

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. 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. ALL tại châu Á chiếm 51% ở trẻ em dưới 15 tuổi. 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. 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.

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. Ở Việt nam, tại bệnh viện Nhi trung ương (BVNTU) đã có nghiên cứu bước đầu về lâm sàng và cận lâm sàng của ALL nguy cơ cao với 164 bệnh nhân năm 2006 của Nguyễn Hoàng Nam, năm 2007 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% của Bùi Ngọc Lan. Một số nghiên cứu tại các bệnh viện Nhi và Ung bướu khác 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, 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.*

NỘI DUNG CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 116 trang. Đặt vấn đề (2 trang), chương I: Tổng quan (36 trang), chương II: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (17 trang), chương III: Kết quả nghiên cứu (28 trang), chương IV: Bàn luận (29 trang), Kết luận (2 trang), Đóng góp của đề tài (1 trang), Kiến nghị (1 trang). Theo kết quả nghiên cứu luận án gồm có 45 bảng, 8 biểu đồ. Luận án có 99 tài liệu tham khảo (tiếng Việt và tiếng Anh).

Chương I: 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. Tỷ lệ mắc hàng năm của ALL trẻ em trên toàn thế giới khoảng 1 đến 4 ca/ 100.000 trẻ dưới 15 tuổi. 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. 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. Tại BVNTU, 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%. Khoa Ung bướu 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.

1.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ XÉT NGHIỆM CỦA ALL

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 bao gồm: biểu hiện toàn thân, các triệu chứng do tế bào blast thâm nhập tủy xương, ngoài tủy xương: hệ lympho, hệ thần kinh trung ương (TKTU), các cơ quan khác. Đặc điểm cận lâm sàng: thay đổi của tế bào máu ngoại vi, tế bào blast lẫn ít các dòng tế bào khác ở tủy xương. Chẩn đoán xác định là ALL khi tế bào blast trong tủy xương trên 25%. 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. Các xét nghiệm khác: X-quang lồng ngực để phát hiện u trung thất, đông máu, siêu âm bụng, tế bào dịch não tủy: Thâm nhiễm hệ TKTU khi dịch não tủy có trên 5 bạch cầu/mm³, có tế bào blast.

1.3. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG VÀ NHÓM NGUY CƠ

1.3.1. Phân loại ALL theo nguy cơ:

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 ≥ 10 tuổi hoặc khi bạch cầu ở máu ngoại biên lúc chẩn đoán ≥ 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:

- Số lượng bạch cầu trong máu ngoại biên (WBC)
- Tuổi lúc chẩn đoán bệnh, giới tính, chủng tộc, một số yếu tố bất lợi như: gan lách hạch to, thâm nhiễm hệ TKTU, tinh hoàn, bất thường về nhiễm sắc thể.

- Các yếu tố liên quan đến quá trình điều trị: Thời gian lui bệnh bằng đánh giá tế bào blast còn lại trong tủy xương ở ngày thứ 7 hoặc thứ 14 và ngày 28 kể từ khi bắt đầu điều trị. Tỷ lệ tế bào blast trong tủy <5% số lượng tế bào tủy (TX1) có tiên lượng tốt đáp ứng hoàn toàn, từ 5-25% là đáp ứng không hoàn toàn (TX2) và trên 25% là không đáp ứng điều trị (TX3).

1.4. ĐIỀU TRỊ

Các phác đồ ALL nguy cơ cao đều theo nguyên tắc dựa trên cơ sở của phác đồ BFM. Giai đoạn điều trị tấn công gồm 4 loại thuốc 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 với tổng thời gian khoảng từ 2 đến 3 năm là thích hợp cho ALL dòng lympho B sớm và lympho T. Phác đồ CCG 1961 áp dụng tại BVNTU từ năm 2005, 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 có tỷ lệ sống toàn bộ OS đạt 80,4% và tỷ lệ sống không bệnh EFS đạt 71,3% (Hoa kỳ).

CHƯƠNG II: 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: - Lâm sàng: Triệu chứng toàn thân: sốt, mệt mỏi, ăn kém. 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 công thức 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.

- 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:

- Tế bào tủy được nhuộm hóa học tế bào có POX (peroxydase) âm tính.

- Miễn dịch tế bào (MDTB) 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. Xét nghiệm các dấu ấn MDTB pre B, T, tủy.

2.1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán ALL nguy cơ cao:

- Tuổi từ > 1 tuổi và ≤ 10 tuổi nhưng có WBC ≥ 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 BVNTƯ 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.

2.2. PHƯƠNG PHÁP VÀ NỘI DUNG 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, cận lâm sàng của bệnh ALL nhóm nguy cơ cao ở trẻ em vào điều trị tại BVNTƯ.

Nghiên cứu tiền 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.

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, về giới tính, các biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm.

- 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: phân loại FAB. Xác định kiểu hình MDTB của tế bào blast. Tìm các bất thường di truyền tế bào từ tế bào tủy xương: Bất thường cấu trúc và số lượng NST. Xét nghiệm một số yếu tố sinh hóa 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 Hb, BC, tiểu cầu máu ngoại biên lúc chẩn đoán, so sánh một số yếu tố không thuận lợi.

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.

- Đánh giá giai đoạn điều trị cảm ứng, đánh giá tủy xương ở ngày 28 của điều trị cảm ứng.

- Theo dõi điều trị các giai đoạn sau cảm ứng.

+ Tổng số bệnh nhân kết thúc điều trị

+ Số bệnh nhân tái phát.

+ 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) và 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, giới tính, 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.

2.2.3. Tiêu chuẩn đánh giá:

- Đánh giá lui bệnh hoàn toàn: Lâm sàng hết các triệu chứng của bệnh, máu ngoại vi và tủy xương là TX1. Đánh giá lui bệnh không hoàn toàn: tủy xương là TX2, các dấu hiệu lâm sàng có thuyên giảm so với trước khi điều trị. Đánh giá không lui bệnh: Xét nghiệm tủy xương là TX3, lâm sàng không giảm.

- Tái phát: Tiêu chuẩn được coi là tái phát tủy xương khi tỷ lệ lymphoblast trong tủy $\geq 25\%$. 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/mm³.

- 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. Đánh giá thiếu máu, hội chứng tiêu khối u, đánh giá nhiễm trùng,

- Theo dõi bệnh nhân trong điều trị nội trú, ngoại trú và thời gian theo dõi định kỳ theo phác đồ CCG 1961.

CHƯƠNG III: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

Nghiên cứu gồm 129 trẻ, trong đó 87 nam (67,4%), nữ (32,6%), tỷ lệ nam/nữ: 2,07

Tuổi trung bình: $7,0 \pm 4,4$. Nhóm tuổi từ 1- 5 tuổi chiếm 45,7%; nhóm trẻ ≥ 10 tuổi chiếm 31,8%; tuổi từ 5- 10 tuổi gặp ít nhất: 22, 5%.

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng:

Bảng 3.1. Phân bố các dấu hiệu lâm sàng thường gặp trong ALL

| Biểu hiện lâm sàng | Số bệnh nhân | Tỷ lệ % |
|--------------------|--------------|---------|
| 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%.

3.1.2. Đặc điểm máu ngoại vi

Bảng 3.2. Đặc điểm máu ngoại vi

| Chỉ số máu ngoại biên | 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% | |
| Tiêu 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 máu của bệnh nhân ALL nguy cơ cao cho thấy hơn một nửa số bệnh nhân (55,8%) thiếu máu vừa; 7% bệnh nhân không thiếu máu. Hb trung bình là 76,5± 20,69 g/L. 57,4% bệnh nhân 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. 82,2% bệnh nhân có lượng tiểu cầu giảm < 100 G/L; 17,8% có tiểu cầu bình thường.

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

Số lượng tế bào tủy tăng lúc chẩn đoán chiếm 60,4%, 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%. Trong ALL nguy cơ cao 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%). 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%. Có 29/129 bệnh nhân (22,48%) là 2 dòng tế bào biphenotype hoặc tế bào pre B, T trội kèm theo dấu ấn MDTB của dòng tế bào khác hoặc dòng tủy.

Đặc điểm di truyền tế bào bệnh nhân ALL nguy cơ cao: Chỉ có 97 bệnh nhân cho kết quả cấy NST từ tế bào tủy xương.

Bảng 3.3. 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: 59,8% bệnh nhân có NST bình thường. 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. 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), -6, -16; del(4)(q32;q34); del(3p), del(12q) và del 11q. Các NST thêm đoạn như add (8)(q23), +14, +20.

