

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ COOPRALL 2007 TRÊN BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO TÁI PHÁT TUYẾT XƯƠNG Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC TPHCM TỪ 2017-2021

Đặng Quốc Nhi¹, Huỳnh Nghĩa², Phan Thị Xinh²,
Võ Thị Thanh Trúc¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) tái phát ở trẻ em vẫn còn là nhóm có tiên lượng xấu, chưa được cải thiện trong những năm qua. Từ năm 2017, phác đồ COOPRALL-2007 được bệnh viện Truyền máu- Huyết học áp dụng điều trị cho bệnh nhi BCCDL tái phát lần đầu tiên.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ COOPRALL 2007 trên trẻ em bệnh bạch cầu cấp dòng lympho tái phát tủy xương tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 2017 - 2021

Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu mô tả hàng loạt ca.

Đối tượng nghiên cứu: Từ năm 2017 - 2021, 30 BN tái phát tủy xương thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được điều trị với phác đồ COOPRALL-2007 ở khoa Huyết học trẻ em 1 và 2 ở BV TMHH HCM.

Kết quả: Tuổi trung bình là 8.5 (1-16), tỉ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn là 76.7%, trong đó tế bào B đạt 90%, tế bào T đạt 50%, tái phát lần 2 khá cao, 60.9%. Thời gian sống toàn bộ (OS) và

không sự kiện (EFS) 4 năm lần lượt là $19.9\% \pm 10$ và $17.1\% \pm 8.8$. Các biến chứng trong quá trình điều trị đa số ở độ II-III, có 2 trường hợp tử vong liên quan đến điều trị.

Kết luận: Nghiên cứu bước đầu cho thấy hiệu quả của phác đồ COOPRALL-2007 trên nhóm BN BCCDL tái phát ở trẻ em với tỉ lệ đạt lui bệnh khá cao, OS và EFS 4 năm vẫn còn thấp. Kết quả điều trị ở nhóm BN BCCDL tế bào T còn thấp do đó kiến nghị tìm kiếm phương pháp điều trị mới trên nhóm này. Cần có 1 nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi lâu dài để có thể đánh giá chính xác hiệu quả phác đồ COOPRALL-2007.

Từ khóa: BCCDL tái phát, COOPRALL-2007, MRD, tái phát tủy xương, tế bào T.

SUMMARY

Background: The prognosis of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia is still unfavorable. It has not been improved over the years. Since 2017, the COOPRALL 2007 protocol has been applied by Blood transfusion and Hematology hospital to treat pediatric patients with relapse ALL for the first relapse.

Objective: Evaluation of the effectiveness of treatment of COOPRALL 2007 regimen on marrow relapsed in paediatric acute lymphoblastic leukemia at Blood Transfusion and Hematology hospital (BTH) from 2017 to 2021.

Subjects and Methods: retrospective description of 30 patients with first bone marrow

¹BV Truyền Máu-Huyết Học

²Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Quốc Nhi

SĐT: 0907.456.579

Email: dangquocnhi82@yahoo.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 29/9/2022

relapse from 2017-2021 who corresponded with inclusion criteria were treated with the COOPRALL-2007 regimen in the Pediatric Hematology Department at BTH.

Results: The mean age was 8.5 (1-16), the rate of complete remission was 76.7%, of which B-cells immunophenotype reached 90%, T-cells immunophenotype reached 50%, the rate of second relapse was quite high, 60.9%. The probabilities of overall survival (OS) and event-free survival (EFS) at 4 years were $19.9\% \pm 10$ and $17.1\% \pm 8.8$. Side effects of chemotherapy, as well as complications during treatment, were mostly in grades II-III, with 2 TRM (treatment-related mortality).

Conclusion: This study showed the effectiveness of COOPRALL-2007 regimen on treatment of first marrow relapse in childhood ALL that was high complete remission rate. The outcome of T-cell immunophenotype is still poor which supports the notion that these patients need further risk adjustment. A study with a larger sample size and longer follow-up time in future is needed to accurately assess the effectiveness of the COOPRALL-2007 regimen.

