

Huế, ngày 27 tháng 02 năm 2023

BẢNG GIẢI TRÌNH LUẬN ÁN NGHIÊN CỨU SINH

- Họ và tên NCS: **Nguyễn Thị Kim Hoa**
- Cơ quan công tác: Bệnh viện Trung ương Huế
- Đề tài: ***“Nghiên cứu biến đổi gen trong chẩn đoán và điều trị bệnh bạch cầu cấp trẻ em tại Bệnh viện Trung ương Huế”***
- Chuyên ngành: **Nhi khoa**, Mã số: **97 20 106**
- Được công nhận NCS theo Quyết định số: 1305/QĐ-ĐHH ngày 22 tháng 11 năm 2017 của Giám đốc Đại học Huế.
- Cán bộ hướng dẫn 1: **PGS.TS. Phan Hùng Việt**
- Cán bộ hướng dẫn 2: **PGS.TS. Trần Kiêm Hào**
- Ngày bảo vệ luận án tiến sĩ cấp Đại Học Huế: 31/1/2023

Sau khi nhận được ý kiến từ các thành viên hội đồng chấm luận án tiến sĩ, nghiên cứu sinh đã chỉnh sửa luận án theo các góp ý như sau:

Nội dung đề nghị chỉnh sửa	Nội dung đã chỉnh sửa, giải trình
- Cần nói rõ lý do cần nghiên cứu nội dung này tại Bệnh viện Trung ương Huế.	- Đã bổ sung trong phần đặt vấn đề: Trung tâm Nhi Bệnh viện Trung ương Huế tiến hành điều trị bệnh ung thư máu trẻ em từ những năm 2005. Việc thực hiện các xét nghiệm gen được tiến hành từ năm 2012, và phân tích đa hình gen liên quan chuyển hóa thuốc 6-MP được thực hiện từ năm 2018. Tuy nhiên, chưa có công trình nào nghiên cứu về các biến đổi gen nói trên.
- Sửa lại cách viết tiêu đề mục tiêu 2	- Đã chỉnh sửa: Xác định một số biến đổi gen và đa hình gen liên quan chuyển hóa 6-mercaptopurine ở bạch cầu cấp trẻ em.

- Sửa lại cách viết tiêu đề mục tiêu 3	- Đã chỉnh sửa: Khảo sát liên quan giữa kết quả điều trị với nhóm tiên lượng dựa trên biến đổi gen và với đa hình gen liên quan chuyển hóa 6-mercaptopurine
- Trang 28: tỳ phụ	- Đã sửa lỗi chính tả thành: các thể phụ.
- Sửa lại cách viết “công thức máu”	- Đã chỉnh sửa cụm từ “công thức máu” thành cụm từ “tế bào máu”.
- Sửa lại tiêu đề 3.2.3: Các biến đổi gen dược lý học trong quá trình điều trị bạch cầu cấp dòng lympho.	- Đã chỉnh sửa thành: Các đa hình gen liên quan chuyển hóa thuốc 6-MP trong bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.
- Sửa lại tiêu đề: Khảo sát mối liên quan giữa các biến đổi gen với kết quả điều trị bạch cầu cấp trẻ em.	- Đã chỉnh sửa: Khảo sát liên quan giữa kết quả điều trị với nhóm tiên lượng dựa trên biến đổi gen và với đa hình gen liên quan chuyển hóa 6-MP.
- Bảng 3.27, 3.28: đưa thêm tỷ lệ tử vong vào.	- Đã đưa thêm tỷ lệ tử vong vào trong hai bảng 3.27 và 3.28, đồng thời tính lại các tỷ lệ còn lại.
- Biểu đồ 3.3, 3.5 nên lược bỏ	- Đã lược bỏ hai biểu đồ
- Sửa lại tiêu đề mục 3.3.2	- Sửa thành: Mối liên quan giữa các nhóm tiên lượng dựa trên biến đổi gen với tỷ lệ lui bệnh, tỷ lệ tái phát, xác suất sống toàn bộ và sống không bệnh trong bệnh bạch cầu cấp trẻ em.
- Sửa lại tiêu đề mục 3.3.2.1.	- Sửa thành: Liên quan giữa các nhóm tiên lượng dựa trên biến đổi gen với kết quả điều trị sau tấn công đối với bạch cầu cấp