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

So sánh một số yếu tố không thuận lợi như số lượng BC lúc chẩn đoán, tuổi, giới tính, MDTB 2 dòng, dưới lưỡng bội giữa nam và nữ, giữa nhóm tuổi trên và dưới 10 tuổi cho thấy BC ≥ 50 G/L ở trẻ dưới 10 tuổi nhiều hơn trẻ trên 10 tuổi ($p < 0,01$).

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THEO PHÁC ĐỒ CCG 1961

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. Kết quả có 12 bệnh nhân tử vong trong giai đoạn điều trị cảm ứng (11,76%), còn lại 90 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn sau điều trị cảm ứng (88,24%). Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ nhánh B CCG 1961 là 77 vì có đáp ứng nhanh (RER), 13 bệnh nhân theo phác đồ đáp ứng chậm (SER). 5 bệnh nhân đang điều trị (4,9%), 42 bệnh nhân kết thúc điều trị (41,18%).

3.2.1. Kết quả điều trị giai đoạn cảm ứng: 102 bệnh nhân điều trị theo phác đồ CCG 1961 có 3 bệnh nhân tử vong trước ngày 7 của điều trị cảm ứng, còn lại 99 trẻ được chọc tủy xương kiểm tra tình trạng đáp ứng của tủy xương với điều trị. Kết quả như sau:

Bảng 3.4. Phân bố tình trạng tủy đồ ở ngày 7 của điều trị tấn công.

| Đáp ứng tủy ngày 7 | Số bệnh nhân | Tỷ lệ % |
|---------------------------|---------------------|----------------|
| TX1 | 75 | 75,8 |
| TX2 | 8 | 8,1 |
| TX3 | 16 | 16,1 |
| Tổng | 99 | 100 |

Nhận xét: Số bệnh nhân đạt lui bệnh sớm là 82,9% (75,8% TX1 và 8,1% TX2), chỉ có 16,1% bệnh nhân lui bệnh muộn (TX3). Các bệnh nhân đạt lui bệnh là TX2 và TX3 sẽ được chọc tủy xương ngày 14 của điều trị cảm ứng để kiểm tra. Kết quả 8 bệnh nhân là TX2 đều đạt TX1 ở ngày 14, 11 bệnh nhân TX3 đạt TX1 ở ngày 14 (68,75%), 2 bệnh nhân tử vong trước ngày 14 và 3 bệnh nhân đạt TX2 (18,75%).

Các tác dụng phụ xảy ra trong giai đoạn điều trị cảm ứng bao gồm: sốt (59,8%), đau bụng (27,5%), nôn và buồn nôn (41,2%), tiêu chảy (18,6%), táo bón (11,8%), loét miệng (50%), viêm phổi và phế quản phổi (11,8%).

Trong suốt quá trình điều trị giai đoạn cảm ứng, bệnh nhân được làm xét nghiệm công thức máu, đông máu, sinh hóa nhiều lần. Xét nghiệm nồng độ Hb, WBC, tiểu cầu thường giảm nặng (mức độ

III và IV) cũng như giảm số lượng tế bào tủy xương. Tỷ lệ prothrombine, fibrinogen, chức năng gan (SGOT, SGPT) thường ít thay đổi hơn (độ I và II). Biểu hiện glucose máu tăng cao > 10 mmol/L gặp ở 7 trường hợp (chiếm 6,86%) do tác dụng phụ của thuốc L- Asparaginase và dexamethasone, giảm natri máu < 130 mEq/L chiếm 20,59% (21 bệnh nhân), giảm kali máu < 3 mEq/L chiếm 11,7% (12 bệnh nhân), giảm canxi máu < 2 mEq/L chiếm 35,29% (36 bệnh nhân). Các triệu chứng của tăng glucose máu sẽ hết khi ngừng điều trị thuốc L- Asparaginase và dexamethasone.

Bảng 3.5. Kết quả lui bệnh ở giai đoạn cảm ứng.

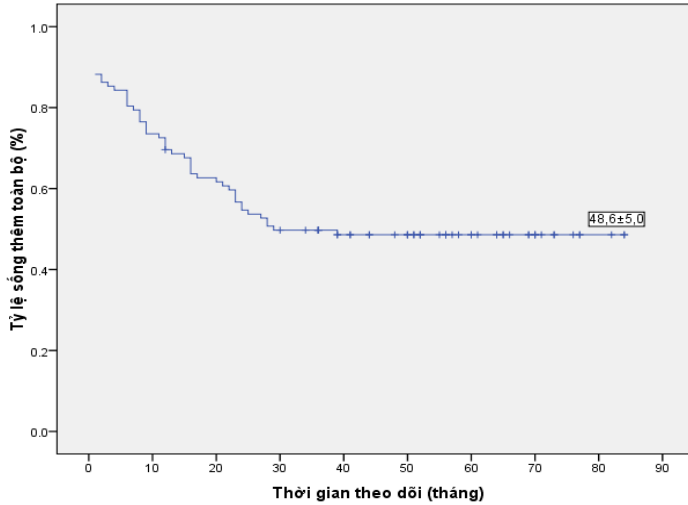
| Kết quả đánh giá | Số bệnh nhân | Tỷ lệ % |
|-------------------------|---------------------|----------------|
| Lui bệnh hoàn toàn | 90 | 88,24% |
| Bệnh nhân tử vong | 12 | 11,76% |
| Tổng | 102 | 100% |

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%.

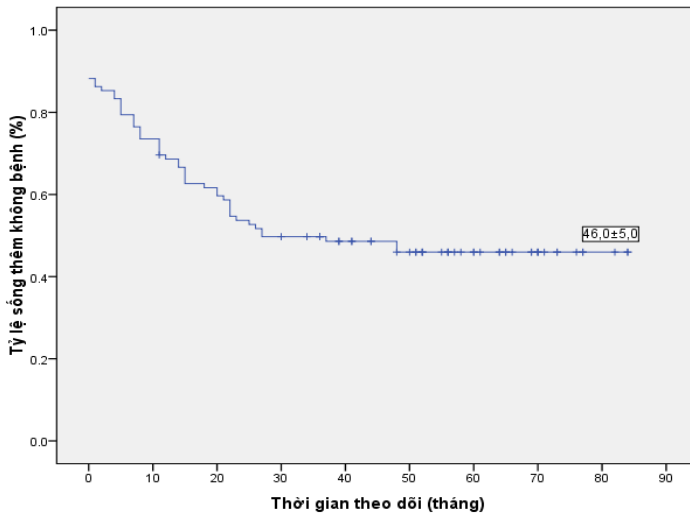
80 bệnh nhân được cấy máu trong quá trình điều trị cảm ứng, trong đó kết quả cấy máu (+) là 21 trường hợp (chiếm 26,25%). Vi khuẩn phân lập được chủ yếu là các chủng nhiễm trùng tại bệnh viện.

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

Số bệnh nhân được tiếp tục theo dõi và điều trị sau giai đoạn cảm ứng là 90 bệnh nhân (77 bệnh nhân đáp ứng nhanh RER và 13 bệnh nhân đáp ứng muộn SER). Kết quả điều trị có 17 bệnh nhân tái phát: chiếm 16,67% và 26/90 bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị sau giai đoạn cảm ứng. Tổng số bệnh nhân còn theo dõi tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu là 47 bệnh nhân.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) theo ước tính Kaplan-Meyer. Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm toàn bộ 5 năm là $48,6 \pm 5,0\%$.



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ sống không bệnh (EFS) theo ước tính Kaplan-Meyer. Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm không bệnh (EFS) sau 5 năm là $46,0 \pm 5,0\%$.

