

INITIAL EVALUATION OF THE EFFICACY OF LOW-DOSE THALIDOMIDE COMBINED WITH CORTICOSTEROIDS IN PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Le Thi Thu*, Vu Duc Binh, Nguyen Lan Phuong

National Institute of Hematology and Blood Transfusion - 5 Pham Van Bach, Cau Giay ward, Hanoi, Vietnam

Received: 09/03/2026

Revised: 22/03/2026; Accepted: 19/05/2026

ABSTRACT

Objective: To evaluate the treatment outcomes of low-dose Thalidomide combined with Corticosteroids in patients with myelofibrosis at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion.

Methods: A case series descriptive study was conducted on 28 patients with myelofibrosis treated with low-dose Thalidomide combined with Corticosteroids during the period 1/2019-8/2025.

Results: After 3 months of treatment, 71.4% of patients achieved Hb improvement, with a mean increase of 22.25 g/L, patients with baseline Hb \geq 70 g/L had a seven-fold higher likelihood of Hb response compared with those with Hb < 70 g/L. The rates of improvement in thrombocytopenia and splenomegaly were 64.7% and 32.1%, respectively. After 3 months, patients continued treatment with Thalidomide monotherapy, and responses in anemia, thrombocytopenia, and splenomegaly were maintained at rates of 90%, 90.9%, and 57.1%, respectively. Regarding adverse events, leukocytosis and thrombocytosis were observed in 17.9% and 28.6% of patients, respectively, with grade 3 events accounting for 3.6% and 7.1%. The most common non-hematologic adverse event was constipation. Other adverse effects included sedation, paresthesia, hyperglycemia, infections, and thrombosis; however, each occurred in less than 30% of patients, and no grade 3 events or treatment discontinuations were reported.

Conclusion: The treatment regimen of low-dose Thalidomide combined with Corticosteroids is effective in improving clinical manifestations, including anemia, thrombocytopenia, and splenomegaly, in patients with myelofibrosis, with acceptable adverse effects.

Keywords: Thalidomide, Corticosteroids, myelofibrosis.

*Corresponding author

Email: lethithu163183@gmail.com **Phone:** (+84) 962839846 **DOI:** 10.52163/yhc.v67i5.5154

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG THALIDOMIDE LIỀU THẤP KẾT HỢP CORTICOID Ở BỆNH NHÂN XƠ TỦY TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Lê Thị Thu*, Vũ Đức Bình, Nguyễn Lan Phương

Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương - 5 Phạm Văn Bạch, phường Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 09/03/2026

Ngày chỉnh sửa: 22/03/2026; Ngày duyệt đăng: 19/05/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bằng Thalidomide liều thấp kết hợp Corticoid ở bệnh nhân xơ tủy tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả chùm ca bệnh trên 28 bệnh nhân xơ tủy điều trị bằng Thalidomide liều thấp kết hợp Corticoid trong giai đoạn 1/2019-8/2025.

Kết quả: Sau 3 tháng điều trị, 71,4% người bệnh cải thiện Hb, tăng trung bình 22,25 g/L, trong đó trường hợp có Hb \geq 70 g/L có khả năng đáp ứng tăng Hb cao hơn gấp 7 lần so với nhóm bệnh nhân có Hb < 70 g/L. Tỷ lệ cải thiện tình trạng giảm tiểu cầu và lách to lần lượt là 64,7% và 32,1%. Sau 3 tháng, tiếp tục điều trị với Thalidomide đơn độc thì tăng Hb, tăng tiểu cầu và giảm kích thước lách vẫn được duy trì với tỷ lệ lần lượt là 90%, 90,9% và 57,1%. Về tác dụng phụ, gặp bệnh nhân tăng bạch cầu, tiểu cầu với tỷ lệ lần lượt 17,9% và 28,6%, trong đó độ 3 tương ứng là 3,6% và 7,1%. Tác dụng phụ ngoài huyết học hay gặp nhất là táo bón, ngoài ra còn gặp các tác dụng phụ khác như an thần, dị cảm, tăng đường huyết, nhiễm trùng, huyết khối, tuy nhiên đều gặp với tỷ lệ dưới 30%, và không gặp trường hợp nào độ 3 hay phải ngưng điều trị.

