

# Bệnh xơ hóa tủy xương: Tiếp cận quản lý và điều trị xơ tủy

Huỳnh Thiện Ngôn<sup>1</sup>, Phan Thị Xinh<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Truyền máu Huyết học, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>2</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

## Tóm tắt

Xơ tủy (Myelofibrosis: MF) là một bệnh lý tăng sinh tủy mãn tính đặc trưng bởi lách to, các triệu chứng toàn thân và xơ hóa tủy xương, thường liên quan đến rối loạn con đường tín hiệu JAK/STAT. Các đột biến *JAK2 V617F*, *CALR*, *MPL* và các biến thể gen dòng tủy khác đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học, chẩn đoán và tiên lượng MF. Việc chẩn đoán chính xác và phân nhóm nguy cơ là rất quan trọng để lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp. Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài (Hematopoietic Stem Cell Transplantation: HSCT) được ưu tiên cho người bệnh nguy cơ cao/rất cao, trong khi các thuốc ức chế JAK là nền tảng điều trị cho người bệnh có triệu chứng không đủ điều kiện ghép, nhằm cải thiện lách to, triệu chứng toàn thân và nâng cao chất lượng cuộc sống. Ruxolitinib, thuốc ức chế JAK1/2 đầu tiên được FDA chấp thuận, đã chứng minh hiệu quả giảm kích thước lách và cải thiện triệu chứng đáng kể trong các thử nghiệm COMFORT-I và COMFORT-II, kéo dài thời gian sống còn và sống thêm không tiến triển bệnh, mặc dù không làm giảm nguy cơ chuyển dạng bạch cầu cấp. Các tác dụng phụ phổ biến là thiếu máu và giảm tiểu cầu, thường kiểm soát được bằng điều chỉnh liều. Fedratinib, thuốc ức chế chọn lọc JAK2, được phê duyệt cho người bệnh thất bại/không dung nạp ruxolitinib, cũng cho thấy hiệu quả trong việc giảm kích thước lách và cải thiện triệu chứng bệnh trong các nghiên cứu JAKARTA. Pacritinib, ức chế chọn lọc JAK2/FLT3, đặc biệt hữu ích cho người bệnh có số lượng tiểu cầu thấp ( $<50 \times 10^9/L$ ) mà không làm nặng thêm tình trạng giảm tiểu cầu. Mometinib, ức chế JAK1/2 và ACVR1, có thêm lợi ích cải thiện thiếu máu do điều hòa hepcidin. Mỗi thuốc ức chế JAK có đích tác động và hồ sơ an toàn khác nhau, giúp cá thể hóa điều trị. Tuy nhiên, các thuốc ức chế JAK hiện tại chưa cho thấy khả năng đảo ngược xơ hóa tủy hay đạt được đáp ứng hoàn toàn/một phần ở mức độ phân tử, cũng như chưa thay đổi đáng kể diễn tiến tự nhiên của bệnh. Mặc dù các thuốc ức chế JAK đã cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống cho người bệnh, vẫn còn nhu cầu lớn cho các liệu pháp mới có khả năng kiểm soát bệnh sâu hơn và thay đổi diễn tiến tự nhiên của bệnh.

**Từ khóa:** xơ tủy; tăng sinh tủy; thuốc ức chế JAK; ghép tế bào gốc tạo máu; đột biến gen; tiên lượng

## Abstract

# MYELOFIBROSIS: CURRENT MANAGEMENT AND THERAPEUTIC STRATEGIES

Huynh Thien Ngon, Phan Thi Xinh

Myelofibrosis (MF) is a chronic myeloproliferative neoplasm characterized by splenomegaly, constitutional symptoms, and bone marrow fibrosis, frequently associated with aberrant JAK/STAT pathway signaling. Mutations in *JAK2* V617F, *CALR*, *MPL*, and other myeloid-associated gene variants play crucial roles in MF pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Accurate diagnosis and risk stratification are paramount for guiding treatment decisions. HSCT is preferred for high-risk patients, while JAKis form the backbone of therapy for symptomatic, transplant-ineligible patients, aiming to ameliorate splenomegaly, constitutional symptoms, and improve quality of life. Ruxolitinib, the first FDA-approved JAK1/2 inhibitor, demonstrated significant reductions in spleen size and symptom burden in the COMFORT-I and COMFORT-II trials, extending overall and progression-free survival, though not consistently reducing leukemic transformation risk. Common adverse events include anemia and thrombocytopenia, typically manageable with dose adjustments. Fedratinib, a selective JAK2 inhibitor, approved for ruxolitinib-failure/intolerance, also shows efficacy in splenic and symptom responses in JAKARTA studies. Pacritinib, selectively targeting JAK2/FLT3, is particularly beneficial for patients with severe thrombocytopenia ( $<50 \times 10^9/L$ ) without exacerbating platelet counts. Mometinib, a JAK1/2 and ACVR1 inhibitor, offers additional benefits in ameliorating anemia by modulating hepcidin. Each JAKi possesses distinct targets and safety profiles, allowing for personalized treatment approaches. However, current JAKi have not consistently demonstrated the ability to reverse bone marrow fibrosis or achieve deep molecular or complete responses, nor have they significantly altered the natural history of the disease. While JAKis have markedly improved patient quality of life, there remains a significant unmet need for novel therapies capable of deeper disease control and natural history modification.

