

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH LOXÊMI CẤP DÒNG LYMPHO THỂ NGUY CƠ THƯỜNG Ở TRẺ EM THEO PHÁC ĐỒ CCG 1881 CẢI TIẾN

Nguyễn Đắc Lương¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Loxêmi cấp dòng lympho là bệnh ác tính thường gặp nhất ở trẻ em. Điều trị bệnh loxêmi cấp ở trẻ em ở Việt Nam và trên thế giới gần đây đã đạt được những thành tích nổi bật.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nhận xét kết quả điều trị bệnh loxêmi cấp dòng lympho nhóm nguy cơ thường ở trẻ em tại khoa Nhi Bệnh viện Trung ương Huế theo phác đồ CCG - 1881 cải tiến.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và theo dõi dọc điều trị, đối tượng nghiên cứu là 37 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh loxêmi cấp dòng lympho vào viện từ tháng 1/2008 đến tháng 6/2012.

Kết quả: Triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất là thiếu máu (100%), sốt (54,1%), xuất huyết (45,9%), gan to (81%), lách to (59,5%), hạch to (45,9%). Phân loại FAB: thể L1 chiếm 78,4%, L2 chiếm 21,6%, không có thể L3. Phân loại theo miễn dịch: dòng lympho B chiếm 75,7% và dòng lympho T chiếm 24,3%. Tỷ lệ sống toàn bộ 3 năm là $73,2 \pm 10,4\%$, tỷ lệ sống không sự kiện 3 năm là $58,8 \pm 10$.

Từ khóa: Loxêmi cấp dòng lympho.

ABSTRACT

CHARACTERISTICS CLINICALS AND SUBCLINICALS AND RESULT OF TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA GROUP STANDARD RISK WITH PROTOCOL CCG 1881 CHANGED

Nguyen Dac Luong¹

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the common malignant disease in children. The treatment of ALL in Viet Nam and on the world has many successes in the recent decades.

Objective: Characteristics and result of treatment of acute lymphoblastic leukemia standard risk with protocol ccg 1881 changed.

Materials and Methodes: Longitudinal study of 37 patients ALL hospitalized from 1/2008 to 6/2012.

Results : Common characteristics are anemia (100%), fever (54,1%), hemorrhagic (45,9%), hepatomegalie (81%), splenomegalie (59,5%), lymph nodes swollen (45,9%). FAB classification: ALL L1 78,4%, ALL L2 21,6%. Cluster determinants (CD) classification: ALL lympho B 75,7% and ALL lympho T 24,3%. Overall Survival (OS) 3 years is $73,2 \pm 10,4\%$, Event-Free Survival (EFS) 3 years is $58,8 \pm 10$.

Key word: Acute lymphoblastic leukemia.

1. Trung tâm Nhi khoa,
BVTW Huế

- Ngày nhận bài (received): 25/7/2013; Ngày phản biện (revised): 09/8/2013
- Ngày đăng bài (accepted): 26/8/2013
- Người phản biện: TS. Phạm Hoàng Hưng; TS. Trần Kiên Hào
- Người phản hồi (corresponding author): Nguyễn Đắc Lương
- Email: dacluongnguyen2005@gmail.com

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh loxêmi cấp dòng lympho là bệnh tăng sinh ác tính trong quá trình tạo máu dòng lympho [1], [8]. Theo các thống kê trên thế giới cũng như ở Việt Nam, loxêmi cấp dòng lympho là bệnh ác tính thường gặp nhất ở trẻ em [2], [4], [8]. Mỗi năm trên thế giới có thêm khoảng 100.000 bệnh nhân loxêmi cấp dòng lympho mới, trong đó 70% là trẻ em [7].

Từ năm 2007, tại khoa Nhi Bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi đã áp dụng một cách tích cực và đồng bộ phác đồ CCG-1881 cải tiến trong điều trị bệnh loxêmi cấp dòng lympho nguy cơ thường ở trẻ em. Chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu nghiên cứu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh loxêmi cấp dòng lympho thể nguy cơ thường ở trẻ em.*
2. *Nhận xét kết quả điều trị bệnh loxêmi cấp dòng lympho nhóm nguy cơ thường ở trẻ em tại khoa Nhi Bệnh viện Trung ương Huế theo phác đồ CCG - 1881 cải tiến.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

37 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh loxêmi cấp dòng lympho vào viện từ tháng 1/2008 đến tháng 6/2012.

