại bỏ catheter và dụng cụ chỉnh hình	
Viêm nội tâm mạc	Cắt bỏ ổ nấm và loại bỏ van tim nhiễm nấm	Ổ nhiễm nấm có thể là cơ tim hay van tim. Nếu tổn thương đơn độc có thể cắt bỏ.
Viêm tủy xương	Cắt bỏ xương	Cắt bỏ xương hoại tử hay nhiễm nấm giúp giảm gánh nặng cho cơ thể và giúp thẩm thuốc tốt hơn



**PHỤ LỤC III.****THUỐC KHÁNG NẤM: HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG**

<i>Thuốc</i>	<b>Amphotericin B deoxycholate (Amphotret)</b>	<b>LFAB (Ampholip)</b>
<i>Dược lực</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Không hấp thụ qua da và niêm mạc</li> <li>- Hấp thụ kém qua đường tiêu hóa</li> <li>- Gắn kết mạnh với Lipoprotein huyết tương</li> <li>- Đi qua nhau thai</li> <li>- Thời gian bán hủy: 24h</li> <li>- Thải qua thận rất chậm</li> </ul>	
<i>Cách dùng</i>	<p><b>Uống:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Huyền phù: 10mg/ml</li> <li>- Viên: 10mg</li> </ul> <p><b>Truyền TM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bột tiêm 50mg/1 lọ</li> <li>- Hoàn nguyên: 5mg/ml</li> <li>- Dịch pha: Glucose 5% đạt nồng độ <b>0,1mg/ml</b></li> <li>- Thời gian truyền: ít nhất 6 h</li> <li>- Cách dùng: <ul style="list-style-type: none"> <li>• N1: 1/3 Tổng liều</li> <li>• N2: 2/3 Tổng liều</li> <li>• Từ N3: Tổng liều</li> <li>• Hydrocortisone trước và sau truyền.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lọ: bột tiêm 50mg</li> <li>- Dịch pha: Glucose 5% đạt nồng độ <b>1mg/ml</b> hay 2mg/ml đối với trẻ em hay BN tim mạch</li> <li>- Tốc độ truyền: 2,5mg/kg/h</li> <li>- Cách dùng: <ul style="list-style-type: none"> <li>• N1: 1/3 Tổng liều</li> <li>• N2: 2/3 Tổng liều</li> <li>• Từ N3: Tổng liều</li> <li>• Hydrocortisone trước và sau truyền.</li> </ul> </li> </ul>
<i>Tác dụng phụ</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nôn, sốt, ớn lạnh</li> <li>- Sốc phản vệ, nóng bừng, đau cơ và khớp</li> <li>- Suy thận</li> <li>- Rối loạn điện giải: giảm K,mg</li> <li>- Thiếu máu đẳng sắc đẳng bào: ức chế tủy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sốc phản vệ</li> <li>- Sốt, ớn lạnh</li> <li>- Tăng huyết áp, co thắt phế quản, rối loạn nhịp</li> <li>- Ít độc tính lên thận cũng như rối loạn điện giải hơn Amphotret</li> </ul>
<i>Theo dõi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tránh dùng cùng thuốc độc thận</li> <li>- Corticoid có thể làm nặng thêm tình trạng hạ K máu</li> <li>- Theo dõi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ion đồ/ngày</li> <li>• Cre: 2-3 lần/tuần</li> <li>• Chức năng gan, huyết đồ: 2 lần/tuần</li> </ul> </li> </ul>	Tương tự Amphotret

## **TRUYỀN BẠCH CẦU HẠT**

### **1. CHỈ ĐỊNH**

Khi bệnh nhân sốt kéo dài, giảm bạch cầu sau hóa trị liệu ( $SN < 0,2k/ul$ ), đã sử dụng kháng sinh phổ rộng, kháng nấm đường tĩnh mạch, G-CSF mà chưa kiểm soát được tình trạng nhiễm trùng (vẫn cần phải hội chẩn BV).

### **2. CHUẨN BỊ**

- Giải thích cho người nhà bệnh nhân, bệnh nhân và kí cam kết đồng ý thực hiện.
- Chuẩn bị phòng sạch sẽ.
- Bộ dụng cụ cấp cứu.
- BC sau khi thu thập phải được tia xạ để phòng ngừa phản ứng truyền máu kết hợp với GVHD (transfusion-associated graft-versus-host disease). Do đó phải báo bộ phận tia xạ để chuẩn bị.

### **3. CHỌN NGƯỜI CHO**

- Người cho bạch cầu nên là những thành viên trong gia đình người có chỉ định truyền bạch cầu hoặc là bạn của bệnh nhân (một số guidelines thì xem việc cho BC từ những thành viên trong gia đình chỉ cần ở bệnh nhân dị ghép khi có chỉ định truyền BC).
- Tuổi người cho: Nên 19-54 tuổi, không phân biệt giới tính.
- Nhóm máu người cho: Phù hợp ABO- Rh với bệnh nhân.
- Sàng lọc CMV: Nếu bệnh nhân có XN CMV (-) thì người cho cũng phải là CMV (-).
- Những XN sàng lọc khác:
  - + XN như những bệnh nhân cho máu: HBsAg, HCV, HIV, HTLV1, TPHA.
  - + Các XN sinh hóa thường qui.

### **4. HUY ĐỘNG BẠCH CẦU**

- G-CSF (Filgrastim hoặc Lenograstim)  $\pm$  Corticoid
  - + Kết hợp: G-CSF: 450 $\mu$ g trước khi thu thập bạch cầu + uống Dexamethasone 8mg một lần trước 12h.
  - + Đơn thuần: G-CSF 5-10 $\mu$ g/kg 12-18h trước khi thu thập bạch cầu.
- Bạch cầu được thu thập không quá 2 đợt/năm/người. 01 đợt khoảng 3 lần, lần đầu lấy cách lần 2 ít nhất 3 ngày khi lấy trên cùng 1 người cho.
- Số người lựa chọn để huy động ít nhất là 3 người.
- Số lượng BC sau khi thu thập phải  $\geq 10 \times 10^9/L$

### **5. SAU HUY ĐỘNG**

- Bạch cầu sau huy động phải được tia xạ để phòng ngừa TA- GVHD. Liều 15-25Gy (theo AABB).

- Sau khi thu thập lưu trữ ở nhiệt độ phòng, BC phải được truyền trong vòng 12-24h, càng sớm càng tốt.

## 6. TRUYỀN BẠCH CẦU

- Không nên truyền qua bộ lọc bạch cầu vì sẽ làm giảm số lượng BC thu thập được. Theo dõi bệnh nhân qua mạch, huyết áp, dụng cụ đo oxy máu mỗi 15 phút.
- Thời gian: truyền trong 1-2h nếu là người lớn và 2-4h khi là trẻ em với túi # 200ml (50-100giọt/phút ở người lớn và 25-50 giọt/phút TE).
- Liều truyền trung bình  $0,96 \times 10^9$ /kg/lần truyền ( $0,47-1,8 \times 10^9$ /kg/lần truyền).
- Truyền cách ngày (có thể mỗi ngày), ít nhất là 1 tuần.

✪ Lưu ý: nếu bệnh nhân có dùng Amphotericin B thì truyền BC nên thực hiện sau khi ngưng Amphotericin B ít nhất 4h.

