

## BƯỚC ĐẦU KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HỌC VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM TÁI PHÁT THẦN KINH TRUNG ƯƠNG ĐƠN ĐỘC TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Huỳnh Quang Đạt<sup>1</sup>, Nguyễn Quốc Thành<sup>1</sup>, Huỳnh Nghĩa<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu này được thực hiện nhằm bước đầu khảo sát các đặc điểm lâm sàng, sinh học và kết quả điều trị nhóm bệnh BCCDL trẻ em tái phát TKTW đơn độc tại BV Truyền máu Huyết học.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 36 bệnh nhi ( $\leq 16$  tuổi) được chẩn đoán BCCDL tái phát TKTW đơn độc lần đầu sau khi đạt lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn tấn công của phác đồ FRALLE 2000. Thiết kế nghiên cứu: hồi cứu, mô tả loạt ca.

**Kết quả:** Tỷ lệ tái phát chung là 30.9%, tỷ lệ tái phát TKTW đơn độc là 11.1%. OS, EFS-3 năm của nhóm tái phát TKTW đơn độc lần lượt là  $64.7 \pm 10.2\%$ ,  $50.8 \pm 9.6\%$ . OS, EFS-3 năm ở nhóm điều trị COOPRALL-07, tiếp tục FRALLE 2000 lần lượt là  $53.9 \pm 23.5\%$  và  $50 \pm 14.4\%$ ,  $66.2 \pm 11.8\%$  và  $53.3 \pm 11.5\%$  ( $p > 0.05$  với OS và EFS).

**Kết luận:** Việc điều trị BCCDL trẻ em tái phát TKTW đơn độc cho những kết quả khả quan. Việc tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 sau khi sạch blast trong DNT, có thể được cân nhắc ở

những bệnh nhân không có khả năng nhận điều trị bằng phác đồ cứu vớt. Vai trò của phác đồ COOPRALL 2007 ở nhóm BCCDL trẻ em tái phát TKTW đơn độc cần được thực hiện thêm các nghiên cứu chuyên sâu để làm rõ.

### SUMMARY

#### INITIAL INVESTIGATION OF CLINICAL, BIOLOGICAL FEATURES AND TREATMENT RESULTS OF ISOLATED CENTRAL NERVOUS SYSTEM RELAPSE OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

**Objectives:** This study was conducted to initially investigate the clinical, biological and treatment results of the group of children with isolated central nervous system relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia at Blood Transfusion Hematology Hospital.

**Patients and methods:** 36 pediatric patients ( $\leq 16$  years old) were diagnosed with first isolated CNS relapse after achieving complete remission after the induction phase of the FRALLE 2000 regimen. Study design: retrospective, case series description.

**Results:** The overall relapse rate was 30.9%, the isolated CNS relapse rate was 11.1%. Three year-OS, EFS of the patients with isolated CNS relapse were  $64.7 \pm 10.2\%$ ,  $50.8 \pm 9.6\%$ , respectively. Three year-OS, EFS in patients treated with COOPRALL-07, or continued

<sup>1</sup>*Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh, Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Quang Đạt

SĐT: 0775.597.684

Email: hqdat95@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022

Ngày duyệt bài: 26/9/2022

FRALLE 2000 were  $53.9 \pm 23.5\%$  and  $50 \pm 14.4\%$ ,  $66.2 \pm 11.8\%$  and  $53.3 \pm 11.5\%$ , respectively ( $p > 0.05$  with OS and EFS).

**Conclusion:** The treatment of children with isolated CNS relapse gives positive results. Continuation of the FRALLE 2000 regimen after CSF blast clearance may be considered in patients unable to receive salvage therapy. The role of COOPRALL 2007 regimen in the patients with isolated CNS relapse requires further in-depth studies to clarify.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) là bệnh ác tính thường gặp nhất ở trẻ em. Cùng với sự tiến bộ về các phương tiện kỹ thuật và thuốc men, việc điều trị nhóm bệnh này được cải thiện đáng kể. Tuy nhiên, tỉ lệ tái phát bệnh còn cao, 20-25% trường hợp BCCDL cuối cùng sẽ tái phát bệnh. Và tiên lượng sống còn của bệnh tái phát còn chưa khả quan, kể cả nhóm tái phát thần kinh trung ương (TKTW) đơn độc.

Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, việc điều trị tái phát chưa đồng nhất, đặc biệt là ở nhóm tái phát TKTW đơn độc. Bệnh nhi có thể tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 hoặc được điều trị bằng phác đồ COOPRALL 2007. Hiện nay, chưa có nhiều nghiên cứu trong nước về nhóm bệnh BCCDL tái phát nói chung và tái phát TKTW đơn độc nói riêng. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm bước đầu khảo sát các đặc điểm lâm sàng, sinh học và kết quả điều trị nhóm bệnh BCCDL trẻ em tái phát TKTW đơn độc.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** 36 bệnh nhi ( $\leq 16$  tuổi) được chẩn đoán BCCDL tái phát TKTW đơn độc lần đầu sau khi đạt lui bệnh

hoàn toàn sau giai đoạn tấn công của phác đồ FRALLE 2000 từ 01/01/2017 đến 30/05/2022 tại BV. Truyền máu Huyết học.

**Thiết kế nghiên cứu:** Hồi cứu, mô tả hàng loạt ca.

### Một số định nghĩa:

Tất cả bệnh nhi BCCDL mới chẩn đoán được điều trị với phác đồ FRALLE 2000 cho đến khi hết phác đồ hoặc tái phát. Tái phát tùy đơn độc khi có  $>25\%$  tế bào lymphoblast xuất hiện lại trong tủy xương và không có dấu hiệu tái phát ngoài tủy. Tái phát tùy kết hợp là khi hiện diện  $\geq 5\%$  tế bào lymphoblast trong tủy xương (tối thiểu 1 vị trí chọc tủy) kết hợp với xâm lấn ngoài tủy. Tái phát não – màng não đơn độc là khi số lượng bạch cầu  $>5/mm^3$  và có tế bào lymphoblast trong dịch não tủy (DNT) hoặc tổn thương các dây thần kinh sọ. Và hiện diện  $<5\%$  tế bào lymphoblast trong tủy xương (2 vị trí chọc tủy khác nhau). Tái phát rất sớm, sớm, và muộn lần lượt là khi thời gian từ lúc chẩn đoán ban đầu đến lúc tái phát  $< 18$  tháng, tái phát vào thời điểm  $\geq 18$  tháng kể từ khi có chẩn đoán ban đầu nhưng  $< 6$  tháng sau khi ngưng điều trị lần 1, và tái phát vào thời điểm  $\geq 6$  tháng sau khi ngưng điều trị lần 1 [1].

Tất cả bệnh nhân tái phát TKTW đơn độc được tiêm kênh tủy (IT) 3 thuốc (methotrexate, cytarabine, hydrocortisone) cách ngày cho đến khi không còn phát hiện blast trong dịch não tủy (DNT). Thông thường nếu hơn 5 mũi IT mà vẫn còn blast trong DNT được xem là thất bại. Sau khi sạch blast trong DNT, bệnh nhi tái phát TKTW đơn độc được điều trị với phác đồ COOPRALL 2007, hoặc được tiếp tục điều trị với phác đồ FRALLE 2000. Thời gian sống còn toàn bộ (Overall survival, OS) được tính từ lúc bắt đầu IT cho đến lúc bệnh nhân

tử vong hoặc khi kết thúc nghiên cứu. Thời gian sống không biến cố (Event free survival, EFS) được tính từ lúc bắt đầu IT cho đến lúc bệnh nhân tái phát, tử vong, hoặc kết thúc nghiên cứu.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### Đặc điểm bệnh nhân

Từ tháng 01/2017 đến hết tháng 5/2022, có 323 bệnh nhi được chẩn đoán BCCDL và điều trị phác đồ FRALLE 2000, đạt lui bệnh hoàn toàn sau giai đoạn tấn công. Trong đó, có 100 (30.6%) trường hợp có bệnh tái phát; trong đó, có 59 trường hợp tái phát tủy xương đơn độc, 3 trường hợp tái phát tủy kết hợp cơ quan ngoài tủy, 2 trường hợp tái phát tinh hoàn đơn độc, và 36 (11.1%) trường hợp tái phát TKTW đơn độc.