✓ Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Tuổi: > 1 đến < 10 tuổi, số lượng bạch cầu máu lúc vào viện < $50 \times 10^9/L$ [11]
- Xét nghiệm tủy đồ thấy tăng sinh $\geq 25\%$ nguyên bào lympho [6].

✓ Tiêu chuẩn loại trừ

- Độ tuổi < 1 tuổi hoặc ≥ 10 tuổi hoặc số lượng bạch cầu trong máu lúc vào viện $\geq 50 \times 10^9/L$ [11].
- Các bệnh nhân không tuân thủ phác đồ điều trị hoặc tự bỏ điều trị.
- Hội chứng Down hoặc suy chức năng cơ quan (tim, thận, gan).

2.2. Phương pháp

✓ Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và theo dõi dọc điều trị bệnh loxêmi cấp dòng lympho nhóm nguy cơ thường ở trẻ em.

✓ Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1. Khám lâm sàng: Tính các chỉ số cân nặng, diện tích da, đo nhiệt độ, khám tìm các dấu hiệu: thiếu máu, xuất huyết, vàng da, đau xương, gan lách hạch to, đau đầu, nôn, và các dấu hiệu khác ở các cơ quan.

Bước 2: Làm các xét nghiệm cận lâm sàng: Làm huyết tủy đồ, xét nghiệm hóa sinh chức năng gan, thận, LDH máu, chụp X-quang phổi, siêu âm bụng.

Bước 3: Điều trị và theo dõi các biến chứng: Sử dụng phác đồ CCG-1881 cải tiến có thay đổi một số chi tiết cho phù hợp với điều kiện Việt Nam. Các chi tiết thay đổi bao gồm thay Prednisone liều $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$ bằng Dexamethasone liều $6\text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$; Thioguanin $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$ thay bằng Mercaptopurin $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng

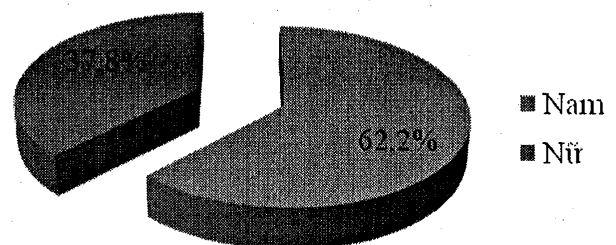
3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	n	%
1 - ≤ 3 tuổi	12	32,4
>3 - ≤ 5 tuổi	15	40,5
>5 - ≤ 7 tuổi	8	21,6
>7 - < 10 tuổi	2	5,4
Tổng cộng	37	100,0

Bệnh tập trung ở nhóm 1-5 tuổi, chiếm 72,9%.

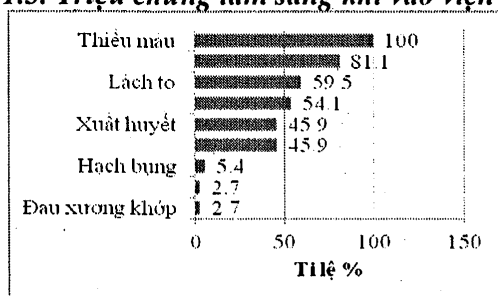
3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới tính



Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính

Trẻ nam gặp nhiều hơn trẻ nữ, tỉ lệ nam/nữ là 1,6/1

3.1.3. Triệu chứng lâm sàng khi vào viện



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng khi vào viện
Triệu chứng phổ biến là thiếu máu, gan lách to, sốt, xuất huyết.

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng lúc vào viện

3.2.1. Đặc điểm tủy đồ

Bảng 3.2. Một số đặc điểm tế bào tủy xương của bệnh loxêmi cấp dòng lympho

Đặc điểm	Trung vị	Trung bình $\pm SD$	%
Số lượng tế bào tủy			
Giảm ($<30 \times 10^9/L$)			2,7
Bình thường ($30-100 \times 10^9/L$)			27
Tăng ($>100 \times 10^9/L$)			70,3
Nguyên bào lympho	73	$69,46 \pm 15,51$	

70,3% bệnh nhân có số lượng tế bào tủy tăng, chỉ có 2,7% bệnh nhân có số lượng tế bào tủy giảm. Tỷ lệ nguyên bào lympho trong tủy trung bình là $69,46 \pm 15,51$.

3.2.2. Phân loại theo hình thái tế bào

Bảng 3.3. Phân loại theo hình thái tế bào

Thể bệnh	n	%
Loxêmi cấp dòng lympho thể L1	29	78,4
Loxêmi cấp dòng lympho thể L2	8	21,6
Loxêmi cấp dòng lympho thể L3	0	0

Loxêmi cấp dòng lympho thể L1 chiếm đa số (78,4%).

