ĐẶC ĐIỂM SINH HỌC VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN BẠCH CẦU CẤP THỂ HỖN HỢP (MPAL): NGHIÊN CỨU HỒI CỨU TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Phan Công Hoàng[1]
Huỳnh Dương Bích Trâm[1]
Nguyễn Thị Lan Hương[1]
Nguyễn Ngọc Mai[1]
Mạc Hồng Phước[1]
Dương Hoàng Quỳnh An[1]
Nguyễn Thị Thùy Dung[1]
Trần Thị Mỹ Duyên[1]
Trần Dương Trường Dung[1]

[1] *Khoa Huyết học, Bệnh viện Chợ Rẫy*

Tác giả chịu trách nhiệm
Phan Công Hoàng
Khoa Huyết học, Bệnh viện Chợ Rẫy
Email: phanhoangbvcr@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/08/2026
Ngày phản biện: 17/10/2026
Ngày đồng ý đăng: 31/10/2026

DOI: 10.52322/jocmbmh.156.0306

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh bạch cầu cấp thể hỗn hợp (Mixed Phenotype Acute Leukemia – MPAL) là một thể bệnh bạch cầu cấp hiếm gặp, đặc trưng bởi sự biểu hiện đồng thời các dấu ấn biệt hóa của nhiều dòng tế bào máu, phản ánh tính không đồng nhất về mặt sinh học. Việc chẩn đoán MPAL đòi hỏi sự phối hợp giữa hình thái học tế bào, kiểu hình miễn dịch và các bất thường di truyền theo các tiêu chuẩn phân loại hiện hành. Do tính chất phức tạp về sinh học, diễn tiến nhanh và tiên lượng thường không thuận lợi, chiến lược điều trị tối ưu cho nhóm bệnh này vẫn chưa được thống nhất.

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm khảo sát đặc điểm sinh học và đánh giá kết quả điều trị ở bệnh nhân MPAL tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu 29 bệnh nhân được chẩn đoán MPAL nguyên phát từ tháng 4/2016 đến tháng 6/2026 tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn EGIL và phân loại WHO 2016, 2022. Các đặc điểm sinh học, huyết học, kiểu hình miễn dịch, bất thường di truyền, điều trị và sống còn toàn bộ (Overall Survival – OS) được phân tích.

Kết quả: Trong 29 bệnh nhân, phân nhóm Myeloid/B-ALL (My/B) chiếm ưu thế với 19 trường hợp (65,5%), tiếp theo là Myeloid/T-ALL (My/T) 8 trường hợp (27,6%) và B-ALL/T-ALL (B/T) 2 trường hợp (6,9%); không ghi nhận trường hợp B/T/My. Tuổi trung vị là 49 tuổi (17–79 tuổi), tỷ lệ nam/nữ là 1,07/1. Hình thái tế bào học theo FAB ghi nhận 55,2% trường hợp có hình ảnh giống AML, 17,2% giống ALL và 27,6% không thể phân biệt (AUL). Bất thường di truyền được phát hiện ở 12/29 bệnh nhân (41,4%), trong đó chuyển đoạn Philadelphia (t(9;22)) chiếm 13,8%. Kiểu hình miễn dịch phù hợp với tiêu chuẩn phân loại MPAL, trong đó các nhóm My/B và My/T biểu hiện đồng thời các dấu ấn đặc trưng của dòng tủy và dòng lympho tương ứng. Có 12 bệnh nhân được điều trị đặc hiệu, chủ yếu

bằng phác đồ Hyper-CVAD. Trung vị OS toàn bộ nhóm nghiên cứu là 59 ngày; nhóm không điều trị và nhóm điều trị đặc hiệu có trung vị OS lần lượt là 27 ngày và 148 ngày (p < 0,001).

Kết luận: MPAL là bệnh lý bạch cầu cấp hiếm gặp với đặc điểm sinh học đa dạng, trong đó phân nhóm My/B chiếm ưu thế. Chẩn đoán đòi hỏi sự phối hợp giữa kiểu hình miễn dịch và các bất thường di truyền. Ở nhóm bệnh nhân được điều trị đặc hiệu, thời gian sống còn toàn bộ ghi nhận dài hơn so với nhóm không điều trị, tuy nhiên tiên lượng chung vẫn còn hạn chế. Cần các nghiên cứu tiến cứu với cỡ mẫu lớn hơn để kiểm soát các yếu tố nhiễu và đánh giá chính xác hiệu quả điều trị.

Từ khóa: *Bệnh bạch cầu cấp thể hỗn hợp; MPAL; kiểu hình miễn dịch; bất thường di truyền; sống còn toàn bộ.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp thể hỗn hợp (Mixed Phenotype Acute Leukemia – MPAL) là một bệnh lý huyết học ác tính hiếm gặp. Trước đây, bệnh lý này được mô tả là "bệnh bạch cầu không rõ nguồn gốc (Leukemia of ambiguous origin)", sau đó, thuật ngữ MPAL được sử dụng để xác định rõ hơn tính chất của bệnh. MPAL được đặc trưng bởi sự hiện diện các tế bào ác tính biểu hiện đồng thời các dấu ấn bề mặt của cả tế bào dòng tủy và dòng lympho, chiếm khoảng 1 – 3% tổng số các trường hợp bạch cầu cấp ở người trưởng thành [13].

Đến thời điểm hiện tại, việc chẩn đoán MPAL vẫn là một thách thức lớn. Nhờ có sự phát triển của kỹ thuật dòng chảy tế bào (flow cytometry), các hệ thống tính điểm của EGIL và các hướng dẫn cập nhật của WHO (2016, 2022), các tiêu chuẩn chẩn đoán dần được chuẩn hóa [3] [8] [13]. Tuy nhiên, sự phức tạp của bệnh còn thể hiện qua sự biến đổi về di truyền, với các biến đổi như t(9;22)(q34;q11.2) hay tái sắp xếp *KMT2A* không chỉ đóng vai trò trong phân loại mà còn là yếu tố tiên lượng quan trọng.

Do tính không đồng nhất và hiếm gặp của bệnh, hiện nay vẫn chưa có một phác đồ nào được xem là phác đồ chuẩn để điều trị cho đối tượng bệnh nhân này. Sử dụng phác đồ giống phác đồ bạch cầu cấp dòng lympho (ALL-like) hay dòng tủy (AML-like) vẫn còn đang tranh luận. Mặc dù nhiều nghiên cứu ủng hộ việc sử dụng phác đồ ALL-like kết hợp với ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài (allo-SCT) có thể cải thiện thời gian sống còn (OS), nhưng tỷ lệ kháng trị, tiến triển và tái phát vẫn còn cao. Tiên lượng của MPAL ở người lớn vẫn xấu hơn nhiều so với các thể bạch cầu cấp thông thường.