Bảng 3.6. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không bệnh (EFS) theo giới.

| Giới tính | OS 5 năm | | | EFS 5 năm | | |
|-----------|-----------|-----|-------------|-----------|-----|-------------|
| | % | SD | 95% CI | % | SD | 95% CI |
| Nam | 54,8 | 4,6 | 45,8 – 63,7 | 52,9 | 4,6 | 43,9 – 61,9 |
| Nữ | 30,5 | 4,5 | 21,7 – 39,4 | 29,6 | 4,6 | 20,6 – 38,6 |
| | p = 0.006 | | | p = 0.01 | | |

Nhận xét: Trẻ trai có tỷ lệ sống thêm toàn bộ và tỷ lệ sống thêm không bệnh (EFS) cao hơn trẻ nữ là $54,8\% \pm 4,6\%$ và $52,9\% \pm 4,6\%$ so với $30,5\% \pm 4,5\%$ và $29,6\% \pm 4,6\%$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không bệnh (EFS) theo nhóm tuổi

| Nhóm tuổi | OS theo tuổi 5 năm | | | EFS theo tuổi 5 năm | | |
|----------------|--------------------|-----|-------------|---------------------|-----|-------------|
| | % | SD | 95% CI | % | SD | 95% CI |
| < 10 tuổi | 46,8 | 6,2 | 34,7 – 59,0 | 45,1 | 4,5 | 36,3 – 54,0 |
| ≥ 10 tuổi | 47,1 | 4,5 | 38,3 – 55,9 | 46,1 | 6,3 | 33,7 – 58,5 |
| | p = 0.97 | | | p = 0.905 | | |

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh của nhóm trẻ trên 10 tuổi và dưới 10 tuổi là $47,1\% \pm 4,5\%$ so với $46,8\% \pm 6,2\%$ và $45,1\% \pm 4,5\%$ so với $46,1\% \pm 6,3\%$. Không thấy có sự khác biệt giữa 2 nhóm tuổi ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không bệnh (EFS) theo đáp ứng tùy xương ngày 7.

| Đáp ứng ngày 7 | OS theo đáp ứng N7 | | | EFS theo đáp ứng N7 | | |
|----------------|--------------------|-----|-------------|---------------------|-----|-------------|
| | % | SD | 95% CI | % | SD | 95% CI |
| Đáp ứng nhanh | 49,6 | 3,9 | 41,9 – 57,3 | 47,8 | 3,9 | 40,1 – 55,6 |
| Đáp ứng muộn | 31,1 | 8,1 | 15,1 – 39,8 | 30,4 | 8,3 | 14,2 – 46,6 |
| | p = 0.069 | | | p = 0.09 | | |

Nhận xét: Tỷ lệ sống OS cũng như EFS của ALL nhóm nguy

cơ cao đáp ứng điều trị sớm cao hơn nhóm đáp ứng điều trị muộn vào ngày 7 của giai đoạn điều trị cảm ứng (49,6% và 47,7% so với 31,1% và 30,4%). Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa thấy có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Phân tích đơn biến bằng mô hình Cox's proportional hazard đối với một số yếu tố tiên lượng bệnh ALL nhóm nguy cơ cao như tuổi, giới tính, số lượng BC lúc chẩn đoán, tỷ lệ tế bào blast ở ngày 7 của giai đoạn điều trị cảm ứng, dưới lưỡng bội, chuyển đoạn t(9;22), MDTN 2 dòng, suy thận, CD 10 (-) cho thấy: yếu tố giới tính và suy thận có ảnh hưởng tới kết quả sống thêm toàn bộ của bệnh nhân ($p < 0,05$). Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng bệnh có tác động đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ OS 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 OS của bệnh nhân ($p < 0,05$).

CHƯƠNG IV: 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 ≥ 10 tuổi chiếm 46,3% còn nhóm trẻ từ 1- 5 tuổi chỉ có 29,8%. 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. 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). Tỷ lệ trẻ trai/

trẻ gái là 2,07. Kết quả này cũng tương tự như của các tác giả trong và ngoài nước, trẻ trai gặp nhiều hơn trẻ gái. Bảng 3.1 là kết quả về đặc điểm lâm sàng lúc vào viện, trong đó sốt là dấu hiệu thường gặp nhất (90,7%), sau đó là các biểu hiện gan lách hạch to, xuất huyết, đau xương. Các đặc điểm này cũng như của NH Nam và Judith FM. Không có sự khác nhau về mặt lâm sàng của ALL tế bào T hay B.

4.1.2. Đặc điểm máu ngoại vi:

Bảng 3.2 cho thấy những thay đổi về đặc điểm máu ngoại vi lúc chẩn đoán. Chúng tôi hay gặp các trường hợp đến khám tại BVNTƯ khi làm xét nghiệm máu 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 lấn át nặng. Trẻ mắc ALL khi vào viện thường có thiếu máu vừa (Hb trung bình là 76,5 g/L), rất ít bệnh nhân không có thiếu máu (7%). Số lượng BC $\geq 50G/L$ chiếm 57,4% trong khi Judith FM chỉ có 17% và số bệnh nhân không thiếu máu là 12%, NH Nam có số lượng BC lúc chẩn đoán $\geq 50G/L$ đến 70,7% và 11% bệnh nhân không có thiếu máu. Bệnh nhân có số lượng BC cao nhất lúc vào viện là 686,51 G/L. Tiểu cầu $< 100G/L$ là 82,2%, tương tự như 2 tác giả trong và ngoài nước. Điều này chứng tỏ trẻ mắc ALL thường được phát hiện bệnh muộn. 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 ALL bị sốt do dễ bị nhiễm khuẩn kèm theo sốt giảm BC hạt nên cần 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, cấy 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. Tuy nhiên có một số trường hợp nếu chỉ dựa vào hình thái tế bào thô 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 (4,7%), do đó cần kết hợp với xét nghiệm kiểu hình MDTB để có chẩn đoán thể bệnh chính xác hơn. Kiểu hình MDTB ở trẻ 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. 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 tùy) 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 tùy từ 7- 25%. 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 (+), 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.

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. Bảng 3.3 cho thấy kết quả cấy NST từ tế bào tủy xương 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%. Nita LS có số bệnh nhân dưới lưỡng bội ở 2 nhóm nghiên cứu là 7,2% và 12,3%. Như vậy, BVNTU cần phải triển khai những kỹ thuật cao hơn để phát hiện ra các bất thường NST trong bệnh ALL giúp cho các bác sỹ điều trị đưa ra phác đồ điều trị tương ứng. 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. 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.

4.3. 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, bệnh nhân được kiểm tra tủy đồ ở ngày thứ 7 của điều trị cảm ứng để đánh giá tình trạng đáp ứng điều trị. Kết quả nghiên 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% (bảng 3.4). 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 nhưng tỷ lệ tử vong trước 7 ngày trong nghiên cứu của chúng tôi lại cao hơn

(3/102) còn nghiên cứu của CCG 1961 (3/2057 bệnh nhân), điều này chứng tỏ việc chăm sóc hỗ trợ phối hợp với liệu trình điều trị ALL là yếu tố quan trọng để bệnh nhân qua được giai đoạn điều trị cảm ứng. Tùy theo từng phác đồ mà bệnh nhân được đánh giá tùy đồ ngày 7 hoặc ngày 14, nghiên cứu của Arika M (Nhật bản) từ 1988- 1999 với 116 bệnh nhân, đánh giá 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%). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Kết thúc giai đoạn điều trị cảm ứng (28 ngày), bệnh nhân được kiểm tra đánh giá tủy xương, 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%. Bảng 3.5 cho thấy kết quả điều trị ở giai đoạn cảm ứng có 88,24% đạt lui bệnh, số bệnh nhân tử vong ở giai đoạn này là 11,76%. Trong khi đó, nhóm nghiên cứu CCG 1961 của Hoa kỳ có 21/2057 (chiếm 1,02%), các nghiên cứu khác trên thế giới đều có tỷ lệ tử vong giai đoạn này từ 1- 2%. CV Hà (Huế) báo cáo tỷ lệ tử vong khi điều trị ALL là 44% ở 28 ngày đầu. Nguyên nhân tử vong cao do tình trạng nhiễm trùng nặng giảm BC hạt và chảy máu không cầm, xuất huyết não. 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.

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. Tỷ lệ các tác dụng phụ được nghiên cứu có sự chênh lệch nhưng không đáng kể so với nghiên cứu của LT

Phượng và BN Lan. Các tác dụng phụ này thường xuất hiện nặng nhất từ 7- 14 ngày đầu của điều trị 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 và trở về bình thường vào tuần thứ 4 của giai đoạn cảm ứng.

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 15 bệnh nhân tái phát trong khi đang điều trị (2 bệnh nhân có tái phát rất sớm trước 6 tháng), điều này có thể giải thích được nguyên nhân tái phát sớm do trẻ có những yếu tố không thuận lợi như BC ngoại biên tăng cao ≥ 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. 2 bệnh nhân tái phát muộn, Các nhóm nghiên cứu khác có tỷ lệ tái phát tương tự như Ma- Spore 17,9%; CCG 1961: 16,92%; UKALL 97- 99: 16%. Tất cả 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, không có tái phát hệ TKTU. Số bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị sau giai đoạn cảm ứng là 26 (25,5%). 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%). 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%). 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.