## 7. XỬ TRÍ PHẢN ỨNG KHI TRUYỀN BẠCH CẦU

- Truyền bạch cầu là một biện pháp khá an toàn, thường chỉ thấy có những phản ứng như sốt, lạnh run và được xử trí như truyền các chế phẩm máu khác (hạ sốt, corticoid...).
- Cho Antihistamin + Paracetamol + Hydrocortisone trước truyền.
- Những PU nặng xảy ra khoảng 1-5% trường hợp như hạ huyết áp, thâm nhiễm phổi, suy hô hấp.

## 8. ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ

- Sự thành công của liệu pháp truyền BC được đánh giá khi có sự hồi phục hoàn toàn về tình trạng nhiễm trùng (triệu chứng LS biến mất, CRP giảm, Protein C âm tính...).
- Truyền BC làm giảm tỉ lệ tử vong ở những bệnh nhân giảm nặng SN, cũng như cung cấp thêm một phương pháp điều trị nâng đỡ giá trị.

## 9. NGỪNG TRUYỀN BẠCH CẦU KHI NÀO?

- Khi có sự cải thiện về lâm sàng (thường ít nhất 3 lần/tuần).
- Khi truyền nhiều ngày nhưng không có hiệu quả.
- Khi xảy ra những phản ứng bất lợi trong quá trình thực hiện.
- Khi không còn người cho BC (truyền BC dài ngày gây khó khăn khi số lượng người cho BC sẵn có không nhiều).



# PHỤ LỤC

# *PHỤ LỤC 1*

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG RUXOLITINIB TRÊN ĐỐI TƯỢNG BỆNH NHÂN XƠ TỦY

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

- Ở thời điểm chẩn đoán, giảm tiểu cầu được ghi nhận ở khoảng ¼ BN bị xơ tủy nguyên phát, với 16 – 26% BN có số lượng tiểu cầu < 100K/ul và 11 – 16% BN có số lượng tiểu cầu < 50K/ul.
- Thông thường, Ruxolitinib được dùng cho BN có số lượng tiểu cầu > 50K/ul. Gần đây, nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng Ruxolitinib vẫn sử dụng được, an toàn và có hiệu quả cho đối tượng BN có số lượng tiểu cầu < 50K/ul.

### 2. CHỈ ĐỊNH CỦA RUXOLITINIB

- Điều trị BN bị xơ tủy xương, bao gồm xơ tủy nguyên phát, xơ tủy sau khi bị tăng hồng cầu vô căn hoặc xơ tủy sau khi bị tăng tiểu cầu vô căn.
- Điều trị BN bị Đa HC nguyên phát đề kháng hoặc không dung nạp Hydroxyurea.

### 3. LIỀU KHỞI ĐẦU

#### 3.1. Thông thường

- Tiểu cầu: > 200K/ul: 20mg, uống 2 lần/ngày.
- Tiểu cầu: 100 – 200K/ul: 15mg, uống 2 lần/ngày..
- Tiểu cầu: 50 – 100K/ul: 5mg, uống 2 lần/ngày.

#### 3.2. Tiểu cầu: < 50K/ul: 5mg, uống 2 lần/ngày\*

### 4. HIỆU CHỈNH LIỀU

#### 4.1. Giảm liều

- Giảm 50% liều theo số lượng tiểu cầu, dùng 2 lần/ngày (trong trường hợp số lượng tiểu cầu lúc khởi đầu > 50K/ul).
- Suy thận nặng (Độ thanh thải Creatinin < 30ml/p).
- Suy gan mức độ bất kỳ.
- Khi dùng đồng thời với chất ức chế mạnh CYP3A4 hoặc Fluconazole.

#### 4.2. Tăng liều

- Tăng liều khi dung nạp được, sau 4 tuần, từ 5mg x 2 lần/ngày lên tối đa 10mg x 2 lần/ngày (tiểu cầu < 100K/ul) hoặc 25mg 2 lần/ngày (tiểu cầu > 100K/ul).
- Không nên tăng liều trong 4 tuần đầu và không thường xuyên hơn mỗi 2 tuần.

#### 4.3. Ngưng thuốc khi không đạt được đáp ứng sau 6 tháng điều trị: kích thước lách không giảm, các triệu chứng không cải thiện.

### 5. CÁCH DÙNG

- Thuốc dùng đường uống, 2 lần/ngày, dùng hằng ngày.
- Có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.
- Không ngưng thuốc đột ngột.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- BN nên dùng thuốc đúng theo lịch. Nếu lỡ 1 liều, BN nên tiếp tục lịch dùng, chứ không dùng bù 1 liều. Nếu cần thiết, việc ngưng thuốc cần phải giảm liều có kế hoạch, và được theo dõi bởi bác sĩ.
- BN nên được tư vấn về hội chứng sau ngưng Ruxolitinib trước điều trị. Khi có triệu chứng nghi ngờ hội chứng này (sốt, hạ huyết áp, giảm ôxy mô) cần điều trị ngay bằng corticoid toàn thân (prednisone 20mg/ngày trong 7 ngày, giảm liều trong tuần tiếp theo).

### 6. THEO DÕI

- Phải xét nghiệm công thức máu trước khi khởi đầu điều trị bằng Ruxolitinib.
- Cần theo dõi công thức máu mỗi 2 - 4 tuần cho đến khi liều dùng ổn định và sau đó được chỉ định theo lâm sàng.
- Đối với BN có số lượng tiểu cầu < 50 k/ul lúc khởi đầu thuốc: công thức máu nên được thực hiện 2 – 3 lần/tuần cho đến khi duy trì được số lượng tiểu cầu > 20K/ul.
  - ✓ Duy trì tiểu cầu > 20K/ul.
  - ✓ Hb > 8g/dl.
  - ✓ Có thể kết hợp Hydroxyurea nếu tăng bạch cầu.
- Chức năng gan, thận: 1 lần/tuần.
- Các bilan nhiễm trùng (nếu có).

### 7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.  
Phụ nữ có thai và cho con bú.

### 8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

- *Giảm số lượng tế bào máu*

Điều trị bằng Ruxolitinib có thể gây ra các phản ứng phụ về huyết học, bao gồm giảm tiểu cầu, thiếu máu và giảm bạch cầu trung tính. Việc này có thể kiểm soát được bằng cách giảm liều, hoặc tạm ngưng thuốc hoặc truyền chế phẩm máu.

- *Nhiễm trùng*

- ✓ Đánh giá các triệu chứng của nhiễm trùng một cách thích hợp trước khi điều trị. Những vấn đề nhiễm trùng nặng cần được giải quyết trước khi dùng thuốc.
  - ✓ Mắc bệnh lao đã được báo cáo ở BN đang dùng Roxulitinib để điều trị xơ tủy. Trước khi khởi đầu điều trị, BN nên được đánh giá về khả năng bị bệnh lao tiềm ẩn hoặc dạng hoạt động, theo khuyến cáo của phác đồ điều trị quốc gia.
  - ✓ Đã có báo cáo về tải lượng virus viêm gan B (nồng độ HBV-DNA) tăng lên, có và không có tăng kèm theo alanin aminotransferase và aspartat aminotransferase ở những BN bị nhiễm HBV mạn tính đang dùng Roxulitinib. Chưa rõ ảnh hưởng của Roxulitinib đối với sự tăng sinh virus ở BN bị nhiễm HBV mạn tính. BN bị nhiễm HBV mạn tính cần được điều trị và theo dõi theo các hướng dẫn lâm sàng.
- *Bệnh zona (Herpes Zoster).*
  - *Bệnh chất trắng não đa ổ tiến triển.*



- Ung thư da không phải u hắc tố.
- Các bất thường/Gia tăng nồng độ lipid.