**Keywords:** myelofibrosis; myeloproliferative neoplasms; JAK inhibitors; hematopoietic stem cell transplantation; gene mutations; prognosis

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ tủy là một bệnh tân sinh tăng sinh tủy với đặc điểm lâm sàng nổi bật với lách to, triệu chứng toàn thân bao gồm mệt mỏi, no nhanh, ngứa, đau xương, sốt, sụt cân, đổ mồ hôi về đêm..., sự thay đổi tế bào máu như giảm số lượng hồng cầu, tiểu cầu, bạch cầu hoặc tăng số lượng tiểu cầu, bạch cầu, có khuynh hướng phát triển biến chứng mạch máu như huyết khối, tăng áp lực tĩnh mạch cửa, nhồi máu cơ tim, bệnh động mạch ngoại biên..., và tình trạng tăng tế bào non. Sự rối loạn con đường tín hiệu JAK/STAT là dấu hiệu của xơ tủy xương. Điều này cuối cùng dẫn đến sự thiếu hụt tế bào gốc tạo máu cùng với sự tăng sinh bất thường mẫu tiểu cầu và mất biểu hiện yếu tố phiên mã GATA1 trên dòng hạt gây ảnh hưởng lên sự phát triển và biệt hóa của tế bào máu, đặc biệt là dòng hồng cầu và tiểu cầu. Do đó, sự tiết ra các cytokin viêm gây

ra sự tăng sinh dòng tủy, tăng xơ hóa trong tủy xương và tạo máu ngoài tủy. Khoảng 60-70% người bệnh xơ tủy nguyên phát có đột biến *JAK* V617F, 20-30% có đột biến *CALR*, và 10% có đột biến *MPL*, hoặc tình trạng “triple negative - ba đột biến điều khiển âm tính”. Ngoài ra, khoảng 80% mang thêm các biến thể gen dòng tủy. Mặc dù, tất cả người bệnh xơ tủy sau đa hồng cầu đều mang đột biến *JAK2* và gần 50% người bệnh xơ tủy thứ phát sau tăng tiểu cầu nguyên phát có đột biến *JAK2* V617F, 30% *CALR*, và khoảng 5% đến 10% đột biến *MPL* nhưng tình trạng người bệnh có “triple negative - ba đột biến điều khiển âm tính” với các đột biến phối hợp như *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/2* cũng đóng vai trò quan trọng. Các đột biến này không chỉ giúp chẩn đoán mà còn liên quan mật thiết tới tiên lượng bệnh và đáp ứng điều trị. Chẩn đoán xơ tủy nguyên phát và xơ tủy sau đa hồng cầu hay tăng tiểu cầu nguyên phát hiện nay được thực hiện

dựa trên tiêu chuẩn phân loại quốc tế ICC năm 2022 và hệ thống phân loại WHO phiên bản thứ 5, thông qua đánh giá tổng hợp các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (Bảng 1). Việc phân nhóm nguy cơ đóng vai trò quan trọng trong quản lý người bệnh xơ tủy, giúp ước lượng thời gian sống toàn bộ, nguy cơ tiến triển thành bạch cầu cấp, từ đó theo dõi và lựa chọn điều trị phù hợp cho từng người bệnh. Các hệ thống phân tầng được xây dựng dựa trên dữ liệu lâm sàng, xét

NGHIỆM huyết học, tủy đồ, di truyền tế bào và phân tích đột biến gen bao gồm các hệ thống phân loại DIPSS (4 nhóm gồm nguy cơ thấp, trung bình-1, trung bình-2 và cao), MIPSS70+ v.2 (5 nhóm bao gồm nguy cơ rất thấp, thấp, trung bình, cao và rất cao) cho xơ tủy nguyên phát và hệ thống phân loại MYSEC-PM (4 nhóm gồm nguy cơ thấp, trung bình-1, trung bình-2, và nguy cơ cao) cho xơ tủy sau đa hồng cầu nguyên phát, tăng tiểu cầu nguyên phát.

**Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán xơ tủy nguyên phát và xơ tủy sau đa hồng cầu nguyên phát và xơ tủy sau tăng tiểu cầu nguyên phát [1]**

| Xơ tủy nguyên phát                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Xơ tủy sau đa hồng cầu nguyên phát                                                                                                                                                                                                                                       | Xơ tủy sau tăng tiểu cầu nguyên phát                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Tiêu chí chính (bắt buộc):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Sinh thiết tủy xương cho thấy tăng sinh và loạn sản mẫu tiểu cầu, kèm theo xơ hóa reticulin và/hoặc collagen độ 2 hoặc 3</li> <li>Đột biến <i>JAK2</i>, <i>CALR</i>, hoặc <i>MPL</i> hoặc bằng chứng của đột biến dòng khác, hoặc loại trừ xơ hóa tủy phản ứng</li> <li>Không đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán ET, PV, CML BCR: <i>ABL1+</i>, MDS hoặc các tân sinh dòng tủy khác</li> </ol> | <p>Tiêu chí chính (bắt buộc):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Được chẩn đoán PV theo tiêu chuẩn ICC</li> <li>Sinh thiết tủy xương có xơ hóa từ độ <math>\geq 2</math></li> </ol>                                                                              | <p>Tiêu chí chính (bắt buộc):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Được chẩn đoán ET theo tiêu chuẩn ICC</li> <li>Sinh thiết tủy xương có xơ hóa từ độ <math>\geq 2</math></li> </ol>                                                                                                                |
| <p>Tiêu chí phụ (ít nhất 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Thiếu máu không do bệnh lý phổi hợp</li> <li>Bạch cầu <math>\geq 11 \times 10^9/L</math></li> <li>Lách to sờ thấy</li> <li>LDH tăng trên giới hạn bình thường</li> <li>Có hình ảnh leukoerythroblastosis</li> </ul>                                                                                                                                                                       | <p>Tiêu chí phụ (ít nhất 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Thiếu máu hoặc cần phải trích máu định kỳ</li> <li>Hình ảnh leukoerythroblastosis trên tiêu bản máu ngoại vi</li> <li>Lách to tiến triển</li> <li>Có triệu chứng toàn thân tiến triển</li> </ul> | <p>Tiêu chí phụ (ít nhất 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Thiếu máu và Hb giảm <math>\geq 2</math> g/dL</li> <li>Hình ảnh leukoerythroblastosis trên tiêu bản máu ngoại vi</li> <li>Lách to tiến triển</li> <li>Có triệu chứng toàn thân tiến triển</li> <li>LDH huyết thanh tăng</li> </ul> |

