

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi.

Những số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm về lời cam kết này.

*Hà Nội ngày 10-8-2015*

NCS Nguyễn Thị Mai Hương

## TÔI XIN TRÂN TRỌNG CẢM ƠN

Ban Giám hiệu, Khoa sau đại học trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Ban Giám đốc, Bệnh viện Nhi Trung Ương và các khoa Huyết học xét nghiệm, Sinh hóa, Di truyền Sinh học phân tử, Chẩn đoán hình ảnh, các phòng ban đã giúp đỡ và cho tôi môi trường học tập và nghiên cứu thuận lợi.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS Bùi Văn Viên, người đã tận tình dạy dỗ, động viên giúp đỡ tôi trong nhiều năm qua, từ khi tôi bắt đầu làm việc trong lĩnh vực ung thư Nhi khoa cho đến nay.

Tôi xin cảm ơn và bày tỏ lòng biết ơn với GS.TS Nguyễn Công Khanh, người thầy không những luôn dạy dỗ, chỉ bảo cho tôi những kiến thức quý báu ngay từ khi còn là sinh viên chuyên khoa Nhi, mà còn nâng đỡ tôi trong suốt quá trình làm luận văn cao học và luận án tiến sỹ.

Tập thể khoa Ung Bướu, Huyết học Lâm sàng, Bệnh viện Nhi Trung ương, gia đình thứ hai của tôi, luôn chia sẻ cùng tôi những khó khăn trong công việc, giúp tôi vượt qua khó khăn để hoàn thành luận án.

Các thầy cô, anh chị và các bạn đồng nghiệp thuộc bộ môn Nhi trường Đại học Y Hà Nội, luôn nhiệt tình và tạo điều kiện giúp đỡ tôi để tôi có thể hoàn thành luận án.

Những bệnh Nhi và gia đình các cháu, nếu không có họ tôi không thể hoàn thành luận án này. Tôi xin nghiêng mình tưởng nhớ những cháu bé đã mất vì căn bệnh này.

Sau cùng, tôi xin dành lời cảm ơn sâu sắc cho những người thân yêu trong gia đình mình, những người bạn thân thiết, luôn là chỗ dựa vững chắc cho tôi để tôi có thể vượt qua mọi trở ngại hoàn thành luận án này.

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ALL:	Acute lymphoblastic leukemia (bạch cầu cấp dòng lympho)
AIEOP:	Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (Italy);
BC:	Bạch cầu
BCC:	Bạch cầu cấp
FAB:	French- American- British
BFM:	Berlin- Frankfurt- Munster Study
BVNTU:	Bệnh viện nhi trung ương
BV HHTM TPHCM:	Bệnh viện huyết học truyền máu TP Hồ Chí Minh
CCG:	Children cancer Group
COALL:	Cooperative ALL Study Group (Germany)
COG:	Children Oncology Group
DTTB:	Di truyền tế bào
DFCI:	Dana- Faber Cancer Institute
DCOG:	Dutch Childhood Oncology Group (Netherlands)
EFS:	Event Free Survival (Tỷ lệ sống không bệnh)
FAB:	Phân loại French- American- British
NST:	Nhiễm sắc thể
MDTB:	Miễn dịch tế bào
MRD:	Minimal Residual Disease (Bệnh tồn dư tối thiểu)
MTX:	Methotrexate
NCI:	National Cancer Institute (Viện ung thư quốc gia Hoa kỳ)
NOPHO:	Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology
OS:	Overall Survival (Tỷ lệ sống chung toàn bộ)
POG:	Pediatric Oncology Group

Ph:	Philadenphia
SJCRH:	St. Jude Children's Research Hospital ( <i>USA</i> )
SIOP:	International Society of Paediatric Oncology
TKTU:	Thần kinh trung ương
TCCSG:	Tokyo Children's Cancer Study Group
TPOG:	Taiwan Peditric Oncology Group
TX1:	Đáp ứng tủy xương với tỷ lệ tế bào blast < 5%
TX2:	Đáp ứng tủy xương với tỷ lệ tế bào blast từ 5%- 25%
TX3:	Đáp ứng tủy xương với tỷ lệ tế bào blast >25%
UKALL:	UK Medical Research Council Working Party on Childhood Leukemia ( <i>UK</i> )
WBC:	White Blood Cell (Bạch cầu máu ngoại biên)
6MP:	6 Mecapto purin

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. DỊCH TỄ HỌC BỆNH ALL .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ XÉT NGHIỆM CỦA ALL .....</b>	<b>5</b>
1.2.1. Đặc điểm lâm sàng.....	5
1.2.2. Đặc điểm xét nghiệm .....	7
<b>1.3. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG VÀ NHÓM NGUY CƠ .....</b>	<b>13</b>
1.3.1. Phân loại ALL theo nguy cơ.....	14
1.3.2. Phân loại ALL theo yếu tố tiên lượng .....	14
<b>1.4. ĐIỀU TRỊ.....</b>	<b>17</b>
1.4.1. Điều trị giai đoạn cảm ứng .....	19
1.4.2. Điều trị củng cố và duy trì .....	21
1.4.3. Thời gian điều trị .....	26
1.4.4. Chăm sóc trợ giúp.....	27
1.4.5. Chế độ dinh dưỡng.....	30
1.4.6. Điều trị ALL tái phát .....	30
1.4.6.1. Tái phát tủy xương.....	30
1.4.6.2. Tái phát hệ TKTU.....	32
1.4.6.3. Tái phát tinh hoàn.....	33
<b>1.5. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THEO PHÁC ĐỒ CCG 1961.</b>	<b>34</b>
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>39</b>
<b>2.1. ĐỐI TƯỢNG .....</b>	<b>39</b>
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng .....	39
2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán BCC.....	39
2.1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán ALL.....	40
2.1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán ALL nguy cơ cao .....	40

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị .....	41
<b>2.2. NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>41</b>
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	41
2.2.2. Nội dung nghiên cứu.....	42
2.2.2.1. Nội dung nghiên cứu của mục tiêu 1.....	42
2.2.2.2. Nội dung nghiên cứu của mục tiêu 2.....	44
2.2.2.3. Tóm tắt phác đồ điều trị CCG 1961 .....	47
2.2.3. Các kỹ thuật sử dụng .....	49
2.2.4. Tiêu chuẩn đánh giá.....	50
2.2.5. Phương pháp theo dõi bệnh nhân .....	52
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>56</b>
<b>3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM.....</b>	<b>56</b>
3.1.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng.....	56
3.1.1.1. Tuổi, giới tính .....	56
3.1.1.2. Đặc điểm lâm sàng .....	57
3.1.2. Đặc điểm máu ngoại vi .....	58
3.1.3. Đặc điểm tủy xương bệnh nhân ALL nguy cơ cao.....	59
3.1.3.1. Phân loại ALL từ tế bào tủy xương .....	59
3.1.3.2. Đặc điểm di truyền tế bào bệnh nhân ALL nguy cơ cao .....	60
3.1.4. Một số yếu tố tiên lượng liên quan đến bệnh ALL.....	65
3.1.4.1. So sánh các yếu tố tiên lượng với tuổi.....	65
3.1.4.2. So sánh một số yếu tố tiên lượng bệnh ALL giữa nam và nữ... ..	66
<b>3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THEO PHÁC ĐỒ CCG 1961 .....</b>	<b>66</b>
3.2.1. Kết quả điều trị giai đoạn cảm ứng.....	67
3.2.2. Kết quả điều trị các giai đoạn sau cảm ứng .....	72
3.2.3. Kết quả điều trị phác đồ CCG 1961 theo ước tính Kaplan- Meyer	74

<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN .....</b>	<b>84</b>
<b>4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM .....</b>	<b>84</b>
4.1.1. Dịch tể và đặc điểm lâm sàng .....	84
4.1.2. Đặc điểm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi .....	86
4.1.3. Đặc điểm tế bào tủy xương.....	88
<b>4.2. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TIÊN LƯỢNG BỆNH .....</b>	<b>92</b>
<b>4.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THEO PHÁC ĐỒ CCG 1961 .....</b>	<b>93</b>
4.3.1. Kết quả điều trị giai đoạn cảm ứng.....	93
4.3.2. Tác dụng phụ và độc tính của thuốc trong điều trị cảm ứng .....	94
4.3.3. Kết quả điều trị ALL nguy cơ cao theo phác đồ CCG 1961 sau giai đoạn cảm ứng .....	100
4.3.4. Kết quả điều trị theo ước tính theo Kaplan- Meyer.....	103
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>113</b>
<b>NHỮNG ĐIỂM ĐÓNG GÓP CỦA ĐỀ TÀI.....</b>	<b>115</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>116</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm lúc chẩn đoán của trẻ ALL.....	10
Bảng 1.2. Định nghĩa tình trạng thâm nhiễm hệ TKTU' dựa vào dịch não tủy. 12	
Bảng 1.3. Các yếu tố lâm sàng và sinh hóa ảnh hưởng đến kết quả điều trị ..	13
Bảng 1.4. Đặc điểm tuổi và WBC ở bệnh nhân ALL tế bào pre B .....	17
Bảng 1.5. Kết quả điều trị từ những nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em mắc ALL. 24	
Bảng 1.6. Phân loại nguy cơ của ALL tái phát. ....	34
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân ALL nguy cơ cao theo nhóm tuổi. ....	56
Bảng 3. 2. Phân bố bệnh nhân ALL theo giới tính .....	56
Bảng 3.3. Phân bố các dấu hiệu lâm sàng thường gặp trong ALL .....	57
Bảng 3.4. So sánh đặc điểm lâm sàng của trẻ mắc ALL tế bào B và T.....	57
Bảng 3.5. Đặc điểm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi .....	58
Bảng 3.6. Số lượng tế bào tủy và tỷ lệ lymphoblast trong tủy xương. ....	59
Bảng 3.7. Phân loại ALL theo FAB.....	59
Bảng 3.8. Phân bố kiểu hình miễn dịch tế bào lymphoblast.....	60
Bảng 3.9. Kết quả cây NST từ tế bào tủy xương .....	61
Bảng 3.10. Các bất thường trong cây NST ở 12 bệnh nhân .....	64
Bảng 3.11. Các yếu tố không thuận lợi liên quan với tuổi. ....	65
Bảng 3.12. So sánh yếu tố không thuận lợi liên quan đến trẻ nam và nữ.....	66
Bảng 3.13. Phân bố tình trạng tủy đồ ở ngày 7 của điều trị tấn công.....	67
Bảng 3.14. Tình trạng tủy ngày 14 của các bệnh nhân có M2 hoặc M3 ở ngày 7 của điều trị cảm ứng. ....	67
Bảng 3.15. Các tác dụng phụ xảy ra trong giai đoạn điều trị cảm ứng.....	68
Bảng 3.16. Một số thay đổi cận lâm sàng trong giai đoạn điều trị cảm ứng. .	69
Bảng 3.17. Một số rối loạn sinh hóa .....	70
Bảng 3.18. Kết quả lui bệnh ở giai đoạn cảm ứng.....	71
Bảng 3.19. Kết quả cấy máu ở 80 bệnh nhân nghi nhiễm trùng huyết.....	71



Bảng 3.20. Kết quả điều trị theo phác đồ CCG 1961. ....	72
Bảng 3.21. So sánh một số yếu tố tiên lượng giữa bệnh nhân sống và bệnh nhân tử vong được điều trị theo phác đồ CCG 1961. ....	73
Bảng 3.22. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) theo thời gian. ....	74
Bảng 3.23. Thời gian sống thêm không bệnh (EFS) theo thời gian. ....	75
Bảng 3.24. So sánh thời gian sống thêm toàn bộ theo giới tính ....	76
Bảng 3.25. So sánh thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi.....	77
Bảng 3.26. Thời gian sống thêm toàn bộ của đáp ứng nhanh và đáp ứng chậm. .	78
Bảng 3.27. Thời gian sống thêm không bệnh theo giới.....	79
Bảng 3.28. Thời gian sống thêm không bệnh theo tuổi.....	80
Bảng 3.29. So sánh thời gian sống thêm không bệnh giữa đáp ứng nhanh và đáp ứng chậm ở ngày 7 của điều trị cảm ứng. ....	81
Bảng 3.30. Kết quả phân tích tương quan đơn biến bằng mô hình Cox's propotional hazard đối với tiên lượng bệnh ALL nguy cơ cao.....	82
Bảng 3.31. Kết quả phân tích đa biến một số yếu tố có liên quan đến tỷ lệ sống OS . ....	83
Bảng 4.1. Tỷ lệ giữa nam/ nữ trong các nghiên cứu về ALL nguy cơ cao.....	84
Bảng 4.2. Các đặc điểm lâm sàng thường gặp trong ALL.....	85
Bảng 4.3. Kết quả xét nghiệm máu ngoại biên lúc chẩn đoán.....	87
Bảng 4.4. Phân loại ALL theo FAB.....	89
Bảng 4.5. Tỷ lệ tử vong ở giai đoạn cảm ứng của các nhóm nghiên cứu.....	99
Bảng 4.6. Tỷ lệ tái phát theo một số nghiên cứu. ....	101
Bảng 4.7. Tỷ lệ sống toàn bộ OS và không bệnh EFS theo từng thời điểm. ....	105
Bảng 4.8. Số bệnh nhân tử vong và tái phát trong điều trị giữa nam và nữ .	106

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) theo ước tính Kaplan- Meyer.....	74
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ sống không bệnh (EFS) theo ước tính Kaplan- Meyer. ....	75
Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) theo giới.....	76
Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi.....	77
Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm không bệnh của đáp ứng nhanh (RER) và đáp ứng chậm (SER). ....	78
Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm không bệnh theo giới.....	79
Biểu đồ 3.7. So sánh thời gian sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi. ....	80
Biểu đồ 3.8. So sánh thời gian sống thêm không bệnh giữa nhóm bệnh nhân có đáp ứng điều trị nhanh và đáp ứng điều trị chậm .....	81

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp (BCC) hay còn gọi là loxêmi cấp, là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất ở trẻ em trên thế giới. Bệnh chiếm khoảng gần một phần ba các bệnh ung thư ở trẻ em dưới 14 tuổi[1]. Đây là bệnh của hệ thống tạo máu do sự tăng sinh không kiểm soát được của một hay nhiều dòng tế bào non ác tính. Trong bệnh BCC, loxêmi cấp dòng lympho (ALL: Acute Lymphoblastic leukemia) chiếm khoảng 75% tất cả các loại ung thư máu[2]. ALL tại châu Á chiếm 51% ở trẻ em dưới 15 tuổi[3]. Đặc điểm chung của BCC là bệnh thường diễn biến nhanh, từ khi có triệu chứng đầu tiên đến lúc tình trạng bệnh nhân nặng thường trong khoảng thời gian ngắn, hầu hết là dưới 1 tháng, xét nghiệm máu và tủy xương thấy có nhiều tế bào non ác tính. Trẻ em mắc bệnh dễ dẫn đến tử vong sớm nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời. Ở Mỹ mỗi năm có khoảng 4900 trẻ được chẩn đoán ALL với tỷ lệ mắc mới khoảng 29 trẻ/1triệu trẻ Mỹ[4]. Tỷ lệ mắc mới của ALL gặp nhiều nhất ở lứa tuổi từ 2-5 tuổi, gặp ở trẻ nam nhiều hơn trẻ nữ, đặc biệt ở lứa tuổi dậy thì và có xu hướng giảm dần ở Hoa kỳ và Anh[2]. Tần số mắc ALL ở trẻ em ở nhóm tuổi từ 2 - 3 tuổi là > 90 ca bệnh/ 1 triệu trẻ em/năm nhưng tỷ lệ này giảm xuống còn ít hơn 30 trường hợp/1 triệu ở nhóm trẻ 8 tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh ALL ở trẻ từ 2 - 3 tuổi lớn hơn gấp 4 lần so với trẻ nhỏ < 1 tuổi và lớn hơn từ 4 - 5 lần so với trẻ trên 10 tuổi[5].

Từ những năm 60 của thế kỷ XX, tỷ lệ sống sót của bệnh nhân bị mắc bệnh BCC rất thấp, chỉ dưới 1%. Song những năm gần đây, ALL ở trẻ em được coi là một bệnh ung thư có khả năng điều trị được với tỷ lệ khỏi trên 80%. Có được kết quả này là nhờ vào những tiến bộ về phân loại bệnh, hoá trị liệu, về ứng dụng những tiến bộ miễn dịch học, di truyền học, sinh học phân tử trong việc đánh giá, điều trị, hiểu biết các yếu tố tiên lượng, theo dõi tiến

triển bệnh. Đặc biệt, điều trị ALL ở trẻ em được trích dẫn như là một trong những câu chuyện thành công thực sự của y học hiện đại. Thành công này có được là do sự phát triển của thuốc điều trị ung thư, sự hiểu biết về phối hợp và sử dụng thuốc ung thư có hiệu quả hơn và những tiến bộ trong điều trị trợ giúp.

Ở Việt nam, Nguyễn Hoàng Nam đã có nghiên cứu bước đầu về lâm sàng và cận lâm sàng của ALL nguy cơ cao với 164 bệnh nhân năm 2006[6]. Đến năm 2007, Bùi Ngọc Lan đã có nghiên cứu về kết quả điều trị ALL nguy cơ không cao trên 98 bệnh nhân với tỷ lệ sống không bệnh đạt 68,1%[7]. Một số nghiên cứu tại bệnh viện Nhi Trung ương (BVNTU), bệnh viện huyết học truyền máu thành phố Hồ Chí Minh (BV HHTM TPHCM) và bệnh viện K đã có những đánh giá ban đầu về kết quả điều trị ALL nhưng sử dụng phác đồ điều trị khác nhau như FRALLE (Pháp), ALL-BFM 90. Hiện chưa có nghiên cứu nào riêng về ALL nhóm nguy cơ cao ở trẻ em được đánh giá toàn diện, điều trị thống nhất và theo dõi bệnh nhân theo một phác đồ phù hợp với thực tiễn Việt nam, từng bước tiếp cận trình độ quốc tế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và đánh giá kết quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho nhóm nguy cơ cao ở trẻ em theo phác đồ CCG 1961”**. Đề tài được thực hiện với 2 mục tiêu:

- 1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh bạch cầu cấp dòng lympho nhóm nguy cơ cao ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Trung ương.*
- 2. Đánh giá kết quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho nhóm nguy cao ở trẻ em theo phác đồ CCG 1961 có điều chỉnh tại bệnh viện Nhi Trung ương.*

Với kết quả nghiên cứu thu được, tôi hy vọng sẽ rút ra bài học kinh nghiệm góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán, điều trị và chăm sóc bệnh nhân mắc ALL nhóm nguy cơ cao ở trẻ em tại Việt nam.

## CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

### 1.1. DỊCH TỄ HỌC BỆNH ALL

Theo thống kê trên thế giới cũng như ở Việt nam, ALL là bệnh ung thư hay gặp nhất ở trẻ em. Sự xuất hiện của bệnh được mô tả lần đầu ở nước Anh vào những năm 1920, tiếp sau đó là ở Mỹ vào những năm 1940 và ở Nhật Bản vào những năm 1960, sự xuất hiện của bệnh vào những mốc thời gian trên là những thời gian tương ứng với những giai đoạn phát triển công nghiệp hóa của những nước này gợi ý sự xuất hiện của những yếu tố môi trường mới gây ung thư máu[8]. Tỷ lệ mắc hàng năm của ALL trẻ em trên toàn thế giới khoảng 1 đến 4 ca/ 100.000 trẻ dưới 15 tuổi, tỷ lệ mắc mới của ALL gặp nhiều nhất ở lứa tuổi từ 2-5 tuổi[9], gặp ở trẻ nam nhiều hơn trẻ nữ, đặc biệt ở lứa tuổi dậy thì. Trong những nghiên cứu trước đây cho thấy giới nam có yếu tố tiên lượng xấu hơn. Một nghiên cứu trong quần thể ở những người Pháp sống ở vùng Quebec (Canada) nguy cơ bệnh BCC xuất hiện nhiều hơn ở trẻ trai có các allele glutathione S transferase (GST) và cytochrome P-450 trong khi ở trẻ gái chỉ có allele cytochrome P-450. Những nghiên cứu khác cũng cho thấy một số kháng nguyên bạch cầu người HLA-DRB4\*01 và đột biến C282Y ở gen HFE có nguy cơ phát triển thành bệnh BCC ở trẻ trai. ALL gặp ở trẻ da trắng nhiều hơn da đen. Bệnh ALL thường phổ biến hơn ở Trung Quốc, Ấn Độ tuy nhiên vẫn còn ít hơn ở các nước công nghiệp phương Tây. Ở các vùng địa lý khác nhau người ta thấy các kiểu hình miễn dịch của ALL khác nhau, ở các nước đang phát triển chủ yếu gặp ALL tế bào B trong khi ở các nước công nghiệp thì lại gặp tỷ lệ ALL tế bào T nhiều hơn, điều này cho thấy trẻ ở các nước công nghiệp phơi nhiễm với yếu tố gây BCC nhiều hơn[2]. Ở Việt nam, tỷ lệ mắc ung thư hàng năm khoảng 52 ca/ triệu trẻ em, mỗi năm có khoảng 1405 trẻ mắc ung thư tính đến năm 2013[10]. Tại

BVNTU, theo Nguyễn Công Khanh mặc dù số lượng bệnh nhân mắc bệnh BCC được chẩn đoán nhiều nhưng chỉ có 36% chấp nhận điều trị và chỉ có 8% bệnh nhân được theo dõi, điều trị đầy đủ theo phác đồ từ năm 1995- 1997. Bệnh BCC chiếm 45,2% các bệnh ung thư trẻ em, mỗi năm có khoảng 170 bệnh nhân mới vào viện và tỷ lệ bệnh ALL chiếm 67,5% [11]. Tại Guatemala, 42% bệnh nhân bỏ điều trị trước năm 1995 nhưng đến năm 2014, tỷ lệ này giảm xuống còn 0,3% [3]. Trên thế giới có hơn 80% trẻ em ung thư ở các nước đang phát triển, hầu hết bệnh nhân không được chăm sóc sức khỏe. Do đó bệnh thường đang tiến triển khi được phát hiện làm cơ hội cứu sống mỏng manh hơn. Ngược lại ở các nước giàu có tỷ lệ cứu sống trẻ mắc ung thư đạt tới 75% tất cả các loại ung thư [12]. Rối loạn cơ bản của bệnh BCC là sự tăng sinh không kiểm soát được của dòng bạch cầu non, lấn át các dòng tế bào máu bình thường tại tuỷ xương và di căn tới các cơ quan khác. BCC được điều trị chủ yếu bằng hóa chất, trong những trường hợp có di căn não, màng não hoặc tinh hoàn thì được kết hợp điều trị tia xạ.

Trước đây, phác đồ điều trị BCC thường chỉ có điều trị cảm ứng và duy trì, vì vậy tỷ lệ tử vong thường cao do trẻ bị tái phát ngay. Các nhóm nghiên cứu điều trị đã trải qua nhiều năm để xây dựng và điều chỉnh các phác đồ điều trị giúp cho tỷ lệ sống tăng lên rõ rệt như nhóm BFM (Berlin- Frankfurt- Munster), Norpho (Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology), CCG (Children's Cancer Group), POG (Pediatric Oncology Group), SIOP (International Society of Paediatric Oncology)... Các phác đồ hiện nay được áp dụng trên thế giới đều chia bệnh nhân theo nhóm nguy cơ để điều trị. Tùy theo phác đồ được ứng dụng ở các nước khác nhau mà chia bệnh nhân thành các nhóm nguy cơ. Có những phác đồ chia bệnh nhân thành 4 nhóm: Nguy cơ thấp, nguy cơ thường, nguy cơ cao và nguy cơ rất cao. Trẻ dưới 1 tuổi mắc

loxêmi cấp thường có tiên lượng xấu nên có một phác đồ điều trị riêng cho bệnh ở lứa tuổi này. Ở Việt Nam, tại BVNTU đang sử dụng phác đồ của nhóm nghiên cứu về ung thư trẻ em tại Hoa kỳ CCG có chỉnh sửa cho phù hợp với điều kiện thực tế. Bệnh ALL nhóm nguy cơ cao ở trẻ em có một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng tương tự như ALL của các nhóm nguy cơ khác với những đặc điểm như sau:

## **1.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ XÉT NGHIỆM CỦA ALL**

Các triệu chứng lâm sàng biểu hiện trong bệnh BCC là do sự thâm nhiễm của các nguyên bào lymphô (lymphoblast) tại tủy xương và các bộ phận khác trong cơ thể. Trẻ mắc bạch cầu cấp dòng tủy (AML) có thể gần như không có triệu chứng hoặc triệu chứng đầu tiên là nhiễm trùng máu hoặc chảy máu đe dọa cuộc sống; thâm nhiễm da (leukemia cutis) thường là dấu hiệu đầu tiên ở BCC trẻ sơ sinh.

### **1.2.1. Đặc điểm lâm sàng [6,7, 13]**

#### *Biểu hiện toàn thân:*

Mệt mỏi, chán ăn, da xanh do thiếu máu, sốt thất thường gặp ở 60% các trường hợp, đáp ứng kém với kháng sinh.

#### *Triệu chứng do tăng sinh nguyên bào lympho ở tủy xương:*

Khi các nguyên bào lympho tăng sinh sẽ lấn át các dòng tủy bình thường gây ra các triệu chứng: thiếu máu mức độ từ nhẹ đến nặng, da xanh, niêm mạc nhợt; xuất huyết dưới da và niêm mạc đa hình thái hoặc chảy máu mũi, chân răng, võng mạc, đôi khi có chảy máu tiêu hoá, nội sọ, phổi và rối loạn các yếu tố đông máu, trường hợp nặng có thể có xuất huyết nội tạng; sốt thất thường và kéo dài, dễ bị nhiễm trùng do giảm bạch cầu hạt.

Biểu hiện xâm nhập ngoài tuỷ:

Thâm nhiễm hệ thống lympho: Bệnh nhân thường có biểu hiện lâm sàng đặc trưng là hạch to khu trú hoặc toàn thân (có thể ở ngoại vi, trung thất trên hoặc mạc treo ổ bụng), gan to, lách to với các mức độ khác nhau.

Thâm nhiễm tại hệ thần kinh trung ương: Thường xảy ra ở khoảng 5% trẻ mắc BCC giai đoạn sớm. Biểu hiện lâm sàng như tăng áp lực nội sọ: nôn, đau đầu, li bì hoặc kích thích, nhìn mờ hoặc cứng gáy, co giật hiếm gặp hơn. Khi nhu mô não bị tổn thương có các triệu chứng của liệt các dây thần kinh sọ, liệt nửa người. Các triệu chứng liên quan đến vùng dưới đồi như biến đổi trạng thái tâm thần, tăng cân, rậm lông.

Biểu hiện ở đường sinh dục, tiết niệu: Thâm nhiễm tinh hoàn thường xảy ra muộn ở giai đoạn tái phát ở trẻ trai. Tinh hoàn thường to và đau; có thể thấy sưng một bên tinh hoàn nhưng theo kết quả giải phẫu bệnh thì thường có thâm nhiễm cả hai bên. Thâm nhiễm buồng trứng thường ít gặp. Thâm nhiễm thận gây thận to, đái máu, cao huyết áp, có thể gây suy thận (thường là BCC dòng lympho B). Các biểu hiện khác hiếm gặp như cương đau dương vật, thâm nhiễm hạch ở vùng khung chậu.

Thâm nhiễm ở đường tiêu hoá: Biểu hiện chủ yếu là xuất huyết đường tiêu hoá. Các triệu chứng khác như phản ứng thành bụng vùng hố chậu phải, chướng bụng, nôn nhiều, hội chứng nhiễm trùng ruột kiểu thương hàn hoặc hoại tử và chảy máu thành ruột như viêm ruột.

Thâm nhiễm ở hệ xương khớp: 40% các trường hợp có đau xương ở giai đoạn đầu của bệnh, nhất là trẻ nhỏ do thâm nhiễm nguyên bào lympho vào màng xương, xương, khớp. Biểu hiện sớm là đi khập khiễng, đau các xương dài, không chịu bước đi. Tổn thương trên phim X-quang gặp ở 24% các trường hợp với các biểu hiện loãng xương, ngừng phát triển xương.



*Biểu hiện ở mắt:*

Gặp ở 1/3 trẻ với biểu hiện xuất huyết và phù gai thị.

*Biểu hiện ở tim:* Dưới 5% bệnh nhân có triệu chứng này trên lâm sàng nhưng khi mô tử thi có tới 1/2 đến 1/3 các trường hợp có thâm nhiễm tim.

*Biểu hiện tại phổi:* Triệu chứng hay gặp là xuất huyết phổi do giảm tiêu cầu. 50% số trẻ mô tử thi có xuất huyết phổi

*Biểu hiện tại các bộ phận khác:* Bệnh có thể gặp thâm nhiễm da ở 1/2 số trẻ với các cục nhỏ dưới da (leukemia cutis). Biểu hiện hiếm gặp hơn như tuyến nước bọt to (hội chứng Mikulicz), thâm nhiễm vào amygdal, VA, ruột thừa, mạc treo ruột dẫn đến can thiệp ngoại khoa trước khi được chẩn đoán là ALL.

**1.2.2. Đặc điểm xét nghiệm[13, 14]:**

Xét nghiệm công thức máu giúp cho chẩn đoán ban đầu nghi ngờ bệnh nhân mắc BCC. Tuy nhiên, khoảng 10% số trẻ có công thức máu bình thường. Hồng cầu thường giảm từ vừa đến nặng. Số lượng bạch cầu (WBC) có thể bình thường hay tăng cao, có nhiều lymphoblast xuất hiện ở máu ngoại biên. Một số trường hợp lymphoblast chưa xuất hiện ở máu ngoại vi nhưng có số lượng BC hạt trung tính giảm nặng. 74% các trường hợp có số lượng tiểu cầu  $< 100.000/mm^3$ , nó phản ánh tình trạng lymphoblast lấn át mẫu tiểu cầu trong tủy xương.

Xét nghiệm để chẩn đoán BCC là huyết tủy đồ, trong đó tủy đồ đóng vai trò quyết định. Một số xét nghiệm khác khi chọc tủy xương như miễn dịch tế bào, cấy nhiễm sắc thể (NST) từ tế bào tủy xương có giá trị tiên lượng và lựa chọn phác đồ điều trị.

- *Tủy đồ:* Số lượng tế bào tủy tăng nhưng cũng có thể bình thường hoặc giảm. Chẩn đoán xác định là ALL khi tế bào blast trong tủy xương trên 25%. Các dòng tế bào khác bị lấn át mạnh và đều giảm nặng, dòng hồng cầu giảm dưới 10% và dòng bạch cầu hạt giảm dưới 30% tế bào tủy. Số lượng tế bào

tủy tăng nhưng cũng có thể bình thường hoặc giảm. Nhuộm Wright- Giemsa để xác định hình thái nguyên bào bạch cầu thuộc dòng lympho hay dòng tủy. Khi bệnh nhân được xác định mắc BCC, xét nghiệm tủy xương sẽ được làm miễn dịch tế bào và cấy NST để khẳng định chẩn đoán sâu hơn là ALL tế bào pre B hay B, T hay AML. Kết quả của cấy NST có giá trị tiên lượng bệnh nhân, từ đó lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp.

- *Hóa học tế bào*: cùng với phân loại hình thái tế bào giúp phân biệt tế bào thuộc dòng tủy hay dòng lympho. Trong ALL, lymphoblast âm tính với MPO và chloroacetate esterase. Trên thực tế, nếu chỉ dựa vào hai tiêu chuẩn này thì không phân loại được hoặc rất khó khăn nên việc phân loại cần được hoàn thiện dựa vào miễn dịch tế bào và di truyền tế bào và phân tử.

- *Miễn dịch tế bào (MDTB)*: Đây là xét nghiệm có thể chẩn đoán được hầu hết các trường hợp ALL. Các kháng nguyên của lymphoblast được xác định bằng cách sử dụng các kháng thể đơn dòng (monoclonal antibodies: Moabs), kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang hoặc đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry). Chẩn đoán xác định một dòng tế bào cần ít nhất một dấu ấn có độ nhạy cao. Ví dụ: lympho B: CD10, CD19, CD79a; lympho T: CD3, CD5, CD7; tế bào tủy: CD13, CD 15, CD33. Trường hợp phối hợp cả 2 kiểu hình trên cùng một lymphoblast (biphenotype) hoặc phối hợp 2 dòng (bilinaege) trên cùng một bệnh nhân được phát hiện bằng kiểu hình miễn dịch.

- *Di truyền tế bào và phân tử*: Trước kia, phân tích về di truyền học tế bào của ALL bị cản trở do những khó khăn trong việc nhuộm băng NST và kỹ thuật nuôi cấy tế bào để có được NST chất lượng tốt. Vì vậy chỉ có khoảng 50% các trường hợp ALL được tìm thấy có bất thường về di truyền. Ngày nay, những tiến bộ về kỹ thuật di truyền tế bào và phân tử đã làm tăng tỷ lệ thành công trong phát hiện các đột biến chất liệu di truyền của bệnh ALL, giúp cho các nhà khoa học thấy được tầm quan trọng của việc phát hiện ra

những bất thường di truyền tế bào trong giải thích cơ chế bệnh sinh và tiên lượng của các bệnh máu ác tính, bao gồm ALL. Ở hầu hết các trung tâm nghiên cứu, bệnh BCC đã được phát hiện tỷ lệ bất thường NST chiếm tới 60-85% các trường hợp bệnh ALL. Với những bệnh nhân có kết quả NST bình thường hoặc điều trị thất bại, nhờ có kỹ thuật FISH hoặc các kỹ thuật sinh học phân tử mà người ta đã xác định được các đột biến gen có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán cũng như tiên lượng bệnh.

Hầu hết các đột biến gen được tìm thấy ở người lớn ALL cũng tương tự như ở trẻ em ALL nhưng có khác nhau đáng kể về sự phân bố và về sinh bệnh học. Ở trẻ nhỏ, 85% có đột biến cấu trúc lại của gen *MLL* trong khi đột biến loại trên lưỡng bội và loại chuyển đoạn NST t(9;22) chiếm tỷ lệ rất nhỏ. Ngược lại, ở trẻ lớn hơn, đột biến loại trên lưỡng bội gặp ở 25% các bất thường được tìm thấy trong khi bất thường gen *MLL* chỉ có 5%. Sự có mặt của gen lai *ETV6/AML1* được quan sát thấy ở 25% trẻ em. Những bất thường về NST được tìm thấy trong ALL có thể là bất thường về số lượng hoặc bất thường về cấu trúc NST đơn độc hoặc phối hợp cả 2 loại. Khoảng một nửa các trường hợp ALL có bất thường số lượng NST, có thể chỉ có bất thường về số lượng NST hoặc phối hợp cả bất thường số lượng và cấu trúc NST. Một số dạng bất thường số lượng NST được khẳng định trong bệnh ALL nhưng một số dạng bất thường khác lại không thấy đóng vai trò quan trọng vì còn có các chuyển đoạn đặc biệt khác kèm theo. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng bất thường về số lượng NST loại trên lưỡng bội (> 50 NST) có tiên lượng tốt hơn loại dưới lưỡng bội với số lượng NST < 45 NST, dưới lưỡng bội có tiên lượng không tốt cần lựa chọn phác đồ điều trị tích cực hơn. Một số bất thường về cấu trúc NST như chuyển đoạn, thêm đoạn, mất đoạn trong đó có những chuyển đoạn có tiên lượng xấu như chuyển đoạn t(9;22), t(4;11) thường gắn

với kết quả điều trị thất bại, dễ tái phát. Những bệnh nhân có chuyển đoạn t(12;21) hoặc 3 NST số 4, 10, 17 thì có tiên lượng tốt hơn[2, 15, 16, 17].

Bảng 1.1. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm lúc chẩn đoán của trẻ ALL[2].

Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm	Tỷ lệ % bệnh nhân
<b>Lâm sàng:</b>	
Sốt	61
Xuất huyết	48
Đau xương	23
Hạch to	50
Lách to	63
Gan to	68
<b>Xét nghiệm:</b>	
WBC: <10.000 G/L	53
10.000- 49.000 G/L	30
>50.000 G/L	17
Hemoglobin (g/dl): <7.0	43
7.0- 11.0	45
> 11.0	12
Tiểu cầu (mm <sup>3</sup> ): <20.000	28
20.000- 99.000	47
>100.000	25
Phân loại FAB: L1	84
L2	15
L3	1

- *Bệnh tồn dư tối thiểu (Minimal residual disease: MRD)*: Xét nghiệm này nhằm xác định xem số lượng tế bào non (lymphoblast) trong tủy xương

còn lại ở mức độ nào nhằm đánh giá theo dõi đáp ứng với điều trị. Dựa trên kết quả xét nghiệm này, bệnh nhân có thể tiếp tục điều trị theo phác đồ cũ (khi kết quả âm tính) hoặc cần phải chuyển sang phác đồ mới điều trị tích cực hơn (khi kết quả dương tính). Với ALL, kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy, nếu bệnh nhân có kết quả dương tính với mức 0,01% ở ngày 29-42 của phác đồ điều trị (kết thúc giai đoạn cảm ứng tùy theo phác đồ) hoặc ở bất cứ thời điểm nào sau đó trong quá trình điều trị, nguy cơ tái phát là cao hơn hẳn so với các bệnh nhân có kết quả âm tính. Đặc biệt nếu tế bào ung thư còn ở mức 1% hoặc nhiều hơn, bệnh nhân cần có chỉ định ghép tủy nếu đạt được lui bệnh lần đầu. Bệnh nhân ban đầu được xác định là nguy cơ thường nhưng nếu có MRD ở mức 1% ở ngày 15 hoặc 0,01% khi kết thúc điều trị cảm ứng cần được phân loại lại là nguy cơ cao. Ngược lại, nếu bệnh nhân có xét nghiệm âm tính ở mức 0,01% ở ngày 15 sẽ được điều trị với mức độ nhẹ hơn. Nhóm bệnh nhân này cũng có tiên lượng kết quả điều trị rất tốt, đặc biệt là những trường hợp thuộc nhóm tiền B (pre-B)[18]. Xét nghiệm tìm MRD chỉ làm trên tủy xương với dòng tế bào B vì ở trong tủy xương, tỉ lệ này luôn cao hơn ở máu ngoại vi nhưng với dòng tế bào T thì có thể làm ở máu ngoại vi vì kết quả làm ở máu ngoại vi và tủy xương là như nhau, do đó ở nhiều trung tâm lớn hiện nay lấy máu làm xét nghiệm này cho các bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho T. BVNTU hiện nay đã bắt đầu áp dụng phương pháp này để đánh giá tình trạng lui bệnh của bệnh nhân được điều trị theo phác đồ CCG ở ngày thứ 14 hoặc ngày thứ 28 của giai đoạn điều trị tấn công bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry) từ năm 2013, qua đó giúp cho các bác sỹ lâm sàng có thể đánh giá được tình trạng lui bệnh của bệnh nhân để có thể lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp tiếp theo, có bệnh nhân tiếp tục điều trị hoặc phải chuyển sang phác đồ điều trị tăng cường hơn nhằm tránh nguy cơ tái phát sau này.

- *Các xét nghiệm khác:* X-quang lồng ngực để phát hiện u trung thất, thường thấy trong ALL tế bào T, ngoài ra chụp phổi để phát hiện những trường hợp có tràn dịch màng phổi, viêm phổi hoặc chảy máu phổi nhưng thường hiếm gặp.

- *Xét nghiệm đông máu:* để phát hiện rối loạn các yếu tố đông máu hoặc đông máu rải rác trong mạch.

- *Siêu âm bụng:* để phát hiện thâm nhiễm hạch ổ bụng, gan lách thận to.

- *Tế bào dịch não tủy:* Thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương (TKTU) khi dịch não tủy có trên 5 bạch cầu/mm<sup>3</sup>, có nguyên bào (blast). Khoảng dưới 10% bệnh nhân có thâm nhiễm TKTU sau khi được điều trị dự phòng bằng tia xạ hoặc tiêm methotrexate tủy sống[19]. Khi có dấu hiệu của TKTU nên chụp cắt lớp điện toán sọ não, điện não đồ, cộng hưởng từ sọ não có thể phát hiện thấy bất thường.

Bảng 1.2. Định nghĩa tình trạng thâm nhiễm TKTU dựa vào dịch não tủy[2]

Tình trạng	Dịch não tủy
TKTU- 1	Không có tế bào blast
TKTU- 2	< 5 WBC/ $\mu$ l và kiểm tra trên máy ly tâm tế bào xác định được chính xác tế bào non (blast)
TKTU- 3	$\geq$ 5 WBC có tế bào non (hoặc liệt dây thần kinh sọ)

- *Xét nghiệm hoá sinh:* tăng ure, creatinin, giảm canxi, tăng kali, tăng axit uric máu khi có thâm nhiễm thận hoặc hội chứng phân giải u. Rối loạn chức năng thận, chức năng gan, biểu hiện bằng tăng mức SGOT, SGPT nhưng không có biểu hiện lâm sàng. Lactat dehydrogenase (LDH) thường tăng lúc chẩn đoán sau đó trở về bình thường sau điều trị lui bệnh và thường tăng trở lại khi có biểu hiện tái phát[20].

### 1.3. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG VÀ NHÓM NGUY CƠ

Trong bệnh ALL có nhiều yếu tố liên quan đến tiên lượng của việc điều trị bệnh có thành công hay thất bại. Các yếu tố liên quan đến người bệnh như: tuổi, giới tính, chủng tộc. Ở Mỹ, trẻ da trắng mắc ALL nhiều hơn trẻ da đen, tỷ lệ mắc ALL ở trẻ em có nguồn gốc Tây ban nha cao hơn với 43 trường hợp/ triệu trẻ và tỷ lệ sống thấp sau điều trị[5, 21], Các yếu tố liên quan đến nguy cơ bệnh như tuổi, số lượng WBC lúc mới chẩn đoán. Các yếu tố liên quan đến điều trị như lui bệnh sớm hay muộn sau điều trị cảm ứng ở ngày 7 hoặc ngày 14 tùy theo từng phác đồ điều trị, lui bệnh hoàn toàn sau điều trị cảm ứng (tấn công), khoảng thời gian tái phát sau điều trị lui bệnh hoàn toàn. Việc phát hiện ra các bất thường về gen và di truyền tế bào đã giúp các bác sỹ lâm sàng điều trị bệnh ALL biết được một số các dạng bất thường NST có tiên lượng tốt hay tiên lượng xấu, từ đó mà việc lựa chọn phác đồ điều trị trở nên chính xác hơn, đồng thời cũng tìm ra được lý do gây nên thất bại điều trị trước kia. Ví dụ như bệnh nhân có chuyển đoạn NST loại t(9;22), t(4;11) hay bất thường số lượng NST loại dưới lưỡng bội (NST < 45) thì mặc dù không có những yếu tố tiên lượng xấu khác nhưng khả năng thất bại điều trị là rất cao nếu không được áp dụng những phác đồ điều trị tích cực hơn và tăng cường hơn[15]. Bệnh nhân có các chuyển đoạn này hay dưới lưỡng bội được xếp vào ALL nhóm nguy cơ cao

Bảng 1.3. Các yếu tố lâm sàng và sinh học ảnh hưởng đến kết quả điều trị[22].

