

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**BỘ Y TẾ**

**HUỲNH VĂN MÃN**

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG PHÁC ĐỒ GRAALL 2005  
ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO  
NGƯỜI LỚN**

Chuyên ngành: Huyết học và truyền máu  
Mã số: 62.72.01.51

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Hà Nội – Năm 2015**

Công trình được hoàn thành tại:  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS. TS. Nguyễn Hà Thanh**
- 2. PGS. TS. Nguyễn Tấn Bình**

Phản biện 1: GS.TS. Phạm Quang Vinh

Phản biện 2: PGS.TS. Bạch Khánh Hòa

Phản biện 3: PGS. TS. Nguyễn Thị Lan

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp  
trường họp tại **TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
Vào hồi giờ , ngày tháng năm 2015

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện thông tin Y học trung ương
- Thư viện Trường đại học Y Hà Nội

## GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### 1. Đặt vấn đề

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) là bệnh lý ác tính thuộc hệ tạo máu, có nguồn gốc từ tế bào tiền thân của tế bào lympho B và lympho T. BCCDL người lớn chiếm khoảng 20% các trường hợp bạch cầu cấp (BCC) ở người lớn.

Hiện nay, BCCDL ở người lớn chỉ cho kết quả lui bệnh hoàn toàn 80 - 90% và thời gian sống không bệnh 5 năm chỉ 30 - 40%. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu đã liên tục được thực hiện nhằm mục đích nâng cao tỷ lệ lui bệnh và kéo dài hơn thời gian sống cho bệnh nhân. Nhiều nhóm nghiên cứu như Mỹ, Pháp, Đức, Nhật... đã thay đổi các phác đồ khác nhau. Các phác đồ này về cơ bản điều trị tấn công là gần tương tự nhau. Nhóm GRAALL (Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) vào năm 2005 đề xuất phác đồ GRAALL 2005 bao gồm phác đồ GRAALL 2003 đối với nhóm Ph- và phác đồ HyperCVAD + Imatinib đối với nhóm Ph+.

Để góp phần tìm hiểu hiệu quả điều trị bằng phác đồ GRAALL 2005 bệnh BCCDL người lớn ở Việt Nam, chúng tôi thực hiện luận án này với những mục tiêu sau:

1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh BCCDL người lớn.
2. Nghiên cứu hiệu quả các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị theo phác đồ GRAALL 2005.
3. Nghiên cứu độc tính và một số biến chứng qua các giai đoạn điều trị phác đồ GRAALL 2005.

### 2. Tính cấp thiết của đề tài

Hiện nay bệnh BCCDL người lớn vẫn được coi là bệnh khó khăn điều trị. Nhiều phác đồ điều trị bệnh đang được áp dụng. Các phác đồ

cần được đánh giá và phát hiện các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị. Phác đồ GRAALL 2005 đã được các nước châu Âu sử dụng nhiều. Tuy nhiên đây là phác đồ khá phức tạp, đòi hỏi bác sĩ điều trị và bệnh nhân tuân thủ. Ở Việt nam chưa có nghiên cứu đánh giá một cách cơ bản kết quả điều trị của phác đồ này. Vì vậy nghiên cứu để ứng dụng phác đồ GRAALL 2005 điều trị bệnh nhân BCCDL là cần thiết.

### **3. Những đóng góp mới của luận án**

Theo dõi điều trị BCCDL một cách có hệ thống, đầy đủ với thời gian 5 năm. Cho kết quả tỷ lệ lui bệnh cao, thời gian sống khả quan, các biến chứng và độc tính chấp nhận được. Đặc biệt tìm thấy các yếu tố liên quan đến thời gian sống.

**4. Bộ cục luận án:** Luận án có 116 trang, bao gồm: đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 35 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 11 trang, kết quả 36 trang, bàn luận 30 trang, kết luận 1 trang và kiến nghị 1 trang. Có 26 bảng, 37 biểu đồ, 5 hình, 2 sơ đồ và 144 tài liệu tham khảo (tiếng Việt 29, tiếng Anh 115).

## **Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

### **1.1. Điều trị BCCDL người lớn**

Mặc dù các thử nghiệm lâm sàng gần đây cho thấy rằng có khoảng 65% đến 85% bệnh nhân BCCDL người lớn đạt lui bệnh sau tấn công, tuy nhiên sự lui bệnh đạt được rất ngắn, đặc biệt ở những bệnh nhân lớn tuổi. Chiến lược điều trị mới tập trung vào việc tăng cường hóa trị tấn công và sau tấn công bằng nhiều thuốc hóa trị và điều trị dựa vào yếu tố tiên lượng tìm được trong các phân tích đa biến. Một số các yếu tố lâm sàng và sinh học đã được chứng minh là có giá trị tiên lượng quan trọng ở bệnh nhân BCCDL người lớn là: tuổi, số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán, dấu ấn miễn dịch tế bào ác

tính, tồn lưu tế bào ác tính sau điều trị, nhiễm sắc thể bất thường tế bào ác tính và thời gian đạt được lui bệnh hoàn toàn. Cho đến năm 1980, BCCDL ở người lớn được cho là khó chữa khỏi. Hơn 30 năm qua, những phát triển mới nổi bật đã được chú ý, với sự tiến bộ của những kỹ thuật miễn dịch tế bào và sinh học phân tử giúp chẩn đoán và phân loại BCCDL, những tiến bộ về điều trị như hóa trị liệu liều cao và ghép tế bào gốc đã cải thiện đáng kể thời gian sống cho bệnh nhân BCCDL người lớn.

## 1.2. Tình hình nghiên cứu điều trị BCCDL người lớn

*Bảng 1.1: Tóm tắt các nghiên cứu BCCDL người lớn ở nước ngoài*

Phác đồ	Năm	CR	Tử vong	OS
Hyper CVAD+ imatinib Ph+, Thomas	2008	93%	2%	49% (3 năm)
GRAALL 2003 Ph-Huguet F	2009	93.5 %	6%	60% (3,5 năm)
GRAALL 2003-2005 (T-ALL) Ben AR	2011	92%	-	58% (3 năm)

*Bảng 1.2: Tóm tắt các nghiên cứu BCCDL người lớn trong nước*

Phác đồ	Năm	CR	Tử vong/ tấn công	OS
LALA94, P.C.Dũng BV TMHH	2006	83%	3.3%	25% (3 năm)
CALGB 8811 N.Đ.Văn, BV TMHH	2010	87%	6%	45% (2 năm)
Hyper CVAD, N.T. L.Hương, BV Bạch Mai	2010	80%	0%	-
Hyper CVAD, N.H.Thanh Viện HHTM TW	2011	58,6%	0%	-

### **1.3. Phác đồ GRAALL 2005**

Phác đồ GRAALL 2005 được ra đời trên nền tảng các kết quả của nhiều nghiên cứu trước đây. Những hiểu biết gần đây về các đột biến liên quan đến bệnh cũng như sự xuất hiện ngày càng nhiều các thuốc hóa trị đặc hiệu đã tạo nên tiền đề cho sự tiến bộ vượt bậc trong điều trị bệnh BCCDL người lớn. Các phác đồ gần đây thường kết hợp nhiều thuốc hóa trị liệu khác nhau nhằm ngăn chặn sự xuất hiện của các dòng tế bào kháng thuốc, trong khi vẫn đảm bảo sự hồi phục bình thường của tủy xương và tận diệt càng nhiều các tế bào ác tính tồn lưu. Hầu hết phác đồ trong đó có GRAALL 2005 đều bao gồm 4 giai đoạn điều trị sau: tấn công, củng cố / tăng cường sau tấn công, duy trì và phòng ngừa xâm lấn thần kinh trung ương.

## **Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán BCCDL từ tháng 09/2009 đến tháng 02/2014 được điều trị bằng phác đồ GRAALL 2005 tại Bệnh viện truyền máu huyết học (BV TMHH) TPHCM và được theo dõi đến tháng 09/2014. Tổng cộng có 60 bệnh nhân được điều trị theo phác đồ. Bệnh nhân theo dõi dài nhất là 56 tháng, bệnh nhân theo dõi ngắn nhất là 8 tháng.

### **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

Nghiên cứu dọc can thiệp lâm sàng, không đối chứng

#### **2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh:**

- Bệnh nhân mới được chẩn đoán BCCDL theo WHO 2008
- Tuổi từ 16 đến 59 tuổi, tiền sử không có ung thư khác
- Không có chống chỉ định anthracycline vì lý do tim mạch.

- Bệnh nhân đồng ý điều trị và được theo dõi cho tới lúc kết thúc nghiên cứu hoặc tử vong.

### **2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Đã được điều trị trước đó bởi hóa trị.
- Bệnh nhân không được theo dõi thường xuyên.

## **2.3. Các bước tiến hành**

### **2.3.1. Đánh giá lâm sàng và xét nghiệm lúc chẩn đoán**

- Chẩn đoán xác định bệnh bạch cầu cấp theo WHO 2008
- Phân nhóm nguy cơ theo nhóm GRAALL
- Điều trị phác đồ GRAALL 2005

### **2.3.2. Theo dõi và đánh giá kết quả điều trị**

#### **2.3.2.1. Theo dõi điều trị**

Thăm khám lâm sàng, xét nghiệm huyết đồ, sinh hóa: men gan, ion đồ, creatinin, LDH, acid uric, đường huyết, xét nghiệm đông máu 2-3 lần mỗi tuần. Giữa ngày 28 và ngày 35: huyết đồ, tủy đồ, tồn lưu tế bào ác tính (Minimal Residual Disease - MRD) để đánh giá lui bệnh, xét nghiệm FISH và PCR (nếu lúc chẩn đoán có biến đổi gen). Trước mỗi đợt củng cố, tăng cường hoặc duy trì: xét nghiệm huyết đồ, ion đồ, men gan, chức năng thận và định lượng fibrinogene, tủy đồ.

#### **2.3.2.2. Đánh giá kết quả điều trị**

- Tiêu chuẩn đánh giá lui bệnh theo NCCN
- Đánh giá tồn lưu tế bào ác tính tối thiểu sau điều trị tân công bằng phương pháp máy đếm tế bào dòng chảy (với nhóm không có biến đổi gen) và phương pháp sinh học phân tử (FISH, RT-PCR) (với nhóm có biến đổi gen)
- Đánh giá độc tính huyết học và không huyết học theo NCI

### **2.3.3. Thu thập và xử lý số liệu**

Các số liệu được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án và điền vào phiếu thu thập số liệu. Sử dụng phần mềm vi tính SPSS 16.0 FOR WINDOW để xử lý và phân tích số liệu. Với độ tin cậy 95%, ngưỡng  $p = 0.05$  được chọn có ý nghĩa thống kê. Khảo sát thời gian sống toàn bộ (Overall Survival - OS) và thời gian sống không bệnh (Disease Free Survival - DFS) bằng test Kaplan-Meier. Khảo sát mối quan hệ giữa các biến bằng các test: Pearson Chi - Square, kiểm định F qua bảng ANOVA, kiểm định t độc lập, kiểm định t ghép cặp.