Tại Việt Nam, bệnh lý này đã được nhận diện và điều trị trong nhiều năm nay, nhưng các báo cáo về đặc điểm lâm sàng, sinh học, di truyền và kết cục của MPAL còn khá hạn chế. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát các đặc điểm lâm sàng, sinh học, di truyền và đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân MPAL tại Bệnh viện Chợ Rẫy với mục tiêu cung cấp thêm dữ liệu thực tế về MPAL từ đó có thể tối ưu hóa chiến lược tiếp cận và điều trị cho bệnh lý hiếm gặp này.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Từ tháng 4/2016 đến tháng 6/2026, chúng tôi ghi nhận 29 ca được chẩn đoán xác định bệnh bạch cầu cấp thể hỗn hợp (MPAL) theo phân loại EGIL, WHO 2016, 2022.

Nghiên cứu chọn mẫu toàn bộ, thu thập tất cả các trường hợp thỏa tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Đoàn hệ hồi cứu.

Tiêu chuẩn nhận bệnh: bệnh nhân được chẩn đoán MPAL nguyên phát.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy chuyển cấp có chuyển đoạn t(9;22)/tái sắp xếp *BCR::ABL1*; bệnh nhân bạch cầu cấp đã điều trị, tái phát hoặc kháng trị.

Định nghĩa biến số kết cục: Thời gian sống còn toàn bộ (OS) được tính từ ngày chẩn đoán xác định MPAL bằng huyết tủy đồ/flow cytometry cho đến ngày bệnh nhân tử vong hoặc mất dấu điều trị.

Định nghĩa nhóm điều trị: Nhóm điều trị đặc hiệu bao gồm các bệnh nhân hoàn thành tối thiểu 1 chu kỳ hóa trị tấn công theo phác đồ ALL-like hoặc AML-like. Nhóm không điều trị đặc hiệu bao gồm các bệnh nhân chỉ nhận điều trị nâng đỡ/chăm sóc giảm nhẹ hoặc xin về trước khi hóa trị.

Bệnh nhân sau khi được chẩn đoán bạch cầu cấp dựa vào huyết tủy đồ, thu thập 2 ml mẫu dịch tủy xương không lẫn máu đựng vào ống EDTA để thực hiện phân tích dấu ấn miễn dịch (flow cytometry), 2 ml mẫu dịch tủy xương đựng trong ống heparin để khảo sát các bất thường di truyền bằng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH).

2.2.1. Tế bào dòng chảy (flow cytometry)

Bảng 1. Bảng phối hợp kháng thể

Kênh màu	FITC	PE	PerCP	PeCy7	APC	APC-H7	V450	V500c
ALOT	MPO	cyCD79a	CD34	CD19	CD7	CD3	cyCD3	CD45
	ALL – Acute Lymphocytic Leukemia							
Ống 1	CD5	CD22	CD34	CD19	CD10	-	CD20	CD45
Ống 2	CD57	CD16	CD34	-	CD56	-	-	CD45
Ống 3	CD3	CD7	CD34	CD4	CD2	CD8	HLA-DR	CD45
Ống 4	CD38	CD13	CD34	CD117	CD33	-	HLA-DR	CD45
	AML - Acute Myeloid Leukemia							
Ống 1	CD15	CD13	CD34	CD117	CD33	-	HLA-DR	CD45
Ống 2	CD14	CD64	-	CD117	CD11b	-	HLA-DR	CD45
Ống 3	CD38	CD16	CD34	CD4	CD56	-	-	CD45
Ống 4	CD71	CD22	CD34	CD19	CD36	-	CD20	CD45

Mẫu bệnh phẩm được nhuộm kháng thể đơn dòng có gắn huỳnh quang đặc hiệu với các dấu ấn màng tế bào và nội bào (Bảng 1), sau đó thu thập, phân tích tối thiểu 50.000 event/ống trên hệ thống tế bào dòng chảy BD FACSLyric 10 màu, Navios EX 10 màu và sử dụng phần mềm Kaluza để phân tích kết quả.

Các dấu ấn miễn dịch đơn dòng được tính

là dương tính khi biểu hiện ≥20% tổng số tế bào non.

Đặc biệt, các dấu ấn đặc trưng như MPO, cyCD3, cyCD79a chỉ cần đạt ≥10%.

2.2.2. Lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH)

Mẫu dịch tủy xương sau khi tách bạch cầu được lai với bộ probe khảo sát cho dòng bạch cầu cấp dòng tủy và bạch cầu cấp dòng lympho (Bảng 2).

Bảng 2. Dấu ấn sinh học di truyền khảo sát bằng kỹ thuật FISH

AML probe			
***RUNX1::RUNX1T1* translocation**	***PML::RARA* translocation**	***CBFB::MYH11* fusion gene**	***KMT2A* rearrangement**
ALL probe			
ETV6::RUNX1 translocation	*BCR::ABL1* translocation	*TCF3::PBX1* translocation	*KMT2A::AFF1* translocation

Nhược trương 2 ml mẫu dịch tủy xương trong dung dịch KCl 0,075 M trong 30 phút, sau đó sử dụng dung dịch Carnoy (tỷ lệ 3 methanol : 1 axit acetic) để ly giải toàn bộ hồng cầu, biến tính và lai mẫu bạch cầu đã xử lý với probe đặc hiệu (Bảng 2) trên hệ thống ThermoBrite. Sau khi biến tính, rửa và nhuộm nhân bằng DAPI, đọc và phân tích kết quả trên hệ thống Bioview V2.

2.2.3. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm Stata 15 để phân tích.

Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm; các biến định lượng được biểu diễn bằng trung vị và khoảng giá trị nhỏ nhất – lớn nhất.