Bảng 1 mô tả đặc điểm những bệnh nhi tái phát TKTW đơn độc. Tại thời điểm mới chẩn đoán BCCDL, phần lớn bệnh nhân là nam (63.9%). Về mặt hình thái tế bào, phân nhóm ALL L2 chiếm đa số (80,6%). Có 1 trường hợp (2.8%) có xâm lấn TKTW tại thời điểm chẩn đoán. Kiểu hình miễn dịch tế bào B chiếm đa số (80.6%). Bất thường NST thường gặp nhất là bộ nhiễm sắc thể đa bội (27.8%). Phần lớn các trường hợp B-ALL được điều trị với nhóm B (theo phác đồ

FRALLE 2000), là nhóm điều trị cho các trường hợp có đặc điểm tiên lượng xấu. Trong 30 trường hợp được đánh giá MRD sau giai đoạn hóa trị liệu tấn công, 66.7% bệnh nhi có MRD <math>10^{-4}</math>.

Tại thời điểm chẩn đoán tái phát TKTW, tuổi tái phát trung vị là  $5.5 \pm 3.4$  (khoảng từ 1 tuổi – 16 tuổi), phân bố vào các nhóm <5 tuổi, 5-10 tuổi, và >10 tuổi với tỉ lệ lần lượt là 30.6%, 58.3%, và 11.1%. Thời gian lui bệnh lần 1 trung bình là  $11.8 \pm 1.6$  tháng (khoảng từ 1 tháng – 37 tháng); trong đó 27 (75%) trường hợp tái phát rất sớm, 9 (25%) trường hợp tái phát sớm. Triệu chứng lâm sàng tại thời điểm tái phát thường xuất hiện là đau đầu (83.3%) và nôn ói (52.8%). Nồng độ hemoglobin, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trung bình trong máu ngoại vi lần lượt là  $11.1 \pm 1.5$  g/dL,  $4.4 \pm 2.1$  K/ $\mu$ L và  $233 \pm 88$  K/ $\mu$ L. Tại thời điểm tái phát TKTW, 18 trường hợp được đánh giá MRD; trong đó có 2 trường hợp có MRD >math>10^{-4}</math>. Sau khi tái phát TKTW đơn độc, tất cả bệnh nhi được tiêm kênh tủy 3 thuốc, cách ngày cho đến khi sạch tế bào blast trong DNT, 24 (66.7%) trường hợp được tiếp tục phác đồ FRALLE 2000, 12 (33.3%) trường hợp được chuyển sang điều trị với phác đồ COPRALL 2007.

**Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhi tái phát TKTW đơn độc**

| Đặc điểm                                 | Bệnh nhân (N=36) |
|--|------------------|
| <b>Tại thời điểm mới chẩn đoán BCCDL</b> |                  |
| Giới tính                                |                  |
| Nam                                      | 23 (63.9)        |
| Nữ                                       | 13 (36.1)        |
| Hình thái học theo FAB                   |                  |
| ALL-L1                                   | 7 (19.4)         |
| ALL-L2                                   | 29 (80.6)        |
| Tình trạng CNS lúc mới chẩn đoán         |                  |
| CNS 1                                    | 35 (97.2)        |