3.2.3. Phân loại miễn dịch tế bào

Bảng 3.4. Phân loại miễn dịch tế bào

Miễn dịch tế bào	n	%
ALL dòng lympho CD19(+)	28	75,7
ALL dòng lympho T	9	24,3
CD 3 (+)	5	13,5
CD 7 (+)	8	21,6

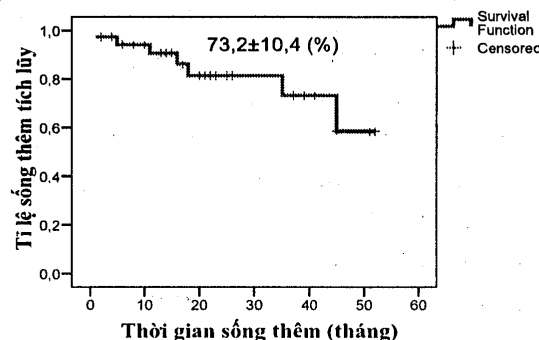
75,7% lympho B, 24,3% dòng lympho T.

3.2.4. Kết quả điều trị

Bảng 3.5. Kết quả điều trị tổng quát

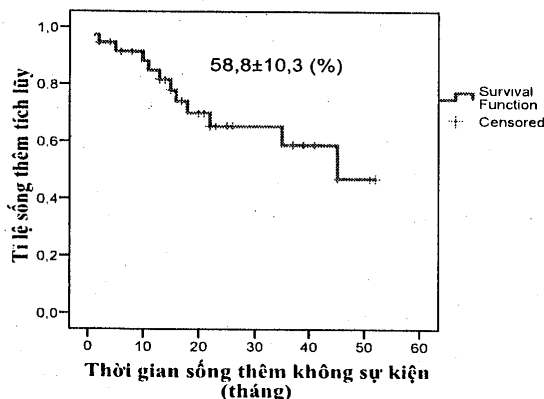
Kết quả	n (tổng số bệnh nhân=37)	%
Lui bệnh sau giai đoạn cảm ứng	36	97,3
Tái phát	10	27,0
Tử vong Trong giai đoạn cảm ứng	7	18,9
Sau khi đã lui bệnh	1	2,7
	6	16,2

Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn cảm ứng là 97,3%, có 2,7% tử vong trong giai đoạn cảm ứng.



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ sống toàn bộ 3 năm theo ước tính Kaplan-Meier

Theo ước tính Kaplan-Meier, tỷ lệ sống toàn bộ 3 năm là $73,2 \pm 10,4$.



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ sống không sự kiện 3 năm theo ước tính Kaplan-Meier

Tỷ lệ sống không sự kiện 3 năm là $58,8\% \pm 10,3$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Kết quả bảng 3.1 cho thấy bệnh loxêmi cấp dòng lympho nguy cơ thường ở trẻ em tập trung ở nhóm 1-5 tuổi, chiếm 72,9%. Theo Pui và cộng sự, bệnh loxêmi cấp dòng lympho ở trẻ em hay gặp nhất ở trẻ 2 đến 5 tuổi [10].

Theo kết quả biểu đồ 3.1, nghiên cứu của chúng tôi có 62,2% trẻ nam và 37,8% trẻ nữ, tỉ lệ nam/nữ là 1,6. Nghiên cứu của tác giả B.N Lan tại BVNTU cho thấy có 59,8% trẻ nam và tỉ lệ nam/nữ là 1,33 [3].

Nhóm triệu chứng do tăng sinh nguyên bào lympho, lấn át các dòng tế bào tủy khác với biểu hiện chủ yếu là thiếu máu (100%), xuất huyết 45,9%, sốt gặp với tỉ lệ 54,1%. Sốt có thể do bản thân bệnh lý ung thư hoặc do nhiễm trùng với phản ứng viêm tăng. Tình trạng nhiễm trùng xuất hiện là do dòng nguyên bào lympho tăng sinh mạnh trong tủy làm cho dòng bạch cầu trung tính bị giảm nặng đưa đến giảm sức chống đỡ của cơ thể đối với các tác nhân gây bệnh từ môi trường bên ngoài.

Nhóm triệu chứng do nguyên bào lympho thâm nhiễm ngoài tủy hay gặp gồm gan to (81%), lách to (59,5%), hạch to (45,9%). Các triệu chứng khác ít gặp hơn như hạch ổ bụng (5,4%), đau xương (2,7%), u trung thất (2,7%).