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

Biểu đồ 3.1 và 3.2 là tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) và tỷ lệ sống không bệnh (EFS) sau 5 năm, theo ước tính này kết quả sống thêm toàn bộ là $48,6 \pm 5,0\%$ và sống không bệnh 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 OS và $71,3 \pm 1,6\%$ cho EFS. Allen Yeoh (Singapore 2012) áp dụng phác đồ Ma-Spore 2003 có tỷ lệ OS là 71,8% và tỷ lệ EFS cho bệnh nhân nguy cơ cao là 50,6% sau 5 năm. Arika M (Nhật bản) có tỷ lệ sống EFS của nhóm nguy cơ cao là $68,7 \pm 8,3\%$. 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 EFS là 71% và tỷ lệ sống OS là 78% sau 5 năm. 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. 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 $p < 0,05$. 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 khi EFS của nam là 80% và nữ là 81,1% sau 8 năm. 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%. 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. 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 ($p= 0,09$). Trong số 90 bệnh nhân được điều trị tiếp tục theo phác đồ CCG 1961 có 77 bệnh nhân đáp ứng nhanh và 13 bệnh nhân đáp ứng muộn 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. Tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), có lẽ vì số lượng bệnh nhân SER còn ít khi 16 bệnh nhân SER chỉ còn 6 bệnh nhân kết thúc được 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 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 thường gặp từ 1- <10 tuổi (69,2%), tỷ lệ nam/nữ: 2,07.
- Các triệu chứng lâm sàng hay gặp là sốt, đau xương, xuất

huyết, gan lách hạch to. Trẻ có thiếu máu với lượng Hb <90 g/L chiếm 76%, số lượng BC ≥ 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

- Theo phân loại FAB, ALL nguy cơ cao là L1 gặp nhiều hơn L2, một tỷ lệ nhỏ (4,7%) là AML nhưng đánh giá MDTB là ALL. ALL 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, các 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 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 tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau điều trị cảm ứng 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 ($p < 0,05$); tỷ lệ của nhóm đáp ứng nhanh (RER) cao hơn nhóm đáp ứng muộn (SER) với $p > 0,05$.

- 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.

NHỮNG ĐIỂM ĐÓNG GÓP CỦA ĐỀ TÀI

- Là nghiên cứu đánh giá một cách có hệ thống kết quả điều trị ALL nhóm nguy cơ cao theo một phác đồ điều trị quốc tế. 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.

- Mặc dù tỷ lệ sống của trẻ ALL nguy cơ cao tại BVNTU còn thấp 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 nếu chú ý tốt hơn nữa việc điều trị trợ giúp.

KIẾN NGHỊ

1. Khi áp dụng phác đồ CCG 1961 cần nâng cao chất lượng chẩn đoán tìm bất thường NST. Để nâng cao kết quả điều trị, cần hoàn thiện đầy đủ các thuốc điều trị bệnh, đặc biệt là các thuốc cho bệnh nhân điều trị ngoại trú tại nhà.

2. 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

Background

Leukemia is one of the most common types of cancer among children around the world. This blood-related disease is caused by the uncontrolled growth of one or many lines of malignant hematopoietic stem cell. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounts for approximately 75% of all cases of childhood leukemia. In Asia, ALL makes up 51% of leukemia cases in children under 15 year of age. Children suffer from this disease, if not receive proper and timely diagnosis and treatment, would die very quickly. Approximately 4900 children are diagnosed with ALL each year in the United States, with an incidence of 29 per million of all US children. The peak incidence of ALL occurs between 2 to 5 years of age and maybe trending downward in both the United Kingdom and United States. The incidence of ALL is higher among boys than girls, and this difference is greatest among pubertal children.

In recent years, pediatric ALL is often cited as one of the true success stories of modern medicine, with the cure rate improving from zero prior to the advent of modern chemotherapy and radiation therapy to current overall event- free survival (EFS) rate of about 80%. This success has been due to the development of classifications, active chemotherapeutic agents, immunology, genetics and bio-molecules into diagnosis, treatment, monitoring the disease and understanding the prognosis factors. In Vietnam, the National Hospital of Pediatrics (NHP) has made initiative in researches regarding clinical and pre-clinical high-risk ALL on 164 patients in 2006 by Dr Nguyen Hoang Nam; another research is on treatment outcome of standard risk ALL on 98 patients, with EFS is 68.1% by Dr Bui Ngoc Lan. Other researches in different children and cancer hospitals also have rough assessment regarding ALL treatment results of different clinical protocol such as FRALLE (France), ALL-BFM 90. So far, no research on high-risk childhood ALL with

complete assessment and proper clinical protocol applicable to Vietnam has been conducted. Thus, we carried out our research on the topic “**Clinical features, investigations and outcome of protocol CCG 1961 with high-risk ALL in children**”. Two targets of the research are:

1. *Describe the clinical features and investigations of high-risk ALL in children at National Hospital of Pediatrics.*
2. *Assess the treatment results of high-risk ALL in children using modified protocol CCG 1961 at National Hospital of Pediatrics.*

Content: This article consists of 116 pages – Background (2 pages), Chapter I: Overview (36 pages), Chapter II: Patients and methodology (17 pages), Chapter III: Results (28 pages), Chapter IV: Discussion (29 pages), Conclusion (2 pages), Acknowledgement (1 page), Feedback (1 page). The result includes 45 tables, 8 graphs. The research uses 99 references (in both Vietnamese and English).

Chapter I: OVERVIEW

1.1. EPIDEMIOLOGY

According to statistics, ALL remains the most common malignancy in children, both in Vietnam and in the world. It occurred initially in Great Britain in the 1920s, in the USA in the 1940s and Japan in the 1960s. The appearance of this peaks correspond to major periods of industrialization in this countries, suggesting that they may reflect different periods of exposure to new environmental leukemogens. The incidence of ALL in children across the globe is between 1 to 4 cases/100.000 children below age 15. The geographic variation may reflect, in part, the distribution of different immunologic ALL subtypes. There appears to be lower incidence of common ALL developing countries and higher incidence of T cell ALL in the more industrialized countries. In Vietnam, the annual rate of occurrence of cancer in children is 52 cases/million children. By

2013, the average number of children with cancer per year is 1405. In NHP, leukemia accounts for 45.2% of childhood cancer, with ALL makes up to 67.5% of these patients. Currently, the Department of Oncology is using a CCG's protocol of American, with modifications for realistic application.

1.2. CLINICAL FEATURES AND INVESTIGATIONS

High-risk ALL in children has some clinical presentations and investigations similar to other types of ALL such as signs and symptoms reflect the impact of bone marrow infiltration with leukemic cells and extent of extramedullary disease spread: the lymphatic leukemia, central nervous system (CNS) leukemia and other organs. Hematologic abnormalities include: full blood count, blast cells dominate over other types of cells in the marrow. Confirmation of ALL diagnosis is made more than 25% lymphoblast in a bone marrow. Bone marrow samples will undergo immunophenotyping and karyotyping to determine whether it is B or pre-B cells ALL, T or AML. The result of karyotype will be used for prognosis, thus to choose the appropriate protocol. Other tests include chest X- ray to detect mediastinal tumors, coagulation test, abdominal ultrasound, cerebrospinal fluid cells: central nervous system penetrated when CSF has more than 5 WBC/mm³, lymphoblast are found.

1.3. PROGNOSTIC FACTORS AND RISK FACTORS

1.3.1. Classification by risk factors: Categorization by the National Cancer Institute (America) divided ALL into 2 types:

- Standard risk: when patient is between 1 and 10 years old and the initial leukocyte count is below 50G/L.

- High risk: Patients aged below 1 year old or \geq 10 years old or the initial leukocyte count greater 50G/L. ALL patients aged below 1 year old normally have bad prognosis, thus a separate protocol is needed.

1.3.2 Prognostic factors:

- White blood cells count at diagnosis
- Age at diagnosis, gender, race, disadvantage such as: hepatosplenomegaly and enlarge peripheral lymph node, central nervous system infiltration, testicular leukemia, chromosome abnormalities.
- Factors involved treatment: response to treatment in bone marrow on day 7, day 14 and day 28. Lymphoblast <5% indicates a good prognosis, 5-25%: incomplete remission and over 25%: no remission.

1.4. TREATMENT

High-risk ALL protocols all follow the principles based on BFM protocol. The aim of initial ALL treatment is induction of remission with agents. After complete remission has been achieved, subsequent therapy is required to maintain the stability of the remission: consolidation phase, intensification therapy. The maintenance therapy with the total duration of 2 to 3 years is suitable for pre B cell ALL and T cell ALL. The CCG 1961 protocol was applied to patients in NHP since 2005. Patients are assessed on the 7th day of the induction phase, if lymphoblast of marrow is equal to or below 25% (M1 and M2), the patients are rapid early response (RER) and will follow arm B of the protocol. If lymphoblast is more than 25% (M3), patients are slow early response (SER) and will follow the slow response of protocol CCG 1961. The outcome of this protocol in America has an OS rate of 80.4% and an EFS rate of 71.3%.