| <b>Đặc điểm</b>                                      | <b>Bệnh nhân (N=36)</b>       |
|--|-------------------------------|
| CNS 2  | 0                             |
| CNS 3  | 1 (2.8)                       |
| Kiểu hình miễn dịch                                  |                               |
| Dòng B   | 29 (80.6)                     |
| Dòng T   | 7 (19.4)                      |
| Bất thường nhiễm sắc thể                             |                               |
| Đa bội   | 10 (27.8)                     |
| Thiếu bội  | 0                             |
| t(12;21)   | 2 (5.6)                       |
| t(1;19)  | 3 (8.3)                       |
| Tái sắp xếp 11q23                                    | 0                             |
| t(9;22)  | 2 (5.6)                       |
| Phân nhóm điều trị theo FRALLE 2000                  |                               |
| A1   | 4 (11.1)                      |
| A2   | 0                             |
| A3   | 1 (2.8)                       |
| B1   | 12 (33.3)                     |
| B2   | 12 (33.3)                     |
| T1   | 4 (11.1)                      |
| T2   | 3 (8.3)                       |
| MRD sau tấn công FRALLE 2000                         |                               |
| <0.01%   | 20 (55.6)                     |
| >0.01%   | 10 (27.8)                     |
| Không xác định                                       | 6 (16.7)                      |
| <b>Tại thời điểm chẩn đoán tái phát TKTW đơn độc</b> |                               |
| Tuổi tái phát  | 5.5±3.4 (1 tuổi – 16 tuổi)    |
| <5 tuổi  | 11 (30.6)                     |
| 5-10 tuổi  | 21 (58.3)                     |
| >10 tuổi   | 4 (11.1)                      |
| Thời gian lui bệnh lần 1 (tháng)                     | 11.8±1.6 (1 tháng – 37 tháng) |
| Thời điểm tái phát TKTW                              |                               |
| Rất sớm  | 27 (75)                       |
| Sớm  | 9 (25)                        |
| Muộn   | 0                             |
| Triệu chứng tại thời điểm tái phát TKTW              |                               |
| Đau đầu  | 30 (83.3)                     |
| Nôn ói   | 19 (52.8)                     |
| Nhìn mờ  | 5 (13.9)                      |
| Liệt dây thần kinh sọ                                | 0                             |
| Liệt vận động  | 1 (2.8)                       |

| Đặc điểm                          | Bệnh nhân (N=36) |
|-----------------------------------|------------------|
| Co giật                           | 3 (8.3)          |
| Huyết đồ tại thời điểm tái phát   |                  |
| Hemoglobin (g/dL)                 | 11.1±1.5         |
| Số lượng bạch cầu (K/ $\mu$ L)    | 4.4±2.1          |
| Số lượng tiểu cầu (K/ $\mu$ L)    | 233±88           |
| MRD tại thời điểm tái phát        |                  |
| >0.01%                            | 2 (5.6)          |
| <0.01%                            | 16 (44.4)        |
| Không đánh giá                    | 18 (50)          |
| Còn tế bào blast/DNT sau 5 mũi IT |                  |
| Có                                | 2 (5.6)          |
| Không                             | 34 (94.4)        |
| Điều trị sau tái phát             |                  |
| Tiếp tục phác đồ FRALLE 2000      | 24 (66.7)        |
| Phác đồ COOPRALL 2007             | 12 (33.3)        |
| Tình trạng hiện tại               |                  |
| Duy trì lui bệnh                  | 20 (55.6)        |
| Tái phát                          | 11 (30.6)        |
| Tử vong                           | 5 (13.9)         |

### 3.2. Đáp ứng điều trị

Tiêm kênh tủy 5 mũi có thể làm sạch blast trong DNT ở 34/36 (94.4%) trường hợp. Với thời gian theo dõi dài nhất 59 tháng sau điều trị tái phát TKTW đơn độc, có 11/36 (30.6%) trường hợp tái phát lần 2, 5/36 (13.9%) trường hợp tử vong, số còn lại vẫn duy trì lui bệnh lần 2 đến khi kết thúc nghiên cứu. OS, EFS-3 năm của nhóm bệnh nhi tái phát TKTW đơn độc lần lượt là 64.7±10.2%, 50.8±9.6%.