Kết luận: Phác đồ Thalidomide liều thấp kết hợp Corticoid có hiệu quả trong việc cải thiện các triệu chứng thiếu máu, giảm tiểu cầu, lách to ở người bệnh xơ tủy với các tác dụng phụ ở mức chấp nhận được.

Từ khóa: Thalidomide, Corticoid, xơ tủy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ tủy nguyên phát là bệnh tăng sinh tủy mạn tính đặc trưng bởi xơ hóa tủy xương, thiếu máu tiến triển, lách to và nguy cơ chuyển dạng bạch cầu cấp. Thiếu máu là một trong những triệu chứng thường gặp nhất và ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng sống cũng như tiên lượng bệnh.

Trong những năm gần đây, các thuốc ức chế JAK đã cải thiện đáng kể triệu chứng toàn thân và lách to; tuy nhiên, hiệu quả cải thiện thiếu máu còn hạn chế và chi phí điều trị cao. Trong bối cảnh đó, Thalidomide liều thấp kết hợp Corticoid vẫn là lựa chọn điều trị được cân nhắc trong thực hành lâm sàng, đặc biệt tại các quốc gia có nguồn lực hạn chế.

Trong những năm gần đây, ở Việt Nam nói chung và Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương nói riêng, việc sử dụng Thalidomide cho bệnh nhân xơ tủy ngày càng tăng lên. Chính vì vậy, để góp phần vào công tác điều trị người bệnh, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này với mục tiêu **đánh giá** kết quả điều trị bằng liều thấp Thalidomide và Corticoid ở bệnh nhân xơ tủy.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những người bệnh được chẩn đoán xơ tủy (nguyên phát hoặc sau đa hồng cầu hoặc tăng tiểu cầu tiên phát) được sử dụng Thalidomide liều thấp kết hợp Methylprednisolon tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ tháng 1/2019-8/2025.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: người bệnh được chẩn đoán xơ tủy nguyên phát hoặc xơ tủy sau đa hồng cầu hoặc xơ tủy sau tăng tiểu cầu tiên phát có tình trạng thiếu máu Hb < 100 g/L.

- Tiêu chuẩn loại trừ: không.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả chùm ca bệnh.

- Chọn mẫu: tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đều được lựa chọn vào nghiên cứu.

2.3. Một số tiêu chuẩn dùng trong nghiên cứu

- Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng: sử dụng các tiêu chuẩn của nhóm công tác quốc tế về nghiên cứu và điều trị bệnh xơ tủy (IWG) [2].

*Tác giả liên hệ

Email: lethithu163183@gmail.com Điện thoại: (+84) 962839846 DOI: 10.52163/yhc.v67i5.5154

+ Tiêu chuẩn đáp ứng lâm sàng về thiếu máu: mức Hb tăng tối thiểu 20 g/L hoặc không phụ thuộc truyền máu. Phụ thuộc truyền máu được xác định bởi tiền sử truyền ít nhất 2 đơn vị hồng cầu trong tháng trước cho nồng độ Hb dưới 85 g/L mà không liên quan đến chảy máu lâm sàng. Tương tự, trong quá trình điều trị, việc truyền máu cho nồng độ Hb từ 85 g/L trở lên không được khuyến khích, trừ khi có chỉ định lâm sàng đặc biệt.

+ Tiêu chuẩn đáp ứng lâm sàng về tiểu cầu: tăng $\geq 100\%$ số lượng tiểu cầu và số lượng tiểu cầu tuyệt đối tối thiểu là 50 G/L (chỉ áp dụng cho những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu đầu dưới $50 \times 10^9/L$).

- Tiêu chuẩn đánh giá các tác dụng phụ: đánh giá mức độ các tác dụng không mong muốn theo các bộ tiêu chuẩn quốc tế đã được chuẩn hóa, phiên bản 5.0 (CTCAE-5.0) [3].