Chiến lược điều trị hiện tại cho xơ tủy bao gồm liệu pháp điều trị thiếu máu, hydroxyurea, ức chế JAK như ruxolitinib, fedratinib, pacritinib và momelotinib và ghép tế bào gốc đồng loài với một số lượng lớn các thử nghiệm lâm sàng. Việc lựa chọn các phương pháp điều trị phù hợp cho người bệnh xơ tủy đòi hỏi có một chẩn đoán xác định và phân nhóm nguy cơ chính xác. Với sự ra đời của nhóm thuốc nhắm trúng đích, như thuốc ức chế JAK, triệu chứng bệnh của người bệnh xơ tủy đã cải thiện đáng kể bao gồm triệu chứng thiếu máu, lách to, triệu chứng toàn thân qua nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, cũng như kéo dài thời gian sống còn, thời gian sống không tiến triển bệnh.

## 2. TIẾP CẬN QUẢN LÝ VÀ ĐIỀU TRỊ XƠ TỦY

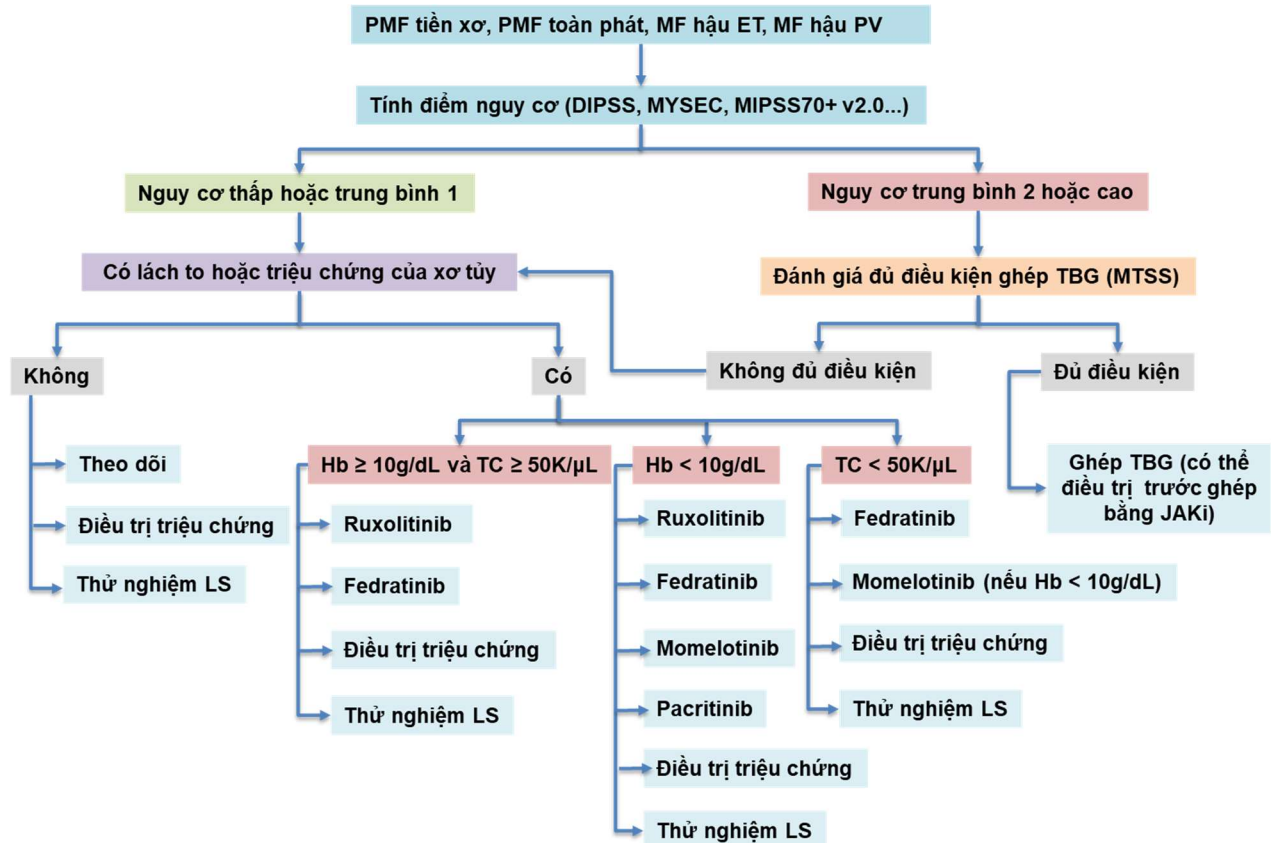
Mục tiêu chính trong điều trị xơ tủy là làm giảm kích

thước lách, cải thiện các triệu chứng lâm sàng như thiếu máu, các biểu hiện toàn thân và kéo dài thời gian sống còn toàn bộ [1].

Chiến lược điều trị hiện nay chủ yếu dựa trên hệ thống phân tầng nguy cơ, sử dụng các thang điểm như DIPSS, MIPSS 70+ ver2.0 đối với xơ tủy nguyên phát và MYSEC đối với xơ tủy thứ phát sau tăng hồng cầu hoặc tăng tiểu cầu tiên phát. Nhìn chung, cách tiếp cận điều trị không có sự khác biệt giữa xơ tủy nguyên phát và thứ phát (Hình 1).

Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài nên được xem xét ngay từ thời điểm chẩn đoán và đây là phương pháp điều trị duy nhất có khả năng chữa khỏi bệnh. Tuy nhiên, ít nhất 30% người bệnh tử vong hoặc xảy ra biến chứng nặng trong quá trình ghép (như bệnh mảnh ghép chống chủ) bất kể phác đồ điều kiện hóa được sử dụng. Hơn nữa, việc chỉ định ghép cần dựa trên nhiều yếu tố như tình trạng toàn thân, bệnh lý kèm theo và có người cho tế bào gốc phù hợp. Do

đó, cần cân nhắc kỹ lưỡng giữa nguy cơ liên quan đến ghép và tiên lượng sống nếu không tiến hành ghép [3].