## 9. TƯƠNG TÁC THUỐC

Nếu Roxulitinib được dùng đồng thời với thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc thuốc ức chế kép trung bình CYP2C9 và CYP3A4 (ví dụ: fluconazol), nên giảm liều khoảng 50%.

- *Thuốc ức chế mạnh CYP3A4*  
Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (bao gồm nhưng không giới hạn ở: boceprevir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazol).
- *Thuốc ức chế nhẹ hoặc trung bình CYP3A4*
  - ✓ Các thuốc ức chế nhẹ hoặc trung bình (bao gồm nhưng không giới hạn ở: ciprofloxacin, erythromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidin).
  - ✓ Không khuyến cáo điều chỉnh liều khi Roxulitinib được dùng đồng thời với thuốc ức chế nhẹ hoặc trung bình CYP3A4 (ví dụ erythromycin). Cần theo dõi chặt chẽ BN để phát hiện giảm tế bào máu khi bắt đầu điều trị với một thuốc ức chế trung bình CYP3A4.
- *Thuốc ức chế kép trung bình CYP2C9 và CYP3A4 (ví dụ fluconazole)*  
Tránh sử dụng đồng thời Roxulitinib với fluconazol ở liều lớn hơn 200mg/ngày.

## 10. ĐỐI TƯỢNG BN ĐẶC BIỆT

- *Suy thận*
  - ✓ Không cần điều chỉnh liều đặc biệt ở BN suy thận nhẹ hoặc trung bình.
  - ✓ Ở BN bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30ml/phút), liều khởi đầu khuyến cáo dựa trên số lượng tiểu cầu đối với BN bị xơ tủy xương (MF) nên được giảm xuống khoảng 50%, dùng 2 lần/ngày.
- *Suy gan*  
Ở BN có bất kỳ mức độ suy gan nào, liều khởi đầu khuyến cáo dựa trên số lượng tiểu cầu nên được giảm xuống khoảng 50%, dùng 2 lần/ngày. Cần điều chỉnh các liều kế tiếp dựa trên việc theo dõi cẩn thận về độ an toàn và hiệu quả.
- *Bệnh nhi*  
Độ an toàn và hiệu quả của Roxulitinib ở bệnh nhi chưa được xác định.
- *BN cao tuổi*  
Không có sự điều chỉnh liều bổ sung nào được khuyến cáo đối với BN cao tuổi.

## 11. QUÁ LIỀU

- *Quá liều*  
Chưa có thuốc giải độc đối với trường hợp quá liều Roxulitinib. Các liều đơn lên đến 200mg đã được dùng với khả năng dung nạp cấp chấp nhận được. Các liều lặp lại cao hơn so với liều được khuyến cáo có liên quan với tăng ức chế tủy xương bao gồm giảm bạch cầu, thiếu máu và giảm tiểu cầu.
- *Xử trí*
  - ✓ Cần tiến hành điều trị hỗ trợ thích hợp.
  - ✓ Thăm phân máu khó có thể làm tăng thải trừ Roxulitinib.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Myeloproliferative Neoplasma. NCCN Evidence Blocks, version 2.2018.
2. Management of primary myelofibrosis. Uptodate 2017.
3. Mads Emil Bjorn, Morten Orebo Holmstrom and Hans Carl Hasselbalch. Ruxolitinib is manageable in patients with myelofibrosis and severe thrombocytopenia: a report on 12 Danish patients. 2016, *Leukemia and Lymphoma*, 57:1, 125 – 128.
4. Haifa Kathrin Al-Ali, Alessandro M. Vannucchi. Managing patients with myelofibrosis and low platelet counts. 2017, *Ann Hematol*, 96, 537 – 548.
5. Hướng dẫn sử dụng Jakavi từ nhà sản xuất.

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG AZACITIDINE

### 1. LIỀU DÙNG

Azacitidine (Vidaza®) có công thức  $C_8H_{12}N_4O_5$ : 4-amino-1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-s-triazin-2(1H)-one.

- Chu kỳ đầu: 75mg/m<sup>2</sup>/ngày trong 7 ngày liên tiếp.
- Các chu kỳ tiếp theo: nên lặp lại mỗi 4 tuần. Có thể tăng liều 100mg/m<sup>2</sup>/ngày nếu chưa có hiệu quả sau 2 chu kỳ và không có độc tính thuốc ngoài buồn nôn và nôn. Điều trị ít nhất 4 chu kỳ.

### CHUẨN BỊ THUỐC TIÊM DƯỚI DA

Vidaza® nên được hoàn nguyên với 4ml nước cất pha tiêm. Nước cất nên được tiêm nhẹ vào ống. Lắc đều ống đến khi đạt được một dung dịch treo đồng nhất.

- Chuẩn bị để TDD ngay: Liều > 4ml nên được chia thành 2 ống tiêm bằng nhau. Thuốc giữ ở nhiệt độ phòng tối đa 1 giờ, nhưng phải được tiêm trong vòng 1 giờ sau khi hoàn nguyên.
- Chuẩn bị để TDD trì hoãn: Thuốc đã hoàn nguyên có thể được giữ trong ống thuốc hoặc ống tiêm. Liều > 4ml nên được chia thành 2 ống tiêm bằng nhau. Thuốc phải được để vào tủ lạnh ngay.
  - + Nếu thuốc được hoàn nguyên với **nước cất không giữ lạnh**, sản phẩm hoàn nguyên có thể giữ **1 giờ ở 25°C** hoặc **8 giờ ở 2-8°C**.
  - + Nếu thuốc được hoàn nguyên với **nước cất giữ lạnh ở 2-8°C**, sản phẩm hoàn nguyên có thể giữ ở **2-8°C trong 22 giờ**.

Vị trí tiêm xoay vòng 3 nơi: đùi, bụng và cánh tay. Vị trí tiêm mới nên cách chỗ cũ ít nhất 1 inch.

### 2. TƯƠNG TÁC THUỐC

Chưa có nghiên cứu về tương tác thuốc của Vidaza®.

### 3. ĐIỀU CHỈNH LIỀU

#### 3.1. Theo huyết đồ

- Nếu bắt đầu điều trị:  $BC \geq 3,0K/uL$ ,  $SN \geq 1,5K/uL$  và  $TC \geq 75K/uL$ , chỉnh liều dựa trên số lượng thấp nhất

Số lượng thấp nhất		% liều trong đợt kế tiếp
<u>SN (K/uL)</u>	<u>TC(K/uL)</u>	
<0,5	<25,0	50
0,5-1,5	25,0-50,0	67
>1,5	>50,0	100

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

- Nếu BN có BC<3,0K/uL, SN <1,5K/uL hoặc TC<75,K/uL

% giảm BC hoặc TC thấp nhất so với ban đầu	Mật độ sinh thiết tủy xương ở thời điểm thấp nhất (%)		
	30-60	15-30	<15
50-75 >75	% liều trong chu kỳ kế tiếp		
	100	50	33
	75	50	33

Nếu BC và TC >25% so với số lượng thấp nhất và đang tăng lên → chu kỳ kế tiếp vào N28 của đợt trước. Nếu N28 mà BC và TC không >25% so với số lượng thấp nhất → đánh giá lại mỗi 7 ngày. Nếu đến N42 vẫn chưa tăng 25% → nên điều trị với 50% liều.