- Quy trình sử dụng thuốc và theo dõi ở bệnh nhân nghiên cứu [4]: bệnh nhân được bắt đầu sử dụng Thalidomide liều 50 mg/ngày, đường uống; Methylprednisolon được sử dụng kết hợp trong 3 tháng đầu với liều 0,5 mg/kg/ngày trong tháng thứ nhất, 0,25 mg/kg/ngày trong tháng thứ hai và 0,125 mg/kg/ngày trong tháng thứ ba; những bệnh nhân có đáp ứng, sẽ tiếp tục điều trị với Thalidomide 50 mg/ngày đơn độc.

- Hb được theo dõi theo lịch trình: khởi trị lấy mẫu trong vòng 7 ngày trước khi dùng thuốc; sau truyền máu (nếu có) xét nghiệm lại Hb sau 24 giờ để ghi nhận mức tăng do truyền; theo dõi ít nhất 4 tuần/lần.

- Các chỉ số được phân tích trong nghiên cứu:

+ Các chỉ số về lâm sàng: tuổi chẩn đoán, thời gian chẩn đoán, thời gian bắt đầu điều trị, số đơn vị khối hồng cầu đã truyền, mệt mỏi, táo bón, đau xương...

+ Các chỉ số về xét nghiệm: Hb, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, LDH, glucose máu, kích thước lách, độ xơ, gen JAK2V617F, công thức nhiễm sắc thể.

2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý trên phần mềm SPSS 16.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu (n = 28)

Đặc điểm		Kết quả
Tuổi (năm)		63,39 (48-80)
Nam		15 (53,6%)
Thời gian từ khi chẩn đoán đến khi điều trị (tháng)		11,2 (0-77)
Thời gian điều trị (tháng)		11,6 (3-60)
Phụ thuộc truyền máu		19 (31,2%)
Thể bệnh	Xơ tủy nguyên phát	23 (82,1%)
	Xơ tủy sau đa hồng cầu	2 (7,1%)
	Xơ tủy sau tăng tiểu cầu tiên phát	3 (10,8%)
Chiều dài lách (mm)		219,8 (155-302)
Có triệu chứng toàn thân		5 (17,8%)

Đặc điểm		Kết quả
JKA2 dương tính		17 (60,7%)
Bất thường công thức nhiễm sắc thể		7 (25,0%)
Độ xơ	Độ 2	15 (53,6%)
	Độ 3	13 (46,4%)
Nhóm nguy cơ	Nguy cơ trung bình 1	9 (31,2%)
	Nguy cơ trung bình 2	13 (46,4%)
	Nguy cơ cao	6 (21,4%)
Nồng độ Hb (g/L)		71,5 (28-99)
Số lượng bạch cầu (G/L)		12,48 (1,02-26,2)
Số lượng tiểu cầu (G/L)		318,2 (17-893)
Bệnh nhân có số lượng tiểu cầu < 150 G/L		17 (60,7%)
Nồng độ LDH (U/L)		1339,6 (324-3167)

Trong 28 bệnh nhân nghiên cứu, tuổi trung bình là 63 tuổi (48-80 tuổi). Nam giới là 15 bệnh nhân (53,6%). Thời gian trung bình từ khi chẩn đoán đến khi điều trị là 11,2 tháng. 19 bệnh nhân (67,9%) phụ thuộc vào truyền máu. Nồng độ Hb trung bình, số lượng tiểu cầu và bạch cầu trung bình lần lượt là 71,5 g/L, 12,48 G/L và 318,2 G/L. 7 bệnh nhân (25%) xét nghiệm di truyền tế bào có kiểu nhiễm sắc thể bất thường. 17 bệnh nhân (60,7%) có số lượng tiểu cầu < 150 G/L. 17 bệnh nhân trong số 28 đối tượng được xét nghiệm có JAK2V617F. 9 bệnh nhân (31,2%) thuộc nhóm nguy cơ trung bình 1, 13 bệnh nhân (46,4%) thuộc nhóm nguy cơ trung bình 2 và 6 bệnh nhân (21,5%) thuộc nhóm nguy cơ cao theo DIPSS. Chiều dài trục dọc lách trung bình là 219,8 mm.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Kết quả cải thiện tình trạng thiếu máu

Bảng 2. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng

Tiêu chí	Đáp ứng		Tổng
	Có	Không	
Chung	20 (71,4%)	8 (28,6%)	28 (100%)
Nhóm phụ thuộc truyền máu	12 (63,2%)	7 (36,8%)	19 (100%)
Nhóm không phụ thuộc truyền máu	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9 (100%)

Trong 28 bệnh nhân nghiên cứu, có 20 bệnh nhân (71,4%) cải thiện tình trạng thiếu máu, trong đó nhóm bệnh nhân không phụ thuộc truyền máu có tỷ lệ đáp ứng cao hơn là 8/9 bệnh nhân (88,9%) so với nhóm bệnh nhân phụ thuộc truyền máu là 12/19 bệnh nhân (63,2%).