### **2.4. Khía cạnh đạo đức của đề tài**

Nghiên cứu này tiến hành tại BV TMHH TP HCM và phác đồ GRAALL 2005 đã được hội đồng đạo đức bệnh viện chấp thuận.

## **Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

### **3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân trong nghiên cứu**

#### **3.2.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân trong nghiên cứu**

Trong thời gian nghiên cứu chúng tôi thu nhận được 60 bệnh nhân (32 nam, 28 nữ) được điều trị theo phác đồ GRAALL 2005. Tỷ lệ giữa nam và nữ là 1: 0,9. Tuổi trung bình là 35 tuổi (16 – 59 tuổi), nhiều nhất là nhóm từ 20-24 tuổi. Đối với nhóm BCCDL Ph+ (n=20): tuổi trung bình là 38 tuổi (giới hạn: 20-58 tuổi).

#### **3.2.2. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân trong nghiên cứu**

Lý do vào viện thường gặp nhất trong nghiên cứu là thiếu máu 19 bệnh nhân (chiếm 31,7%) và gan- lách- hạch to 14 bệnh nhân (chiếm 23,3%). Đặc điểm lâm sàng biểu hiện nhiều nhất vào thời điểm bệnh nhân được chẩn đoán xác định: thiếu máu 54 bệnh nhân (chiếm 90%),



sốt nhiễm trùng 39 bệnh nhân (chiếm 65%). Có 16 trường hợp (26,7%) u trung thất đều thuộc BCCDL-T. Một bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho T có xâm lấn màng tim, màng phổi.

### **3.2.3. Đặc điểm cận lâm sàng của các bệnh nhân trong nghiên cứu**

Có 40% bệnh nhân trong nghiên cứu có số lượng bạch cầu tăng cao ( $>100 \times 10^9/L$ ) lúc chẩn đoán. Trong đó có 8 trường hợp (chiếm 13,3%) có số lượng bạch cầu tăng cao ở mức độ cấp cứu ( $> 300 \times 10^9/L$ ). Bệnh nhân có số lượng tiểu cầu  $< 20 \times 10^9/L$  lúc chẩn đoán là 40%. Có một phần tư bệnh nhân nhập viện trong tình trạng thiếu máu nặng ( $Hb < 6g/dL$ ). Các rối loạn về sinh hóa thường gặp nhất lúc chẩn đoán gồm: tăng LDH 37 bệnh nhân (chiếm 61,7%), tăng men gan 23 bệnh nhân (chiếm 38,3%).

Chẩn đoán hình thái BCCDL thể L2 theo phân loại FAB được ghi nhận nhiều nhất trong nghiên cứu này (chiếm 93,3%). Về dấu ấn miễn dịch, dạng Common B-ALL chiếm nhiều nhất trong nhóm BCCDL-B (30/43 bệnh nhân). Trong nhóm BCCDL-T, dạng common T-ALL gặp nhiều nhất (14/17 bệnh nhân). Số trường hợp có biểu hiện dấu ấn dòng tủy là 22 bệnh nhân (chiếm 36,7%).

Về di truyền tế bào, trong nhóm BCCDL Ph(-) (n=40) có 3 bệnh nhân có t(4;11), 3 bệnh nhân có t(1;19), 1 bệnh nhân có t(12;21), 5 bệnh nhân đa bội, 1 bệnh nhân thiếu bội, các bệnh nhân khác chưa thấy bất thường về di truyền tế bào. Trong nhóm BCCDL Ph(+) (n=20), tất cả bệnh nhân đều biểu hiện chuyển đoạn t(9;22). Tuy nhiên, khi xét đến kiểu tổ hợp gen BCR-ABL, phần lớn các bệnh nhân biểu hiện kiểu minor BCR-ABL: e1a2. Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu có đặc điểm dịch não tủy CNS1 lúc chẩn đoán

(không có blast trong dịch não tủy). Bệnh nhân trong nghiên cứu thuộc nhóm nguy cơ cao chiếm tỷ lệ cao (68,3%).

## **3.2. Hiệu quả và một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị**

### **3.2.1. Đáp ứng sau điều trị tấn công**

#### *3.2.1.1. Đáp ứng sau điều trị tấn công của tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu*

Có 60 bệnh nhân được điều trị tấn công theo phác đồ GRAALL 2005: 40 bệnh nhân thuộc nhóm BCCDL Ph(-) và 20 bệnh nhân thuộc nhóm BCCDL Ph(+).

Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn kể cả điều trị cứu vớt sau tấn công là 95% (bao gồm 91,7% đạt lui bệnh ngay sau 1 đợt hóa trị liệu và 3,3% đạt lui bệnh sau bổ sung hóa trị cứu vớt). Tất cả bệnh nhân nhóm BCCDL Ph(+) đều đạt lui bệnh sau điều trị tấn công. Trong khi đó, chỉ có 87,5% bệnh nhân nhóm BCCDL Ph(-) đạt được đáp ứng này và 5% trường hợp đạt lui bệnh sau khi bổ sung hóa trị liệu cứu vớt. Sau giai đoạn tấn công, không có bệnh nhân nào thuộc nhóm BCCDL Ph(+) tử vong. Tỷ lệ tử vong trong nhóm BCCDL Ph(-) là 7,5%. Có 3 bệnh nhân BCCDL Ph(-) tử vong trong giai đoạn tấn công (chiếm 7,5%).

#### *3.2.1.2. Đánh giá tồn lưu tế bào ác tính bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy*

Sau điều trị tấn công, kỹ thuật tế bào dòng chảy được dùng để đánh giá tồn lưu tế bào ác tính ở nhóm bệnh nhân BCCDL Ph(-) (37 bệnh nhân). Sau điều trị tấn công bệnh nhân BCCDL Ph(-) thuộc nhóm nguy cơ rất thấp tái phát bệnh chiếm 18,9%, nguy cơ thấp chiếm 56,8%, nguy cơ trung bình và nguy cơ cao chiếm 24,3%.

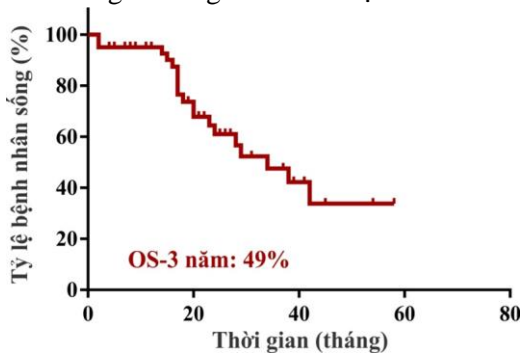
Một bệnh nhân không đạt lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn tấn công, vẫn còn u trung thất. Bệnh nhân này được tiếp tục điều trị cứu vớt để đưa đến lui bệnh, nhưng tồn lưu tế bào ác tính tối thiểu còn cao (1,056%) nên bệnh nhân này được ghép đồng loại tế bào gốc tạo máu từ em gái. Kết quả mảnh ghép mọc tốt, tuy nhiên bệnh nhân này tái phát sau ghép 20 tháng và tử vong sau 25 tháng.

### 3.2.1.3. *Đánh giá tồn lưu tế bào ác tính bằng kỹ thuật di truyền tế bào và sinh học phân tử sau điều trị tấn công.*

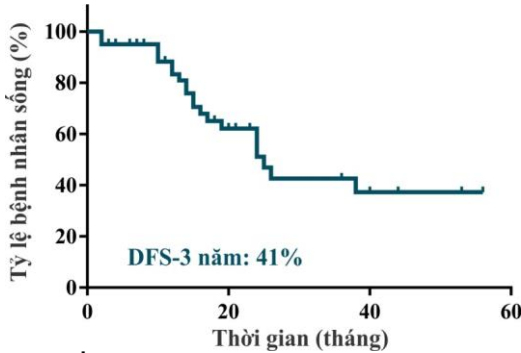
Kỹ thuật di truyền tế bào (FISH) và sinh học phân tử (RT-PCR) được dùng để đánh giá tồn lưu tế bào ác tính sau điều trị tấn công ở tất cả bệnh nhân nhóm BCCDL Ph(+) và một số bệnh nhân BCCDL Ph(-) có những đột biến đặc hiệu như t(4;11), t(1;19), t(12;21). Sau điều trị tấn công, tất cả bệnh nhân đều đạt đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn (FISH). Tuy nhiên, chỉ có 90% bệnh nhân thuộc nhóm BCCDL Ph(+) và 66,7% bệnh nhân thuộc nhóm đột biến t(1;19) với tổ hợp gen EA2-PBX1 đạt đáp ứng sinh học phân tử (RT-PCR).

### 3.2.2. *Đánh giá thời gian sống còn*

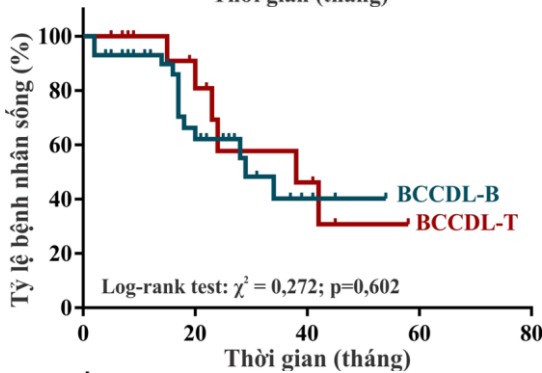
Thời gian sống của tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu:



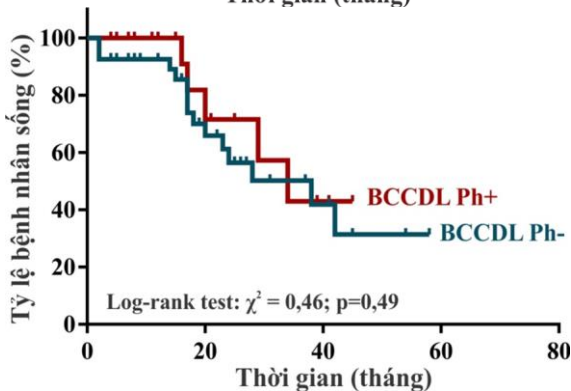
*Biểu đồ 3.1:  
Kaplan Meier biểu  
diễn thời gian sống  
toàn bộ của tất cả  
bệnh nhân trong  
nghiên cứu*



*Biểu đồ 3.2:  
Kaplan Meier biểu  
diễn thời gian sống  
không bệnh của tất  
cả bệnh nhân  
trong nghiên cứu*



*Biểu đồ 3.3:  
Kaplan Meier biểu  
diễn thời gian sống  
toàn bộ của nhóm  
BCCDL-B và-T*



*Biểu đồ 3.4: Kaplan  
Meier biểu diễn thời  
gian sống toàn bộ  
của nhóm BCCDL  
Ph+ và Ph-*

Thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống không bệnh (DFS) trung bình của tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu lần lượt là  $35,6 \pm 3,3$  tháng và  $32,3 \pm 3,3$  tháng. Tỷ lệ sống toàn bộ và tỷ lệ sống không bệnh sau 3 năm lần lượt là 49% và 41%.

Thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không bệnh của nhóm BCCDL-B và BCCDL-T, của nhóm BCCDL Ph+ và Ph- là không khác biệt.

### 3.2.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị

#### 3.2.3.1. Ảnh hưởng các đặc điểm lúc chẩn đoán với đáp ứng sau điều trị tấn công

Các đặc điểm lâm sàng như: giới tính, sốt nhiễm trùng, gan lách hạch to và các yếu tố cận lâm sàng như: LDH, men gan, acide uric, bạch cầu, tiểu cầu, Hb, hình thái, dấu ấn tế bào, NST Ph(+) lúc chẩn đoán không ảnh hưởng đến tỷ lệ lui bệnh sau tấn công ( $p > 0,05$ ).

#### 3.2.3.2. Ảnh hưởng các đặc điểm lúc chẩn đoán với thời gian sống

Các đặc điểm giới tính, sốt nhiễm trùng, gan lách hạch to, LDH, men gan, acide uric, tiểu cầu, Hb, hình thái, dấu ấn tế bào, dịch não tủy lúc chẩn đoán chưa thấy ảnh hưởng đến thời gian sống của bệnh nhân ( $p > 0,05$ ).

Các yếu tố tuổi, số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán và MRD sau tấn công có ảnh hưởng đến thời gian sống của bệnh nhân ( $p < 0,05$ ).

*Bảng 3.1: Thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không bệnh theo tuổi, bạch cầu và MRD*

Đặc điểm		Thời gian sống toàn bộ			Thời gian sống không bệnh		
		Trung bình	OS 3 năm	<i>p</i>	Trung bình	DFS 3 năm	<i>p</i>
Tuổi	≤30 (n=24)	43 tháng	59%	0,02	40 tháng	59%	0,009
	>30 (n=36)	27 tháng	36%		23 tháng	28%	
Bạch cầu	>30x10 <sup>9</sup> /l (n=39)	27 tháng	36%	0,03	25 tháng	35%	0,04
	≤30x10 <sup>9</sup> /l (n=21)	41 tháng	60%		37 tháng	50%	
MRD sau tấn công	<0,01% (n=7)	51 tháng	82%	0,01	48 tháng	82%	0,01
	0,01-0,1% (n=21)	44 tháng	68%		42 tháng	67%	
	>0,1% (n=9)	18 tháng	0%		14 tháng	0%	

### **3.3. Độc tính và một số biến chứng của phác đồ**

#### **3.3.1. Hóa trị liệu ở nhóm BCCDL Ph(-)**

##### *3.3.1.1. Độc tính về huyết học*

Thiếu máu độ, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu độ III-IV do hóa trị liệu thường gặp nhất ở giai đoạn tấn công và tăng cường.

##### *3.3.1.2. Độc tính không phải huyết học*

Biến chứng tăng men gan, suy thận, sốt giảm bạch cầu hạt (BCH), dị ứng, viêm tụy cấp thường gặp nhất ở giai đoạn tấn công. Biến chứng viêm loét niêm mạc miệng thường gặp nhất ở giai đoạn củng cố. Biến chứng tăng đường huyết thường gặp nhất ở giai đoạn tăng cường muộn.

#### **3.3.2. Hóa trị liệu ở nhóm BCCDL Ph(+)**

##### *3.3.2.1. Độc tính về huyết học*

Hóa trị liệu BCCDL Ph(+) bao gồm giai đoạn tấn công (gồm đợt 1 và 2), sau đó là 6 đợt củng cố (Các đợt 3/5/7 và đợt 4/6/8 là tương tự nhau). Giai đoạn duy trì gồm vincristine và prednisone. Tất cả các giai đoạn hóa trị liệu đều được kết hợp với imatinib.

Biến chứng thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu độ III-IV thường gặp nhất ở giai đoạn tấn công.

##### *3.3.2.2. Độc tính không phải huyết học*

Biến chứng tăng men gan, suy thận, sốt giảm BCH, viêm loét niêm mạc thường gặp nhất ở giai đoạn tấn công. Biến chứng tăng đường huyết thường gặp nhất ở giai đoạn củng cố đợt 3/5/7.

### **3.3.3. Thất bại điều trị**

Trong nghiên cứu này có ba bệnh nhân (5%) tử vong trong điều trị tấn công, hai bệnh nhân không lui bệnh. Hai bệnh nhân này được điều trị thêm đợt cứu vớt với aracytine liều cao kết hợp với mitoxantrone và đạt được lui bệnh hoàn toàn sau đó.

Tái phát xảy ra ở 20 (35%) bệnh nhân trong nghiên cứu với tỉ lệ tái phát tủy là 26,3% (15 bệnh nhân), tái phát tủy và não màng não là 5,3% (3 bệnh nhân) và 3,5% (2 bệnh nhân) tái phát não màng não đơn độc. Trong các bệnh nhân tái phát có 17 bệnh nhân đã tử vong, 3 bệnh nhân còn sống. Thời gian sống trung bình của các bệnh nhân tái phát là 19 tháng, tỉ lệ sống ước tính tại thời điểm 36 tháng là 20%.

## **Chương 4: BÀN LUẬN**

Từ tháng 09/2009 đến tháng 09/2014, sau khi tiến hành nghiên cứu trên 60 bệnh nhân BCCDL được điều trị với phác đồ GRAALL 2005 tại BV TMHH TP.HCM, chúng tôi có một số bàn luận sau đây:

### **4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân trong nghiên cứu**

#### **4.1.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân trong nghiên cứu**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng bệnh nhân nam và nữ là tương đương nhau (tỷ lệ nam : nữ là 1:0,9) cho thấy không có sự khác biệt với nghiên cứu trước đây ở BV TMHH trên nhóm BCCDL người lớn và không khác biệt so với các nghiên cứu ở bệnh viện

Bạch Mai và Viện Truyền máu Huyét học trung ương (VHHTMTU) cũng như y văn thế giới.

Kết quả cho thấy số lượng bệnh nhân dưới 30 tuổi chiếm 40% chưa thấy sự khác biệt với các nghiên cứu khác.

#### ***4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân trong nghiên cứu***

Trong y văn biểu hiện gan, lách, hạch to ở bệnh nhân BCCDL nhiều hơn so với BCC dòng tủy, chiếm khoảng 40-50% bệnh nhân. Tỷ lệ gan, lách, hạch to lúc chẩn đoán trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 41,7%, 43,3% và 46,7% cho thấy tương đồng với y văn thế giới cũng như các nghiên cứu tại Việt Nam. Nghiên cứu của chúng tôi có 16 bệnh nhân (26,7%) có biểu hiện u trung thất. Nghiên cứu của Larson cho kết quả tỷ lệ hiện diện u trung thất là 15% và chỉ gặp ở nhóm lympho T. Trong nghiên cứu này có một bệnh nhân (1,7%) bị xâm lấn màng phổi màng tim với biểu hiện lâm sàng khó thở, nhịp tim nhanh. Theo y văn tỷ lệ bệnh nhân có xâm lấn màng tim, màng phổi ít gặp. Toàn bộ bệnh nhân không có biểu hiện triệu chứng thần kinh lúc nhập viện.

#### ***4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng***

Đa số bệnh nhân bệnh nhân lúc nhập viện có thiếu máu ở mức độ nhẹ (Hb trung bình là 8,7g/dl), giảm tiểu cầu (số lượng tiểu cầu trung bình là  $31 \times 10^9/L$ ), tăng bạch cầu (số lượng bạch cầu trung bình là  $63 \times 10^9/L$ ). Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trong nước trước đây như P.C.Dũng, N.Đ.Văn, N.T.L.Hương ( $59,6 \times 10^9/L$ ) và B.Q.Khánh ( $63,3 \times 10^9/L$ ). Tỷ lệ bệnh nhân có số lượng bạch cầu  $>30 \times 10^9/L$  là 65%, không khác biệt so với nghiên cứu của P.C.Dũng (47%) và N.Đ.Văn (53%). Số lượng bạch cầu trung bình lúc nhập viện trong nghiên cứu chúng tôi cũng cao hơn nghiên cứu của Huguet ( $63 \times 10^9/L$  so với  $11,8 \times 10^9/L$ ,  $p < 0,05$ ). Tỷ lệ bệnh nhân có số lượng



tiêu cầu lúc nhập viện  $\leq 50 \times 10^9/L$  cũng tương đồng với nghiên cứu N.Đ.Văn và P.C.Dũng (75% so với 66% và 53%,  $p>0,05$ ).

Tỉ lệ BCCDL nhóm T của chúng tôi khoảng 28,3% cao hơn so với nghiên cứu N.Đ.Văn (17%) và P.C.Dũng (6,3%). Kết quả của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của N.T.Vân (27,1%) và các nghiên cứu khác được ghi nhận là khoảng 25% - 35%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có ba bệnh nhân có biểu hiện t(4;11) và MLL-AF4+ (e9e4) (5%), ba bệnh nhân có t(1;19) và E2A-PBX1+ (5%), một bệnh nhân có t(12;21) và TEL-AML+(1,7%). Kết quả chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của N.T.V.An (10,6%; 12,1% và 15,2%). Tuy nhiên nghiên cứu của N.T.V.An trên nhóm bệnh nhân 1-75 tuổi nên kết quả t(12;21) có thể cao hơn chúng tôi. So với các nghiên cứu trên người lớn của các tác giả Faderi, Marchesi (t(4;11) là 10%) và Huguet (t(4;11) là 9,5% và t(1;19) là 3,2%) thì kết quả chúng tôi không có khác biệt đáng kể.

Tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện nhiễm sắc thể Ph+ chiếm 33,3% cao hơn so với nghiên cứu N.Đ.Văn (11%) và N.T.V.An (13,6%). Những nghiên cứu nước ngoài và y văn ghi nhận tỷ lệ Ph+ chiếm từ 25-30%) không khác biệt đáng kể so với kết quả của chúng tôi. 2 bệnh nhân (3,3%) thuộc nhóm CNS2, không có bệnh nhân nào trong nhóm CNS3 (có chạm mạch tăng tế bào non ác tính). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Huguet là 4% và y văn trên thế giới.