	dòng lympho
- Sửa lại tiêu đề mục 3.3.2.2	- Sửa thành: Liên quan giữa các nhóm tiên lượng dựa trên đột biến gen với kết quả điều trị sau tấn công đối với bạch cầu cấp dòng tủy
- Sửa lại tiêu đề mục 3.3.2.3	- Sửa thành: Đánh giá tình trạng tái phát bạch cầu cấp dòng lympho theo các nhóm tiên lượng dựa trên biến đổi gen
- Sửa lại tiêu đề mục 3.3.2.3	- Sửa thành: Đánh giá tình trạng tái phát bạch cầu cấp dòng tủy theo các nhóm tiên lượng dựa trên biến đổi gen.
- Sửa lại tiêu đề mục 3.3.2.4	- Sửa thành: Đánh giá tình trạng tái phát bạch cầu cấp dòng tủy theo các nhóm tiên lượng dựa trên biến đổi gen.
- Sửa lại tiêu đề mục 3.3.2.5	- Sửa thành: Xác suất sống toàn bộ theo các nhóm tiên lượng dựa trên biến đổi gen bạch cầu cấp dòng lympho.
- Sửa lại các tiêu đề mục 3.3.2.6, 3.3.2.7, 3.3.2.8	- Đã chỉnh sửa lại, chủ yếu nhấn mạnh đến cụm từ các nhóm tiên lượng dựa trên biến đổi gen.
- Sửa lại tiêu đề mục 3.3.2.9	- Đã chỉnh sửa thành: Xác suất sống còn theo các đa hình gen liên quan chuyển hóa thuốc 6 mercaptopurin.
- Xem lại các tỷ lệ, con số ở các biểu đồ tính xác suất sống không bệnh	- Đã kiểm tra và chỉnh sửa lại các biểu đồ 3.4, 3.7, 3.8, 3.10 và 3.12.
- Bổ sung cụ thể các điều chỉnh 6-	- Đã bổ sung ở phần phụ lục hướng dẫn

MP áp dụng trong đề tài khi xác định đa hình gen NUDT15 và TPMT.	điều chỉnh 6-MP cụ thể đang sử dụng tại khoa.
Bảng 3.1: sửa lại cách viết nhận xét	- Đã chỉnh sửa: xóa từ bảng 3.1 trong nhận xét và sửa lại nhận xét.
- Bảng 3.2: sửa lại cách viết nhận xét	- Đã chỉnh sửa cách viết nhận xét về các tỷ lệ phần trăm và tỷ lệ.
- Biểu đồ 3.1: sửa lại nhận xét các con số	- Đã chỉnh sửa lại cách viết để nhìn thấy rõ tỷ lệ phần trăm của BCCDL với các tỷ lệ của mỗi dòng lympho B và lympho T.
- Bảng 3.4. Bổ sung cụ thể các triệu chứng khác	- Đã bổ sung các triệu chứng khác bao gồm: ho, đau bụng, nôn, tiêu chảy, ngất, sứt cân.
- Bảng 3.7: yêu cầu ghi chú thích thêm	- Đã ghi thêm chú thích vào bảng với các triệu chứng chỉ xảy ra ở dòng BCCDL hoặc BCCDT.
- Bảng 3.15. Phân nhóm tiên lượng BCCDL theo các biến đổi gen	- Đã thay đổi vị trí bảng, thành bảng 3.13 và bổ sung các gen vào nhóm tiên lượng để cho nhìn rõ.
- Bảng 3.18. Phân nhóm tiên lượng BCCDT theo các biến đổi gen	- Đã thay đổi vị trí bảng và bổ sung các gen vào nhóm tiên lượng để nhìn thấy rõ hơn.
- Bổ sung thêm các nghiên cứu gần đây về di truyền của các bệnh viện trong nước đã được công bố trong các tạp chí trong nước và quốc tế	- Đã bổ sung hai tài liệu tham khảo: 1. An Thuy Lan, Vu Dinh Quang, Bui Ngoc Lan và cs (2018). Cytogenetic findings of patients with acute lymphoblastic leukemia in National

