

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU LYMPHÔ CẤP Ở TRẺ EM

Hồ Trần Phương Thảo¹, Nguyễn Đình Văn¹, Phạm Xuân Dũng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đồng thời đánh giá kết quả điều trị bệnh bạch cầu lymphô cấp (BBCLC) trẻ em tại Bệnh viện Nhi Đồng 2.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 59 bệnh nhân ≤ 15 tuổi, được chẩn đoán BBCLC và điều trị theo phác đồ Fralle 2000, không áp dụng tiêu chuẩn di truyền học trong phân nhóm nguy cơ, tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ tháng 01/2012 đến tháng 01/2014.

Kết quả: Tuổi thường gặp 1-10 tuổi, trung bình $4,9 \pm 3,6$ tuổi. Tỷ lệ nam/nữ 1,3/1. Phần lớn được ghi nhận có sốt, thiếu máu, gan to vào thời điểm chẩn đoán. Đánh giá đáp ứng điều trị: 98,3% (58/59) bệnh nhân lui bệnh hoàn toàn; 1,7% (1/59) bệnh nhân không lui bệnh. Sau 02 năm theo dõi, có 25,4% (15/59) bệnh nhân tái phát; 23,7% (13/59) bệnh nhân tử vong. Tỷ lệ sống còn toàn bộ (SCTB) 02 năm là 76,2% và tỷ lệ sống còn không bệnh (SCKB) 02 năm là 69,5% (3). Biến chứng thường gặp trong giai đoạn tấn công bao gồm: nhiễm trùng (40,7%), loét miệng (52%), tăng men gan (44%), giảm fibrinogen (39%), nôn ói (30%). Thời gian nằm viện trung bình trong giai đoạn tấn công 55 ngày (49-65 ngày).

Kết luận: Mặc dù phân nhóm nguy cơ không dựa trên các yếu tố di truyền, phác đồ Fralle 2000 vẫn cho đáp ứng lui bệnh ban đầu tốt (98,3%), tỷ lệ tái phát khá cao (25,4%) nên cần có những phương pháp bổ sung khác, như phân nhóm nguy cơ dựa trên MRD sau tấn công.

Từ khóa: Bạch cầu lymphô cấp trẻ em, phác đồ Fralle 2000

ABSTRACT

EVALUATION TO EFFECTIVE TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN

Ho Tran Phuong Thao¹, Nguyen Dinh Van¹, Pham Xuan Dung¹

Objective: To determine the clinical and biologic features. To evaluate the effect of treatment in children with ALL in the Children Hospital 2

Method: Review medical records to describe the clinical and biologic features and to evaluate the effect of Fralle 2000 protocol in 59 children with ALL who were admitted to the Children Hospital 2 from January 2012 to January 2014

Results: Age 1-10, mean age 4.9 ± 3.6 male/female ratio was 1.36/1. All of them had fever, anemia, hepatomegaly at presentation. 98.3% (58/59) patients were achieved a complete remission; one out of 59 patients was not achieved complete remission after first reduction... After 2 years follow-up, 25.4%

1. Bệnh viện Nhi Đồng 2, Tp Hồ Chí Minh

2. Bệnh viện Ung Bướu, Tp Hồ Chí Minh

- Ngày nhận bài (received): 15/7/2015; Ngày phản biện (revised): 24/7/2015;

- Ngày đăng bài (Accepted): 15/8/2015

- Người phản biện: Đồng Sỹ Sáng

- Người phản hồi (Corresponding author): Hồ Trần Phương Thảo

- Email: hotranphuongthao@yahoo.com Đt:

Đánh giá kết quả điều trị bệnh bạch cầu lymphô cấp ở trẻ em

(15/59) were replaced and 23.7% (13/59) were died. The overall survival was 76.2% and the disease free survival was 69.5%. Several side effects in reduction including: infection (40.7%), mucositis (52%), hypertransaminase (44%), nausea (30%), hypofibrinogen (39%). Days of hospitalization in induction was 55 days (49-65 days).