Hình 1. Lưu đồ tiếp cận quản lý và điều trị xơ tủy [2]

Theo lưu đồ tiếp cận điều trị do Koschmieder S đề xuất, HSCT là lựa chọn ưu tiên cho các người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao hoặc rất cao cũng như nhóm người bệnh nguy cơ trung bình cao. Đối với người bệnh nguy cơ trung bình có triệu chứng cần điều trị nhưng không đủ điều kiện ghép, có thể xem xét tham gia thử nghiệm lâm sàng hoặc điều trị tập trung vào cải thiện triệu chứng [2].

Ở nhóm người bệnh nguy cơ thấp hoặc trung bình thấp thường không có chỉ định để ghép tế bào gốc đồng loài thì mục tiêu điều trị là giảm nhẹ triệu chứng và nâng cao chất lượng cuộc sống. Trong đó, các thuốc ức chế JAK hiện đóng vai trò chủ đạo trong điều trị triệu chứng và làm giảm kích thước lách. Một số thuốc thế hệ mới như momelotinib và pacritinib còn cho thấy tiềm năng cải thiện tình trạng thiếu máu. Tuy nhiên, các thuốc này chưa cho thấy khả năng đảo ngược xơ hóa tủy hay đạt được đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần; do đó, chưa được chứng minh có hiệu quả cải thiện diễn tiến tự nhiên hoặc kéo dài sống còn [3].

Cuối cùng, đối với người bệnh thuộc nhóm nguy cơ “rất

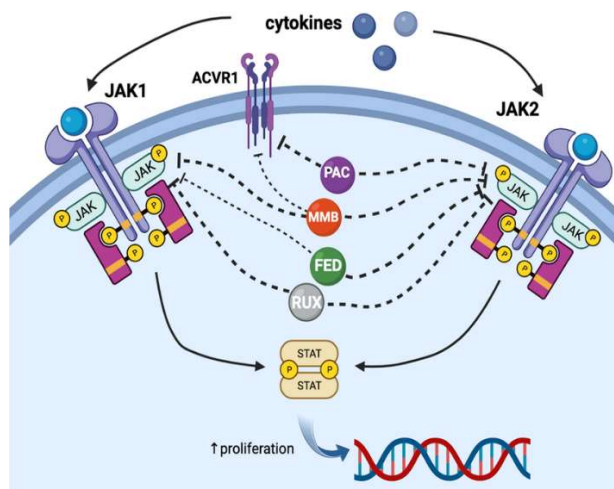
thấp” (ước tính sống còn 10 năm khoảng 86%) hoặc nhóm nguy cơ “thấp” nhưng không có triệu chứng rõ ràng (ước tính sống còn 10 năm khoảng 50%), chiến lược theo dõi - không điều trị được xem là hợp lý. Các nghiên cứu hiện nay chưa ghi nhận lợi ích sống còn khi điều trị ở nhóm người bệnh này, trong khi việc ghép tế bào gốc đồng loài có thể tiềm ẩn rủi ro lớn hơn lợi ích. Hiện nay, do chưa có thuốc điều trị làm thay đổi tiến triển bệnh nên việc tiếp cận bảo tồn được xem là phù hợp [3].

Ngoài ra, các phương pháp điều trị xơ tủy truyền thống còn có các thuốc kích thích tạo hồng cầu, androgen, prednisone, danazol, thalidomide, lenalidomide, hydroxyurea và interferon alfa-2a dạng pegylated. Tuy nhiên, việc sử dụng các thuốc này bị hạn chế do tỉ lệ đáp ứng điều trị chỉ ở mức trung bình và các tác dụng phụ không dung nạp được đã khiến tỉ lệ ngưng điều trị cao.

## 2.1. Thuốc ức chế JAK2 trong điều trị xơ tủy

Năm 2005, đột biến hoạt hoá V617F trên gen *JAK2* được

phát hiện ở phần người bệnh mắc các tân sinh tủy dòng tủy âm tính với nhiễm sắc thể Philadelphia, mở ra hướng phát triển các thuốc ức chế JAK - bước tiến quan trọng trong điều trị xơ tủy nguyên phát và thứ phát. Đột biến này gây thay thế valine bằng phenylalanine tại vùng pseudokinase, làm mất cơ chế điều hòa âm tính và kích hoạt liên tục hoạt tính kinase của JAK2. Mặc dù được phát triển để nhắm vào đột biến *JAK2* V617F, các thuốc ức chế JAK vẫn có hiệu quả ở người bệnh xơ tủy không mang đột biến này nhờ khả năng ức chế con đường truyền tín hiệu JAK-STAT liên quan đến cơ chế bệnh sinh [4]. Hầu hết các thuốc ức chế JAK2 hiện nay đều là thuốc ức chế type 1, tác động vào vị trí gắn ATP không mang đột biến, có ái lực đối với cả JAK2 ở dạng không đột biến và dạng đột biến, do đó gây ra tác dụng phụ ức chế tủy xương do ảnh hưởng lên các dòng tế bào tạo máu bình thường. Ngoài ra, các thuốc ức chế JAK hiện nay không chỉ tác động lên JAK2 mà còn có khả năng ức chế JAK1, TYK2, FLT3 và ACVR1 với mức độ khác nhau, góp phần tạo nên sự khác biệt về hiệu quả lâm sàng cũng như tác dụng phụ giữa các thuốc. Đích tác dụng của các thuốc ức chế JAK được minh họa trong Hình 2.