Yếu tố	Thuận lợi	Không thuận lợi
Tuổi lúc chẩn đoán	1- 9 tuổi	< 1 hoặc > 9 tuổi
Giới tính	Gái	Trai
WBC	Thấp <50 hoặc < 25 x 10 <sup>9</sup> /L	Cao ≥ 50 hoặc >25x 10 <sup>9</sup> /L
Yếu tố di truyền	Trên lưỡng bội (> 50 NST)	Thiếu bội (<45 NST)
	t(12;21) hoặc TEL/AML1	t(9;22) hoặc BCR/ABL t(4;11) hoặc MLL/AF4
Kiểu hình miễn dịch tế bào	Tế bào tiền B (pre B)	B trưởng thành (pro B) hoặc tế bào T

### 1.3.1. Phân loại ALL theo nguy cơ:

Các phác đồ hiện nay được áp dụng trên thế giới đều phân loại bệnh nhân theo nhóm nguy cơ để điều trị. Các yếu tố gây ảnh hưởng đến kết quả điều trị được gọi là nguy cơ. Tùy theo phác đồ được ứng dụng ở các nước khác nhau mà phân loại bệnh nhân thành các nhóm nguy cơ. Có những phác đồ chia bệnh nhân thành 4 nhóm: Nguy cơ thấp, nguy cơ thường, nguy cơ cao và nguy cơ rất cao. Ở Việt nam tại BVNTU đã áp dụng theo phân loại của viện ung thư quốc gia Hoa kỳ (NCI: National Cancer Institute) thường chia thành 2 nhóm sau:

- Nguy cơ thường: khi bệnh nhân từ 1 đến dưới 10 tuổi và số lượng bạch cầu ngoại biên lúc chẩn đoán  $< 50$  G/L.

- Nguy cơ cao: Trẻ dưới 1 tuổi hoặc  $\geq 10$  tuổi hoặc khi bạch cầu ở máu ngoại biên lúc chẩn đoán  $\geq 50$  G/L. Trẻ dưới 1 tuổi mắc ALL thường có tiên lượng xấu nên có một phác đồ điều trị riêng cho bệnh ở lứa tuổi này.

### 1.3.2. Phân loại ALL theo yếu tố tiên lượng [2, 13]:

Từ năm 1993, NCI đã đưa ra các tiêu chuẩn để phân loại bệnh nhân vào các nhóm nguy cơ và được áp dụng ở nhiều phác đồ điều trị. Nhóm nghiên cứu CCG sử dụng tiêu chuẩn này kết hợp với một số các dấu hiệu khác để đưa ra tiên lượng cho việc điều trị như: giới tính, bệnh ngoài tủy, di truyền tế bào (DTTB), mức bội thể và đáp ứng nhanh của điều trị. Từ các yếu tố này, bệnh nhân được xếp vào các nhóm nguy cơ, nguy cơ cao có tiên lượng xấu còn nguy cơ thấp hay nguy cơ thường có tiên lượng tốt hơn.

- *Số lượng bạch cầu trong máu ngoại biên (WBC)*: Hầu hết các phác đồ điều trị hiện hành lấy tiêu chuẩn 50 G/L. Nếu có  $\geq 50$  G/L máu ngoại vi khi được chẩn đoán là nguy cơ cao,  $< 50$  G/L là nguy cơ thường.

- *Tuổi lúc chẩn đoán bệnh*: Từ 1- dưới 10 tuổi là nguy cơ thấp hay còn gọi là nguy cơ thường, dưới 1 tuổi và trên 10 tuổi là nguy cơ cao.



- *Một số yếu tố bất lợi*: như thâm nhiễm lymphoblast ở hạch, gan, lách, hệ TKTU, tinh hoàn có thể làm bệnh tiến triển nặng nề hơn. LDH tăng cao cũng là không thuận lợi nhưng hiện không còn là yếu tố tiên lượng trong thời gian gần đây.

- *Giới tính*: Trẻ trai thường có thời gian điều trị kéo dài hơn so với trẻ gái ở cùng một phác đồ, kết quả điều trị thấp hơn nếu điều trị cùng một thời gian. Lý do trẻ trai có tiên lượng kém hơn trẻ gái vì trẻ trai có nguy cơ tái phát tinh hoàn, dễ bị tái phát tủy xương và hệ TKTU hơn. Điều này chưa được giải thích rõ ràng nhưng một số nghiên cứu đã cho thấy trẻ trai có biểu hiện lâm sàng nhiều hơn và tỷ lệ sống thấp hơn. Tuy nhiên, tiêu chí này chỉ là tương đối và thay đổi theo thời gian do có sự thay đổi các phác đồ điều trị[23].

- *Chủng tộc*: Tỷ lệ sống của trẻ có da đen và trẻ có nguồn gốc Tây ban nha mắc ALL thấp hơn trẻ da trắng. Trẻ gốc châu Á có tỷ lệ sống cao hơn trẻ da trắng một chút. Lý do được giải thích là vì chúng có phân loại ALL khác nhau. Ví dụ trẻ da đen thường mắc ALL tế bào T và nếu là ALL tiền tế bào B thì lại có ít các yếu tố thuận lợi hơn trẻ da trắng và trẻ châu Á. Kết quả điều trị cũng bị ảnh hưởng bởi việc tuân thủ uống thuốc 6 Mecapto purin (6MP) trong giai đoạn điều trị duy trì mặc dù mức độ tuân thủ là 90% hoặc cao hơn. Trẻ có nguồn gốc Tây ban nha có nguy cơ tái phát cao hơn vì thường xuyên có vấn đề đa hình thái nhân trong gen ARID5B dễ gây nên bệnh ALL và nguy cơ tái phát [2,21].

- *Mức bội thể*: Số lượng NST được tính bằng cách đếm số lượng NST có mặt hoặc đo chỉ số AND (DI: DNA index). Tế bào với số lượng NST bình thường có chỉ số DI bằng 1. Nếu tế bào có số lượng NST nhiều hơn 48 (46 XX hoặc 46 XY) thì chỉ số DI lớn hơn 1, còn nếu tế bào có số lượng NST ít hơn 48 thì DI nhỏ hơn 1. Trẻ được xếp vào nhóm nguy cơ cao khi cấy NST từ tế bào tủy xương có biểu hiện dưới lưỡng bội (số lượng NST <45). Bất

thường cấu trúc NST được xếp vào nhóm nguy cơ cao như chuyển đoạn t(9;22), t(4; 11)[15, 16, 22, 24].

+ Chuyển đoạn t(9;22) (Philadelphia +): Hầu hết bệnh nhân ALL có NST Philadelphia dương tính (Ph (+) cho thấy bằng chứng của NST sai lệch thứ phát có thể ảnh hưởng đến tiến triển của bệnh và đáp ứng điều trị. Để hiểu rõ hơn về các sai lệch NST thứ phát xảy ra và tìm các protein lai, gen lai p185/p190 *BCR/ABL* được hình thành là hậu quả của việc tăng số lượng sai lệch NST. Sự có mặt của Ph (+) trong bệnh ALL báo hiệu một tiên lượng xấu. Tần suất bị ALL có Ph(+) tăng theo tuổi, khoảng 3% trẻ em ALL có Ph(+). Tỷ lệ BC và lymphoblast trong máu ngoại vi cao hơn ở ALL trẻ lớn và người lớn. Biểu hiện tế bào học có thể là hình ảnh của L1 hoặc L2 theo FAB nhưng thường là L2, chiếm từ 70- 80% các trường hợp, hiếm gặp là L3. Điều trị hóa trị liệu thông thường không có kết quả mặc dù trẻ ở độ tuổi từ 1- 9 tuổi thì tiên lượng tốt hơn ở trẻ vị thành niên và người lớn trong một số nghiên cứu với điều trị hóa chất mạnh. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn thấp hơn so với các loại ALL khác, tỷ lệ tái phát cao và tỷ lệ sống sót cũng kém hơn.

+ Chuyển đoạn t(4;11): Trẻ em mắc ALL có chuyển đoạn t(4;11) thường có biểu hiện gan lách to, thâm nhiễm hệ TKTU và WBC cao với tỷ lệ cao của lymphoblast. Tế bào của chuyển đoạn này thường là đặc trưng của tế bào dòng lympho B sớm (early B-precursor) hoặc tiền B (pre- B) với CD 19(+) và CD10(-). Một vài trường hợp xuất hiện trong kiểu hình hỗn hợp (biphenotype) với dòng mono hoặc dòng tủy mono, hiếm gặp chuyển đoạn này trong AML. Tiên lượng của chuyển đoạn t(4;11) rất xấu, đặc biệt ở trẻ nhỏ và người lớn, bệnh nhân có thể đạt lui bệnh nhưng thời gian thường ngắn và dễ tái phát trong khi đang điều trị. Chuyển đoạn t(4;11) là đột biến xuất hiện đơn độc, tuy nhiên nó có thể có cùng với các bất thường khác như trên lưỡng bội nhưng hiếm gặp.

- Các yếu tố liên quan đến quá trình điều trị: là yếu tố tiên lượng đặc biệt quan trọng trong bệnh ALL. Thời gian lui bệnh ở ngày thứ 7 hoặc thứ 14 kể từ khi bắt đầu điều trị có ý nghĩa quan trọng trong điều trị. Ngoài ra nhiều phác đồ còn đánh giá lui bệnh của tủy xương ở ngày thứ 28[25]. Tỷ lệ tế bào blast trong tủy <5% số lượng tế bào tủy có tiên lượng tốt tính từ khi bắt đầu điều trị. Các phác đồ hiện nay được áp dụng thường sử dụng việc đánh giá MRD sau điều trị giai đoạn cảm ứng để tiên lượng bệnh nhân và lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp.

Bảng 1.4. Đặc điểm tuổi và WBC ở bệnh nhân ALL tế bào pre B

Nguy cơ	Tuổi và WBC	Tỷ lệ sống 4 năm	% của bn Pre B
Thường	WBC <50.000 và 1 < tuổi < 10	80,3	68
Cao	WBC ≥ 50.000 hoặc ≥ 10 tuổi	63,9	32

Bảng 1.4 là kết quả nghiên cứu tỷ lệ sống của bệnh nhân tiền B ALL của nhóm POG sử dụng phác đồ ALINC-14 và phác đồ của nhóm CCG (-100 và -1800)[26].

#### 1.4. ĐIỀU TRỊ

Nguyên tắc điều trị: Mặc dù hiện nay có nhiều phác đồ đang được áp dụng nhưng về cơ bản các phác đồ đều theo nguyên tắc dựa trên cơ sở của phác đồ BFM gồm các giai đoạn:

- Giai đoạn cảm ứng (tấn công)
- Giai đoạn củng cố
- Giai đoạn tái tấn công
- Giai đoạn duy trì

Kết quả điều trị đạt được sự tiến bộ lớn trải qua 60 năm và đạt được kết quả cao, xấp xỉ 80% bệnh nhân ALL khỏi bệnh. Thành công này đạt được

một phần là do điều trị đúng theo phác đồ[27]. Giai đoạn điều trị tấn công với mục đích đạt tới tình trạng lui bệnh. Các đợt điều trị tiếp theo với mục đích củng cố tình trạng ổn định đó và có những đợt điều trị tái tấn công giúp cho bệnh lui hoàn toàn, cuối cùng là giai đoạn điều trị duy trì, khi bệnh nhân được điều trị ngoại trú và với liều thuốc thấp, kéo dài, chủ yếu là thuốc uống. Tùy theo từng phác đồ mà giữa các đợt điều trị có đánh giá đáp ứng điều trị của bệnh nhân dựa vào tủy đồ. Nếu số lượng tế bào ung thư < 5% là đáp ứng tốt (TX1), từ 5-25% là đáp ứng không hoàn toàn (TX2) và trên 25% là không đáp ứng điều trị (TX3). Đây là cách đánh giá kinh điển, sau này có bổ sung xét nghiệm làm MRD để xác định còn tế bào ung thư không khi tỉ lệ tế bào ung thư còn lại ở mức rất thấp, đặc biệt có ý nghĩa tiên lượng bệnh cao và giúp định hướng điều trị tiếp.

Các thuốc được sử dụng trong điều trị ALL hiện nay bao gồm: Dexamethasone (hoặc Prednisolone), Vincristine (VCR), L-Asparaginase, Anthracyclin, Cytarabine Methotrexate (MTX) và tiêm tủy sống phòng thâm nhiễm não màng não bằng MTX, Cytarabin và Hydrocortisone. Liều thuốc sử dụng cũng thay đổi dựa theo hiệu quả điều trị và độc tính đối với bệnh nhân, qua đó giảm tỉ lệ bệnh nhân tử vong liên quan đến điều trị. Ngoài ra, việc điều trị hỗ trợ nhằm làm giảm các tác dụng phụ không mong muốn của các thuốc điều trị cũng đã được cải thiện đáng kể trong các trường hợp có nguy cơ tử vong cao như rối loạn đông máu và sốt giảm bạch cầu hạt có nhiễm khuẩn, nhiễm nấm. Nhờ việc truyền các chế phẩm máu, sử dụng thuốc kích thích sinh dòng bạch cầu hạt G-CSF (granulo-colony stimulating factor), kháng sinh thế hệ mới và thuốc chống nấm, tỉ lệ tử vong đã giảm rõ rệt, đặc biệt là ở các nước đang phát triển. Nghiên cứu ở các nước phát triển từ thập kỷ 90 đã cho thấy việc sử dụng G-CSF không làm thay đổi kết quả điều trị mà làm giảm thời gian điều trị trong bệnh viện[28, 29]. Kết quả này phần nào là do

việc chống nhiễm khuẩn tốt và tỉ lệ bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt bị nhiễm khuẩn rất ít.

#### **1.4.1. Điều trị giai đoạn cảm ứng (tấn công):**

Mục đích của điều trị BCC ban đầu là đạt lui bệnh. Bệnh nhân được coi là lui bệnh khi không có các dấu hiệu của BCC trên lâm sàng và đánh giá về huyết học của xét nghiệm tế bào máu ngoại biên, tủy xương. Xét nghiệm máu phải đạt các chỉ số trong giới hạn bình thường và xét nghiệm tế bào tủy xương bình thường, nguyên bào lympho phải ít hơn 5%[30]. Tình trạng lui bệnh hoàn toàn phải không có dấu hiệu của bệnh thâm nhiễm hệ TKTU, ngoài tủy và trên thăm khám lâm sàng. Điều trị ALL ở giai đoạn tấn công để hoàn thành lui bệnh là lập luận cơ bản của điều trị chống loxêmi và là điều kiện cần thiết để cứu bệnh nhân khỏi bệnh. Trong bệnh BCC, tế bào loxêmi được ước lượng có khoảng  $10^{12}$  tế bào. Tấn công để đạt lui bệnh hoàn toàn tức là hóa trị liệu phải làm giảm số lượng tế bào loxêmi đến 99%, ít hơn đến  $10^{10}$  nguyên bào lympho. Trên thực tế, hầu hết bệnh nhân trải qua giai đoạn tấn công đã đạt được lui bệnh, giảm đáng kể tế bào loxêmi trong cơ thể[30]. Mặt khác, việc đáp ứng nhanh với điều trị (ví dụ ở ngày 7, 14, hoặc 28 của giai đoạn tấn công) cũng là những yếu tố quan trọng trong việc đánh giá điều trị thành công giống như làm giảm số lượng tế bào loxêmi trong cơ thể[31]. Nghiên cứu của nhóm CCSG đã gợi ý rằng cần điều trị tích cực cho các bệnh nhân có đáp ứng muộn, nguy cơ cao (trong tấn công và củng cố muộn hơn), điều đó có thể cứu được những bệnh nhân này có tỷ lệ sống không bệnh tương tự như những bệnh nhân ở nhóm đáp ứng nhanh với điều trị[25].

Phác đồ điều trị cho trẻ ALL nguy cơ cao sử dụng 4 loại thuốc trong giai đoạn tấn công gồm nhóm BFM, bệnh viện St Jude (Mỹ), DFCI (Dana-Faber Cancer Institute). Các thuốc được dùng có: dexamethasone hoặc prednisolone, VCR, L- Asparinase, doxorubicin hoặc daunorubicin nhằm cải

thiện tỷ lệ sống không bệnh (EFS: Even Free Survival) của bệnh nhân nguy cơ cao nhưng điều này không cần thiết với bệnh nhân nhóm nguy cơ thường. Trong khi dexamethasone tỏ ra có hiệu quả hơn prednisolone nhưng cũng chỉ ra rằng dexamethasone có tính độc hơn đặc biệt đối với trẻ lớn, nó làm tăng nguy cơ nhiễm trùng nặng và các biến chứng khác ở bệnh nhi đã nhận điều trị bằng ahracycline mà các trẻ nhận điều trị bằng 3 loại thuốc không có. Dexamethasone làm trẻ chậm phát triển trong 1 thời gian ngắn mà thấy rõ nhất ở trẻ trên 10 tuổi[32]. L- Asparaginase có tác dụng làm biến mất tế bào non nhanh hơn. Phác đồ đang áp dụng tại khoa ung bướu BVNTU' sử dụng 3 loại thuốc đối với nguy cơ thường và 4 loại thuốc đối với nguy cơ cao. Thất bại trong điều trị tấn công thì rất hiếm gặp, chỉ chiếm dưới 5% bệnh nhân ALL được điều trị thông thường[33]. Điều trị tấn công thất bại xảy ra khi bệnh nhân được chọc tủy xương đánh giá kết thúc giai đoạn tấn công (thường ở ngày 28 hoặc ngày 36 tùy theo từng phác đồ) vẫn còn bệnh BCC. Bệnh nhân thất bại điều trị sau 4 tuần có tiên lượng xấu và có chỉ định ghép tủy ngay sau khi hoàn thành lui bệnh, một nghiên cứu hồi cứu cho thấy tỷ lệ sống không bệnh (EFS) của những bệnh nhân này là 16%[33]. Một số ít bệnh nhân có thể có tình trạng giảm sản tủy nặng nề khi kết thúc giai đoạn tấn công và được đánh giá ở TX1, những bệnh nhân đó được nhận thấy có tiên lượng tốt hơn những bệnh nhân bị thất bại ở giai đoạn tấn công và có tỷ lệ sống tương tự như những bệnh nhân lui bệnh chuẩn khi kết thúc giai đoạn tấn công. Trẻ có tình trạng này nên được điều trị trợ giúp như truyền máu, điều trị kháng sinh khi cần thiết cho đến khi tủy hồi phục trong lui bệnh (TX1) hoặc khẳng định là có đủ tế bào blast của bệnh tái phát. Cải thiện chế độ chăm sóc sẽ làm giảm tỷ lệ tử vong trong giai đoạn tấn công xuống còn 3% hoặc ít hơn nữa[33]. Trẻ trên 10 tuổi có nguy cơ tử vong trong giai đoạn cảm ứng cao hơn khi mắc ALL hoặc AML[34].

#### 1.4.2. Điều trị củng cố và duy trì:

Sau khi đạt được lui bệnh hoàn toàn ở giai đoạn tấn công, bệnh nhân vẫn được tiếp tục điều trị. Những nghiên cứu trước đây cho thấy rằng nếu không điều trị thêm nữa, đa số bệnh nhân có tái phát trung bình sau 1 đến 2 tháng. Thời gian xuất hiện tái phát khác nhau tùy vào từng cá thể cũng giống như độ tích cực và khoảng thời gian của điều trị tấn công vì bệnh nhân được giả thuyết là lui bệnh hoàn toàn nhưng vẫn còn một số ít tế bào loxêmi. Mặc dù giai đoạn điều trị tấn công thành công làm giảm tới 99% tổng lượng tế bào loxêmi thì vẫn còn một số lượng tế bào ác tính trong cơ thể cần phải loại bỏ trước khi bệnh loxêmi được tiêu diệt tận gốc[2]. Người ta đã sử dụng nhiều phương pháp khác nhau để đánh giá bệnh loxêmi vẫn còn tiềm tàng trong cơ thể ở những bệnh nhân được nhận thấy đã lui bệnh rõ ràng như các phương pháp: hình thái học tế bào, sinh hóa, nuôi cấy tế bào, phân tích gen tế bào, flow cytometry và sinh học phân tử như phân tích PCR globulin miễn dịch tế bào, sắp xếp lại gen TCR[30].

Trong tái phát bệnh, nguyên bào lympho thường có sự sắp xếp lại gen trên NST và globulin miễn dịch giống với thời điểm chẩn đoán ban đầu. Điều này được giải thích cho việc vẫn còn tồn tại tế bào loxêmi trong giai đoạn lui bệnh. Lý do vẫn còn tế bào ung thư vì bệnh nhân kháng thuốc, vì còn tồn tại tế bào loxêmi ở những vị trí thuốc điều trị bệnh khó tới được như tinh hoàn, hệ TKTU, và duy trì một quần thể tế bào loxêmi trong giai đoạn im lặng của chuyển hóa (ví dụ giai đoạn G0 của vòng chuyển hóa tế bào)[2]. Trong điều trị ALL nhóm nguy cơ cao, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra vai trò cần thiết của việc điều trị tái tấn công (intensification) giúp tiêu diệt nốt tế bào ung thư còn sót lại để tránh tái phát bệnh. Phác đồ CCG 1961 sử dụng 2 liệu trình tái tấn công cho thấy đã cải thiện được tỷ lệ sống cho bệnh nhân nhóm nguy cơ cao và nhóm đáp ứng chậm sau điều trị tấn công. Để tránh tái phát bệnh, sau điều

trị tấn công vẫn phải tiếp tục điều trị để ngăn không cho tế bào loxêmi phát triển tiếp, trừ trường hợp cấp cứu phải sử dụng thuốc kích thích bạch cầu G-CSF. Những nghiên cứu trước đây thường dùng từng thuốc riêng lẻ để điều trị duy trì [19, 35]. Các thuốc dùng để điều trị ở giai đoạn tấn công thường không hữu ích ở giai đoạn điều trị duy trì. Ví dụ, tiếp tục điều trị với VCR và prednisolone thì không kéo dài được thời gian lui bệnh. Ngược lại, nếu điều trị duy trì bằng MTX và 6MP thì gần như đạt được lui bệnh hoàn toàn. Điều trị phối hợp MTX và 6MP được áp dụng trong nhiều phác đồ khác nhau và được coi là yếu tố cơ bản trong hầu hết các phác đồ điều trị duy trì. Lịch trình tốt nhất để sử dụng 2 thuốc này khác nhau tùy theo từng phác đồ. MTX được dùng 1 lần/tuần thì tốt hơn trong khi 6MP được dùng hàng ngày là tốt nhất. Các thuốc khác được phối hợp thêm vào theo qui trình của MTX và 6MP. VCR và prednisolone được phối hợp cùng trong điều trị duy trì giúp thời gian lui bệnh kéo dài hơn ở một số bệnh nhân, mặc dù những hữu ích sau điều trị tấn công tăng cường thì chưa được chứng minh rõ ràng. Phác đồ điều trị duy trì khác nhau tùy theo từng nhóm nguy cơ. 6MP và MTX là 2 thuốc chắc chắn thích hợp để điều trị cho những bệnh nhân có tiên lượng tốt nhưng cần điều trị duy trì tích cực hơn cho nhóm bệnh nhân có tiên lượng không tốt [2]. Sử dụng 6MP và MTX từng đợt trong điều trị duy trì làm giảm tình trạng ngộ độc thuốc và cải thiện tỷ lệ sống không bệnh (EFS) ở trẻ nam [36].

Điều trị củng cố là một giai đoạn điều trị tích cực ngay sau giai đoạn tấn công đạt lui bệnh và đây là giai đoạn thường thấy của nhiều phác đồ điều trị đang được sử dụng, đặc biệt với nhóm nguy cơ cao. Các phác đồ khác nhau có thể sử dụng một hay nhiều giai đoạn củng cố được gọi là thêm thuốc tăng cường và được thiết kế sao cho việc kháng thuốc chéo là nhỏ nhất. Nhiều bằng chứng cho thấy tái tấn công đã cải thiện tốt được kết quả điều trị, đặc biệt ở trẻ có tiên lượng xấu. Điều trị tăng cường sau điều trị tấn công và củng



có bằng L- asparaginase và doxorubicin đã có kết quả tốt ở những bệnh nhân ALL dòng lympho T nhóm nguy cơ cao. Nhóm nghiên cứu BFM đã sử dụng phác đồ tấn công tích cực và củng cố cộng với tái tấn công và tái củng cố trước khi điều trị duy trì giúp cho tỷ lệ sống EFS đạt xấp xỉ 70% ở trẻ có nguy cơ cao. Nhóm CCG cũng sử dụng phác đồ tương tự đạt tỷ lệ 60%. Sử dụng MTX liều cao đã cải thiện tỷ lệ này đạt tới 73% ở trẻ em ALL tế bào T. Phác đồ New York (New York regime) cũng cho kết quả tỷ lệ sống không bệnh từ 40% ở những năm 1980 lên tới 80% trong những năm 1990 ở trẻ em ALL nhóm nguy cơ cao[37]. Bệnh viện nghiên cứu về trẻ em St. Jude đưa ra phác đồ điều trị tích cực sớm ở giai đoạn tấn công bằng phối hợp luân chuyển các thuốc hóa trị liệu đã chỉ ra những lợi ích ở bệnh nhân ALL nhóm nguy cơ cao. Mặc dù sử dụng chế độ điều trị tích cực hơn sẽ dẫn đến làm tăng nguy cơ độc tính của thuốc, nhưng các lợi ích của điều trị, đặc biệt ở nhóm nguy cơ cao vẫn được áp dụng.

Liều thuốc là một yếu tố quan trọng trong điều trị duy trì. Sự tương quan giữa liều hóa chất và đáp ứng điều trị trong bạch cầu cấp đã được chứng minh khi nghiên cứu trên động vật. Những tác dụng của điều trị duy trì đã được chứng minh ở một nghiên cứu ngẫu nhiên khi bệnh nhân điều trị duy trì bằng 6 MP, MTX và cyclophosphamide đủ liều thì thời gian lui bệnh kéo dài hơn so với những bệnh nhân chỉ nhận được nửa liều. Những nghiên cứu lâm sàng sau đó đã khẳng định điều này. Một nghiên cứu đã chứng tỏ mối tương quan giữa tổng liều của 6 MP với khả năng tiên lượng bệnh nhân ALL nhóm nguy cơ trung bình. Nghiên cứu Denish đã xác định một tỷ lệ tái phát thấp hơn ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu thấp hơn trong khi nhận điều trị duy trì bằng 6 MP và MTX, điều này chứng tỏ rằng việc điều trị tích cực hơn bằng 2 thuốc này là có hiệu quả. Trong một nghiên cứu khác, các bệnh nhân được điều trị bằng 6 MP liều thấp vì bị sốt giảm bạch cầu hạt và liều MTX cao

hơn có tỷ lệ tái phát thấp hơn cho thấy việc sử dụng 2 loại thuốc này đủ liều của bệnh nhân trong giai đoạn duy trì giúp cho cải thiện được kết quả điều trị[38]. Những kết quả của các nhóm nghiên cứu chỉ để trả lời cho câu hỏi liệu thuốc như thế nào là thích hợp (ví dụ chuẩn với liều tích cực 6 MP/ 6 TG/ MTX) nhưng vẫn chưa có đánh giá chắc chắn. Tần số của việc nhận liều thuốc cũng ảnh hưởng tới thời gian lui bệnh. Bệnh nhân trong giai đoạn điều trị duy trì được điều trị liên tục thì có thời gian lui bệnh dài hơn so với những bệnh nhân phải điều trị ngắt quãng.

Bảng 1.5. Kết quả điều trị từ những nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em mắc ALL[9].

Nhóm NC	Năm NC	Số bn	Tuổi NC	Tỷ lệ sống EFS
AIEOP	1982- 2000	4865	≤ 15 tuổi	71,7 ± 1,3%
BFM	1981- 2000	6609	< 18 tuổi	78,0 ± 1,1%
CCG	1983- 2002	13298	< 21 tuổi	72,6 ± 2,9%
COALL	1982- 2003	1967	< 18 tuổi	76,3 ± 3,0%
CPH	1990- 2002	730	< 18 tuổi	72,1 ± 2,3%
DCOG	1984- 2004	1734	< 18 tuổi	70,0 ± 2,1%
DFCI	1985- 2000	1457	< 18 tuổi	80,8 ± 2,1%
INS	1984- 2003	786	< 18 tuổi	76,5 ± 2,4%
JCCLSG	1981- 1993	1021	< 18 tuổi	63,4 ± 3,3%
NOPHO	1992- 2007	2668	1-< 15 tuổi	75,0 ± 1,0%
POG	1984- 2001	7393	1-<22 tuổi	73,2 ± 2,1%
SJCRH	1984- 1999	1011	≤ 18 tuổi	77,6 ± 2,9%
TCCSG	1984- 1995	1846	1-<15 tuổi	75,0 ± 1,8%
TPOG	1997- 2007	1390	≤ 18 tuổi	72,5 ± 1,3%
UK- WPCL	1980- 2002	6516	≤ 15 tuổi	74,1 ± 1,0%

AIEOP: Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (*Italy*); BFM: Berlin-Frankfurt- Muster ALL Study Group (*Germany, Austria, Switzerland*); CCG: Children's Cancer Group (*USA*); COALL: Cooperative ALL Study Group (*Germany*); DCOG: Dutch

Childhood Oncology Group (*Netherlands*); DFCI: Dana- Farber Cancer Institute ALL Consortium (*USA*); INS: Israel National Studies of childhood ALL; JCCLSG: Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group; NOPHO: Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology; POG: Pediatric Oncology Group (*USA*); SJCRH: St. Jude Children's Research Hospital (*USA*); TCCSG: Tokyo Children's Cancer Study Group; TPOG: Taiwan Pediatric Oncology Group; UKALL: UK Medical Research Council Working Party on Childhood Leukemia (*UK*).

Những nghiên cứu dược học lâm sàng về uống 6MP và MTX đã chỉ ra giá trị sinh học của những thuốc này có thể bị hạn chế khi uống và rất khác nhau, đây là một gợi ý để giải thích cho những trường hợp bị thất bại trong điều trị duy trì. Vấn đề không tuân thủ uống thuốc theo đúng phác đồ cũng có thể làm giảm hiệu quả điều trị. Những vấn đề khác kết hợp với hấp thu 6 MP và MTX trên lý thuyết có thể bị hạn chế bởi sự hấp thu thuốc ngoài đường uống. Tuy nhiên, số liệu về ảnh hưởng liên quan của điều trị duy trì bằng đường uống hoặc các đường hấp thu khác còn đang tranh cãi. Kết quả nghiên cứu của hội đồng nghiên cứu ALL (UKALL- Study VII) đã chỉ ra rằng trẻ được tiêm bắp MTX có tỷ lệ thời gian sống tái phát dài hơn hẳn so với trẻ dùng MTX đường uống. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên khác, trẻ mắc bạch cầu cấp non-T được điều trị duy trì bằng MTX hoặc bằng đường uống hoặc tiêm bắp đơn thuần thì thấy không có ảnh hưởng thực sự đến tỷ lệ tái phát.

Một vài nghiên cứu đã khẳng định rằng sự chuyển hóa trong tế bào của 6 MP và MTX có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Nồng độ trong nhân tế bào của 6 TG cao hơn, chuyển hóa độc tế bào chủ yếu của 6MP đã làm cho tỷ lệ tái phát thấp hơn. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng những tế bào blast ở trẻ mắc ALL nguy cơ thấp có tích lũy chuyển hóa MTX trong tế bào hiệu quả hơn nên những bệnh nhân này cũng tăng nhạy cảm với điều trị MTX[39]. Người ta cũng thấy có sự kết hợp giữa nồng độ cao của men reductase dihydrofolate trong nguyên bào lympho và thời gian lui bệnh ngắn hơn[40].

### 1.4.3. Thời gian điều trị:

Thời gian điều trị duy trì tối ưu nhất thì không được xác định nhưng hầu hết các trung tâm điều trị cho rằng tổng thời gian khoảng từ 2 đến 3 năm là thích hợp cho ALL dòng lympho B sớm và lympho T. Nhóm nghiên cứu MRC (British Medical Research Council) đã xác định những hiệu quả khác nhau của thời gian điều trị duy trì cũng như thời gian lui bệnh và chứng minh được rằng điều trị duy trì trong khoảng thời gian 19 tháng đã giúp cho việc ngăn chặn tình trạng tái phát được đến 3 năm. Thời gian điều trị cho trẻ gái thì khác so với trẻ nam. Một nghiên cứu khác của MRC đã nhận ra rằng 1, 5 năm là thời gian thích hợp để điều trị cho trẻ gái nhưng không đủ đối với trẻ nam. Người ta nhận thấy tỷ lệ tái phát lớn hơn sau khi kết thúc điều trị khi theo dõi lâu dài ở trẻ em được điều trị theo phác đồ CCSG 141. Trong nghiên cứu đó, bệnh nhân hoàn thành điều trị sau 3 năm được chọn ngẫu nhiên tiếp tục điều trị 4 tuần tái tấn công và sau đó ngừng điều trị hoặc tiếp tục điều trị đến 5 năm. Không có sự khác biệt về tỷ lệ sống không bệnh trong những phác đồ điều trị này. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc tái phát muộn cao hơn đã xuất hiện ở những trẻ trai, đồng đều sau khi loại trừ những trẻ có bệnh tinh hoàn ẩn. Điều này phù hợp với một vài nghiên cứu khác đã chứng minh được rằng giới tính là một dấu hiệu quan trọng của tái phát, tương tự như tái phát tinh hoàn đơn độc được loại trừ. Nghiên cứu của bệnh viện St. Jude đã chỉ ra rằng sau khi hoàn thành điều trị 2, 5 năm, khoảng 80% bệnh nhân khỏi bệnh hoàn toàn. 20% số bệnh nhân còn lại có tái phát trong năm đầu tiên sau khi kết thúc điều trị. Trong 4 năm sau khi ngừng điều trị hóa chất, nguy cơ tái phát chỉ còn là 2% đến 3% mỗi năm. Không thấy có bệnh nhân bị tái phát sau khi kết thúc điều trị 4 năm. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Anh trên những bệnh nhân còn sống sau 6 năm từ khi chẩn đoán tái phát có tỷ lệ sống cao[41]. Việc điều trị tích cực liệu có mang đến kết quả khỏi bệnh tốt nhất khi nhiều

nghiên cứu với chế độ điều trị khác nhau cho bệnh nhân ALL tế bào pre B được điều trị duy trì từ 2, 5 đến 3 năm, có phác đồ dùng phối hợp thuốc ít hơn và ít tăng cường hơn được sử dụng. Vì những lý do này, kết luận về thời gian điều trị duy trì dựa vào những nghiên cứu này có thể không thích hợp trực tiếp với những phác đồ điều trị phổ biến. Câu hỏi được đặt ra là bệnh nhân được điều trị tích cực sớm hơn trong lịch trình điều trị của họ rốt cuộc có thể có tổng thời gian điều trị ngắn hơn? Để trả lời cho câu hỏi này, nhóm nghiên cứu BFM đã sử dụng một chế độ điều trị tích cực, chọn ngẫu nhiên bệnh nhân có tổng thời gian điều trị 18 tháng hoặc 24 tháng. Lợi ích của chế độ điều trị là quan sát lại những bệnh nhân có thời gian điều trị dài hơn. Nhóm nghiên cứu MRC UKALL- VIII sử dụng phác đồ ít tích cực hơn và quan sát những bệnh nhân được điều trị duy trì 3 năm và 2 năm thì thấy kết quả điều trị không có gì khác nhau[2].

#### **1.4.4. Chăm sóc trợ giúp:**

Điều trị tốt nhất cho trẻ mắc BCC là chăm sóc trợ giúp bao gồm sử dụng hợp lý các chế phẩm máu, phát hiện và điều trị sớm các biến chứng nhiễm trùng xảy ra, chăm sóc cẩn thận các nhu cầu dinh dưỡng cần thiết của bệnh nhân, trợ giúp về tâm lý cho gia đình và bệnh nhân. Cần chú ý đến tầm quan trọng của việc chăm sóc trợ giúp về mặt huyết học. Trước kia, chảy máu là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở những bệnh nhân BCC nhưng từ khi có sử dụng chế phẩm khối tiểu cầu và truyền tích cực, tỷ lệ tử vong do chảy máu đã giảm được đáng kể. Khi sử dụng truyền tiểu cầu cho bệnh nhân mắc AML có tiểu cầu < 20 G/L lần đầu ở người lớn, các nhà nghiên cứu nhận thấy bệnh nhân ít bị sốt, chấn thương hoặc ít những lý do gây ra tiêu thụ tiểu cầu hơn, ít bị chảy máu nặng hơn và ít phải truyền máu hơn từ 20% đến 30%[42]. Tuy nhiên, những nghiên cứu này mới chỉ làm trên một số lượng nhỏ bệnh nhân. Truyền khối hồng cầu cũng được chỉ định thường xuyên để điều trị

thiếu máu và tất cả các chế phẩm máu khác cần phải được sàng lọc để loại trừ những khả năng lây nhiễm virus có thể xảy ra như viêm gan B, C hoặc HIV. Ngân hàng máu hiện đại và các kỹ thuật truyền máu bao gồm tia xạ tất cả các chế phẩm máu trước khi truyền cho bệnh nhân, cần phải loại bỏ bạch cầu và virus toàn diện hơn, sàng lọc người cho đã được cải thiện giúp cho việc truyền máu được an toàn và hiệu quả hơn. Giảm bạch cầu hạt trung tính xảy ra như là một hậu quả của điều trị tấn công gây giảm sản tủy xương, hoặc bệnh tiên triễn, bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng tiềm tàng, nhưng giá trị của truyền bạch cầu hạt thì rất hạn chế và không hiệu quả.

Những yếu tố kích thích các tế bào máu bao gồm G-CSF có một vai trò quan trọng trong việc làm hạn chế tai biến của sốt giảm bạch cầu hạt sau điều trị ung thư. G-CSF đã được chứng minh rằng có làm cải thiện tình trạng giảm bạch cầu hạt trong điều trị hóa chất cho bệnh nhân ALL[28]. Lợi ích lâu dài của việc sử dụng yếu tố kích thích trong suốt quá trình điều trị tích cực của điều trị bạch cầu cấp dòng lympho vẫn còn gây tranh cãi[29]. Receptor của G-CSF và các yếu tố được biết khác như là đại thực bào, yếu tố kích thích đơn dòng, IL-3 được thấy trong nguyên bào lympho, phát triển liên quan đến việc sử dụng yếu tố kích thích cũng có thể gây kích thích phát triển tế bào leukemia. Vì những lý do này (cũng như là giá thành của thuốc cao) mà G-CSF không được sử dụng thường xuyên cho hầu hết bệnh nhân ALL nguy cơ thường nhưng chúng thường được sử dụng cho ghép tủy xương, tái phát hoặc phác đồ BCC nguy cơ cao trong giai đoạn điều trị hóa chất tích cực. Khi bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu hạt nặng ( $< 500$  tế bào/  $\text{mm}^3$ ) thì việc tích cực chẩn đoán sớm và điều trị nhanh chóng theo kinh nghiệm đóng vai trò quan trọng chính giúp cho điều trị thành công. Việc điều trị sớm theo kinh nghiệm như sử dụng kháng sinh có phổ rộng đã làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong. Vấn đề giảm bạch cầu hạt, việc thực hiện các thủ thuật làm phá vỡ hàng rào giải

phẫu phòng vệ bình thường, hoặc các biến chứng do điều trị hóa chất tích cực (ví dụ viêm loét niêm mạc miệng) đã làm tăng khả năng nhiễm vi khuẩn, nấm, virus và ký sinh trùng. Mặc dù nguy cơ của nhiễm vi khuẩn và nhiễm nấm thứ phát có thể cao hơn ở bệnh nhân được điều trị trong giai đoạn tấn công và tái tấn công, bệnh nhân mắc BCC vẫn dễ bị các loại nhiễm khuẩn khác ở giai đoạn điều trị duy trì.

Viêm phổi do *Pneumocystis carinii* là một tình trạng nhiễm trùng nặng, biến chứng tiềm tàng rất phổ biến ảnh hưởng đến trẻ ở giai đoạn điều trị duy trì. Điều trị dự phòng bằng trimethoprim- sulphamethoxazole, điều trị sớm làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc nhiễm trùng loại này và được sử dụng trong hầu hết các phác đồ điều trị ung thư. Khi trimethoprim- sulphamethoxazole không thể dùng được vì giảm bạch cầu hoặc dị ứng, dapsone hoặc pentamidine (tiêm tĩnh mạch hoặc khí dung) là thuốc có thể được thay thế. Trẻ em bị loxêmi đang được điều trị cũng có thể có nguy cơ nhiễm thủy đậu nếu phơi nhiễm với người mắc bệnh này. Tiêm phòng thuốc miễn dịch với herpes cho trẻ trong vòng 72 đến 96 giờ sau phơi nhiễm có thể bảo vệ được trẻ tránh bị herpes.

Tiêm chủng cho bệnh nhân BCC với vaccine thủy đậu giảm động lực không được tất cả các nhà nghiên cứu ủng hộ vì bệnh nhân dễ bị mắc bệnh thủy đậu hoặc đang được điều trị hóa chất làm suy giảm miễn dịch hoặc xuất hiện cả ba tình huống cùng một lúc. Tiêm chủng vaccine thủy đậu cho những người sống cùng trong gia đình tiếp xúc với bệnh nhân ALL cũng không phải là kiến nghị được dùng thường xuyên. Nhiễm những loại virus khác cũng gặp ở bệnh nhân loxêmi có nguy cơ. Sởi là biến chứng hay gặp nhưng thường không điển hình. Bệnh nhân không được tiêm phòng có phơi nhiễm với sởi sẽ được điều trị bằng gamma globulin. Vì nguy cơ dễ mắc bệnh sởi nên tiêm phòng chống lại sởi hoặc sử dụng bất kỳ một loại vaccine sống giảm động lực

nào, ngoại trừ vaccine thủy đậu, cũng là chống chỉ định cho bệnh nhân đang được điều trị bằng hóa chất [2].