	Children's Hospital from January, 2017 to June, 2018. Journal of clinical medicine, 51, pp 8-12. 2. Nghia H, Than HH, Dong CV, et al. (2022), "The effects of NUDT15 and TPMT variants on mercaptopurine treatment in Vietnamese pediatric acute lymphoblastic leukemia patients", <i>Pediatr Hematol Oncol</i>, 39(6), pp: 561-570.
- Phác đồ điều trị nên đưa vào phần phụ lục	- Đã điều chỉnh, đưa phác đồ vào phần phụ lục. Đồng thời đã bổ sung thêm phần chẩn đoán và điều trị tái phát tinh hoàn.
- Thảo luận với chuyên gia nước ngoài về phác đồ điều trị BCCDL? Chuyên gia nước nào? Phác đồ theo TLTK 70 (năm 2003) và TLTK 112 (năm 1998), phác đồ có khác so với phác đồ của Bộ YT không (quyết định 1494/QĐ BHYT năm 2015)?	- Đã bổ sung: Trước khi bắt đầu điều trị cho các bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho, chúng tôi có cơ hội thảo luận với các chuyên gia đến từ bệnh viện nghiên cứu St. Jude trẻ em đến từ Mỹ và các chuyên gia đến từ Nhật Bản trong việc áp dụng phác đồ điều trị. Chúng tôi có hiệu chỉnh đôi chút về thời điểm cho thuốc để phù hợp với hoàn cảnh thực tế tại địa phương, nhưng vẫn áp dụng dựa trên cơ sở chính của phác đồ đã có. Phác đồ này về cơ bản cũng bao gồm các thuốc điều trị trong phác đồ của Bộ y Tế và đã được phê duyệt tại Bệnh viện Trung ương Huế, để trở thành phác đồ điều trị chính thức cho các trẻ bị BCCDL tại Bệnh viện.

- Bảng 3.31: tại sao nhóm có tiên lượng tốt đạt tỷ lệ lui bệnh (90%) thấp hơn nhóm tiên lượng trung bình (98,4%),	- Đã bổ sung giải thích trong phần bàn luận.
- Tiêu chuẩn chọn bệnh: trong nghiên cứu không có bệnh nhân BCCDL L3, nên cần ghi tiêu chuẩn loại trừ này	- Đã bổ sung trong phần tiêu chuẩn loại trừ: BCCDL, thể L3
- Cần ghi rõ cách lấy mẫu xét nghiệm phân tích gen	- Đã bổ sung cách lấy mẫu xét nghiệm phân tích gen.
- Chỉnh sửa bảng chữ viết tắt	- Đã chỉnh sửa.
- Điều chỉnh phần kết luận ngắn lại	- Đã điều chỉnh.
- Chỉnh sửa trong phần kiến nghị về việc phân tích các gen	- Đã chỉnh sửa: Cần tiến hành làm xét nghiệm NUDT15 và TPMT cho tất cả các bệnh nhân BCCDL.
- Bổ sung phần hạn chế của luận án.	- Đã bổ sung phần hạn chế.

Huế, ngày 27 tháng 2 năm 2023

Nghiên cứu sinh



Nguyễn Thị Kim Hoa

Thư ký Hội đồng



TS. Nguyễn Thị Thanh Bình

Chủ tịch hội đồng



PGS.TS. Bùi Bình Bảo Sơn