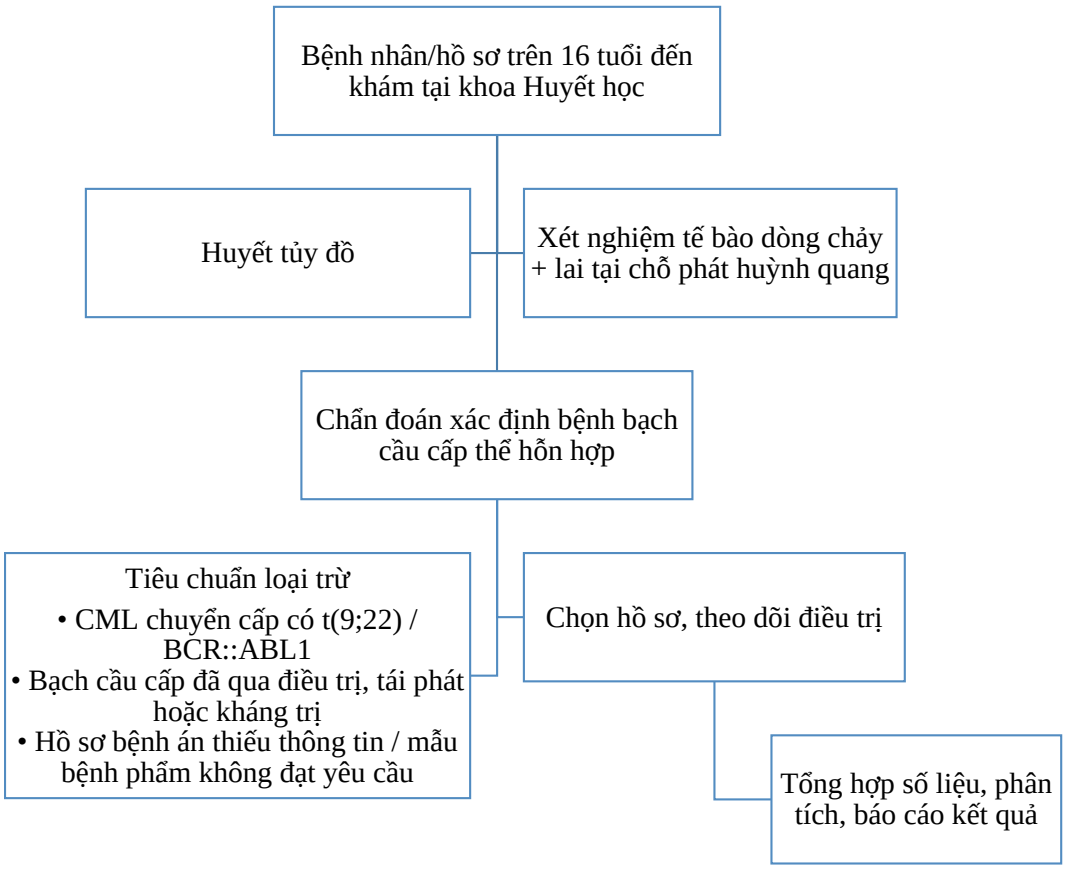
So sánh sự khác biệt giữa các nhóm được thực hiện bằng phép kiểm Chi-square hoặc Fisher's exact test đối với biến định tính và Mann–Whitney U test hoặc Kruskal–Wallis test đối với biến định lượng không phân bố chuẩn.

Sống còn toàn bộ (OS) được phân tích bằng phương pháp Kaplan–Meier, sự khác biệt giữa các nhóm được đánh giá bằng kiểm định Log-rank. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

2.3. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được Bệnh viện Chợ Rẫy phê duyệt. Đây là nghiên cứu hồi cứu, không can thiệp trực tiếp vào người bệnh; thông tin người bệnh được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

Sơ đồ nghiên cứu bạch cầu cấp thể hỗn hợp:

Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu tại Bệnh viện Chợ Rẫy (04/2016 – 06/2026)



3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Từ tháng 4/2016 đến tháng 6/2026, chúng tôi ghi nhận 29 ca được chẩn đoán bạch cầu cấp thể hỗn hợp (MPAL) gồm: 19 (65,5%) ca nhóm Myeloid/B-ALL (My/B) đạt 2,5 điểm, 8 (27,6%) ca nhóm Myeloid/T-ALL (My/T) đạt 2,5 điểm, 2 (6,9%) ca B-ALL/T-ALL (B/T) đạt 2 điểm theo phân loại gen, kiểu hình miễn dịch của WHO 2016, 2022 và thang điểm của EGIL [13] [3].

Đặc điểm về tuổi, giới tính và các thông số huyết học ban đầu của 29 bệnh nhân MPAL được tóm tắt trong Bảng 3. Phân tích đặc điểm sinh học và huyết tủy đồ giữa các phân nhóm kiểu hình miễn dịch MPAL cho thấy trung vị của toàn bộ nhóm nghiên cứu là 49 tuổi (từ 17 đến 79 tuổi). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ tuổi giữa các phân nhóm kiểu hình miễn dịch (p = 0,037), trong đó phân nhóm My/B gặp ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi hơn (trung vị 59 tuổi) so với phân nhóm My/T (37 tuổi) và B/T (30 tuổi). Kết quả này phù hợp với một số báo cáo y văn quốc tế, trong đó phân nhóm My/B thường liên quan đến độ tuổi cao hơn và tần suất xuất hiện các bất thường di truyền như chuyển đoạn Philadelphia t(9;22) gia tăng theo tuổi [7]. Tỷ lệ nam/nữ chung là 1,07/1 (51,7% nam, 48,3% nữ) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

giữa các phân nhóm (p = 0,42). Về các thông số huyết học ngoại vi và tủy xương, tỷ lệ tế bào blast tủy xương (trung vị 75%), số lượng bạch cầu (WBC trung vị 43,1 $\times 10^9$/L) và số lượng tiểu cầu (PLT trung vị 53 $\times 10^9$/L) tương đồng giữa 3 phân nhóm bệnh (p > 0,05). Đối với các thông số như hồng cầu (RBC) và %LUC có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê (p < 0,05), tuy nhiên do cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế (n = 29, đặc biệt phân nhóm B/T chỉ có n = 2), kết quả này cần được phân tích trên các nghiên cứu đoàn hệ với cỡ mẫu lớn hơn để loại trừ các sai lệch ngẫu nhiên (Bảng 3).