Chapter II: PATIENTS AND METHODOLOGY

2.1. PATIENTS

2.1.1. Clinical features and laboratory findings:

Observe on 129 patients diagnosed with high-risk ALL and admitted to Department of Oncology in NHP between the period 1/6/2008 to 31/12/2012.

Selection Criteria:

2.1.1.1. Leukemia diagnosis:

Clinical: Signs and symptoms: fever, fatigue, loss of appetite. Anemia, petechie or bleeding. Extramedullary disease spread: mediastinal mass, testicular leukemia, the degree of hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, nervous central symptoms disease, pain of the bone.

- Full blood count: Hemoglobin (Hb), WBC count may be increased, normal or decreased but usually there is a substantial decrease in neutrophils number, lymphoblast may be found in blood capillaries, platelets count usually decreases.

- Bone marrow smear: if lymphoblast $\geq 25\%$ of blood cells in bone marrow, the patient would be diagnosed with leukemia. This is the golden standard to determine leukemia and morphologic classification via FAB. In the bone marrow, lymphoblast will dominate over other types of blood cells such as leukocyte, red blood cells and platelets.

2.1.1.2. ALL diagnosis:

- POX (Peroxidase) negative on bone marrow cells.

- Classification immunophenotype: Undergo flow cytometry, MPO (Myelo Peroxydase) negative. Three immunologic subsets were delineated: T cells, B cells and non T/non B cells.

2.1.1.3. High-risk ALL diagnosis:

- Patients aged > 1 and ≤ 10 with WBC count ≥ 50 G/L,

- Patients aged > 10 at time of diagnosis,

Criteria based on unfavorable prognosis of ALL:

- Patients with biphenotype (immunophenotype) .

- Patients with translocation t(9;22), t(4;11)

- Patients with hypodiploidy (<45 chromosomes)

2.1.2. Outcome of CCG 1961 protocol treatment:

The target patients for research are 102 ALL patients admitted to Department of Oncology of NHP between the period 1/6/2008 to 31/12/2012.

Patients are treated and monitored according to CCG 1961 protocol. The time of observation is until 31/5/2015.

2.2. METHODOLOGY

2.2.1. Planning: Experimental study without case-control groups, consisting of 2 parts: - Part 1: Describe study, with cross-sectional description clinical features and investigations of children diagnosed with high-risk ALL admitted to NHP.

- Part 2: Prospective study the results of high-risk ALL patients according to modified CCG 1961 protocol.

2.2.2. Content:

2.2.2.1. Content for goal 1: Research on clinical features and investigations:

- Categorization based on aged at time of admittance, gender, clinical presentations and laboratory findings.

- Bone marrow aspiration are collected to assess classification: Morphology (FAB), Immunophenotype of lymphoblast: pre B cells, T cells, biphenotype. Chromosomal abnormalities: Structure and number.

- Biochemical charaterization: liver and kidney function, calcium, glucose level, tumor lysis syndrome, coagulation test: Fibrinogen, Prothrombine, APTT, CRP to determine the infection.

- Prognostic factors: age, gender, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, Hemoglobine level, WBC count, platelets count at the time of diagnosis and comparision the other unfavorable factors.

2.2.2.2 Research content for goal 2: Assessment on the results of ALL treatment according to modified CCG 1961 protocol.

The protocol being used for treatment is the US CCG 1961 arm B. This is a protocol for high-risk ALL patients, with some modifications for better application in Vietnam context such as: L-Asparaginase is a form of E. Coli ASP from Kyowa (Japan), 6 thioguanin is replaced by 6MP; intrathecal by cyratatine day 0 is replaced by MTX.

- Assessment on induction phase, bone marrow aspiration day 28.
- Assessment post- induction phase.
 - + Total number of patients complete therapy
 - + Number of patients relapse
 - + Number of patients undergoing treatment
 - + Number of patients dies during treatment.
 - + Hematologic abnormalities, other abnormal laboratory findings during induction phase.
 - + OS based on Kaplan-Meier
 - + EFS based on Kaplan-Meier
 - + OS and EFS by ages based on Kaplan-Meier
 - + OS and EFS by gender based on Kaplan-Meier
 - + OS and EFS by RER and SER based on Kaplan-Meier
 - + Prognostic factors involved OS analysis based on Cox's proportional hazard model.

2.2.3. Assessment criteria:

- Complete remission: no clinical signs and symptoms, full blood test and bone marrow test results are M1. Incomplete remission: bone marrow result is M2, clinical symptoms are mitigated compared to before treatment. Failure remission: bone marrow result is M3, clinical symptoms are not mitigated.

- Relapse: Lymphoblast rate in bone marrow is $\geq 25\%$. Testicular relapse is when testicle swells and hurts, when poked with small needles, lymphoblast is found. Central nervous system relapse: when patients show signs of headache, vomiting, damage in cerebral nerves and CSF contain lymphoblast at a rate of > 5 cells/mm³.

- Assessment of side effects: on coagulation, on peripheral blood cells and bone marrow according to the standard in CCG 1961 protocol. Infection assessment, anemia and tumor lysis syndrome,

- Close follow up patients during and out of resident time, and during regular check-up time according to CCG 1961 protocol.

Chapter III: RESULTS

3.1 CLINICAL FEATURES AND INVESTIGATIONS:

The research is conducted on 129 patients with 87 boys (67.4%) and 43 girls (32.6%), boy: girl ratio is 2.07. Average age: 7.0 ± 4.4 . Aged 1-5: 45.7%, aged ≥ 10 : 31.8%, aged 5-10: 22.5%.

3.1.1 Clinical presentations:

Table 3.1: Clinical features usually found in ALL

| Clinical features | Number of patients | Percentage |
|--------------------------|---------------------------|-------------------|
| Fever | 117 | 90,7% |
| Hepatomegaly | 95 | 73,6% |
| Hemorrhage | 84 | 65,1% |
| Splenomegaly | 83 | 64,3% |
| Lymphadenopathy | 54 | 41,9% |
| Pain of the bone | 39 | 30,2% |

Comments: Most patients admitted to NHP show signs of fever, sporadic or continuous fever makes up 90.7%. 65.1% of patients have hemorrhage. High-risk ALL patients usually have these

symptoms: hepatomegaly, spleenomegaly and lymphadenopathy at the percentage of 73.6%, 64.3% and 41.9% respectively. Pain in the bone is less common at 30.2%.

3.1.2 Full blood test characteristics:

Table 3.2: Full blood test characteristics

| Blood index | Patients | Percentage | Average |
|---------------------|----------|------------|--------------------------------|
| 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% | |
| WBC: < 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% | |
| Platelets: < 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% | |

Comments: Blood tests show that more than half of patients suffer from mild anemia (55.8%); 7% have normal Hb. The average Hb level is 76,5± 20,69 g/L. 57,4% of the patients has WBC count ≥ 50 G/L, while patients with WBC count < 10 G/L only makes up 18.6%, average WBC count is 110,8± 136,14 G/L. 82,2% of the patients have reduced platelets count < 100 G/L, 17.8% has normal platelets.

3.1.3 Bone marrow characteristics of high-risk ALL

Elevated number of bone marrow cells during diagnosis accounts for 60.4% of the patients, while decreased number of bone marrow cells during diagnosis is only 7%. The average bone marrow cells count is 196,9 ± 155,8 (between 2,9 G/L & 729,2 G/L). Lymphoblast percentage is within the range of 29% to 99%, the average is 82.6 ± 14.7%. Among high-risk ALL, morphologic

classification (FAB): L1 makes up the majority: 55%, L2 is less common with 40.3%. Based on morphology alone, there is a small number of patients, 6/129, wrongly diagnosed with AML (4.7%).

Pre B cell ALL has 105 cases (81.4%), T cell has 17 cases (13.18%). There are 3 cases (2.32%) in which it is not possible to identify the type of ALL. Among 129 patients there are 105 cases of CD10 (+), accounting for 81.4% and 24 cases of CD10(-), which is 18.4%. There are 29/129 patients (22.48%) are biphenotype or preB, T doimanted with traces of cell-mediated immunity from other types of cells.

Cytogenetic of high-risk ALL: there are only 97 patients shows positive results for chromosomal culture from lymphoblast.