**Hình 2. Các đích tác dụng của các thuốc ức chế JAK2**

PAC: Pacritinib; MMB: Momelotinib; FED: Fedratinib; RUX: Ruxolitinib [5]

## 2.2. Ruxolitinib

Ruxolitinib là thuốc ức chế JAK1/2 đường uống, được FDA phê duyệt năm 2011 để điều trị xơ tủy nguyên phát hoặc thứ phát ở người bệnh thuộc nhóm nguy cơ trung bình-2 hoặc cao theo hệ thống phân tầng IPSS. Quyết định phê duyệt dựa trên kết quả từ hai thử nghiệm pha 3 ngẫu nhiên có đối chứng là COMFORT-I và COMFORT-II, cho thấy hiệu quả rõ rệt trong việc giảm thể tích lách và cải thiện triệu

chứng toàn thân.

Nghiên cứu COMFORT-I là thử nghiệm lâm sàng pha 3 ngẫu nhiên, có đối chứng, đánh giá hiệu quả và độ an toàn của ruxolitinib trên 309 người bệnh xơ tủy nguyên phát hoặc thứ phát, thuộc nhóm nguy cơ trung bình-2 hoặc cao theo hệ thống phân tầng IPSS, hoặc có lách to sờ thấy được kèm số lượng tiểu cầu nền  $\geq 100 \times 10^9/L$ . Người bệnh được phân ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1 để nhận ruxolitinib hoặc giả dược. Kết quả cho thấy ruxolitinib vượt trội rõ rệt so với giả dược trong cải thiện lâm sàng. Tỉ lệ người bệnh đạt đáp ứng giảm thể tích lách  $\geq 35\%$  sau 24 tuần là 41,9% ở nhóm ruxolitinib so với chỉ 0,7% ở nhóm giả dược ( $p < 0,001$ ).

Song song với COMFORT-I, nghiên cứu COMFORT-II tiến hành trên 219 người bệnh, phân ngẫu nhiên theo tỉ lệ 2:1 để nhận ruxolitinib hoặc nhận điều trị hỗ trợ, điều trị triệu chứng. Kết quả cho thấy sau 48 tuần, 28% người bệnh trong nhóm ruxolitinib đạt được tiêu chí giảm thể tích lách  $\geq 35\%$ , trong khi không có người bệnh nào trong nhóm nhận điều trị hỗ trợ, điều trị triệu chứng đạt được mức đáp ứng này. Hiệu quả trên thể tích lách được duy trì với 80% người bệnh còn đáp ứng sau thời gian theo dõi trung vị 12 tháng. Phân tích mở rộng đến 5 năm cho thấy 53,4% từng đạt đáp ứng lách  $\geq 35\%$ , trong đó 48% vẫn giữ được đáp ứng tại năm thứ 5 [4].

Gần đây, nghiên cứu mở pha 3b JUMP mở rộng tiếp cận cho thấy ruxolitinib cũng mang lại hiệu quả và an toàn tương tự ở người bệnh xơ tủy nguy cơ trung bình-1 có lách to sờ thấy được. Hiệu quả này tương đương với các nhóm nguy cơ cao hơn trong các nghiên cứu COMFORT. Hướng dẫn của NCCN hiện cũng đưa ruxolitinib vào danh mục lựa chọn điều trị cho xơ tủy nguy cơ thấp có triệu chứng [6].

Về tính an toàn, ruxolitinib nhìn chung được dung nạp tốt trong thực hành lâm sàng. Các biến cố bất lợi thường gặp nhất là thiếu máu và giảm tiểu cầu, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị. Trong nghiên cứu COMFORT-I, tỉ lệ thiếu máu độ 3-4 ở nhóm ruxolitinib cao hơn gấp đôi so với giả dược và tỉ lệ giảm tiểu cầu độ 3-4 cao hơn khoảng 10 lần. Tuy nhiên, phần lớn các biểu hiện tình trạng giảm số lượng hồng cầu, tiểu cầu này có thể kiểm soát được thông qua truyền máu, điều chỉnh hoặc tạm ngưng liều; rất ít trường hợp phải ngưng điều trị hoàn toàn. Phân tích từ COMFORT-II cũng cho thấy thiếu máu là biến cố cần lưu ý (tỉ lệ 22,5% tại phân tích cuối), song hiếm khi dẫn đến ngưng thuốc. Ngoài ra, không ghi nhận thêm độc tính mới hoặc bất thường nào trong



các nghiên cứu mở rộng theo dõi dài hạn [4].

Theo các hướng dẫn hiện hành, ruxolitinib nên được duy trì lâu dài cho đến khi không còn hiệu quả lâm sàng, xuất hiện độc tính nghiêm trọng không kiểm soát được, tiến triển bệnh, hoặc bệnh nhân được chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu. Đồng thuận từ các chuyên gia đã được đưa ra nhằm xác định thất bại điều trị với ruxolitinib và chỉ định chuyển sang liệu pháp hàng hai (Hình 3) [8]. Việc ngừng điều trị, nếu cần, phải

được thực hiện bằng cách giảm liều dần để hạn chế nguy cơ hội chứng ngưng ruxolitinib. Hội chứng này được mô tả bởi sự tái xuất hiện nhanh chóng của lách to, giảm hồng cầu và đôi khi là các triệu chứng biểu hiện giống tình trạng sốc nhiễm trùng như: mất ổn định huyết động, rối loạn đông máu rải rác trong lòng mạch, giảm oxy máu và rối loạn tri giác. Do đó, việc theo dõi sát trong giai đoạn giảm hoặc ngưng thuốc là hết sức cần thiết để đảm bảo an toàn cho người bệnh [8].