Conclusions: Despite the excellent initial response to the Fralle 2000 protocol, we recommend more available standards to identify risk group, including MRD after reduction because of the high relapse rate.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia in children, Fralle 2000 protocol.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trước đây khoảng 40 năm, bệnh bạch cầu lymphô cấp (BBCLC) được xem là bệnh lý tử vong ở trẻ em với thời gian sống chỉ 2-3 tháng sau khi được chẩn đoán. Ngày nay, nhờ những tiến bộ trong hóa trị liệu, BBCLC trẻ em gần như đã được chữa khỏi tại các nước phát triển, với tỉ lệ sống còn không bệnh 5 năm là 75% đến 83% [3]. Tại nước ta, điều trị BBCLC trẻ em đang được tiến hành trên nhiều bệnh viện, với nhiều phác đồ khác nhau tùy vào đặc điểm, điều kiện của bệnh nhân và trung tâm điều trị. Trong đó, phác đồ Fralle 2000 áp dụng tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học có hiệu quả cao với tỉ lệ lui bệnh 97,6%, tỉ lệ sống còn toàn thể 05 năm và tỉ lệ sống còn không sự cố 05 năm là 87,5% và 80% [11] đạt đến mục tiêu chữa khỏi bệnh hiện nay trên thế giới. Bệnh viện Nhi Đồng 2 với những khác biệt về đặc điểm bệnh nhân và điều kiện của bệnh viện chuyên khoa nhi thì việc áp dụng phác đồ Fralle 2000 sẽ có kết quả như thế nào? Đó chính là lí do chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Khảo sát các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. Đánh giá kết quả điều trị bệnh bạch cầu lymphô cấp (BBCLC) trẻ em tại Bệnh viện Nhi Đồng 2.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân (BN) được chẩn đoán bệnh bạch cầu lymphô cấp tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 và điều trị theo phác đồ Fralle 2000 từ tháng 01/ 2012 đến tháng 01/2014.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả hàng loạt ca

Tiêu chuẩn chẩn đoán:

Chẩn đoán bạch cầu cấp khi có > 25% tế bào blast trong tủy xương.

Chẩn đoán bệnh bạch cầu lymphô cấp dựa vào:

- Hình thái học tế bào.
- Dấu ấn miễn dịch tế bào.

Phân nhóm nguy cơ theo phác đồ Fralle 2000:

Do không làm đột biến gen nên thực tế chỉ phân 2 nhóm B và nhóm T để điều trị.

Thực hiện điều trị:

Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ Fralle 2000.

Tiêu chuẩn đánh giá lui bệnh: Bệnh nhân được xem là lui bệnh khi:

- Neutrophil $>1000 \times 10^9/uL$, tiểu cầu $>100 \times 10^9/uL$, tủy đồ bình thường (số lượng tế bào non $< 5\%$) và dấu hiệu xâm lấn ngoài tủy mất đi. Những bệnh nhân có tủy đồ có tế bào non $>25\%$ sau 4 tuần hóa trị sẽ được tái tấn công lần 2, bệnh nhân đạt lui bệnh sau đó sẽ được tiếp tục điều trị theo phác đồ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Từ tháng 01/2012 đến tháng 01/2014 có 54 BN bạch cầu lymphô cấp dòng B và 05 BN bạch cầu lymphô cấp dòng T được chẩn đoán và điều trị theo phác đồ Fralle 2000. Với kết quả thu được, chúng tôi tiến hành đánh giá và theo dõi kết quả điều trị cho 59 BN bệnh bạch cầu lymphô cấp.

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân lúc chẩn đoán

Đặc điểm		n (%)
Tuổi 1-10		51 (86,4)
Nam		34 (57,6)
Dùng corticoid trước hóa trị		11 (18,6)
Sốt		44 (74,6)
Xanh xao		39 (66,1)
Xuất huyết		25 (42,4)
Đau xương		19 (32,2)
Gan to		39 (66,1)
Lách to		33 (55,9)
Hạch to		10 (16,9)
Xâm lấn TKTƯ		3 (5,1)
U trung thất		0 (0)
Bạch cầu $> 50 \times 10^9/uL$		14 (23,7)
Nồng độ Hemoglobin $< 8 g/dL$		27 (45,8)
Tiểu cầu $< 50 \times 10^9/uL$		30 (50,8)
Lượng tế bào non trong máu ngoại vi $> 5\%$		22 (37,3)
Hình thái tế bào (L2)		42 (71,2)
Dấu ấn miễn dịch tế bào (B)		54 (91,2)
Dịch não tủy	CNS1	50 (84,7)
	CNS2	1 (1,7)
	TLP	8 (13,6)

Tỉ lệ bệnh nhân không phát hiện tế bào non trong máu ngoại vi chiếm đa số 62,7% cho thấy xét nghiệm tìm tế bào non trong máu không là một xét nghiệm nhạy trong chẩn đoán bệnh bạch cầu cấp. Kết quả trên gần tương đồng với các tác giả khác [1], [7], [11].