#### **1.4.5. Chế độ dinh dưỡng:**

Chế độ dinh dưỡng thích hợp rất cần thiết cho bệnh nhân loxêmi. Nhiều nghiên cứu đã xác định rằng suy dinh dưỡng là một yếu tố bất lợi. Suy dinh dưỡng nặng làm tăng nguy cơ tử vong ở giai đoạn điều trị tấn công lên 2, 5 lần. Cải thiện tình trạng dinh dưỡng cho bệnh nhân trong quá trình điều trị hóa chất sẽ cải thiện được tiên lượng bệnh. Tình trạng suy dinh dưỡng sẽ gây ảnh hưởng đến quá trình điều trị hóa chất duy trì vì mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng và khả năng chịu đựng thuốc hóa chất. Bệnh nhân thường có suy dinh dưỡng lúc chẩn đoán và trở nên xấu hơn trong giai đoạn điều trị hóa chất tích cực[43]. Ở hầu hết các trung tâm, nếu đứa trẻ có các biểu hiện ăn kém do bệnh hoặc do điều trị, dinh dưỡng tăng cường bằng mở ống thông dạ dày hoặc nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch sẽ được cân nhắc và áp dụng. Tỷ lệ mắc suy dinh dưỡng của trẻ em bị ung thư ở các nước có thu nhập thấp và trung bình từ 50%- 70%. Tình trạng này làm trẻ bị tăng tính độc với thuốc và dễ bị sốt giảm bạch cầu hạt cũng như nhiễm trùng khi điều trị hóa chất tích cực [44].

#### **1.4.6. Điều trị ALL tái phát [1; 21; 22]:**

ALL có thể tái phát ở bất kỳ vị trí nào với kiểu hình MDTB và NST ban đầu[45].

##### **1.4.6.1. Tái phát tủy xương:**

Tái phát tủy xương được coi là vấn đề cơ bản của thất bại trong điều trị ALL. Hai giải pháp điều trị tái phát tủy xương là hóa chất và ghép tủy. Tùy thuộc vào phác đồ điều trị ban đầu được sử dụng mà lần lui bệnh hoàn toàn lần 2 có thể đạt được ở hầu hết các bệnh nhân đã tái phát tủy xương. Phác đồ



điều trị hóa chất cho bệnh nhân tái phát nên được sử dụng tích cực nhiều loại thuốc để điều trị tái tấn công, tiếp theo là giai đoạn củng cố và điều trị hóa chất duy trì. Sự phối hợp của thuốc VCR, prednisolone và L- asparaginase đã giúp lui bệnh hoàn toàn của bệnh nhân đạt từ 70 đến 75% ở lần tái phát tủy xương đầu tiên. Sự phối hợp thêm với thuốc daunorubicin trong điều trị làm tăng tỷ lệ này lên 80 đến 90%. Những phác đồ được dùng có phối hợp chặt chẽ các thuốc đã không được sử dụng trong suốt quá trình điều trị lần đầu tiên của bệnh nhân đã giúp ích làm tăng liều của tất cả các thuốc lên mức chịu đựng tối đa và làm tỷ lệ lui bệnh đạt trên 90% [46, 47]. Ở giai đoạn điều trị tích cực có sử dụng thuốc cytarabine và teniposide hoặc ifosfamide liều cao với etoposide cho thấy lui bệnh hoàn toàn ở xấp xỉ 1/ 3 bệnh nhân không đạt được đáp ứng hoàn toàn so với phác đồ sử dụng 4 thuốc L-asparaginase, VCR, daunorubicin và prednisolone. Trong thời gian tái phát tủy xương, hệ TKTU cũng phải được kiểm tra và nên được điều trị dự phòng. Nếu không dự phòng, 50% bệnh nhân tái phát tủy xương sẽ có tái phát hệ TKTU ở lần lui bệnh thứ 2 [48]. Trong nhiều nghiên cứu, tái phát tủy xương xảy ra trong thời gian đang điều trị hoặc 6 tháng sau khi kết thúc điều trị được coi là một tiên lượng rất xấu. Trẻ có thời gian tái phát sau khi kết thúc điều trị trên 6 tháng có lui bệnh lần 2 dài hơn nhiều [49]. Một nghiên cứu đã gợi ý rằng để biết được khả năng sống thì thường chia thời gian sau khi kết thúc điều trị thành giai đoạn 3 tháng một để đánh giá [50]. Trong phân tích này, bệnh nhân tái phát sau khi hoàn thành điều trị từ 3- 6 tháng thì có tiên lượng tốt, tương tự với tái phát từ 6- 12 tháng sau điều trị, mặc dù tỷ lệ sống không bệnh tốt nhất được quan sát thấy ở những bệnh nhân tái phát sau kết thúc điều trị trên 12 tháng. Sử dụng phác đồ điều trị tái tấn công, nhóm nghiên cứu BFM đã nhận thấy lui bệnh hoàn toàn lần 2 kéo dài ở khoảng 50% trẻ có lui bệnh lần đầu tiên và

không có đột biến NST Philadelphia ( $Ph^-$ ). Những bệnh nhân tái phát với  $Ph^+$  thì thời gian sống sót chỉ chiếm 8% ở cùng một nghiên cứu[51]. Kết quả của một số nghiên cứu chỉ ra rằng lui bệnh lần 2 trên 2 năm có thể đạt được nếu điều trị hóa chất tích cực ở bệnh nhân tái phát khi đang điều trị là 10 đến 30% và trên 50% bệnh nhân bị tái phát sau khi kết thúc điều trị[52].

#### ***1.4.6.2. Tái phát hệ TKTU:***

Song song với điều trị tấn công là điều trị phòng tái phát hệ TKTU. Các nhà khoa học nhận thấy rằng tái phát hệ thống TKTU là một trở ngại chính gây nên thất bại của điều trị nên luôn luôn cố gắng để phòng bệnh cho hệ TKTU. Cơ sở của điều trị phòng thâm nhiễm hệ TKTU dựa vào giả thuyết những hoạt động của hệ thống thần kinh như là một nơi trú ẩn của những tế bào loxêmi, không bị phát hiện lúc chẩn đoán và được bảo vệ bởi hàng rào máu- não ngăn không cho thuốc điều trị BCC vào hệ thống này. Việc ngăn chặn tái phát hệ thống TKTU cần thiết hơn là dự phòng, thuật ngữ này được sử dụng rộng rãi. Dự phòng thâm nhiễm hệ thống TKTU được thực hiện bằng nhiều phương pháp khác nhau. Tia xạ (sọ não hoặc tủy sống), tiêm tủy sống hoặc hóa trị liệu liều cao và thường phối hợp các biện pháp này với nhau để phòng bệnh thâm nhiễm TKTU. Tái phát hệ TKTU thường hay gặp ở trẻ ít tuổi và có số lượng bạch cầu máu ngoại biên tăng cao lúc chẩn đoán hoặc gan lách hạch to. Mặc dù không có một yếu tố đơn độc hoặc một nhóm nguy cơ nào tuyệt đối được dự đoán là sẽ gây nguy cơ tái phát hệ TKTU nhưng người ta nhận thấy rằng những bệnh nhân khác nhau với những nguy cơ của bản thân họ có phát triển thành loxêmi cấp hệ TKTU hay không đều cần đến những thăm dò tìm hiểu nguyên nhân làm giảm thành công trong việc điều trị dự phòng hệ TKTU. Điều trị dự phòng bằng tia xạ sọ não thì không cần thiết đối với những bệnh nhân có tiên lượng tốt. Tiêm tủy sống MTX liên tục theo

định kỳ của phác đồ là đủ để phòng tái phát hệ TKTU cho những bệnh nhân này. Điều trị duy trì bằng hóa chất tiêm tủy sống 3 lần/đợt duy trì, phối hợp tiêm tủy sống với MTX tĩnh mạch liều trung bình, và liều cao thì thấy có giá trị bảo vệ như những bệnh nhân được tia xạ sọ não và tiêm tủy sống MTX ở nguy cơ trung bình với tái phát hệ TKTU[53]. Nếu sử dụng cả 2 biện pháp tia xạ sọ não/ tủy sống và tiêm hóa chất tủy sống để dự phòng hệ TKTU trong suốt quá trình điều trị ban đầu đã làm giảm tỷ lệ tái phát hệ TKTU xuống còn 1% đến 2%[54]. Theo CH Pui, tỷ lệ mắc tái phát hệ TKTU từ 3- 8% với chế độ điều trị thông thường[55].

#### ***1.4.6.3. Tái phát tinh hoàn:***

Với việc điều trị tích cực ở nhiều phác đồ mà tỷ lệ mắc tái phát tinh hoàn đã giảm từ 10- 15% ở những năm 1970 xuống còn 2- 5% ở những năm 1980[25]. Việc phát hiện tái phát tinh hoàn tùy thuộc vào các dấu hiệu trên lâm sàng hoặc sinh thiết tinh hoàn theo định kỳ. Phương pháp điều trị tối ưu cho tái phát tinh hoàn là tia xạ tại chỗ kết hợp với điều trị hóa chất một cách hệ thống. Liều tia xạ thường ít hơn 1200 cGy, liều tia xạ cả 2 bên tinh hoàn khoảng 2400 cGy là đủ, tuy nhiên với bệnh nhân có kháng thuốc điều trị thì nên dùng liều cao hơn sẽ cho kết quả tốt hơn. Tia xạ 2 bên tinh hoàn được chỉ định cho tất cả các bệnh nhân có tái phát tinh hoàn, nếu điều trị tia xạ 1 bên thì phải theo dõi sát vì dễ tái phát tinh hoàn còn lại. Bệnh nhân có tái phát tinh hoàn đơn thuần thì có tiên lượng tốt hơn so với trẻ có kèm theo tái phát tủy xương. Kết quả ở những bệnh nhân có tái phát tinh hoàn đơn thuần thì khác nhau tùy thuộc vào thời gian xuất hiện tái phát. Theo nghiên cứu của CCG, trẻ đang giai đoạn điều trị mà tái phát tinh hoàn thì có tiên lượng xấu. Nếu trẻ được điều trị tích cực lại kết hợp với điều trị tia xạ tinh hoàn thì tỷ lệ sống EFS có thể đạt gần 50%. Ngược lại nếu trẻ có tái phát muộn, 1 bên và có dấu

hiệu tái phát trên lâm sàng sau khi kết thúc điều trị thì tiên lượng tốt hơn. Tiến hành sinh thiết tinh hoàn nhằm phát hiện những trường hợp có bệnh ALL ở tinh hoàn của trẻ trai chiếm khoảng 10%- 15% các trường hợp. Tỷ lệ sống ở những trẻ này đạt khoảng 60% đến 70%[56]. Nguy cơ ung thư thứ phát ở trẻ được điều trị BCC vào khoảng 3%- 12% trong khoảng thời gian từ 5 đến 24 năm sau khi có chẩn đoán ban đầu[57].

Bảng 1.6. Phân loại nguy cơ của ALL tái phát[58, 59].

	ALL tế bào B			ALL tế bào T		
	Ngoài tủy	Kết hợp	Tủy xương	Ngoài tủy	Kết hợp	Tủy xương
<b>Rất sớm</b> < 18 tháng trong khi điều trị	Cao	Cao	Cao	Cao	Cao	Cao
<b>Sớm</b> > 18 tháng trong khi điều trị < 6 tháng khi ngừng điều trị	Trung bình	Trung bình	Cao	Trung bình	Cao	Cao
<b>Muộn</b> > 6 tháng khi ngừng điều trị	Không cao	Trung bình	Trung bình	Không cao	Cao	Cao

### 1.5. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THEO PHÁC ĐỒ CCG 1961

CCG 1961 được áp dụng tại Hoa kỳ do Nita L.Seibel làm trưởng nhóm nghiên cứu, phác đồ bắt đầu mở từ tháng 11/1996 và đóng nghiên cứu vào tháng 5/2002 với 2078 bệnh nhân nhóm nguy cơ cao, sau điều trị tấn công còn 1299 trẻ tiếp tục. Phác đồ CCG 1961 được nghiên cứu tiếp theo sau phác đồ CCG-1882 với điều trị duy trì tạm thời và tái tấn công 2 lần (2x2), bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm điều trị cho lui bệnh sớm và lui bệnh muộn sau điều trị tấn công 4 tuần, trong đó 2 nhóm được điều trị chuẩn

và 2 nhóm được điều trị tăng cường hơn. Khoa ung bướu BVNTU đã lựa chọn phác đồ CCG 1961 để điều trị cho bệnh nhân ALL nhóm nguy cơ cao vì lý do sau: phác đồ này không đánh giá tình trạng lui bệnh trong quá trình điều trị bằng phương pháp đánh giá bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) từ tế bào tủy xương mà chỉ bằng hình thái tế bào. Hầu hết các trung tâm trên thế giới đều áp dụng MRD trong phác đồ điều trị ALL, chúng tôi chưa làm được MRD nên đây là phác đồ hợp lý. Mặt khác, chúng tôi lựa chọn nhánh phác đồ này vì các thuốc điều trị có đầy đủ và liên tục ở Việt nam, liều thuốc sử dụng vừa phải, phù hợp với sức chịu đựng của trẻ em Việt nam mắc ALL nhóm nguy cơ cao. Theo phác đồ CCG 1961 áp dụng tại BVNTU, bệnh nhân được đánh giá tủy đồ ở ngày 7 của giai đoạn điều trị cảm ứng, nếu tỷ lệ tế bào blast  $\leq 25\%$  số lượng tế bào tủy (TX1 và TX2), bệnh nhân có đáp ứng nhanh (RER) và tiếp tục điều trị theo nhánh B. Nếu tỷ lệ tế bào blast  $> 25\%$ , bệnh nhân có đáp ứng muộn (SER) và được điều trị theo phác đồ đáp ứng muộn trong CCG 1961. Kết quả điều trị theo phác đồ CCG 1961 được báo cáo với các nhánh điều trị A, B, C, D là 81%, 72%, 89%, 83% theo thứ tự vào năm 2008. Kết quả điều trị chung cho cả 4 nhóm bệnh nhân với tỷ lệ sống toàn bộ (OS) đạt 80,4% và tỷ lệ sống không bệnh (EFS) đạt 71,3% [60, 61].

### **TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU ALL TẠI VIỆT NAM**

Nghiên cứu về bệnh BCC và bệnh ALL ở trẻ em Việt nam trong thời gian qua còn là lĩnh vực mới, chưa có nhiều nghiên cứu chuyên sâu. Việc đăng ký bệnh nhân mới mắc bệnh BCC và ung thư trên cả nước chưa được tiến hành nên chưa có nghiên cứu về dịch tễ học trên phạm vi cả nước. Hiện mới có nghiên cứu của bệnh viện K về dịch tễ học ở 6 tỉnh của Việt nam trong đề tài KCI.06 năm 2005 hoặc các nghiên cứu ở các bệnh viện riêng lẻ [62]. Nghiên cứu về chẩn đoán và phân loại bệnh BCC có nhiều tiến bộ hơn. Từ năm 1980, Bạch Quốc Tuyên và cộng sự đã áp dụng phân loại FAB cho bệnh nhân bạch

cầu cấp người lớn [63]. Năm 1987 Nguyễn Công Khanh và cộng sự cũng sử dụng phân loại FAB cho trẻ em và thấy ALL chiếm 75,7% [64]. Một số tác giả khác như NTQ Nga, BTM Hằng đã có những nghiên cứu về áp dụng hóa học tế bào trong chẩn đoán bệnh BCC [65, 66]. Lần đầu tiên năm 1982, ND Lam và cộng sự đã nghiên cứu về di truyền tế bào bệnh BCC thấy tỷ lệ lưỡng bội khá cao. Sau đó vào năm 1986 TT Liên và cộng sự có nghiên cứu về biến đổi di truyền trong bệnh BCC và kinh [67]. NV Trách đã nêu đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh BCC ở người lớn tại bệnh viện trung ương Huế (2006) [68]. Đã có một số nghiên cứu về lâm sàng, cận lâm sàng ALL trẻ em nhưng chưa làm được toàn diện. Nghiên cứu của NC Khanh năm 1988 về đặc điểm chung của ALL và AML [69]. ĐH Anh cũng đã có nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh ALL ở trẻ em và người lớn tại VHHTM TP HCM năm 2006 [70]. Nghiên cứu của BN Lan về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng cũng như điều trị bệnh ALL nguy cơ không cao ở trẻ em năm 2007 tại bệnh viện Nhi trung ương [7]. Từ năm 1995, một loạt các tác giả như NC Khanh (1995), NV Bé (1997), NH Toàn (1998), TQ Dũng (2001), NT Vân (2006), TTH Hà (2006)[71] đã áp dụng phân loại BCC theo miễn dịch. Nghiên cứu về biến đổi NST trong bệnh BCC người lớn một cách toàn diện hơn được tiến hành tại VHHTMTU (PQ Vinh, 2003) [72]. Ngoài ra, NC Khanh đã ứng dụng các phương pháp hình thái học, hóa học tế bào, miễn dịch và di truyền để phân loại bệnh BCC ở trẻ em tại bệnh viện Nhi trung ương [73]. TTH Hà nghiên cứu 161 trẻ ALL tại bệnh viện Nhi trung ương đã đưa ra một số đặc điểm về sinh học và lâm sàng năm 2004 [14]. TTT Bình năm 2006 cũng thấy phương pháp hình thái học, hóa học tế bào vẫn có giá trị trong chẩn đoán đúng ALL ở 93,3% nhưng chưa phát hiện được các thể phối hợp và một số trường hợp khác không điển hình [74]. Các nghiên cứu về điều trị bắt đầu xuất hiện từ năm 1991. Huỳnh Nghĩa công bố kết quả điều trị ALL

ở trẻ em bằng prednisolon và vincristin tại BV HHTM TPHCM [75]. HT Tuyết cũng công bố kết quả điều trị ALL ở trẻ em theo phác đồ prednisolon+ Vincristin+ Daunorubicin cũng tại bệnh viện này năm 1997. Từ năm 1990, khoa huyết học lâm sàng BVNTU đã bắt đầu hóa trị liệu cho bệnh nhân ALL nhưng kết quả còn hạn chế do gặp nhiều khó khăn về nguồn thuốc cũng như chăm sóc bệnh nhân. Năm 1997, TTH Hà đã công bố một số yếu tố tiên lượng bệnh ALL ở trẻ em [76, 77]. Năm 1999, NC Khanh lần đầu tiên đã chỉnh lý và áp dụng phác đồ ALL FRALL- 93 trong điều trị BCC trẻ em tại viện Nhi và thấy kết quả khá tốt, tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau điều trị cảm ứng đạt 93,6% [11]. Lê Thị Phượng nghiên cứu tác dụng phụ và độc tính do hóa trị liệu giai đoạn tấn công trên bệnh nhân ALL theo phác đồ CCG thấy tác dụng độc tính lên hệ thống đông cầm máu sau 2 tuần tấn công là khá phổ biến sau đó hồi phục dần vào năm 2005 [78]. NTL Hương cũng nghiên cứu các rối loạn đông cầm máu trên bệnh nhân BCC năm 2001, NTM Thy năm 2004, TN Anh năm 2001, PQ Trọng năm 2000 cũng đưa ra kết quả điều trị bệnh ALL trẻ em theo phác đồ FRALL 93 tại BVHHTM TPHCM. LT Chang nêu hiệu quả điều trị methotrexate liều cao sau điều trị cảm ứng ở 44 bệnh nhi ALL trong thời gian từ 2003- 2006 bằng phác đồ FRALL 2000 tại BVHHTM TPHCM, tác giả nhận thấy đây là điều trị cần thiết để dự phòng tái phát ngoài tủy nhưng còn nhiều độc tính do chưa đo được nồng độ thuốc trong huyết thanh [79]. HTB Huyền thông báo kết quả điều trị 47 bệnh nhân ALL Vào BVHHTM TPHCM bằng phác đồ FRALL 2000 cùng thời gian trên với kết quả lui bệnh hoàn toàn sau cảm ứng đạt 97,8% [80]. Năm 2005, BN Lan đã công bố kết quả điều trị bệnh ALL nhóm nguy cơ không cao ở trẻ em theo phác đồ CCG 1991 cải tiến. Mặc dù kết quả điều trị chưa được như thế giới nhưng đã tạo hy vọng cho nhiều trẻ không may mắc bệnh này với tỷ lệ sống không bệnh sau 43 tháng là 62,9% và tỷ lệ sống thêm khoảng 72,5% [7].

Ngoài ra còn một số nghiên cứu về điều trị bệnh BCC thể tủy ở người lớn. NT Bình 1996 nêu kết quả điều trị tại BVHHTM TPHCM. NV Dũng, NH Thanh, BQ Khánh nghiên cứu những thay đổi về lâm sàng và xét nghiệm, biến chứng nhiễm trùng sau hóa trị liệu bằng phác đồ “3+7” của bệnh nhân tại BVHHTMTU năm 2006. Năm 2011, PTH Thu công bố kết quả nghiên cứu các biến chứng nhiễm trùng trong giai đoạn hóa trị liệu tấn công ở bệnh nhi ALL, trong đó tỷ lệ nhiễm trùng chiếm 41,2% và tăng cao trong 2 tuần đầu của điều trị hóa chất với vi khuẩn Gram (-) là 61,1% [81]. Đánh giá của NTM Hương năm 2013 sau khi điều trị giai đoạn cảm ứng ở bệnh nhân mắc ALL tế bào B nguy cơ cao đạt lui bệnh ở 80,9% thì một nghiên cứu mới về xác định bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) bằng Flow Cytometry cho trẻ bị ALL tế bào B vừa được công bố của TTH Hà (2014) tại BVNTU trong đó đánh giá 52 bệnh nhi sau điều trị cảm ứng thì chỉ có 53,84% đạt lui bệnh với  $MRD < 0,01\%$  [82].



## CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. ĐỐI TƯỢNG

#### 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm:

Đối tượng nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm gồm 129 bệnh nhân được chẩn đoán ALL nhóm nguy cơ cao vào khoa Ung bướu BVNTU trong thời gian từ 1/6/2008 đến 31/12/2012.

#### Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu:

##### 2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán BCC[13]:

- Lâm sàng: Bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ là BCC như:
  - + Triệu chứng toàn thân: sốt, mệt mỏi, ăn kém.
  - + Triệu chứng do tăng sinh nguyên bào lympho ở tủy xương: thiếu máu, xuất huyết dưới da hoặc niêm mạc.
  - + Triệu chứng xâm nhập ngoài tủy xương: u trung thất, tinh hoàn sưng to ở trẻ trai, thăm khám có gan to, lách to, hạch to, triệu chứng thần kinh... đau xương.
- Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi ban đầu có:
  - + Hemoglobin (Hb) thường giảm.
  - + Số lượng BC có thể tăng, bình thường hay giảm nhưng thường có BC đa nhân trung tính giảm nặng, có thể nhìn thấy BC non (lymphoblast) ra máu ngoại vi hoặc không.
  - + Số lượng tiểu cầu thường giảm.

Một số bệnh nhân có thể có biểu hiện ở xét nghiệm công thức máu như một tình trạng suy tủy do giảm cả 3 dòng máu ngoại biên. Khi nghi ngờ bệnh nhân mắc BCC kết hợp các dấu hiệu lâm sàng với cận lâm sàng, trẻ sẽ được làm xét nghiệm chọc tủy xương.
- Xét nghiệm tủy đồ:

Nếu trong tủy xương thấy tế bào blast  $\geq 25\%$  thì được chẩn đoán là BCC, đây là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định bệnh nhân mắc BCC, phân loại hình thái tế bào dựa theo FAB.

Trong tủy, các tế bào blast sẽ lấn át các dòng tế bào máu khác như bạch cầu, hồng cầu, mẫu tiểu cầu.

### **2.1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán ALL[2]:**

- Tế bào tủy được nhuộm hóa học tế bào có POX (peroxydase) âm tính.
- Miễn dịch tế bào chẩn đoán ALL: Các bệnh nhân sau khi xác định là BCC được xác định kiểu hình miễn dịch qua flow cytometry với các marker MPO (Myelo Peroxydase) âm tính, men myeloperoxydase chỉ có mặt ở những tế bào dòng hạt mà không có ở những tế bào dòng lympho, CD3, CD5, CD7, CD10, CD13, CD14, CD15, CD19, CD20, CD22, CD33, CD34, CD35, CD45, CD79a, HLA- DR, TdT. Đây là các marker đặc hiệu của các dòng tế bào tủy giúp cho chẩn đoán xác định.

- + ALL tế bào pre B khi có HLA-DR (+), CD 19 (+), CD 20 (+), CD 22 (+), CD 79a (+).

- + ALL tế bào T khi CD 3 (+), CD5 (+), CD7 (+).

- + ALL thể phối hợp 2 dòng (biphenotype) nhuộm hóa mô miễn dịch có cả dấu ấn của dòng tế bào B và T hoặc dòng tế bào tủy như CD33 (+), CD35 (+). Dấu ấn của tế bào non: TdT (+), CD34 (+), CD45 (+).

### **2.1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán ALL nguy cơ cao:** Dựa vào tiêu chuẩn của Viện Ung thư quốc gia Hoa kỳ (NCI) bao gồm[2]:

- Tuổi từ  $> 1$  tuổi và  $\leq 10$  tuổi nhưng có WBC  $\geq 50$  G/L,
- Hoặc trẻ  $> 10$  tuổi lúc chẩn đoán bệnh,

Các tiêu chuẩn dựa theo tiên lượng không tốt của bệnh ALL:

- Hoặc trẻ được chẩn đoán là ALL với MDTB có dấu ấn của 2 dòng tế bào (biphenotype)

- Hoặc trẻ được chẩn đoán là ALL có các chuyển đoạn t(9;22), t(4;11)
- Hoặc cấy NST thấy số lượng NST là thể dưới lưỡng bội (NST < 45).

### **2.1.2. Đối tượng nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị:**

Đối tượng nghiên cứu là 102 bệnh nhân ALL vào điều trị tại khoa Ung bướu BVNTU trong thời gian từ 1/6/2008 đến 31/12/2012.

Trẻ được điều trị đầy đủ và theo dõi theo phác đồ CCG 1961. Thời gian theo dõi đến khi kết thúc nghiên cứu là 31/5/2015.

Không có chống chỉ định điều trị hóa chất.

Sau khi được giải thích về bệnh, gia đình bệnh nhân đồng ý điều trị theo phác đồ CCG 1961 một cách tự nguyện.

### **Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu:**

- Các bệnh nhân BCC không thuộc thể ALL nhóm nguy cơ cao.
- Các bệnh nhân ALL nguy cơ cao nhưng:
  - + Bệnh nhân không được làm đầy đủ chẩn đoán tùy đồ theo phân loại hình thái học, MDTB.
  - + Các bệnh nhân không tuân thủ theo phác đồ điều trị ALL nhóm nguy cơ cao phác đồ CCG 1961 hoặc tự bỏ điều trị sẽ bị loại trừ khỏi nghiên cứu về điều trị hoặc chống chỉ định điều trị hóa chất.
  - + Gia đình bệnh nhân không đồng ý điều trị theo phác đồ CCG 1961.

## **2.2. NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:**

Nghiên cứu can thiệp không có nhóm đối chứng. Gồm 2 phần: Nghiên cứu định hướng, mô tả cắt ngang một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của bệnh ALL nhóm nguy cơ cao ở trẻ em vào điều trị tại BVNTU.

Nghiên cứu tiên cứu và theo dõi kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân được chẩn đoán ALL nhóm nguy cơ cao theo phác đồ CCG 1961 có chỉnh sửa của Hoa kỳ.

Mỗi bệnh nhân có một bệnh án nghiên cứu riêng, theo dõi từng giai đoạn điều trị và những diễn biến của từng bệnh nhân, tổng kết theo một mẫu nghiên cứu định trước.

### **2.2.2. Nội dung nghiên cứu:**

#### **2.2.2.1. Nội dung nghiên cứu của mục tiêu I:**

##### ***Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm:***

- Phân bố về tuổi lúc vào viện
- Phân bố về giới tính.
- Các biểu hiện lâm sàng: Hỏi bệnh sử và thăm khám phát hiện các dấu hiệu của bệnh BCC:
  - + Tình trạng toàn thân như: Sốt
  - + Tình trạng xuất huyết dưới da và niêm mạc
  - + Đánh giá tình trạng thiếu máu trên lâm sàng như da xanh, niêm mạc nhợt.
  - + Đau xương
  - + Thăm khám bụng đánh giá gan to, lách to dưới bờ sườn
  - + Thăm khám tinh hoàn ở trẻ trai: tinh hoàn sưng to theo đánh giá kích thước tinh hoàn so với tuổi của khoa nội tiết BVNTU, đỏ đau.
  - + Đánh giá hạch ngoại biên: sờ thấy hạch
  - + Tình trạng trung thất: u trung thất

+ Thâm nhiễm não- màng não

- Các biểu hiện cận lâm sàng:

Trẻ được làm xét nghiệm công thức máu thường qui để sơ bộ chẩn đoán, phát hiện tình trạng có nghi ngờ mắc bệnh BCC như:

+ Số lượng BC máu ngoại biên, tỷ lệ lymphoblast

+ Nồng độ Hb

+ Số lượng tiểu cầu.

- Chụp X quang tim phổi đánh giá tình trạng trung thất.

- Siêu âm bụng đánh giá gan, lách, hạch ổ bụng.

- Bệnh nhân được chọc hút tủy xương để đánh giá tình trạng tế bào blast trong tủy đồ:

+ Xác định và phân loại BCC theo hình thái học tế bào: dựa vào phân loại FAB.

+ Xác định kiểu hình MDTB lymphoblast tại khoa huyết học xét nghiệm:

Tế bào preB: CD 19 (+), CD 20 (+), CD 22 (+), CD 79a (+),

Tế bào T: CD 3 (+), CD5 (+), CD7 (+).

Biphenotype: Dấu ấn của 2 dòng lympho hoặc dòng tủy.

Tế bào preB, T nhưng có dấu ấn dòng tế bào khác hoặc dòng tủy.

+ Tìm các bất thường di truyền tế bào từ tế bào tủy xương tại khoa di truyền sinh học phân tử:

Bất thường cấu trúc NST: Chuyển đoạn NST

Thêm đoạn NST, mất đoạn NST

Bất thường số lượng NST: Dưới lưỡng bội, trên lưỡng bội

- Xét nghiệm một số yếu tố sinh học khác như:

+ Đánh giá chức năng gan, thận.

+ Điện giải đồ, canxi máu

+ Glucose máu.

+ Hội chứng hoại tử u

+ Đông máu bằng fibrinogen, prothrombine, APTT.

+ CRP để đánh giá tình trạng nhiễm trùng kèm theo.

- Các yếu tố liên quan đến tiên lượng bệnh như: tuổi, giới tính, thâm nhiễm tại gan lách hạch, số lượng hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu máu ngoại biên lúc chẩn đoán, so sánh một số yếu tố không thuận lợi liên quan tới tuổi lúc chẩn đoán, giới tính, tế bào lympho B và T.

#### **2.2.2.2. Nội dung nghiên cứu của mục tiêu 2:**

***Nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị bệnh ALL theo phác đồ CCG 1961 có chỉnh sửa.***

Phác đồ được áp dụng để điều trị là phác đồ CCG 1961 nhánh B của Hoa kỳ. Đây là phác đồ điều trị cho bệnh nhân ALL nguy cơ cao nhưng có thay đổi một số lựa chọn cho phù hợp với điều kiện tại Việt nam như: L-Asparaginase là loại *E. Coli* ASP của Kyowa (Nhật bản); 6 thioguanin (6TG) được thay bằng 6MP; Cytarabine tiêm tủy sống ngày 0 được thay bằng tiêm MTX. Sự thay đổi một số thuốc này không ảnh hưởng tới kết quả điều trị vì trong phác đồ có nêu việc có thể sử dụng 1 trong 2 loại L-Asparaginase là *E. Coli* ASP hoặc PEG ASP, do PEG ASP đắt hơn và không có tại Việt nam nên chúng tôi sử dụng loại *E. Coli* ASP. 6 TG và 6MP là 2 thuốc cùng nằm trong

nhóm chống chuyển hóa để điều trị ung thư, thành phần thuốc là thiopurine nên có thể thay thế được cho nhau. Mặt khác 6 TG chỉ được dùng trong giai đoạn điều trị duy trì tạm thời nên thời gian thay thế của 6 MP là ngắn. Hiện nay rất ít phác đồ sử dụng cytarabine tiêm tủy sống ngày 0 vì lý do mặc dù MTX gây độc hơn cytarabine nhưng các lần điều trị tiếp theo đều dùng MTX nên điều trị thêm một lần tiêm tủy sống bằng MTX cũng không sao và tránh hiện tượng nhầm lẫn thuốc khi chuẩn bị tiêm tủy sống cho bệnh nhân, thêm nữa các bệnh nhân trong BVNTU chỉ được điều trị khi đã có chẩn đoán chắc chắn là ALL.

Tổng thời gian điều trị cho trẻ gái là 2 năm và trẻ trai là 3 năm tính từ lúc bắt đầu điều trị giai đoạn duy trì tạm thời lần I theo phác đồ.

- Đánh giá giai đoạn điều trị cảm ứng:

+ Bệnh nhân được kiểm tra tủy đồ sau điều trị 7 ngày để đánh giá tình trạng đáp ứng tủy theo phác đồ CCG 1961: Đáp ứng nhanh (RER: Rapid early response) là TX1 (lymphoblast < 5%) và TX2 (lymphoblast từ 5 đến 25%), đáp ứng chậm (SER: Slow early response) là TX3 (lymphoblast trên 25%).

+ Các bệnh nhân có kết quả tủy đồ là TX2 và TX3 ở ngày 7 sẽ được chọc tủy xương ngày 14 của điều trị cảm ứng để đánh giá lui bệnh. Nếu kết quả là TX3, bệnh nhân sẽ không điều trị theo phác đồ CCG 1961 mà được chuyển phác đồ điều trị khác tích cực hơn.

+ Đánh giá tủy xương ở ngày 28 của điều trị cảm ứng.

Dựa vào số lượng blast và hình thái học tế bào được làm tại khoa xét nghiệm huyết học để phân loại TX1, TX2, TX3.

+ Đánh giá một số tác dụng phụ xảy ra và độc tính của hóa chất ở giai đoạn điều trị tấn công: Các triệu chứng lâm sàng như sốt, loét miệng, đau

bụng, táo bón, ỉa chảy, viêm phế quản phổi, nôn và buồn nôn. Các biến đổi của chỉ số huyết học như Hb, WBC, tiểu cầu, chức năng đông máu, chức năng gan, thận, glucose máu, điện giải đồ, tế bào tủy xương. Mức độ đánh giá được chia từ độ I đến độ IV theo phác đồ CCG 1961 (xem phần phụ lục).

+ Đánh giá kết quả cấy máu ở bệnh nhân có nghi ngờ nhiễm trùng huyết.

- Theo dõi điều trị các giai đoạn sau cảm ứng: Kết quả điều trị của những bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu, thời gian điều trị, thời gian theo dõi, tỷ lệ bệnh nhân lui bệnh và ngừng thuốc. Một số yếu tố ảnh hưởng đến quá trình điều trị

+ Tổng số bệnh nhân kết thúc điều trị

+ Số bệnh nhân tái phát: Đánh giá thời gian tái phát như tái phát sớm, tái phát muộn hoặc tái phát sau khi kết thúc điều trị.

+ Số bệnh nhân đang điều trị

+ Số bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị.

+ Một số chỉ số sinh học thay đổi trong quá trình điều trị cảm ứng.

+ Thời gian sống chung toàn bộ (OS) theo ước tính Kaplan- Meier

+ Thời gian sống thêm không bệnh (EFS) theo ước tính Kaplan- Meier

+ Thời gian sống chung toàn bộ và sống thêm không bệnh theo tuổi theo ước tính Kaplan- Meier.

+ Thời gian sống chung toàn bộ và sống thêm không bệnh theo giới tính theo ước tính Kaplan- Meier.

+ Thời gian sống chung toàn bộ và sống thêm không bệnh theo đáp ứng nhanh và đáp ứng muộn theo ước tính Kaplan- Meier.



+ Phân tích đơn biến và đa biến theo mô hình Cox's proportional hazard của một số yếu tố tiên lượng liên quan đến tỷ lệ sống chung toàn bộ OS.

### **2.2.2.3. Tóm tắt phác đồ điều trị CCG 1961:**

*a. Giai đoạn cảm ứng (Tấn công): 28 ngày (4 tuần)*

- Dexamethasone: 6 mg/m<sup>2</sup> da, ngày 0- 28
- Vincristine: 1,5 mg/m<sup>2</sup> da, tuần 1-4.
- Doxorubicine: 25 mg/m<sup>2</sup> da, tuần 1-4.
- L- Asparaginase: 6.000 UI/m<sup>2</sup> da x 9 lần.
- Tiêm tủy sống: MTX tính theo tuổi (phụ lục)

#### **\* Dành cho đáp ứng nhanh:**

*b. Giai đoạn củng cố: 35 ngày (5 tuần)*

- Cyclophosphamide: 1000 mg/ m<sup>2</sup> da, ngày 0, 14.
- Ctarabine (Cytosar): 75 mg/m<sup>2</sup> da, ngày 1-4, 8-11, 15-18, 22-25.
- 6 MP: 60 mg/m<sup>2</sup> da, ngày 0- 28.
- Tiêm tủy sống: MTX theo tuổi (phụ lục).

*c. Giai đoạn điều trị duy trì tạm thời I và II: 56 ngày (8 tuần)*

- 6MP: 60 mg/m<sup>2</sup> da x 6 tuần.
- MTX: 15 mg/ m<sup>2</sup> da, 1 tuần/ lần.
- Tiêm tủy sống: MTX theo tuổi (phụ lục).

*d. Giai đoạn tăng cường muộn I và II: 49 ngày (7 tuần) bao gồm:*

Đợt tái tấn công: 4 tuần.

- VCR: 1,5mg/m<sup>2</sup> da, ngày 0, 7, 14.
- Doxorubicin: 25mg/m<sup>2</sup> da, ngày 0, 7, 14.
- Dexamethasone: 10mg/m<sup>2</sup>/ngày, ngày 0-6; 14-20.
- L'Asparaginase (Leunase): 6000UI/m<sup>2</sup> x 6 lần.
- Tiêm tủy sống: MTX theo tuổi (phụ lục).

Đợt tái củng cố: 3 tuần

- Cyclophosphamide (Endoxan): 1000mg/m<sup>2</sup>, ngày 28.
- 6 MP: 75mg/m<sup>2</sup> da, 14 ngày.
- Cytosine (Cytosar): 75mg/m<sup>2</sup> da, ngày 29-32; 36-39.
- Tiêm tủy sống: MTX theo tuổi (phụ lục).

**\* Dành cho đáp ứng muộn:**

*a. Giai đoạn củng cố:*

- Cyclophosphamide (Endoxan): 1000 mg/m<sup>2</sup> da, ngày 0, 28.
- Cytosine (Cytosar): 75 mg/m<sup>2</sup> da. Ngày 1-4, 8-11, 29-32, 36-39.
- 6MP: 60 mg/m<sup>2</sup> da. Ngày 0-23, 28-41.
- Vincristine: 1,5 mg/m<sup>2</sup> da, ngày 14, 21, 42, 49.
- L- Asparinase (Leunase): 6000 IU/m<sup>2</sup> da x 6 lần.
- Tiêm tủy sống: MTX theo tuổi (phụ lục).

*b. Giai đoạn duy trì tạm thời I, II:*

- Vincristine: 1, 5 mg/m<sup>2</sup> da, ngày 0, 10, 20, 30, 40.
- Methotexate: 100 mg/m<sup>2</sup>, ngày 0, 10, 20, 30, 40.
- L- Asparinase (Leunase): 15000 IU/m<sup>2</sup> da.

- Tiêm tủy sống: MTX theo tuổi (phụ lục).

*c. Giai đoạn tăng cường muện I, II:* Điều trị như các bệnh nhân RER nhưng có thêm:

- Vincristine: 1, 5 mg/m<sup>2</sup> da, ngày 42, 49.

- Không tiêm tủy sống ngày 35.

- L- Asparaginase: 6000 mg/m<sup>2</sup> da từ ngày thứ 42x 6 lần.

*e. Giai đoạn duy trì:* Dành cho cả đáp ứng nhanh và đáp ứng muện. 12 tuần/ lần

- Vincristine: 1,5mg/m<sup>2</sup> da, ngày 0, 28, 56.

- Dexamethasone: 6mg/m<sup>2</sup> da, ngày 0-4, 28-32, 56-60.

- 6MP: 75mg/m<sup>2</sup> da, ngày 0- 83.

- MTX: 20mg/m<sup>2</sup> da, 1 tuần/ lần.

- Tiêm tủy sống: MTX theo tuổi (phụ lục).

- Bactrim: với liều trimethoprim 5mg/kg/ngày, ngày thứ 2, 4, 6.

### **2.2.3. Các kỹ thuật sử dụng:**

- Các kỹ thuật được làm tại khoa xét nghiệm huyết học gồm:

Đếm số lượng tế bào máu bằng máy tự động XT2000

Chọc hút tủy xương đọc hình thái tế bào sau khi tế bào được nhuộm Giemsa, soi trên kính hiển vi quang học. Số lượng tế bào tủy xương bình thường từ 30- 100 G/L, giảm sản tủy khi < 30 G/L.

Xác định kiểu hình miễn dịch tế bào: Dùng phương pháp flow cytometry được tiến hành trên máy BD FACS Calibur 3 màu năm 2006 và máy BD FACSCanto II 6 màu năm 2013.

Hóa học tế bào: nhuộm POX bằng kỹ thuật Sato- Sekijia, PAS bằng kỹ thuật Hayhoe.

Tế bào dịch não tủy: dùng kỹ thuật ly tâm, đọc trên kính hiển vi quang học. Khi xét nghiệm dịch não tủy có trên 5 tế bào blast/mm<sup>3</sup> là trẻ có thâm nhiễm hệ TKTU.

Xét nghiệm đông máu làm trên máy bán tự động ACL100, máy tự động ACL Elite Pro (2008) của Hãng Instrumentation Laboratory.

- *Phòng xét nghiệm di truyền sinh học phân tử:*

Sử dụng kỹ thuật nuôi cấy tế bào tủy xương 24 giờ, không dùng chất kích thích phân bào (Phytohemagglutinin: PHA), nhuộm bằng R, phân tích NST để phát hiện ra các bất thường NST. Trường hợp nghi ngờ trẻ có chuyển đoạn t(9;22), t(4;11) thì được làm FISH để chẩn đoán xác định.

- *Tại khoa chẩn đoán hình ảnh:* Chụp X quang tim phổi, chụp CT phổi, sọ não, siêu âm bụng, tim.