| Kháng trị nguyên phát *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Kháng trị thứ phát**                                                                                                                                                                                                                                                           | Không dung nạp †                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tiến triển ‡                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Không thay đổi chiều dài lách khi sờ</li> <li>Không giảm các triệu chứng liên quan đến lách</li> <li>Giảm &lt; 50% Điểm MPN-SAF HOẶC được coi là không thể chấp nhận được đối với người bệnh</li> </ul> <p>*Cần điều trị tối thiểu 12 tuần ở liều dung nạp tối đa hoặc <math>\geq 20</math> mg/ngày</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mất đáp ứng lách ban đầu và trở về trạng thái nền</li> <li>Mất đáp ứng triệu chứng ban đầu và trở về trạng thái nền</li> </ul> <p>**<i>: Tốt nhất nên đo bằng điểm MPN-SAF hoặc các phản hồi không thể chấp nhận bởi người bệnh</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bất kỳ độc tính nào xuất hiện trong quá trình điều trị không thể chấp nhận</li> <li>PLT &lt; <math>35 \times 10^9/L</math></li> <li>Tăng gấp đôi tỷ lệ truyền hồng cầu sau 3 tháng và cần ít nhất 2 đơn vị mỗi 8 tuần</li> </ul> <p>† : Sau bất kỳ thời gian điều trị nào</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tăng % blast trong tủy xương hoặc máu ngoại vi <math>\geq 10\%</math></li> <li>Tăng chiều dài lách lên 25% so với ban đầu khi bắt đầu điều trị</li> </ul> <p>‡ : Sau bất kỳ thời gian điều trị nào</p> |

Hình 3. Các định nghĩa thất bại điều trị với ruxolitinib trong thực hành lâm sàng [8]

### 2.3. Fedratinib

Fedratinib là thuốc ức chế chọn lọc JAK2, được FDA phê duyệt năm 2019 để điều trị xơ tủy nguyên phát hoặc thứ phát ở người bệnh thuộc nhóm nguy cơ trung bình-2 hoặc cao theo IPSS, bao gồm cả những trường hợp thất bại hoặc không dung nạp với ruxolitinib. So với ruxolitinib, fedratinib có ái lực mạnh hơn với JAK2, ức chế cả tại vị trí gắn ATP và vị trí gắn cơ chất, đồng thời ít ảnh hưởng đến JAK1, JAK3 hay TYK2. Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy fedratinib có khả năng làm giảm đáng kể thể tích lách và cải thiện triệu chứng lâm sàng, không chỉ ở người bệnh chưa từng điều trị ruxolitinib mà cả ở những trường hợp đã điều trị trước đó. Hiệu quả và vai trò của thuốc trong thực hành lâm sàng hiện nay tiếp tục được củng cố qua các nghiên cứu JAKARTA, JAKARTA2 và FREEDOM2 [2].

Nghiên cứu JAKARTA là một thử nghiệm pha 3, ngẫu nhiên, đối chứng giả được, tiến hành trên 289 người bệnh xơ tủy nguy cơ trung bình-2 trở lên chưa từng điều trị ruxolitinib. Người bệnh được phân ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1:1 để nhận fedratinib 400 mg/ngày, 500 mg/ngày hoặc giả được trong 6

chu kỳ, mỗi chu kỳ 4 tuần. Kết quả cho thấy tỉ lệ đáp ứng giảm thể tích lách  $\geq 35\%$  tại tuần 24 đạt 36% ở nhóm 400 mg và 40% ở nhóm 500 mg, so với 1% ở nhóm giả được ( $p < 0,001$ ). Khoảng một phần ba người bệnh đạt được giảm  $\geq 50\%$  tổng điểm triệu chứng theo MFSAF, so với chỉ 7% ở nhóm chứng. Không ghi nhận sự thay đổi đáng kể trong tỷ lệ alen *JAK2* V617F [9].

Nghiên cứu JAKARTA2, một thử nghiệm pha 2, đơn nhánh, đánh giá hiệu quả của fedratinib trên 97 người bệnh xơ tủy có nguy cơ từ trung bình-1 trở lên, đã từng điều trị ruxolitinib tối thiểu 14 ngày và được phân loại là không dung nạp hoặc kháng thuốc. Tỉ lệ đáp ứng giảm thể tích lách  $\geq 35\%$  tại tuần 24 đạt 31% trong phân tích ở những người bệnh có chỉ định điều trị. Phân tích độ nhạy cho thấy tỉ lệ đáp ứng tương tự (30-36%) ở những người bệnh kháng ruxolitinib hoặc có tiểu cầu nền thấp ( $50-100 \times 10^9/L$ ) và thiếu máu ( $Hb < 10$  g/dL) [9].

Nghiên cứu FREEDOM2, một thử nghiệm pha 3 gần đây, so sánh fedratinib với liệu pháp tối ưu ở người bệnh xơ tủy từng điều trị ruxolitinib. Kết quả sơ bộ được trình bày tại Hội

ngiht ASH 2023 cho thấy tại tuần 35, tỉ lệ người bệnh đạt giảm thể tích lách  $\geq 35\%$  ở nhóm fedratinib là 35,8%, vượt trội so với 6,0% ở nhóm điều trị hỗ trợ hoặc điều trị triệu chứng ( $p < 0,0001$ ). Ngoài ra, fedratinib cũng mang lại cải thiện triệu chứng tốt hơn (tỉ lệ đáp ứng triệu chứng  $\geq 50\%$ : 34,1% và 16,9%,  $p = 0,0033$ ). Không ghi nhận độc tính mới nào đáng kể. Tuy nhiên, độc tính đường tiêu hoá vẫn là biến cố cần lưu ý và việc sử dụng thuốc được khuyến cáo là người bệnh cần được theo dõi tình trạng thiếu hụt thiamine do nguy cơ gây bệnh não Wernicke [9].