Bảng 3. Cải thiện tình trạng thiếu máu (n = 28)

Giá trị trung bình của tăng Hb	Trước điều trị	Sau điều trị 3 tháng	p
Chung (g/L)	71,25 ± 16,5	93,5 ± 22,6	0,00
Phụ thuộc truyền máu (g/L)	63,7 ± 14,3	87,1 ± 23,3	0,00
Không phụ thuộc truyền máu (g/L)	87,1 ± 6,6	107 ± 14,7	0,00

Trong nhóm nghiên cứu, sau điều trị 3 tháng giá trị Hb trung bình tăng 22,25 g/L, trong đó giá trị này ở nhóm không phụ

thuộc truyền máu và phụ thuộc truyền máu tăng lần lượt là 19,9 g/L và 23,4 g/L.

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ Hb và sự đáp ứng

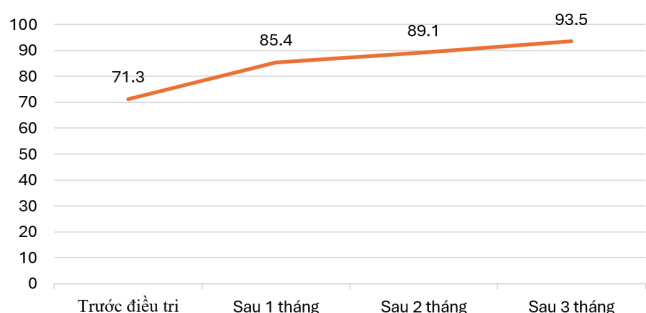
Chỉ số	Đáp ứng sau 3 tháng		Tổng	p	OR
	Có	Không			
Hb ≥ 70 g/L	14 (87,5%)	2 (12,5%)	16 (100%)	0,04	7 (1,085-45,16)
Hb < 70 g/L	6 (50,0%)	6 (50,0%)	12 (100%)		
Tổng	20 (71,4%)	8 (28,6%)	28 (100%)		

Trong nghiên cứu, tỷ lệ đáp ứng tăng Hb sau 3 tháng điều trị ở nhóm bệnh nhân Hb ≥ 70 g/L và Hb < 70 g/L lần lượt là 87,5% và 50%. Khả năng đáp ứng của bệnh nhân có lượng Hb ≥ 70 g/L cao hơn gấp 7 lần so với khả năng đáp ứng của bệnh nhân có Hb < 70 g/L.

Bảng 5. Mối liên quan giữa thời gian từ khi chẩn đoán đến khi điều trị và sự đáp ứng

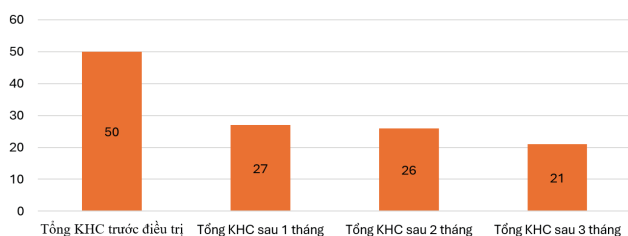
Thời gian điều trị từ khi chẩn đoán	Đáp ứng tăng Hb sau 3 tháng		Tổng	p
	Có	Không		
< 6 tháng	9 (100%)	0	9 (100%)	0,029
≥ 6 tháng	11 (57,9%)	8 (42,1%)	19 (100%)	
Tổng	20 (71,4%)	8 (28,6%)	28 (100%)	

Trong 28 bệnh nhân, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng tăng Hb sau 3 tháng điều trị ở nhóm bệnh nhân có thời gian từ khi chẩn đoán đến khi điều trị < 6 tháng và ≥ 6 tháng lần lượt là 100% và 57,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,029.