Keywords: relapsed ALL, COOPRALL-2007, marrow relapse, MRD, T-cell immunophenotype.

I. Đặt vấn đề

Bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) là bệnh lý ác tính thường gặp nhất ở trẻ em, chiếm khoảng 30% các bệnh ung thư và 75% các bệnh ung thư máu ở trẻ em [1]. Trong vài thập kỷ qua, những tiến bộ rõ rệt trong điều trị BCCDL ở trẻ em đã đạt được kết quả cao với thời gian sống toàn bộ (OS) trong 5 năm khoảng 80% [2]. Tuy nhiên, khoảng 10-15% bệnh nhân tái phát bệnh lại. Kết cục của BCCDL tái phát vẫn chưa được cải thiện trong những năm qua. Tuy nhiên, các nhóm

nguyên cứu ở Châu Âu và Bắc Mỹ (Children's Cancer Group-COG, Berlin-Frankfurt-Münster-BFM) đã thiết lập các yếu tố tiên lượng giúp phát triển phương pháp điều trị theo định hướng nguy cơ đối với BCCDL ở trẻ em tái phát: như định lượng tồn lưu bệnh tối thiểu (minimal residual disease-MRD), thời gian tái phát,... [10].

Hiện nay trên thế giới có rất nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng điều trị bệnh nhân BCCDL tái phát ở trẻ em. Nghiên cứu ALL-REZ BFM 95/96 từ năm 1995-2001 cho thấy MRD $<10^{-3}$ sau tấn công có giá trị tiên lượng quan trọng [5]. Nghiên cứu của COG từ năm 1996-2003 chứng minh thời gian tái phát có vai trò trong tiên lượng bệnh [8]. Tại Việt Nam, BV TMHH TPHCM có nghiên cứu của Phạm Hữu Luân và của Võ Thị Thanh Trúc đánh giá hiệu quả điều trị bệnh BCCDL tái phát ở trẻ em bằng phác đồ COOPRALL-97 và COOPRALL-2005 cho kết quả lui bệnh lần 2 sau tái tấn công là 70 - 76.9% [3],[4]. Từ năm 2017, phác đồ COOPRALL-2007 được bệnh viện áp dụng điều trị cho bệnh nhi BCCDL tái phát lần đầu tiên. Tuy nhiên, từ 2017 cho đến hiện nay vẫn chưa có báo cáo tổng quát về hiệu quả điều trị phác đồ này trên nhóm BN tái phát tủy xương. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu tổng quát: "Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ COOPRALL-2007 trên trẻ em bệnh bạch cầu cấp dòng lympho tái phát tủy xương tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học"

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu mô tả hàng loạt ca

Đối tượng nghiên cứu

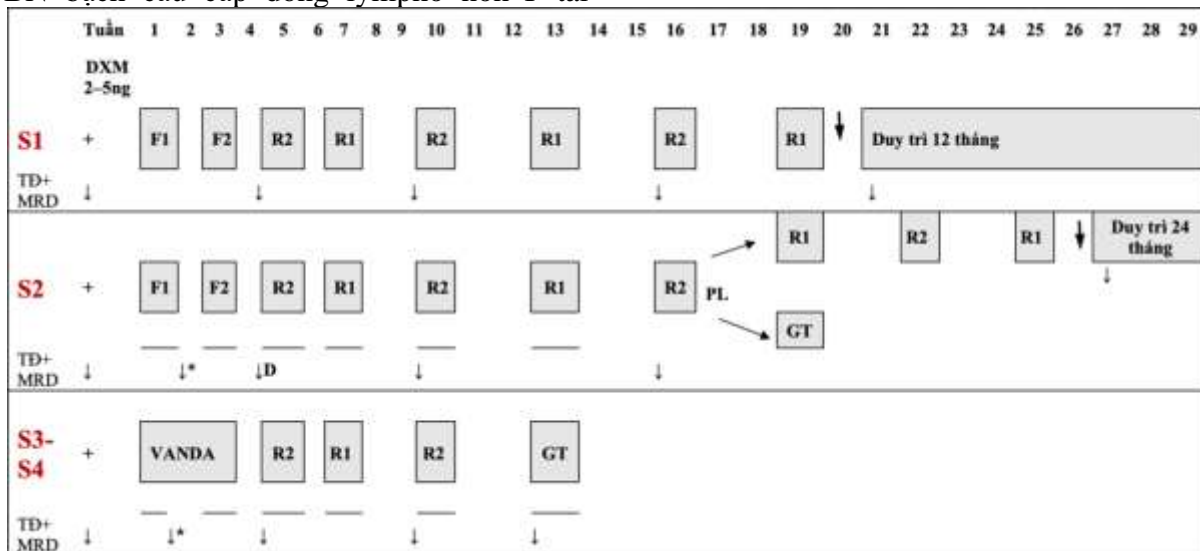
Tất cả bệnh nhi BCCDL điều trị phác đồ ban đầu FRALLE 2000 được chẩn đoán tái