- *Tại khoa sinh hóa:* Men gan SGOT, SGPT được làm bằng kỹ thuật enzym tính bằng U/L, ure bằng kỹ thuật so màu, creatinin bằng kỹ thuật động học trên máy Express Plus tính bằng  $\mu\text{mol/L}$ , điện giải đồ được tính bằng mEq/L, đường máu được tính bằng mmol/L.

- *Tại khoa Giải phẫu bệnh:* chọc hút tế bào tinh hoàn bằng kim nhỏ, xét nghiệm mô bệnh học.

- *Thăm khám lâm sàng:* được thực hiện bởi các bác sỹ khoa Ung bướu.

#### **2.2.4. Tiêu chuẩn đánh giá:**

- Đánh giá lui bệnh hoàn toàn:

+ Khi trên lâm sàng bệnh nhân không còn các triệu chứng của bệnh, Bệnh nhân có thể trạng bình thường, sinh hoạt hàng ngày bình thường như các trẻ khác về mặt học tập, vận động.

+ Xét nghiệm máu không còn tế bào blast, các dòng tế bào máu được hồi phục về chỉ số bình thường. Xét nghiệm tủy xương đọc hình thái học tế bào thấy có ít hơn 5% tế bào blast, các dòng tế bào khác trong tủy không bị lẫn át.

- Đánh giá lui bệnh không hoàn toàn khi xét nghiệm tủy xương thấy tế bào balst từ 5% đến 25%, các dấu hiệu lâm sàng có thuyên giảm so với trước khi điều trị.

- Đánh giá không lui bệnh: Xét nghiệm tủy xương còn trên 25% lymphoblast, các triệu chứng lâm sàng không thuyên giảm.

- Tái phát: Đánh giá bệnh tái phát khi bệnh nhân có xuất hiện lại các triệu chứng của bệnh BCC sau khi đã đạt được lui bệnh như đau xương, xuất huyết, thiếu máu, sốt thất thường mà không có dấu hiệu của nhiễm trùng hoặc tinh hoàn sưng to hoặc có dấu hiệu của hệ TKTU' như đau đầu, buồn nôn và nôn, tổn thương các dây thần kinh sọ não. Tùy vào vị trí tái phát mà trẻ có các dấu hiệu lâm sàng như trên. Đôi khi bệnh nhân không có dấu hiệu lâm sàng nhưng xét nghiệm công thức máu định kỳ cũng như xét nghiệm dịch não tủy thấy có tế bào bast xuất hiện thì nên kiểm tra tủy xương ngay để có chẩn đoán xác định. Bệnh nhân có thể có tái phát đơn độc tại tủy xương hoặc kết hợp với tinh hoàn và hệ TKTU'. Tiêu chuẩn được coi là tái phát tủy xương khi tỷ lệ lymphoblast trong tủy  $\geq 25\%$ .

Tiêu chuẩn tái phát tinh hoàn khi thấy tinh hoàn sưng to, đau, chọc sinh thiết tinh hoàn bằng kim nhỏ thấy có tế bào bast.

Tái phát hệ TKTU': Bệnh nhân có dấu hiệu đau đầu, buồn nôn, nôn, tổn thương thần kinh sọ não, dịch não tủy có tế bào blast và  $> 5$  tế bào/mm<sup>3</sup>.

- Đánh giá mức độ các tác dụng phụ lên hệ thống đông cầm máu, lên tế bào máu ngoại vi và tủy xương theo tiêu chuẩn của phác đồ CCG 1961 (xem phần phụ lục).

- Tiêu chuẩn đánh giá thiếu máu: Mức độ thiếu máu được xác định khi: Hb < 60 g/L là thiếu máu nặng, vừa khi Hb từ 60- 90g/L, nhẹ khi Hb từ 90- 110 g/L, không thiếu máu khi Hb  $\geq$  110 g/L.

- Tiêu chuẩn đánh giá có hội chứng tiêu khối u khi: K<sup>+</sup> máu > 6 mEq/L, axit Uric máu tăng > 450  $\mu$ mol/L, creatinine > 1,5 lần so với bình thường.

- Đánh giá nhiễm trùng: khi trẻ có sốt hoặc tìm thấy ổ nhiễm trùng, CRP > 30 mg/L, BC hạt giảm < 1000/mm<sup>3</sup>, chụp Xquang phổi có hình ảnh viêm phế quản, phổi, cấy máu tìm thấy vi khuẩn.

- Thời gian sống thêm toàn bộ (OS): tính từ khi bệnh nhân được chẩn đoán đến khi kết thúc theo dõi hoặc tử vong.

- Thời gian sống không bệnh hay không sự kiện (EFS): tính từ khi bệnh nhân đạt lui bệnh đến khi tái phát hoặc tử vong hoặc kết thúc theo dõi.

- Thời gian tử vong được tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi tử vong.

### **2.2.5. Phương pháp theo dõi bệnh nhân:**

- Nội trú: Bệnh nhân được theo dõi nội trú trong giai đoạn điều trị tấn công, khi có sốt giảm bạch cầu hạt nặng và có dấu hiệu nhiễm trùng.

- Ngoại trú: Theo dõi ngoại trú trong giai đoạn điều trị củng cố, giai đoạn điều trị duy trì tạm thời, giai đoạn điều trị tái tấn công và giai đoạn điều trị duy trì.

- Thời gian theo dõi: Tất cả các bệnh nhân được theo dõi liên tục cho đến khi kết thúc điều trị. Thăm khám kết hợp với điều trị định kỳ tại phòng khám của khoa Ung bướu. Bệnh nhân được làm các xét nghiệm máu về huyết

học và sinh hóa, chụp phổi trước mỗi đợt điều trị định kỳ. Chọc tủy xương sẽ được yêu cầu khi nghi ngờ bệnh nhân có tái phát hoặc trước khi kết thúc điều trị. Sau khi kết thúc điều trị, trẻ được hẹn theo dõi và thăm khám 1 tháng/lần trong năm đầu tiên; 2 tháng/lần ở năm thứ 2; 3 tháng/lần ở năm thứ 3; 4- 5 tháng/lần ở năm thứ 4 và 6 tháng/lần ở năm thứ 5.

### **XỬ LÝ SỐ LIỆU**

Các thông tin về nhân khẩu học, tiền sử bệnh, các dấu hiệu lâm sàng, chỉ số cận lâm sàng của bệnh nhân được mã hóa và nhập vào phần mềm excel. Số liệu được làm sạch và phân tích bằng phần mềm SPSS:

Phân tích tần suất, trị số trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị lớn nhất và nhỏ nhất để mô tả các đặc điểm dịch tễ, dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân.

Sử dụng ước tính Kaplan-Meier để phân tích thời gian sống thêm toàn bộ trung bình; tỷ lệ sống thêm toàn bộ của bệnh nhân qua giai đoạn điều trị cảm ứng, sau 1 năm điều trị, sau 2 năm điều trị hoặc sau 5 năm kể từ thời điểm điều trị. Sử dụng ước tính Kaplan-Meier để phân tích thời gian sống thêm không bệnh trung bình của bệnh nhân; tỷ lệ sống thêm không bệnh của bệnh nhân sau 1 năm điều trị, sau 2 năm điều trị hoặc sau 5 năm kể từ thời điểm điều trị.

Sử dụng so sánh Log rank để phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố về nhân khẩu học (tuổi, giới), các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân trong quá trình điều trị với thời gian sống thêm toàn bộ trung bình và tỷ lệ sống thêm toàn bộ của bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ điều trị CCG 1961. Sử dụng mô hình Cox's proportional hazards model để hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu trong số các yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị của phác đồ CCG 1961 đã được phân tích ở trên.

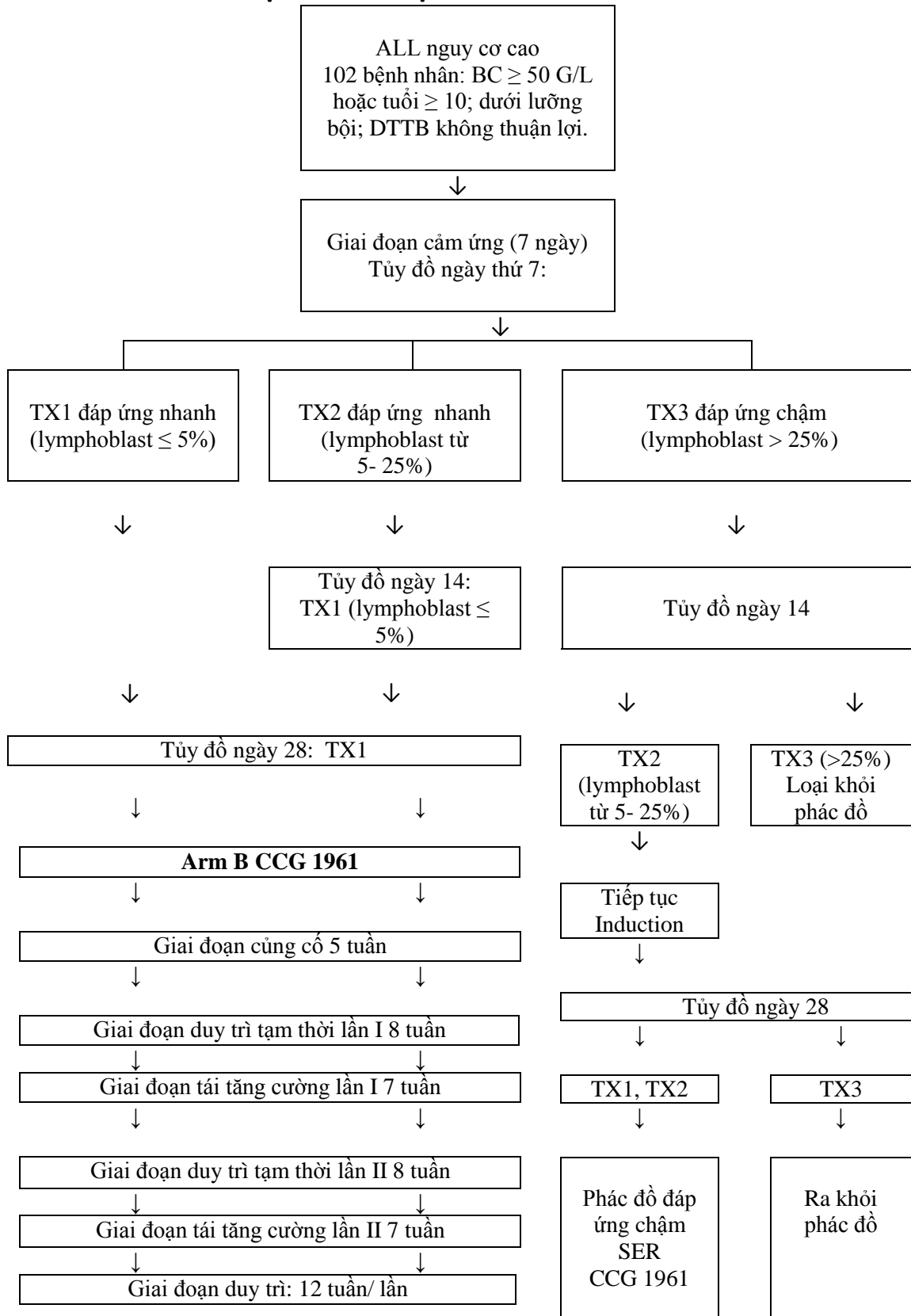
## **KHÓA CẠNH ĐẠO ĐỨC CỦA ĐỀ TÀI**

Gia đình bệnh nhân được giải thích kỹ về tình trạng bệnh, phương pháp điều trị cũng như tiên lượng, tiến triển của bệnh trong quá trình điều trị, các tác dụng phụ không mong muốn của thuốc điều trị. Nghiên cứu nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và chăm sóc bệnh nhân. Bệnh nhân chỉ được điều trị sau khi bố mẹ trẻ chấp nhận điều trị theo phác đồ CCG 1961.

Phác đồ CCG 1961 đã được bệnh viện Nhi trung ương đồng ý áp dụng để điều trị cho bệnh nhân ALL nhóm nguy cơ cao.



**SƠ ĐỒ KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ ALL NGUY CƠ CAO PHÁC ĐỒ CCG 1961**



### CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM

##### 3.1.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng

##### 3.1.1.1. Tuổi, giới tính:

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân ALL nguy cơ cao theo nhóm tuổi.

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Tuổi trung bình
1-< 5 tuổi	59	45,7%	7,0 ± 4.4 (1,1- 15,9)
5 tuổi- < 10 tuổi	29	22,5%	
≥ 10 tuổi	41	31,8%	
Tổng	129	100%	

Nhận xét: Trong 129 bệnh nhân ALL nhóm nguy cơ cao, nhóm tuổi từ 1- < 5 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (45,7%) rồi đến nhóm bệnh nhân ≥ 10 tuổi (31,8%); nhóm 5- <10 tuổi chiếm tỷ lệ ít nhất (22,5%). Tuổi trung bình mắc bệnh ALL nguy cơ cao là 7,0 ± 4,4 (thấp nhất là 13 tháng và cao nhất là 15 tuổi 11 tháng).

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân ALL theo giới tính

Giới tính	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nam	87	67,4%
Nữ	42	32,6%
Tổng	129	100%

Nhận xét: Trẻ nam (67, 4%) mắc bệnh nhiều gấp đôi trẻ nữ (32, 6%). Tỷ lệ nam: nữ là 2,07.

### 3.1.1.2. Đặc điểm lâm sàng:

Bảng 3.3. Phân bố các dấu hiệu lâm sàng thường gặp trong ALL

<b>Biểu hiện lâm sàng</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Sốt	117	90,7%
Gan to	95	73,6%
Xuất huyết	84	65,1%
Lách to	83	64,3%
Hạch to	54	41,9%
Đau xương	39	30,2%

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân đến viện có dấu hiệu sốt, sốt thất thường hoặc sốt liên tục chiếm 90,7%. Có 65,1% bệnh nhân xuất huyết dưới da và niêm mạc. Các bệnh nhân ALL nguy cơ cao thường có biểu hiện gan to, lách to, hạch to lần lượt là: 73,6%; 64,3% và 41,9%. Triệu chứng đau xương ít gặp hơn với 30,2%.

Bảng 3.4. So sánh đặc điểm lâm sàng của trẻ mắc ALL tế bào B và T

<b>Đặc điểm lâm sàng</b>	<b>Tế bào B (n= 108)</b>		<b>Tế bào T (n= 17)</b>	
	<b>Số BN</b>	<b>Tỷ lệ</b>	<b>Số BN</b>	<b>Tỷ lệ</b>
Sốt	99	91,7%	14	82,4%
Xuất huyết	74	68,5%	10	58,8%
Đau xương	37	34,3%	1	5,9%
Gan to	80	74,1%	12	70,6%
Lách to	69	63,9%	12	70,6%
Hạch to	42	38,9%	12	70,6%
U trung thất	0		3	17,6%

Nhận xét: Triệu chứng lâm sàng ở trẻ mắc ALL nguy cơ cao tế bào B và T đều gặp sốt cao (chiếm tới 91,7% và 82,4%). Trẻ ALL tế bào B có đau

xương nhiều hơn(34,3%) trong khi tế bào T chỉ có 1 trường hợp (5,9%). Xuất huyết ở tế bào B là 68,5% và tế bào T là 58,8%. Hai loại đều gặp gan to và lách to nhưng hạch to gặp ở ALL tế bào T nhiều hơn ALL tế bào B (70,6% so với 38,9%). Có 3 bệnh nhân có u trung thất đều thấy ở ALL tế bào T (17,6%).

### 3.1.2. Đặc điểm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi

Bảng 3.5. Đặc điểm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi

Chỉ số máu ngoại vi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Trung bình
Hb: < 60 g/L	26	20,2%	76,5 ± 20,69 (31-140 g/L)
60- 90 g/L	72	55,8%	
90- 110 g/L	22	17%	
> 110 g/L	9	7%	
BC: < 10 G/L	24	18,6%	110,8± 136,14 (0,7- 686,5 G/L)
10 - < 50 G/L	31	24,0%	
≥ 50 G/L	74	57,4%	
Tiểu cầu: < 20 G/L	38	29,5%	62,4 ± 93.46 (4- 544 G/L)
20- 99 G/L	68	52,7%	
≥ 100 G/L	23	17,8%	

Nhận xét: Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi của 129 bệnh nhân ALL nguy cơ cao cho thấy hơn một nửa số bệnh nhân (55,8%) thiếu máu vừa; 20,2% bệnh nhân thiếu máu nặng; 17% thiếu máu nhẹ; có 7% bệnh nhân không thiếu máu. Hb trung bình là 76,5± 20,69 g/L (thấp nhất là 31g/L và cao nhất là 140 g/L). Quá nửa bệnh nhân (57,4%) có số lượng BC ≥ 50 G/L, BC < 10 G/L chỉ có 18,6%; số lượng BC trung bình là 110,8± 136,14 G/L (thấp nhất là 0,7 G/L, cao nhất là 686,5 G/L). 82,2% bệnh nhân có số

lượng tiểu cầu giảm < 100 G/L trong đó 29,5% thấp dưới 20 G/L; 17,8% bệnh nhân có số lượng tiểu cầu bình thường.

### 3.1.3. Đặc điểm tủy xương bệnh nhân ALL nguy cơ cao

#### 3.1.3.1. Phân loại ALL từ tế bào tủy xương

Bảng 3.6. Số lượng tế bào tủy và tỷ lệ tế bào blast trong tủy xương.

Số lượng tế bào tủy (G/L)	Số bn	%	Tỷ lệ trung bình
< 30	9	7,0	196,9± 155,8 (2,9- 729,2)
30 - 100	42	32,6	
>100.000	78	60,4	
Tỷ lệ tế bào blast trong tủy (%)	82,6 ± 14,7% (29- 99)		

Nhận xét: Số lượng tế bào tủy tăng lúc chẩn đoán chiếm 60,4%, bình thường chiếm 32,6%, số lượng tế bào tủy giảm chỉ chiếm 7%. Tế bào tủy có giá trị trung bình là 196,9± 155,8 (từ 2,9 G/L đến 729,2 G/L). Tỷ lệ tế bào blast trong tủy có giá trị từ 29% đến 99%, trung bình là 82,6 ± 14,7%.

Bảng 3.7. Phân loại ALL theo FAB

Phân loại	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
L1	71	55%
L2	52	40,3%
M0	3	2,3%
M1	1	0,8%
M5	2	1,6%
Tổng	129	100%

Nhận xét: Trong ALL chủ yếu là thể L1 chiếm đa số: 55%, L2 gặp ít hơn với 40,3%. Nếu chỉ đánh giá qua hình thái tế bào thì vẫn có một tỷ lệ nhỏ khoảng 6/129 bệnh nhân nhầm là AML (chiếm 4,7%).

Bảng 3.8. Phân bố kiểu hình miễn dịch tế bào lymphoblast

Miễn dịch tế bào	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tế bào pre B	82	63,57
Tế bào T	15	11,63
Dấu ấn 2 dòng tế bào	29	22,48
Biphenotype	4	3,1
Tế bào preB trội+ T hoặc tủy	23	17,83
Tế bào T trội + B hoặc tủy	2	1,55
Không phân loại được	3	2,32
CD 10 (+)	105	81,4
CD 10 (-)	24	18,6

Nhận xét:

ALL ở trẻ em phần lớn gặp tế bào pre B (chiếm 63,57%), các tế bào dòng lympho B đều có CD19 (+). ALL tế bào T gặp trong 11,63% các trường hợp, tất cả các bệnh nhân này đều có CD3 (+) và CD7 (+). Có 22,48% các trường hợp là 2 dòng tế bào trong đó có 23 trường hợp là dòng tế bào preB kèm theo dấu ấn MDTB của tế bào T hoặc dòng tủy. Như vậy dòng tế bào pre B có 105 trường hợp (chiếm 81,4%), dòng tế bào T có 17 trường hợp chiếm 13,18%. Có 3 trường hợp (chiếm 2,32%) không phân biệt được ALL thuộc dòng tế bào nào. Trong 129 bệnh nhân có 105 trường hợp CD10 (+) chiếm 81,4% và 24 trường hợp CD10(-) chiếm 18,4%.

### **3.1.3.2. Đặc điểm di truyền tế bào bệnh nhân ALL nguy cơ cao:**

Trong số 129 bệnh nhân ALL nhóm nguy cơ cao có 6 bệnh nhân không làm được xét nghiệm cấy NST tế bào tủy xương và 26 bệnh nhân cấy tủy xương

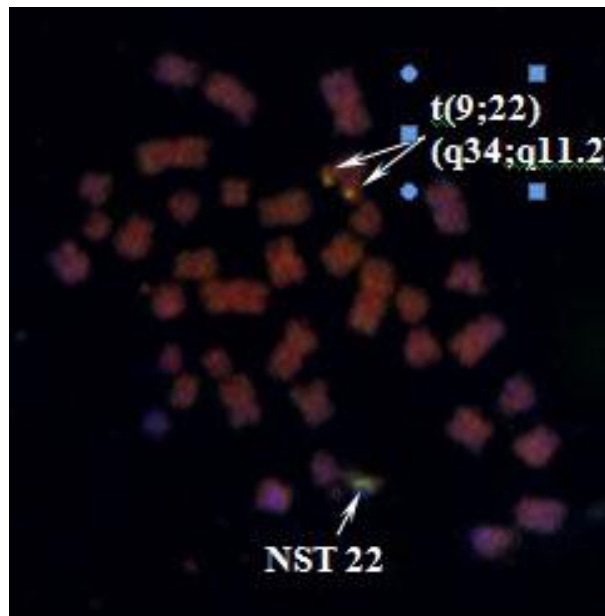
nhưng không mọc (trong đó có 9 bệnh nhân cấy tế bào tủy xương không có kết quả). Như vậy, chỉ có 97 bệnh nhân cho kết quả cấy NST từ tế bào tủy xương.

Bảng 3.9. Kết quả cấy NST từ tế bào tủy xương

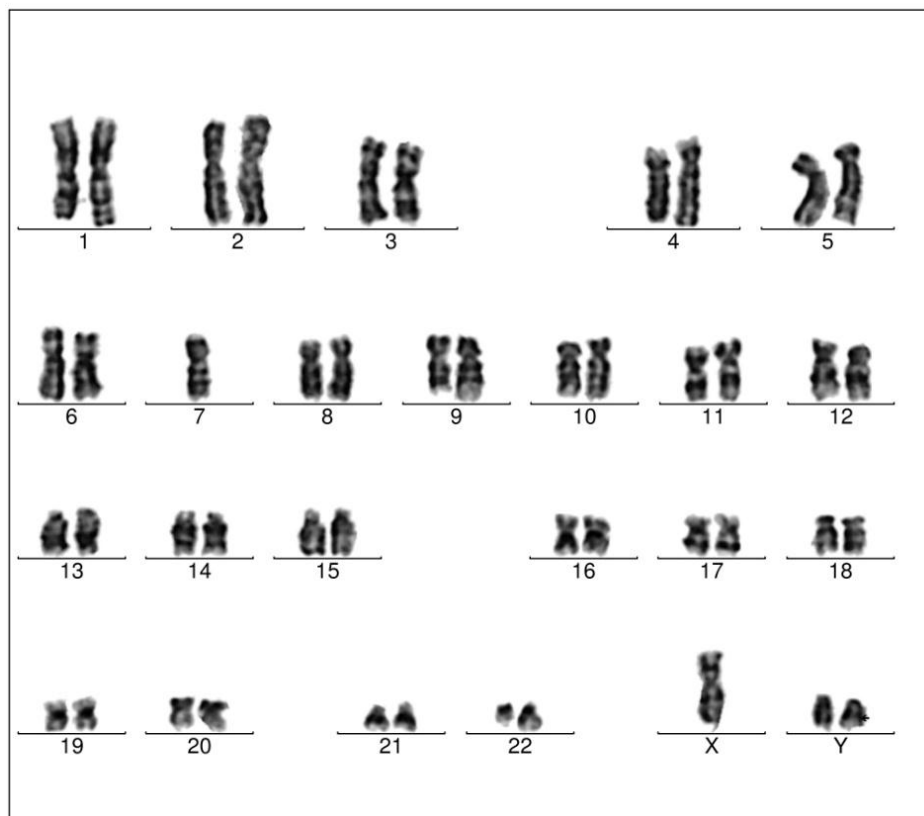
Cấy NST	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Bình thường	58	59,8%
Dưới lưỡng bội	23	23,7%
Trên lưỡng bội	4	4,1%
Bất thường NST	12	12,4%
Tổng	97	100%

Nhận xét: Trong số 97 bệnh nhân có kết quả cấy NST từ tế bào tủy xương thì 59,8% bệnh nhân có NST bình thường (46 XX hoặc 46 XY). Cấy tủy xương phát hiện được 23,7% bệnh nhân có NST dưới lưỡng bội (< 45 NST). 12,4% bệnh nhân tìm thấy bất thường NST. Chỉ có 4 trường hợp (chiếm 4,1%) là trên lưỡng bội (> 47 XX hoặc > 47 XY), yếu tố có tiên lượng tốt, các bệnh nhân này có số lượng BC dưới 50 G/L nhưng 4 trẻ đều >10 tuổi, 2/4 bệnh nhân có MDTB là preB trội+ dấu ấn dòng T và tủy kèm theo gan to, lách to.

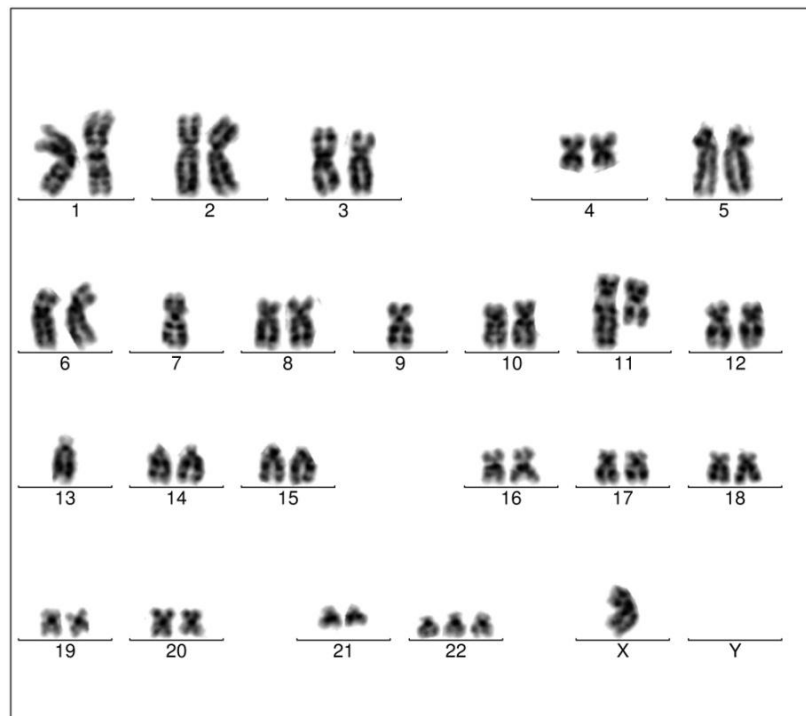
Một số hình ảnh kết quả cấy NST từ tế bào tủy xương phát hiện được các đột biến NST của bệnh nhân mắc ALL nguy cơ cao. Trong số bệnh nhân phát hiện được đột biến, có 1 bệnh nhân có chuyển đoạn t(9;22) được làm FISH để chẩn đoán xác định:



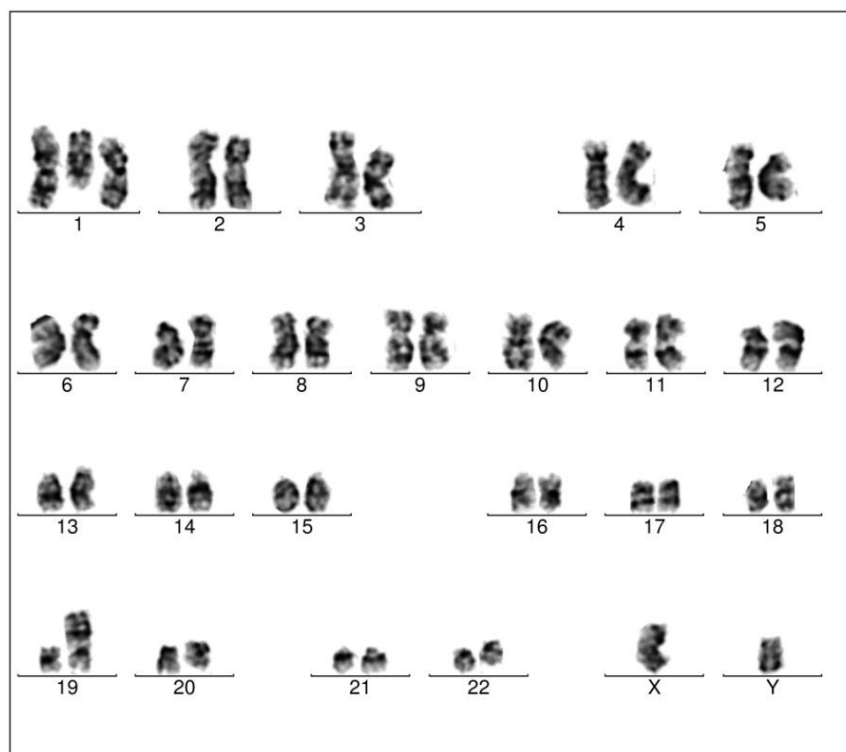
Kỹ thuật FISH (lai huỳnh quang tại chỗ) sử dụng cặp mồi đặc hiệu cho vùng gene BCR nằm trên NST 22 và vùng gene ABL1 nằm trên NST 9, nhằm phát hiện chuyển đoạn BCR/ALB và cây NST của Lê Đức T. Kết quả cây NST: 45,XY,-7,t(9;22)(q34;q11),+mar. Mã số BA: 10032396.







Kết quả NST của Nguyễn Hoa Trà M. Mất đoạn 11q. Mã số BA: 09209809



Kết quả cây NST của Hoàng Minh Đ. 47,XY, t(1;19)(q23;p13), +1. Mã số BA: 12155827.

Bảng 3.10. Các bất thường trong cây NST ở 12 bệnh nhân

<b>Bất thường NST</b>	<b>Số bệnh nhân</b>
Chuyển đoạn NST	6
t(9;22)	2
t(1;2)	1
t(3;12)	1
t(9;12)	1
t(1;19)	1
Mất đoạn NST	4
Thêm đoạn NST	3

Nhận xét:

Trong số 12 bệnh nhân có bất thường NST, chuyển đoạn gặp nhiều nhất 6/12 trường hợp, sau đó là mất đoạn (4/12 trường hợp) và thêm đoạn (3/12 trường hợp).

Chuyển đoạn được tìm thấy là t(9;22)(q34;q11.2), chuyển đoạn t(3;12)(q26;p13), t(9;12)(p24;q36), t(1;2)(p36;q36) và t(1;19)(q23;p13). Các mất đoạn NST gặp là del(6)(q15); del(4)(q32-q34); del(3p), del(12q) và del 11q. Các NST thêm đoạn như add (8)(q23); (4)(q32); (6)(q23). Có bệnh nhân vừa có mất đoạn NST vừa có thêm đoạn NST vừa có chuyển đoạn NST hoặc phối hợp với dưới lưỡng bội NST.

Không có bệnh nhân nào tìm thấy chuyển đoạn t(4;11).

### 3.1.4. Một số yếu tố tiên lượng liên quan đến bệnh ALL

#### 3.1.4.1. So sánh các yếu tố tiên lượng với tuổi:

Bảng 3.11. Các yếu tố không thuận lợi liên quan với tuổi.

Yếu tố không thuận lợi liên quan với tuổi	Tuổi $\geq$ 10 tuổi (n= 41)		Từ 1 - < 10 tuổi (n= 88)		p
	Số BN	Tỷ lệ	Số BN	Tỷ lệ	
BC $\geq$ 50 G/L	10	24,4%	64	72,7%	< 0,01
Giới tính nam	25	61%	62	70,5%	0,486
Nam + BC $\geq$ 50 G/L	7	17,1%	44	50%	0,002
Dưới lưỡng bội	7	17,1%	16	18,2%	0,189
MDTB 2 dòng	8	19,5%	8	9,1%	0,298
Dưới lưỡng bội +MDTB 2 dòng	2	4,9%	3	3,4%	0,491
Có chuyển đoạn t (9;22)	1	2,4%	1	1,1%	0,234
Tế bào T	5	12,2%	12	13,6%	0,172

Nhận xét:

So sánh một số yếu tố không thuận lợi liên quan đến 2 nhóm tuổi cho thấy: nhóm trẻ dưới 10 tuổi có số lượng BC tăng cao  $\geq$  50 G/L gặp nhiều hơn nhóm trẻ trên 10 tuổi, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Mặt khác giới tính nam kết hợp với số lượng BC  $\geq$  50 G/L cũng có sự khác biệt giữa 2 nhóm tuổi: 17,1% so với 50% ( $p < 0,05$ ). Giới tính nam ở nhóm dưới 10 tuổi cao hơn so với nhóm trên 10 tuổi (70,5% so với 61%), tuy nhiên sự khác

biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,486$ ). Các yếu tố bất lợi khác như dưới lưỡng bội, MDTB 2 dòng, tế bào T hay chuyển đoạn xấu t(9;22) không có sự khác nhau giữa 2 nhóm tuổi trên và dưới 10.

### 3.1.4.2. So sánh một số yếu tố tiên lượng bệnh ALL giữa nam và nữ:

Bảng 3.12. So sánh yếu tố không thuận lợi liên quan đến trẻ nam và nữ.

Yếu tố không thuận lợi liên quan đến giới tính	Trẻ nam (n= 87)		Trẻ nữ (n= 42)		p
	Số BN	Tỷ lệ	Số BN	Tỷ lệ	
BC $\geq$ 50 G/L	51	58,6%	23	54,8%	0,229
Dưới lưỡng bội	14	16,1%	2	4,8%	0,21
MDTB 2 dòng	20	23%	9	21,4%	0,504
Tế bào T	13	14,9%	4	9,5%	0,431
Chuyển đoạn t(9;22)	2	2,3%	0	0	0,12

Nhận xét: Phân bố các yếu tố không thuận lợi ở trẻ nam có xu thế cao hơn nữ nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

## 3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THEO PHÁC ĐỒ CCG 1961

Trong số 129 bệnh nhân thuộc nhóm ALL nguy cơ cao có 102 bệnh nhân được điều trị theo phác đồ CCG 1961 của Hoa kỳ. Các bệnh nhân được theo dõi từ khi bắt đầu điều trị tới khi tử vong hoặc kết thúc điều trị và theo dõi định kỳ sau khi kết thúc điều trị. 27 bệnh nhân không được theo dõi điều trị vì gia đình bệnh nhân từ chối điều trị khi được giải thích về bệnh ALL nguy cơ cao cũng như tiên lượng bệnh, 2 bệnh nhân bỏ điều trị không liên lạc được, 17 bệnh nhân điều trị theo các phác đồ khác cũng đang được áp dụng tại khoa Ung bướu.

### 3.2.1. Kết quả điều trị giai đoạn cảm ứng:

Các bệnh nhân điều trị theo phác đồ CCG 1961 sẽ được chọc hút kiểm tra đánh giá tủy xương ở ngày 7 của giai đoạn điều trị cảm ứng. Kết quả tủy đồ được đánh giá như sau: Đáp ứng nhanh RER (TX1 và TX2: khi tế bào blast  $\leq 25\%$ ), đáp ứng chậm SER (TX3: khi tế bào blast  $> 25\%$ ).

Bảng 3.13. Phân bố tình trạng tủy đồ ở ngày 7 của điều trị tấn công.

<b>Đáp ứng tủy ngày 7</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
TX1	75	75,8
TX2	8	8,1
TX3	16	16,1
Tổng	99	100

Nhận xét: Sau 7 ngày điều trị ở giai đoạn cảm ứng, số bệnh nhân đạt đáp ứng nhanh là 82,9% (75,8% TX1 và 8,1% TX2), chỉ có 16,1% bệnh nhân đáp ứng chậm (TX3). Có 3 bệnh nhân không làm được tủy đồ ở ngày 7 vì tử vong trước ngày thứ 7 của giai đoạn điều trị.

Bảng 3.14. Tình trạng tủy ngày 14 của các bệnh nhân có TX2 hoặc TX3 ở ngày 7 của điều trị cảm ứng.

	<b>TX1 ở ngày 14</b>	<b>TX2 ở ngày 14</b>	<b>Bn tử vong trước ngày 14</b>	<b>Tổng số bn</b>
TX2 ở ngày 7	8 (100%)	0		8
TX3 ở ngày 7	11 (68,75%)	3 (18,75%)	2 (12,5%)	16

Nhận xét:

Đa số bệnh nhân đạt lui bệnh ở ngày 14 của giai đoạn điều trị cảm ứng với 100% bệnh nhân TX2 ở ngày 7 (đạt TX1),

Bệnh nhân TX3 ở ngày 7 đạt lui bệnh 87,5% (68,75% TX1 và 18,75% TX2). Có 2 bệnh nhân tử vong trước ngày 14 của điều trị.

Bảng 3.15. Các tác dụng phụ xảy ra trong giai đoạn điều trị cảm ứng.

<b>Dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Sốt	61	59,8%
Đau bụng	28	27,5%
Nôn, buồn nôn	42	41,2%
Tiêu chảy	19	18,6%
Táo bón	12	11,8%
Loét miệng	51	50%
Viêm phế quản, viêm phổi	12	11,8%
Tạm ngừng điều trị	39	38,2%
Đau đầu	7	6,9%

Nhận xét: Bệnh nhân ALL nguy cơ cao được điều trị trong giai đoạn cảm ứng chủ yếu có tác dụng không mong muốn như sốt, loét miệng, buồn nôn và nôn với tỷ lệ tương ứng 59,8%; 50%; 41,2%. Các triệu chứng khác ít gặp hơn như tiêu chảy (18,6%), táo bón (11,8%), viêm phế quản hay viêm phổi (11,8%).

38,2% bệnh nhân phải kéo dài thời gian điều trị tăng cường (> 28 ngày) vì toàn trạng nặng đe dọa tính mạng. Thời gian tạm ngừng điều trị từ 2 ngày đến 14 ngày, các bệnh nhân này chỉ hoãn điều trị vincristine và doxorubicin, còn các thuốc khác vẫn duy trì theo phác đồ.

Bệnh nhân điều trị theo phác đồ CCG 1961 được làm các xét nghiệm nhiều lần trong suốt quá trình điều trị cảm ứng nhưng chúng tôi lựa chọn xét nghiệm có biểu hiện thay đổi nhiều nhất để cập nhật thông tin trong nghiên cứu một số thay đổi diễn ra trong quá trình điều trị.

Bảng 3.16. Một số thay đổi cận lâm sàng trong giai đoạn điều trị cảm ứng.

	<b>BT</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ II</b>	<b>Độ III</b>	<b>Độ IV</b>	<b>Tổng số</b>
WBC	3 2,94%	2 1,96%	9 8,82%	29 28,43%	59 57,85%	102 100%
Hb	1 0,98%	4 3,92%	20 19,61%	48 47,06%	29 28,43%	102 100%
TC	4 3,92%	11 10,78%	9 8,82%	13 12,75%	65 63,73%	102 100%
Tb tủy xương	6 6,19%	8 8,25%	5 5,15%	24 24,74%	54 55,67%	97 100%
SGOT	34 33,33%	46 45,1%	11 10,78%	11 10,78%	0	102 100%
SGPT	31 30,39%	40 9,22%	13 12,75%	16 15,69%	2 1,96%	102 100%
FIB	27 27,55%	11 1,22%	25 5,52%	33 33,67%	2 2,04%	98 100%
PT	72 73,45%	13 3,27%	6 6,12%	3 3,06%	4 4,1%	98 100%

Nhận xét: Ở giai đoạn điều trị cảm ứng có các tác dụng phụ và độc tính:

Hầu hết bệnh nhân ức chế tủy nặng (độ III và IV) với 86,28% có số lượng BC giảm nặng, 75,49% có Hb giảm nhiều ở độ III và IV, 63,73% có tiểu cầu giảm nặng ở độ IV. Tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn enzym gan SGOT và SGPT nặng (độ III và IV) ít chiếm 10,78% và 17,65%. Có 35,71% bệnh nhân ALL giảm fibrinogen ở mức độ III và IV. Đa số bệnh nhân có tỷ lệ prothrombin trong giới hạn bình thường (72,45%), chỉ có 7,16% bệnh nhân có giảm nồng độ Fibrinogen độ III và IV.

Bảng 3.17. Một số rối loạn sinh hóa xảy ra trong quá trình điều trị.

Chỉ số sinh hóa	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Glucose máu tăng > 10mmol/L	7	6,86 %
Na <sup>+</sup> máu giảm < 130 mEq/L	21	20,59 %
K <sup>+</sup> máu giảm < 3 mEq/L	12	11,76 %
Ca <sup>++</sup> máu giảm < 2 mEq/L	36	35,29 %
Suy thận do hội chứng tiêu khối u	4	3,92%

Nhận xét: Rối loạn điện giải phải điều trị có thể gặp ở giai đoạn cảm ứng, natri máu giảm gặp trong 20,59% các trường hợp, kali máu giảm trong 11,76% và chủ yếu là giảm canxi máu với 35,29%.

Đường máu tăng cao phải điều trị có 7 trường hợp chiếm 6,86%, các bệnh nhân này đều ổn định đường máu sau khi ngừng điều trị Dexamethasone và L- Asparaginase. Suy thận có 4 bệnh nhân trong đó 3 bệnh nhân tử vong trong giai đoạn điều trị cảm ứng vì hội chứng tiêu khối u.



Bảng 3.18. Kết quả lui bệnh ở giai đoạn cảm ứng.

<b>Kết quả đánh giá</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Lui bệnh hoàn toàn	90	88,24%
Bệnh nhân tử vong	12	11,76%
Tổng	102	100%

Nhận xét:

88,24% bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn sau khi kết thúc điều trị giai đoạn cảm ứng. Có 12 bệnh nhân tử vong chiếm 11,76%.

Các bệnh nhân điều trị theo phác đồ CCG 1961 được tiêm tủy sống bằng MTX ở ngày 0 của giai đoạn điều trị cảm ứng. Trước khi tiêm tủy sống, bệnh nhân được lấy dịch não tủy để làm xét nghiệm đánh giá có bị thâm nhiễm hệ TKTƯ hay không. 102 bệnh nhân được điều trị đều có số lượng tế bào dịch não tủy < 5 tế bào/mm<sup>3</sup> và không có nguyên bào lympho (lymphoblast).