Biểu đồ 1. Nồng độ Hb trung bình (g/L) của nhóm nghiên cứu (n = 28)

Trong nghiên cứu, nồng độ Hb trung bình tăng mạnh nhất sau điều trị 1 tháng là 14,1 g/L. Sau 3 tháng điều trị nồng độ Hb trung bình của nhóm nghiên cứu đạt 93,5 g/L.



Biểu đồ 2. Tổng lượng khối hồng cầu phải truyền của nhóm nghiên cứu (n = 28)

Tổng lượng khối hồng cầu (KHC) phải truyền của nhóm nghiên cứu giảm sau 1 tháng điều trị, từ 50 khối hồng cầu giảm xuống 27 khối hồng cầu. Và sau 3 tháng điều trị, tổng khối hồng cầu cần truyền của nhóm nghiên cứu là 21.

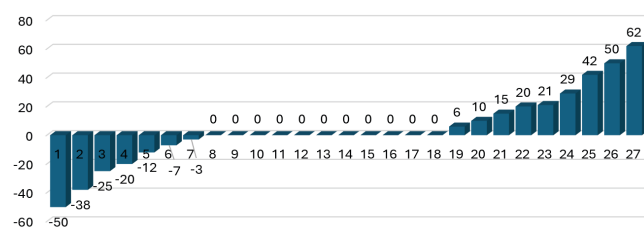
3.2.2. Kết quả cải thiện tình trạng giảm tiểu cầu

Bảng 6. Tỷ lệ cải thiện tình trạng giảm tiểu cầu sau 3 tháng điều trị (n = 17)

Chỉ số	n	%
Bệnh nhân có tiểu cầu tăng	11	64,7
Bệnh nhân có tiểu cầu tăng > 50%	9	52,9

Trong 17 bệnh nhân giảm số lượng tiểu cầu, 11 bệnh nhân có số lượng tiểu cầu tăng lên sau 3 tháng điều trị, chiếm tỷ lệ 64,7%, trong đó có 9 bệnh nhân (52,9%) có số lượng tiểu cầu tăng hơn 50%.

3.2.3. Kết quả thay đổi kích thước lách sau 3 tháng



Biểu đồ 3. Thay đổi kích thước lách sau 3 tháng điều trị (n = 28)

Trong 28 bệnh nhân nghiên cứu, 7 bệnh nhân (25%) có giảm kích thước lách, trong đó có 1 bệnh nhân giảm kích thước lách 50%; 9 bệnh nhân (32,1%) có kích thước lách to ra.

3.2.4. Hiệu quả sau khi ngừng sử dụng Methylprednisolon

Bảng 7. Hiệu quả sau khi ngừng Methylprednisolon

Chỉ số	Cải thiện Hb	Tăng tiểu cầu	Giảm kích thước lách
Số bệnh nhân	18/20	10/11	4/7
Tỷ lệ (%)	90,0	90,9	57,1

Sau 3 tháng điều trị, 20 bệnh nhân có lợi ích về mặt lâm sàng, được tiếp tục điều trị với Thalidomide đơn độc, các đáp ứng về tình trạng thiếu máu, giảm tiểu cầu, lách to vẫn được duy trì với tỷ lệ lần lượt là 90%, 90,9% và 57,1%.

3.3. Tác dụng phụ

Bảng 8. Tác dụng phụ đối với huyết học (n = 28)

Chỉ số	Tổng	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Tăng bạch cầu	5 (17,9%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	1 (3,6%)
Tăng tiểu cầu	8 (28,6%)	4 (14,3%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)

Trong 28 bệnh nhân nghiên cứu, có 5 bệnh nhân tăng bạch cầu, trong đó 1 bệnh nhân (3,6%) tăng bạch cầu độ 3; tương tự, có 8 bệnh nhân tăng tiểu cầu, trong đó 2 bệnh nhân tăng tiểu cầu độ 3.