Tỷ lệ phân bố các phân nhóm kiểu hình miễn dịch trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các báo cáo trước đây, trong đó các thể MPAL dòng B/tủy và dòng T/tủy chiếm đa số. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này không ghi nhận trường hợp nào thuộc phân nhóm MPAL hỗn hợp B/T/myeloid (B/T/My). Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi đặc điểm rất hiếm gặp của phân nhóm B/T/My trong MPAL. Theo các báo cáo trên y văn, thể bệnh này chiếm tỷ lệ rất thấp, khoảng 1–2% trong tổng số các trường hợp MPAL, do đó việc không ghi nhận phân nhóm này trong nghiên cứu có thể liên quan đến cỡ mẫu còn hạn chế, chưa đủ lớn để phản ánh đầy đủ sự phân bố của các kiểu hình hiếm gặp (Bảng 4) [4] [7] [14].

Bảng 3. Đặc điểm sinh học và huyết học của 3 nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Tổng (n=29) n (%)	My/B (n=19) n (%)	My/T (n=8) n (%)	B/T (n=2) n (%)	p-value
Giới Nữ Nam	14 (48,3) 15 (51,7)	9 (47,4) 10 (52,6)	3 (37,5) 5 (62,5)	2 (100) 0	0,42
Tuổi, năm Trung vị	49 (17-79)	59 (17-79)	37 (17-64)	30 (20-40)	0,037
WBC, x10^9/L Trung vị	43,1 (1,07-378,5)	51 (4,3-174,1)	3,7 (1,07-227,5)	194,5 (10,5-378,5)	0,232
RBC, x10^{12}/L Trung vị	2,63 (1,99-5,8)	2,64 (2,03-4,11)	2,395 (1,99-4,18)	5,055 (4,31-5,8)	0,047
%LUC Trung vị	13,6 (0-74,2)	26,2 (0,6-74,2)	6,45 (0-23,4)	2,85 (0,4-5,3)	0,014
PLT, x10^9/L Trung vị	53 (19-405)	46 (19-405)	89 (23-232)	152,5 (49-256)	0,320
Blast tủy xương	75 (18-97)	75 (18-88)	72,5 (30-97)	70 (60-80)	0,763

Bảng 4. So sánh tỷ lệ các phân nhóm MPAL theo kiểu hình miễn dịch

Tổng (n)	My/B n (%)	My/T n (%)	B/T n (%)	B/T/My n (%)
Lingzhi Yan 2012 [14] (117)	64 (55)	38 (32)	14 (12)	1 (0,9)
Bo Zhang 2026 [22] (52)	42 (80,8)	6 (11,5)	3 (5,8)	1 (1,9)
Estella Matutes 2011 [6] (100)	59 (59)	35 (35)	4 (4)	2 (2)
Nghiên cứu hiện tại (29)	19 (65,5)	8 (27,6)	2 (6,9)	0

My/B: Mixed-phenotype acute leukemia with myeloid and B-lymphoid differentiation; My/T: Mixed-phenotype acute leukemia with myeloid and T-lymphoid differentiation; B/T: B- and T-lymphoid differentiation; B/T/My: B-, T- and myeloid differentiation.

Kết quả tủy đồ dựa vào hình thái học theo phân loại FAB trong nhóm nghiên cứu gồm 16 (55,2%) ca bạch cầu cấp dòng tủy-AML, 5 (17,2%) ca bạch cầu cấp dòng lympho-ALL và 8 (27,6%) ca không thể phân biệt hình thái học-AUL (Bảng 5). Về mặt hình thái tế bào học, bệnh bạch cầu dòng hỗn hợp là nhóm bệnh không đồng nhất, biểu hiện rất đa dạng, đa số bệnh nhân có hình thái giống bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (ALL) hoặc bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML). Do đó, chẩn đoán MPAL thường khó nghĩ đến nếu chỉ dựa vào hình thái học, ngoại trừ một số trường hợp có sự hiện diện của hai quần thể tế bào non riêng biệt.

Bảng 5. Phân loại FAB (% tính trên tổng n = 29)

Phân loại FAB	My/B n (%)	My/T n (%)	B/T n (%)	Tổng (n=29) n (%)
AML	12 (41,38)	4 (13,79)	0	16 (55,2)
ALL	2 (6,9)	1 (3,45)	2 (6,9)	5 (17,2)
AUL	5 (17,24)	3 (10,34)	0	8 (27,6)

(AML-acute myeloid leukemia, ALL-acute lymphoid leukemia, AUL-acute undifferentiated leukemia)

Khảo sát bất thường di truyền phát hiện có 4 (13,79%) bệnh nhân có chuyển đoạn t(9;22)/tái sắp xếp *BCR::ABL1* (Ph+), 3 (10,34%) bệnh nhân có các bất thường di truyền đơn lẻ và 5 (17,24%) bệnh nhân có từ 2 bất thường di truyền trở lên (Bảng 6). Tỷ lệ bệnh nhân Ph+ trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với tác giả Estella Matutes (2011) (20%), Lingzhi Yan (2012) (15%), tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận bệnh nhân mang tái sắp xếp gen *KMT2A* (Bảng 6), điều này có thể giải thích vì tái sắp xếp *KMT2A* có tỷ lệ thấp (~10%) và chủ yếu trên bệnh nhi (Fuda, F (2025), Estella Matutes (2011)) [6] [7] [14].

Phân tích kiểu hình miễn dịch bằng phương pháp tế bào dòng chảy ở 29 bệnh nhân MPAL ghi nhận sự đa dạng về mức độ biểu hiện dấu ấn giữa các phân nhóm (Hình 1):