## **4.2. Hiệu quả và một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị**

### **4.2.1. Đáp ứng sau điều trị tấn công**

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phác đồ GRAALL 2005 cho tỉ lệ lui bệnh cao nhất so với những phác đồ điều trị BCCDL trước năm 2009 tại BV TMHH.

Bảng 4.1: So sánh tỉ lệ lui bệnh với các phác đồ trong nước

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Phác đồ</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tuổi trung bình</b>	<b>Tỉ lệ lui bệnh (%)</b>
<i>P.Q.Trọng</i>	VAMP	17	-	77
<i>T.V.Bé</i>	BGMT	25	-	80
<i>P.C.Dũng</i>	LALA 94	30	29	83
<i>N.Đ.Văn</i>	CALGB 8811	30	30	87
<i>B.Q.Khánh</i>	V, P, D, C	71	29	82,6
<i>N.T.L.Hương</i>	Hyper CVAD	20	33	80
<i>N.H.Thanh</i>	Hyper CVAD	26		58,6
<i>H.V.Mãn và CS</i>	GRAALL 2005	60	35	91,7

Bảng 4.2: So sánh tỉ lệ lui bệnh các tác giả nước ngoài

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tuổi</b>	<b>CR (%)</b>
<i>LALA94 (Thomas, 2004)</i>	922	33 (18-79)	84
<i>MD Anderson (Kantarjian, 2004)</i>	288	40 (15-92)	92
<i>International trial ALL (Rowe, 2005)</i>	1521	(15-59)	91
<i>PETHEMA ALL-93 (Ribera, 2005)</i>	222	27 (15-50)	82
<i>GRAALL-2003 (Huguet, 2009)</i>	225	31 (15-60)	94
<i>H.V.Mãn và CS</i>	60	35(16-59)	91,7

So với các tác giả nước ngoài, tỷ lệ lui bệnh của chúng tôi cũng tương tự với các nghiên cứu gần đây.

Có 37 trường hợp được khảo sát tồn lưu tối thiểu ác tính bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy cho thấy 18,9% thuộc nhóm nguy cơ rất thấp; 56,8% thuộc nhóm nguy cơ thấp; 24,3% thuộc nhóm nguy cơ trung bình và cao, không khác biệt so với các nghiên cứu khác. Tuy nhiên, so với nghiên cứu của Beldjord K áp dụng phác đồ GRAALL 2005 thì tỷ lệ bệnh nhân nhóm nguy cơ rất thấp, nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình và cao lần lượt là 46,3%, 16,3% và 37,4%. Kết quả này tốt hơn so với nghiên cứu chúng tôi ( $p < 0,05$ ).

*Bảng 4.3: So sánh tỉ lệ lui bệnh BCCDL Ph+ khi có imatinib*

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Số BN</b>	<b>Tuổi</b>	<b>Tỷ lệ lui bệnh (%)</b>
<i>Hyper CVAD Thomas 2004</i>	20	42 (19-75)	93
<i>Lee 2005</i>	19	37(15-67)	95
<i>GMALL: Wassmann 2006</i>	92	43,5 (19-65)	95
<i>GRAAPH 2003 De Labarthe A, 2007</i>	45	45(16-59)	96
<i>JALSG ALL 202 Hatta 2009</i>	103	45(15-64)	97,1
<i>Hyper CVAD Thomas 2010</i>	54	51 (17-84)	93
<i>H.V.Mãn và CS</i>	20	38 (20-58)	100

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ lui bệnh ở nhóm BCCDL Ph+ là 100% và không có bệnh nhân tử vong trong điều trị tấn công. Sau điều trị tấn công, tất cả các bệnh nhân đều được làm xét nghiệm FISH và RT-PCR: 18 bệnh nhân cả FISH và RT-PCR đều âm tính và chuyển sang điều trị củng cố, 2 bệnh nhân kết quả FISH âm tính, RT-PCR còn dương cũng chuyển sang điều trị củng cố. Tuy nhiên 2 bệnh

nhân này tái phát sớm: một bệnh nhân tái phát sau 2 tháng điều trị duy trì và một bệnh nhân tái phát sau 3 tháng điều trị duy trì.

#### 4.2.2. Thời gian sống còn

*Bảng 4.4: Bảng thời gian sống BCCDL các tác giả trong nước*

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Năm</b>	<b>DFS</b>	<b>OS</b>
<i>VAMP P.Q.Trọng (n=17)</i>	2000	1 năm: 15%	
<i>BGMT T.V.Bé (n=25)</i>	2000	2 năm: 35%	
<i>LALA94 P.C.Dũng (n=31)</i>	2006	14% (3 năm)	25% (3 năm)
<i>CALGB 8811 N.Đ.Văn (n=30)</i>	2010	39% (2 năm)	45% (2 năm)
<i>GRAALL 2005 H.V.Mẫn và CS</i>	2014	41% (3 năm)	49% (3 năm)

Tỷ lệ sống không bệnh và sống toàn bộ 3 năm ước tính trong nghiên cứu này cao hơn so với nghiên cứu của P.C. Dũng và N.Đ.Văn.

*Bảng 4.5: Bảng thời gian sống BCCDL các tác giả nước ngoài*

<b>Nghiên cứu</b>	<b>n</b>	<b>Tuổi</b>	<b>DFS % (năm)</b>
<i>LALA94 (Thomas, 2004)</i>	922	33 (18-79)	37 (3)
<i>International trial ALL (Rowe, 2005)</i>	1521	(15-59)	38 (5)
<i>PETHEMA ALL-93 (Ribera, 2005)</i>	222	27 (15-50)	35 (5)
<i>GRAALL-2003 (Huguet, 2009)</i>	225	31 (15-60)	59 (3.5)
<i>H.V.Mẫn và CS</i>	60	35 (18-59)	41(3)

*Bảng 4.6: các nghiên cứu điều trị BCCDL Ph+ với imatinib*

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Số BN</b>	<b>Tuổi</b>	<b>CR%</b>	<b>DFS</b>
<i>JALSG ALL 202 Hatta 2009</i>	103	45(15-64)	97,1	3 năm: 56,8%
<i>GMALL: Wassmann 2006</i>	92	43,5 (19-65)	95	2 năm: 36-43%
<i>Hyper CVAD Thomas 2010</i>	54	51 (17-84)	93	3 năm: 49%
<i>GRAAPH 2003 Tanguy Schmidt, 2009</i>	45	45(16-59)	-	4 năm: 25%
<i>H.V.Mẫn và CS</i>	20	38(20-58)	100	3 năm: 43%

#### **4.2.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị**

Giới tính không ảnh hưởng lên tỉ lệ lui bệnh, tỉ lệ tái phát cũng như không ảnh hưởng đến thời gian sống của bệnh nhân BCCDL. Kết quả nghiên cứu cho thấy, những bệnh nhân  $\leq 30$  tuổi có thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không bệnh kéo dài hơn so với nhóm lớn tuổi (43 tháng so với 27 tháng và 40 tháng so với 23 tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p=0,02$  và  $p=0,009$ ). Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Huguet. Yếu tố tuổi trong y văn được ghi nhận là ảnh hưởng rất lớn lên thời gian sống của những bệnh nhân BCCDL. Sự khác biệt về tiên lượng này có thể liên quan đến một số đột biến gen thứ phát kết hợp, giai đoạn phát triển của những tế bào đang trong quá trình đột biến, và những gen liên quan đến dược động học của thuốc trên bệnh nhân. Những nghiên cứu lớn đều tìm thấy tuổi là yếu tố tiên lượng xấu cho thời gian sống.

Trong nghiên cứu của Larson điều trị với phác đồ CALGB 8811 và Huguet điều trị với phác đồ GRAALL 2003 nhận thấy tuổi ảnh hưởng lên tỉ lệ lui bệnh trong cả phân tích đơn biến và đa biến. Ngược lại, nghiên cứu của chúng tôi và N.Đ.Văn thì chưa tìm ra sự khác biệt này, có lẽ do cỡ mẫu nhỏ.

Bạch cầu cao lúc chẩn đoán là một yếu tố tiên lượng xấu cho kết quả điều trị tấn công. Một số nghiên cứu cho thấy bạch cầu trên  $30 \times 10^9/L$  tương quan với thất bại của điều trị sau tấn công. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác thì không ghi nhận được điều này, tương tự nghiên cứu của chúng tôi cũng không có sự khác biệt về tỉ lệ lui bệnh giữa nhóm bạch cầu cao và nhóm bạch cầu thấp.

Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy những bệnh nhân có bạch cầu trên  $30 \times 10^9/L$  lúc chẩn đoán có thời gian sống không bệnh và thời gian sống toàn bộ ngắn hơn so với những bệnh nhân có bạch cầu dưới  $30 \times 10^9/L$  lúc chẩn đoán. Kết quả này cũng được ghi nhận ở nhiều nghiên cứu về yếu tố tiên lượng. Điều này có thể được giải thích rằng số lượng tế bào ung thư càng lớn thì khả năng có những đột biến kháng thuốc hóa trị càng cao. Hơn nữa, một số bất thường nhiễm sắc thể có tiên lượng xấu thường đi chung với số lượng bạch cầu cao lúc chẩn đoán như thiếu bội, chuyển đoạn t(4;11), t(1;19).

Sự đồng hiện diện với dấu ấn dòng tủy từng được xem là tiên lượng xấu ở BCCDL, hoặc được cho rằng có thuộc tính kháng hóa trị. Tuy nhiên qua nghiên cứu này chúng tôi chưa thấy sự ảnh hưởng của sự đồng hiện diện dấu ấn dòng tủy có ảnh hưởng lên tỉ lệ lui bệnh, tái phát cũng như không ảnh hưởng lên thời gian sống của bệnh nhân. Những nghiên cứu gần đây cho thấy với hóa trị mạnh có thể vượt qua được sự kháng thuốc của tế bào ác tính.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy rằng bệnh nhân có tồn lưu tối thiểu ác tính cao thì tái phát nhanh và thời gian sống ngắn hơn. Trong nghiên cứu chúng tôi cho thấy những bệnh nhân có MRD sau điều trị  $>0,1\%$  bị tái phát sớm và có thời gian sống ngắn hơn nhóm bệnh nhân có MRD  $<0,01\%$  rõ rệt. Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu khác.

### **4.3. Độc tính và một số biến chứng**

#### ***4.3.1. Độc tính và một số biến chứng qua các giai đoạn điều trị***

Trong quá trình điều trị BCCDL bằng phác đồ GRAALL 2005, chúng tôi ghi nhận những biến chứng thường gặp và độc tính quan trọng của thuốc là hầu hết bệnh nhân đều suy tủy sau hóa trị liệu, nhiễm trùng, tăng men gan, tăng đường huyết, viêm loét niêm mạc, tương tự các nghiên cứu khác. Nhìn chung, đa số những bệnh nhân này được điều trị triệu chứng, nâng đỡ tổng trạng hoặc điều trị theo nguyên nhân như nhiễm trùng huyết, viêm phổi và không có trường hợp nào phải ngưng quá trình điều trị mà chỉ chậm lại tiến trình điều trị.