phát tủy xương tại khoa Huyết học trẻ em Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2017 - 2021

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhi ≤ 16 tuổi, được chẩn đoán xác định BCCDL đã điều trị ban đầu với phác đồ FRALLE-2000, được chẩn đoán tái phát lần đầu liên quan tủy xương có hoặc không có tái phát ngoài tủy được điều trị phác đồ COOPRALL-2007 theo từng nhóm nguy cơ, không có chống chỉ định về tim mạch khi điều trị với Anthracyclines. Tiêu chuẩn loại trừ: bỏ điều trị, tổn thương cơ quan có chống chỉ định hoá trị liệu; trisomie 21.

Nhóm nguy cơ trung bình (S2): tất cả BN bạch cầu cấp dòng lympho non-T tái

phát tủy xương vào thời điểm ≥ 6 tháng sau khi ngưng điều trị lần 1 hoặc tất cả các BCCDL non-T tái phát nhiều nơi (kết hợp) với thời gian từ lúc chẩn đoán ban đầu đến lúc tái phát ≥ 18 tháng. **Nhóm nguy cơ cao (S3-4):** BCCDL non -T tái phát tủy đơn độc hoặc kết hợp lần 1 xảy ra vào thời điểm dưới 18 tháng kể từ lúc chẩn đoán ban đầu; hoặc BCCDL có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính hoặc tái sắp xếp MLL tái phát; hoặc BCCDL tế bào T tái phát tủy hay kết hợp bất kì thời điểm nào (S4). BN tái phát tủy đơn độc hơn 18 tháng và dưới 6 tháng sau khi ngưng hóa trị thì được phân vào nhóm S3.



Bảng 2: Sơ đồ điều trị chung của phác đồ COOPRALLE-2007

TD+MRD: tủy đồ + Minimal Residual Disease; GT: ghép tủy; DXM: Dexamethasone; PL: phân loại dựa vào MRD

Tiêu chuẩn lui bệnh được đánh giá theo WHO với tủy đồ và MRD thực hiện khi BN ra khỏi giai đoạn suy tủy hoặc chậm nhất là N28.

Tái phát lần 2 được định nghĩa là có sự tái xuất hiện tế bào bạch cầu cấp dòng

lympho ở bất cứ nơi nào trong cơ thể. Thời gian sống toàn bộ (OS) được định nghĩa là thời gian từ lúc bệnh nhân được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng lympho tái phát lần đầu liên quan tủy xương đến lúc tử vong hoặc chấm dứt nghiên cứu. Thời gian sống không sự kiện (EFS) được xác định bằng thời gian từ lúc chẩn đoán tái phát lần đầu liên quan tủy xương cho tới khi bệnh nhân tái phát lần 2 hoặc tử vong hoặc chấm dứt nghiên cứu.