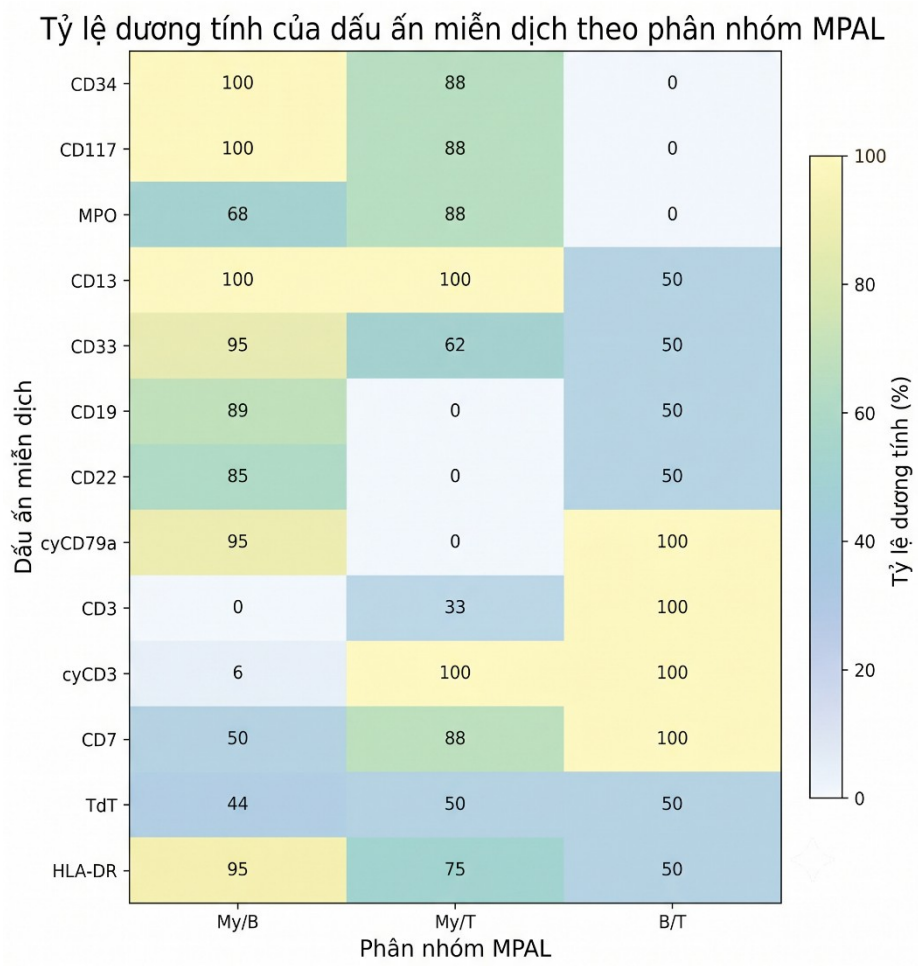
Bảng 6. Phân loại bất thường di truyền (% tính trên tổng n = 29)

Bất thường di truyền	My/B n (%)	My/T n (%)	B/T n (%)	Tổng (n=29) n (%)
Không phát hiện bất thường	10 (34,48)	5 (17,24)	2 (6,9)	17 (58,62)
Ph t(9;22)	4 (13,79)	0	0	4 (13,79)
Bất thường đơn lẻ	2 (6,9)	1 (3,45)	0	3 (10,34)
Đa tổn thương (≥ 2)	3 (10,34)	2 (6,9)	0	5 (17,24)

Dấu ấn tế bào gốc và sự biệt hóa sớm: Phân tích heatmap cho thấy tỷ lệ dương tính của CD34 và CD117 đạt mức rất cao lần lượt ở nhóm My/B (100%, 100%) và My/T (88%, 88%), nhưng hoàn toàn không biểu hiện ở nhóm B/T. HLA-DR: Biểu hiện cao nhất ở nhóm My/B (95%), tiếp theo là My/T (75%) và B/T (50%) (Hình 1). Điều này gợi ý hai phân nhóm mang dòng tủy

(My/B và My/T) phát sinh từ các tế bào mầm tạo máu chưa trưởng thành (hematopoietic stem/ progenitor cells), trong khi nhóm B/T mang đặc tính của các tế bào tiền thân lympho đã qua giai đoạn định hướng ban đầu. Kết quả này tương đồng với các mô tả của Estella Matutes (2011), Fuda, F (2025), theo đó nhóm B/T MPAL thường thể hiện kiểu hình biệt hóa lympho nguyên bào rõ nét và thiếu hụt các dấu ấn hướng tủy sớm [6,7].

Đối với TdT, tỷ lệ biểu hiện ghi nhận ở mức trung bình đồng đều giữa 3 nhóm (My/B: 44%, My/T: 50%, B/T: 50%). Mặc dù tỷ lệ này thấp hơn so với báo cáo của Estella Matutes (2011) (89%), sự hiện diện của TdT cùng với HLA-DR (75% – 95% ở nhóm tủy) có thể phản ánh bản chất sinh học ác tính xuất phát từ các tế bào mầm chưa trưởng thành [6].



Hình 1. Biểu đồ nhiệt (Heatmap) thể hiện tỷ lệ biểu hiện (%) các dấu ấn kiểu hình miễn dịch theo từng phân nhóm MPAL

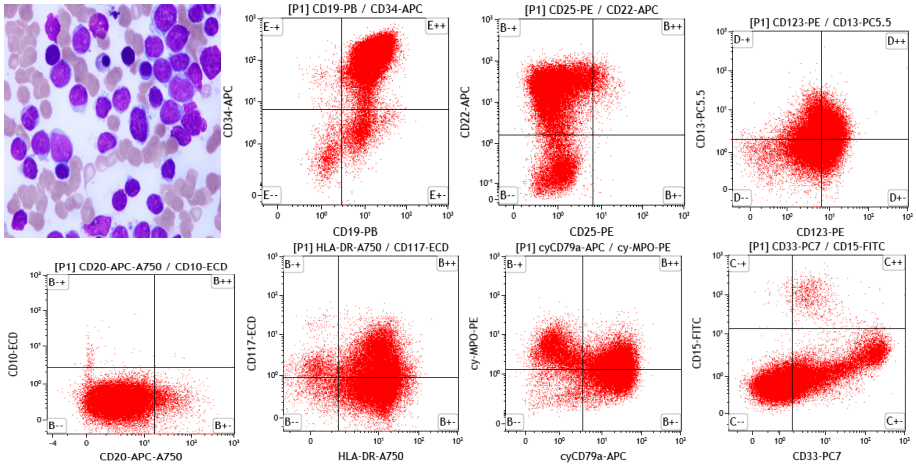
Dấu ấn dòng tủy: MPO biểu hiện dương tính ở 88% bệnh nhân My/T và 68% bệnh nhân My/B, trong khi hoàn toàn âm tính (0%) ở nhóm B/T. Sự âm tính tuyệt đối của MPO ở nhóm B/T trên heatmap là một tiêu chuẩn chẩn đoán quan trọng đã được Murao T (2025) đề cập, bởi sự hiện

diện của MPO sẽ lập tức chuyển phân nhóm từ B/T sang My/B, My/T hoặc B/T/Myeloid. Việc 32% trường hợp My/B âm tính với MPO trong nghiên cứu của chúng tôi có thể được giải thích do các ca bệnh này thỏa mãn tiêu chuẩn dòng tủy nhờ sự biểu hiện mạnh của các dấu ấn dòng đơn nhân (monocytic lineage) như CD14, CD64 [18].