Bảng 9. Tác dụng phụ ngoài huyết học (n = 28)

Chỉ số	Tổng	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Huyết khối	1 (3,6%)	0	1 (3,6%)	0

Chỉ số	Tổng	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Nhiễm trùng	2 (7,1%)	1 (3,6%)	1 (3,6%)	0
Tăng đường huyết	3 (10,7%)	1 (3,6%)	2 (7,1%)	0
Táo bón	9 (32,1%)	6 (21,4%)	3 (10,7%)	0
An thần	6 (21,4%)	5 (17,9%)	1 (3,6%)	0
Dị cảm	6 (21,4%)	5 (17,9%)	1 (3,6%)	0
Khô miệng	0	0	0	0
Chán ăn	0	0	0	0

Trong nhóm nghiên cứu, tác dụng phụ ngoài huyết học hay gặp nhất là táo bón với tỷ lệ 32,1%; tiếp đến là các tác dụng phụ an thần, dị cảm, tăng đường huyết, nhiễm trùng và huyết khối với tỷ lệ lần lượt là 21,4%, 21,4%, 10,7%, 7,1% và 3,6%, trong đó không gặp bệnh nhân nào độ 3. Không gặp bệnh nhân nào bị tác dụng phụ khô miệng, chán ăn.

4. BÀN LUẬN

Xơ tủy đặc trưng bởi quá trình tăng sinh mạch bất thường trong tủy xương. Với cơ chế tác động của Thalidomide là ức chế các yếu tố như VEGF, bFGF, PDGF, qua đó giảm nguyên nhân sinh xơ, cải thiện môi trường tạo máu. Đồng thời, bổ sung corticosteroid càng tăng cường tác dụng chống viêm, giảm stress tủy, giúp ổn định môi trường tạo máu [6]. Trên cơ sở nền tảng đó, sử dụng Thalidomide kết hợp Corticoid giúp giảm kích thích tạo sợi xơ, giảm yếu tố xơ hóa, thuốc có thể cho phép các tiền thân erythroid phục hồi, cải thiện sản xuất hồng cầu.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đáp ứng tình trạng thiếu máu của 28 bệnh nhân là 71,4%, giá trị Hb trung bình tăng 22,25 g/L. Kết quả này cao hơn so với các nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của Mesa R.A và cộng sự cho thấy tỷ lệ cải thiện tình trạng thiếu máu là 63%, mức tăng Hb của bệnh nhân là 18 g/L [5]. Còn trong 46 bệnh nhân ở nghiên cứu của Luo X và cộng sự sử dụng Thalidomide kết hợp Prednisolon, tỷ lệ này là 46% [7] which was 71% (95% confidence interval (CI). Điều này có thể lý giải một phần do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi, cũng như tỷ lệ bệnh nhân phụ thuộc truyền máu cao hơn (62,9%), thêm vào đó thời gian bắt đầu liệu pháp của chúng tôi sớm hơn, có 5 bệnh nhân được sử dụng liệu pháp ngay sau khi chẩn đoán > 50% sau 1 năm. Quan sát biểu đồ 1 và 2, về động học của đáp ứng, nghiên cứu ghi nhận nồng độ Hb tăng mạnh nhất ngay sau 1 tháng điều trị (tăng 14,1 g/L) và tổng lượng khối hồng cầu cần truyền giảm gần một nửa (từ 50 đơn vị xuống 27 đơn vị). Tốc độ đáp ứng nhanh chóng này là một đặc điểm ưu việt của Thalidomide so với các thuốc khác như Danazol hay Erythropoietin (thường mất 3-4 tháng). Điều này tương tự với quan sát của Mesa R.A và cộng sự, ghi nhận trung vị thời gian để đạt đáp ứng huyết học là 1 tháng [5]. Khi phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng thuốc, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận rằng khả năng đáp ứng của nhóm có Hb \geq 70 g/L cao gấp 7 lần so với nhóm còn lại. Và tương tự như vậy, chúng tôi ghi nhận 100% bệnh nhân ở nhóm được điều trị trong vòng 6 tháng đầu kể từ khi chẩn đoán, cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p = 0,029$) so với nhóm điều trị muộn hơn (57,9%).