Table 3.3 Results of chromosomal culture from lymphoblast

| Chromosomal culture | Patients | Percentage |
|----------------------------|-----------------|-------------------|
| Normal | 58 | 59,8% |
| Hypodiploidy | 23 | 23,7% |
| Hyperdiploidy | 4 | 4,1% |
| Abnormal chromosome | 12 | 12,4% |
| Total | 97 | 100% |

Comments: 59.8% of patients have normal karyotype (46 XX or 46XY). 23.7% of patients have hypodiploid (<45). 12.4% of patients have abnormal chromosomes. There are only 4 cases (4.1%) in which patients have hyperdiploid (>47 XX or >47 XY), these factors have good prognosis.

Among the 12 patients with abnormal chromosomes, translocation is the most common mutation – 6/12, followed by deletion (4/12) and addition (3/12).

Translocations found are t(9;22)(q34;q11.2), t(3;12)(q26;p13), t(9;12)(p24;q36), t(1;2)(p36;q36) and t(1;19)(q23;p13). Deletions found are del(6)(q15), -6, -16; del(4)(q32;q34); del(3p), del(12q) and del 11q. Additions include add (8)(q23), +14, +20. Some patients' chromosome shows both deletion and addition and translocation.

3.1.4 ALL-related prognosis factors

Comparisons between unfavorable factors such as WBC count during diagnosis, age, gender, biphenotype, hypodiploid between boys and girls, between the age groups above and below 10 shows that $WBC \geq 50$ G/L is more common among children under age 10 than among children above age 10 ($p < 0.01$).

3.2 OUTCOME OF TREATMENT BASE ON CCG 1961 PROTOCOL

Among the 129 high risks ALL patients there are 102 patients who are treated according to CCG 1961 protocol. The patients are followed up from the start of treatment until death or until the end of treatment and regular check-up afterwards. The end of monitoring time is 31/5/2015. The results are 12 patients died during the induction phase (11.76%) while the other 90 got into complete remission (88.24%). 77 patients were treated according to arm B of CCG 1961 protocol due to RER and 13 followed SER protocol. 5 patients were still undergoing treatment (4.9%) and 42 completed treatment (41.18%).

3.2.1 Induction phase results:

Among 102 patients treated according to the CCG 1961 protocol, 3 died before day 7 of the induction phase, 95 others undergo bone marrow aspiration to examine the responsiveness to the treatment. Results are as follow:

Table 3.4. Bone marrow on day 7 of induction phase

| On day 7 | Patients | Percentage % |
|----------|----------|--------------|
| M1 | 75 | 75,8 |
| M2 | 8 | 8,1 |
| M3 | 16 | 16,1 |
| Total | 99 | 100 |

Comments: Percentage of patients who reach RER is 82.9% (75.8% M1 and 8.1% M2), only 16.1% have SER (M3). Patients with M2 and M3 will have their bone marrow aspirate on day 14 of

induction phase. Results show that 8 M2 patients reach M1 on day 14, 11 M3 patients reach M1 on day 14 (68.75%), 2 patients died before day 14 and 3 reach M2 (18.75%).

Side effects occurred during induction phase are: fever (59.8%), stomachache (27.5%), vomiting and nausea (41.2%), diarrhea (18.6%), constipation (11.8%), mouth ulcer (50%), pneumonia and broncho-alveolitis (11.8%).

During the induction phase, patients undergo many rounds of blood test, coagulation test and biochemical test. Hb, WBC and platelets count usually undergo substantial drop (level III and IV), along with bone marrow cells. Prothrombine ratio, fibrinogen ratio and liver function (SGOT, SGPT) usually have less changes (level I and II). Glucose level increases substantially, there are 7 cases (6.86%) with > 10 mmol/L due to side effects of L-Asparaginase and dexamethasone, 21 patients (20.59%) has decreased sodium level (<130 mEq/L), 12 (11.7%) has decreased potassium level (< 3 mEq/L) and 36 (35.29%) has decreased calcium level (< 2 mEq/L). Elevated glucose will stop when L-Asparaginase and dexamethasone are no longer used.

Table 3.5 Results of induction phase

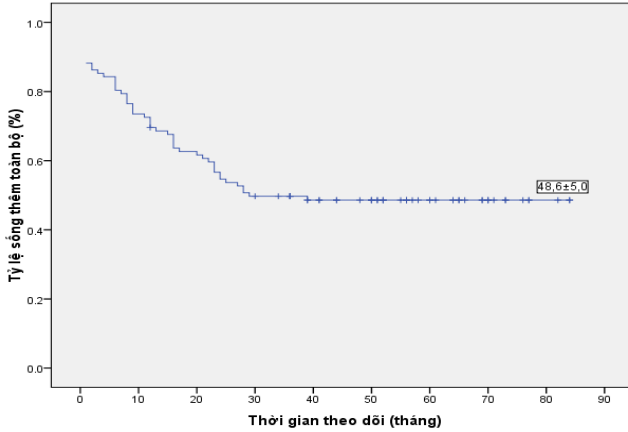
| Results | Number of patients | Percentage |
|--------------------|---------------------------|-------------------|
| Complete remission | 90 | 88,24% |
| Fatality | 12 | 11,76% |
| Total | 102 | 100% |

Comments: 88.24% of patients reach complete remission by the end of induction phase. 12 patients (11.76%) died during treatment.

80 patients undergo blood culture during induction phase, among them 21 cases (26.25%) has positive. Bacteria that can be found are mostly nosocomial infection. Bacteria that can be isolated are: K. Pneumoniae, Staphylococcus Aerius, Staphylococcus group F, E. Coli, Pseudomonas Aeruginosa, Acinetobacter Sp, Serratia Marcescens and Candida fungus.

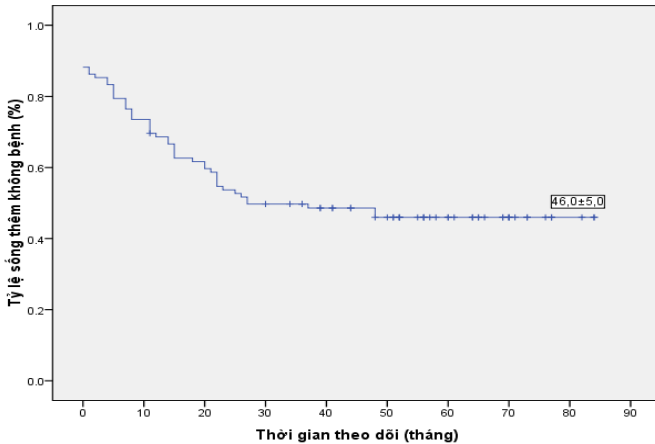
3.2.3 CCG 1961 protocol results based on Kaplan-Meier

90 patients continue post- induction and follow up (77 RER and 13 SER). Results show that 17 suffer from relapse (16.67%) and 26/90 patients died post- induction. Total number of patients under observation by the end of research is 47.



Graph 3.1 OS ratio based on Kaplan-Meier.

Percentage of OS patients for 5 years is $48.6 \pm 5.0\%$, survival for 1 year is 72.5% and survival for 2 years is 54.7%.



Graph 3.2 EFS ratio based on Kaplan-Meier.

EFS ratio for 5 years is $46.0 \pm 5.0\%$. Survival after 1 year rate is $68.6\% \pm 4.6\%$, survival after 2 years rate is $53.7\% \pm 5.0\%$.

Table 3.6. OS and EFS by gender

| Gender | 5 years OS | | | 5 years EFS | | |
|--------|------------|-----|-------------|-------------|-----|-------------|
| | % | SD | 95% CI | % | SD | 95% CI |
| Boys | 54,8 | 4,6 | 45,8 – 63,7 | 52,9 | 4,6 | 43,9 – 61,9 |
| Girls | 30,5 | 4,5 | 21,7 – 39,4 | 29,6 | 4,6 | 20,6 – 38,6 |
| | p = 0.006 | | | p = 0.01 | | |

Comments: Boys have higher OS ratio than girls, $54.8\% \pm 4.6\%$ and $30.5\% \pm 4.5\%$ respectively. EFS ratio of boys is also higher than that of girls ($52.9 \pm 4.6\%$ and $29.6 \pm 4.6\%$). Statistical significance $p < 0.05$.

Table 3.7 OS and EFS by age group

| Age | 5 years OS | | | 5 years EFS | | |
|-----------|------------|-----|-------------|-------------|-----|-------------|
| | % | SD | 95% CI | % | SD | 95% CI |
| < 10 | 46,8 | 6,2 | 34,7 – 59,0 | 45,1 | 4,5 | 36,3 – 54,0 |
| ≥ 10 | 47,1 | 4,5 | 38,3 – 55,9 | 46,1 | 6,3 | 33,7 – 58,5 |
| | p = 0.97 | | | p = 0.905 | | |

Comments: OS and EFS for children aged above and below 10 is $47.1 \pm 4.5\%$ and $46.8 \pm 6.2\%$, $45.1 \pm 4.5\%$ and $46.1 \pm 6.3\%$ respectively. There is no difference between the two age groups ($p > 0.05$).