## **2.4. Pacritinib**

Pacritinib là thuốc ức chế chọn lọc JAK2, JAK2 V617F và FLT3, không tác động lên JAK1 nên có thể hạn chế các tác dụng phụ liên quan đến ức chế JAK1. Ngoài ra, thuốc còn có hiệu ứng kháng viêm hỗ trợ thông qua ức chế IRAK1 và các tín hiệu liên quan đến IL-1. Hiệu quả và độ an toàn của pacritinib đã được đánh giá qua hai thử nghiệm pha 3, PERSIST-1 và PERSIST-2, so sánh với điều trị tốt nhất hiện có (BAT: Best Available Therapy) bao gồm ruxolitinib hoặc những liệu pháp khác như truyền máu, hóa trị liệu hay điều trị hỗ trợ trên người bệnh xơ tuỷ nguyên phát hoặc thứ phát thuộc nhóm nguy cơ trung bình hoặc cao. Kết quả cho thấy pacritinib giúp giảm  $\geq 35\%$  thể tích lách ở khoảng 18-29% người bệnh và giảm  $\geq 50\%$  tổng điểm triệu chứng theo MFSAF ở 25-32% người bệnh, bao gồm cả những trường hợp có tiểu cầu nền  $< 50 \times 10^9/L$  hoặc thiếu máu nặng ( $Hb < 10 \text{ g/dL}$ ). Đặc biệt, ở nhóm người bệnh có tiểu cầu  $< 50 \times 10^9/L$ , pacritinib hiện là thuốc duy nhất cho đến nay được chứng minh hiệu quả và an toàn mà không cần điều chỉnh liều ban đầu. Những dữ liệu này là cơ sở để năm 2022, FDA phê duyệt pacritinib là điều trị bước một hoặc bước hai cho xơ tuỷ nguyên cơ trung bình hoặc cao kèm tiểu cầu  $< 50 \times 10^9/L$ . Pacritinib nhìn chung được dung nạp tốt, tác dụng phụ thường gặp nhất là tiêu chảy, buồn nôn và mệt mỏi, đa số ở mức độ nhẹ đến trung bình và cải thiện theo thời gian. Không ghi nhận tăng rõ nguy cơ thiếu máu hay giảm bạch cầu nặng, và không cần điều chỉnh liều ban đầu ở người bệnh giảm tiểu cầu [10].

## **2.5. Momelotinib**

Momelotinib là một thuốc ức chế JAK1 và JAK2, đồng thời có khả năng ức chế ACVR1/ALK2 – một thụ thể tham gia điều hòa sản xuất hepcidin. Nhờ đó, momelotinib làm giảm hepcidin, cải thiện tình trạng thiếu máu trong các bệnh lý mạn tính thông qua việc tăng khả năng sử dụng sắt cho quá

trình tạo hồng cầu. Dựa trên những dữ liệu này, FDA đã phê duyệt momelotinib vào tháng 9 năm 2023 cho người bệnh trưởng thành mắc xơ tuỷ nguyên phát (PMF) hoặc xơ tuỷ thứ phát (post-PV/ET MF) thuộc nhóm nguy cơ trung bình hoặc cao và có thiếu máu đi kèm.

Thử nghiệm MOMENTUM là một nghiên cứu pha 3, tiến hành trên người bệnh MF đã từng điều trị ruxolitinib và có thiếu máu. Người bệnh được phân ngẫu nhiên theo tỉ lệ 2:1 để nhận momelotinib 200 mg/ngày hoặc danazol 300 mg x 2 lần/ngày. Kết quả cho thấy, tại tuần 24, 25% người bệnh nhóm momelotinib đạt giảm  $\geq 50\%$  tổng điểm triệu chứng theo thang MFSAF, cao hơn đáng kể so với 9% ở nhóm danazol ( $p = 0,0095$ ) [11].

Hai thử nghiệm khác, SIMPLIFY-1 và SIMPLIFY-2, lần lượt so sánh momelotinib với ruxolitinib ở người bệnh chưa từng điều trị chất ức chế JAK và với liệu pháp tốt nhất hiện có (BAT: Best Available Therapy: BAT) bao gồm ruxolitinib, hóa trị liệu, corticosteroid, không điều trị hoặc những can thiệp chuẩn khác trên người bệnh đã điều trị ruxolitinib. Trong cả hai nghiên cứu, nhóm momelotinib có tỉ lệ không phụ thuộc truyền máu tại tuần 24 cao hơn so với nhóm chứng: 67% so với 49% trong SIMPLIFY-1, và 43% so với 21% trong SIMPLIFY-2. Đáp ứng này được ghi nhận bất kể tình trạng thiếu máu, tiểu cầu hay tiền sử truyền máu lúc ban đầu. Đáng chú ý, trong SIMPLIFY-1, người bệnh đạt đáp ứng không phụ thuộc truyền máu tại tuần 24 có tỉ lệ sống còn 3 năm là 80%, so với 50% ở nhóm không đạt đáp ứng ( $HR = 0,30$ ;  $p < 0,0001$ ); xu hướng tương tự cũng được ghi nhận trong SIMPLIFY-2 [12].

Các phân tích bổ sung từ hai nghiên cứu này cho thấy momelotinib giúp giảm đáng kể gánh nặng truyền máu. Ở người bệnh chưa từng điều trị JAKi, số đơn vị hồng cầu truyền trung bình mỗi 28 ngày giảm 0,1 đơn vị ở nhóm momelotinib, trong khi tăng 0,39 đơn vị ở nhóm ruxolitinib [12]. Trong cùng nhóm, 87% người bệnh dùng momelotinib duy trì hoặc cải thiện cường độ truyền máu, so với 54% ở nhóm ruxolitinib. Ở người bệnh đã điều trị trước đó, tỉ lệ không cần truyền hồng cầu là 35% ở nhóm momelotinib, cao hơn đáng kể so với 17% ở nhóm danazol. Tổng thể, ít nhất 85% người bệnh điều trị bằng momelotinib trong các nghiên cứu trên duy trì hoặc cải thiện cường độ truyền máu, cho thấy tiềm năng vượt trội của thuốc trong kiểm soát thiếu máu ở người bệnh xơ tuỷ.