### 3.2. Theo chức năng thận và điện giải

- Nếu giảm bicarbonate huyết thanh dưới 20mEq/L không giải thích được, nên giảm 50% liều vào đợt kế tiếp.
- Nếu tăng BUN hoặc creatinine không giải thích được, nên hoãn chu kỳ kế tiếp đến khi các giá trị trở về bình thường hoặc mức ban đầu và nên giảm 50% liều.

## 4. TÁC DỤNG PHỤ THƯỜNG GẶP

- Đối với đường TDD: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón, đỏ da chỗ chích, sốt, giảm BC hạt, giảm TC, thiếu máu.
- Đối với đường TM: xuất huyết dưới da, rung, yếu và giảm kali máu.

---

## CHỈ ĐỊNH SỬ DỤNG G-CSF

1. Theo phác đồ.
2. Sốt nhiễm trùng ở bệnh nhân giảm bạch cầu hạt do hóa trị liệu phác đồ R-CHOP, R-CVP.
3. Giảm bạch cầu hạt do hóa trị liệu phác đồ R-CHOP, R-CVP; cần nâng bạch cầu hạt để bảo đảm điều trị đúng liệu trình.
4. Nhiễm trùng nặng, đe dọa tính mạng:
  - Nhiễm trùng huyết, Sốc nhiễm trùng.
  - Viêm phổi nặng.
  - Nhiễm nấm xâm lấn.
5. Bệnh nhân có bệnh lý nội khoa nặng phối hợp, đe dọa tính mạng.
6. Hội chẩn bệnh viện cho những trường hợp khác.

# ***PHỤ LỤC 2***

## PHÁC ĐỒ CHỈ ĐỊNH TRUYỀN TIỂU CẦU

### 1. CHỈ ĐỊNH

Các nhóm bệnh khác nhau có chỉ định truyền tiểu cầu khác nhau. Do đó, dựa vào đặc điểm của từng nhóm bệnh mà có chỉ định như sau:

#### 1.1. Chỉ định truyền tiểu cầu đối với nhóm bệnh giảm tiểu cầu do điều trị hóa trị theo phác đồ

##### 1.1.1. Nhóm bệnh ghép tủy

- Truyền tiểu cầu dự phòng xuất huyết khi TC < 20.000k/ul, truyền qua bộ lọc và tia xạ.

##### 1.1.2. Nhóm bệnh nhân AL, Lymphoma, Đa u tủy, Loạn sinh tủy

- Truyền tiểu cầu dự phòng xuất huyết khi TC < 20.000k/ul, trong giai đoạn hóa trị.

##### 1.1.3. Nhóm bệnh nhân Suy tủy đang điều trị ATG + CsA

- Truyền tiểu cầu dự phòng xuất huyết khi TC < 20.000k/ul, trong 2 tuần đầu của cuộc điều trị, sau đó duy trì TC # 10.000k/ul. Chỉ truyền khi TC < 10.000k/ul kèm xuất huyết đe dọa tính mạng ở những tuần sau.

##### 1.1.4. Trong trường hợp kháng tiểu cầu khi đang hóa trị, không thể nâng TC > 20.000k/ul

- Duy trì TC # 10.000k/ul mà không có xuất huyết, kèm truyền TC 2 lần/ngày (sáng-chiều). Các trường hợp được xác định là kháng tiểu cầu, cần làm XN tìm kháng thể kháng HLA class I.

#### 1.2. Chỉ định truyền tiểu cầu đối với nhóm bệnh giảm tiểu cầu do nguyên nhân miễn dịch, tự miễn (XHGT, hội chứng Evans...)

##### 1.2.1. XHTC, hội chứng Evans

- Không truyền. Chỉ truyền khi TC < 10.000k/ul kèm có xuất huyết đe dọa tính mạng, truyền 1 lần và chụp CT Scan để đánh giá tình trạng xuất huyết não để quyết định hướng tiếp theo (Nếu không có bằng chứng xuất huyết não - không truyền tiếp. Nếu có dấu xuất huyết, có thể truyền thêm và cần hội chẩn BV).

##### 1.2.2. TTP

- Chỉ truyền cho bệnh nhân khi nghi ngờ có dấu hiệu xuất huyết não, truyền tiểu cầu song song với thay huyết tương.

##### 1.2.3. DIC: truyền giữ tiểu cầu khoảng 30.000 – 50.000k/ul.

#### 1.3. Truyền tiểu cầu đối với nhóm bệnh thủ thuật, phẫu thuật

1.3.1. Chuẩn bị đại phẫu (tổn thương TKTW, chấn thương đa cơ quan, phẫu thuật Ngoại TK ...): truyền nâng tiểu cầu  $\geq 100.000k/ul$  trước PT. 1.3.1.

1.3.2. Chuẩn bị trung phẫu hoặc tiểu phẫu (sinh thiết gan, kinh tủy...)

- Truyền nâng tiểu cầu  $\geq 50.000k/ul$  trước khi thực hiện thủ thuật. Đối với bệnh nhân bạch cầu cấp, Intrathecal mũi đầu tiên cần nâng TC  $\geq 100.000k/ul$ , được thực hiện với BS nhiều kinh nghiệm và cố gắng giảm tế bào Blast trong máu

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

ngoại vi tại thời điểm này càng nhiều càng tốt. Từ mũi IT thứ 2 trở đi chỉ cần nâng tiểu cầu # 50.000k/ul .

**1.4. Truyền tiểu cầu đối với những bệnh nhân tăng tiêu thụ tiểu cầu** (sốt, bạch cầu cao, nhiễm trùng huyết...): duy trì tiểu cầu 10.000- 20.000k/ul và theo dõi đánh giá kỹ tình trạng xuất huyết trên lâm sàng.

**1.5. Truyền tiểu cầu đối với nhóm bệnh liên quan đến chất lượng tiểu cầu** (liệt tiểu cầu, xơ gan...): truyền khi có xuất huyết nghiêm trọng.

**1.6. Truyền tiểu cầu đối với nhóm bệnh lý Huyết học không có điều trị đặc hiệu** (AL, Suy tủy, Loạn sinh tủy, Đa u tủy, Lymphoma...): không cần truyền. Chỉ truyền khi có xuất huyết nghiêm trọng đe dọa tính mạng và chỉ nâng tiểu cầu lên # 10.000k/ul.

## 2. NGUYÊN TẮC TRUYỀN TIỂU CẦU

Truyền phù hợp nhóm ABO- Rh, truyền tiểu cầu pool cho bệnh nhân không điều trị đặc hiệu, thất bại với điều trị. Ưu tiên tiểu cầu khối cho bệnh nhân ghép tủy, điều trị hóa trị theo phác đồ.