Chúng tôi thu thập số liệu trên hồ sơ bệnh án, các xét nghiệm được lưu trên hệ thống, phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20. Giá trị $p < 0.05$ xem là có ý nghĩa thống kê.

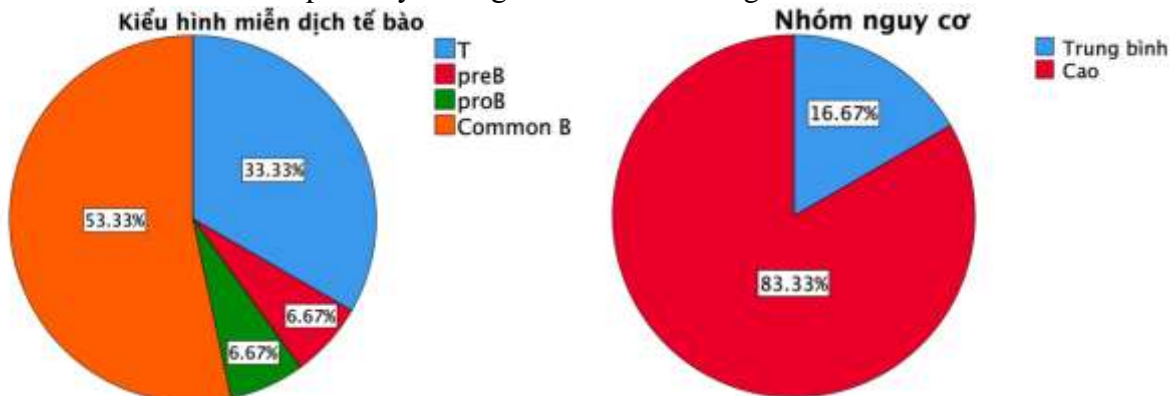
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ năm 2017 - 2021, chúng tôi ghi nhận có 30 trường hợp bạch cầu cấp dòng lympho tế bào B và tế bào T tái phát tủy xương lần

đầu có hoặc không có kết hợp tái phát ngoài tủy, được điều trị tái tấn công bằng phác đồ COOPRALL-2007.

3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Tỉ lệ nam: nữ là 4:1, tuổi trung bình 8.5 (1-16), 17 BN tái phát vào thời điểm rất sớm, 8 BN vào thời điểm sớm, 5 BN vào giai đoạn muộn, có 3BN tái phát kết hợp não - màng não, 2 BN theo dõi xâm lấn gan, 1 BN vừa có xâm lấn gan và cả TKTW



Hình 1: Kiểu hình miễn dịch tế bào - nhóm nguy cơ

Bảng 3: Đặc điểm lâm sàng và sinh học vào thời điểm chẩn đoán tái phát

Đặc điểm lâm sàng	Số người bệnh (n)	Tỷ lệ %
Thiếu máu	25	83.3
Sốt	5	16.7
Xuất huyết	11	36.7
Gan lách to	21	70
Đặc điểm sinh học		
Nồng độ huyết sắc tố (g/dL)	trung vị: 10.2	(9,5 - 11.2)
BC $> 50 \times 10^9/L$	6	20
TC $< 20 \times 10^9/L$	13	43.3
AST (U/L) > 45 hoặc ALT (U/L) > 45	9	30
Lactatedehydrogenase (U/L) > 440	13	43.3
Sinh học phân tử		
Giống lúc chẩn đoán	20	66.7
Không làm	5	16.7
Đột biến mới xuất hiện	5	16.7

3.2. Kết quả điều trị**Bảng 4: Tỷ lệ lui bệnh sau tái tấn công**

	Số BN (n)			P
	N (%)	TB (S2)	Cao (S3-4)	
Lui bệnh (CR)	23 (76.7)	5 (5/5)	18 (72)	0.3
Phân loại tế bào				
✓ T	5 (50)		5 (50)	.026
✓ B	18 (90)	5 (5/5)	13 (86.7)	
MRD:				
✓ MRD $\geq 10^{-3}$	11 (36.7)			
✓ MRD $< 10^{-3}$	10 (33.3)			
✓ Không làm	9 (30)			