Bảng 3.19. Kết quả cấy máu ở 80 bệnh nhân nghi nhiễm trùng huyết.

<b>Kết quả cấy máu</b>	<b>Số bn</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Cấy máu (-)	59	73,75%
Cấy máu (+)	21	26,25%
Loại vi khuẩn phân lập được:		
K. Pneumoniae	7	
Staphylococcus Aerijs	4	
Staphylococcus group F	2	
E. Coli	2	
Pseudomonas Aeruginosa	1	
Acinetobacter Sp	4	
Serratia Marcescens	1	
Nấm Candida	1	

Nhận xét:

Có 80/102 bệnh nhân được cấy máu, trong đó 59 trẻ cấy máu âm tính (chiếm 73,75%). Khoảng ¼ số trẻ có cấy máu (+). Vi khuẩn được tìm thấy chủ yếu do nhiễm trùng bệnh viện như K. Pneumoniae, S. Aeriuis, Acinetobacter Sp... Có 1 bệnh nhân tìm thấy được 2 loại vi khuẩn khác nhau ở 2 vị trí cấy catheter và máu.

### 3.2.2. Kết quả điều trị các giai đoạn sau cảm ứng:

90 bệnh nhân đạt được lui bệnh ở giai đoạn cảm ứng được chọn tủy xương ngày 28 để đánh giá tình trạng có lui bệnh hoàn toàn hay không theo phác đồ CCG 1961. Kết quả tủy đồ ngày 28 là 100% bệnh nhân đạt TX1, không có bệnh nhân nào là TX2 hay TX3. Vì thế 90 bệnh nhân được tiếp tục điều trị theo phác đồ, trong đó có 77 bệnh nhân điều trị theo phác đồ đáp ứng nhanh (RER) và 13 bệnh nhân điều trị theo phác đồ đáp ứng chậm (SER).

Bảng 3.20. Kết quả điều trị theo phác đồ CCG 1961.

Kết quả điều trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Kết thúc điều trị	42	41,18%
Đang điều trị	5	4,9%
Tái phát	17	16,67%
Tái phát rất sớm	6	
Tái phát sớm	9	
Tái phát muộn	2	
Tử vong:	38	37,25%
Tử vong giai đoạn cảm ứng	12	
Tử vong các giai đoạn sau:	26	
Giai đoạn củng cố	4	
Giai đoạn tăng cường muộn	15	
Giai đoạn duy trì	7	
Tổng	102	100%

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân kết thúc được điều trị là 41,18%. Còn 5 bệnh nhân đang được điều trị duy trì đợt cuối (4,9%).

- Có 17 bệnh nhân tái phát (16,67%), trong đó tái phát rất sớm có 6 bệnh nhân, tái phát sớm có 9 bệnh nhân, có 2 bệnh nhân tái phát sau khi kết thúc điều trị 1 năm.

- Bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị là 38 (chiếm 37,25%), trong đó tử vong khi đang điều trị củng cố có 4 bệnh nhân, giai đoạn tăng cường muộn I và II là 15 bệnh nhân và giai đoạn duy trì là 7 bệnh nhân.

Bảng 3.21. So sánh một số yếu tố tiên lượng giữa bệnh nhân sống và bệnh nhân tử vong được điều trị theo phác đồ CCG 1961.

Yếu tố tiên lượng	Bn tử vong (n=55)		Bn sống (n=47)		P
	Số bn	Tỷ lệ	Số bn	Tỷ lệ	
Tuổi $\geq$ 10 tuổi	19	34,5%	16	34%	0,437
BC $\geq$ 50 G/L	33	60%	23	48,9%	0,145
Dưới lưỡng bội	8	14,5%	8	17%	0,568
MDTB 2 dòng	10	18,2%	9	19,1%	0,429
Suy thận (hoại tử u)	4	7,3%	0	0	0,08*
Na <sup>+</sup> < 130 mEq/L	16	29,1%	5	10,6%	0,019
K <sup>+</sup> < 3 mEq/L	8	14,5%	4	8,5%	0,526
Ca <sup>++</sup> < 2 mEq/L	24	43,6%	12	23,5%	0,153

\* Sử dụng kiểm định Fisher's Exact

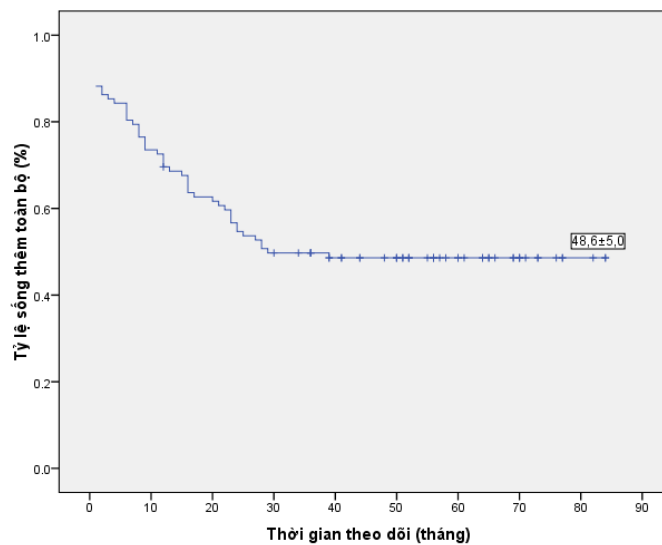
Nhận xét: So sánh một số yếu tố không thuận lợi ở bệnh nhân ALL nhóm nguy cơ cao cho thấy:

Các yếu tố tiên lượng không thuận lợi như tuổi và số lượng BC máu ngoại biên lúc chẩn đoán, di truyền tế bào loại dưới lưỡng bội, kiểu hình MDTB có dấu ấn 2 dòng tế bào, suy thận do hội chứng hoại tử u hay rối loạn chất điện giải

$K^+$ ,  $Ca^{++}$  máu không thấy có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân.  $Na^+$  máu giảm có sự khác biệt giữa nhóm tử vong và còn sống với  $p < 0,05$ .

Bệnh nhân sau tái phát (17 bệnh nhân) bị tử vong tại nhà do gia đình không đưa đến bệnh viện. Các bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị sau giai đoạn điều trị cảm ứng (26 bệnh nhân) được đưa đến viện muộn trong tình trạng cấp cứu không kịp tại các tuyến y tế cơ sở địa phương do chảy máu không cầm, da xanh (thiếu máu) hoặc sốt cao đột ngột không rõ nguyên nhân.

### 3.2.3. Kết quả điều trị phác đồ CCG 1961 theo ước tính Kaplan- Meyer



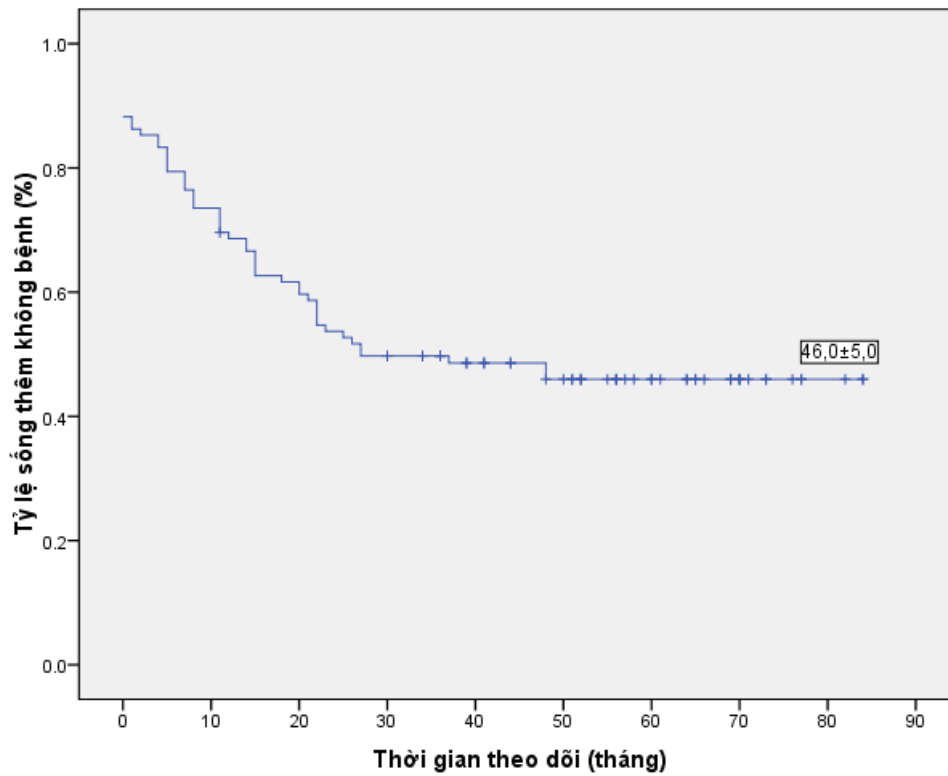
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) theo ước tính Kaplan- Meyer.

Bảng 3.22. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) theo thời gian.

Mốc thời gian (tháng)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ	
	%	SD
12	72,5	4,4
24	54,7	4,9
60	48,6	5,0

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm toàn bộ 5 năm là  $48,6 \pm 5,0\%$ . Tỷ lệ sống sau 1 năm đạt 72,5%, sau 2 năm đạt 54,7%.



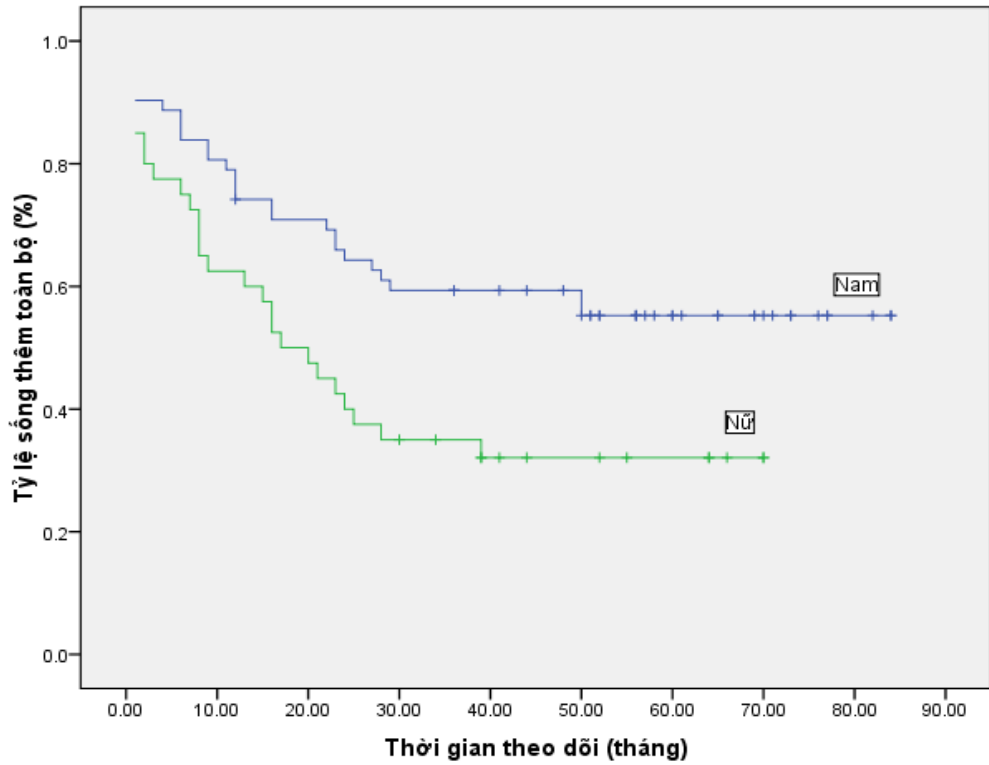
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ sống không bệnh (EFS) theo ước tính Kaplan- Meyer.

Bảng 3.23. Thời gian sống thêm không bệnh (EFS) theo thời gian.

Mốc thời gian (tháng)	Tỷ lệ sống thêm	
	%	SD
12	68,6	4,6
24	53,7	5,0
60	46,0	5

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm không bệnh (EFS) sau 5 năm là  $46,0 \pm 5,0\%$ . Tỷ lệ sống sau 1 năm đạt  $68,6\% \pm 4,6\%$ , sau 2 năm đạt  $53,7\% \pm 5,0\%$ .



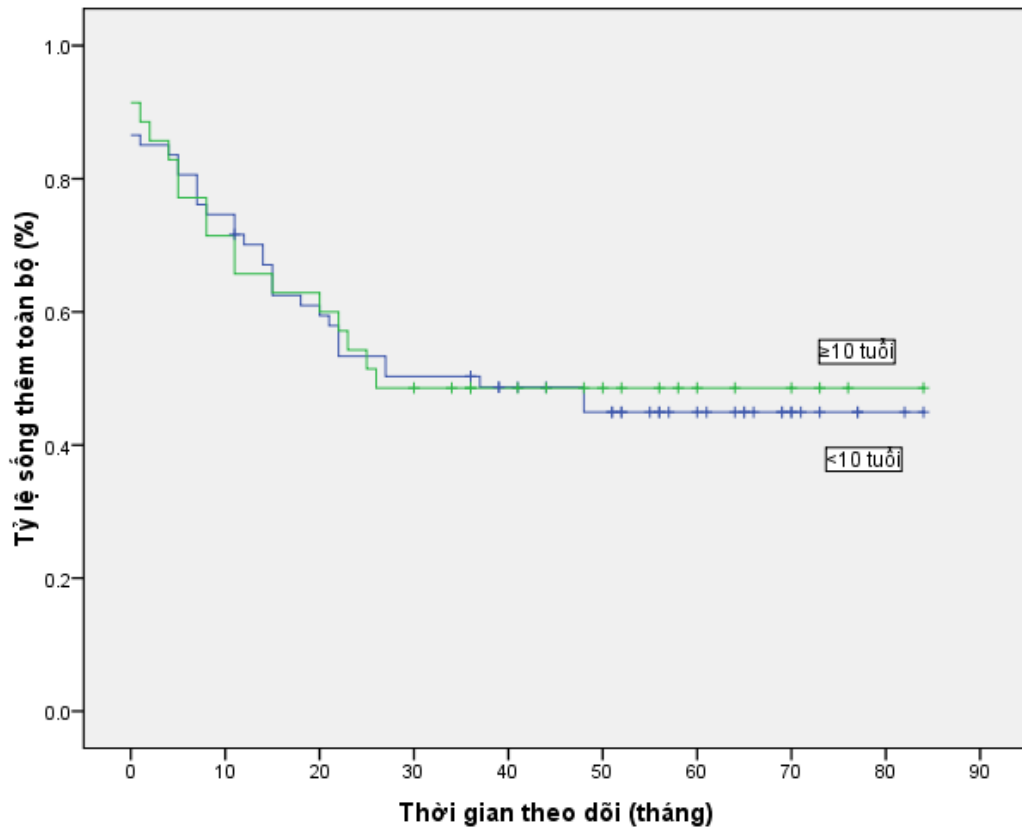
Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) theo giới.

Bảng 3.24. So sánh thời gian sống thêm toàn bộ theo giới tính

Giới tính	Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)			$\chi^2 = 7,4$ <b>p = 0,006</b>
	Trung bình	SD	95% CI	
Nam	54,8	4,6	45,8 – 63,7	
Nữ	30,5	4,5	21,7 – 39,4	

Nhận xét:

Trẻ trai có tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao hơn trẻ nữ là  $54,8\% \pm 4,6\%$  và  $30,5\% \pm 4,5\%$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



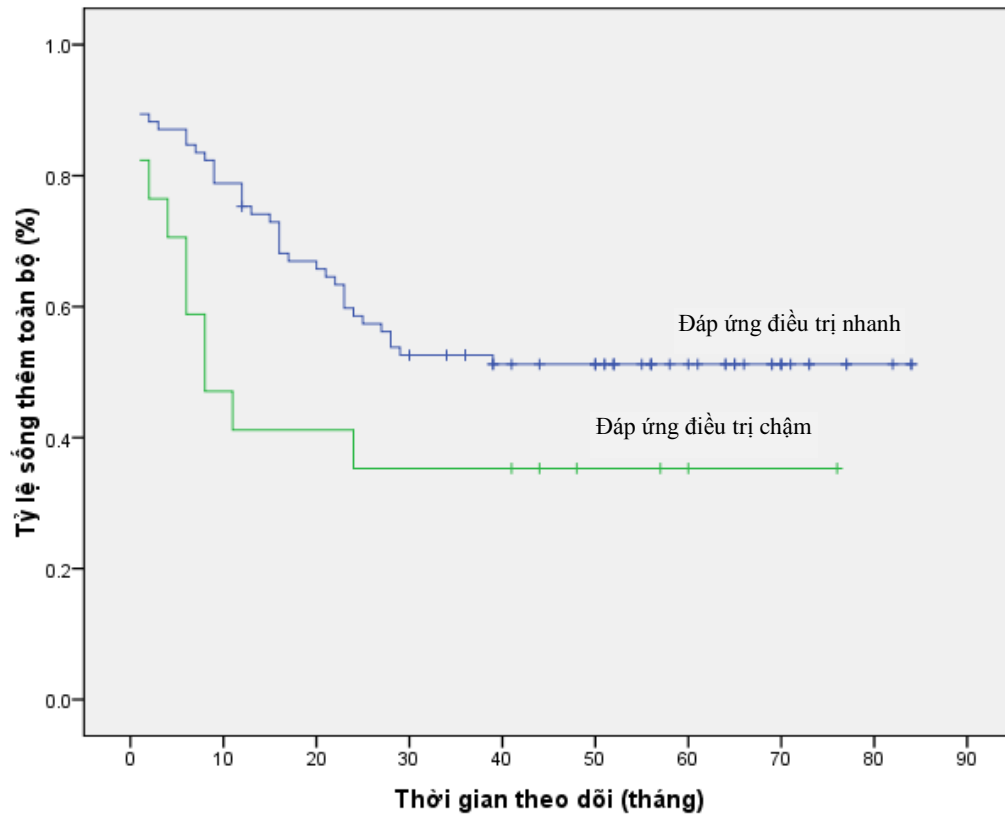
Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi.

Bảng 3.25. So sánh thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi

Nhóm tuổi	Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)			$\chi^2 =$ <b>0,001</b>  <b>p = 0,97</b>
	Trung bình	SD	95% CI	
< 10	46,8	6,2	34,7 – 59,0	
$\geq 10$	47,1	4,5	38,3 – 55,9	

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm trẻ trên 10 tuổi và dưới 10 tuổi là  $47,1\% \pm 4,5\%$  và  $46,8\% \pm 6,2\%$ . Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm bệnh nhân dưới 10 tuổi và trên 10 tuổi ( $p > 0,05$ ).



Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ của đáp ứng nhanh (RER) và đáp ứng chậm (SER).

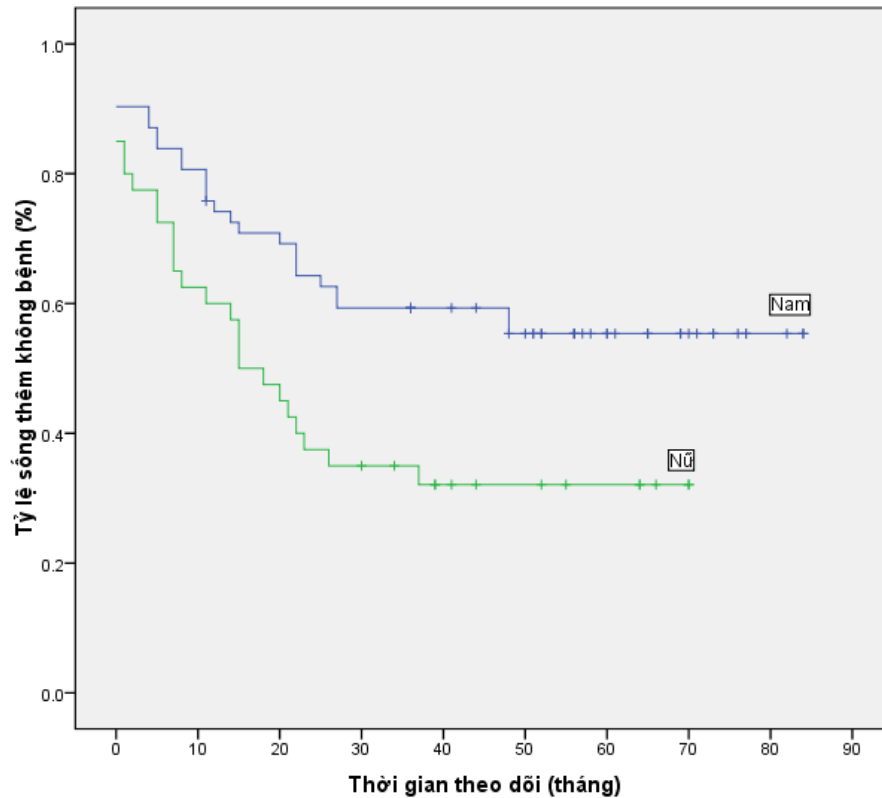
Bảng 3.26. Thời gian sống thêm toàn bộ của đáp ứng nhanh và đáp ứng chậm.

Đáp ứng điều trị ngày 7	Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)			$\chi^2 = 3,3$ p = 0,069
	Trung bình	SD	95% CI	
Đáp ứng nhanh	49,6	3,9	41,9 – 57,3	
Đáp ứng chậm	31,1	8,1	15,1 – 39,8	

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ của nhóm ALL nguy cơ cao đáp ứng điều trị nhanh cao hơn nhóm đáp ứng điều trị chậm nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .





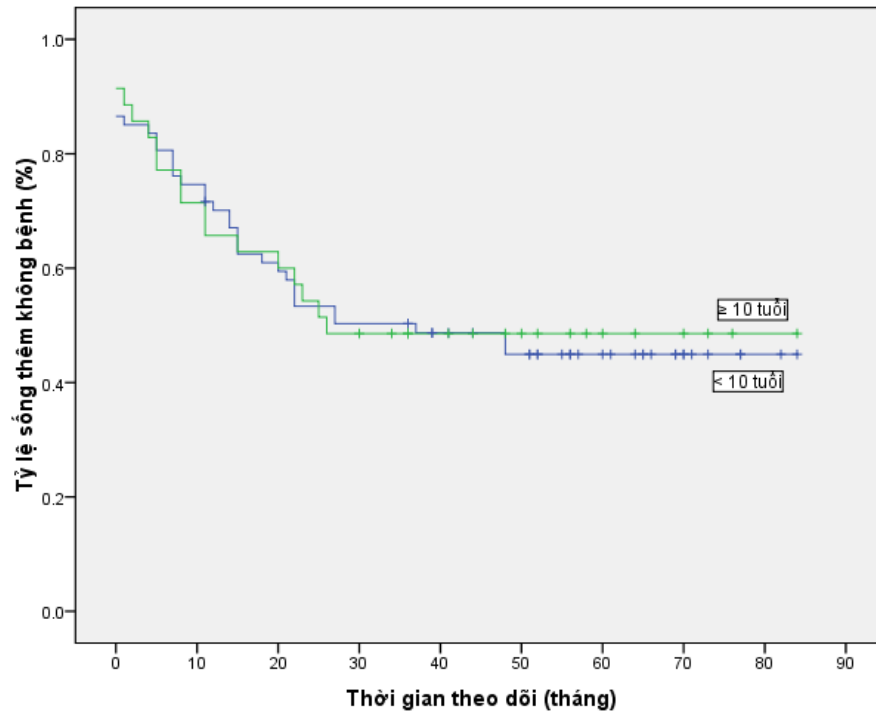
Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm không bệnh EFS theo giới.

Bảng 3.27. Thời gian sống thêm không bệnh theo giới.

Giới	Thời gian sống thêm không bệnh (tháng)			$\chi^2 = 6,7$ $p = 0,01$
	Trung bình	SD	95% CI	
Nam	52,9	4,6	43,9 – 61,9	
Nữ	29,6	4,6	20,6 – 38,6	

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm không bệnh (EFS) của bệnh nhân nam cao hơn bệnh nhân nữ ( $52,9\% \pm 4,6\%$  so với  $29,6 \pm 4,6\%$ ). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



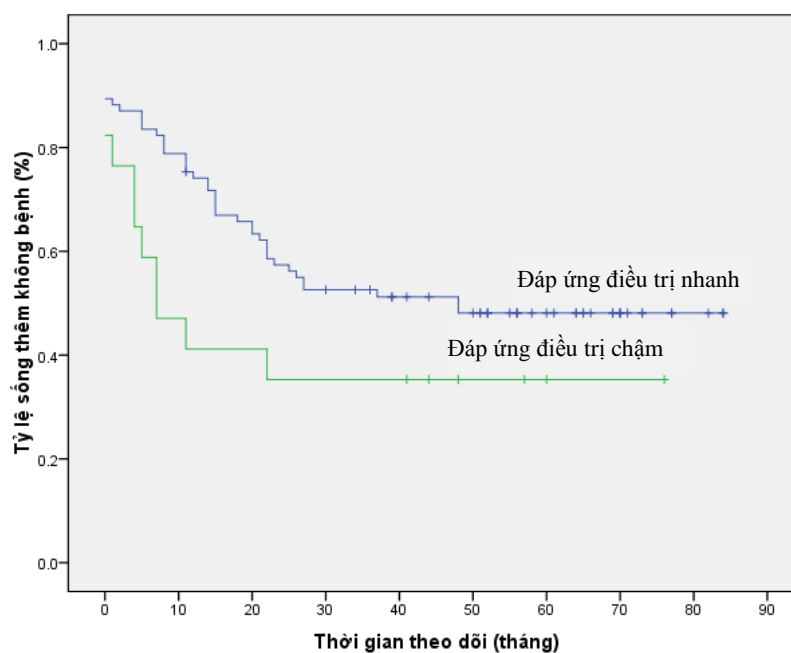
Biểu đồ 3.7. So sánh thời gian sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi.

Bảng 3.28. Thời gian sống thêm không bệnh EFS theo tuổi.

Nhóm tuổi	Thời gian sống thêm không bệnh (tháng)			$\chi^2 =$ 0,014
	Trung bình	SD	95% CI	
< 10 tuổi	45,1	4,5	36,3 – 54,0	p = 0,905
≥ 10 tuổi	46,1	6,3	33,7 – 58,5	

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm không bệnh (EFS) của nhóm bệnh nhân dưới 10 tuổi so với nhóm bệnh nhân trên 10 tuổi ( $45,1\% \pm 4,5\%$  và  $46,1\% \pm 6,3\%$ ) không thấy có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).



Biểu đồ 3.8. So sánh thời gian sống thêm không bệnh giữa nhóm bệnh nhân có đáp ứng điều trị nhanh và đáp ứng điều trị chậm.

Bảng 3.29. So sánh thời gian sống thêm không bệnh giữa đáp ứng nhanh và đáp ứng chậm ở ngày 7 của điều trị cảm ứng.

Đáp ứng điều trị	Thời gian sống thêm không bệnh (tháng)			$\chi^2 = 2,87$ p = 0,09
	Trung bình	SD	95% CI	
Đáp ứng nhanh	47,8	3,9	40,1 – 55,6	
Đáp ứng chậm	30,4	8,3	14,2 – 46,6	

Nhận xét:

Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm bệnh nhân có đáp ứng nhanh vào ngày 7 của giai đoạn điều trị cảm ứng ( $47,8\% \pm 3,9\%$ ) cao hơn nhóm có đáp ứng chậm ( $30,4\% \pm 8,3\%$ ). Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa thấy có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Trong quá trình điều trị theo phác đồ CCG 1961, các bệnh nhân điều trị phòng thâm nhiễm hệ TKTU bằng cách tiêm MTX tùy sống định kỳ ở các giai đoạn theo phác đồ. Trước khi tiêm tùy sống, bệnh nhân được lấy dịch não tủy để đánh giá số lượng tế bào cũng như tìm nguyên bào lympho. Tất cả

bệnh nhân trong nghiên cứu không có thâm nhiễm cũng như tái phát hệ TKTU. Kết quả số lượng tế bào dịch não tủy < 5 tế bào/mm<sup>3</sup> và không có lymphoblast.

Bảng 3.30. Kết quả phân tích tương quan đơn biến bằng mô hình Cox's proportional hazard đối với tiên lượng bệnh ALL nguy cơ cao.

Đặc điểm	Đơn vị so sánh	Hazard risk	CI-95%	p
Giới	Nam	1,9	1,25 – 2,88	< <b>0,01</b>
	Nữ			
Tuổi	< 10 tuổi	1,09	0,72 – 1,64	0,68
	≥ 10 tuổi			
Số lượng BC lúc chẩn đoán	< 50 G/L	1,23	0,76 – 1,68	0,55
	≥ 50 G/L			
Tỷ lệ lymphoblast ngày 7	≤ 25% (TX1, TX2)	1,62	0,96 – 2,74	0,07
	> 25% (TX3)			
MDTB 2 dòng	Có	1,35	0,84 – 2,18	0,22
	Không			
Dưới lưỡng bội, t(9;22)	Có	1,4	0,82 – 2,35	0,23
	Không			
Hội chứng tiêu khối u (suy thận)	Có	4,79	1,69 – 13,54	< <b>0,01</b>
	Không			
CD10 (-)	Có	1,20	0,55 – 2,61	0,64
	Không			

Nhận xét: Phân tích đơn biến cho thấy, yếu tố giới tính, tình trạng bệnh nhân có hội chứng tiêu khối u tác động có ý nghĩa thống kê tới tỷ lệ sống thêm toàn bộ của bệnh nhân ( $p < 0,05$ ). Các yếu tố khác gồm tuổi, số lượng BC lúc chẩn đoán, tỷ lệ BC non ở ngày 7 của điều trị cảm ứng, CD10 (-), dưới lưỡng bội

hoặc có chuyển đoạn t(9;22), MDTB 2 dòng chưa thấy tác động có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ sống thêm toàn bộ của bệnh nhân ( $p > 0,05$ ).

Bảng 3.31. Kết quả phân tích đa biến một số yếu tố có liên quan đến tỷ lệ sống OS có ý nghĩa thống kê.

Lựa chọn các yếu tố giới tính, hội chứng tiêu khối u (suy thận), số lượng BC khi vào viện, tỷ lệ BC non ở ngày 7 của điều trị cảm ứng, CD10 (-), dưới lưỡng bội hoặc có chuyển đoạn t(9;22), MDTB 2 dòng, để phân tích đa biến bằng mô hình Cox's propotional hazard.

<b>Đặc điểm</b>	<b>Đơn vị so sánh</b>	<b>HR</b>	<b>CI-95%</b>	<b>p</b>
Giới	Nam	2,3	1,5 – 3,6	<b>&lt; 0,01</b>
	Nữ			
Hội chứng tiêu khối u (suy thận)	Không	7,2	2,42 – 21,09	<b>&lt; 0,01</b>
	Có			
Tỷ lệ lymphoblast ngày 7	$\leq 25\%$	2,7	1,51 – 4,84	<b>&lt; 0,01</b>
	$> 25\%$			
CD10 (-)	Có	2,0	0,88 – 4,59	0,1
	Không			
MDTB 2 dòng	Có	1,6	0,99 – 2,68	0,054
	Không			
Dưới lưỡng bội hoặc t(9;22)	Có	2,2	1,21 – 3,84	<b>&lt; 0,01</b>
	Không			

Nhận xét: Phân tích đa biến cho thấy, có 4 yếu tố giới tính, hội chứng tiêu khối u, tỷ lệ lymphoblast ngày 7 và số lượng NST dưới lưỡng bội hoặc có t(9;22) có ảnh hưởng tới tỷ lệ sống thêm toàn bộ của bệnh nhân ( $p < 0,05$ ). Các yếu tố CD10 (-), MDTB 2 dòng là biến nhiễu.

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

### 4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM:

#### 4.1.1. Dịch tễ và đặc điểm lâm sàng:

Nghiên cứu của chúng tôi có 129 bệnh nhân được xếp vào ALL nhóm nguy cơ cao. Trong số này có 102 bệnh nhân được điều trị và theo dõi định kỳ theo phác đồ CCG 1961 cho đến khi kết thúc nghiên cứu. Trong nhóm ALL nguy cơ cao, trẻ bị bệnh trên 10 tuổi chiếm 31,8%, đa số bệnh gặp ở trẻ từ 1 đến 5 tuổi chiếm 45,7%. Nghiên cứu của NH Nam cho thấy trẻ  $\geq 10$  tuổi chiếm 46,3% còn nhóm trẻ từ 1- 5 tuổi chỉ có 29,8%[6]. Điều này chứng tỏ trong nghiên cứu của chúng tôi, số trẻ xếp vào nguy cơ cao vì các điều kiện không thuận lợi khác như BC máu ngoại biên cao, dưới lưỡng bội, MDTB là 2 dòng tế bào nhiều hơn. Trong nghiên cứu phác đồ CCG 1961 có 1299 bệnh nhân, nhóm trẻ trên 10 tuổi chiếm 63,2% (821 bệnh nhân), nhóm trẻ dưới 10 tuổi chiếm 36,8% (478 bệnh nhân)[61].

Tỷ lệ trẻ trai/ trẻ gái trong nghiên cứu của chúng tôi là 2,07 như vậy trẻ trai gặp nhiều hơn gấp đôi trẻ gái. Các nghiên cứu trong nước và ngoài nước cũng cho thấy tỷ lệ trẻ trai nhiều hơn trẻ gái ở ALL nguy cơ cao. Bảng 4.1 so sánh tỷ lệ giữa nam và nữ của một số nghiên cứu.

Bảng 4.1. Tỷ lệ giữa nam/ nữ trong các nghiên cứu về ALL nguy cơ cao

	NH Nam	CCG 1961	CCG-1922	Ma- Spore 2003	NTM Hương
Tỷ lệ nam/ nữ	1,68	1,40	1,08	1,35	2,07
Tài liệu TK	6	61	60	83	

Biểu hiện lâm sàng của ALL là hậu quả của tăng sinh tế bào blast trong tủy gây chèn ép các dòng tế bào tủy bình thường làm giảm bạch cầu hạt gây

sốt và giảm tiểu cầu ở máu ngoại vi gây xuất huyết và thâm nhiễm vào tổ chức liên kết ngoài tủy gây gan lách hạch to. Bảng 3.3 cho thấy các triệu chứng của ALL như sốt chiếm 90,7%, gan lách hạch to lần lượt là 73,6%; 64,3% và 41,9%, xuất huyết da và niêm mạc chiếm 65,1%, đau xương được tìm thấy ở 30,2% các trường hợp, triệu chứng này có thể được phát hiện cả ở những trẻ còn nhỏ dưới 5 tuổi vì gia đình phát hiện thấy trẻ khóc không chịu đi, đứng hoặc đòi hỏi bố mẹ xoa bóp chân. Trước đây các nhóm nghiên cứu cho rằng gan lách hạch to là những yếu tố tiên lượng không thuận lợi nhưng với các phác đồ điều trị tăng cường hiện nay các triệu chứng này không còn có ý nghĩa tiên lượng. Mặt khác, các triệu chứng gan lách hạch to chiếm tỷ lệ cao nói lên rằng bệnh nhân được chẩn đoán khá muộn. Biểu hiện lâm sàng trong nghiên cứu này phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khác như bảng 4.2 dưới đây.

Bảng 4.2. Các đặc điểm lâm sàng thường gặp trong ALL[2, 6]

<b>Đặc điểm lâm sàng</b>	<b>Judith EM %</b>	<b>NH Nam %</b>	<b>NTM Hương %</b>
Sốt	61	81,7	90,7
Xuất huyết	48	52,4	65,1
Đau xương	23	16,5	30,2
Gan to	68	75	73,6
Lách to	63	70,3	64,3
Hạch to	50	50,6	41,9

So sánh các đặc điểm lâm sàng của ALL nguy cơ cao với nghiên cứu của BN Lan về ALL nguy cơ không cao thì thấy bệnh nhân có các triệu chứng giống nhau nhưng nhóm nguy cơ cao có độ tuổi trung bình cao hơn vì nhóm này có điều trị cho những trẻ trên 10 tuổi trong khi nhóm nguy cơ không cao

chỉ áp dụng cho trẻ dưới 10 tuổi [7]. Bảng 3.4 so sánh đặc điểm lâm sàng giữa 2 nhóm ALL tế bào B và T thì thấy các đặc điểm là gần tương đương nhau nhưng dấu hiệu đau xương thấy nhiều ở trẻ mắc ALL tế bào T hơn, điều này cũng chưa giải thích được tại sao có sự khác nhau như vậy, chúng tôi cũng chưa tìm thấy sự giải thích cho điều này ở các nghiên cứu trên thế giới.

#### **4.1.2. Đặc điểm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi:**

Bảng 3.5 cho thấy những thay đổi về xét nghiệm máu ngoại vi lúc chẩn đoán. Chúng tôi hay gặp các trường hợp đến khám tại khoa ung bướu BVNTU khi làm xét nghiệm máu ngoại biên đã thấy rất nhiều BC non, có những trẻ BC non chiếm tới trên 90% ở máu ngoại vi, các dòng tế bào khác bị giảm nặng. Bảng 3.6 chỉ ra số lượng tế bào tủy lúc chẩn đoán thường tăng nhưng cũng có thể bình thường hoặc giảm, tuy nhiên tỷ lệ lymphoblast rất cao (trung bình chiếm đến 82,6% tế bào tủy), cao nhất chiếm đến 99% gây chèn ép các dòng tế bào tủy bình thường, do đó biểu hiện ở máu ngoại vi tế bào hồng cầu và tiểu cầu bị giảm nặng nề. Vì vậy, trẻ mắc ALL khi vào viện thường có thiếu máu vừa theo định nghĩa thiếu máu của WHO (Hb trung bình là 76,5 g/L). Rất ít bệnh nhân không có thiếu máu (7%), kết quả này thấp hơn một chút so với các nghiên cứu của NH Nam (11%) và của Judith FM với 12%. Bệnh nhân thiếu máu nặng khi vào viện cần phải truyền máu ngay chiếm 20,2%, điều này phản ánh tình trạng bệnh nhân không được đến khám sớm khi các dấu hiệu của bệnh ALL đã rõ ràng hoặc trẻ có biểu hiện dòng hồng cầu trong tủy bị lấn át nhiều. Kết quả này cũng giống như của tác giả NH Nam với 20,1% bệnh nhân có thiếu máu nặng khi vào viện. Số lượng tiểu cầu được định nghĩa là bình thường từ 150- 300 G/L nhưng bệnh nhân sẽ có xuất huyết khi tiểu cầu < 100 G/L. Vì vậy, chúng tôi chia số lượng tiểu cầu của các bệnh nhân thành 3 nhóm để so sánh với tình trạng xuất huyết của bệnh nhân. Tiểu cầu dưới 100 G/L chiếm 82,2%, kết quả này cũng giống như



của Judith FM với 75% và của NH Nam với 81,2% [2, 6]. Số bệnh nhân xuất huyết da và niêm mạc trong nghiên cứu này là 65,1%. Bệnh nhân có số lượng tiểu cầu < 20 G/L thường được truyền tiểu cầu phối hợp để tránh chảy máu và xuất huyết nặng.

Bảng 4.3. Kết quả xét nghiệm máu ngoại biên lúc chẩn đoán

Công thức máu	Judith FM %	NH Nam %	NTM Hương %
Hb:			
Hb < 11 g/L	88	89	93
Hb ≥ 11 g/L	12	11	7
Bạch cầu:			
< 50 G/L	83	29,3	32,6
≥ 50 G/L	17	70,7	57,4
Tiểu cầu:			
< 100 G/L	75	81,2	82,2
≥ 100/G/L	25	18,8	17,8

Số lượng BC lúc vào có ý nghĩa đánh giá tình trạng nguy cơ của bệnh nhân để điều trị. Một số phác đồ xếp bệnh nhân ALL có BC ≥ 100 G/L vào nhóm nguy cơ rất cao và phải có liệu trình điều trị tích cực hơn, nhưng phác đồ CCG 1961 chỉ xếp tất cả bệnh nhân có BC ≥ 50 G/L vào nhóm nguy cơ cao nên chúng tôi không phân nhóm BC như một số nghiên cứu khác. Bệnh nhân có số lượng BC cao nhất lúc vào viện là 686,51 G/L. Các phác đồ điều trị ALL nguy cơ cao đều lưu ý tình trạng khi BC ngoại biên ≥ 50 G/L thì cần phải truyền dịch cho bệnh nhân 3 L/m<sup>2</sup> da cơ thể/ngày để tránh xuất hiện hội chứng tiêu khối u khi bắt đầu điều trị, do đó trong nghiên cứu này chúng tôi

chia số lượng BC thành 3 nhóm như trong bảng 3.5 tương tự của Judith FM[2]. Bệnh nhân có số lượng BC tăng cao > 100 G/L thường được truyền dịch liên tục hàng ngày cho tới khi số lượng BC giảm dưới 50 G/L mới được bắt đầu theo phác đồ. Vì BC non lấn át các dòng tế bào hạt trong tủy nên ở máu ngoại biên các bệnh nhân đều có tình trạng giảm BC đa nhân trung tính, đây cũng là nguyên nhân làm cho trẻ mắc BCC bị sốt do dễ bị nhiễm khuẩn kèm theo sốt giảm BC hạt, trẻ sẽ được điều trị kháng sinh phối hợp cùng với điều trị hóa chất.

#### **4.1.3. Đặc điểm tế bào tủy xương:**

Phân loại BCC theo FAB vẫn được áp dụng tại Việt nam, đây là phân loại ban đầu giúp cho các nhà nghiên cứu có định hướng để làm các xét nghiệm tiếp theo như MDTB, cây NST, FISH. Trong ALL, L2 thường có tiên lượng xấu hơn L1 mặc dù gần đây đặc điểm này không còn giá trị tiên lượng nữa khi bệnh nhân được tiên lượng dựa vào tuổi, giới, số lượng BC lúc chẩn đoán. Tuy nhiên có một số trường hợp nếu chỉ dựa vào hình thái tế bào thôi thì chưa đủ để đưa ra được chẩn đoán đúng bệnh, vì vậy đã có một số lượng nhỏ bệnh nhân được chẩn đoán là AML. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.7), nếu chỉ dựa vào hình thái tế bào thì tỷ lệ ALL thể L1 chiếm 55%, L2 chiếm 40,3% và có thể chẩn đoán nhầm là AML chiếm tới 4,7% (6/129 trường hợp) do đó cần kết hợp với xét nghiệm kiểu hình MDTB để có chẩn đoán thể bệnh chính xác hơn. So sánh phân loại ALL của một số tác giả trong nước như sau (bảng 4.4).