Nhóm máu người bệnh	Nhóm máu của đơn vị máu, chế phẩm máu truyền	
	Lựa chọn hàng đầu	Lựa chọn hàng thứ 2
O	O	A
A	A	O
B	B	A hoặc →O
AB	AB	A hoặc →O

## 3. LIỀU LƯỢNG TRUYỀN TIỂU CẦU

- 1 đơn vị/10kg/người lớn; 0,5 - 1 đơn vị/10kg/trẻ em
- 4-6 đơn vị/lần truyền/người lớn: chứa tối thiểu  $300 \times 10^9$  TC sẽ nâng TC lên  $20-40 \times 10^9/L$  trong 2-3 ngày.
- 1 đơn vị ( $50-100 \times 10^9$ ) nâng TC  $10-15 \times 10^9/L/m^2$  đối với trẻ em.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Bé : Huyết học lâm sàng, Nhà xuất bản Y học 1997.
2. Sử dụng máu trong lâm sàng: Viện Huyết Học Trung Ương 2008.
3. Mordent Blood Banking and Transfusion practices- Denis M.Harmening-Third Edition 1994.
4. Handbook of transfusion medicine Robert G.Westphal, MD.
5. Hematology: Basic principles and practice- Ronald Hoffman - Third Edition 2000.
6. Technical manual 15th edition 2005 AABB.
7. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood component 12th edition council of Europe Publishing.
8. The Clinical Use of Blood. World Health Organization Blood Transfusion Safety GENEVA.
9. Wintrobe's Clinical Hematology.



## QUY TRÌNH THU THẬP BẠCH CẦU HẠT

### 1. MỤC ĐÍCH

Quy trình thu thập tế bào bạch cầu hạt thực hiện trên hệ thống máy COBE SPECTRA nhằm mục đích thu thập được bạch cầu hạt với nồng độ cao, chất lượng tốt đáp ứng được các yêu cầu về chuyên môn cho công tác điều trị.

### 2. CHỈ ĐỊNH TRUYỀN BẠCH CẦU HẠT

Bệnh nhân giảm nặng bạch cầu hạt sau hóa trị liệu (SN < 0,2k/ul):

- Có tình trạng sốt kéo dài trên 7 ngày không đáp ứng với kháng sinh phổ rộng, kháng nấm đường tĩnh mạch, G-CSF.
- Shock nhiễm trùng nguy hiểm đến tính mạng: nhiễm trùng huyết, shock nhiễm trùng (Khi sử dụng phải hội chẩn bệnh viện).

### 3. TIÊU CHUẨN NGƯỜI CHO BẠCH CẦU HẠT

- Người cho bạch cầu là người khỏe mạnh tốt nhất là người trong gia đình đặc biệt là bệnh nhân dị ghép TBG. Trường hợp không tìm được người cho có liên hệ huyết thống thì có thể tìm người cho từ cộng đồng.
- Đồng ý hiến bạch cầu.
- Độ tuổi :
  - + Nữ: 18 – 50 tuổi.
  - + Nam: 18 – 55 tuổi.
- Phù hợp nhóm máu ABO-Rh hoặc khác nhóm máu minor và phản ứng chéo (crossmatch) phù hợp.
- Huyết thanh âm tính với: HBV, HCV, HIV, VDRL, HTLV1 và xét nghiệm công thức máu, sinh hóa và đông máu toàn bộ trong giới hạn bình thường (đạt tiêu chuẩn của người hiến máu theo quy chế truyền máu).
- Nếu bệnh nhân có XN CMV (-) thì người cho cũng phải là CMV (-).

### 4. TIÊU CHUẨN LOẠI TRỪ

- Cá nhân hoặc gia đình có tiền sử bệnh hồng cầu hình liềm nặng hoặc biến thể (trừ khi người hiến đã xét nghiệm âm tính).
- Không đạt tiêu chuẩn hiến máu do mắc các bệnh lây truyền qua đường máu.
- Tăng huyết áp không kiểm soát được hiện tại.
- Bệnh đái tháo đường.
- Bệnh viêm loét dạ dày đang diễn tiến.
- Mang thai hoặc cho con bú.
- Đang điều trị với phóng xạ lithium.
- Có tiền sử của bệnh tự miễn.
- Có tiền sử của bệnh mạch vành.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- Tiền sử huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc huyết khối tĩnh mạch.
- Tiền sử viêm màng mắt.
- Suy tuần hoàn, rối loạn huyết động.
- Suy hô hấp.
- Rối loạn đông máu tiến triển.
- Rối loạn điện giải.
- Không hợp tác.

### 5. TRANG THIẾT BỊ

Tất cả các thiết bị sử dụng sẽ được kiểm tra và đánh giá chất lượng đảm bảo tiêu chuẩn.

- Máy COBE SPECTRA.
- Bộ Kit CARADIAN COBE SPECTRA.
- Máy hàn dây di động.
- Bộ găng tay vô khuẩn và sạch.
- 1 lọ cồn sát khuẩn.
- Các ống xét nghiệm.
- Băng ép kích thước 5x5 và 10x10.
- Kéo.
- Băng dính có lỗ nhỏ.
- Bộ đo huyết áp.
- Dây Garrot.
- 1000ml nước muối sinh lý.
- 2 x 750ml chống đông ACDA.
- Canxi ống.

### 6. HUY ĐỘNG BẠCH CẦU HẠT

- Huy động với G-CSF 10 $\mu$ g/kg tiêm dưới da liều duy nhất lúc 21 giờ + dexamethasone 8mg uống cùng lúc.
- Thu thập vào hôm sau bắt đầu lúc 8 – 9 giờ.

### 7. BILAN TRƯỚC THU THẬP

Tiến hành thu thập sau 8 – 12 giờ sau huy động.

Bệnh nhân hội đủ điều kiện và đã tiến hành huy động tế bào bạch cầu hạt đến ngày thu thập Bác sĩ khám và đánh giá tình trạng lâm sàng cho phép thực hiện thu thập bạch cầu hạt:

- Bệnh nhân được tiếp đón tại đơn vị chiết tách tế bào.
- Thực hiện xét nghiệm huyết đồ, đông máu toàn bộ (PT, aPTT, FIBRINOGEN) sinh hóa (ALT, AST, GLYCEMIE, CREATININ, ION ĐỒ...), Xquang tim phổi, ECG, siêu âm bụng, siêu âm tim.
- Kết quả có thể tiến hành thu thập:

- + TC >80k/ $\mu$ l.
- + Hemoglobine > 10g/dl.
- + Bạch cầu > 30k/ $\mu$ l (không bắt buộc).
- + Sinh hóa và đông máu trong giới hạn bình thường.
- + Chức năng tim phổi và các xét nghiệm thường quy trong giới hạn bình thường.
- Mở hai đường truyền ngoại vi hoặc một ngoại vi một trung tâm.
- Nếu những kết quả này không đạt được, quyết định trì hoãn thu thập sẽ được thảo luận với bác sĩ có trách nhiệm chính với bệnh nhân.