Table 3.8. OS and EFS by bone marrow response on day 7.

| Day 7 response | OS by day 7 response | | | EFS by day 7 response | | |
|----------------|----------------------|-----|-------------|-----------------------|-----|-------------|
| | % | SD | 95% CI | % | SD | 95% CI |
| RER | 49,6 | 3,9 | 41,9 – 57,3 | 47,8 | 3,9 | 40,1 – 55,6 |
| SER | 31,1 | 8,1 | 15,1 – 39,8 | 30,4 | 8,3 | 14,2 – 46,6 |
| | p = 0.069 | | | p = 0.09 | | |

Comments: OS and EFS ratio of the RER on day 7 of induction phase are higher than that of the SER group (49.6% and 47%, 31.1% and 30.4%). However, this difference has no statistical significance ($p>0.05$).

Univariate analysis based on Cox's proportional hazard model on some prognostic factors such as age, gender, WBC count at diagnosis, lymphoblast on day 7 of induction phase, hypodiploid, translocation t(9;22), biphenotype, renal insufficiency, CD 10 (-) show that: gender factor and renal insufficiency affect patients' OS ($p<0.05$). Multivariate analysis on prognostic factors that affect OS indicates: 4 factors: gender, tumor lysis syndrome, lymphoblast day 7 and hypodiploid or translocation t(9;22) affect patients' OS ratio ($p<0.05$).

Chapter IV: DISCUSSION

4.1 CLINICAL PRESENTATIONS AND LABORATORY FINDINGS

4.1.1 Epidemiology and clinical presentations:

In our research, 129 patients are categorized into the high-risk ALL group. Among them, 102 undergo treatment and follow up according to the CCG 1961 protocol until the end of the research. In the high-risk ALL group, child patients aged above 10 are 31.8%, the majority of patients aged between 1 to 5: 45.7%. NH Nam shows that children aged ≥ 10 accounts for 46.3% while children aged 1-5 accounts for only 29.8%. This indicates that children are more likely to be categorized into high-risk group based on other poor conditions such as high WBC, hypodiploidy, biphenotyping. America with CCG 1961 protocol there are 1299 patients, age above 10 group takes up 63.2% (821 patients), age under 10 takes up 36.8% (478 patients). Boy: girl ratio is 2.07. This result is similar to that of local and foreign researchers – more commonly found in boys than in girls.

Table 3.1 shows the clinical features on admission: fever is the most common (90.7%), followed by hepatomegaly, splenomegaly and lymphadenopathy, petechie and bone pain. These are similar to what is found by NH Nam and Judith FM. There is no difference in terms of clinical characteristics between T and B cells ALL.

4.1.2 Hematologic characteristics:

Table 3.2 shows hematologic abnormalities at presentation. We usually visit cases in which upon diagnosis at NHP, lymphoblast have been found, for some children, lymphoblast take up 90%, other types of blood cells decrease substantially. Children ALL admission are usually afflicted with anemia by WHO standards (average Hb is 76.5g/L), very few patients do not have anemia (7%). WBC ≥ 50 G/L is 57.4% while Judith FM only has 17% and patients without anemia is 12%, NH Nam has WBC at diagnosis ≥ 50 G/L of 70.7% and 11% of patients have no anemia. Patients with the highest WBC is 686.51 G/L. Platelets < 100 G/L is 82.2%, similar to the 2 other local and foreign researchers. This shows that children ALL usually go to the hospital late. Since lymphoblast dominates over other types in bone marrow, all patients have decreased number of neutrophils, which is also the reason for fever due to bacterial infection, children will be treated with antibiotics and chemotherapy together.

4.1.3 Lymphoblast in bone marrow:

Classification FAB is still applied in Vietnam, this is the initial categorization that helps researchers to plan other tests such as immunophenotypic, cytogenetic, FISH. The FAB system defines L2 usually has worse prognosis than L1 in ALL although this characteristic no longer holds prognosis value recently. However, in some cases, morphologic classification is not adequate to make an accurate diagnosis and small number of patients was wrongly diagnosed with AML (4.7%), hence determination of the

immunophenotype classification is needed. The most common of immunophenotype in childhood ALL is B cell (81.4%), T cell is 13.18%. The percentage of lymphoblast found in this research is similar to that of other overseas researches: 80-85% of childhood ALL cases have predominant B cell precursors, T-cell is 15-20% of the cases across different researches. In our research, there are 29 cases (22.48%) of biphenotype (T or B cells or AML) but 25 cases have either B or T cell as the dominant phenotype, 4 cases in which both phenotypes are equally represented. Other researched in the world shows that ALL children with AML markers is 7-25%. Patients with ALL antigen CD 10 (+) or *common* ALL has better prognosis than those with CD10 (-), this results confirmed that 18.6% of patients has CD10 (-) and 81.4% has CD10 (+), patients with CD10 (-) usually have other unfavorable prognosis such as elevated WBC count, hypodiploid.

Cytogenetic: Since 2007, the Department of Bio- Molecular Genetics of NHP has started chromosomal culture for patients who are assumed to have leukemia. Until now, this test has been done frequently. However, we have limited results since the normal results takes up 59.8% whereas only 40.2% has abnormal chromosome, this result in overseas centre discovers 80% chromosomal abnormality among ALL patients. Nowadays, thanks to modern technology, in almost 100% of the cases, chromosomal abnormality is detected. Table 3.3 shows that the results of chromosomal culture from lymphoblast include: structural chromosomal abnormalities 12.3% (12/97 patients) and number chromosomal abnormalities: hypodiploidy 23.7% and hyperdiploidy is 4.1%. About structure: 6/12 is translocations, deletion is 4/12 and addition is 3/12. We only encounter 2/12 cases of unfavorable prognosis translocation t(9;22). High- risk ALL chromosomal abnormalities in our research with that

of PNT Van 2013 shows lower results. When doing research on chromosomal abnormalities in both childhood and adult ALL, this author discover 4 abnormal genetic combinations of 4 translocations t(12;21), t(9;22), t(4;11), t(1;19) takes up 25.7%. Nita LS has the percentage of patients with hypodiploid in 2 patient groups of 7.2% and 12.3%. Thus, NHP needs to apply more advanced technology to detect chromosomal abnormalities in ALL to help doctors choose the appropriate protocol. The 2 patients whose harmful translocation t(9;22) are detected and treated with CCG 1961 protocol have unfavorable prognosis such as elevate WBC count (181 G/L and 82.55G/L), hepatosplenomegaly, no response to treatment (M3 on day 7 of induction phase), one child aged above 10 and early relapse after consolidation phase, 1 child died after 4 months of treatment due to severe infection. In another patient 11q deletion is detected, which is a poor prognosis, this patient relapse early after 5 months of treatment. Hence, in our research, chromosomal abnormalities with unfavorable prognosis [hypodiploid, t(9;22) and 11q deletion] takes up 63.4% (26/41) of all the cases of chromosomal culture with abnormal results.

4.3 OUTCOME BASE ON CCG 1961 PROTOCOL:

4.3.1 Induction phase results:

According to CCG 1961 protocol, bone marrow aspirate must be checked on day 7 of induction phase to assess the response to treatment. Our research indicates that RER percentage is 83.9% (75.8% M1 and 8.1% M2), SER (M3) is 16.1% (table 3.4). When compared this result with that of the CCG 1961 research group (RER is 71.4% & SER is 28.6%), our SER percentage is higher but the death ratio before day 7 is higher (3/102) than that of CCG 1961 research (3/2057), showing that supportive care with ALL chemotherapy is an important factor leading to patients passing the

induction phase. Depends on each protocol, patients will undergo bone marrow assessment either on day 7 or day 14. Arika M (Japan) from 1988-1999 on 116 patients, which assess on day 14 shows that: 69 children are M1 (59.5%), 25 patients are M2 (21.6%), 22 patients are M3 (18.9%). This result is similar to ours. Before the end of induction phase, bone marrow aspirate will be carried out, we have 90 patients whose bone marrow assessment on day 28 confirms complete remission (M1) reach 100%. Schrappe M shows that failure therapy in this phase is 2.4%. Table 3.5 shows that complete remission after induction phase has 88.24%, death rate in this phase is 11.76%. Meanwhile, the American CCG 1961 research group has 21/2057 (1.02%), other groups in the world also have death rates in this stage between 1-2%. CV Ha (Hue) reported the ALL treatment death rate is 44% in the first 28 days of treatment. The reason for the high death rate is severe infection due to neutropenia and uncontrolled bleeding, brain hemorrhage. Comparing with other research groups in the world shows that death rate during induction phase is a serious problem that requires attention, supportive care such as proper & effective antibiotic usage and adequate supplement of blood products to prevent possible strokes has large impact on treatment results.