Kiểu hình miễn dịch tế bào (bảng 3.8) cho thấy trẻ em mắc ALL chủ yếu là tế bào lympho B (chiếm 81,4%), tế bào T chiếm 13,18%. Tỷ lệ phân bố dưới nhóm tế bào lympho trong nghiên cứu này cũng tương tự như tỷ lệ của các nghiên cứu trên thế giới, ở trẻ em tỷ lệ ALL tế bào B chiếm từ 80- 85%,

tế bào T gặp khoảng 15% - 20% các trường hợp tùy theo từng nghiên cứu[2, 27]. Nghiên cứu của chúng tôi có 29 trường hợp (chiếm 22,48%) có dấu ấn của 2 dòng tế bào (dòng tế bào B hoặc tế bào T hoặc dòng tủy) nhưng 25 trường hợp có dòng B hoặc dòng tế bào T là trội, có 4 trường hợp mang các dấu ấn của cả 2 dòng lympho như nhau. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy ALL trẻ em có tỷ lệ biểu hiện dấu ấn của dòng tủy từ 7- 25%[2]. Trong ALL nhóm nguy cơ cao, ALL tế bào B có tiên lượng điều trị tốt hơn ALL tế bào T, vì thế việc có cả 2 dòng tế bào cùng xuất hiện trong bệnh BCC là một tiên lượng không tốt để làm cho việc điều trị bị thất bại. Ở bệnh nhân mắc ALL tế bào B cũng như tế bào T, bệnh nhân nào có kiểu hình MDTB là CD 10 (+) thì tiên lượng tốt hơn những bệnh nhân có CD10 (-), kết quả nghiên cứu cho thấy có 18,6% bệnh nhân có CD10 (-) và 81,4% bệnh nhân có CD10 (+), các bệnh nhân có CD10 (-) thường xuất hiện những triệu chứng tiên lượng không tốt khác kèm theo như số lượng BC máu ngoại vi tăng cao, dưới lưỡng bội.

Bảng 4.4. Phân loại ALL theo FAB

<b>Thể bệnh</b>	<b>NC Khanh 2008</b>	<b>TTH Hà 2004</b>	<b>NH Nam 2006</b>	<b>BN Lan 2007</b>
L1	72,9	72,6	61,0	54,2
L2	27,1	26,1	37,8	44,9
L3	0	1,3	1,2	0,9
Tài liệu	13	14	6	7

**Kết quả NST từ cấy tế bào tủy xương:** Từ năm 2007, khoa di truyền sinh học phân tử tại BVNTU bắt đầu triển khai cấy NST từ tế bào tủy xương cho các bệnh nhân nghi ngờ mắc BCC. Đến nay xét nghiệm này đã được làm thường qui. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi còn hạn chế khi tỷ lệ bình

thường chiếm đến 59,8% chỉ có 40,2% có rối loạn NST, trong khi các trung tâm nghiên cứu trên thế giới phát hiện được 80% bất thường ở bệnh nhân mắc ALL. Ngày nay, nhờ những kỹ thuật tiên tiến được thực hiện mà các trung tâm này đã phát hiện được gần như 100% các bất thường[15]. Các rối loạn NST phát hiện được trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm: Dưới lưỡng bội 23,7%, bất thường cấu trúc NST có 12,4% (12/97 bệnh nhân) và trên lưỡng bội 4,1%. Trong các bất thường cấu trúc NST có 6/12 là chuyển đoạn, mất đoạn NST là 4/12 và thêm đoạn NST 3/12. Chúng tôi chỉ có 2/12 gặp chuyển đoạn có tiên lượng xấu  $t(9;22)$ . So sánh tỷ lệ ALL nhóm nguy cao có bất thường cấu trúc NST trong nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu PNT Vân 2013 thấy thấp hơn. Khi nghiên cứu các rối loạn NST ở cả ALL người lớn và trẻ em tác giả này phát hiện bất thường 4 tổ hợp gen của 4 chuyển đoạn  $t(12;21)$ ,  $t(9;22)$ ,  $t(4;11)$ ,  $t(1;19)$  chiếm 25,7% [84]. Như vậy, BVNTƯ cần phải triển khai những kỹ thuật cao hơn để phát hiện ra các bất thường NST trong bệnh BCC giúp cho các bác sỹ điều trị đưa ra phác đồ điều trị tương ứng.

Trên lưỡng bội trong ALL được coi là một dấu hiệu có tiên lượng tốt nhưng chúng tôi chỉ tìm thấy 4 trẻ trên lưỡng bội (chiếm 4,1%). Các bệnh nhân này được điều trị theo phác đồ CCG 1961 nhưng 1 trẻ tử vong ở giai đoạn điều trị cảm ứng vì tình trạng xuất huyết não, 1 trẻ tử vong sau 15 tháng điều trị vì chảy máu và xuất huyết nặng tại nhà không đến bệnh viện kịp, 2 trẻ hiện tại đã kết thúc điều trị và đang được theo dõi định kỳ. Nghiên cứu của Nita LS. ở 2 nhóm điều trị chuẩn và tăng cường có tỷ lệ bệnh nhân trên lưỡng bội là 13,8% và 9,4%, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi[61]. Khi số lượng NST dưới 45 NST thì có tiên lượng không tốt, 23,7% bệnh nhân được phát hiện là dưới lưỡng bội, các bệnh nhân này có số lượng NST dao động từ 39-45 NST, không tìm thấy trường hợp nào có số lượng NST < 39 NST. Nita LS

có số bệnh nhân dưới lưỡng bội ở 2 nhóm nghiên cứu là 7,2% và 12,3% [61]. Một số bệnh nhân có dưới lưỡng bội kết hợp với những chuyển đoạn không tốt khác kèm theo.

Bất thường NST được tìm thấy trong nghiên cứu này là chuyển đoạn, mất đoạn, thêm đoạn. Có những bệnh nhân không chỉ phát hiện được 1 bất thường mà còn kèm theo các bất thường khác. Trong 2 bệnh nhân tìm thấy có chuyển đoạn xấu  $t(9;22)$  được điều trị theo phác đồ CCG 1961, cả 2 bệnh nhân về mặt lâm sàng đều có những yếu tố tiên lượng không tốt như BC máu ngoại biên tăng cao (181 G/L và 82,55 G/L), gan lách to, đáp ứng kém với điều trị (TX3 của ngày 7 điều trị cảm ứng), có 1 trẻ trên 10 tuổi và tái phát tủy xương sớm sau khi hết điều trị giai đoạn củng cố, còn 1 trẻ tử vong sau điều trị 4 tháng điều trị vì nhiễm trùng nặng. Một bệnh nhân khác phát hiện thấy có mất đoạn 11q, đây là một dấu hiệu tiên lượng xấu, kết quả là bệnh nhân này tái phát tủy xương sớm sau 5 tháng điều trị (ngay trong giai đoạn điều trị củng cố). Qua một số bệnh nhân tìm được bất thường NST, chúng ta có thể thấy phát hiện được bất thường nhiễm sắc thể đặc biệt quan trọng trong việc tiên lượng điều trị cho trẻ mắc ALL, từ đó có thể lựa chọn những phác đồ tích cực hơn hoặc lựa chọn phác đồ ít độc tính của hóa chất hơn nhằm giảm thiểu các tác dụng phụ không mong muốn cho bệnh nhân. Các chuyển đoạn khác được tìm thấy trong nghiên cứu này bao gồm  $t(1;2)$ ,  $t(3;12)$ ,  $t(9;12)$  và  $t(1;19)$  là những chuyển đoạn không có ý nghĩa nhiều trong tiên lượng ví dụ bệnh nhân có chuyển đoạn  $t(1;19)$  sẽ có đáp ứng tốt với điều trị nếu sử dụng phác đồ điều trị tích cực [15] nhưng dễ có nguy cơ tái phát hệ TKTU [85]. Như vậy tỷ lệ các rối loạn NST có tiên lượng xấu trong nghiên cứu của chúng tôi [dưới lưỡng bội,  $t(9;22)$  và  $del\ 11q$ ] chiếm tới 63,4% (26/41) các trường hợp cấy NST có kết quả bất thường.

#### 4.2. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TIÊN LƯỢNG BỆNH:

Trên thế giới hiện nay vẫn dựa vào phân loại của NCI (Hoa kỳ) để chia bệnh nhân thành 2 nhóm nguy cơ tùy thuộc vào tuổi và BC ngoại biên lúc chẩn đoán. Tuy nhiên có một số phác đồ chia thành 3 nhóm hoặc 4 nhóm như COG (Mỹ), Study 8 (Australia) hay Ma-Spore (Singapore) bao gồm: thấp (standard), trung bình (intermediate), cao (high) và rất cao (very high)[83, 86, 87]. Một bệnh nhân không chỉ có yếu tố không thuận lợi là tuổi hay BC máu mà thường đi kèm với các dấu hiệu không tốt khác như giới tính, NST, MDTB hay tế bào T. Bảng 3.10 cho thấy các yếu tố không thuận lợi liên quan tới tuổi của bệnh nhân là BC máu tăng cao  $\geq 50$  G/L, giới tính nam, nam đi kèm với BC  $\geq 50$  G/L, dưới lưỡng bội chiếm tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân từ 1- 10 tuổi so với nhóm bệnh nhân trên 10 tuổi nhưng chỉ có số lượng BC  $\geq 50$  G/L và giới tính nam + BC  $\geq 50$  G/L là có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Điều này chứng tỏ trẻ nam thường đi kèm với yếu tố tiên lượng xấu là BC máu tăng cao, đây là yếu tố quan trọng để phân loại điều trị bệnh ALL. Còn các yếu tố khác như dưới lưỡng bội, MDTB 2 dòng hoặc kết hợp cả 2, chuyển đoạn t(9;22) hay tế bào T thì không thấy có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ) giữa 2 nhóm bệnh nhân trên và dưới 10 tuổi. So sánh các yếu tố không thuận lợi giữa 2 nhóm trẻ trai và trẻ gái cũng cho thấy không có sự khác biệt khi cùng gặp BC máu trên 50 G/L là 58,6% và 54,8%, kiểu hình MDTB 2 dòng là 23% và 21,4% ( $p > 0,05$ ). Trẻ trai nhiều hơn trẻ gái với yếu tố dưới lưỡng bội là 16,1% và 4,8%, tế bào T là 14,9% và 9,5%, chuyển đoạn t(9;22) nhưng cũng không thấy có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### **4.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THEO PHÁC ĐỒ CCG 1961:**

#### **4.3.1. Kết quả điều trị giai đoạn cảm ứng:**

Theo phác đồ CCG 1961, các bệnh nhân phải được kiểm tra tủy đồ vào ngày thứ 7 của điều trị cảm ứng để đánh giá tình trạng đáp ứng điều trị. Kết quả nhiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng nhanh (RER) đạt 83,9% (75,8% TX1 và 8,1% TX2), đáp ứng muộn SER (TX3) là 16,1%. So sánh kết quả này với tỷ lệ đáp ứng của nhóm nghiên cứu phác đồ CCG 1961 (RER là 71,4% và SER là 28,6%) thì thấy tỷ lệ đáp ứng nhanh của chúng tôi cao hơn [61]. Số lượng BC non trong tủy ở ngày 7 tùy thuộc vào việc đọc và nhận dạng hình thái tế bào trong tủy của các bác sỹ phòng xét nghiệm huyết học, nên kết quả không hoàn toàn giống nhau, mặt khác có thể có sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa các chủng tộc trên thế giới. Hiện nay để đánh giá chính xác có còn lymphoblast trong tủy xương hay không thì nhiều trung tâm đã ứng dụng kỹ thuật bệnh tồn dư tối thiểu (MRD), kỹ thuật này vẫn đang được đánh giá nhưng đã cho những kết quả khả quan. Dựa vào MRD có thể đánh giá được tình trạng lui bệnh của bệnh nhân. BVNTU đã bắt đầu làm MRD ngày 14 và ngày 28 của điều trị cảm ứng cho các bệnh nhân mắc ALL tế bào B để đánh giá điều trị. Kết quả lui bệnh ở ngày 7 quyết định phác đồ điều trị tiếp theo cho bệnh nhân, trẻ có lui bệnh nhanh sẽ điều trị tiếp theo nhánh B phác đồ CCG 1961, những trẻ có lui bệnh chậm được điều trị theo phác đồ SER của CCG 1961. Mặc dù tỷ lệ đáp ứng nhanh của chúng tôi cao hơn so với nhóm nghiên cứu phác đồ CCG 1961 nhưng tỷ lệ tử vong trước 7 ngày trong nhiên cứu của chúng tôi lại cao hơn (3/102) nghiên cứu của CCG 1961 (3/2057 bệnh nhân)[61].

Những bệnh nhân không đạt TX1 ở ngày 7 sẽ được kiểm tra tủy ngày 14 (bảng 3.14). Trong số 8 bệnh nhân TX2 ở ngày 7 đều đạt lui bệnh ngày 14

(đạt 100%) nên tiếp tục điều trị theo nhánh B của CCG 1961. Trong số 16 bệnh nhân TX3 ở ngày 7 có 11 bệnh nhân đạt TX1 và 3 bệnh nhân đạt TX2 ở ngày 14 và có 2 bệnh nhân tử vong trước ngày 14 vì tình trạng nhiễm trùng, rối loạn đông máu. Do đó chỉ còn 14 bệnh nhân tiếp tục nhận điều trị sau ngày 14 giai đoạn cảm ứng theo phác đồ SER. Theo dõi kết quả điều trị của các bệnh nhân này cho thấy 6 trẻ kết thúc điều trị hiện đang sống khỏe mạnh, 1 trẻ tử vong trong giai đoạn cảm ứng từ ngày 15 đến 28, 2 trẻ tái phát tủy và 7 trẻ tử vong trong quá trình điều trị sau tái tân công vì chảy máu và nhiễm trùng. Tùy theo từng phác đồ mà bệnh nhân được đánh giá tủy đồ ngày 7 hoặc ngày 14, nghiên cứu của Arika M (Nhật bản) từ 1988- 1999 với 116 bệnh nhân, đánh giá kết quả lui bệnh ngày 14 của tủy xương cho kết quả: 69 trẻ là TX1 (59,5%), 25 bệnh nhân là TX2 (21,6%), 22 bệnh nhân là TX3 (18,9%)[88]. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Phác đồ CCG 1961 tiếp tục đánh giá tủy đồ sau 28 ngày điều trị cảm ứng, nếu tủy đồ là TX3 sẽ bị loại khỏi phác đồ và chuyển sang phác đồ điều trị tích cực chuẩn bị cho ghép tủy. Chúng tôi có 90 bệnh nhân được kiểm tra tủy xương ngày 28 đã cho kết quả đạt lui bệnh hoàn toàn (TX1) đạt 100%. Nghiên cứu của Schrappe M cho thấy tỷ lệ thất bại trong giai đoạn này là 2,4% (1041/44.017 bệnh nhân)[89]. Số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ, có lẽ vì thế mà chưa tìm thấy được bệnh nhân không đáp ứng với điều trị ở giai đoạn cảm ứng.

#### **4.3.2. Tác dụng phụ và độc tính của thuốc trong điều trị cảm ứng:**

Giai đoạn điều trị cảm ứng được điều trị 4 hóa chất, vì thế bệnh nhân phải chịu đựng lượng thuốc hóa chất nhiều nên các tác dụng phụ xuất hiện nhiều hơn do giảm sản tủy gây ra sốt nhiễm trùng, thiếu máu, xuất huyết. Các tác dụng phụ thường gặp trong quá trình điều trị về mặt lâm sàng chủ yếu là sốt giảm BC hạt (59,8% trường hợp) và 11,76% có viêm phế quản phổi. Có



27,45% trẻ đau bụng, triệu chứng này có thể gặp do bệnh nhân dùng dexamethasone kéo dài hoặc trẻ đau bụng thường kèm theo táo bón (11,76%), ỉa chảy (18,63%). Tác dụng phụ của điều trị hóa chất như nôn và buồn nôn gặp trong 41,18% các trường hợp. Loét miệng xuất hiện ở 50% bệnh nhân nhưng tất cả các bệnh nhân điều trị hóa chất đều có loét miệng ở các giai đoạn khác nhau của quá trình điều trị. Nghiên cứu của LT Phụng về các tác dụng phụ trong điều trị cảm ứng cũng cho thấy 63,7% có sốt nhiễm trùng và 13/42 (30,9%) bệnh nhân có nhiễm trùng tại phổi, loét miệng được thấy ở 28,4% trường hợp, đau bụng có 56,3%, nôn xuất hiện ở 55% bệnh nhân, 47% có ỉa chảy, 7,5% có táo bón. Tỷ lệ các tác dụng phụ được nghiên cứu có sự chênh lệch nhưng không đáng kể, có lẽ vì nghiên cứu của LT Phụng đánh giá bệnh nhân cả nguy cơ cao và nguy cơ không cao[78]. BN Lan khi nghiên cứu điều trị bệnh nhân ALL nguy cơ không cao chỉ sử dụng 3 thuốc trong giai đoạn cảm ứng nhưng cũng có các tác dụng phụ tương tự như bệnh nhân được điều trị 4 thuốc ở nguy cơ cao với các mức độ khác nhau[7]. Các tác dụng phụ này thường xuất hiện nặng nhất từ 7- 14 ngày đầu của điều trị sau đó giảm dần và trở về bình thường vào tuần thứ 4 của giai đoạn cảm ứng. Tình trạng phải kéo dài thời gian của điều trị cảm ứng vì nhiễm trùng nặng đe dọa tính mạng bệnh nhân là 39/102 (38,24%), vì thế cũng làm cho quá trình điều trị tấn công kéo dài hơn.

Bệnh nhân điều trị ở giai đoạn cảm ứng thường có tình trạng giảm nặng bạch cầu hạt, vì thế 80/102 bệnh nhân được cấy máu trước khi điều trị kháng sinh toàn thân hoặc điều trị kháng sinh không kết quả, chỉ có 26,25% cho kết quả cấy máu dương tính. Nghiên cứu của PTH. Thu thấy nhiễm trùng huyết tìm được ở 14/79 trường hợp được đánh giá là có nhiễm trùng máu[81]. LT Phụng có 15/42 bệnh nhân xác định được vi khuẩn gây nhiễm trùng huyết. BN Lan nghiên cứu về ALL nguy cơ không cao chỉ có 26 bệnh nhân cấy máu

và 8/26 trẻ có cấy máu (+). Như vậy, trẻ được điều trị theo phác đồ nguy cơ cao thì tình trạng nhiễm trùng huyết cũng cao hơn do nhận liều hóa chất nhiều hơn so với các nhóm nguy cơ khác. Các vi khuẩn phân lập được đa số là vi khuẩn Gram (-) do nhiễm trùng bệnh viện. 4 trường hợp cấy máu có vi khuẩn Gram (+) là *Staphylococcus aerius*. Cấy máu tìm thấy nấm *Candida* gặp 1 trường hợp, bệnh nhân này sau đó đã tử vong do nhiễm trùng nặng. Phân lập vi khuẩn trong nghiên cứu của PTH Thu cũng chủ yếu là vi khuẩn trong bệnh viện [81].

Trong quá trình điều trị giai đoạn tấn công, các bệnh nhân được làm xét nghiệm máu về mặt huyết học cũng như sinh hóa hàng tuần thậm chí hàng ngày nếu tình trạng bệnh nhân nặng. Chúng tôi tổng kết sự thay đổi này dựa vào xét nghiệm máu thấp nhất mà bệnh nhân có qua bảng 3.16. Bệnh nhân có BC giảm nặng < 1G/L chiếm 57,85%, điều này chứng tỏ phác đồ điều trị nguy cơ cao làm cho bệnh nhân giảm sản tủy nặng nề với hy vọng diệt được hết tế bào ung thư máu. Hemoglobin giảm ở mức độ III (Hb từ 65- 7.9 G/L) chiếm 47,06%, lượng Hb không giảm nhiều nữa có thể vì bệnh nhân đã được truyền máu khi Hb < 8 G/L và được kiểm tra sau khi truyền máu. Tiểu cầu được truyền khi số lượng ít hơn 20 G/L nên tình trạng tiểu cầu giảm nặng gặp phổ biến hơn. L- Asparaginase (Leunase) là một thuốc được sử dụng trong CCG 1961, bệnh nhân được tiêm 9 mũi tiêm bắp sâu trong giai đoạn cảm ứng, một trong các tác dụng phụ của Leunase được chú ý trong phác đồ là làm giảm fibrinogen máu, khi fibrinogen dưới 1 G/L, bệnh nhân sẽ được truyền plasma tươi ngay tránh chảy máu không cầm và giúp cho bệnh nhân có thể được điều trị liên tục không bị gián đoạn, vì vậy giảm mức độ III và IV gặp ở 35/ 98 bệnh nhân, 27,55% trẻ không bị ảnh hưởng về nồng độ fibrinogen khi được điều trị Leunase. Mặc dù fibrinogen giảm do dùng thuốc L- Asparaginase nhưng tỷ lệ prothrombin luôn bình thường hoặc giảm nhẹ (56-

69%), chỉ có 4 bệnh nhân (4,1%) có tỷ lệ prothrombin giảm nặng mức độ IV nhưng các trẻ đều qua khỏi sau khi được điều trị bằng truyền plasma tươi. Nghiên cứu của DUA Vikas (Ấn độ) có 14/274 bệnh nhân có mức Fibrinogen từ 0,9- 1,4 G/L khi điều trị bằng L- Asparaginase, tỷ lệ gặp tình trạng giảm fibrinogen của chúng tôi cao hơn[90]. Chức năng gan cũng không bị ảnh hưởng nhiều trong quá trình điều trị cảm ứng, hầu hết bệnh nhân có chỉ số men gan bình thường hoặc tăng nhẹ mức độ I. Men gan thường trở về bình thường sau khi bệnh nhân hoàn thành điều trị đợt này. Tuy nhiên tình trạng tăng men gan có thể xảy ra ở giai đoạn điều trị tái tấn công hoặc duy trì nhưng thường không nặng nề (độ I, II). Tế bào tủy xương cũng giảm sản nặng trong điều trị tấn công (độ III và IV: tế bào dưới 15 G/L). Tủy xương sẽ được hồi phục hoàn toàn ở ngày thứ 28 của điều trị. Chúng tôi nhận thấy, tủy xương suy giảm ở ngày thứ 7 hoặc ngày thứ 14 của điều trị thường tương ứng với tình trạng loét miệng, nhiễm trùng và sốt của bệnh nhân, khi tủy xương hồi phục thì tình trạng nhiễm trùng, loét miệng của trẻ cũng giảm theo. Điều trị giai đoạn cảm ứng cũng ghi nhận có 7 trường hợp tăng glucose máu. Lượng đường trong máu tăng do bệnh nhân được điều trị bằng dexamethasone và L-Asparaginase, các trường hợp này thường gặp ở trẻ trên 10 tuổi và phải điều trị tiêm insulin kết hợp, chúng tôi thường xuyên phối hợp với các bác sỹ chuyên khoa nội tiết để đưa ra phác đồ điều trị thích hợp nhất cho các bệnh nhân này. Triệu chứng tăng glucose máu sẽ hết khi trẻ kết thúc điều trị bằng dexamethasone và leunase. Một số bệnh nhân có rối loạn điện giải như giảm kali, natri, canxi máu nhưng thường không nặng, tác dụng phụ này thường hiếm gặp nhưng theo Howard SC thì trẻ có giảm natri máu là do dùng vincristine trong giai đoạn tấn công[32]. Chúng tôi còn thấy bệnh nhân có giảm kali và natri máu thường có kèm theo nôn và ỉa chảy cấp trong khi điều

trị. Bù nước và điện giải bằng đường truyền tĩnh mạch, tiêm gluconate canxi tĩnh mạch trong điều trị trợ giúp đã cải thiện tình trạng này.

Tỷ lệ tử vong sau khi kết thúc điều trị ở giai đoạn này còn khá cao chiếm 11,76% (12 bệnh nhân). Trong khi đó, nhóm nghiên cứu CCG 1961 của Hoa kỳ có 21/2057 (chiếm 1,02%) bệnh nhân tử vong trong giai đoạn điều trị cảm ứng với các nguyên nhân sau: nhiễm trùng huyết xảy ra ở 18 bệnh nhân, tử vong do xuất huyết não có 4 bệnh nhân, nhiễm trùng do nấm có 4 bệnh nhân, 1 bệnh nhân bị suy tim xung huyết và 1 bệnh nhân bị tử vong do suy thở[61]. Nguyên nhân tử vong của các bệnh nhân Việt nam được điều trị theo phác đồ CCG 1961 là do: chảy máu xuất huyết não: 5 bệnh nhân, tình trạng nhiễm trùng nặng: 8 bệnh nhân, hội chứng tiêu khối u gây rối loạn điện giải, suy thận: 3 bệnh nhân (có bệnh nhân vừa có nhiễm trùng, vừa có xuất huyết não). Trong số 4 bệnh nhân có hội chứng tiêu khối u trong giai đoạn điều trị cảm ứng, chỉ có 1 bệnh nhân qua khỏi, như vậy đây là một dấu hiệu nguy hiểm ảnh hưởng đến tính mạng trẻ điều trị ALL nguy cơ cao. Số bệnh nhân tử vong chủ yếu gặp ở những năm đầu của nghiên cứu (2008, 2009) khi chúng tôi bắt đầu điều trị cho bệnh nhân ALL nguy cơ cao, tình trạng này đã được cải thiện dần trong những năm sau do kinh nghiệm điều trị của các bác sỹ trong khoa tốt hơn và nhận được sự giúp đỡ của các chuyên gia đến từ Thụy điển theo chương trình hợp tác với trường đại học Lund (Thụy điển), bệnh nhân bị tử vong do nhiễm trùng và chảy máu đã giảm đáng kể.

Tại Việt nam, tỷ lệ tử vong ở giai đoạn cảm ứng còn cao. CV Hà (Huế) thấy tỷ lệ tử vong là 44% khi áp dụng phác đồ CCG 1882 cho ALL nguy cơ cao và CCG 1881 cho ALL nguy cơ thường[91]. Nghiên cứu của BN Lan tại BVNTU cho thấy tỷ lệ tử vong giai đoạn tấn công trong nghiên cứu của chúng tôi gần như giống nhau (11,76% so với 12,2%)[7]. So sánh kết quả với các nhóm nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy tỷ lệ tử vong trong giai đoạn

điều trị cảm ứng là một vấn đề lớn cần phải quan tâm, việc chăm sóc trợ giúp có tầm ảnh hưởng lớn đến kết quả điều trị như sử dụng kháng sinh hợp lý và hiệu quả cũng như cung cấp đầy đủ các chế phẩm máu nhằm tránh các tai biến có thể xảy ra.

Phác đồ CCG 1961 sử dụng dexamethasone chứ không dùng prednisolone. Một nghiên cứu của Indonesia, phác đồ IND- ALL- 2006 đã chứng minh rằng sử dụng dexamethasone (4 mg/m<sup>2</sup> da cơ thể) giai đoạn điều trị tấn công làm tỷ lệ tử vong cao hơn so với nhóm dùng prednisolone (40 mg/m<sup>2</sup> da cơ thể). Tử vong với nguy cơ thường có dùng prednisolone là 7%, nhóm dùng dexamethasone là 21%. Tất cả bệnh nhân nhóm nguy cơ cao dùng dexamethasone có tỷ lệ tử vong là 20% (p= 0,001)[92].

Bảng 4.5. Tỷ lệ tử vong ở giai đoạn cảm ứng của các nhóm nghiên cứu[83, 92].

<b>Nhóm nghiên cứu</b>	<b>Tổng số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ tử vong %</b>
AIEOP 91- 95	1194	1,4
BFM 95- 99	2012	0,8
DFCI 91- 96	377	0,5
EORTC 89- 98	2065	0,9
St Jude 94- 98	247	1,2
UKALL	2090	0.3
DCOG 97- 2004	859	0,4
Ma- Spore 2003 HR	84	4,8

Tỷ lệ tử vong giai đoạn tấn công của chúng tôi còn cao có thể 1 phần là do sử dụng dexamethasone (liều 6 mg/ m<sup>2</sup> da cơ thể). Tuy nhiên, tác giả Pui CH đã cho thấy tính ưu việt hơn khi dùng dexamethasone trong phác đồ CCG

1922 với nguy cơ thường là tỷ lệ tái phát hệ TKTU thấp hơn so với điều trị bằng prednisolone (3,7% so với 7,1%), do đó tỷ lệ sống không bệnh (EFS) của 2 nhóm sau 6 năm là  $85\% \pm 2\%$  và  $77\% \pm 2\%$  [93]. Tuy nhiên, Shunji I (Nhật bản) lại cho thấy so sánh kết quả điều trị giữa 2 nhóm sử dụng dexamethasone và prednisolone thì thấy tỷ lệ EFS không khác nhau với  $81,1 \pm 3,9\%$  (n= 117) và  $84,4 \pm 5,2\%$  (n= 114) trong điều trị nguy cơ không cao và nguy cơ trung bình[94].

#### **4.3.3. Kết quả điều trị ALL nguy cơ cao theo phác đồ CCG 1961 sau giai đoạn cảm ứng:**

Trong số 102 bệnh nhân được điều trị và theo dõi theo phác đồ CCG 1961 đến khi kết thúc nghiên cứu là ngày 31- 5- 2015, thời gian theo dõi dài nhất từ khi bắt đầu chẩn đoán đến kết thúc nghiên cứu là 84 tháng, ngắn nhất là 1 tuần khi bệnh nhân tử vong. Có 47 bệnh nhân hiện tại còn sống trong đó 5 bệnh nhân được dự kiến kết thúc điều trị vào tháng 8 (2 bệnh nhân), tháng 9 (2 bệnh nhân) và 1 bệnh nhân kết thúc vào tháng 10 năm 2015. Tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu có 38 bệnh nhân tử vong trong đó 12 bệnh nhân tử vong ngay ở giai đoạn điều trị cảm ứng, sớm nhất là 1 ngày sau điều trị và dài nhất là 26 ngày trước khi hoàn thành điều trị cảm ứng (28 ngày).

Tỷ lệ tái phát trong quá trình điều trị là 17 bệnh nhân (chiếm 16,67%) trong đó có 2 bệnh nhân đã kết thúc điều trị 1 năm (tái phát muộn), gia đình bệnh nhân từ chối điều trị theo phác đồ tái phát và tử vong sau 1-2 tháng chẩn đoán tái phát. 15 bệnh nhân còn lại tái phát trong khi đang điều trị, trong đó 2 bệnh nhân có tái phát rất sớm ngay sau giai đoạn điều trị củng cố (trước 6 tháng), điều này có thể giải thích được nguyên nhân tái phát rất sớm do trẻ có những yếu tố không thuận lợi như BC ngoại biên tăng cao  $\geq 50$  G/L lúc chẩn đoán, gan lách to, ngoài ra 1 trẻ có tìm thấy chuyển đoạn xấu Philadelphia

t(9;22), monosomy NST số 7 và dưới lưỡng bội, 1 trẻ có mất đoạn 11q. Điều này chứng tỏ việc tìm thấy những bất thường về NST rất quan trọng trong việc đánh giá điều trị cũng như tiên lượng bệnh nhân. Mặt khác đánh giá lui bệnh bằng tủy xương ở ngày thứ 7 của điều trị cũng cho thấy 2 bệnh nhân này đáp ứng chậm (TX3). Các bệnh nhân còn lại đều tái phát ở giai đoạn điều trị duy trì trong đó có những bệnh nhân gần kết thúc điều trị duy trì (đợt 7, đợt 8). So sánh kết quả tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi với các nhóm nghiên cứu khác được ghi nhận ở bảng 4.6.

Bảng 4.6. Tỷ lệ tái phát theo một số nghiên cứu[61, 83, 90, 95].

<b>Nhóm nghiên cứu</b>	<b>Tổng số bn</b>	<b>Tỷ lệ tái phát</b>
CCG 1961	110/650	16,92% %
MA- SPORE 2003	14/78	17,9%
BFM- REZ 1996 ở Ấn độ	27/274	10,1%
UKALL 97- 99		16%
UKALL 2003		8%
NTM Hương	17/102	16,67%

Như vậy, tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu cũng tương tự như trong nghiên cứu của CCG 1961 và các nghiên cứu khác. Chúng tôi không gặp một trường hợp nào có tái phát hệ TKTU', 17 trường hợp đều là tái phát tủy trong đó có 1 trường hợp được phát hiện có tái phát tinh hoàn nhưng khi kiểm tra tủy xương thì thấy có tái phát tủy xương kèm theo. Trong nghiên cứu CCG 1961, chỉ có tái phát tủy xương đơn độc có 49 trường hợp, tái phát hệ TKTU' đơn độc gặp ở 29 bệnh nhân, tái phát tinh hoàn xuất hiện ở 2 bệnh nhân, tái phát cả tủy xương và tinh hoàn cũng như hệ TKTU' có 15 trường hợp, tái phát ở các vị trí khác và phát hiện đặc biệt có 15 trường hợp[61]. Nghiên cứu Ma-

Spore 2003 của Singapore trong nguy cơ cao cũng chỉ ra 14 trường hợp chỉ có tái phát tủy xương đơn thuần, không ghi nhận trường hợp nào có tái phát hệ TKTU hay tinh hoàn[83]. Nghiên cứu của Arika M (Nhật bản) chỉ ra tỷ lệ tái phát là 33/116 bệnh nhân cho cả 3 nhóm: nguy cơ thấp, cao và rất cao. Trong đó 22 bệnh nhân tái phát tủy xương đơn độc, 1 bệnh nhân tái phát tủy xương và tinh hoàn, 3 trường hợp có tái phát tủy xương kèm với tái phát hệ TKTU, 2 bệnh nhân tái phát tinh hoàn đơn độc, 4 bệnh nhân tái phát hệ TKTU đơn độc và 1 bệnh nhân tái phát ở vị trí khác[88].

Mặt khác, một vấn đề đặt ra là khả năng tuân thủ điều trị, trong nghiên cứu này chúng tôi không kiểm soát được việc uống thuốc tại nhà của trẻ, nhiều gia đình cha mẹ để cho trẻ tự uống thuốc hoặc nhiều thành viên trong gia đình đều có thể cho trẻ uống nên không chắc chắn là trẻ đã được uống thuốc hay chưa. Đây là một khó khăn còn tồn tại trong điều trị khi cha mẹ không hiểu được hết tầm quan trọng của điều trị duy trì .

Số bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị sau giai đoạn cảm ứng là 26 (25,5%), trong đó tử vong ở giai đoạn điều trị củng cố có 4 bệnh nhân, giai đoạn tăng cường muộn lần I có 4 tử vong, giai đoạn điều trị tăng cường muộn lần II có 11 bệnh nhân và tử vong ở giai đoạn duy trì là 7 bệnh nhân. Các bệnh nhân này đều tử vong tại nhà hoặc bệnh viện gần nơi sinh sống do chảy máu xuất huyết nhiều không cầm được hoặc sốt cao, ngừng thở mà không kịp chuyển đến BVNTU. Nhìn vào số lượng bệnh nhân tử vong có thể thấy số trẻ tử vong ở thời kỳ kéo dài thêm thời gian điều trị (tăng cường muộn lần II) là 11 bệnh nhân. Bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị của chúng tôi tương đối cao nếu so với nhóm nghiên cứu phác đồ Ma- Spore của Singapore, nguy cơ cao có 78 bệnh nhân, tử vong trong quá trình điều trị của họ có 7 bệnh nhân (chiếm 9%)[83]. Australia áp dụng phác đồ ANZCHOG (Study VIII) có 66 bệnh nhân nhóm nguy cơ cao, tỷ lệ tử vong trong quá trình



điều trị 3 bệnh nhân (chiếm 4,5%)[87]. Nghiên cứu của Nita LS về phác đồ CCG 1961 chia ngẫu nhiên bệnh nhân thành 4 nhóm A, B, C, D để điều trị, nhóm bệnh nhân được điều trị 2 lần tăng cường muộn là B và D. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về kết quả điều trị giữa 2 nhóm điều trị 1 lần hay 2 lần tăng cường muộn[61]. Hunger S cũng dẫn chứng về kết quả điều trị giữa kéo dài hay không kéo dài việc điều trị tăng cường là như nhau với tỷ lệ sống của 2 nhóm là 74,8% so với 76,3%[86]. Khi bệnh nhân được điều trị tăng cường lên 2 lần tức là tính độc của thuốc điều trị tăng lên và khả năng chịu đựng của bệnh nhân cũng kém hơn, trẻ dễ bị giảm sản tủy từ đó mà khả năng bị nhiễm trùng cũng như chảy máu xuất huyết cao hơn. Ở đợt điều trị tăng cường muộn, bệnh nhân cũng phải nhận 4 thuốc như đợt tấn công, vì thế khả năng chịu đựng thuốc của lần II sẽ kém hơn lần I. Thời điểm chúng tôi bắt đầu điều trị cho bệnh nhân ALL tại khoa ung bướu BVNTU theo phác đồ CCG 1961 là từ năm 2005 nên việc lựa chọn nhánh B là hoàn toàn ngẫu nhiên khi thấy phác đồ có thể thích hợp với điều kiện tại khoa, mặt khác với bệnh nhân nguy cơ thường, chúng tôi áp dụng phác đồ CCG 1991, phác đồ này cũng có 2 đợt tăng cường muộn nên đặt giả thuyết bệnh nhân điều trị dễ thất bại nếu chỉ chọn 1 lần tăng cường muộn cho nguy cơ cao. Hơn nữa, thể trạng của trẻ em Việt nam về mặt dinh dưỡng thường không tốt như các nước tiên tiến khác nên việc chịu đựng 1 đợt điều trị mạnh còn kém hơn. Bệnh nhân tử vong trong giai đoạn điều trị duy trì của chúng tôi có 7 bệnh nhân, đây cũng là một vấn đề cần phải quan tâm vì bệnh nhân được uống thuốc hàng ngày tại nhà, trẻ chỉ đi khám định kỳ 28 ngày/ lần nên việc theo dõi chăm sóc trẻ tùy thuộc hoàn toàn vào gia đình..

#### **4.3.4. Kết quả điều trị theo ước tính theo Kaplan- Meyer:**

Kết quả điều trị ALL nguy cơ cao đã được nhiều trung tâm nghiên cứu về ung thư trên thế giới công bố. Nhiều bệnh nhân được cứu sống và tỷ lệ này cũng tăng dần theo từng phác đồ điều trị được nghiên cứu về sau nhờ vào việc

điều trị tăng cường hơn. Trước khi áp dụng phác đồ CCG 1961 vào điều trị cho bệnh nhân ALL nguy cơ cao, BVNTU chưa điều trị một cách có hệ thống và theo dõi định kỳ cho các bệnh nhân này mà chỉ lẻ tẻ cho một vài bệnh nhân. Vì thế, chúng tôi chưa có công bố nào riêng về kết quả điều trị cho nhóm bệnh nhân nguy cơ cao. Bệnh nhân được theo dõi dài nhất kể từ khi chẩn đoán đến thời điểm kết thúc nghiên cứu là 84 tháng, ngắn nhất là 1 tuần và thời gian theo dõi trung bình là 34 tháng. Biểu đồ 3.1 và 3.2 là tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) và tỷ lệ sống không bệnh sau 5 năm, theo ước tính này kết quả sống thêm toàn bộ của chúng tôi là  $48,6 \pm 5,0\%$  và tỷ lệ sống không bệnh (EFS) là  $46 \pm 5,0\%$ . Đây là một kết quả còn khiêm tốn so với kết quả của phác đồ CCG 1961 mà Nita LS công bố năm 2007 với  $80,4 \pm 1,4\%$  cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ và  $71,3 \pm 1,6\%$  cho tỷ lệ sống không bệnh[61]. Điều này nói lên rằng ngoài việc dùng thuốc đúng theo phác đồ thì bản thân các bác sỹ điều trị còn phải có kinh nghiệm trong điều trị trợ giúp, xử lý tốt các tác dụng phụ xảy ra trên bệnh nhân trong quá trình điều trị, chế độ chăm sóc sạch sẽ và dinh dưỡng tốt cũng là những yếu tố làm tăng khả năng cứu sống người bệnh. Các bệnh nhân tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi thường gặp là nhiễm trùng do giảm bạch cầu hạt nặng và chảy máu không cấp cứu kịp. Có trường hợp bệnh nhân bị sốt cao nhưng cha mẹ không đưa đi khám ngay hoặc chỉ đưa đến cơ sở y tế gần nhà nên khi bệnh nhân có tình trạng nặng lên mà cấp cứu không kịp thời hoặc chảy máu ồ ạt không kịp truyền máu tại các cơ sở y tế của địa phương. Mặt khác, chăm sóc bệnh nhân cần phải được phối hợp chặt chẽ giữa gia đình người bệnh và bệnh viện nhằm phát hiện sớm tình trạng nhiễm trùng và xuất huyết. Hướng dẫn cho cha mẹ cách phát hiện các dấu hiệu nặng để đưa đi cấp cứu kịp thời. Tìm hiểu kết quả điều trị cho bệnh nhân ALL nguy cơ cao ở một số nước khác trên thế giới thì thấy cũng rất khác nhau. Allen Yeoh (Singapore 2012) áp dụng phác đồ Ma- Spore 2003 có tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 71,8% sau 5 năm và tỷ lệ sống không bệnh cho bệnh nhân

nguy cơ cao là 50,6% sau 5 năm[83]. Arika M (Nhật bản) có tỷ lệ sống không bệnh của nhóm nguy cơ cao là  $68,7 \pm 8,3\%$ [88]. Veeman A (Hà lan) công bố kết quả điều trị ALL nguy cơ cao theo phác đồ Dutch ALL- 9 (1997- 2004) với tỷ lệ sống không bệnh là 71% và tỷ lệ sống toàn bộ là 78% sau 5 năm[92].

So sánh kết quả điều trị cho ALL trẻ em với những phác đồ điều trị khác nhau thì thật khó vì các trung tâm nghiên cứu sử dụng các phác đồ điều trị khác nhau và áp dụng các yếu tố tiên lượng khác nhau để phân nhóm bệnh. Các trung tâm nghiên cứu lớn về ung thư trẻ em như BFM, NORPHO, CCG, COG, UKALL...đánh giá kết quả điều trị với những phác đồ trên một số lượng bệnh nhân lớn từ vài trăm đến hàng chục nghìn bệnh nhân. Hầu hết công trình nghiên cứu công bố kết quả điều trị những năm 1990 đưa ra tỷ lệ sống không bệnh dao động từ 71% đến 83% sau 5 năm (của Pieters R)[22]. Schrappe M (2010) báo cáo gần đây đưa ra tỷ lệ sống không bệnh sau 10 năm từ 70% đến 80% tùy từng phác đồ[9].

Bảng 4.7. Tỷ lệ sống toàn bộ OS và không bệnh EFS theo từng thời điểm.