**Bảng 2. Tổng hợp đặc điểm các thuốc ức chế JAK**

| Đích tác động chính                           | JAK1/2                                                                                                      | JAK2                                                                                               | JAK2, ACRV1                                                                                                     | JAK1/2, ACRV1                                                                                 |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chỉ định được FDA phê duyệt                   | IPSS* - Nguy cơ trung bình/cao                                                                              | IPSS* - Nguy cơ trung bình-2, điều trị hàng đầu và thứ hai                                         | DIPSS** - Nguy cơ trung bình/cao, điều trị hàng đầu và thứ hai cho bệnh nhân tiểu cầu < 50 × 10 <sup>9</sup> /L | IPSS/DIPSS** - Nguy cơ trung bình/cao có thiếu máu                                            |
| Liều và tần suất liều dùng được FDA phê duyệt | 20 mg x 2 lần/ngày (TC > 200 × 10 <sup>9</sup> /L);<br>15 mg x 2 lần/ngày (TC 150–200 × 10 <sup>9</sup> /L) | 400 mg x 2 lần/ngày (TC ≥ 50 × 10 <sup>9</sup> /L)                                                 | 200 mg x 2 lần/ngày (TC < 50 × 10 <sup>9</sup> /L)                                                              | 200 mg/ngày                                                                                   |
| Tỉ lệ giảm ≥35% thể tích lách (qua hình ảnh)  | 42% (COMFORT-1),<br>29% (COMFORT-2),<br>29% (SIMPLIFY-1)                                                    | 36% (JAKARTA-1)                                                                                    | 19% (PERSIST-1)                                                                                                 | 27% (SIMPLIFY-1)                                                                              |
| Đáp ứng lách qua khám lâm sàng                | 32% (Nghiên cứu Mayo)                                                                                       | 83% (Nghiên cứu Mayo)                                                                              | Không báo cáo                                                                                                   | 47% (Nghiên cứu Mayo)                                                                         |
| Đáp ứng thiếu máu ở NB phụ thuộc truyền máu   | 30% (Nghiên cứu Mayo)                                                                                       | 10% (Nghiên cứu Mayo)                                                                              | 25% (PERSIST-1)                                                                                                 | 51% (Nghiên cứu Mayo)                                                                         |
| Đáp ứng triệu chứng                           | 57% (Nghiên cứu Mayo),<br>46% (COMFORT-1),<br>42% (SIMPLIFY-1)                                              | 65% (Nghiên cứu Mayo),<br>36% (JAKARTA-1)                                                          | 19% (PERSIST-1)                                                                                                 | 48% (Nghiên cứu Mayo),<br>28% (SIMPLIFY-1)                                                    |
| Tác dụng phụ                                  | Thiếu máu, giảm TC, hội chứng ngưng thuốc, nhiễm trùng cơ hội, đáp ứng kém với vắc xin COVID                | Thiếu máu, giảm TC, rối loạn tiêu hóa, tăng men gan, tăng amylase/lipase, Bệnh não Wernicke (hiếm) | Rối loạn tiêu hóa đáng kể, phù ngoại biên, viêm phổi, suy tim                                                   | Giảm TC, tăng men gan, tăng amylase/lipase, Bệnh thần kinh ngoại biên, phản ứng liều đầu tiên |

### 3. KẾT LUẬN

Việc chẩn đoán chính xác, phân nhóm nguy cơ người bệnh và lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp dựa trên các hướng dẫn hiện hành là yếu tố then chốt để tối ưu hóa hiệu quả điều trị. Với sự ra đời và phát triển liên tục của các thuốc ức chế JAK, tiên lượng và chất lượng cuộc sống của người bệnh xơ tủy đã được cải thiện đáng kể. Tuy nhiên, vẫn cần tiếp tục nghiên cứu để phát triển các liệu pháp mới có khả năng tác động sâu hơn vào sinh bệnh học của bệnh, nhằm đạt được các đáp ứng bền vững và thay đổi toàn diện diễn tiến tự nhiên của bệnh của xơ tủy.

#### Nguồn tài trợ

Tổng quan này không nhận tài trợ.

#### Xung đột lợi ích

Không có xung đột lợi ích tiềm ẩn nào liên quan đến bài viết này được báo cáo.

#### ORCID

Phan Thị Xinh

<https://orcid.org/0000-0001-5668-338X>

#### Đóng góp của các tác giả

Ý tưởng nghiên cứu: Phan Thị Xinh, Huỳnh Thiện Ngôn

Viết bản thảo đầu tiên: Huỳnh Thiện Ngôn

Góp ý bản thảo và đồng ý cho đăng bài: Phan Thị Xinh

#### Cung cấp dữ liệu và thông tin nghiên cứu

Tác giả liên hệ sẽ cung cấp dữ liệu nếu có yêu cầu từ Ban biên tập.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Martino M, Pitea M, Sgarlata A, et al. Treatment Strategies Used in Treating Myelofibrosis: State of the Art. Hematol Rep. 2024;16(4):698-713.



2. Koschmieder S. Novel approaches in myelofibrosis. *HemaSphere*. 2024;8(12):e70056.
3. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. May 2023;98(5):801-821.
4. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(9):787-798.
5. Duminuco A, Torre E, Palumbo GA, Harrison C. A journey through JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative diseases. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2023;18(5):176-189.
6. Al - Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, et al. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded - access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *British journal of haematology*. 2020;189(5):888-903.
7. McLornan DP, Harrison CN. Guidance on changing therapy choice in myelofibrosis. *Blood Advances*. 2020;4(4):607-610.
8. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Elsevier*; 2011:1188-1191.
9. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2015;1(5):643-651.
10. Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2017;4(5):e225-e236.
11. Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM, et al. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 2023;401(10373):269-280.
12. Mesa RA, Kiladjian J-J, Catalano JV, et al. Simplify-1: A phase III randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in janus kinase inhibitor-naïve patients with myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(34):3844-3850.