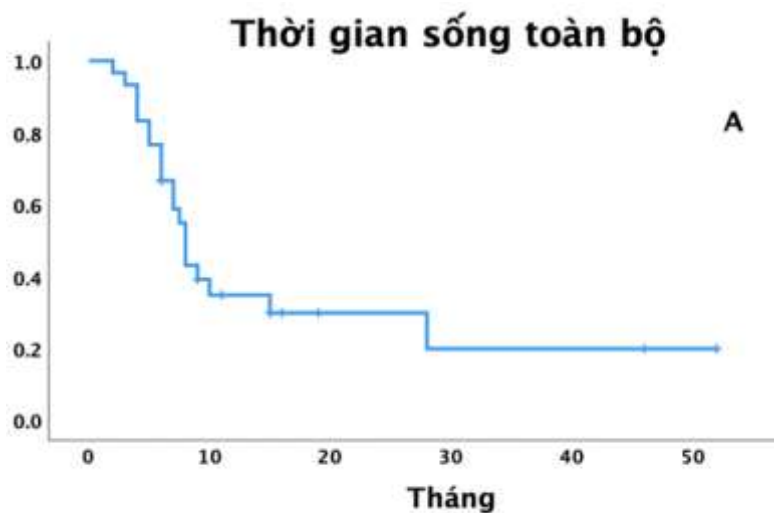
CR: complete remission - lui bệnh hoàn toàn, MRD: minimal residual disease - định lượng tồn lưu bệnh tối thiểu

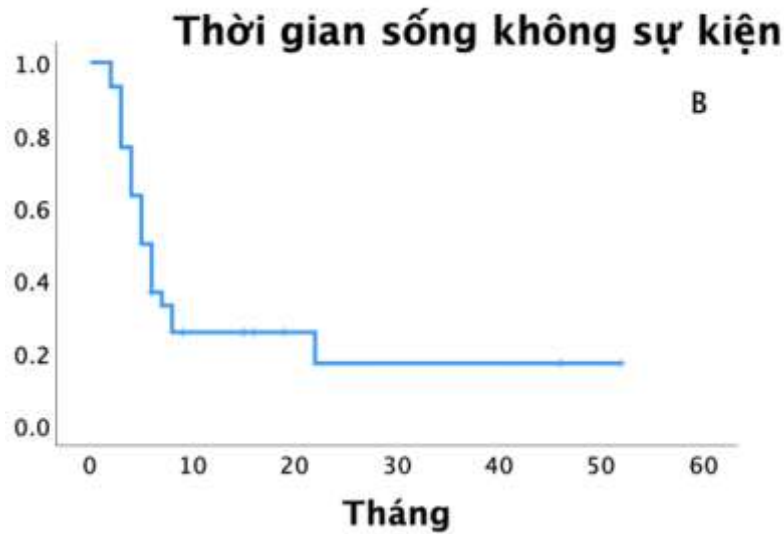
Tái phát lần 2 thường xảy ra ở tủy xương (đơn độc 78.5%)

Bảng 5: Tỷ lệ tái phát lần 2 theo nhóm nguy cơ và phân loại tế bào

	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	p
Tái phát chung (n=23)	14	60.9	0.056
Nguy cơ			
✓ TB (n=5)	1	20	
✓ Cao (n=18)	13	72.2	
Phân loại tế bào			
✓ T	4	80	0.61
✓ B	10	55.6	

Thời gian sống toàn bộ OS-4 năm là $19.9\% \pm 10$, thời gian sống không sự kiện EFS-4 năm là $17.1\% \pm 8.8$





Hình 2: Đồ thị biểu thị khả năng thời gian sống toàn bộ (OS) và không sự kiện (EFS)