	Việt nam CCG 1961	Australia ANZCHOG	Singapore Ma- Spore 2003
Sống toàn bộ (OS): %			
Sau 24 tháng	$54,7 \pm 4,9\%$	$84 \pm 5,0\%$	75,3%
Sau 36 tháng		$70 \pm 8,0\%$	73%
Sau 48 tháng		$70 \pm 8,0\%$	
Sau 60 tháng	$48,0 \pm 5,0\%$		71,8%
Sống không bệnh (EFS)			
Sau 24 tháng	$53,7 \pm 5,0\%$	$74 \pm 6,0\%$	55,6%
Sau 36 tháng		$64 \pm 8,0\%$	53,3%
Sau 48 tháng		$64 \pm 8,0\%$	
Sau 60 tháng	$46 \pm 5,0\%$		50,6%

So sánh tỷ lệ OS và EFS sau 5 năm giữa nam và nữ trong nghiên cứu của chúng tôi có khác biệt rõ ràng trong đó trẻ nam có các tỷ lệ này tốt hơn trẻ nữ, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ . Các tỷ lệ này lần lượt là  $54,8 \pm 4,6\%$  ở trẻ nam so với  $30,5 \pm 4,5\%$  ở trẻ nữ cho OS, EFS là  $52,9 \pm 4,6\%$  ở trẻ nam và  $29,6 \pm 4,6\%$  ở trẻ nữ. Điều này dường như không giống với các kết quả đã được ghi nhận trong các báo cáo trước đó vì các nhà nghiên cứu đều thấy trẻ nam là yếu tố tiên lượng không tốt, trẻ nam dễ bị tái phát hơn đặc biệt có tái phát ở tinh hoàn và để cải thiện yếu tố này thì thời gian điều trị của trẻ nam thường dài hơn trẻ nữ khoảng nửa năm trong đợt điều trị duy trì. Để giải thích cho điều này, chúng tôi xin đưa ra một vài lý do như sau: Thứ nhất, trong 102 trẻ được điều trị ở nhóm nguy cơ cao thì trẻ nam nhiều hơn trẻ nữ (65 nam và 37 nữ) giống như trong phần nghiên cứu dịch tễ, tỷ lệ trẻ nam gặp nhiều hơn trẻ nữ. Tuy nhiên, nếu xem xét ở phần bệnh nhân tử vong do điều trị thì thấy trong tổng số 38 bệnh nhân tử vong và 17 bệnh nhân tái phát thì tỷ lệ của 2 nhóm này luôn gần như tương đương nhau (bảng 4.8).

Bảng 4.8. Số bệnh nhân tử vong và tái phát trong điều trị giữa nam và nữ

	<b>Trẻ nam</b>	<b>Trẻ nữ</b>	<b>Tổng số</b>
Tử vong giai đoạn cảm ứng	7	5	12
Tử vong ở giai đoạn điều trị sau	13	13	26
Tái phát	9	8	17
Tổng số	29	26	55

Như vậy, số bệnh nhân nữ được điều trị ALL nguy cơ cao ít hơn nhiều so với bệnh nhân nam nhưng số trẻ bị tử vong và tái phát gần bằng nhau nên có thể thấy trẻ nam sống sót sau điều trị nhiều hơn trẻ nữ, điều này lý giải tại sao tỷ lệ sống sót của trẻ trai cao hơn trẻ gái. Thứ hai, trong số 17 bệnh nhân tái phát, chúng tôi chỉ gặp 1 trường hợp bị tái phát tinh hoàn kết hợp với tái

phát tủy, các trường hợp còn lại là tái phát tủy. Tỷ lệ bệnh nhân nam bị thất bại điều trị do tái phát tinh hoàn thì trong nghiên cứu của chúng tôi rất thấp đếm mức gần như không có tức là nguyên nhân gây ra trẻ trai có tiên lượng xấu hơn trẻ gái không xuất hiện. Thứ ba, số trẻ nữ tử vong trong quá trình điều trị có thể phản ánh tình trạng chăm sóc và nuôi dưỡng chưa tốt hoặc khả năng chịu đựng với thuốc điều trị của trẻ gái kém hơn trẻ trai, vì thế mà trẻ gái dễ bị giảm sản tủy trong khi điều trị từ đó dẫn đến các biến chứng không mong muốn. Allen Yeoh đưa ra kết quả điều trị theo phác đồ Ma- Spore 2003 khi so sánh giữa 2 giới cho thấy không có sự khác biệt, tỷ lệ sống EFS của nam là 80% và nữ là 81,1% sau 8 năm[83]. Nghiên cứu của Chritensen MS cho thấy trẻ trai có yếu tố tiên lượng xấu hơn nhưng không chết vì nhiễm trùng, trẻ gái có tỷ lệ tử vong vì nhiễm trùng là 4,4%, cao hơn trẻ trai là 2,1%[96]. Kết quả nghiên cứu một lần nữa khẳng định vấn đề điều trị bệnh tại Việt nam cần phải giải quyết tốt việc chăm sóc trợ giúp và nâng cao hiểu biết của bệnh nhân cũng như gia đình người bệnh để tránh xảy ra những biến chứng muộn không xử lý kịp thời.

Tuổi lúc chẩn đoán là một trong những yếu tố quan trọng để phân loại bệnh nhân vào các nhóm nguy cơ điều trị. Tuy nhiên tuổi chỉ là một yếu tố. Silverman LB có tổng kết các yếu tố tiên lượng được áp dụng trong các phác đồ khác nhau trên thế giới thì thấy rằng không phải tất cả các nhóm đều đưa yếu tố tuổi vào phân loại nguy cơ trong các nhóm thử nghiệm lâm sàng. Nhóm BFM và DCOG (Châu Âu) không áp dụng điều kiện tuổi[27]. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ sống OS trên 10 tuổi và dưới 10 tuổi là  $47,1\% \pm 4,5\%$  và  $46,8 \pm 6,2\%$  sau 5 năm. Tỷ lệ sống không bệnh EFS là  $46,1\% \pm 6,3\%$  và  $45,1\% \pm 4,5\%$  sau 5 năm. Do đó, không có sự khác biệt về 2 tỷ lệ này giữa 2 nhóm tuổi ( $p > 0,05$ ). Bệnh nhân nhóm nguy cơ cao trong nghiên cứu ở nhóm trẻ dưới 10 tuổi nhiều hơn do có nhiều trẻ có yếu tố khác là BC máu

ngoại biên lúc chẩn đoán  $\geq 50$  G/L. Khác với nghiên cứu của chúng tôi, Nita LS cho thấy trong nghiên cứu phác đồ CCG 1961, số lượng trẻ trên 10 tuổi nhiều hơn trẻ dưới 10 tuổi[61]. Điều này có thể giải thích là trẻ em Việt nam thường được đưa đến khám muộn hoặc không được theo dõi sức khỏe thường xuyên nên không phát hiện được các dấu hiệu sớm của bệnh. Vì thế, khi nhiều triệu chứng xuất hiện là lúc BC non tràn ngập lẫn át các dòng tế bào máu ngoại biên khác thì trẻ mới được đưa đi khám bệnh, lúc đó BC máu ngoại biên đã tăng cao trên 50 G/L. Mặt khác, các bệnh nhân thường ở xa trung tâm điều trị ung thư, trẻ thường được điều trị trước ở tuyến dưới vì nghi ngờ mắc bệnh nhiễm trùng khi có sốt cao kèm dấu hiệu giảm dòng cầu hạt ở máu ngoại biên (dấu hiệu ban đầu nghi ngờ trẻ mắc BCC). Các bệnh viện tuyến dưới thường không làm và đọc được kết quả tủy đồ nên không phát hiện được các trường hợp chỉ có biểu hiện BCC trong tủy xương mà chưa có thay đổi các chỉ số máu ngoại biên. Kết quả so sánh tỷ lệ sống OS và EFS giữa 2 nhóm tuổi của chúng tôi khác với kết quả của các tác giả khác trên thế giới. Allen Y nghiên cứu phác đồ Ma-spore cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ sống EFS giữa 2 nhóm trên 9 tuổi và nhóm dưới 9 tuổi ( $p= 0,000$ ), tỷ lệ sống trên 9 tuổi là 73,4% trong khi nhóm dưới 9 tuổi là 83,8% sau 8 năm[83]. Bauruchel A cho thấy tỷ lệ sống của nhóm dưới 10 tuổi cao hơn nhóm trên 10 tuổi trong nghiên cứu của Dana Farber Cancer Institute từ 1991-2000, trẻ dưới 10 tuổi ( $n= 685$ ) và trẻ trên 10 tuổi ( $n= 108$ ) có tỷ lệ EFS sau 6,5 năm là  $85\% \pm 1\%$  và  $77\% \pm 4\%$ . Tuy nhiên tỷ lệ này không có ý nghĩa thống kê ( $p= 0,09$ )[97]. Nhiều trung tâm nghiên cứu ung thư trên thế giới đã chứng minh cho thấy nhóm trẻ từ 10- 15 tuổi có tỷ lệ sống EFS cao hơn nhóm trẻ trên 15 tuổi, tức là tuổi càng cao thì tỷ lệ sống càng thấp hơn. Chúng tôi không có bệnh nhân nào lớn hơn 15 tuổi nên không thể so sánh với các số liệu từ trẻ lớn.

Đáp ứng với điều trị ở ngày 7 hay ngày 14 của điều trị ban đầu là một phần quan trọng trong việc lựa chọn phác đồ điều trị sau này cho bệnh nhân. Tùy theo từng phác đồ được xây dựng ở các trung tâm nghiên cứu mà trẻ phải được chọc tủy vào ngày 7 hay ngày 14. Việc đánh giá xem tế bào ung thư còn sót lại bao nhiêu sau 1- 2 tuần điều trị cảm ứng có thể dự đoán được thời gian lui bệnh của bệnh nhân. Nếu còn nhiều BC non trong tủy chứng tỏ trẻ dễ có khả năng bị tái phát do thời gian lui bệnh ngắn. Tại BVNTU, bệnh nhân ALL nhóm nguy cơ cao được kiểm tra tủy xương ngày thứ 7 theo phác đồ CCG 1961, còn bệnh nhân ALL nhóm nguy cơ không cao được kiểm tra tủy vào ngày thứ 14 theo phác đồ CCG 1991. Trong số 90 bệnh nhân được điều trị theo phác đồ CCG 1961 (12 bệnh nhân đã tử vong ở giai đoạn cảm ứng) có 77 bệnh nhân đáp ứng nhanh và 13 bệnh nhân đáp ứng chậm ở ngày 7 của điều trị cảm ứng. So sánh tỷ lệ sống toàn bộ (OS) và tỷ lệ sống không bệnh (EFS) của 2 nhóm này cho thấy trẻ RER có tỷ lệ sống cao hơn trẻ SER. Thời gian sống của nhóm trẻ có đáp ứng nhanh là  $49,6 \pm 3,9\%$  với OS và  $47,8 \pm 3,9\%$  với EFS, thời gian sống của nhóm trẻ có đáp ứng chậm thấp hơn so với nhóm RER là  $31,1 \pm 8,1\%$  với OS và  $30,4 \pm 8,3\%$ . Tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ), có lẽ vì số lượng bệnh nhân đáp ứng chậm của chúng tôi còn ít khi 16 bệnh nhân đáp ứng chậm thì có 3 trường hợp tử vong ở giai đoạn cảm ứng, 2 trường hợp bị tái phát tủy và 5 trường hợp bị tử vong trong quá trình điều trị, chỉ còn 6 bệnh nhân kết thúc được điều trị. Nếu tủy xương ngày 7 được xác định là TX2 hoặc TX3, bệnh nhân cần được kiểm tra tủy xương ở ngày 14, trong nghiên cứu này chúng tôi thấy tất cả bệnh nhân TX2 ở ngày 7 thì đều đạt TX1 ở ngày 14, còn các bệnh nhân TX3 ở ngày 7 thì cũng đạt lui bệnh ở ngày 14, không có bệnh nhân nào không đáp ứng với điều trị. Theo phác đồ mà chúng tôi sử dụng, ngày 28 của điều trị tấn công, bệnh nhân được kiểm tra tủy xương thì thấy 100% đạt lui

bệnh (TX1), không có bệnh nhân nào không đạt lui bệnh. Dalla- Pozza L báo cáo kết quả điều trị theo phác đồ Study VIII của Australia sau điều trị tấn công có 2/68 bệnh nhân không đáp ứng ở nhóm nguy cơ cao[87]. Tỷ lệ sống giữa 2 nhóm bệnh của chúng tôi cũng giống như kết quả của các nghiên cứu khác trên thế giới khi đánh giá lui bệnh sau khi bắt đầu điều trị từ 1- 2 tuần. Steinherz PG từ năm 1996 đã chứng minh rằng đánh giá lui bệnh ở ngày 7 có giá trị quan trọng liên quan tới kết quả sống của bệnh nhân, nếu bệnh nhân là TX1 của ngày 7 có tỷ lệ sống 68%, cao hơn hẳn TX3 là 18% (phác đồ New York), còn phác đồ BFM có tỷ lệ sống 56% cho TX1 và 29% cho TX3 ngày 7[98]. Đến năm 2007, Lauten M cho kết quả đánh giá lui bệnh ngày 14 theo phác đồ ALL- BFM 95 với tỷ lệ sống EFS là 86,1% cho TX1 và 46,4% cho TX3 ở ngày 14[99].

Đánh giá lui bệnh ở ngày 7 của phác đồ điều trị cũng là một trong các yếu tố tiên lượng cho kết quả sống của bệnh nhân, tuy nhiên cần phải kết hợp với các yếu tố tiên lượng khác kèm theo mới xác định được chính xác bệnh nhân sẽ có thời gian khỏi bệnh kéo dài như thế nào. Rất tiếc rằng trong nghiên cứu này, tất cả số bệnh nhân bị tái phát đều từ chối điều trị hóa chất theo phác đồ tái phát chúng tôi đang sử dụng (ALL- BFM 2000), cũng có một vài bệnh nhân điều trị theo phác đồ nhưng đã tử vong sau điều trị 1- 2 tháng vì không chịu được liều hóa chất quá nặng. Mặt khác, BVNTU luôn quá tải bệnh nhân nên khoa ung bướu chỉ nhận điều trị nội trú cho các trẻ ở giai đoạn điều trị tấn công hoặc có sốt giảm bạch cầu hạt nặng ở các giai đoạn điều trị sau nên đa số bệnh nhân tái phát được chuyển đến các cơ sở ung bướu khác để điều trị như bệnh viện K, VHHTMTU. Số bệnh nhân này đã tử vong tại nhà hoặc tại các bệnh viện khác sau đó.

Phác đồ CCG 1961 chỉ sử dụng phương pháp tiêm MTX tùy sống để phòng thâm nhiễm cũng như tái phát hệ TKTU cho bệnh nhân ALL nhóm



nguy cơ cao. Chế độ điều trị hóa chất tăng cường có hiệu quả tốt đối với điều trị phòng thâm nhiễm hệ TKTU. Theo tác giả CH Pui, tỷ lệ tái phát TKTU gặp từ 3% đến 8%[55]. Nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào gặp tổn thương hệ TKTU ngay từ lúc bắt đầu phác đồ cũng như tái phát suốt quá trình điều trị. Một số bệnh nhân phản nản đau đầu hoặc buồn nôn, nôn trong quá trình điều trị nhưng khi chọc dịch não tủy để kiểm tra thì không thấy có nguyên bào lympho. Điều này chứng tỏ tiêm MTX tùy sống kết hợp với phác đồ điều trị tích cực có tác dụng phòng tái phát hệ TKTU ở trẻ mắc ALL nhóm nguy cơ cao.

Mặt khác trong nghiên cứu này, chúng tôi có thay thế một số thuốc có trong phác đồ nhưng không có tại Việt nam như: L- Asparaginase là loại *E. Coli* ASP của Kyowa (Nhật bản); 6 thioguanin (6TG) được thay bằng 6MP; Sự thay đổi một số thuốc này không ảnh hưởng tới kết quả điều trị vì trong phác đồ có nêu việc có thể sử dụng 1 trong 2 loại L- Asparaginase là *E. Coli* ASP hoặc PEG ASP, do PEG ASP đắt hơn và không có tại Việt nam nên chúng tôi sử dụng loại *E. Coli* ASP. 6 TG và 6MP là 2 thuốc cùng nằm trong nhóm chống chuyển hóa để điều trị ung thư, thành phần thuốc là thiopurine nên có thể thay thế được cho nhau. Mặt khác 6 TG chỉ được dùng trong giai đoạn điều trị duy trì tạm thời nên thời gian thay thế của 6 MP là ngắn (8 tuần). Vì thế kết quả điều trị không bị ảnh hưởng bởi việc điều chỉnh 2 thuốc này. Khi kiểm tra tủy xương ở các giai đoạn điều trị, bệnh nhân vẫn đạt được lui bệnh tốt (TX1).

Để xem xét mối tương quan của một số yếu tố có trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng mô hình Cox's propotional hazard. Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng không thuận lợi được đánh giá là nhóm tuổi (trên và dưới 10 tuổi), giới tính (nam và nữ), số lượng BC lúc vào viện (trên và dưới 50 G/L), tỷ lệ lymphoblast ở ngày 7 của giai đoạn điều trị cảm ứng, MDTB là 2 dòng

tế bào lúc trước điều trị, bệnh nhân có CD10(-), cấy NST từ tế bào tủy xương có kết quả là dưới lưỡng bội hoặc có chuyển đoạn t(9;22). Bảng 3.30 cho thấy giới tính giữa nam và nữ có ý nghĩa liên quan tới tỷ lệ sống OS của bệnh nhân. Điều này cũng tương xứng với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi khi mà trẻ nam có tỷ lệ sống cao hơn trẻ nữ và có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Yếu tố BC non trong tủy xương của ngày 7 mặc dù chỉ số Hazard risk là 1,62, tức là có sự khác biệt giữa 2 nhóm đáp ứng nhanh và đáp ứng muộn nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,07$ ). Các bệnh nhân xuất hiện hội chứng tiêu khối u cũng có ý nghĩa liên quan tới tỷ lệ sống không bệnh OS ( $p < 0,01$ ). Chúng tôi thử tiến hành phân tích đa biến các yếu tố gây ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê bằng mô hình Cox's proportional hazard thì thấy các yếu tố về giới tính, bệnh nhân có suy thận, tỷ lệ lymphoblast ở ngày 7 của điều trị cảm ứng, bệnh nhân có kết quả cấy NST từ tế bào tủy xương là dưới lưỡng bội hoặc có chuyển đoạn t(9;22) có ảnh hưởng tới kết quả sống toàn bộ OS của bệnh nhân với  $p < 0,01$ . Điều này chứng tỏ có một số yếu tố tiên lượng không tốt xuất hiện sẽ làm ảnh hưởng tới kết quả điều trị theo phác đồ CCG 1961 của bệnh nhân. Các yếu tố khác như MDTB 2 dòng hoặc bệnh nhân có dấu ấn CD10 (-) thì chưa thấy có ảnh hưởng tới kết quả điều trị.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 129 bệnh nhân ALL nhóm nguy cơ cao và điều trị cho 102 bệnh nhân theo phác đồ CCG 1961 tại khoa Ung bướu BVNTU, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

### 1. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của ALL nhóm nguy cơ cao:

- Trẻ em mắc ALL nguy cơ cao tại BVNTU thường gặp từ 1- <10 tuổi (69,2%), trẻ nam gặp nhiều hơn trẻ nữ (tỷ lệ nam/nữ: 2,07).
- Các triệu chứng lâm sàng khiến trẻ được đưa đến viện và nghi ngờ mắc BCC cần được chú ý là sốt, đau xương, xuất huyết, gan lách hạch to. Không có sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng giữa ALL nguy cơ cao tế bào B và T.
- Đặc điểm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi: Thiếu máu với lượng Hb <90 g/L chiếm 76%, số lượng BC trên 50 G/L chiếm chủ yếu (57,4%), tiểu cầu giảm nặng dưới 20G/L chiếm khoảng 1/3 các trường hợp (29,5%). Xét nghiệm tủy đồ thấy tăng sinh mạnh tế bào blast trong tủy (trung bình 82,6%).
- Theo phân loại FAB, ALL nguy cơ cao là L1 gặp nhiều hơn L2 (55% và 40,3%). ALL ở trẻ em nguy cơ cao dòng tế bào Pre B chiếm 81,4%, tế bào T ít gặp hơn (13,18%) trong đó có thể gặp ALL dòng tế bào pre B hay T nhưng có thêm dấu ấn của các dòng tế bào khác hoặc dòng tủy hoặc biphenotype.
- Cây NST từ tế bào tủy xương phát hiện thấy 40,2% có bất thường NST, trong đó bất thường số lượng NST loại dưới lưỡng bội là 23,7% và bất thường cấu trúc NST là 12,4%. Tỷ lệ các rối loạn NST có tiên lượng xấu [dưới lưỡng bội, t(9;22) và del 11q] chiếm tới 63,4% (26/41) các trường hợp có kết quả bất thường.

## 2. Kết quả điều trị theo phác đồ CCG 1961:

- Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ CCG 1961 có đáp ứng nhanh (RER) ở ngày 7 của giai đoạn điều trị cảm ứng đạt 83,9%. Sau điều trị cảm ứng tỷ lệ bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn là 88,2%.
- Tỷ lệ sống toàn bộ OS và sống không bệnh EFS sau 5 năm theo ước tính Kaplan- Meyer lần lượt đạt 48,6% và 46%; trẻ nam có tỷ lệ sống cao hơn trẻ nữ (54,8% và 52,9% so với 30,5% và 29,6%) có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ; tỷ lệ của nhóm đáp ứng nhanh (RER) cao hơn nhóm đáp ứng chậm (SER) (49,6% và 47,8% so với 31,5% và 30,4%) ( $p > 0,05$ ).
- Tỷ lệ tử vong chung là 37,25%, chủ yếu trong giai đoạn điều trị cảm ứng và điều trị tăng cường muộn. Nguyên nhân gây tử vong thường gặp là do nhiễm trùng nặng và chảy máu xuất huyết.
- Tỷ lệ bệnh nhân tái phát là 16,7%. Các yếu tố không thuận lợi như giới tính, tỷ lệ tế bào blast ở ngày 7 của điều trị cảm ứng, hội chứng tiêu khối u, dưới lưỡng bội hoặc có chuyển đoạn t(9;22) có ảnh hưởng đến kết quả điều trị.
- Các tác dụng phụ thường gặp trong quá trình điều trị là sốt giảm BC hạt (59,8%), loét miệng (50%), ức chế tủy xương nặng mức độ III và IV (từ 76,5% đến 85,9%) nhưng chủ yếu xảy ra ở 2 tuần đầu của điều trị, từ tuần thứ 4, các xét nghiệm trở về gần như bình thường.

## **NHỮNG ĐIỂM ĐÓNG GÓP CỦA ĐỀ TÀI**

Là nghiên cứu đầu tiên đánh giá một cách có hệ thống kết quả điều trị ALL nhóm nguy cao theo một phác đồ điều trị quốc tế là phác đồ CCG 1961 cho trẻ em tại Việt nam. Đây là phác đồ điều trị không cần xét nghiệm MRD. Kết quả nghiên cứu cho thấy một nửa trẻ mắc ALL nhóm nguy cơ cao có thể được cứu sống trong hoàn cảnh điều kiện bệnh viện Nhi trung ương.

Qua phân tích kết quả cho thấy mặc dù tỷ lệ sống của trẻ ALL nguy cơ cao điều trị tại BVNTU còn thấp hơn so với kết quả điều trị theo phác đồ CCG 1961 trên thế giới, tỷ lệ tái phát tương đương với các tác giả trên thế giới, tử vong chủ yếu ở giai đoạn điều trị cảm ứng và điều trị tăng cường muộn nên khả năng có thể cải thiện được tỷ lệ sống của bệnh nhân ALL nguy cơ cao nếu chú ý tốt hơn nữa việc điều trị trợ giúp.

## **KIẾN NGHỊ**

Qua nghiên cứu đặc điểm sinh học và kết quả điều trị ALL nguy cơ cao theo phác đồ CCG 1961 tại bệnh viện Nhi trung ương, chúng tôi có một số kiến nghị sau:

1. Khi áp dụng phác đồ CCG 1961 cần nâng cao chất lượng chẩn đoán tìm bất thường NST tại khoa di truyền sinh học phân tử. Để nâng cao kết quả điều trị, cần hoàn thiện đầy đủ các thuốc điều trị bệnh, đặc biệt là cung cấp các thuốc cho bệnh nhân điều trị duy trì ngoại trú tại nhà.
2. Việc điều trị duy trì có thể được thực hiện định kỳ tại các cơ sở y tế tuyến tỉnh. Vì vậy, cần tập huấn và chuyển giao phác đồ điều trị duy trì cho các bác sỹ, điều dưỡng tại các bệnh viện tỉnh giúp giảm tình trạng quá tải tại BVNTU.
3. Theo các nghiên cứu của thế giới, kết quả điều trị 2 lần tăng cường muộn không hiệu quả hơn 1 lần, tỷ lệ tử vong ở giai đoạn tăng cường muộn khá cao vì thế nên cân nhắc áp dụng phác đồ điều trị CCG 1961 theo nhánh A.
4. Nên có sự thống nhất phác đồ điều trị trên toàn quốc để có số lượng bệnh nhân đủ lớn, giá trị của kết quả nghiên cứu sẽ đáng tin cậy hơn trong việc định hướng điều trị, nghiên cứu tiếp và công bố ở các hội thảo quốc tế.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jernal A, Siegel R, Xu J et al (2010)**. Cancer Statistic. *CA Cancer J Clin*; 60: 277- 300.
2. **Judith FM, Steuber CP, Poplack DG (2005)**. Acute lymphoblastic leukemia. Principle and Practice of Pediatric Oncology. In: *Pizzo PA and Poplack DG, editors, 5<sup>th</sup> edition*, 538-591.
3. **Ribeiro RC, Antillon F, Pedrosa F (2015)**. Global Pediatric Oncology: Lessons from partnerships between High- Income countries and Low- to Mid- Income countries. *J Clin Onco* 33. 1-9.
4. **Shu XO, Potter ID, Linet MS, et al (2002)**. Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 11: 177-185.
5. **Howlader N, Noone AM, Kracho M et al (2014)**. SEER Cancer Statistic Review, 1975- 2010. Childhood cancer by the ICCC, Bethesda, National Cancer Institute, base on 11/2012 SEER data submission, posted to accessed April 04, 2014.
6. **Nguyễn Hoàng Nam (2006)**. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng loxemi cấp dòng lympho thể nguy cơ cao ở trẻ em tại bệnh viện Nhi trung ương. Luận án thạc sỹ y học.
7. **Bùi Ngọc Lan (2007)**. Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng bệnh loxemi cấp dòng lympho và điều trị thể nguy cơ không cao ở trẻ em. Luận án tiến sỹ học, Đại học Y Hà nội.
8. **Hrusak O , TrkaJ, Zuna J, et al (2002)**. Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. *Leukemia*; 16: 720-725.
9. **Schrapppe M, Stanulla M (2010)**. Current treatment approaches in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. SIOP education book. p. 25- 38.

10. **Rodriguez- Galindo C, Friedrich P, Alcasabas P (2015).** Toward the cure of all children with cancer through collaborative efforts: Pediatric Oncology as a global challenge. *J of Clin Onco*, 33 (27), 3065- 3073.
11. **Nguyễn Công Khanh, Bùi Ngọc Lan, Tạ Thị Thu Hòa (1999).** Tình hình bệnh bạch cầu cấp vào điều trị tại viện Nhi khoa trong 3 năm 1995-1997. *Nhi khoa*, 8; 3:121- 9.
12. **Sverre OL (2007).** Promoting Paediatric Oncology in Developing Countries. 39<sup>th</sup> Congress of the SIOP Oct 29<sup>th</sup>- Nov 3<sup>rd</sup>. p. 91- 94.
13. **Nguyễn Công Khanh (2008).** *Bệnh loxêmi cấp*. Huyết học lâm sàng Nhi khoa, Nhà xuất bản Y học: 410- 447.
14. **Trần Thị Hồng Hà (2004).** *Nghiên cứu đặc điểm, giá trị tiên lượng của một số yếu tố sinh học và lâm sàng ở trẻ em bị bạch cầu cấp dòng lymphô tại bệnh viện Nhi trung ương*. Luận án tiến sỹ, Đại học Y Hà nội.
15. **Czeppulkowski B, Gibbons B (2001).** Cytogenetics in acute lymphoblastic Leukemia. *Human Cytogenetics malignancy and aquired abnormalities*, 3<sup>rd</sup> edition, 57- 85.
16. **Phạm Quang Vinh (2013).** Bất thường di truyền tế bào ở bệnh ác tính dòng lympho. “*Bất thường di truyền tế bào và bệnh máu ác tính*”. Nhà xuất bản Y học. 184- 211.
17. **Harris MB, Shuster JJ, Carroll A, et al (1992).** Trisomy of leukemic cell chromosomes 4 and 10 identifies children with B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia with a very low risk of treatment failure: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*, 79: 3316-3324.
18. **Jacques JM, Vincent HJ (2010).** Detection of Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia. *SIOP Education Book*. 43-50.
19. **Aur RJ, Simone JV, Hustu HO, et al (1972).** A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*; 29:381-391.



20. **Hafiz MG, Mannan MA (2007).** Serum lactate dehydrogenase level in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bangladesh Med Res Counc Bull*; 33-91.
21. **Lim JYS, Bhatia S, Robinson LL et al (2014).** Genomics of Racial and Ethnic Disparities in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. 129(7): 995- 962.
22. **Pieters R (2007).** Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Children and Adolescents. 39<sup>th</sup> International Society of Paediatric Oncology, SIOP Education book. 23- 29.
23. **Pui CH, Boyett JM, Relling MV, et al(1999).** Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 17 (3): 818-24.
24. **Borowitz MJ, Chan JKC (2008).** B lymphoblastic/lymphoma, not otherwise and with recurrent genetic abnormalities. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon, pp.168–174.
25. **Nachman JB, Sather HN, Sesel MG et al (1998).** Augmented post-induction therapy for Children with high- risk Acute Lymphoblastic Leukemia and response to initial therapy. *N Engl J Med*. 338: 1663- 1671.
26. **Smith M, Arthur D, Camitta B et al (1996).** Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*; 14: 18.
27. **Silverman LB (2010).** Childhood Acute lymphoblastic Leukemia: Currently Applied Prognostic Factor. SIOP education book. 18-24.
28. **Ohno R, TomanagaM, Kobayashi T, et al (1990).** Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med*; 323: 971- 877.

29. **Pui CH, Boyett JM, Hughes WT , et al (2000).** Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*; 336: 1781-1787.
30. **Pui Ch, Campana D (2000).** New denifition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*; 14: 783-785.
31. **Gaynon PS, Desail AA, Bostrom BC et al (1997).** Early response to therapy and outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: a review. *Cancer*. 80:1717- 1726.
32. **Howard SC, Pui CH (2002).** Endocrine complications in Pediatric patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. Article in Blood review. 16 (Research Gate). 225-43.
33. **Silverman LB, Gelber RD, Young ML et al (1999).** Induction failure in ALL of childhood. *Cancer* 1999;85: 1395-1404.
34. **Rubniz JE, Lensing S, Zhou Y, et al (2004).** Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer* 101 (7): 1677- 84.
35. **Karon M, Freireich EJ, Frei E et al (1966).** The role of vincristine in the treatment of childhood acute leukemia. *Clin Pharmacol Ther*; 7: 332-339.
36. **Brandalise SR, Pinheiro VR, Aguiar SS et al (2010).** Benefits of the Intermediate Use of 6- Mercaptopurine and Methotrexate in Maintenance Treatment for Low- Risk Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Randomized Trial From the Brazilian Childhood Cooperative Group-Protocol ALL- 99. *J Clin Oncol* 28(11): 1911- 1918.
37. **Steinherz PG, Redner A, Steinherz L, et al (1993).** Development of a new intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia in children at increased risk for early relapse. The memorial Sloan-Kettering-New York –II protocol. *Cancer*; 72: 3120-3130.

38. **Mary VR, Hancock ML, Boyett JM et al (1999).** Prognostic importance of 6-Mecaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 93 (9): 2817-2823.
39. **Synold TW, Relling MV, Boyett JM et al (1994).** Blast cell methotrexate- polyglutamate accumulation in vivo differs by lineage, ploidy and methotrexate dose in acute lymphoblastic leukemia. *J clin Invest*; 94: 1996- 2001.
40. **Matherly LH, Taub JW, Ravindranath Y et al (1995).** Elevated dihydrofolate reductase and impaired methotrexate transport as elements in methotrexate resistance in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*; 85: 500- 509. **533 ròi**
41. **Chessells JM, Hardisty RM, Richards S (1987).** Long survival in childhood lymphoblastic leukemia. *BrJ. Cancer*, 55(3): 315-319.
42. **Navazzo JT, Henadez JA, Ribera JM, et al (1998).** Prophylactic platelet transfusion threshold during therapy for adult acute myeloid leukemia: 10000/microL versus 20000/microL. *Haematologica*; 83: 998-1000.
43. **Reilly JJ, Weir J, McColl JH, et al (1999).** Prevalance of protein-energy malnutrition at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Gastroenterl Nutr* 1999: 29: 194-197.
44. **Rodriguez GC, Friedrich P, Morrissey L (2013).** Global Challenge in Pediatric Oncology. *Lippincott Williams and Wilkins* 25(1), 1-15.
45. **Borella L, Casper JT, Lauer SJ (1979).** Shifts in expression of cell membrache phenotypes in childhood lymphoid malignancies at relapse. *Blood* 1979; 54: 64-71.
46. **Reaman GH, Ladisch S, Echlberger C et al (1980).** Improve treatment results in the management of single and multiple relapses of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*; 45: 3090- 3094.

47. **Buchanan GR, Rivera GK, Pollock BH et al (2000).** Alternating drug pairs with or without periodic reinduction in children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow remission: a Pediatric Oncology Group. *Cancer*; 88: 1166- 1174.
48. **Buhrer C, Hartmann R, Fengler R et al (1994).** Importance of effective central nervous system therapy in isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Relapse study group. *Blood*; 83:3468-3472.
49. **Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ, et al (1998).** Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of site and time to first relapse- the Children's Cancer Group experience. *Cancer*; 82: 1387-1395.
50. **Bleyer WA, Sather H, Hammond GD (1986).** Prognosis and treatment after relapse of acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: 1985. A report from the Children Cancer Study Group. *Cancer*; 58: 590-594.
51. **Beyermann B, Agthe AG, Adams HP, et al (1996).** Clinical features and outcome of children with first marrow relapse of acute lymphoblastic leukemia expressing BCR-ABL fusion transcripts. BFM Relapse Study Group. *Blood*; 87: 1932-1538.
52. **Sadowitz PD, Smith SD, Shuster J, et al (1993).** Treatment of late bone marrow relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*; 81: 602-609.
53. **Sullivan MP, Chen T, Dyment PG et al (1982).** Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *Blood*; 60: 948- 958.

54. **Raje NS, Vaidya SJ, Kapoor G et al (1996).** Low incidence of CNS relapse with cranial radiotherapy and intrathecal methotrexate in acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatr*; 33:556-560.
55. **Pui CH (2008).** Current management of Central- Nervous- System Disease in Childhood Leukemia. 40<sup>th</sup> Congress of the SIOP, Germany. Oct 2-6/2008. 51- 54.
56. **Nachman J, Palmer NF, Sather HN et al (1990).** Open- wedge testicular biopsy in childhood acute lymphoblastic leukemia after two years of maintenance therapy: diagnostic accuracy and influence on outcome- a report from Children's cancer Study Group. *Blood*, 75: 1051-1055.
57. **Neglia JP, Meadows AT, Robison LL et al (1991).** Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*, 325: 1330- 1336.
58. **Henze G (2008).** Treatment of Relapse Acute Lymphoblastic Leukemia. 2<sup>nd</sup> Forum on Hematological malignancies in children, St Jude Viva Forum in pediatric Oncology 2008. p. 144-160.
59. **Henze G (2010).** Relapse Acute Lymphoblastic Leukemia- Overview. 42th Congress of SIOP. Oct 21- 24, 2010. p. 101-06.
60. **Nita LS, Steiherz P (2002).** CCG 1961, Treatment of patients with Acute Lymphoblastic Leukemia with unfavorable features. Children's Oncology Group.
61. **Nita LS, Steinherz P, Harland NS et al (2008).** Early postinduction intensification therapy with high risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 111(5); 2548-55.
62. **Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Văn Vy, Lại Phú Thượng và cs (2006).** Tình hình ung thư trẻ em tại 5 tỉnh thành Việt nam. *Y học thực hành*; 541; 47- 52.

63. **Bạch Quốc Tuyên (1991).** *Một số vấn đề bạch cầu cấp ở Việt nam. Huyết học – Truyền máu*, NXB Y học, Hà nội; 88- 105.
64. **Nguyễn Công Khanh, Dương Bá Trực, Đỗ Thị Minh Cẩm và cs (1987).** Phân loại bệnh loxêmi cấp ở trẻ em. *Y học Việt nam*, (5+6); 26- 32.
65. **Nguyễn Thị Quỳnh Nga (1986).** *Phân loại loxêmi cấp theo hóa học tế bào. Luận văn bác sỹ nội trú bệnh viện.* Trường Đại học Y Hà nội.
66. **Bạch Thị Minh Hằng (1995).** *Góp phần nghiên cứu phân loại loxêmi cấp dựa trên đặc điểm lâm sàng và hình thái học tế bào (FAB) ở khoa bệnh máu, Viện Huyết học- Truyền máu.* Luận văn thạc sỹ y học, trường Đại học Y Hà nội.
67. **Trần Thị Liên, Nguyễn Công Khanh, Nguyễn Thị Minh An và cs (1986).** Góp phần nghiên cứu các biến đổi về các tế bào di truyền trên bệnh nhân bạch cầu kinh và cấp. Công trình nghiên cứu khoa học 1980-1985, Viện bảo vệ sức khỏe trẻ em; 67- 68.
68. **Nguyễn Văn Tránh, Nguyễn Ngọc Minh và cs (2006).** Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh lơ xê mi cấp ở người lớn tại bệnh viện trung ương Huế. *Y học thực hành*; 545; 200- 205.
69. **Nguyễn Công Khanh, Lê Thị Thư, Tạ Thị Thu Hòa (1988).** Bạch cầu cấp thể tủy và lympho- Lâm sàng và huyết học. *Y học Việt nam*; (5+6); 26- 32.
70. **Đặng Hoàng Anh, Nguyễn Tấn Bình (2006).** Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh bạch cầu cấp tại bệnh viện Huyết học- truyền máu TP. Hồ Chí Minh. *Y học thực hành*, 545; 155- 161.
71. **Trần Thị Hồng Hà, Phan Thi Phi Phi, Nguyễn Công Khanh (2006).** Một số đặc điểm miễn dịch ở trẻ em loxêmi cấp dòng lympho tại Bệnh viện Nhi trung ương. *Y học thực hành*, 545; 69-72.

72. **Phạm Quang Vinh (2003).** *Nghiên cứu bất thường nhiễm sắc thể trong các bệnh loxêmi cấp ở người lớn tại viện Huyết học truyền máu.* Luận án tiến sỹ, trường Đại học Y Hà nội.
73. **Nguyễn Công Khanh, Dương Bá Trục, Trần Thị Hồng Hà (2004).** Nghiên cứu ứng dụng tiến bộ kỹ thuật nâng cao chất lượng phân loại, điều trị bệnh loxêmi cấp ở trẻ em tại bệnh viện Nhi trung ương. *Nhi khoa*, 13(1); 3- 7.
74. **Trần Thị Thái Bình, Lâm Thị Mỹ (2006).** Giá trị phương pháp hình thái học- hóa học tế bào so với phương pháp dấu ấn miễn dịch trong chẩn đoán phân dòng loxêmi cấp ở trẻ em. *Y học thực hành*, 495; 11-14.
75. **Huỳnh Nghĩa (1991).** *Điều trị bạch cầu cấp dòng lympho bằng phác đồ Vincristin+ prednisone 1988- 1991.* Luận văn tốt nghiệp phó trợ lý, TP Hồ Chí Minh.
76. **Trần Thị Hồng Hà, Nguyễn Công Khanh (1997).** Tìm hiểu một số yếu tố tiên lượng bệnh bạch cầu cấp thể pympho ở trẻ em. *Nhi khoa*, 6(1); 6- 14.
77. **Trần Thị Hồng Hà, Nguyễn Công Khanh, Phan Thị Phi Phi và cs (2003).** Nhận xét ban đầu về giá trị tiên lượng của một số yếu tố trong điều trị leukemia cấp dòng lympho ở trẻ em. *Nhi khoa*, 11(1); 39-44.
78. **Lê Thi Phượng (2005).** *Khảo sát một số tác dụng phụ và độc tính do hóa trị liệu giai đoạn tấn công trên bệnh nhân loxêmi cấp dòng lympho tại bệnh viện Nhi trung ương.* Luận văn bác sỹ nội trú.
79. **Lê Thanh Chang, Huỳnh Nghĩa (2006).** Sử dụng methtrexate liều cao trong điều trị bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em: những nhận xét ban đầu. *Y học thực hành*, 10; 6- 8.
80. **Nguyễn Thị Bích Huyền (2006).** *Nghiên cứu ứng dụng điều trị tấn công bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em bằng phác đồ FRALLE 2000.* Luận văn chuyên khoa II. Đại học y dược TP Hồ Chí Minh.

81. **Phạm Thị Hoài Thu (2011).** *Nghiên cứu các biến chứng nhiễm trùng trong giai đoạn hóa trị liệu tấn công ở bệnh nhi loxêmi cấp dòng lympho.* Luận văn thạc sỹ y học. Đại học Y Hà nội.
82. **Trần Thị Hồng Hà, Đặng Thị Hà, Lương Thị Nghiêm (2014).** Xác định tồn dư tối thiểu bằng Flow Cytometry cho trẻ bị bạch cầu cấp dòng lympho *B.Y học Việt Nam*, 423; 196- 205.
83. **Allen Y, Sally B, Soh SY (2012).** Ma- Spore ALL 2003 protocol progress report. Malignancies in Children. 6<sup>th</sup> St. Jude Viva Forum in Pediatric Oncology 2012. p. 138-56.
84. **Phan Nguyễn Thanh Vân (2013).** *Ứng dụng kỹ thuật khuếch đại gen khảo sát các tổ hợp gen thường gặp trong bệnh lý bạch cầu cấp.* Luận án tiến sỹ học.
85. **Pui CH, Campana D, Pei D, et al (2009).** Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia without prophylactic cranial irradiation. *N Engl J Med* 360 (26): 2730- 41.
86. **Hunger S (2008).** Acute Lymphoblastic Leukemia Trial in the Children's Oncology Group. 2<sup>nd</sup> Forum on Hematological malignancies in Children. *St. Jude Viva Forum in Pediatric Oncology.* 134- 60.
87. **Dalla- Pozza L (2008).** Australia and New Zealand Children's Hematology Oncology Group (ANZCHOG) protocol progress report. 2<sup>nd</sup> Forum on Hematological malignancies in Children. *St. Jude Viva Forum in Pediatric Oncology.* 206-13.
88. **Arika Morimoto, Kikuko Kuriyama, Shigeyoshi Hibi (2005).** Prognostic value of early response to treatment combined with conventional risk factor in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*, 81: 228- 234.