4.3.2 Side effect and toxic during induction phase:

The induction phase uses 4 drugs, thus the patient has to endure a large amount of chemotherapy, leading to more side effect as myelosuppression due to leukopenia, anemia, thrombocytopenia. There are some, but not significant, differences between the side effect ratio researched and that of researches by LT Phuong and BN Lan. These side effects are usually most serious from day 7-14 of the first stage, corresponding to mycositis, severe infection and fever neutropenia. When the bone marrow recovers, infection and

mycositis in children also decrease and return to normal on week 4 of induction phase.

4.3.3 Post induction of CCG 1961:

Among the 102 patients treated and follow up according to CCG 1961 protocol by the end of the research, 31/5/2015, the longest monitoring period from diagnosis to the end of the research is 84 months, the shortest period is 1 week when the patient died. There are 47 patients alive and among them 5 are expected to stop treatment in August (2 patients), December (2 patients) and 1 patient will stop in October 2015. By the end of the research, among the 38 deaths: 12 were during induction phase with the earliest being 1 day after starting treatment and latest being 26 days before the completion of induction phase (28 days).

Relapse percentage is 16.67% (17 patients), among them 15 patients relapse while the treatment (2 patients relapse very early in less than 6 months), this may be explained by unfavorable factors such as high level WBC $\geq 50\text{G/L}$ at diagnosis, hepatosplenomegaly, in 1 child we also find translocation Philadelphia t(9;22), monosomy chromosome 7 and hypodiploid, 1 child with 11q deletion. 2 patients relapse late. Other groups with the same relapse results: Ma-Spore 17.9%; CCG 1961 16.92%; UKALL 97-99: 16%. All 17 cases are bone marrow relapse with 1 case of testicular relapse and marrow relapse, no CNS relapse found. The number of patient's dies of post induction phase is 26 (25.5%). Our number is rather higher than Ma-Spore group, high-risk ALL has 78 patients and they have 7 patients died during treatment (9%). Australia uses the ANZCHOG (Study VIII) protocol for 66 high-risk ALL, death rate during treatment is 4.5% (3 patients). All these patients' deaths in our research are at home or local hospitals due to uncontrolled bleeding or infection before being transferred to NHP.

4.3.4 Outcome based on Kaplan-Meier:

Graph 3.1 & 3.2 shows OS and EFS rates 5 years. Based on this estimation, our OS result is $48,6 \pm 5,0\%$ and EFS is $46 \pm 5,0\%$. This is a humble result when compared to the result of CCG 1961 protocol published by Nita LS in 2007 with $80,4 \pm 1,4\%$ for OS and $71,3 \pm 1,6\%$ for EFS. Allen Yeoh (Singapore 2012) applied Ma-Spore protocol in 2003 give the results of 71.8% for OS rate 5 years and 50.6% for EFS rate 5 years. Arika M (Japan) has OS rate for high-risk group at $68,7 \pm 8,3\%$. Veeman A (Holland) published the high-risk ALL treatment based on Dutch ALL-9 (1997-2004) results of 71% for OS rate and 78% for EFS rate (5 years). This shows that not only using the correct medicine based on the protocol but also the doctor must have enough experience in supportive care and side effect treatment well, isolation therapy and healthy nutrition also increase patients' survival rates. Patients' deaths in our research are mostly due to infection as a result of severe neutropenia decrease and uncontrolled bleeding. Comparing OS and EFS 5 years ratio between boys and girls in our research shows significant difference: boys have better ratio than girls, this difference is statistically significant when $p < 0.05$. Allen Yeoh published the treatment results based on Ma-Spore protocol in 2003 when comparing between 2 genders show no difference, EFS rates after 8 years are 80% in boys and 81.1% in girls. Chritensen MS shows that boys have worse prognosis factors than girls but did not die of infection, girls have higher death rates due to infection of 4.4% compared to 2.1% in boys. Comparison results of OS and EFS between 2 age group in our research are different from that of other authors in the world. Allen Y research based on Ma-Spore protocol shows that there is a statistically significant difference between the EFS rate of 2 groups above and

below 9 years old ($p=0.000$), survival rate for age group >9 is 73.4% while age group <9 is 83.8% after 8 years. Bauruchel A shows that survival rate for age group <10 is higher than that of age group >10 in research by Dana Farber Cancer Institute (1991-2000), children aged below 10 ($n=685$) and children aged above 10 ($n=108$) shows EFS rates after 6.5 years is $85\pm 1\%$ & $77\pm 4\%$. However, these results do not have statistical significance ($p=0.09$). Among 90 patients continued with CCG 1961 protocol there are 77 show RER and 13 show SER on day 7 of induction phase. Comparison in terms of OS and EFS rates between these 2 groups show that RER patients have higher survival rate than SER patients. However, this difference is not statistically significant ($p>0.05$), maybe because the number of SER patients is small when among 16 SER patients only 6 complete treatment.

CONCLUSION

Based on research on 129 high-risk ALL patients and treatment based on CCG 1961 protocol for 102 patients at the Department of Oncology at National Hospital of Pediatrics, we reach these conclusions:

1. Clinical features and investigations of high-risk ALL patients:

- Children afflicted with high-risk ALL at NHP are usually between age 1-10 (69.2%), male patients are more common than female patients (boys: girls ratio is 2.07). The noticeable clinical characteristics of children admitted to hospital and suspected of leukemia is fever, pain in the bone, petechie, hepatosplenomegaly and lymphadenopathy. There is no difference in terms of clinical characteristics between B cell and T cell ALL.

- Hematologic characteristics: Anemia with Hb <90g/L takes up 76%, WBC count $\geq 50G/L$ is 57.4%, platelet $\leq 20G/L$ takes up 1/3 of the cases (29.5%). Lymphoblast rate of bone marrow is high (average 82.6%).

- Based on FAB classification, L1 high-risk ALL is more usual than L2 (55% versus 40.3%), a small percentage (4.7%) are AML but immunophenotype assessment shows ALL. Pre B high-risk childhood ALL takes up 81.4%, T is less common (13.18%), pre B or T ALL can be found but with other markers or biphenotype.

- Karyotype culture from bone marrow detect 40.2% with chromosomal abnormalities, among them hypodiploid is 23.7% and structural chromosomal abnormalities is 12.4%. Chromosomal abnormalities ratio with unfavorable prognosis [hypodiploid, translocation t(9;22) & 11q deletion] takes up 63.4% (26/41) of cases with abnormalities.

2. Treatment based on CCG 1961 protocol results:

- Complete remission of induction phase is 88.2%.

- OS rate and EFS rate 5 years based on Kaplan-Meier estimation are 48.6% and 46% respectively; boys have higher survival rates than girls (54.8% and 52.9% compare to 30.5% and 29.6%) with statistical significance with $p < 0.05$; the ratio of RER is higher than that of SER (49.6% & 47.8% compare to 31.5% & 30.4%) ($p > 0.05$).

- Common death rate is 37.25%, most are in induction phase and intensification phase. The common cause of death is serious infection and bleeding.

- Relapse percentage is 16.7%. Unfavorable factors such as gender, lymphoblast on day 7 of induction treatment, tumor lysis syndrome, hypodiploid and translocation t(9;22) have effect on outcome.

CONTRIBUTION VALUE OF RESEARCH

- This is the first research in which systematic assessment on high-risk ALL treatment based on an international protocol for Vietnamese children is made. The research indicates that half of the children afflicted with high-risk ALL can be cured in conditions provided at NHP.

- Although the survival rates for high-risk ALL children in NHP is still low compared to CCG 1961 protocol treatment results in other places in the world, the relapse results is similar to that of other international authors, deaths usually occur at induction phase and intensification phase thus it is possible to improve patients' survival rate by paying better attention to collaborative treatment.

REQUEST

1. When CCG 1961 protocol is applied, it is necessary to improve the quality of chromosomal abnormalities detection. To improve treatment results, adequate medicine must be provided, especially for patients who seek treatment at home.
2. Training and imparting treatment protocol for doctors and nurses in local hospitals to improve the overload situation in NHP.
3. According to international researches, the treatment result of twice intensifications is not better than one, the death rate in intensification phase is pretty high, thus application of arm A of CCG 1961 protocol should be considered.