Khảo sát đa biến cho thấy yếu tố nhóm nguy cơ ảnh hưởng lên trên cả OS và EFS-4 năm, yếu tố kiểu hình MD ảnh hưởng lên OS, không ảnh hưởng có ý nghĩa trên EFS

Bảng 6: Các yếu tố ảnh hưởng lên OS-EFS

	OS		EFS	
	HR	p	HR	p
MRD 10^{-3}	0.4	0.22	0.49	0.27
MRD $\geq 10^{-3}$	1.18	0.75	2.46	0.14
Nhóm nguy cơ	9.27	0.044	7.89	0.049
Kiểu hình MD	6.3	0.006	2.3	0.1

Các tác dụng phụ, biến chứng trong quá trình điều trị

Sốt giảm BCH xảy ra 100%, có 2 BN ghi nhận tử vong liên quan đến điều trị.

Bảng 7: Các biến chứng, tác dụng phụ trong quá trình điều trị

Độc tính	Số người bệnh / Tỷ lệ %			
	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Tăng men gan	6 (20)	3 (10)	5 (16.7)	
Tăng đường huyết		2 (6.7)		
Dị ứng L-Asparaginase		1 (3.3)	1 (3.3)	3 (10)
Chức năng tim			2 (6.7)	
Viêm bàng quang xuất huyết không do nhiễm trùng			2 (6.7)	1 (3.3)

IV. BÀN LUẬN

Từ năm 2017 tới năm 2021, chúng tôi ghi nhận có 30 BN trẻ em được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng lympho tái phát tủy xương lần đầu, đơn độc hoặc có kết hợp tái phát vị trí ngoài tủy (6 BN). Thời điểm tái phát thường xảy ra nhất là trong vòng 18 tháng đầu kể từ khi chẩn đoán (56.7%), kiểu hình MD tế bào B thường gặp hơn cả. Triệu chứng lâm sàng thường gặp là thiếu máu nhẹ và gan lách to. Đặc điểm sinh học ghi nhận số lượng BC tăng cao trên $50 \times 10^9/L$ chiếm 20% (6 BN), trong đó có 3 BN có số lượng BC trên $100 \times 10^9/L$, LDH là dấu chứng sinh học thường hay tăng nhất (43.3%). Men gan thường tăng, đặc biệt là những BN theo dõi xâm lấn gan. Về đặc điểm di truyền sinh học phân tử, chúng tôi ghi nhận đa số là xuất hiện lại các đột biến cũ của thời điểm lúc chẩn đoán bệnh, ghi nhận 5 trường hợp có đột biến mới.

30 bệnh nhân được phân chia điều trị theo nhóm nguy cơ: 25 BN thuộc nhóm nguy cơ cao (S3-4), 5 BN thuộc nhóm nguy cơ trung bình (S2). Tỷ lệ đạt lui bệnh sau tái tấn công được ghi nhận đạt 76.7% trên tổng số BN, trong đó tỷ lệ lui bệnh ở nhóm S3-4 là 72%, và 100% (5/5) ở nhóm S2, với $p=0.3$. Đánh giá tỷ lệ lui bệnh theo phân loại tế bào thì chúng tôi ghi nhận được dòng lympho B đạt tỷ lệ lui bệnh tốt hơn so với lympho T (90% vs 50%, $p=0.026$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả này so với các nghiên cứu trên thế giới như BFM-87 với 207 BN, tỷ lệ CR toàn thể là 87%, nhóm kiểu hình miễn dịch tế bào T là yếu tố tiên lượng xấu[6]. Nhóm nghiên cứu điều trị tái phát

NOPHO (bao gồm 91 BN điều trị phác đồ ban đầu với NOPHO ALL-92, ALL-2000) có tỷ lệ CR là 91%, nhóm nguy cơ cao là 82%, nhóm nguy cơ chuẩn là 97%, nhóm dòng tế bào T vẫn là yếu tố tiên lượng xấu [9], so với nghiên cứu RALLE Pilot 2004-2010, tỷ lệ đạt lui bệnh toàn thể là 90%[11].