89. **Schrappé M, Hunger SP, Pui CH et al (2012).** Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 366 (15) 1371- 81.
90. **DUA Vikas, YADAV SP, DINAND V et al (2012).** Sepsis and Treatment Abandonment are barriers to Improving Survival of Children with relapse Acute Lymphoblastic Leukemia in the developing world. Malignancies in Children 6<sup>th</sup> St. *Jude Viva Forum* (Abst). 190.
91. **Châu Văn Hà, Nguyễn Đức Lương, Đinh Quang Tuấn (2012).** Treatment Outcome of Childhood ALL and Effectiveness of Social Support at Huế Central Hospital, Vietnam from 2007- 2011. Malignancies in Children. 6<sup>th</sup> St. *Jude Viva Forum*.(Abst). 182.
92. **Veerman A (2012).** Induction Treatment for ALL: Are We All Set? Malignancies in Children. 6<sup>th</sup> St. *Jude Viva Forum*. 60- 67.
93. **Pui CH (2008).** CNS- Directed therapy in ALL and AML. 2<sup>nd</sup> Forum on Hematological malignancies in Children. St. *Jude Viva Forum in Pediatric Oncology*. 48- 57.
94. **Shunji I, Manabe A, Ohara A et al (2005).** No Advantage of Dexamethasone Over Prednisolone for the Outcome of Standard- and Intermediate- Risk Childhood Acute lymphoblastic Leukemia in the Tokyo Children's Cancer StudyGroup L95- 14 Protocol. *J Clin Oncol*. 23(27). 6489- 98.
95. **Vora A (2012).** Recent Refinement in Treatment of Childhood ALL in the UK. Malignancies in Children. 6<sup>th</sup> St. *Jude Viva Forum*. 40-47.
96. **Christensen MS, Heyman M, Mottonen M et al (2005).** Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: 1992- 2001. *Br J Haematol* 131 (1): 50- 8.

97. **Baruchel A (2010).** Pediatric Regimens for Adolescent and Young Adult. SIOP Education book. 60- 66.
98. **Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC et al (1996).** Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia--the importance of early marrow response: report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 14. 389-398.
99. **Lauten M, Moricke A, Beier R et al (2012).** Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica.* 97: 1048- 1056.

## DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Tên bệnh nhân	Mã số bệnh án	Ngày vào viện
1	Tăng Thị Bích N	08086426	1/6/2008
2	Nguyễn Thục A	08103943	10/6/2008
3	Hồ Nhật A	08973689	17/6/2008
4	Nguyễn Minh Đ	08110338	24/6/2008
5	Vũ Gia L	08113212	24/7/2008
6	Nguyễn Duy T	08063998	4/6/2008
7	Đỗ Đình S	04018311	16/9/2008
8	Nguyễn Phương L	10222181	28/9/2008
9	Trần Mai V	08165375	29/9/2008
10	Trần Thành L	08165088	30/9/2008
11	Nguyễn Việt H	08529291	2/10/2008
12	Nguyễn Thị Mỹ H	08188940	9/10/2008
13	Trần Đức T	08195826	16/10/2008
14	Nguyễn Minh Q	08199383	16/10/2008
15	Nguyễn Thùy D	09741731	21/10/2008
16	Tạ Thanh T	08228410	17/11/2008
17	Hoàng Văn C	08217994	26/12/2008
18	Hoàng Phi H	08245202	12/1/2009
19	Nguyễn Phương N	05047027	16/1/2009
20	Đông Văn T	07186024	20/2/2009
21	Nguyễn Thị S	09037946	25/3/2009
22	Mùa Thị M	09045564	13/4/2009
23	Nguyễn Phương N	09032647	5/5/2009
24	Phạm Văn H	0978713	12/5/2009
25	Thuần Mỹ D	09080816	26/5/2009
26	Nguyễn Mạnh D	07227036	15/5/2009
27	Phạm Minh Q	09082202	20/5/2009
28	Nguyễn Quang T	09095629	26/5/2009
29	Nguyễn Mai U	09104989	24/6/2009
30	Nguyễn Thị Hà C	09128587	10/7/2009
31	Nguyễn Đình D	09526874	14/7/2009
32	Trần Quang T	09127725	15/7/2009
33	Trần Đức K	09132024	22/7/2009
34	Nguyễn Thị T	09151068	12/8/2009
35	Nguyễn Văn S	09156822	21/8/2009
36	Nguyễn Thị T	09159047	21/8/2009
37	Dương Văn T	09167096	28/8/2009

38	Đặng Văn C	09643544	1/9/2009
39	Trương Văn G	10213619	6/9/2009
40	Triệu Thị H	09172991	8/9/2009
41	Trần Lê Việt A	09177051	20/9/2009
42	Phạm Tuấn A	0813117	22/9/2009
43	Nguyễn Thị H	09183335	23/9/2009
44	Đào Hoàng T	09189965	30/9/2009
45	Nguyễn Thị Mai A	09582136	10/11/2009
46	Nguyễn Hoa Trà M	09209809	2/11/2009
47	Nguyễn Thị Anh T	09643431	20/11/2009
48	Nguyễn Phương L	08191637	17/12/2009
49	Lê Hải Đ	09263003	15/12/2009
50	An Tuấn Đ	09173171	25/12/2009
51	Ngô Nhật B	09271512	26/12/2009
52	Nghiêm Thị L	09272049	29/12/2009
53	Hoàng Kim L	09280457	8/1/2010
54	Trần Đạt T	09261941	11/1/2009
55	Bùi Phạm Hồng S	09286491	19/1/2009
56	Nguyễn Thị Ánh H	0017083	14/2/2010
57	Nguyễn Khánh L	08141887	24/2/2010
58	Kim Ngọc M	10003422	16/3/2010
59	Hoàng Mỹ H	10039402	23/3/2010
60	Trịnh Đức P	10081833	28/4/2010
61	Nguyễn Đức P	10081389	28/4/2010
62	Phạm Hà D	10093344	14/5/2010
63	Huỳnh Tấn N	10093605	18/5/2010
64	Lê Ngọc T	10351999	11/6/2010
65	Phan Văn K	10121983	15/6/2010
66	Nguyễn Văn L	10157897	24/6/2010
67	Cao Việt T	10117121	29/6/2010
68	Lưu Thị Thu H	06085933	29/6/2010
69	Trương Quỳnh N	10195052	3/8/2010
70	Phạm Công H	10158959	17/8/2010
71	Lê Thu H	10216458	16/9/2010
72	Ngô M	10245378	5/10/2010
73	Lê Tiến A	10243919	15/10/2010
74	Lê Đức T	10032396	16/12/2010
75	Nguyễn Trung Đ	10133296	20/12/2010
76	Nguyễn Trí T	10309284	22/12/2010
77	Phạm Đức B	09239224	1/2/2011

78	Nguyễn Thị Quỳnh A	0435578	9/2/2011
79	Vũ Công T	11814491	25/2/2011
80	Phạm Duy D	11017048	25/2/2011
81	Trần Tất D	10328623	4/3/2011
82	Hoàng Thị P	11013109	9/3/2011
83	Trần Mạnh C	11066649	18/4/2011
84	Nguyễn Văn H	11057193	11/4/2011
85	Hoàng Duy V	10193461	10/3/2011
86	Phạm Thế Đ	11050747	28/3/2011
87	Đình Diễm Q	05106680	7/6/2011
88	Bùi Văn H	11116330	7/6/2011
89	Nguyễn Phương L	09260784	21/1/2/2010
90	Nguyễn Trung Đ	10133296	15/11/2010
91	Lý Văn H	10264482	29/6/2011
92	Lê Việt A	11218381	16/9/2011
93	Nguyễn Xuân N	11233237	4/10/2011
94	Nguyễn Thùy D	09741731	21/10/2011
95	Nguyễn Ngọc H	11261662	30/11/2011
96	Vũ Hà T	11163457	3/1/2012
97	Ngô Hoàng Khánh L	12005245	16/1/2012
98	Võ Công T	11347887	24/1/2012
99	Bùi Hoàng Thanh T	1231215	20/2/2012
100	Dương Thị Thúy Q	11482351	14/3/2012
101	Trần Văn M	12115428	22/4/2012
102	Phan Thu H	12120203	25/4/2012
103	Hoàng Minh Đ	12155827	13/5/2012
104	Lê Thị Thủy T	12174952	30/5/2012
105	Nguyễn Đình Quang H	12202442	16/6/2012
106	Nguyễn Duy T	12207218	26/6/2012
107	Nguyễn Xuân T	12219111	4/7/2012
108	Phạm Minh Q	09273824	20/7/2012
109	Nguyễn Cảnh H	12255243	3/8/2012
110	Nguyễn Trung Đ	12365416	18/11/2012
111	Đặng Vũ Hà T	11319949	21/12/2012
112	Trịnh Thu Đ	08145513	18/7/2008
113	Phạm Đình T	0927542	6/3/2009
114	Vũ Văn T	0957671	17/4/2009
115	Vũ Minh C	0969617	27/7/2009
116	Bùi Quốc T	0998664	29/8/2009
117	Phùng Xuân B	04120733	26/11/2009

118	Trần Đình H	09000551	30/11/2009
119	Nguyễn Ngọc H	09265486	22/12/2009
120	Đặng Quốc V	1018117	7/2/2010
121	Lê Nguyễn Mnh H	10061326	21/4/2010
122	Nguyễn Minh T	10131143	13/11/2010
123	Tô Thị Hồng N	11042528	27/4/2011
124	Phan Văn Q	11222087	16/9/2011
125	Nguyễn Hải N	12104494	10/8/2012
126	Nguyễn Đức A	05018310	18/11/2011
127	Nguyễn Thị Huyền T	11300338	20/12/2011
128	Hoàng Công G	12866542	27/11/2012
129	Đỗ Hoàng Hải Y	08014816	5/5/2011

Xác nhận của thầy hướng dẫn

Xác nhận của cơ quan nghiên cứu

PGS. TS Bùi Văn Viên

**PHỤ LỤC I: PHIẾU NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG, HUYẾT HỌC, ĐIỀU TRỊ  
BỆNH BẠCH CẦU CẤP THỂ LYMPHO NHÓM NGUY CAO Ở TRẺ EM**

**I. HÀNH CHÍNH:** Mã số HS: .....

- Họ tên:.....Bác sỹ điều trị:.....
- Ngày sinh:..... Tuổi:..... Giới : Nam  Nữ
- Địa chỉ: Số nhà..... thôn, phố..... Xã, Phường.....  
Huyện (Q, TX)..... Tỉnh.....
- Số điện thoại liên lạc:.....
- Địa dư: Thành phố  Nông thôn  Miền núi  Đồng bằng  Vùng biển
- Dân tộc: Kinh  Ít người  Dân tộc gi?.....
- Họ tên bố:.....Trình độ VH:..... Nghề nghiệp:.....
- Họ tên mẹ:.....Trình độ VH:..... Nghề nghiệp:.....
- Ngày vào viện:.....

**II. BỆNH SỬ:**

1. Lý do vào viện:.....
2. Thời gian khởi phát bệnh:.....
3. Triệu chứng khởi đầu: Sốt: có  không  Sốt liên tục  Sốt thất thường   
Da xanh xao: có  không  mức độ.....  
Xuất huyết dưới da: có  không  mức độ:.....  
Xuất huyết niêm mạc: có  không  mức độ, vị trí:.....  
Đau xương, khớp: có  không  vị trí :.....  
Bụng to: có  không  Đau bụng: có  không   
Hạch to: có  không  Mệt mỏi: có  không   
Ra nhiều mồ hôi ban đêm: có  không   
Triệu chứng khác:.....
4. Diễn biến các triệu chứng trên: tăng lên  giảm bớt  không thay đổi
5. Đi khám và chữa ở đâu:.....
6. Đã điều trị thuốc gì: .....
7. Trong gia đình có ai mắc bệnh ung thư: có  không  ai?.....

**III. KHÁM LÂM SÀNG:**

1. Toàn mạng: cân nặng..... chiều cao....., diện tích da.....
2. Tình trạng dinh dưỡng: suy dinh dưỡng  bình thường
3. Nhiệt độ khi vào viện:.....
4. Biểu hiện thiếu máu: Da xanh: có  không   
Niêm mạc nhợt: có  không   
Tương xứng mức độ xuất huyết: có  không

5. Biểu hiện xuất huyết: có  không   
 Vị trí: Da  Chân răng  Mũi  Tiêu hóa  Não – màng não   
 Vị trí khác  Vị trí nào?.....
6. Vàng da: có  không
7. Gan to: có  không  Kích thước: .....
8. Lách to: có  không  kích thước:.....
9. Hạch to: có  không  Kích thước <1cm  >= 1cm   
 Vị trí : thượng đòn  dưới hàm  dọc cơ UĐC  nách  bẹn  vị trí khác
10. Xương: đau xương: có  không  xương nào?.....  
 U xương: có  không  mô tả:.....
11. Thần kinh: Đau đầu: có  không  vùng nào:..... Nôn: có  không   
 Rối loạn ý thức: có  không  mô tả:.....  
 Hội chứng màng não: có  không  mô tả:.....  
 Liệt dây thần kinh sọ: có  không  dây số mấy?.....  
 Liệt chi: có  không  mô tả:.....  
 Biểu hiện khác:.....
12. Tuần hoàn: Mạch..... Huyết áp.....  
 Suy tim: có  không  mô tả.....  
 Sốc: có  không  mô tả.....
13. Hô hấp: nhịp thở.....l/ph Khó thở: có  không  mô tả.....  
 Phổi: bình thường  ral ẩm  ral rít   
 Tràn dịch màng phổi: có  không   
 Biểu hiện khác.....
14. Tiết niệu: nước tiểu trong  có màu  Đái ít  không   
 Đái rất: có  không  Đau quặn thận: có  không   
 Thận to trên lâm sàng: có  không  Phù thận: có  không
15. Sinh dục: tinh hoàn to: có  không  1 bên  2 bên  biểu hiện khác:.....
16. Tiêu hóa: Đau bụng: có  không  U bụng: có  không   
 Tiêu chảy: có  không  Phân có máu: có  không   
 Biểu hiện khác:.....
17. Răng hàm mặt: Quá sản lợi: có  không  Loét miệng: có  không   
 Biểu hiện khác:.....
18. Tai mũi họng: Amydal quá sản, loét: có  không  Biểu hiện khác.....



19. Mắt: Lồi mắt: có  không  1 bên  2 bên  Biểu hiện khác :.....

20. Da: Thâm nhiễm da: có  không  vị trí :.....

Vàng da: có  không

21. Biểu hiện khác nếu có :.....

#### IV XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN:

1. Huyết – Tủy đồ khi vào: làm ngày.....

##### Huyết đồ:

SLHC:.....x 10 <sup>12</sup> /L	Số lượng bạch cầu ban đầu: ...../mm <sup>3</sup>
Hb:.....g/L	Bạch cầu non:...../.....%
TTTBHC:.....fL	Bạch cầu đa nhân trung tính:.....%
Hb TBHC:.....pg	Bạch cầu đa nhân ưa axit: .....%
BHHb TBHC:.....g/L	Bạch cầu mônô:.....%
Tỷ lệ hồng cầu lưới:.....%	Bạch cầu lympho.....%

Tiểu cầu: ...../ mm<sup>3</sup> độ tập chung: bình thường  giảm

Nhận xét:.....

**Tủy đồ:** Ngày làm.....

Số lượng tế bào tủy: ...../ mm <sup>3</sup>	Lymphoblast:.....%
Tỷ lệ hồng cầu lưới:.....%	Tiền lympho:.....%
Tế bào liên võng, huyết tô chức bào:.....%	Bạch cầu lympho:.....%
Nguyên tủy bào:.....%	Monoblast: .....%
Tiền tủy bào:.....%	Bạch cầu mônô:.....%
Tủy bào:.....%	Tương bào:.....%
Hậu tủy bào:.....%	Nguyên hồng cầu non:.....%
Bạch cầu nhân dũa: .....%	Hồng cầu non ưa kiềm:.....%
Bạch cầu đa nhân trung tính:.....%	HCN ưa axit – đa sắc:.....%
Bạch cầu đa nhân ưa axit: .....%	HCN ưa axit:.....%
Bạch cầu đa nhân ưa kiềm: .....%	Mẫu tiểu cầu: có <input type="checkbox"/> không <input type="checkbox"/>

Nhận xét hình thái học tế bào:.....

Hóa học tế bào: PAS: dương tính  âm tính  mức độ dương tính

Sudan: Dương tính  âm tính  mức độ dương tính:.....

Myeloperoxidase: dương tính  âm tính  mức độ dương tính:.....

Esterase không đặc hiệu: dương tính  âm tính  mức độ dương tính:.....

Miễn dịch học tế bào:.....

Di truyền học tế bào:.....

2. Nhóm máu: O  A  B  AB

3. Đông máu: Máu chảy: bình thường  kéo dài  thời gian:.....

Máu đông: bình thường  kéo dài  thời gian:.....

APTT: bình thường  dài so với chúng  thời gian:.....

PT: bình thường  bất thường  bao nhiêu %: .....

FIB.....g/L

4. Đánh giá gan: HbsAg: dương  âm

Bilirubin TP: .....  $\mu\text{mol/L}$  (.....%) Bilirubin TT:.....  $\mu\text{mol/L}$  (.....%)

SGOT:.....U/L SGPT:.....U/L

Siêu âm gan: .....

5.LDH:.....

6. Chức năng thận: Ure: .....mmol/L Creatinin:..... $\mu\text{mol/L}$

Na<sup>+</sup>:.....mmol/L K<sup>+</sup>:.....mmol/L

Ca<sup>++</sup>:.....mmol/L Cl:.....mmol/L Phospho:.....

Hồng cầu niệu: có  không  Bạch cầu niệu: có  không

Protein niệu: có  không

Siêu âm thận:.....

7.Xquang phổi: U trugn chất: có  không

Biểu hiện khác:.....

8. Dịch não tủy: tính chất..... áp lực ..... số lượng bạch cầu.....

9. Xét nghiệm khác:.....

**V. CHẨN ĐOÁN TUYẾN TRƯỚC:** có  không

Bệnh chẩn đoán:.....

**VI. CHẨN ĐOÁN:**

Theo FAB:..... Theo miễn dịch:.....

Theo di truyền:..... Theo yếu tố nguy cơ.....

Ngày làm phiếu nghiên cứu:.....

Ngày lập phiếu nghiên cứu:.....

**PHÁC ĐỒ NGUY CƠ CAO – Giai đoạn cảm ứng**

<b>Chẩn đoán</b>		Họ tên bệnh nhân:.....	
Ngày..... Tháng..... năm )		Ngày sinh:.....	
Tuổi.....		Giới: Nam/ nữ	
Chiều cao.....cm, cân nặng..... kg		Địa chỉ:.....	
Họ tên bố:.....		Bác sỹ điều trị.....	
Họ tên mẹ:.....		Điện thoại liên lạc:.....	
<b>Bệnh sử:</b>		Tiền sử bệnh khác trước đây:.....	
Lý do vào viện:.....		Tiền sử gia đình có người bị ung thư: có/ không	
.....		Nếu..... có.	
.....		Ai?.....	
<b>Khám lúc vào viện:</b>		U trung chất: có/ khg	
SLBC:...../mm <sup>3</sup>		Thâm nhiễm tinh hoàn: có/khg	
Symphoblast:.....%, ĐNTT:.....%		Lách to> rốn: có/khg	
Hb.....g/L, TC.....G/l		Gan to> 3cm: có/khg	
LDH:.....U/l		Hạch lympho: có/khg	
Gan:.....cm DBS		HC Down: có/khg	
Lách:.....cm DBS		Bệnh khác:.....	
Sốt:.....Xuất huyết.....			
<b>Thâm nhiễm TKTU:</b> Có/không/ không biết			
Nếu có: <input type="checkbox"/> biểu hiện TKTU (TK sọ, u TKTU, Thâm nhiễm mắt) và hoặc			
<input type="checkbox"/> $\geq 5$ lymphoblast/mm <sup>3</sup>			
SL lymphoblast/mm <sup>3</sup> ...../mm <sup>3</sup> , SLBC...../mm DNT			
DNT có máu: có/ không			
<b>Tủy đồ chẩn đoán</b>			
Hình thái học:.....(copy kết quả).....			
.....			
Miễn dịch tế bào: có/không copy kết quả.....			
.....			
Cụ thể:.....T/Tiền B/Biphenotypic/Bilineage/B-ALL			
Di truyền tế bào: Có/không copy kết quả.....			
Bình thường	có/không/không kết quả	11q23	có/không/không kết quả
Đa bội	có/không/không kết quả	t(9;22)	có/không/không kết quả
Thiếu bội	có/không/không kết quả	t(1;19)	có/không/không kết quả
		t(4;11)	có/không/không kết quả
<b>Chú thích khác:</b>			

## **PHÁC ĐỒ NGUY CƠ CAO – Giai đoạn củng cố**

Ngày bắt đầu:

Ngày kết thúc:

Tổng số ngày nằm viện:

Thuốc kháng sinh cần dùng:

Thời gian dùng:

Kết quả tủy xương ngày 35 của điều trị:

Chú thích khác:

## **Giai đoạn duy trì tạm thời lần I**

Ngày bắt đầu điều trị:

Ngày kết thúc điều trị:

Kết quả tủy đồ ngày 56:

## **Giai đoạn tăng cường muộn lần I (7 tuần)**

Ngày bắt đầu điều trị:

Ngày kết thúc điều trị:

1. Đợt tái tấn công (4 tuần)

Thuốc kháng sinh cần dùng:

Xét nghiệm công thức máu:

Thời gian dùng:

Xét nghiệm sinh hóa:

Xét nghiệm đông máu:

2. Đợt tái củng cố (3 tuần)

Các dấu hiệu bất thường:

Chú thích khác:

## **Giai đoạn duy trì tạm thời lần II**

Ngày bắt đầu điều trị:  
Ngày kết thúc điều trị:  
Kết quả tủy đồ ngày 56:

## **Giai đoạn tăng cường muộ̣n lần II (7 tuần)**

Ngày bắt đầu điều trị:  
Ngày kết thúc điều trị:  
1. Đợt tái tấn công (4 tuần)  
Thuốc kháng sinh cần dùng:  
Xét nghiệm công thức máu:

Thời gian dùng:

Xét nghiệm sinh hóa:

Xét nghiệm đông máu:

2. Đợt tái củng cố (3 tuần)

Các dấu hiệu bất thường:

Chú thích khác:

## **Giai đoạn duy trì**

Ngày bắt đầu:

Đợt 1:

Đợt 2:

Đợt 3:

Đợt 4:

Đợt 5:

Đợt 6:

Đợt 7:

Đợt 8:

Đợt 9:

Đợt 10

Đợt 11:

## PHỤ LỤC II: PHÁC ĐỒ CCG 1961

Phác đồ CCG 1961 được áp dụng cho tất cả các bệnh nhân nguy cơ cao, tùy thuộc vào đáp ứng với điều trị bằng cách chọc tủy xương ngày 7 sau điều trị tấn công mà trẻ được đánh giá là đáp ứng nhanh (RER: Rapid early response) hay đáp ứng chậm (SER: Slow early response). Giai đoạn điều trị tấn công và duy trì của 2 đáp ứng là như nhau nhưng khác nhau ở giai đoạn điều trị củng cố, duy trì tạm thời và tăng cường muộn. Dưới đây là phác đồ điều trị cho bệnh nhân RER.

### *1. Giai đoạn tấn công/cảm ứng (4 tuần):*

Trong giai đoạn này, không có chỉ định giảm liều thuốc hoặc dùng muộn từng liều đơn độc vì giảm sản tuỷ. Có thể bắt đầu bằng truyền dịch và natri bicarbonate 0,14% và allopuronol tránh xảy ra hiện tượng phân giải u ở những bệnh nhân có  $WBC \geq 20.000/mm^3$ .

- Dexamethasone: 6mg/m<sup>2</sup>, uống hàng ngày trong 4 tuần, chia 2 đến 3 lần/ngày. Nếu bệnh nhân không uống được, có thể tạm thời dùng Methylprednisolone tiêm tĩnh mạch 48mg/m<sup>2</sup>/ngày. Sau 4 tuần, liều Dexamethasone sẽ được giảm dần trong 10 ngày.

- VCR: 1,5mg/m<sup>2</sup> (tối đa 2mg/lần), tiêm tĩnh mạch, ngày 0, 7, 14, 21.

- Daunorubicin: 25mg/m<sup>2</sup>, tiêm tĩnh mạch từ 15 phút đến 2 giờ, pha thuốc với Glucose 5% hoặc nước muối sinh lý 0,9%, ngày 0, 7, 14, 21.

- L'Asparaginase (Leunase): 6000UI/m<sup>2</sup> x 9 liều, tiêm bắp sâu vào các ngày thứ hai, tư, sáu hàng tuần. Thử test trước khi tiêm.

- MTX: Tiêm tuỷ sống, mỗi lần tiêm liều lượng thuốc tùy theo tuổi. Ngày 0, 7, 28. Nếu bệnh nhân có thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương thì sẽ nhận được thêm liều tiêm tuỷ sống ngày 14, 21.

Dưới 1 tuổi: 8mg. Từ 1 đến 2 tuổi: 10 mg. Trên 3 tuổi: 12 mg.

Chú ý: Sau 7 ngày điều trị ở giai đoạn tấn công, chọc tủy kiểm tra tuỷ đồ để đánh giá đáp ứng với điều trị hay không, nếu kết quả tuỷ đồ có lymphoblast  $\leq 25\%$  (TX1 hoặc TX2) ở ngày 7 thì sẽ tiếp tục phác đồ của đáp



ứng nhanh. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân có tuỷ đồ là TX2 ở ngày 7 thì phải chọc tuỷ xương ở ngày 14 để kiểm tra. Bệnh nhân sẽ được chọc tuỷ xương ngày 28 để đánh giá kết quả điều trị. Nếu tuỷ đồ ngày 28 là TX3, bệnh nhân sẽ không tiếp tục theo phác đồ này mà sẽ được cân nhắc để sử dụng phác đồ khác. Nếu tuỷ đồ là TX1, TX2 bệnh nhân sẽ được tiếp tục theo phác đồ này.

## **2. Giai đoạn củng cố (5 tuần):**

Ngày 0 của giai đoạn này sẽ là ngày 35 của giai đoạn tấn công khi bạch cầu hạt của máu ngoại biên (ANC)  $>750/\text{mm}^3$  và tiểu cầu  $>75.000/\text{mm}^3$ . Quá trình điều trị sẽ tạm ngừng khi bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu hạt, dấu hiệu nhiễm trùng.

- Cyclophosphamide (Endoxan):  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ , tiêm tĩnh mạch trên 30 phút, pha thuốc trong  $125\text{ml}/\text{m}^2$  (Glucose 5% + NaCl 0,9%: 1:1), ngày 0, 14. Ngày 14 sẽ được tạm ngừng nếu có ANC  $<750/\text{mm}^3$  và tiểu cầu  $<75.000/\text{mm}^3$ .

- Cytosine (Cytosar):  $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$ , tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da x 16 liều, Ngày 1-4, 8-11, 15-18, 22-25.

- MTX: Tiêm tuỷ sống liều theo tuổi vào các ngày 1, 8, 15, 22.

- 6 MP:  $60\text{mg}/\text{m}^2$ , uống sau bữa ăn tối ít nhất 1 giờ, không uống cùng các sản phẩm sữa. Uống 4 tuần. Không tăng liều thuốc khi ANC  $>2000/\text{m}^2$  cho đến giai đoạn duy trì.

Bệnh nhân có thâm nhiễm tinh hoàn sẽ tia xạ kết hợp bắt đầu từ ngày 0 của giai đoạn này. Tia xạ tinh hoàn 2 bên, liều 240 cGy từ thứ hai đến thứ sáu.

Chọc tuỷ xương để kiểm tra vào ngày thứ 35 của củng cố hoặc 3 tuần sau liều Endoxan thứ 2. Nếu bệnh nhân có tuỷ đồ là TX1 hoặc TX2 và không có biểu hiện của ALL tái phát ngoài tuỷ sẽ tiếp tục sang giai đoạn duy trì. Nếu bệnh nhân có tuỷ đồ là TX3 hoặc các biểu hiện khác của tái phát bệnh sẽ không tiếp tục theo phác đồ.

### **3. Giai đoạn duy trì tạm thời I, II (8 tuần):**

Dùng cho bệnh nhân đã hoàn thành giai đoạn củng cố. Ngày 0 của giai đoạn duy trì tạm thời là ngày 35 của giai đoạn củng cố hoặc khi ANC  $>750/\text{mm}^3$  và tiểu cầu  $>75.000/\text{mm}^3$ . Trong quá trình này, việc điều trị sẽ được tạm ngừng nếu bệnh nhân có nhiễm trùng nặng hoặc ANC  $<750/\text{mm}^3$  và tiểu cầu  $<75.000/\text{mm}^3$ . Khi số lượng tế bào máu ổn định, tiếp tục điều trị đủ liều cho những bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng và 75% liều cho những bệnh nhân có số lượng tế bào máu thấp. Nếu số lượng tế bào máu không đủ sau 14 ngày, chọc tuỷ xương để kiểm tra, nếu tuỷ đồ không phải là TX3 thì bệnh nhân sẽ được kiểm tra công thức máu trong khoảng 14 ngày tiếp theo cho đến khi số lượng tế bào máu ngoại biên ổn định. Giai đoạn này sẽ không kéo dài quá 56 ngày.

- MTX: Tiêm tuỷ sống với liều theo tuổi, ngày 0, 28

- 6 MP: 60mg/m<sup>2</sup>, uống trong 6 tuần. Không tăng liều thuốc khi ANC  $>2000/\text{m}^2$  cho đến giai đoạn duy trì.

-MTX: 15mg/m<sup>2</sup>/ngày, uống 1 lần trong tuần vào ngày 7, 14, 21, 35.

Chọc tuỷ xương vào ngày 56 để kiểm tra, nếu là TX3 hoặc biểu hiện BCC tái phát ngoài tuỷ, bệnh nhân sẽ được điều trị theo phác đồ khác. Nếu tuỷ đồ là TX1 hoặc TX2, tiếp tục theo phác đồ.

### **4. Giai đoạn tăng cường muện I, II (7 tuần):**

Dùng cho bệnh nhân lui bệnh đã hoàn thành giai đoạn duy trì tạm thời I, II. Giai đoạn này được chia thành 2 đợt: tái tấn công (4 tuần) và tái củng cố (3 tuần). Đợt tái củng cố được bắt đầu vào ngày 28 nhưng cũng có thể bắt đầu muện cho đến khi ANC  $>750/\text{mm}^3$  và tiểu cầu  $>75.000/\text{mm}^3$ . Ngày 0 của giai đoạn này là ngày 56 của giai đoạn duy trì tạm thời I, II hoặc khi ANC  $>750/\text{mm}^3$  và tiểu cầu  $>75.000/\text{mm}^3$ . Giai đoạn tăng cường muện có thể gặp nhiễm trùng nặng như thủy đậu, pneumocytis hoặc sốt giảm bạch cầu hạt. Tuỷ xương trong giai đoạn này thường khó để giải thích bất thường. Suy tuỷ thường dễ xảy ra và tuỷ đồ là TX2 thường không phổ biến.

*a. Đợt tái tấn công (4 tuần):*

- VCR: 1,5mg/m<sup>2</sup> (không quá 2mg/lần), tiêm tĩnh mạch, ngày 0, 7, 14.
- Doxorubicin: 25mg/m<sup>2</sup>/ngày, ngày 0, 7, 14.
- Dexamethasone: 10mg/m<sup>2</sup>/ngày, chia 2 đến 3 lần/ngày. Không giảm liều sau khi dừng thuốc. Uống vào ngày 0-6; 14-20.
- L'Asparaginase (Leunase): 6000UI/m<sup>2</sup> x 6 liều, tiêm bắp sâu vào các ngày thứ hai, tư, sáu hàng tuần. Thử test trước khi tiêm.

- MTX: Ngày 0, tiêm tuỷ sống, mỗi lần tiêm liều lượng thuốc tuỳ theo tuổi.

*b. Đợt tái củng cố (3 tuần):*

- Cyclophosphamide (Endoxan): 1000mg/m<sup>2</sup>, ngày 28.
- 6 MP: 75mg/m<sup>2</sup>, uống trong 2 tuần. Không tăng liều thuốc khi ANC >2000/m<sup>2</sup> cho đến giai đoạn duy trì.
- Cytosine (Cytosar): 75mg/m<sup>2</sup>/ngày, 8 liều, ngày 29-32 và 36-39.
- MTX: Tiêm tuỷ sống, mỗi lần tiêm liều lượng thuốc tuỳ theo tuổi. ngày 28, 35.

**5. Giai đoạn duy trì:** Mỗi đợt kéo dài 12 tuần (84 ngày). Bắt đầu sau khi bệnh nhân đã hoàn thành giai đoạn tăng cường muện II và ANC >750/mm<sup>3</sup> và tiểu cầu >75.000/mm<sup>3</sup>. Thời gian duy trì là 2 năm đối với trẻ gái và 3 năm đối với trẻ trai tính từ khi bắt đầu duy trì tạm thời I. Đợt cuối cùng sẽ được dừng khi ngày kết thúc điều trị đến và đợt đó có thể chưa hoàn thành. Chọc tuỷ xương khi giai đoạn duy trì kết thúc.

Chọc tuỷ xương sẽ được thực hiện nếu bệnh nhân có những dấu hiệu sau:

- Có tế bào non ở máu ngoại vi.
- Có gan, lách to, hạch ngoại vi to không giải thích được.
- Có đau xương không giải thích được.
- Có bằng chứng hoặc nghi ngờ tái phát bạch cầu cấp ngoài tuỷ.
- Có ANC <750/mm<sup>3</sup> liên tục hoặc tiểu cầu <75.000/mm<sup>3</sup> trên 2 tuần sau khi đã ngừng điều trị vì tế bào ngoại vi thấp.

Thuốc điều trị trong giai đoạn duy trì sẽ dừng khi bệnh nhân có giảm sản tuỷ là 6MP và MTX. Thuốc sẽ được bỏ qua trong giai đoạn dừng. Liều của 2 thuốc này sẽ được điều chỉnh lại để duy trì ANC ở vào khoảng từ 750 đến 1500/mm<sup>3</sup> và tiểu cầu >75.000/mm<sup>3</sup>.

Các thuốc được dùng trong giai đoạn duy trì như sau:

- Tiêm tuỷ sống bằng MTX vào ngày 0 của mỗi đợt duy trì.
- VCR: 1,5mg/m<sup>2</sup> (liều < 2mg/lần), tiêm tĩnh mạch ngày 0, 28, 56.
- Dexamethasone: 6mg/m<sup>2</sup>/ngày, chia 3 lần/ngày. Ngày 0-4, 28-32, 56-60.
- 6MP: 75mg/m<sup>2</sup>/ngày, uống ngày 0- 83.
- MTX: 20mg/m<sup>2</sup>/ngày, uống vào ngày 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77.

- Bactrim: với liều trimethoprim 5mg/kg/ngày, chia 2 lần/ngày, uống vào ngày thứ hai, tư, sáu hàng tuần. Bệnh nhân tiếp tục được dùng bactrim 3 tháng sau khi kết thúc quá trình điều trị để phòng nhiễm trùng *Pneumocystis carinii*. Trước khi kết thúc quá trình điều trị, bệnh nhân được kiểm tra tuỷ xương; đánh giá chức năng gan, thận, tim; phổi; siêu âm. Sau đó trẻ được theo dõi định kỳ trong vòng 5 năm để kịp thời phát hiện những trường hợp tái phát, những tác dụng phụ của thuốc và các bệnh kèm theo. Bệnh nhân sẽ được ngừng điều trị nếu tuỷ đồ là TX3 hoặc bệnh tái phát ngoài tuỷ ở bất cứ thời gian nào trong khi điều trị.

*Điều trị hỗ trợ kèm theo:*

Truyền máu khi Hb < 80 g/L

Truyền tiểu cầu khi có xuất huyết nặng, tiểu cầu < 20x 10<sup>9</sup>/L

Truyền plasma tươi khi có rối loạn đông máu nặng, Fibrinogen <1,5 g/L

Kháng sinh khi có sốt giảm bạch cầu hạt hoặc có biểu hiện nhiễm khuẩn.

Bồi phụ nước và điện giải khi có rối loạn như hạ kali máu, canxi máu...

Thuốc chống nôn

Thuốc chống nấm khi trẻ có nhiễm trùng nặng, viêm loét miệng

Nuôi dưỡng khi trẻ kém ăn bằng ống thông dạ dày hoặc bằng đường tĩnh mạch.

**Phác đồ điều trị cho bệnh nhân đáp ứng chậm (SER) ở giai đoạn củng cố và duy trì tạm thời và tăng cường muộn:**

**1. Giai đoạn củng cố: (5 tuần)**

- Cyclophosphamide (Endoxan): 1000 mg/m<sup>2</sup>, tiêm tĩnh mạch trên 30 phút, ngày 0, 28.
- Cytosine (Cytosar): 75 mg/m<sup>2</sup>. Ngày 1-4, 8-11, 29-32, 36-39.
- 6MP: 60 mg/m<sup>2</sup>. Ngày 0-23, 28-41.
- Vincristine: 1,5 mg/m<sup>2</sup>, tiêm tĩnh mạch. Ngày 14, 21, 42, 49.
- L- Asparinase (Leunase): 6000 IU/m<sup>2</sup>, tiêm bắp 6 mũi.
- Tiêm tủy sống liều theo tuổi ngày 0, 7, 14, 21.

**2. Giai đoạn duy trì tạm thời I, II: (8 tuần)**

- Vincristine: 1,5 mg/m<sup>2</sup>, tiêm tĩnh mạch ngày 0, 10, 20, 30, 40.
- Methotexate: 100 mg/m<sup>2</sup>, tiêm tĩnh mạch trên 10- 15 phút cho ngày 0. Tăng liều mỗi lần 50 mg/m<sup>2</sup> vào ngày 10, 20, 30, 40.
- L- Asparinase (Leunase): 15000 IU/m<sup>2</sup> tiêm bắp sau mỗi liều methotrexate.

- Tiêm tủy theo tuổi ngày 0.

**3. Giai đoạn tăng cường muộn I, II: (7 tuần)**

Điều trị như các bệnh nhân đáp ứng nhanh RER nhưng có thêm:

- Vincristine ngày 42, 49.
- Không tiêm tủy sống ngày 35.
- Tiêm Leunase 6000 mg/m<sup>2</sup> từ ngày thứ 42: 6 mũi.

### PHỤ LỤC III: MỨC ĐỘ ĐỘC TÍNH DO ĐIỀU TRỊ

Hệ cơ quan	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	ĐỘ IV
Huyết học-tạo máu Huyết sắc tố Bạch cầu x 10 Bạch cầu hạt Tiểu cầu Chảy máu	Bình thường >4,0 >2,0 Bình thường Không	>100g/l 3,0-3,9 1,5-1,9 >75 Nhẹ, không truyền máu	80-100 g/L 2,0-2,9 1,0-1,4 50-74,9 Đại thể, truyền 1- 2 đơn vị máu/lần	65-79g/l 1,0-1,9 0,5-0,9 25-49,9 Đại thể, truyền 3-4 đơn vị máu/lần	<65g/l <1,0 <0,5 <25 Ồ ạt, truyền > 4 đơn vị máu/lần
Nhiễm trùng da, biểu mô	Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Đe dọa tính mạng
Sốt do nhiễm khuẩn	Không	37, 1-38 độ C	38,1-40 độ C	>40 độ C trong thời gian <24h	>40 độ C trong thời gian >24h
Da	Bình thường	Rải rác ban nhỏ, mụn nước	Rải rác ban, mụn nước vỡ, ngứa	Các ban, mụn nước vỡ lan rộng	Viêm da tróc vảy
Hệ tiêu hóa Bilirubin GOT, GPT	BT BT	BT <2,5 x BT	<1,5 xBT 2,6-5,0 x BT	1,5-3,0 x BT 5,1-20 x BT	>3,0 x BT > 20 x BT
Loét miệng	Không	Loét miệng nhưng không đau, nề đỏ	Đau, ban đỏ, phù nề, loét nhưng ăn được	Đau, ban đỏ, phù nề, loét miệng, không ăn được	Cần nuôi dưỡng đường TM hoặc sonde miệng

Tim mạch: siêu âm Doppler xác định chức năng thất trái qua tỉ lệ co ngắn sợi cơ và phân suất tống máu	Không có triệu chứng suy tim	Giảm thời gian SF hoặc 10% < EF < 20% so với bình thường	Giảm thời gian nghỉ SF hoặc 20% < EF < 25%. Bỏ qua liều tiếp theo của Anthracycline	Suy tim xung huyết phản ứng hoặc giảm thời gian nghỉ SF hoặc EF > 25% cần điều trị, dùng Anthracycline	Suy tim sung huyết nặng cần được điều trị tích cực
Thận Độ thanh thải creatinine	≥90	60-90	40-59	20-59	≤19
Thần kinh Tri giác	BT	Ngủ gà, kích thích nhẹ	Ngủ gà, kích thích vừa	Lơ mơ nặng, lú lẫn, mất định hướng, hoang tưởng	Hôn mê, co giật, loạn thần do ngộ độc
Táo bón	Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Tắc ruột > 96h
Cảm giác	BT	Dị cảm nhẹ, mất phản xạ gân sâu	Dị cảm vừa, mất cảm nhận khách quan nhẹ hoặc vừa	Mất cảm nhận khách quan nặng hoặc dị cảm ảnh hưởng chức năng	Tắc ruột > 96h
Vận động	BT	Bệnh nhân thấy yếu, khám không triệu chứng	Giảm trương lực cơ nhẹ, không đáng kể	Giảm trương lực cơ có ảnh hưởng đến chức năng	Liệt

Chú thích: BT trong giới hạn chỉ số bình thường ( xét nghiệm) hoặc tình trạng bình thường ( biểu hiện lâm sàng)

SF = Shortening fraction = tỉ lệ co ngắn sợi cơ

EF= ejection fraction= phân suất tống máu