3.2. Đáp ứng với điều trị

Bảng 2: Kết quả đáp ứng sau điều trị tấn công

Đặc điểm		n (%)
Đáp ứng corticoid ngày 08		49 (83,1)
Tủy đồ ngày 21	M1	56 (94,9)
	M2	2 (3,4)
	M3	1 (1,7)
Phân nhóm nguy cơ theo Fralle 2000	B1	36 (61)
	B2	18 (30,5)
	T1	3 (5,1)
	T2	2 (3,4)
Lui bệnh sau tấn công lần 01		58 (98,3)
Lui bệnh sau tấn công lần 02		59 (100)

Tỉ lệ lui bệnh sau tấn công của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước [6], [7], [10], [11].

Tỉ lệ tái phát sau lui bệnh:

Bảng 3: Đặc điểm tái phát

Đặc điểm		n (%)
Hiện tại	Tái phát	15 (25,4)
	Lui bệnh hoàn toàn	41 (69,5)
	Tử vong trước tái phát	01 (1,7)
	Bỏ điều trị	02 (3,4)
Vị trí tái phát	Tủy xương	9 (15,2)
	Thần kinh trung ương	6 (10,2)
Tỉ lệ tái phát theo phân nhóm nguy cơ	B1	6 (40)
	B2	7 (46,6)
	T1	1 (6,7)
	T2	1 (6,7)

Thời gian tái phát trung bình là $10,3 \pm 6,3$ tháng

Tỉ lệ tái phát của nghiên cứu chúng tôi gần tương đương nghiên cứu của CCG (20,5%) [4] và Nguyễn Anh Thắng (28,9%) [7] nhưng lại cao hơn nhiều so với tác giả Võ Thị Thanh Trúc (13,5%) [11] và Muller (14,7%) [6]. Vị trí tái phát thường gặp nhất là tủy đơn thuần phù hợp với các nghiên cứu thực hiện trước đây [2], [3], [4], [5].

Nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ tái phát sau lui bệnh cao hơn so với các nghiên cứu khác và tỉ lệ tái phát giữa các nhóm nguy cơ B1 và B2, T1 và T2 gần như không có sự khác biệt, nguyên nhân có thể do tỉ lệ dùng corticoid trước hóa trị cao (18,6%), đồng thời, việc đánh giá đáp ứng điều trị chỉ dựa vào: lâm sàng, huyết đồ, tủy đồ, trong đó tủy đồ đóng vai trò quyết định lại phụ thuộc nhiều vào yếu tố chủ quan (kỹ thuật thực hiện tủy đồ, kinh nghiệm người đọc kết quả), mà suy tủy nặng thường vào ngày 21 (khả năng phát hiện tế bào non bị hạn chế khi suy tủy nặng), và chỉ một số ít BN được làm xét nghiệm đánh giá tồn lưu tế bào ác tính (MRD) sau giai đoạn tấn công do đó, việc phân nhóm nguy cơ điều trị sau tấn công có thể đã bỏ sót những trường hợp nguy cơ cao dẫn đến tái phát sau lui bệnh. Ngoài ra, tỉ lệ chạm thương khi chọc dò dịch não

tủy đánh giá ngày một cũng cao 13,6%, một số nghiên cứu cũng cho thấy tỉ lệ tái phát TKTW gia tăng ở nhóm CNS2 và TLP [10].