Thời gian sống còn toàn bộ (OS) và thời gian sống không sự kiện (EFS) 4 năm của nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là: $19.9\% \pm 10$ và $17.1\% \pm 8.8$. Các yếu tố ảnh hưởng lên OS bao gồm dòng tế bào T, nhóm nguy cơ cao lần lượt với HR= 6.3 và $p=0.006$, HR 9.27 và $p=0.044$. Yếu tố ảnh hưởng lên EFS chỉ mỗi yếu tố nhóm nguy cơ cao với HR 7.89 và $p=0.049$. Điều này phù hợp với các nghiên cứu thế giới trước đây: kiểu hình miễn dịch tế bào T, phân nhóm nguy cơ cao là những yếu tố tiên lượng xấu[5],[7]. MRD vẫn chưa cho thấy ý nghĩa tiên lượng rõ ràng trong nhóm nghiên cứu chúng tôi, điều này khác biệt với các nghiên cứu thế giới, có thể do cỡ mẫu chúng tôi còn giới hạn nên chưa thấy rõ sự khác biệt này. Tỷ lệ OS và EFS - 4 năm của nghiên cứu chúng tôi khá thấp so với nghiên cứu thế giới do sự khác biệt về mẫu, đối tượng nghiên cứu. Các nghiên cứu của nhóm NOPHO ghi nhận OS - 5 năm dao động từ 36-51%, nghiên cứu này tính trên toàn bộ các phân nhóm nguy cơ, trong khi chúng tôi chỉ tính trên nhóm nguy cơ trung bình và cao[9]. Ở nghiên cứu RALLE Pilot 2004 - 2010 trên nhóm đối tượng liên quan tủy xương (40 BN) ghi nhận tỷ lệ OS - 5 năm và EFS - 5 năm là $37\% \pm 8$ [11]. Nghiên cứu chúng tôi cũng bị hạn chế về mặt ghép tế bào

gốc đồng loại trên nhóm BN nguy cơ cao chưa thật sự tiến hành trên tất cả BN có chỉ định do nhiều lý do: chi phí quá lớn, người cho phù hợp HLA không có, TBI chưa có ở Việt Nam trước đây.... Trong nghiên cứu chúng tôi, 1 BN chẩn đoán T-ALL tái phát kháng trị với điều trị tái tấn công Daunorubicin-Fludarabin-Cytarabine và cả phác đồ Nelarabine-Cyclophosphamide-Etoposide, BN được điều trị tái tấn công với phác đồ COOPRALL-2007 và đạt lui bệnh sau bloc VANDA. BN tái phát sớm sau 2 đợt củng cố R, và được điều trị lại với VANDA vẫn đạt lui bệnh về mặt tế bào học. BN được tiến hành ghép tế bào gốc haplo từ người cho là cha ruột, không may mắn là BN bị biến chứng tiểu máu kéo dài trong quá trình ghép TBG, tái phát vào N49, sau đó tử vong vì nhiễm trùng nặng, suy đa cơ quan vào N62 của sau ghép TBG.

Tỉ lệ tái phát lần 2 khá cao (60.9%), vị trí tái phát lại thường là tủy xương. Nhóm kiểu hình miễn dịch tế bào T có tỉ lệ tái phát cao hơn nhóm tế bào B (80% so với 55.6%) dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nhóm nguy cơ cao cũng có tỉ lệ tái phát cao hơn (72.2% so với 20%). Điều này bước đầu cho thấy sự ảnh hưởng của nhóm nguy cơ và kiểu hình miễn dịch lên nguy cơ tái phát lần 2. Một nguyên nhân có thể làm cho tỉ lệ tái phát của nghiên cứu chúng tôi cao là do tỉ lệ BN được ghép tế bào gốc đồng loại sau khi đạt lui bệnh khá thấp, 8/25 (32%).