### 4.3.2. Thất bại trong điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi có ba bệnh nhân (5%) tử vong trong giai đoạn tấn công tương tự như nghiên cứu của Huguet.

Bảng 4.7: Tỷ lệ tử vong trong điều trị tấn công

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Tuổi trung bình</b>	<b>Tỷ lệ tử vong trong tấn công(%)</b>
<i>Larson (CALGB 8811)</i>	32	9
<i>P.C.Dũng (LALA94)</i>	29	3,3
<i>Annino (GIMEMA 0288)</i>	28	7
<i>N.Đ.Văn (CALGB 8811)</i>	30	6,6
<i>N.T.L.Hương (HyperCVAD)</i>	20	0
<i>N.H.Thanh (HyperCVAD)</i>	26	0
<i>Huguet (GRAALL 03)</i>	224	6
<i>H.V.Mẫn và CS</i>	60	5



## KẾT LUẬN

Qua 60 trường hợp BCCDL ở bệnh nhân người lớn điều trị với phác đồ GRAALL 2005 tại bệnh viện TMHH, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

**1. Đặc điểm bệnh nhân:** tuổi trung bình là 35 tuổi, nam chiếm 53%, biểu hiện lâm sàng chủ yếu là thiếu máu, sốt, xuất huyết, gan, lách hay hạch to. Tỷ lệ BCCDL B là 71,7%, tỷ lệ BCCDL có Ph+ là 33,3%. Tỷ lệ bệnh nhân có tế bào non ác tính trong dịch não tủy lúc chẩn đoán là 3,3%.

**2. Kết quả điều trị:** tỷ lệ lui bệnh sau tấn công là 91,7%, tỷ lệ lui bệnh kể cả điều trị cứu vớt là 95%. Tỷ lệ sống không bệnh và sống toàn bộ sau 3 năm lần lượt là 41% và 49%. Thời gian sống không bệnh và toàn bộ trung bình lần lượt là 32,3 tháng và 35,6 tháng.

**3. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị:** Chưa phát hiện thấy các yếu tố giới tính, gan lách to, tăng men gan, acide uric, LDH, hình thái tế bào, dấu ấn miễn dịch, dịch não tủy ảnh hưởng đến kết quả điều trị tấn công và thời gian sống.

Phát hiện thấy một số yếu tố có ảnh hưởng đến thời gian sống đó là: số lượng bạch cầu  $>30 \times 10^9/L$ , trên 30 tuổi, MRD sau tấn công  $>0,1\%$  có thời gian sống ngắn hơn những bệnh nhân có bạch cầu  $<30 \times 10^9/L$ , dưới 30 tuổi, và MRD  $<0,01\%$ .

**4. Biến chứng và độc tính:** độc tính trong giai đoạn tấn công chủ yếu là trên huyết học (72-100%), nhiễm trùng (84,5-100%), độc tính trên gan (37,5-50%), tăng đường huyết (5-45%), loét niêm mạc (17,5-60%). Độc tính trong giai đoạn sau tấn công bao gồm độc tính trên huyết học (53-95%), nhiễm trùng (40-85%), độc tính trên gan (27,5-45%), tăng đường huyết (14,7-50%), loét niêm mạc (29,7-55%).

**KIẾN NGHỊ**

Với kết luận trên chúng tôi có một số kiến nghị như sau:

1. Phác đồ GRAALL 2005 có thể áp dụng được tại các cơ sở điều trị bệnh lý huyết học ác tính.
2. Trong quá trình điều trị lưu ý biến chứng nhiễm trùng là nặng nề nhất, nguyên nhân gây tử vong hàng đầu.
3. Nhóm bệnh nhân có tồn lưu tế bào ác tính  $> 0,1\%$  sau điều trị nên xem xét ghép tế bào gốc hoặc thay đổi chiến lược điều trị.
4. Ngoài việc phân nhóm theo nguy cơ như tuổi, bạch cầu, di truyền học phân tử cần bổ sung khảo sát thêm các bất thường về gen, đặc biệt là nhóm BCCDL T để từ đó có thể phân chia nhóm điều trị tùy thuộc vào yếu tố nguy cơ.
5. Hoàn thiện hơn kỹ thuật nhiễm sắc thể đồ, triển khai kỹ thuật real time PCR để đánh giá tồn lưu tế bào ác tính chính xác hơn.
6. Cần thực hiện nghiên cứu ở quy mô lớn hơn, số mẫu nghiên cứu nhiều trường hợp và thời gian kéo dài để đánh giá đúng hiệu quả của phác đồ.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ

1. Huỳnh Văn Mẫn, Nguyễn Tấn Bình (2011). “*Điều trị bạch cầu cấp dòng lympho người lớn giai đoạn tấn công với phác đồ GRAALL 2005*”. Tạp chí Y học TP HCM, số 4(15), tr 142-146.
2. Huỳnh Văn Mẫn, Nguyễn Tấn Bình, Nguyễn Hà Thanh (2012). “*Bước đầu ứng dụng phác đồ Hyper CVAD kết hợp với imatinib mesylate điều trị bạch cầu cấp dòng lympho Ph(+)*”. Tạp chí Y học Việt Nam, số đặc biệt (392), tr 42-52.
3. Huỳnh Văn Mẫn, Nguyễn Hà Thanh, Nguyễn Tấn Bình (2012). “*Nghiên cứu ứng dụng phác đồ GRAALL 2005 điều trị bạch cầu cấp dòng lympho người lớn Ph(-): theo dõi 3 năm*”. Tạp chí Y học Việt Nam, số đặc biệt (396), tr 12-16.
4. Huỳnh Văn Mẫn, Phan Thị Xinh, Nguyễn Phương Liên, Nguyễn Hà Thanh, Nguyễn Tấn Bình (2013). “*Đặc điểm dấu ấn miễn dịch và di truyền tế bào trước và sau điều trị bạch cầu cấp dòng lympho người lớn*”. Tạp chí Y học TP HCM, số 5(17), tr 132-136.
5. Huỳnh Văn Mẫn, Nguyễn Tấn Bình (2014). “*Hiệu quả phác đồ GRAALL 2005 điều trị bạch cầu cấp dòng lympho người lớn Ph(-)*”. Tạp chí Y học TP HCM, số 1(18), tr 242-246.
6. Huỳnh Văn Mẫn, Nguyễn Hà Thanh, Nguyễn Tấn Bình (2014). “*Nghiên cứu ứng dụng phác đồ GRAALL 2005 điều trị bạch cầu cấp dòng lympho T người lớn*”. Tạp chí Y học Việt Nam, số đặc biệt (423), tr 404-407.
7. Huỳnh Văn Mẫn, Phù Chí Dũng, Nguyễn Tấn Bình (2014). “*Ứng dụng phác đồ GRAALL 2005 điều trị bạch cầu cấp dòng lympho Ph(+)*”. Tạp chí Y học lâm sàng, số 23, tr 46-50.

**MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING    MINISTRY OF HEALTH  
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

**HUYNH VAN MAN**

**RESEARCH AND APPLICATION OF  
GRAALL 2005 REGIMEN TREATMENT  
ADULT ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA**

**Specialization: Hematology and Blood Transfusion**

**Code: 62720151**

**SUMMARY DOCTORAL THESIS OF MEDICINE**

**HA NOI – 2015**

## ABOUT THE THESIS

### 1. Introduction

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) are malignancies of hematopoietic system, derived from precursor cells of B lymphocytes and T lymphocytes. Adults ALL accounted for 20% of cases of acute leukemia (AL) in adults.

Currently, adult ALL results show complete remission 80-90% and the 5-year disease-free survival (DFS) is only 30-40%. Worldwide, many studies have been performed continuously aims to improve the remission rate and prolonged survival time for patients. Many research groups such as the US, France, Germany, Japan ... to change the various regimens. The protocol is basically aggressive treatment is almost similar. In 2005, GRAALL Group recommended regimens GRAALL 2005 including GRAALL 2003 regimen for Ph-ALL and HyperCVAD + Imatinib therapy for Ph+ ALL.

To evaluate effective treatment adult ALL patients with GRAALL 2005 regimens in Vietnam, we perform this thesis with the following objectives:

- 1. To study the clinical characteristics and laboratory adults ALL.*
- 2. To study the effectiveness and the factors affecting the effectiveness of GRAALL 2005 regimen.*
- 3. To study the toxicity and complications of GRAALL 2005 regimen.*

### 2. Urgency of topics

Currently adult ALL is still considered difficult disease treatment. Many treatment regimens are being applied. The regimen should be

evaluated and found the factors related to treatment outcome. GRAALL 2005 regimen have been using in many European countries. However this is quite complicated regimen, requires physician and patient compliance. In Vietnam, no study has evaluated the basic result of this treatment regimen. So this research to application GRAALL 2005 regimen to treat ALL patients is necessary.

### **3. Contributions new threads**

Subscribe to treat ALL a systematic, complete with a 5 year follow up. Result in higher remission rate, survival time is quite long, complications and toxicity are acceptable. Especially find some factors related to survival time.

### **4. Layout thesis:**

Thesis include 116 pages: Introduction (2 pages), chapter 1: Overview (35 pages), chapter 2: Subjects and Methods (11 pages), chapter 3: Research results (36 pages), chapter 4: Discussion (30 pages), conclusions (1 page) and suggestions (1 page). There are 26 tables, 37 charts, 5 Figures, 2 diagrams and 144 references (Vietnamese 29, English 115).

## **Chapter 1: OVERVIEW**

### **1.1. Treatment of adult ALL**

Although recent clinical trial showed that about 65% to 85% of adults ALL patients achieved complete remission (CR) after induction therapy, but the remissions achieved very short, especially

in elderly patients. New treatment strategies focus on enhancing chemotherapy intensive after induction and many chemotherapy drugs and treatments based on prognostic factors found in the multivariate analysis. A number of clinical factors and biology have been shown to have important prognostic value in patients adults ALL: age, white blood cell count at diagnosis, immunophenotype, minimal residual disease (MRD) after treatment, chromosomal abnormalities and time achieving complete remission. Until 1980, adults ALL is difficult to cure. Over the past 30 years, the striking new development has been noted, with the advancement of immunophenotype and molecular diagnosis and classification ALL, advances in treatment, such as high doses chemotherapy and stem cell transplantation has significantly improved survival time for adults ALL patients.