## 8. THU THẬP BẠCH CẦU HẠT

- Tiếp đón người cho bạch cầu.
- Chuẩn bị người cho: thăm khám, giải thích quy trình, vệ sinh cá nhân, kiểm tra sinh hiệu: mạch, nhiệt độ, huyết áp, SPO<sub>2</sub>.
- Lắp bộ kit vào máy theo hướng dẫn của COBE SPECTRA.
- Cài đặt các thông số theo hướng dẫn của hệ thống.
- Chuẩn bị các dụng cụ để mở vein.
- Nhập các thông số của bệnh nhân vào máy: cân nặng, chiều cao, chỉ số hematocrite, máy sẽ tính toán thể tích máu của bệnh nhân, chọn lựa thể tích máu xử lý (2 đến 3 lần tổng thể tích máu của bệnh nhân).
- Làm đầy hệ thống chiết tách bằng 1 đơn vị hồng cầu (đã thuận hợp, lọc bạch cầu và tia xạ) trước khi kết nối hệ thống thu thập với người cho nếu người cho có cân nặng < 30kg.
- Mở hai đường truyền (đã có sẵn), nối với bộ kit, cố định với băng dính.
- Tiến hành chạy máy và làm theo các chỉ dẫn trên máy.
- Chọn lựa màu sắc khoảng 3-5% so với hematocrite. Kiểm tra màu sắc của mẫu thường xuyên và đóng các valve thu thập nếu màu sắc không phù hợp.
- Phòng ngừa hạ canxi máu bằng canxi gluconat 10%.
- Dặn dò bệnh nhân báo lại tất cả các triệu chứng bất thường chủ yếu là cảm giác tê như kim châm, đây thường là dấu hiệu của hạ canxi huyết và cần phải bù canxi.
- Có thể sử dụng thuốc an thần cho trẻ nhưng không thường quy mà cho người thân ở cùng với trẻ với những vật dụng mà trẻ yêu thích...
- Dán nhãn để xác định túi tế bào bạch cầu hạt và nhãn thông tin người cho lên túi thu thập tế bào.
- Điền đầy đủ vào giấy chiết tách trong quá trình thực hiện.
- Kết thúc quá trình băng tại vị trí tiêm, lấy mẫu máu xét nghiệm cho người hiến (công thức máu, ion đồ, đông máu). Khuyến cáo người cho nên duy trì băng từ 4-5 giờ.
- Hàn dây và gửi mẫu để đếm số lượng bạch cầu hạt và cho ngân hàng máu để tia xạ.

## Phác đồ điều trị BỆNH LÝ HUYẾT HỌC – Tập 2

---

- Bảo quản túi sản phẩm ở nhiệt độ phòng, không cần lắc.
- Chế phẩm BCH Sử dụng trong vòng 24 giờ, càng sớm càng tốt.
- Liều truyền  $\geq 1 \times 10^{10}/m^2$  ở người nhận, truyền mỗi ngày hoặc cách ngày cho đến khi SN  $\geq 500/uL$  hoặc cho đến khi kiểm soát được tình trạng nhiễm trùng.

### 9. THEO DÕI

#### ❖ Theo dõi hoạt động của máy:

- Sự ổn định của dòng chảy chiết tách.
- Xử lý các lỗi kỹ thuật.

#### ❖ Theo dõi biến chứng:

- Hạ huyết áp: nằm đầu thấp, bù dịch.
- Sốc giao cảm: xử trí tương tự Hạ huyết áp.
- Hạ calci: giảm tốc độ AC và bù Calci.
- Phản ứng dị ứng: thuốc chống dị ứng.
- Các biến chứng khác: viêm mạch, tụ máu, thuyên tắc khí, nhiễm trùng, mất các thành phần khác của máu...

#### ❖ Theo dõi bệnh nhân tổng quát:

- Monitoring.
- Chăm sóc cấp I.
- Bilan trước và sau khi chạy: Huyết đồ, Sinh hóa máu (Ion đồ là quan trọng nhất), Đông máu toàn bộ.

### 10. ĐÁNH GIÁ SAU THU THẬP

- Số lượng BC sau khi thu thập phải  $\geq 10 \times 10^9/L$ .
- Người cho Bạch cầu được thu thập không quá 2 đợt/năm/người. 01 đợt tối đa 3 lần, lần đầu lấy cách lần 2 ít nhất 3 ngày khi lấy trên cùng 1 người cho.

### 11. THEO DÕI SAU THU THẬP VÀ XUẤT VIỆN

Sau thu thập bệnh nhân tiếp tục được theo dõi tại khoa điều trị tối thiểu 24 giờ và đến khi số lượng tiểu cầu  $> 50k/ul$  và tình trạng lâm sàng ổn định.

# MỘT SỐ CHỈ ĐỊNH SỬ DỤNG YẾU TỐ VII TÁI TỔ HỢP TRONG CÁC TRƯỜNG HỢP RỐI LOẠN ĐÔNG MÁU

## 1. ĐỊNH NGHĨA – CƠ CHẾ TÁC DỤNG

- NovoSeven® là yếu tố VIIa của người được tái tổ hợp (rFVIIa) nhằm mục đích thúc đẩy cầm máu bằng cách kích hoạt con đường ngoại sinh của dòng thác đông máu. NovoSeven là một glycoprotein phụ thuộc vitamin K bao gồm 406 amino acid (MW 50 K Dalton). NovoSeven có cấu trúc tương tự như yếu tố VIIa trong huyết tương có nguồn gốc từ con người.
- Cơ chế tác dụng:
  - + Tăng sinh thrombin trên bề mặt tiểu cầu đã hoạt hóa.
  - + Làm cấu trúc nút cầm máu fibrin bền chắc hơn.

## 2. CHỈ ĐỊNH

Yếu tố đông máu tái tổ hợp VIIa được chỉ định cho các trường hợp sau:

- Bệnh nhân Hemophilia A hoặc B có kháng thể chống yếu tố VIII hoặc IX (cao > 5 đơn vị Bethesda (BU)) hoặc bệnh nhân Hemophilia mắc phải đang bị chảy máu nặng, đe dọa tính mạng (tiểu máu, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết não...)
- Ngăn ngừa chảy máu trong can thiệp phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn ở bệnh nhân Hemophilia A hoặc B có kháng thể chống yếu tố VIII hoặc IX hoặc bệnh nhân Hemophilia mắc phải (Hội chẩn bệnh viện).
- Bệnh nhân bị thiếu yếu tố VII bẩm sinh đang bị chảy máu nặng đe dọa tính mạng.
- Ngăn ngừa chảy máu trong can thiệp phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn ở bệnh nhân bị thiếu yếu tố VII bẩm sinh (Hội chẩn Bệnh viện).

Chỉ định cần nhắc:

- Bệnh nhân bị bệnh liệt tiểu cầu Glanzmann xuất hiện kháng glycoprotein IIb-IIIa hoặc không đáp ứng với truyền TCĐĐ cần làm phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn.
- Bệnh nhân bị xuất huyết hậu sản đe dọa tính mạng.

## 3. CHỐNG CHỈ ĐỊNH: không có chống chỉ định.

## 4. THẬN TRỌNG

- Bệnh nhân bị DIC, xơ vữa động mạch, đa chấn thương do bị đề nhiễm trùng huyết hoặc điều trị cùng với aPCCs, PCCs tăng nguy cơ huyết khối.
- Cần thận với người có tiền sử: bệnh mạch vành, bệnh gan, DIC, bất động sau phẫu thuật, người già và trẻ sơ sinh cũng có thể tăng nguy cơ huyết khối.
- Trên các đối tượng này: cân nhắc lợi ích lớn hơn nguy cơ. Theo dõi dấu hiệu tắc mạch và giảm liều hoặc ngưng khi có triệu chứng.