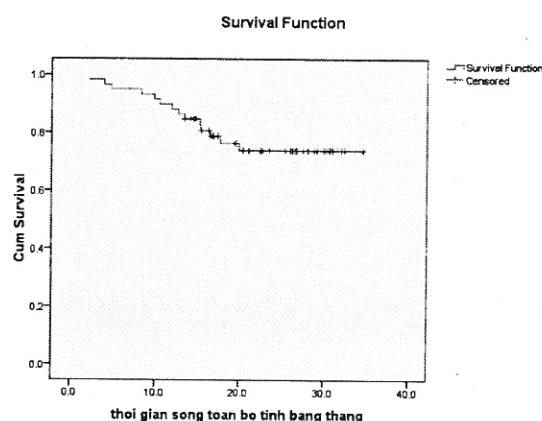
3.3. Thời gian sống

Thời gian theo dõi của chúng tôi là 3 năm từ tháng 01/2012 đến 30/01/2015.

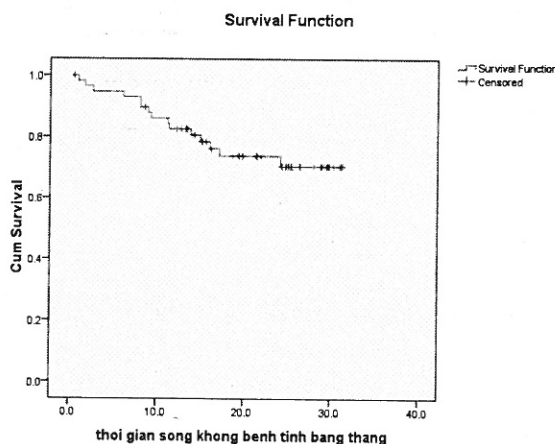
Thời gian sống toàn thể sau 2 năm:

Số bệnh nhân tử vong ghi nhận là 13 BN (23,7%) và mất dấu 01 BN (1,7%). Thời gian sống còn toàn bộ trung bình là $20,7 \pm 7,9$ tháng (ngắn nhất 2,2 tháng, dài nhất 34,6 tháng). Tỉ lệ sống còn tại thời điểm 1 năm là 86,4%, tại thời điểm 2 năm là 76,2%.

Thời gian sống không bệnh sau 2 năm:



Số bệnh nhân ghi nhận tái phát là 15 BN (25,4%), tử vong trước tái phát 01 BN (1,7%), bỏ điều trị 02 BN (3,4%). Thời gian sống còn không bệnh trung bình là $18,7 \pm 8,5$ tháng. Tỉ lệ sống còn không bệnh tại thời điểm 1 năm là 82,6%, tại thời điểm 2 năm là 69,5%



Hình 1. Thời gian sống toàn bộ

Bệnh viện Trung ương Huế

Thời gian sống của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn rõ rệt so với hầu hết các nghiên cứu khác [8], [9], [11]. Do chúng tôi chỉ phân 2 nhóm điều trị B và T, sau đó dựa vào lâm sàng, huyết đồ ngày 8, tủy đồ ngày 21, 35 để phân chia nhóm nguy cơ điều trị nên có thể đã bỏ sót nhiều yếu tố tiên lượng xấu khác ảnh hưởng đến kết quả điều trị và khả năng tái phát. Việc chọn điều trị theo nhóm nguy cơ cao nhóm B cho tất cả nhóm bạch cầu lymphô cấp dòng B ngay từ đầu cũng khiến BN vào suy tủy sâu hơn, kéo dài thời gian bạch cầu hạt, thời gian nằm viện, làm tăng nguy cơ nhiễm trùng, dùng kháng sinh tĩnh mạch kéo dài tạo nguy cơ nhiễm khuẩn kháng thuốc khi BN tái phát nhập viện dùng kháng sinh nhiều lần, tăng tỉ lệ tử vong do nhiễm khuẩn sau tái phát.

Nghiên cứu cũng cho thấy thời gian sống của nhóm BN 1-10 tuổi cao hơn các nhóm khác ($p=0,03$), điều này tương tự các nghiên cứu trước đây [7], [3], [11].

3.4. Tác dụng phụ của hóa trị:

Huyết học:

Ngày suy tủy sâu nhất: 21. Thời gian phục hồi bạch cầu hạt và tiểu cầu trong giai đoạn tấn công: bạch cầu $22,56 \pm 8,78$ ngày, tiểu cầu 9 ± 5 ngày. Thời gian nằm viện trong giai đoạn tấn công 55 ngày (49-65 ngày).