## 1.2. Situation study treatment adults ALL

*Table 1.1: Summary of abroad research adults ALL*

Regimens	Year	CR	Dead/ Induction	OS
Hyper CVAD+ imatinib Ph+, Thomas	2008	93%	2%	49% (3 year)
GRAALL 2003 Ph- Huguet F	2009	93.5%	6%	60% (3,5 year)
GRAALL 2003-2005 (T- ALL) Ben AR	2011	92%	-	58% (3 year)

*Table 1.2: Summary of domestic research adult ALL*

Regimens	Year	CR	Dead/ Induction	OS
LALA94, P.C.Dung BTH	2006	83%	3.3%	25% (3 year)
CALGB 8811 N.D.Van, BTH	2010	87%	6%	45% (2 year)
Hyper CVAD N.T.L.Huong Bach Mai Hospital	2010	80%	0%	-
Hyper CVAD, N.H.Thanh, NIHBT	2011	58,6%	0%	-

### **1.3. GRAALL 2005 regimen**

GRAALL regimen was published in 2005 on the basis of the results of several previous studies. The recent understanding of the mutation-related diseases as well as the appearance of more and more specific chemotherapy drugs has created a prerequisite for the significant progress in the treatment of adult ALL. Recent regimens often combine many different chemotherapy drugs to prevent the emergence of drug-resistant cell lines, while still ensuring the recovery of normal bone marrow and eradicate as many cells residual malignant. Most regimens including GRAALL 2005 consist of the following four treatment phases: induction, consolidation / intensification, maintenance and prevent invasive CNS.



## Chapter 2: SUBJECTS AND METHODS

### 2.1. Study subjects

All patients were diagnosed ALL from 09/2009 to 02/2014 were treated with regimens GRAALL 2005 at BTH in Ho Chi Minh City and is monitored until 09/2014. A total of 60 patients were treated according to the protocol. Patients with the longest follow-up of 56 months, the shortest track patients is 8 months.

### 2.2. Methodology

Prospective study of clinical intervention, uncontrolled

#### 2.1.2. *Inclusion criteria*

- Newly ALL diagnosed according to WHO 2008
- Age between 16 and 59 years old, have no history of other cancers
- There are no contraindications to anthracycline with cardiac reasons.
- The patient agreed to treatment and followed up until study end or death.

#### 2.1.3. *Exclusion criteria*

- Age <16 or age > 59.
- Heart disease is contraindicated use of anthracycline.
- History of other cancers, have been previously treated by chemotherapy.
- Patients are not followed up regularly.

### 2.3. Steps

#### 2.3.1. *Evaluation of clinical and laboratory diagnosis*

- Diagnosis of acute leukemia defined according to WHO 2008
- Grouping risk group according to GRAALL
- Treatment regimens GRAALL 2005

### ***2.3.2. Follow up and evaluating treatment outcomes***

#### ***2.3.2.1. Follow up treatment***

Clinical examination, blood count, biochemistry: liver enzymes, electrolyte, creatinine, LDH, uric acid, glucose, coagulation tests 2-3 times per week. Between day 28 and day 35: blood count, bone marrow aspiration, MRD to assess remission, cytogenetic (FISH) and PCR (if positive at diagnosis). Before each cycle of consolidation, intensification or maintain: blood count, electrolyte, liver enzymes, coagulation, kidney function and bone marrow aspiration.

#### ***2.3.2.2. Assess treatment outcomes***

- Criteria for evaluation of remission according to NCCN
- Assessment of MRD by flow cytometry method (with normal cytogenetic groups) and molecular biological methods (FISH, RT-PCR) (with abnormal cytogenetic group)
- Evaluation of hematological toxicity and nonhematologic according to NCI

#### ***2.3.3. Collecting and processing data***

The data were recorded in the medical records and fill out the data collection. Using computer software SPSS 16.0 FOR WINDOW to process and analyze the data. With 95% confidence, the threshold  $p = 0.05$  selected statistical significance. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) with Kaplan-Meier test. Examined the relationship between the variables in the test: Pearson Chi - Square, across the ANOVA F inspection, independent t-test, paired t-test.

### **2.4. Ethical aspects of the subject**

This study conducted at BTH in Ho Chi Minh City and GRAALL 2005 regimen was approved by the hospital ethics board.

## Chapter 3: RESEARCH RESULTS

### 3.1. The clinical and laboratory features of patients in the study

#### 3.2.1. *General characteristics of the patients in the study*

During the study we obtained 60 patients (32 male, 28 female) were treated with GRAALL 2005 regimen. The ratio between men and women is 1: 0,9. The average age was 35 (16 - 59), most are 20-24 age group. For Ph+ ALL group (n = 20): mean age 38 years (range 20-58 years).

#### 3.2.2. *Clinical characteristics of the patients in the study*

The most reason hospitalized in the study was 19 anemic patients (accounting for 31.7%) and hepatosplenomegaly and lymphadenopathy was 14 patients (23.3%). Characteristics of clinical manifestations at the time diagnosed are anemia of 54 patients (90%), fever of 39 patients (65%). There are 16 cases (26.7%) T ALL with mediastinal mass. One patient T ALL has invasive pericardium, pleura.

#### 3.2.3. *Laboratory characteristics of the patients in the study*

40% of patients in the study had white blood cell count higher than  $100 \times 10^9/L$  at diagnosis. Including 8 cases (accounting for 13.3%) had a high white blood cell count increases in the level of emergency ( $> 300 \times 10^9 / L$ ). Patients with platelet counts  $<20 \times 10^9/L$  at diagnosis was 40%. There are a quarter of patients hospitalized with severe anemia (Hb  $<6 \text{ g} / \text{dL}$ ). These disorders are the most common biochemical diagnosis include: increased LDH 37 patients (accounting for 61.7%), 23 patients with elevated liver enzymes (up 38.3%).

Most morphology diagnosis were type L2 according to FAB classification (accounting for 93.3%). About immunophenotype, common B accounts for most of B-ALL group (30/43 patients). Among T ALL, common T form is seen most frequently (14/17 patients). Number of cases with myeloid markers coexpression of 22 patients (accounting for 36.7%).

About cytogenetic, among Ph(-) ALL (n = 40) had 3 patients with t(4; 11), 3 patients with t(1; 19), 1 patient with t(12; 21), 5 patients with hyperdiploidy, one patient with hypodiploidy, other patients show no genetic abnormalities. Among Ph(+) ALL (n = 20), all patients were expressed t(9; 22) translocation. However, when considering BCR-ABL type, the majority of patients expressed minor BCR-ABL: e1a2. The majority of patients in the study had CNS1 in CSF (no blast). Patients in the study group at high risk were high percentage (68.3%).

### **3.2. Efficiency and some factors affecting the effectiveness of treatment**

#### ***3.2.1. Response after induction therapy***

##### *3.2.1.1. Response after induction therapy of all patients in the study*

A total of 60 patients received induction therapy regimen GRAALL2005: 40 patients in Ph(-) ALL group and 20 patients in Ph(+) ALL group.

Complete remission (CR) rate including salvage therapy after induction was 95% (including 91.7% achieved CR after the first cycle of induction therapy and 3.3% achieved CR after salvage

therapy). All patient Ph (+) ALL are achieved CR after induction therapy. Meanwhile, only 87.5% of patients Ph(-) ALL to achieve CR and 5% of cases achieve CR after salvage therapy. No patient in Ph(+) ALL group died in induction therapy. Mortality among Ph(-) ALL was 7.5% (3 patients).

#### *3.2.1.2. Evaluated minimal residual disease with flowcytometry.*

After induction therapy, flowcytometry techniques are used to assess minimal residual disease (MRD) in Ph(-) ALL patients (37 patients). The results showed that patients in very low risk group were 18.9%, low risk were 56.8%, medium and high risk were 24.3%.

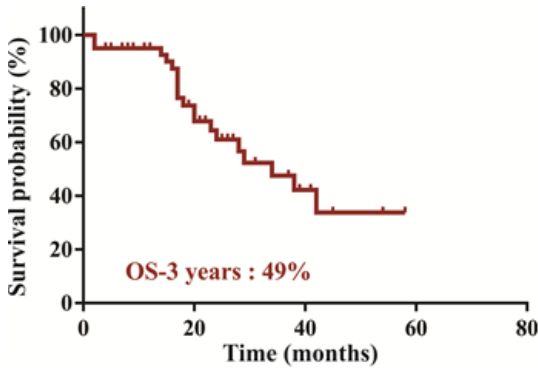
One patient achieved CR after induction phase, still mediastinal mass. This patient continued salvage therapy to achieve CR, but MRD was still higher (1.056%). This patient had been under gone hematopoietic stem cells transplantation from his sister. The result was graft growing well, but patients relapsed after transplantation 20 months and death after 25 months.

#### *3.2.1.3. Evaluated MRD with cytogenetic and molecular techniques*

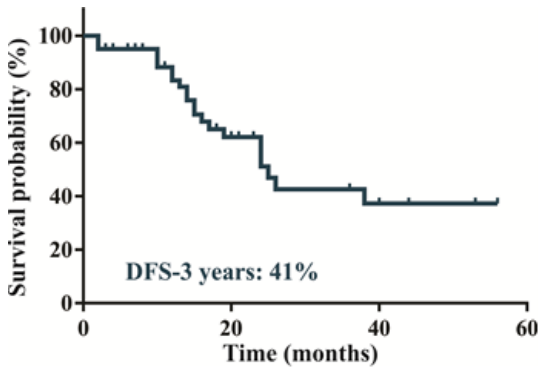
Cytogenetic techniques (FISH) and molecular biology (RT-PCR) was used to assess MRD after induction therapy in all patient Ph(+) ALL with specific mutations such as t(4; 11), t(1; 19), t(12.21). After induction therapy, all patients achieved cytogenetic response completely (FISH). However, only 90% of patients in Ph(+) ALL group and 66.7% of patients with mutations t(1; 19) with EA2-PBX1 rearrangement achieved molecular response (RT PCR).