Các biến chứng trong quá trình điều trị là sốt giảm bạch cầu hạt, tăng men gan, đa phần ở độ II-III. Có 2 trường hợp tử vong liên

quan đến điều trị, cả 2 đều xảy ra ở giai đoạn chờ mọc tủy xương trong quá trình ghép tế bào gốc đồng loại, 1 BN do nhiễm trùng nặng suy đa cơ quan tử vong, 1 BN do biến chứng GVHD tổn thương đa cơ quan, CMV tái hoạt nhiều lần và tử vong trong bệnh cảnh suy đa cơ quan. Điều này cho thấy vai trò quan trọng trong điều trị hỗ trợ giai đoạn suy tủy bao gồm: chế độ dinh dưỡng, chăm sóc theo dõi các biến chứng và các phương pháp điều trị chống thải ghép...

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi nhằm bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ COOPRALL-2007 trên BN bạch cầu cấp dòng lympho tái phát ở trẻ em. Kết quả ban đầu cho thấy hiệu quả phác đồ trên BN B-ALL và nhóm nguy cơ trung bình đạt hiệu quả cao với tỉ lệ lui bệnh là 90% và 100%. Điều trị trên T-ALL vẫn còn là 1 thách thức, vẫn cần thêm nhiều nghiên cứu thử nghiệm các thuốc mới, liệu pháp điều trị trúng đích trên nhóm BN này. OS và EFS 4 năm còn thấp, đặt ra câu hỏi nghiên cứu trong tương lai tìm kiếm các liệu pháp điều trị duy trì kéo dài kết quả lui bệnh cho BN. Các biến chứng và tác dụng phụ của phác đồ trong giới hạn chấp nhận được. Do đó, chúng tôi kết luận phác đồ COOPRALL-2007 phù hợp cho điều trị tái tấn công trên BN bạch cầu cấp dòng lympho tái phát ở trẻ em.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bạch Quốc Khánh, Trần Thị Minh Hương, Nguyễn Hà Thanh (2004), "Đặc

- điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh leukemia cấp dòng lympho tại Viện Huyết Học và Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai". Y Học thực hành, 497, 81-84.
2. **Nguyễn Thị Minh Thy.** (2006). Đánh giá hiệu quả điều trị bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em bằng phác đồ FRALLE-93. Unpublished Luận văn tốt nghiệp Thạc sĩ, Đại học Y Dược, TP HCM.
 3. **Phạm Hữu Luân.** (2013). Khảo sát tình trạng tái phát trên bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em đạt lui bệnh sau điều trị tấn công với phác đồ FRALLE 2000. Unpublished Luận văn Chuyên Khoa Cấp II, Đại học Y Dược, TP HCM.
 4. **Võ Thị Thanh Trúc** (2016), "Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho tái phát ở trẻ em bằng phác đồ COOPRALL-2005". Tạp chí y học Việt Nam, 446, 1067-1073.
 5. **Eckert C., von Stackelberg A., Seeger K., et al.** (2013), "Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96". Eur J Cancer, 49(6), 1346-1355.
 6. **Einsiedel H. G., von Stackelberg A., Hartmann R., et al.** (2005), "Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87". J Clin Oncol, 23(31), 7942-7950.
 7. **Locatelli Franco, Schrappe Martin, Bernardo Maria Ester, et al.** (2012), "How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia". Blood, 120(14), 2807-2816.
 8. **Malempati S., Gaynon P. S., Sather H., et al.** (2007), "Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG-1952". J Clin Oncol, 25(36), 5800-5807.
 9. **Oskarsson T., Söderhäll S., Arvidson J., et al.** (2016), "Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome". Haematologica, 101(1), 68-76.
 10. **Rivera G. K., Zhou Y., Hancock M. L., et al.** (2005), "Bone marrow recurrence after initial intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia". Cancer, 103(2), 368-376.
 11. **Saarinen-Pihkala U. M., Parto K., Riikonen P., et al.** (2012), "RALLE pilot: response-guided therapy for marrow relapse in acute lymphoblastic leukemia in children". J Pediatr Hematol Oncol, 34(4), 263-270.