Hiệu quả cải thiện tình trạng giảm tiểu cầu cho thấy 11 bệnh nhân (64,7%) ghi nhận sự gia tăng số lượng tiểu cầu

sau 3 tháng điều trị, và 52,9% bệnh nhân đạt mức tăng trên 50% so với giá trị nền. Kết quả này thấp hơn trong nghiên cứu của Mesa R.A và cộng sự (2002) với 75% bệnh nhân có số lượng tiểu cầu tăng > 50% [5], nhưng lại cao hơn so với Luo X và cộng sự, tỷ lệ này là 30% [7] which was 71% (95% confidence interval (CI).

Về tác động lên kích thước lách, 7 bệnh nhân (25%) giảm kích thước lách, chỉ có 1 bệnh nhân (3,6%) giảm trên 50% kích thước lách. Kết quả này tương ứng với cơ chế tác động của thuốc, các dữ liệu tổng hợp từ Barosi G và cộng sự đã chỉ ra rằng, cơ chế tác động chính của Thalidomide là chống tăng sinh mạch và điều hòa miễn dịch tại tủy xương để cải thiện tạo máu, tuy nhiên bản thân thuốc không tác động mạnh mẽ lên quá trình sinh máu ngoài tủy tại lách như các thuốc ức chế JAK2 [8].

Khi phân tích kết quả sau khi ngừng sử dụng Methylprednisolon cho thấy, trong 20 bệnh nhân tiếp tục duy trì Thalidomide 50 mg/ngày, đáp ứng lâm sàng vẫn được duy trì ở 18/20 bệnh nhân (90%), 10/11 bệnh nhân (90,9%) và 4/7 bệnh nhân (57,1%) về tình trạng thiếu máu, giảm tiểu cầu và lách to. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Mesa R.A và cộng sự, với tỷ lệ duy trì đáp ứng lâm sàng với thiếu máu, giảm tiểu cầu và lách to, sau ngừng Methylprednisolon, lần lượt là 62%, 66% và 50% [5].

Đánh giá tác dụng không mong muốn, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 5 bệnh nhân (17,8%) biểu hiện tăng bạch cầu, trong đó có 1 trường hợp tăng bạch cầu độ 3. Tương tự, dòng tiểu cầu cũng ghi nhận sự gia tăng ở 8 bệnh nhân, với 2 trường hợp đạt mức độ 3.

Ưu điểm nổi bật nhất của phác đồ Thalidomide liều thấp kết hợp Corticoid trong nghiên cứu của chúng tôi là tính an toàn cao và khả năng dung nạp tốt. Trong suốt quá trình sử dụng thuốc, chúng tôi không ghi nhận bất kỳ tác dụng phụ nào ở mức độ 3 hoặc 4. Điều này trái ngược hoàn toàn với các nghiên cứu sử dụng Thalidomide liều cao (200-800 mg/ngày) trước đây, nơi mà tỷ lệ bệnh nhân phải bỏ thuốc do độc tính lên tới hơn 50%. Kết quả này ủng hộ quan điểm của Mesa R.A và cộng sự, cho rằng việc giảm liều Thalidomide xuống 50 mg/ngày vẫn duy trì hiệu quả nhưng giảm thiểu đáng kể các độc tính nghiêm trọng [5].

Táo bón là tác dụng phụ thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ 32,1%. Táo bón là tác dụng được lý điển hình của Thalidomide do thuốc ảnh hưởng đến hệ thần kinh ruột, tuy nhiên ở mức liều thấp, triệu chứng này thường nhẹ và dễ dàng kiểm soát bằng thuốc nhuận tràng hoặc điều chỉnh chế độ ăn. Dị cảm và bệnh lý thần kinh ngoại vi được ghi nhận ở 21,4% bệnh nhân. So với các báo cáo dùng Thalidomide liều cao (tỷ lệ triệu chứng thần kinh ngoại biên có thể lên tới 70% và thường không hồi phục), tỷ lệ 21,4% ở mức độ nhẹ trong nghiên cứu của chúng tôi là chấp nhận được. Ngoài ra, trong nghiên cứu có 1 bệnh nhân (3,6%) bị huyết khối động mạch chi dưới, đây là bệnh nhân đã có tiền sử xơ vữa động mạch chi dưới 2 bên và tiểu cầu lúc bắt đầu khởi trị > 450 G/L. Đây là một tỷ lệ rất thấp so với nguy cơ tiềm tàng của Thalidomide, đặc biệt trên nền bệnh nhân xơ tủy vốn đã có tình trạng tăng đông.