## 5. LIỀU DÙNG

*Khi đúng chỉ định (đã nêu ở mục 3.2) thì được phép dùng một liều đầu. Kể từ liều thứ hai trở đi phải được Hội chẩn cấp cứu bệnh viện. Nếu ngoài giờ hành chính sẽ Hội chẩn cấp cứu hoặc xin ý kiến Giám đốc bệnh viện hoặc trực lãnh đạo.*

### 5.1. Bệnh nhân Hemophilia A hoặc B có kháng thể chống yếu tố VIII hoặc IX (>5Bu) đang bị chảy máu

- 90µg/kg cân nặng, tiêm mạch nhanh 2-5 phút, mỗi 2 - 3 giờ cho đến khi cầm máu. Sau đó, giãn khoảng cách liều mỗi 4giờ – 6giờ - 8giờ - 12 giờ.
- Ở bệnh nhân xuất huyết cơ, khớp: liều được đồng thuận có hiệu quả là 8 liều. Tác dụng phụ được báo cáo ở người sử dụng hơn 12 liều.

### 5.2. Ngăn ngừa chảy máu trong can thiệp phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn ở bệnh nhân Hemophilia A hoặc B có kháng thể chống yếu tố VIII hoặc IX (>5Bu)

- ❖ **Tiểu phẫu:** Liều đầu 90µg/kg cân nặng ngay trước khi phẫu thuật và lặp lại mỗi 2 – 3 giờ trong suốt quá trình phẫu thuật và 48 tiếng sau phẫu thuật. Sau đó lặp lại cách mỗi 6 giờ cho đến khi lành vết mổ.
- ❖ **Đại phẫu:** Liều đầu 90µg/kg cân nặng ngay trước khi phẫu thuật và lặp lại mỗi 2 – 3 giờ trong suốt quá trình phẫu thuật và 5 ngày sau phẫu thuật. Sau đó lặp lại cách mỗi 4 giờ cho đến khi lành vết mổ.

### 5.3. Bệnh nhân bị thiếu yếu tố VII bẩm sinh đang bị chảy máu hoặc chuẩn bị phẫu thuật

- Tùy thuộc vào mỗi cá nhân và mức độ chảy máu.
- Liều khuyến nghị: 15-30µg/kg cân nặng cho mỗi 4-6 giờ cho đến khi cầm máu.

### 5.4. Bệnh nhân bị Hemophilia mắc phải

- 70-90µg/kg cân nặng lặp lại mỗi 2-3 giờ cho đến khi cầm máu.
- Tỷ lệ thành công với một liều 90µg/kg cân nặng: 67%.

## 6. CÁCH SỬ DỤNG

- Luôn đảm bảo nguyên tắc vô khuẩn.
- Pha thuốc ở nhiệt độ phòng (không quá 37°C)
- Dịch pha thuốc tương ứng:
  - Lọ 1mg (1000µg): 1,1ml Histidine
  - Lọ 2mg (2000µg): 2,1ml Histidine
  - Lọ 5mg (5000µg): 5,2ml Histidine
  - Lọ 8mg (8000µg): 8,1ml Histidine
- Cách pha thuốc: xem hướng dẫn sử dụng của thuốc.
- Thuốc chỉ sử dụng đường tiêm mạch và không nên tiêm chung với thuốc khác.
- Thuốc đã pha phải còn trong suốt và không đổi màu. Không sử dụng nếu thuốc bị vẩn đục hoặc đổi màu.
- Thuốc đã pha phải được sử dụng trong vòng 3 giờ, không trữ đông và không trữ thuốc trong ống tiêm.

**7. TÁC DỤNG PHỤ:** nổi ban, ngứa, nổi mề đay, sốt. Tác dụng phụ tắc mạch được quan sát thấy ở 0,1-1% bệnh nhân điều trị.

**8. TƯƠNG TÁC THUỐC:** tránh sử dụng chung với phức hợp prothrombin cô đặc và phức hợp prothrombin cô đặc được hoạt hóa.

**9. PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:** Category C: chưa có thử nghiệm lâm sàng trên động vật và người về mức độ an toàn của thuốc trên thai phụ. Không rõ thuốc có trong sữa mẹ hay không. Chỉ sử dụng nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Hedner, U. Dosing and Monitoring NovoSevens Treatment. Haemostasis 1996; 26 (suppl 1): 102-108
2. Hướng dẫn sử dụng thuốc NovoSevens của công ty NovoNordisk

# *PHỤ LỤC 3*



# HƯỚNG DẪN BILAN THEO DÕI XÉT NGHIỆM TRONG HÓA TRỊ LIỆU

## 1. XÉT NGHIỆM Ở BỆNH NHÂN HÓA TRỊ LIỆU TRƯỚC GIAI ĐOẠN SUY TỦY

### 1.1. Chuẩn bị trước hóa trị liệu

#### 1.1.1. Xét nghiệm thường quy

- Huyết đồ: TPTM laser, Phết máu ngoại biên
- Sinh hóa: ALT, AST, Bilirubin TP-TT, Albumin, Protid Tp, Prealbumin, Cholesterol tp, Triglycerid, LDL, HDL-C, Glucose, CRP, Ion đồ, acid uric, LDH.
- $\beta$ 2-microglobulin (trong Lymphoma, bệnh lý tương bào, các bệnh lý ác tính dòng lympho).
- Đông máu toàn bộ: PT, aPTT, Định lượng Fibrinogen.
- TPTNT.
- X quang tim phổi thẳng.
- Siêu âm bụng. Siêu âm tim Doppler. Điện tâm đồ.
- Siêu vi: HbsAg, antiHBs, Anti HBc total, AntiHCV, Anti HIV, CMV (IgM, IgG), EBV (IgM, IgG), HTLV 1/2.

#### 1.1.2. Xét nghiệm chẩn đoán (xem các phác đồ điều trị)

- Tủy đồ. Sinh thiết tủy.
- Dấu ấn tế bào (Flow cytometry).
- Sinh học phân tử: Karyotype, FISH, PCR.
- Chọc dò dịch não tủy. Xét nghiệm tế bào dịch não tủy.
- X quang khung xương, cột sống: trong chẩn đoán đa u tủy.
- MRI cột sống: nếu có yếu liệt.
- CT scan sọ não, MRI sọ não nếu nghi ngờ có xâm lấn TKTW.
- PET scan (lymphoma).

### 1.2. Các xét nghiệm ở giai đoạn bắt đầu hóa trị liệu

- Huyết đồ: 2 -3 lần/tuần.
- Sinh hóa:
  - + ALT, AST, Creatinin, Glucose, Ion đồ, Bilirubin TP-TT: 2 lần/tuần.
  - + Albumin, Protid tp: mỗi tuần.
  - + Lipase máu, Amylase máu trước khi dùng mỗi mũi L-Asparaginase.
- Đông máu toàn bộ: mỗi tuần và trước mỗi mũi L-Asparaginase.
- X quang tim phổi thẳng: ngay trước khi bắt đầu hóa trị liệu.
- Siêu âm tim Doppler, ECG: trước và sau khi dùng thuốc thuộc nhóm Anthracyclin.

## **2. XÉT NGHIỆM Ở BỆNH NHÂN HÓA TRỊ LIỆU TRONG GIAI ĐOẠN SUY TỬY**

### **2.1. Xét nghiệm thường quy**

- Huyết đồ: mỗi ngày đến khi PLT > 20k/ul, và Neu > 500/ul trong 3 ngày liên tiếp, sau đó 2 – 3 lần/tuần.
- Sinh hóa:
  - + ALT, AST, Creatinin, Glucose, CRP, Ion đồ, Bili TP-TT, GGT: 2 – 3 lần/tuần.
  - + Albumin, Protid Tp: mỗi tuần.
- TPTNT, Đông máu toàn bộ: mỗi tuần.
- X quang tim phổi thẳng: mỗi tuần.
- Định lượng nồng độ Vancomycin trong thời gian dùng (Xem hướng dẫn chỉnh liều Vancomycin theo nồng độ).
- Định lượng nồng độ Methotrexate theo phác đồ trong thời gian dùng Methotrexate liều cao (xem phác đồ điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho).