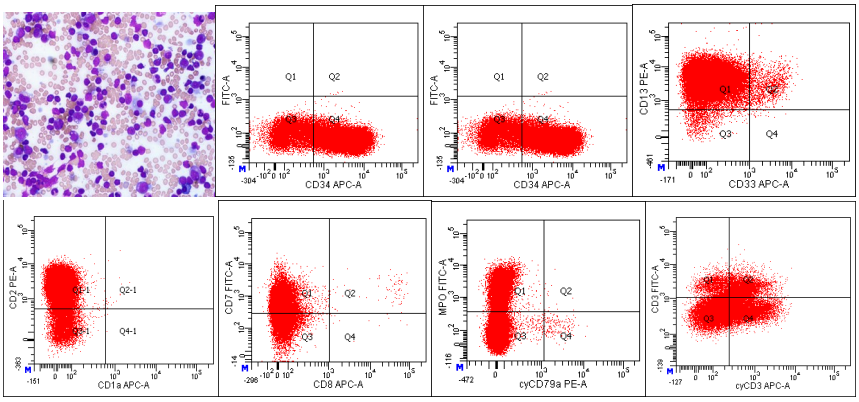
Dòng Lympho B: Tương tự, các dấu ấn quy định dòng B (CD19, CD22, cyCD79a) biểu hiện ưu thế tuyệt đối ở nhóm My/B (85% – 95%) và hoàn toàn âm tính ở nhóm My/T (0%). Phù hợp với khuyến cáo của Fuda, F (2025), cyCD79a không được coi là dấu ấn đơn độc để khẳng định dòng B nếu bệnh nhân đã thỏa tiêu chuẩn dòng T; do đó, tính đặc hiệu cao của bảng kháng thể trong nghiên cứu được thể hiện rõ qua việc nhóm My/T hoàn toàn không mang cyCD79a [7].

Dấu ấn dòng Lympho T (T-cell markers): cyCD3 (dấu ấn đặc hiệu dòng T) biểu hiện 100% ở nhóm B/T và My/T, CD3 biểu hiện 100% ở nhóm B/T và 33% ở nhóm My/T, trong khi nhóm My/B chỉ biểu hiện cyCD3 ở tỷ lệ rất thấp (6%) và CD3 ngoại bào không biểu hiện.

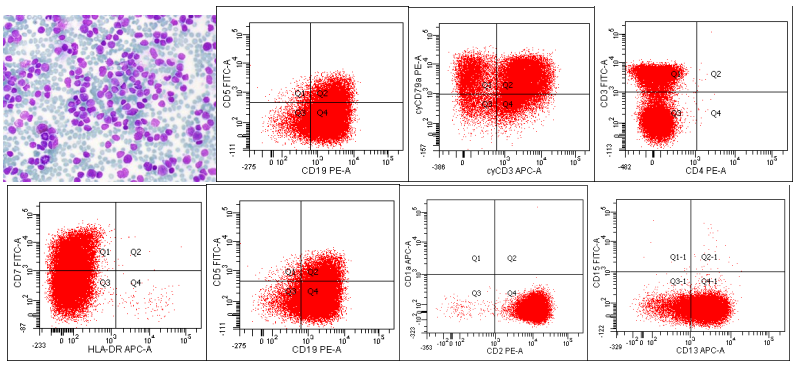
Một đặc tính nổi bật được thể hiện trên heatmap là sự bộc lộ chéo dòng (Cross-lineage antigen expression) của các marker như CD7, CD13 và CD33. CD7 – một dấu ấn kinh điển của dòng T – biểu hiện tới 50% ở phân nhóm My/B. Ngược lại, hai dấu ấn dòng tủy CD13 và CD33 lại xuất hiện với tỷ lệ 50% ở phân nhóm B/T. Hiện tượng này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Andrews, C (2021) cũng như Galera P (2025). Sự bộc lộ chéo dòng này minh họa sự bất ổn định dòng (lineage plasticity) và sự biến đổi biểu gen trong quá trình tiến hóa của clone tế bào ác tính MPAL; điều này có thể góp phần giải thích tại sao MPAL dễ kháng thuốc hoặc chuyển dòng (lineage switch) sau hóa trị nếu chỉ nhắm vào một dòng đơn độc [2] [8].



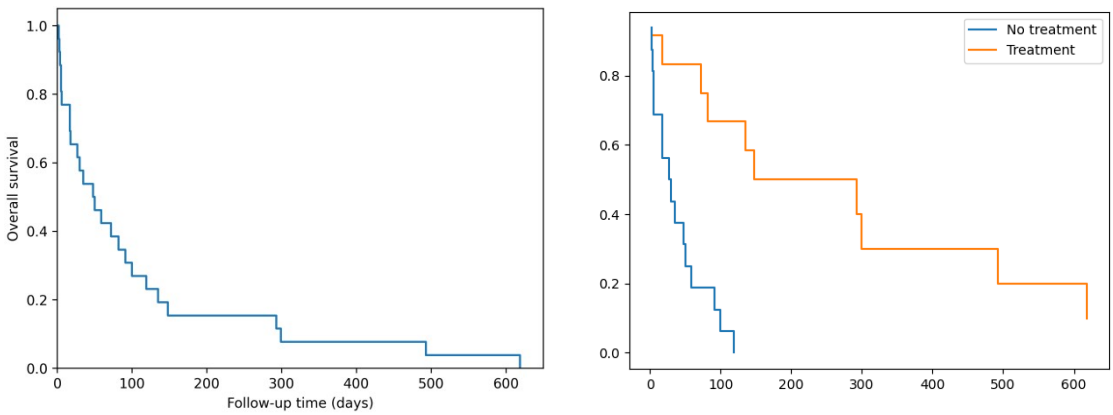
Hình 2. Hình thái tế bào học và kiểu hình miễn dịch của một trường hợp dòng My/B bằng phương pháp huyết tủy đồ và phân tích tế bào dòng chảy trên mẫu dịch tủy xương



Hình 3. Hình thái tế bào học và kiểu hình miễn dịch của một trường hợp dòng My/T bằng phương pháp huyết tủy đồ và phân tích tế bào dòng chảy trên mẫu dịch tủy xương



Hình 4. Hình thái tế bào học và kiểu hình miễn dịch của một trường hợp dòng B/T bằng phương pháp huyết tủy đồ và phân tích tế bào dòng chảy trên mẫu dịch tủy xương



Hình 5. Phân tích sống còn toàn bộ của bệnh nhân MPAL

A. Sống còn toàn bộ của bệnh nhân MPAL trong nghiên cứu

B. Thời gian sống còn của nhóm điều trị và không điều trị đặc hiệu

Cho đến hiện tại phác đồ điều trị cho bệnh nhân MPAL vẫn dựa vào thuốc điều trị dòng ALL kết hợp cùng dòng AML. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 17 bệnh nhân (10 My/B, 6 My/T và 1 B/T) không điều trị đặc hiệu, 12 bệnh nhân được điều trị đặc hiệu, gồm 10 bệnh nhân điều trị ALL-like (7 Hyper-CVAD, 2 Hyper-CVAD + imatinib, 1 GRAALL-2005 + imatinib) và 2 bệnh nhân điều trị AML-like (1 A7D3, 1 A7I3).