Biến chứng nhiễm trùng:

Có 24 BN (40,7%) nhiễm trùng trong giai đoạn tấn công. Thường gặp nhất là nhiễm trùng huyết 21,1%, nhiễm trùng tiêu hóa 10,5%, nhiễm trùng hô hấp 8,8%, nhiễm trùng da và tiết niệu ít gặp (3,5%). Tỉ lệ sử dụng kháng sinh tĩnh mạch trong giai đoạn tấn công là 56/59 BN (94,9%). Tỉ lệ cấy máu dương tính 24/59 BN (40,7%). Số ngày sử

dụng kháng sinh 25 ± 14 ngày

Biến chứng khác:

Bảng 4: Các biến chứng khác trong giai đoạn tấn công

Biến chứng	%
Nôn ói	30
Loét miệng	52
Tăng men gan	44
Viêm tụy cấp	8
Giảm fibrinogen	39
Tăng creatinine	3

IV. KẾT LUẬN

Phác đồ Fralle 2000 cho hiệu quả lui bệnh sau tấn công cao (98,3%) mặc dù không áp dụng các tiêu chuẩn về di truyền trong phân nhóm nguy cơ bệnh nhân lúc chẩn đoán. Tuy vậy, tỉ lệ tái phát cao (25,4%) và thời gian sống thấp hơn các nghiên cứu khác, do vậy, cần có những phương pháp phân nhóm nguy cơ điều trị hiệu quả hơn (ví dụ: MRD sau tấn công), nhằm có chiến lược điều trị phù hợp với từng đối tượng nguy cơ giảm tác dụng phụ của hóa trị nhưng vẫn đảm bảo tỉ lệ lui bệnh, hạn chế tỉ lệ tái phát, kéo dài thời gian lui bệnh nhưng đồng thời, các phương pháp này cũng cần phù hợp để áp dụng được rộng rãi trên nhiều trung tâm, tăng tỉ lệ trẻ được chữa khỏi ở nước ta.

Cần mở rộng nghiên cứu của đề tài bao gồm thời gian > 5 năm và thêm nhiều nghiên cứu đa trung tâm trong cả nước để có thể kết luận rõ ràng và chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Ngọc Lan (2007), *Nghiên cứu lâm sàng và cận lâm sàng bệnh loxemi cấp dòng lympho và điều trị thể nguy cơ không cao ở trẻ em*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
2. Harms DO, Gobel U, et al (2003), "Thioguanine offers no advantage over Mercaptopurine in maintenance treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: result of the randomized
- trial COALL-92", *Blood*, 102, pp.2736-2740.
3. Liang DC, Pui CH (2005), "Childhood acute lymphoblastic leukemia", *Postgraduate Hematology*, 5ed, pp.542-557.
4. Malempati S, Gaynon PS, Sather H, et al (2007), "Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG 1952",

J Clin Oncol, 25, pp.5800 - 5807.

5. Moricke A, Reiter A, Zimmerman M, et al. (2008), "Risk adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment result of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enroll in the trial ALL-BFM 95", *Blood*, 111(9), pp.4477-4489.
6. Muller J, Kovacs G, et al (2005), "Treatment result with ALL-BFM95 protocol in children with ALL in Hungary", *Orv Heti*, 146(2), pp.75-80.
7. Nguyễn Anh Thắng (2013), *Điều trị bệnh bạch cầu lymphô cấp nguy cơ thấp ở trẻ em*. Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Dược Y Tp. Hồ Chí Minh, Tp Hồ Chí Minh.
8. Nguyễn Thị Minh Thy (2006), *Đánh giá hiệu quả điều trị bạch cầu lymphô cấp trẻ em bằng phác đồ Fralle 93*, Luận văn tốt nghiệp Thạc sĩ, Đại học Y Dược Tp Hồ Chí Minh, Tp Hồ Chí Minh.
9. Pui CH (2005), "Acute lymphoblastic leukemia", *William's Hematology*, 7, pp.1321-1335.
10. Pui CH, Sandlund JT, et al (2004), "Improve outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: result of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital", *Blood*, 104, pp.2690 -2696.
11. Võ Thị Thanh Trúc (2010), *Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp ở trẻ em bằng phác đồ FRALLE 2000*, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Đại học Y Dược Tp Hồ Chí Minh, Tp Hồ Chí Minh.