Ngoài ra, các tác dụng phụ như tăng đường huyết (10,7%) và nhiễm trùng (7,1%) trong nghiên cứu chủ yếu liên quan đến việc sử dụng Corticoid phối hợp hơn là do Thalidomide. Corticoid được biết đến với tác dụng gây rối loạn chuyển hóa đường và ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, tỷ lệ này thấp và kiểm soát được, cho thấy việc phối hợp thuốc trong phác đồ của chúng tôi là an toàn.

5. KẾT LUẬN

Sau 3 tháng điều trị bằng Thalidomide liều thấp kết hợp Corticoid, 71,4% bệnh nhân đáp ứng về cải thiện Hb, tăng trung bình 22,25 g/L; bệnh nhân có Hb \geq 70 g/L có tỷ lệ đáp ứng gấp 7 lần so với nhóm bệnh nhân có Hb < 70 g/L; tương tự, bệnh nhân được điều trị trước 6 tháng thì có khả năng đáp ứng cao hơn.

Tỷ lệ cải thiện tình trạng giảm tiểu cầu và lách to lần lượt là 64,7% và 32,1%, trong đó tỷ lệ tăng tiểu cầu trên 50% và giảm kích thước lách trên 50% lần lượt là 52,9% và 3,6%.

Sau 3 tháng điều trị với Thalidomide đơn độc thì các đáp ứng về tình trạng thiếu máu, giảm tiểu cầu, lách to vẫn được duy trì với tỷ lệ lần lượt là 90%, 90,9% và 57,1%.

Tác dụng không mong muốn là tăng bạch cầu, tiểu cầu lần lượt là 17,9% và 28,6%. Bên cạnh đó, táo bón là tác dụng phụ hay gặp nhất; ngoài ra còn gặp các tác dụng phụ khác như an thần, dị cảm, tăng đường huyết, nhiễm trùng, huyết khối, tuy nhiên đều gặp với tỷ lệ dưới 30%, và không có bệnh nhân nào độ 3 hay phải dừng điều trị.

Từ nghiên cứu này, chúng tôi kiến nghị: khi sử dụng Thalidomide kết hợp Corticoid để quản lý tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân xơ tủy thì nên sử dụng sớm, khi lượng Hb còn cao để đạt được hiệu quả điều trị tốt hơn.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Phạm Quang Vinh, Nguyễn Hà Thanh. Bệnh xơ tủy tiên phát (primary myelofibrosis - PMF). Trong: Huyết học (bài giảng sau đại học), tập 1. Nhà xuất bản Giáo dục, Hà Nội, 2017, tr. 289-289.
- [2] Aguayo A, Kantarjian H, Manshour T et al. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2000, 96 (6): 2240-2245. doi: 10.1182/blood.V96.6.2240
- [3] U.S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 5.0. Published: November 27, 2017.
- [4] Lương Ngọc Khuê, Bạch Quốc Khánh. Bệnh xơ tủy nguyên phát. Trong: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh huyết học của Bộ Y tế, 2022, tr. 239-248.
- [5] Mesa R.A, Hanson C.A, Rajkumar S.V, Schroeder G, Tefferi A. Evaluation and clinical correlations of bone marrow angiogenesis in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*, 2000, 96 (10): 3374-3380.
- [6] Barraco D, Maffioli M, Passamonti F. (2019). Standard care and investigational drugs in the treatment of myelofibrosis. *Drugs Context*, 8, 212603. doi: 10.7573/dic.212603
- [7] Luo X, Xu Z, Li B et al. Thalidomide plus prednisone with or without danazol therapy in myelofibrosis: a retrospective analysis of incidence and durability of anemia response. *Blood Cancer J*, 2018, 8 (1): 9. doi: 10.1038/s41408-017-0029-4
- [8] Barosi G, Grossi A, Comotti B et al. Safety and efficacy of Thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*, 2001, 114 (1), 78-83. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02918.x