### **2.2. Xét nghiệm theo dõi biến chứng**

#### **2.2.1. Những marker nhiễm trùng**

- CRP: theo dõi tình trạng nhiễm trùng.
- Procalcitonin: Xét nghiệm tại thời điểm nhiễm trùng lúc ban đầu, được chỉ định khi điểm suy tạng (SOFA)  $\geq 2$  hay lactate máu > 1mmol/l hay khi cần theo yêu cầu chuyên môn, dùng để tiên lượng.
- Lactate máu: dùng để theo dõi ở bệnh nhân sốc nhiễm trùng.

#### **2.2.2. Các xét nghiệm đánh giá ở bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt.**

##### **❖ Cây máu:**

- Thực hiện ít nhất hai mẫu cấy ở vị trí khác nhau (1 Vein ngoại biên và 1 qua sonde TMTW )
- Thời điểm cấy máu (theo hướng dẫn của IDSA 2010): khi bắt đầu sốt (trước khi dùng kháng sinh) và cấy lặp lại khi:
  - + Khi đổi kháng sinh hoặc bổ sung kháng sinh mới.
  - + Sốt dai dẳng (vẫn còn sốt sau 48 giờ khởi động kháng sinh kinh nghiệm): cấy máu mỗi 48 giờ.
  - + Nhiễm trùng huyết: cấy máu mỗi ngày đến khi (-) 2 lần liên tiếp.

##### **❖ Cây bệnh phẩm ở những vị trí có dấu hiệu và triệu chứng nghi ngờ nhiễm trùng và không nên thực hiện thường quy**

- Phân: ở bệnh nhân có tiêu chảy, soi phân tìm Clostridium difficile, tìm vi nấm, tìm HC, BC. Cấy phân tìm vi trùng, vi nấm. Cấy phân mỗi tuần ở bệnh nhân ghép.
- Nước tiểu: cấy mẫu nước tiểu nếu có những dấu hiệu hay triệu chứng của nhiễm trùng đường tiểu, cấy sonde tiểu nếu có hay có bất thường trên tổng phân tích nước tiểu. Cấy nước tiểu mỗi tuần ở bệnh nhân ghép.
- Dịch não tủy: xét nghiệm và cấy dịch não tủy nếu nghi ngờ viêm màng não.

- Da: chọc hút hay sinh thiết vùng tổn thương da nghi ngờ nhiễm trùng để xét nghiệm tế bào học, nhuộm Gram, và cấy.
- Xét nghiệm đàm:
  - + Cấy đàm thường quy nếu bệnh nhân có ho đàm. Mẫu dịch rửa phế quản phế nang nếu có hình ảnh thâm nhiễm không xác định trên phim CT scan ngực. Mẫu dịch rửa mũi hay dịch rửa phế quản để đánh giá những triệu chứng nhiễm siêu vi hô hấp (Adenovirus, influenza A và B, RSV, parainfluenza).
  - + Soi đàm tìm Pneumocystic carinii: viêm phổi nặng, tiến triển nhanh.

### 2.2.3. Các xét nghiệm đánh giá khác

- Huyết thanh chẩn đoán viêm phổi không đặc hiệu: Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumoniae khi có hình ảnh tổn thương mô kẽ trên hình ảnh học (X quang, CT scan).
- Lipase máu, Amylase máu, Glucose: trước khi dùng L-Asparaginase.
- Antithrombin III, Protein C, protein S, D-dimer: khi có rối loạn đông máu (PT, aPTT kéo dài) trong thời gian dùng L-asparaginase.

Huyết thanh chẩn đoán Aspergillus bằng phương pháp ELISA (Galactomanan): trước khi dùng Amphotericin B và theo dõi mỗi tuần đối với:

- Bệnh nhân sau ghép.
- Bệnh nhân đang sử dụng Amphotericin B.
- Bệnh nhân trong giai đoạn suy tuỷ thuộc nhóm nguy cơ cao: AML tấn công, tăng cường, ALL giai đoạn tấn công.
- Định lượng CMV (CMV-DNA) (đối với bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loại): 1 lần/tuần trong tháng đầu, mỗi 2 tuần cho đến N+100, mỗi tháng sau N+100 hay khi nghi ngờ tái hoạt CMV.
- CT scan não, MRI não khi có dấu thần kinh định vị, co giật, đau đầu không giải thích được nguyên nhân.
- Soi cấy phết các lỗ tự nhiên đối với bệnh nhân ghép: mỗi tuần.

## 3. XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ BỆNH (Xem thêm phác đồ điều trị cho từng bệnh)

### 3.1. Đối với bệnh bạch cầu cấp

#### 3.1.1. Đánh giá sau tấn công

Tủy đồ:

- N21, N35 – N42: đối với Bạch cầu cấp dòng lympho.
- N14, N21, N35 – N42: đối với Bạch cầu cấp dòng tủy.

Dấu ấn tế bào (MRD), FISH, PCR, Karyotype: đánh giá lui bệnh sau tấn công trong điều trị bạch cầu cấp.

#### 3.1.2. Đánh giá sau giai đoạn tăng cường, củng cố

- Tủy đồ: sau mỗi đợt củng cố, tăng cường.
- Dấu ấn tế bào (MRD): lặp lại sau kết thúc củng cố nếu sau tấn công còn dương; bắt đầu vào giai đoạn duy trì, sau khi kết thúc điều trị.

- FISH, PCR: nếu sau tấn công còn dương.
- Karyotype: vào giai đoạn kết thúc điều trị.
- Siêu âm tim, ECG: mỗi 6 tháng sau khi kết thúc điều trị.

### 3.2. Đối với bệnh đa u tủy, lymphoma, suy tủy

Xem hướng dẫn phác đồ điều trị cho từng bệnh.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Freifeld A. G., Bow E. J., Sepkowitz K. A., et al. (2011), "Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america", *Clin Infect Dis*, 52 (4), pp. e56-93.
2. Tabriz M. S., Riederer K., Baran J., Jr., et al. (2004), "Repeating blood cultures during hospital stay: practice pattern at a teaching hospital and a proposal for guidelines", *Clin Microbiol Infect*, 10 (7), pp. 624-627.
3. Wattier R. L., Dvorak C. C., Auerbach A. D., et al. (2015), "Repeat blood cultures in children with persistent fever and neutropenia: Diagnostic and clinical implications", *Pediatr Blood Cancer*, 62 (8), pp. 1421-1426.



**CÔNG TY THHH MỘT THÀNH VIÊN  
NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC**

**Địa chỉ: 352 Đội Cấn – Ba Đình – Hà Nội**

**ĐT: 04 387628832 Fax: 04 387625923**

*Chịu trách nhiệm xuất bản:*

**Tổng giám đốc CHU HÙNG CƯỜNG**

*Chịu trách nhiệm bản thảo:* **NGUYỄN TIẾN DŨNG**

*Biên tập viên:*

**TRẦN THÚY HỒNG**

*Trình bày bìa:*

**LINH ANH design**

*Đối tác liên kết:*

**Bệnh viện Truyền máu-Huyết học TP.HCM**

**ISBN: 978-604-66-3569-7**