Theo kết quả bảng 3.2 chúng tôi thấy rằng số lượng

tế bào tủy xương có thể tăng, giảm hoặc bình thường. Trong nghiên cứu này có 70,3% bệnh nhân có số lượng tế bào tủy tăng, chỉ có 2,7% bệnh nhân có số lượng tế bào tủy giảm. Tỉ lệ nguyên bào lympho trong tủy trung bình là $69,46 \pm 15,51$. Số lượng nguyên bào lympho tăng cao trong tủy xương sẽ lấn át các dòng tế bào tủy khác làm cho các dòng tế bào tủy bình thường đều giảm nặng.

Kết quả nghiên cứu bảng 3.3 cho thấy bệnh nhân loxêmi cấp dòng lympho thể L1 chiếm đa số với 78,4%, chỉ có 21,6% là loxêmi cấp dòng lympho thể L2 và không có bệnh nhân loxêmi cấp dòng lympho thể L3. Theo nghiên cứu của Pui CH, thể L1 chiếm 85%, L2 chiếm 14% và chỉ có 1% là L3 [9].

Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy 75,7% bệnh nhân có dấu ấn miễn dịch dòng lympho B với CD 19(+) và 24,3% bệnh nhân có dấu ấn miễn dịch dòng lympho T với CD3 và/hoặc CD7(+). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu tại BVNTU với 70,1% dòng lympho B và 25,8% dòng lympho T [3].

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Lui bệnh hoàn toàn và tử vong sau giai đoạn cảm ứng

Bảng 3.5 cho thấy tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn cảm ứng là 97,3%. Có 1 bệnh nhân tử vong trong giai đoạn này chiếm 2,7%.

Tỷ lệ lui bệnh này cao hơn so với nghiên cứu của tác giả BN Lan tại BVNTU với phác đồ CCG-1991 [3] và tương đương so với nghiên cứu của tác giả H Nghĩa tại BV HHTM TPHCM với phác đồ FRALLE 2000 [4].

Tỉ lệ tử vong của bệnh loxêmi cấp dòng lympho trong giai đoạn tấn công trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả của tác giả H Nghĩa tại BV HHTM TPHCM (2,9%) [4]. So sánh với các nghiên cứu ở nước ngoài thì tỉ lệ tử vong trong giai đoạn tấn công và tỉ lệ tử vong chung trong các nghiên cứu ở nước ta vẫn còn cao.

4.2.2. Tỷ lệ sống toàn bộ và tỷ lệ sống không sự kiện theo ước tính Kaplan-Meier

Từ kết quả biểu đồ 3.3 và 3.4 chúng tôi có tỉ lệ sống toàn bộ 3 năm là $73,2 \pm 10,4\%$ và tỉ lệ sống không sự

kiện 3 năm là $58,8 \pm 10,3\%$.

Hai trung tâm lớn ở nước ta là BVNTU và BV HHTM TPHCM đã có những kết quả rất khả quan trong điều trị bệnh nhi loxêmi cấp dòng lympho với tỉ lệ sống không sự kiện 5 năm đạt đến lần lượt là $68,1 \pm 5,3\%$ và $83,7 \pm 4,5\%$ [3], [4].

V. KẾT LUẬN

1. Lâm sàng và cận lâm sàng

- Bệnh thường tập trung ở nhóm 1-5 tuổi (72,9%), trẻ nam gặp nhiều hơn trẻ nữ.
- Triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất là thiếu máu (100%), sốt (54,1%), xuất huyết (45,9%), gan

to (81%), lách to (59,5%), hạch to (45,9%).

- Phân loại FAB cho thấy loxêmi cấp dòng lympho thể L1 chiếm 78,4%, loxêmi cấp dòng lympho thể L2 chiếm 21,6%, không có thể L3.
- Phân loại theo miễn dịch cho thấy loxêmi cấp dòng lympho B chiếm 75,7% và loxêmi cấp dòng lympho T chiếm 24,3%.

2. Kết quả điều trị

- Tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn tấn công đạt được 97,3%.
- Tỉ lệ sống toàn bộ 3 năm là $73,2 \pm 10,4\%$.
- Tỉ lệ sống không sự kiện 3 năm là $58,8 \pm 10,3\%$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Có 11 tài liệu tham khảo, nếu có nhu cầu xin đọc giả liên hệ với tác giả