### 3.2.2. Evaluation of survival time

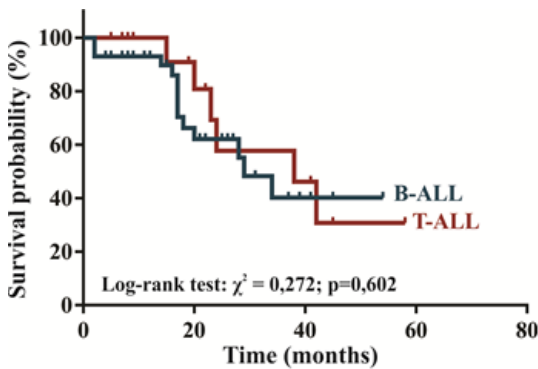
The survival time of all patients in the study:



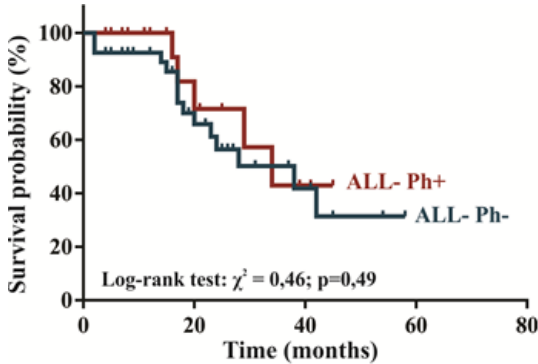
*Graph 3.1: Kaplan Meier showing the OS of all patients in the study*



*Graph 3.2: Kaplan Meier showing the DFS of all patients in the study*



*Graph 3.3: Kaplan Meier showing the OS of B-ALL and T-ALL*



*Graph 3.4: Kaplan Meier showing OS of Ph+ ALL and Ph- ALL*

The OS and DFS average of all patients in the study was  $35.6 \pm 3.3$  months and  $32.3 \pm 3.3$  months, respectively. The proportions of OS and DFS after 3 years were 49% and 41%, respectively.

OS and DFS of B-ALL and T-ALL, the Ph+ ALL and Ph- ALL were no different.

### **3.2.3. Several factors influence the effectiveness of treatment**

#### *3.2.3.1. The influence of characteristics at diagnosis with treatment response after induction*

The clinical characteristics such as gender, fever, infections, liver, spleen, lymph nodes and laboratory factors such as LDH, liver enzymes, uric acid, white blood cells, platelets, hemoglobin, morphology, cell markers, Ph chromosome at diagnosis did not affect the remission rate after induction ( $p > 0.05$ ).

#### *3.2.3.2. The influence of characteristics at diagnosis and survival time*

The gender, infectious fever, hepatosplenomegaly and lymphadenopathy, LDH, liver enzymes, uric acid, platelets,

hemoglobin, morphology, cell markers, CSF at diagnosis did not affect OS and DFS ( $p > 0.05$ ).

The factors of age, white blood cell (WBC) count at diagnosis and MRD after induction affect the survival time of patients ( $p < 0.05$ ).

*Table 3.1: OS and DFS according to age, WBC and MRD*

Characteristics		OS			DFS		
		average	OS 3 year	<i>p</i>	average	DFS 3 year	<i>p</i>
Age	≤30 (n=24)	43 months	59%	0,02	40 months	59%	0,009
	>30 (n=36)	27 months	36%		23 months	28%	
WBC	>30x10 <sup>9</sup> / l (n=39)	27 months	36%	0,03	25 months	35%	0,04
	≤30x10 <sup>9</sup> / l (n=21)	41 months	60%		37 months	50%	
MRD	<0,01% (n=7)	51 months	82%	0,01	48 months	82%	0,01
	0,01-0,1% (n=21)	44 months	68%		42 months	67%	
	>0,1% (n=9)	18 months	0%		14 months	0%	

### 3.3. Toxicity and complications of therapy

#### 3.3.1. Chemotherapy in Ph(-) ALL group

##### 3.3.1.1. Hematologic toxicity

Anemia, neutropenia, thrombocytopenia grade III-IV after chemotherapy is most common in induction and intensification phases.



### *3.3.1.2. Nonhematologic toxicity*

Liver enzymes increasing, kidney failure, fever, neutropenia, allergies, acute pancreatitis were the most common in induction phase. Oral mucositis is most common in consolidation phase. Hyperglycemia is most common in intensification phases.

### **3.3.2. Chemotherapy in Ph (+) ALL group**

#### *3.3.2.1. Hematologic toxicity*

Chemotherapy Ph (+) ALL including induction phase (including phase 1 and 2), then the sixth cycles of consolidation (cycle 3/5/7 and cycle 4/6/8 alternative). Maintenance phase included with vincristine and prednisone. All phases of chemotherapy are associated with imatinib.

Anemia, neutropenia, thrombocytopenia grade III-IV is most common in induction phase.

#### *3.3.2.2. Nonhematologic toxicity*

Liver enzymes increasing, kidney failure, neutropenic fever, mucositis is most common in induction phase. Hyperglycemia is most common in the cycle 3/5/7 of consolidation.

### **3.3.3. Treatment failure**

In this study, three patients (5%) died during induction therapy, two patients without remission. Two patients were treated salvage therapy with aracytine plus high-dose mitoxantrone and achieved CR.

Relapse occurred in 20 patients (35%) in studies with bone marrow relapse was 26.3% (15 patients). CNS relapse and both was 5.3% (3 patients) and 3.5% (2 patients), respectively. Among them, 17 patients died, 3 patients alive. The average OS of the relapsed patients was 19 months and the estimated OS at 36 months was 20%.

## Chapter 4: DISCUSSION

From 09/2009 to 09/2014, after conducting research on 60 ALL patients treated with GRAALL 2005 regimens at BTH in Ho Chi Minh City, we had some discussion following:

### **4.1. The clinical features and laboratory of patients in the study**

#### ***4.1.1. General characteristics of the patients in the study***

In our study, the number of male and female patients was similar (ratio of male: female was 1: 0.9) showed no difference with previous adult ALL studies at BTH and no big difference compared with studies at Bach Mai Hospital and NIHBT and world literature.

Results showed that the number of patients under age 30 accounted for 40% did not see the difference with other studies.

#### ***4.1.2. Clinical characteristics of the patients in the study***

In the literature the symptoms of hepatosplenomegaly and lymph nodes were usually seen in ALL patients than that of AML, accounting for 40-50% of patients. The rate of hepatomegaly, splenomegaly, lymph nodes at diagnosis in our study was 41.7%, 43.3% and 46.7%, respectively. These results showed similarities with the international literature and some researches in Vietnam. In our study, there were 16 patients (26.7%) had mediastinal mass. Larson's research results present mediastinal mass was seen in 15% and T-ALL group only. In this study, one patient (1.7%) were invasive pericardium and pleural with symptoms dyspnea and tachycardia. According to the literature the proportion of patients

with invasive pericardium and pleura is rare. All patients in this study had no neurological symptoms at admission.

#### ***4.1.3. Laboratory characteristics of the patients in the study***

Most patients had mild anemia (average Hb 8.7g / dl), thrombocytopenia (platelet count average  $31 \times 10^9 / L$ ) and leukocytosis (WBC average  $63 \times 10^9 / L$ ) at admission. The results were consistent with previous studies in Vietnam such as P.C.Dung, N.D.Van, N.T.L.Huong ( $59.6 \times 10^9 / L$ ) and B.Q.Khanh ( $63.3 \times 10^9 / L$ ). The proportion of patients with WBC count  $> 30 \times 10^9 / L$  was 65%, no different with P.C.Dung (47%) and N.D.Van study (53%). Average leukocyte count at admission in our study is higher than in study of Huguet ( $63 \times 10^9 / L$  compared with  $11.8 \times 10^9 / L$ ,  $p < 0.05$ ). The proportion of patients with platelet counts at admission  $\leq 50 \times 10^9 / L$  is similar to research of P.C.Dung and N.D.Van (75% versus 66% and 53%,  $p > 0.05$ ).

T-ALL group was about 28.3% of ALL in this study. This result was higher than that result of N.D.Van (17%) and P.C.Dung (6.3%) studies. The results of our research equivalent of N.T.Van (27.1%) study and other studies is recorded as approximately 25% - 35%.

In the study we have three patients with  $t(4; 11)$  and MLL-AF4+ (e9e4) (5%), three patients with  $t(1; 19)$  and E2A-PBX1+ (5%), one patient with  $t(12; 21)$  and TEL-AML+ (1.7%). Results of our study were lower than that of N.T.V.An study (10.6%, 12.1% and 15.2%). However, studies on patients N.T.V.An include 1-75 years old patients, so that the rate of  $t(12; 21)$  may be higher than us.

Compared with studies on adults of the author Faderi, Marchesi (t(4; 11) is 10%) and Huguet (t(4; 11) is 9.5% and t(1; 19) is 3, 2%), the results we have no significant difference.

The proportion of patients with Ph chromosome positive accounted for 33.3% higher than N.D.Van study (11%) and N.T.V.An (13.6%). The research literature abroad showing the rate Ph+ is about 25-30%) did not differ significantly from our results. 2 patients (3.3%) belong to CNS2 group, no patient in group CNS3. This result is similar to the study of Huguet (4%) and the literature of the world.

## 4.2. Efficiency and some factors affecting the effectiveness of treatment

### 4.2.1. Response after induction therapy

Our study shows that GRAALL 2005 is the best regimen for ALL compared with previous regimens at BTH.

*Table 4.1: Compare remission rate with other regimens in Vietnam.*

<b>Studies</b>	<b>Regimens</b>	<b>n</b>	<b>Age</b>	<b>CR (%)</b>
<i>P.Q.Trong</i>	VAMP	17	-	77
<i>T.V.Be</i>	BGMT	25	-	80
<i>P.C.Dung</i>	LALA 94	30	29	83
<i>N.D.Van</i>	CALGB 8811	30	30	87
<i>B.Q.Khanh</i>	V, P, D, C	71	29	82,6
<i>N.T.L.Huong</i>	Hyper CVAD	20	33	80
<i>N.H.Thanh</i>	Hyper CVAD	26		58,6
<i>H.V.Man et al</i>	GRAALL 2005	60	35	91,7

Table 4.2: Compare remission rate with foreign authors

<b>Studies</b>	<b>n</b>	<b>Age</b>	<b>CR (%)</b>
<i>LALA94 (Thomas, 2004)</i>	922	33 (18-79)	84
<i>MD Anderson (Kantarjian, 2004)</i>	288	40 (15-92)	92
<i>International trial ALL (Rowe, 2005)</i>	1521	(15-59)	91
<i>PETHEMA ALL-93 (Ribera, 2005)</i>	222	27 (15-50)	82
<i>GRAALL-2003 (Huguet, 2009)</i>	225	31 (15-60)	94
<i>H.V.Man et al</i>	60	35(16-59)	91,7

Compared with foreign authors, the rate of remission of us is similar to recent studies.

There are 37 cases were evaluated MRD by flowcytometry techniques showed 18.9% of very low risk groups; 56.8% of the low-risk group; 24.3% of the average and high risk group, no different from other studies. However, compared to the study of Beldjord K which applied GRAALL 2005 regimen, the proportion of patients with very low risk, low risk, medium and high risk were 46.3%, 16.3% and 37.4%, respectively. This result is better than our study ( $p < 0.05$ ).