Trung vị thời gian sống còn toàn bộ (OS) của toàn bộ nhóm nghiên cứu là 59 ngày (95% CI: 27 – 120 ngày) (Hình 5A), thấp hơn đáng kể so với các báo cáo trước đây. Cụ thể, nghiên cứu của Hannah Goulart (2025) trên bệnh nhân MPAL người lớn ghi nhận trung vị OS là 9,5 tháng, Kandeel EZ (2023) là 10 tháng [10] [11]. Sự khác biệt này có thể do tình trạng bệnh tại thời điểm chẩn đoán, tuổi bệnh nhân cũng như tỷ lệ bệnh nhân được điều trị đặc hiệu và phác đồ điều trị giữa các nghiên cứu.

Nhóm không điều trị đặc hiệu có trung vị OS là 27 ngày (95% CI: 12 – 45 ngày), trong khi nhóm điều trị hóa trị đặc hiệu đạt trung vị OS là 148 ngày (95% CI: 72 – 300 ngày) dài hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Hình 5B). Kết quả cho thấy đường OS của nhóm bệnh nhân được điều trị hóa trị có thời gian theo dõi sống còn dài hơn mặc dù vẫn còn hạn chế. Tuy nhiên, kết quả so sánh này cần được giải thích một cách cẩn trọng do tồn tại sai lệch chọn lựa (selection bias) trong thiết kế hồi cứu. Việc chỉ có 12 bệnh nhân nhận điều trị đặc hiệu phản ánh thực tế rằng quyết định điều trị phụ thuộc lớn vào tình trạng, tuổi tác, tiên lượng cũng như nguyện vọng của bệnh nhân/gia đình tại thời điểm chẩn đoán. Nhóm không điều trị đặc hiệu có thể tập trung nhiều bệnh nhân có tiên lượng ban đầu rất xấu hoặc suy đa cơ quan, dẫn đến thời gian sống còn ngắn hơn rõ rệt. Do đó, sự khác biệt về OS giữa hai nhóm chỉ mang tính chất mô tả mối liên quan quan sát được chứ không phản ánh mối quan hệ nhân quả về việc hóa trị giúp cải thiện sống còn. Nhìn chung, thời gian sống còn toàn bộ ở cả hai nhóm vẫn còn rất ngắn, phản ánh bản chất diễn tiến cấp tính và tiên lượng xấu của MPAL.

Tuy nhiên, kết quả OS trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn đáng kể so với các nghiên cứu của các tác giả khác như nghiên cứu của Tomoyasu Jo (2025) trên bệnh nhân MPAL người lớn được ghép allo-SCT ghi nhận OS sau 5 năm đạt 54% [20]. Tương tự, dữ liệu từ nghiên cứu CIBMTR của Munker R (2016) trên 95 bệnh nhân MPAL ghép tế bào gốc cho thấy OS sau 3 năm đạt 67%, trong khi nghiên cứu đa trung tâm của cùng tác giả Munker R (2017) trên 519 bệnh nhân ghi nhận OS sau 3 năm đạt 56,3% [16] [17]. Sự khác biệt lớn về kết quả sống còn giữa nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác có thể được giải thích vì MPAL là một thể bệnh khó, có đặc điểm sinh học phức tạp, diễn tiến nhanh, tiên lượng xấu; trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân nhập viện trong tình trạng nặng, một số trường hợp không đồng ý hoặc không đủ điều kiện để tiếp nhận điều trị đặc hiệu.

4. KẾT LUẬN

MPAL là một bệnh lý huyết học ác tính hiếm gặp với đặc điểm sinh học phức tạp, không đồng nhất, gây ra nhiều thách thức trong chẩn đoán và lựa chọn điều trị. Bệnh thường diễn tiến nhanh với tiên lượng chung còn xấu và thời gian sống còn ngắn. Mặc dù trung vị OS quan sát được ở nhóm điều trị đặc hiệu dài hơn so với nhóm không điều trị, kết quả này chịu ảnh hưởng lớn bởi yếu tố nhiễu và sai lệch chọn lựa

do cỡ mẫu điều trị nhỏ. Do đó, chưa thể khẳng định hiệu quả cải thiện sống còn của các phác đồ hóa trị từ dữ liệu hồi cứu này. Cần thực hiện các nghiên cứu tiến cứu, đa trung tâm với thiết kế chặt chẽ hơn để kiểm soát các yếu tố nhiễu và định hướng chiến lược điều trị tối ưu cho bệnh nhân MPAL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cohen-Nowak AJ, Coltoff A, Patel AA, et al. Clinical characteristics and outcomes of mixed phenotype acute leukemia (MPAL): a large multi-center retrospective study. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):2801. doi:10.1182/blood-2024-199377
2. Andrews C, Tierens A, Minden M. The genomic and biological complexity of mixed phenotype acute leukemia. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021;58(3):153-166. doi:10.1080/10408363.2020.1829537
3. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783-1786.
4. Bhangale H, et al. Mixed phenotype acute leukemia: clinical features and outcomes in an observational cohort. *Int J Med Pharm Res.* 2026;7(1):2065-2071.
5. Seubert E, Ullrich F, Kruppa M, et al. A diagnostic pitfall: therapy-related acute promyelocytic leukemia mimicking mixed-phenotype acute leukemia. *Blood*. 2025;146(Suppl 1):6936. doi:10.1182/blood-2025-6936
6. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood*. 2011;117(11):3163-3171. doi:10.1182/blood-2010-10-314682
7. Fuda F, Chen W. Acute leukemia of ambiguous lineage: diagnosis and evaluation by flow cytometry. *Cancers* (Basel). 2025;17(5):871. doi:10.3390/cancers17050871
8. Galera P, Dilip D, Derkach A, et al. Defining 2 biologically and clinically distinct groups in acute leukemia with a mixed phenotype. *Blood*. 2025;145(18):2056-2069. doi:10.1182/blood.2024026273
9. George BS, Yohannan B, Gonzalez A, Rios A. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical diagnosis and therapeutic strategies. *Biomedicines*. 2022;10(8):1974. doi:10.3390/biomedicines10081974
10. Goulart H, Ravandi F, Short NJ, et al. Clinical outcomes of adult patients with newly diagnosed mixed phenotype acute leukemia. *JCO Precis Oncol*. 2025;9:e2500494. doi:10.1200/PO-25-00494
11. Kandeel EZ, Hassan NM, El Ashry MS. Clinical and molecular characteristics of patients with mixed phenotype acute leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023;24(4):1217-1223. doi:10.31557/APJCP.2023.24.4.1217
12. Karasek M, Kubiszewska I, Sobas M. Mixed phenotype acute leukemia, the dissection of an enigmatic disease in the era of novel therapies. *Front Pediatr.* 2025;13:1715087. doi:10.3389/fped.2025.1715087
13. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1
14. Yan L, Ping N, Zhu M, et al. Clinical, immuno-

phenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features in 117 adult patients with mixed-phenotype acute leukemia defined by WHO-2008 classification. *Haematologica*. 2012;97(11):1708-1712. doi:10.3324/haematol.2012.064485

15. Mi X, Griffin G, Lee W, et al. Genomic and clinical characterization of B/T mixed phenotype acute leukemia reveals recurrent features and T-ALL like mutations. *Am J Hematol*. 2018;93(11):1358-1367. doi:10.1002/ajh.25256
16. Munker R, Brazauskas R, Wang HL, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mixed phenotype acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(6):1024-1029. doi:10.1016/j.bbmt.2016.02.013
17. Munker R, Labopin M, Esteve J, Schmid C, Mohty M, Nagler A. Mixed phenotype acute leukemia: outcomes with allogeneic stem cell transplantation. A retrospective study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica*. 2017;102(12):2134-2140. doi:10.3324/haematol.2017.174441
18. Murao T, Yamane Y, Kiyota M, et al. The emergence of subclones following initial chemotherapy in mixed phenotype acute leukemia. *Cureus*. 2025;17(7):e87163. doi:10.7759/cureus.87163
19. Sherban A, Wolach O. Acute leukemia of ambiguous lineage: the known and the uncertain. *Haematologica*. 2026;111(3):813-827. doi:10.3324/haematol.2025.287793
20. Jo T, Kondo T, Mizuno S, et al. Analyses of transplantation outcomes for adult patients with mixed-phenotype acute leukemia. *Blood Neoplasia*. 2025;2(4):100166. doi:10.1016/j.bneo.2025.100166
21. Liu W, Xu J. Microgranular acute promyelocytic leukemia with expression of T-cell markers mimicking mixed-phenotype acute leukemia. *Blood*. 2020;135(11):880. doi:10.1182/blood.2019004434
22. Zhang B, Weinberg OK, Chen W, Fuda F, Chen M, Germans SK. Immunophenotypically defined mixed-phenotype acute leukemias: a clinicopathologic analysis of 52 cases. *eJHaem*. 2026;7(1):e70196. doi:10.1002/jha2.70196
23. Zheng R, Fuda F, Gagan JR, et al. Genomic heterogeneity within B/T mixed phenotype acute leukemia in a context of an immunophenotype. *Leuk Res Rep*. 2023;21:100410. doi:10.1016/j.lrr.2023.100410

ABSTRACT

MIXED PHENOTYPE ACUTE LEUKEMIA (MPAL): BIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT OUTCOMES FROM A RETROSPECTIVE STUDY AT CHO RAY HOSPITAL

Background: Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL) is a rare type of acute leukemia characterized by the expression of markers from more than one hematopoietic lineage. Because of its biological heterogeneity, the diagnosis of MPAL requires a combination of morphological examination, immunophenotyping, and cytogenetic analysis according to current diagnostic criteria. MPAL is associated with an aggressive clinical course and poor prognosis, and the optimal treatment strategy has not yet been established.

Objective: This study aimed to describe the biological characteristics and evaluate the treatment outcomes of patients with MPAL treated at Cho Ray Hospital.

Subjects and methods: We conducted a retrospective cohort study of 29 patients with de novo MPAL diagnosed at Cho Ray Hospital between April 2016 and June 2026. The diagnosis was based on the European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) criteria and the 2016 and 2022 World Health Organization (WHO) classifications. Clinical features, hematological findings, immunophenotypic characteristics, cytogenetic abnormalities, treatment, and overall survival (OS) were analyzed.

Results: Among the 29 patients, the myeloid/B-lymphoid (My/B) subtype was the most common (19 patients, 65.5%), followed by myeloid/T-lymphoid (My/T) (8 patients, 27.6%) and B/T-lymphoid (2 patients, 6.9%). No patient had the B/T/myeloid subtype. The median age was 49 years (range, 17–79 years), and the male-to-female ratio was 1.07:1. Based on the French–American–British (FAB) classification, 55.2% of patients had AML-like morphology, 17.2% had ALL-like morphology, and 27.6% were classified as acute undifferentiated leukemia (AUL). Cytogenetic abnormalities were identified in 12 patients (41.4%), including the Philadelphia chromosome [t(9;22)] in four patients (13.8%). Immunophenotyping confirmed the diagnosis of MPAL, with the My/B and My/T subtypes showing markers of both myeloid and the corresponding lymphoid lineage. Twelve patients received disease-specific treatment, most commonly Hyper-CVAD–based chemotherapy. The median OS for the entire cohort was 59 days. Median OS was 27 days in untreated patients and 148 days in treated patients ($p < 0.001$).

Conclusion: MPAL is a rare and biologically heterogeneous acute leukemia, with the My/B subtype being the most common. Diagnosis requires immunophenotyping combined with cytogenetic analysis. Longer overall survival was observed in patients who received disease-specific treatment compared to those untreated, though overall prognosis remains poor. Prospective studies with larger cohorts are needed to control for selection bias and better define optimal treatment strategies.

Keywords: *Mixed phenotype acute leukemia; MPAL; immunophenotype; cytogenetic abnormalities; overall survival.*