Table 4.3: Compare Ph+ ALL remission rate with imatinib

<b>Studies</b>	<b>n</b>	<b>Age</b>	<b>CR (%)</b>
<i>Hyper CVAD Thomas 2004</i>	20	42 (19-75)	93
<i>Lee 2005</i>	19	37(15-67)	95
<i>GMALL: Wassmann 2006</i>	92	43,5 (19-65)	95
<i>GRAAPH 2003 De Labarthe A, 2007</i>	45	45(16-59)	96
<i>JALSG ALL 202 Hatta 2009</i>	103	45(15-64)	97,1
<i>Hyper CVAD Thomas 2010</i>	54	51 (17-84)	93
<i>H.V. Man et al</i>	20	38 (20-58)	100

Ph+ ALL remission rate in our study were 100% and no patients died during induction therapy. After induction therapy, all patients were tested FISH and RT-PCR: 18 patients with both FISH and RT-PCR were negative and switch to consolidation therapy, 2 patients with negative FISH but RT-PCR was still positive also moving to consolidation therapy. However, 2 patients relapse early: one patient relapsed after 2 months of maintenance therapy and another relapsed after 3 months of maintenance therapy.

#### 4.2.2. Survival time

Table 4.4: Compares the OS, DFS with authors in Vietnam

Studies	Year	DFS	OS
VAMP P.Q.Trong (n=17)	2000	1 year: 15%	
BGMT T.V.Be (n=25)	2000	2 year: 35%	
LALA94 P.C.Dung (n=31)	2006	14% (3 year)	25% (3 year)
CALGB 8811 N.D.Van (n=30)	2010	39% (2 year)	45% (2 year)
GRAALL 2005 H.V. Man et al (n=60)	2014	41% (3 year)	49% (3 year)

Disease-free survival and overall survival 3 year in this study were higher than the study of P.C.Dung and N.D.Van.

Table 4.5: Compares the DFS with foreign authors

<b>Studies</b>	<b>n</b>	<b>Age</b>	<b>DFS % (year)</b>
<i>LALA94 (Thomas, 2004)</i>	922	33 (18-79)	37 (3)
<i>International trial ALL (Rowe, 2005)</i>	1521	(15-59)	38 (5)
<i>PETHEMA ALL-93 (Ribera, 2005)</i>	222	27 (15-50)	35 (5)
<i>GRAALL-2003 (Huguet, 2009)</i>	225	31 (15-60)	59 (3.5)
<i>H.V. Man et al</i>	60	35 (18-59)	41(3)

Table 4.6: Compared DFS of Ph+ ALL with other studies when combining imatinib

<b>Studies</b>	<b>n</b>	<b>Age</b>	<b>CR%</b>	<b>DFS</b>
<i>JALSG ALL 202 Hatta 2009</i>	103	45(15-64)	97,1	3 year: 56,8%
<i>GMALL: Wassmann 2006</i>	92	43,5 (19-65)	95	2 year: 36-43%
<i>Hyper CVAD Thomas 2010</i>	54	51 (17-84)	93	3 year: 49%
<i>GRAAPH 2003 Tanguy Schmidt, 2009</i>	45	45(16-59)	-	4 year: 25%
<i>H.V.Man et al</i>	20	38(20-58)	100	3 year: 43%

#### 4.2.3. Several factors influence the effectiveness of treatment

Gender did not influence the CR, relapse rates and also did not affect the survival time of ALL patients in this study. Results of the

study showed that patients  $\leq 30$  years of age have OS and DFS longer than the older group (43 months versus 27 months and 40 months versus 23 months), the difference was statistically significant ( $p = 0.02$  and  $p = 0.009$ ). This is consistent with research by Huguet. The age factor in the literature to be recognized as a great influence on the OS of ALL patient. The difference in prognosis may be related to a number of secondary mutations, the development stages of the cells are in the process of mutation, and the genes involved in the pharmacokinetics of the drug in patients personnel. Large studies have found older of age was a bad prognostic factor for survival time.

In the study by Larson treatment with CALGB 8811 regimen and Huguet treatment GRAALL 2003 regimen found that the age effect on the CR in both univariate and multivariate analysis. In contrast, our study and N.D.Van was not find this difference, probably due to the small sample size.

High WBC at diagnosis was an adverse prognostic factor for treatment outcome. Some studies have shown that WBC over  $30 \times 10^9/L$  correlate with treatment failure after induction. However, some other studies did not recognize this, similar to our study no differences in the rates of remission between the high WBC group and low WBC group.

In this study we found that patients with WBC more than  $30 \times 10^9/L$  at diagnosis with the OS and DFS shorter than those with WBC less than  $30 \times 10^9/L$  at diagnosis. This result was also observed in many studies on prognostic factors. This can be explained that the



more number of cancer cells, the greater the possibility of drug-resistant mutants. Moreover, some chromosomal abnormalities have usually poor prognosis with a high WBC at diagnosis such as hypodiploid, t(4; 11) and t(1; 19) translocation.

The co-expression with myeloid markers had been considered a poor prognosis in ALL, or was thought to have chemotherapy resistance properties. However, through this study we had not seen the impact of the co-expression myeloid markers effect on remission rate, relapse and no effect on survival time of patients. Recent studies show that with strong chemotherapy can overcome the resistance of malignant cells.

Our study also found that patients with MRD were high, faster relapse and shorter survival time. In our study showed that patients with MRD after induction  $> 0.1\%$  were earlier relapse and shorter survival time than that of patients with MRD  $< 0.01\%$ . This result is similar to other studies.

### **4.3. Toxicity and complications**

#### ***4.3.1. Toxicity and complications over the treatment period***

During treatment adults ALL with GRAALL 2005 regimen, we recorded the common complications and significant toxicity of the drug that most patients after chemotherapy myelosuppression, infection, elevated liver enzymes, hyperglycemia, mucosal ulceration, similar to other studies. Overall, the majority of these patients are treated symptomatically, supportive care or treatment causes such as

sepsis, pneumonia, and no case to stop the treatment, but only slowed the process treatment.

#### **4.3.2. Failure of treatment**

In our study of three patients (5%) died in the induction phase similar study by Huguet.

*Table 4.7: Mortality in the induction phase*

<b>Studies</b>	<b>Age</b>	<b>Induction death(%)</b>
<i>Larson (CALGB 8811)</i>	32	9
<i>P.C.Dung (LALA94)</i>	29	3,3
<i>Annino (GIMEMA 0288)</i>	28	7
<i>N.Đ.Van (CALGB 8811)</i>	30	6,6
<i>N.T.L.Huong (HyperCVAD)</i>	20	0
<i>N.H.Thanh (HyperCVAD)</i>	26	0
<i>Huguet (GRAALL 03)</i>	224	6
<i>H.V.Man et al</i>	60	5

## CONCLUSION

Over 60 adult ALL cases treated with GRAALL 2005 regimen at BTH, we draw some conclusions as follows:

**1. Characteristics of patients:** mean age 35 years, 53% male, clinical manifestations mainly anemia, fever, bleeding, liver, spleen, or lymphadenopathy. The rate of B- ALL was 71.7% and Ph+ ALL was 33.3%. The proportion of patients with blasts in the CSF at diagnosis was 3.3%.

**2. Results of treatment:** remission rate was 91.7% after the induction, the rate of remission including salvage therapy was 95%. The rate of disease-free survival and overall survival after 3 years were 41% and 49%, respectively. Disease-free survival time and overall survival average were 32.3 months and 35.6 months, respectively.

**3. Several factors influence the effectiveness of treatment:** Never found the sex, splenomegaly, elevated liver enzymes, uric acid, LDH, cell morphology, immune markers, CSF affect complete remission and survival time. Found a number of factors that affect survival time were: WBC count  $> 30 \times 10^9 / L$ , 30 years old, MRD  $> 0.1\%$  had a shorter survival time compare to patients with WBC  $< 30 \times 10^9 / L$ , under 30, and MRD  $< 0.01\%$ .

**4. Complications and toxicity:** toxicity in induction phase mainly on hematology (72-100%), infection (84.5 to 100%), hepatotoxicity (37.5 to 50%), hyperglycemia (5-45%), mucosal ulcers (17.5 to 60%). Toxicity in the consolidation including hematologic toxicity (53-95%), infection (40-85%), hepatotoxicity (27.5 to 45%), hyperglycemia (14, 7-50%), mucosal ulcers (29.7 to 55%).

## PROPOSALS

With this conclusion we have some recommendations as follows:

7. Regimen GRAALL 2005 can be applied at the base of the treatment of malignant hematological diseases.
8. In the process of treating infectious complications note is the heaviest, the cause of death.
9. The group of patients with residual malignant cells > 0.1% after treatment should consider stem cell transplantation or change treatment strategies.
10. In addition to the risk as classified by age, white blood cells, molecular genetics to examine more additional genetic abnormalities, especially BCCDL T group so that the group can split treatment depends on risk factors.
11. Complete technical than chromosome map, implementing real-time PCR technique to assess residual malignant cells more accurately.
12. Need to conduct research on a larger scale, the number of sample cases and prolonged time to properly assess the effectiveness of therapy.

## LIST OF STUDY

### DISCLOSURE OF THE AUTHOR HAS RELATED TO THE THESIS

1. Huynh Van Man, Nguyen Tan Binh (2011). *"Treatment induction phase adult acute lymphoblastic leukemia with GRAALL 2005 regimen"*. HCM City Medical Journal, No. 4 (15), pp 142-146.
2. Huynh Van Man, Nguyen Tan Binh, Nguyen Ha Thanh (2012). *"Initial application Hyper CVAD regimen plus imatinib mesylate treatment Ph(+) acute lymphoblastic leukemia"*. Journal of Medicine Vietnam, special number (392), pp 42-52.
3. Huynh Van Man, Nguyen Ha Thanh, Nguyen Tan Binh (2012). *"Research and application GRAALL 2005 regimen treatment Ph(-) adult acute lymphoblastic leukemia: 3-year follow-up"*. Vietnam Journal of Medicine, special number (396), pp 12-16.
4. Huynh Van Man, Phan Thi Xinh, Nguyen Phuong Lien, Nguyen Ha Thanh, Nguyen Tan Binh (2013). *"Characteristics of immunophenotype and cytogenetic before and after treatment of adult acute lymphoblastic leukemia "*. HCM City Medical Journal, 5 (17), pp 132-136.
5. Huynh Van Man, Nguyen Tan Binh (2014). *"Effective treatment Ph(-) adult acute lymphoblastic leukemia with GRAALL 2005 regimen"*. Journal of Medicine Ho Chi Minh City, No. 1 (18), p 242 -246.
6. Huynh Van Man, Nguyen Ha Thanh, Nguyen Tan Binh (2014). *"Research and application GRAALL 2005 regimen treatment adult T cell acute lymphoblastic leukemia"*. Vietnam Journal of Medicine, special number (423), pp 404-407.
7. Huynh Van Man, Phu Chi Dung, Nguyen Tan Binh (2014). *"The application GRAALL 2005 regimen treatment Ph(+) acute lymphoblastic leukemia"*. Journal of Clinical Medicine, No. 23, pp 46- 50.