OS, EFS-3 năm của nhóm trẻ tái phát <5 tuổi, từ 5-10 tuổi, và >10 tuổi lần lượt là 77.8±13.9% và 59.7±19.8%, 61.2±15% và 52.4±10.9%, 33.3±27.2% và 25.0± 21.7% ( $p>0.05$  cho cả OS và EFS). OS, EFS-3 năm của nhóm có kiểu hình miễn dịch tế bào B và tế bào T lần lượt là 71.3±11.8% và 52±11.3%, 42.9±18.7% và 42.9±18.7% ( $p>0.05$  với cả OS và EFS). Với thời gian theo dõi dài nhất là 20 tháng ở nhóm tái phát

sớm, OS và EFS-20 tháng của nhóm tái phát rất sớm và tái phát sớm lần lượt là 78.8±8.4% và 62.4±9.4%, 71.1±18% và 40±17.4% ( $p>0.05$  với cả OS và EFS).

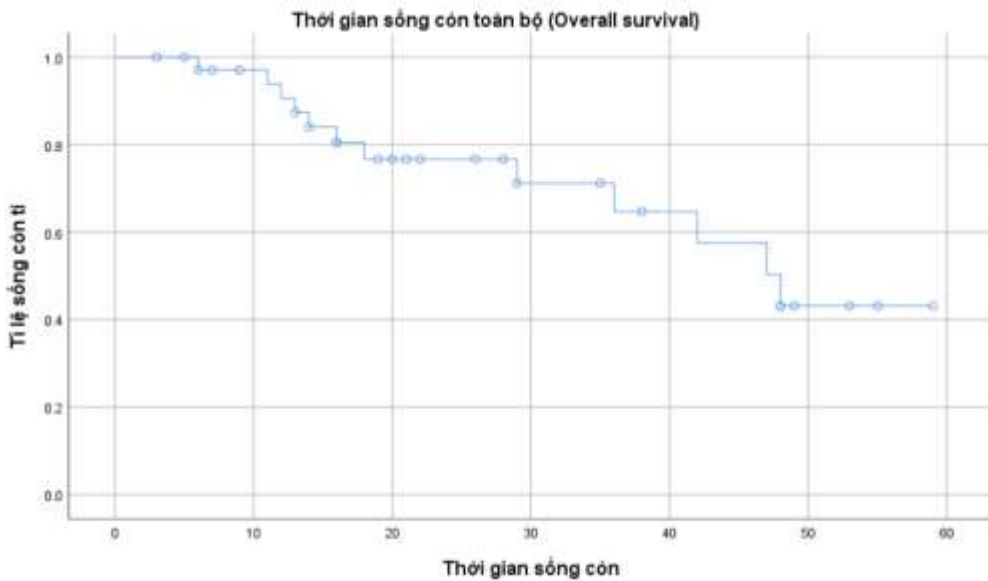
Ở nhóm điều trị phác đồ COOPRALL 2007, OS, EFS-3 năm lần lượt là 53.9±23.5% và 50±14.4%. 11/12 bệnh nhân đạt được lui bệnh lần 2 sau block F1-F2 của phác đồ, trường hợp còn lại tử vong do hóa trị liệu. Với thời gian theo dõi dài nhất ở nhóm này là 48 tháng sau tái phát, có 2 (16.7%) trường hợp tử vong, 6 (50%) trường hợp tái phát lần 2, và 5 (41.7%) trường hợp duy trì lui bệnh đến khi kết thúc nghiên cứu. Trong số 2 trường hợp tử vong, một trường hợp tử vong do biến chứng nhiễm trùng huyết trong quá trình hóa trị, trường hợp còn lại tử vong sau khi tái phát lần 2 tại tủy xương. Trong 6 trường hợp tái phát, 4/6 trường hợp tái phát thần kinh trung ương đơn độc, 1/6 trường hợp tái phát tủy xương đơn

độc và 1/6 trường hợp tái phát tủy xương kết hợp thành kinh trung ương.

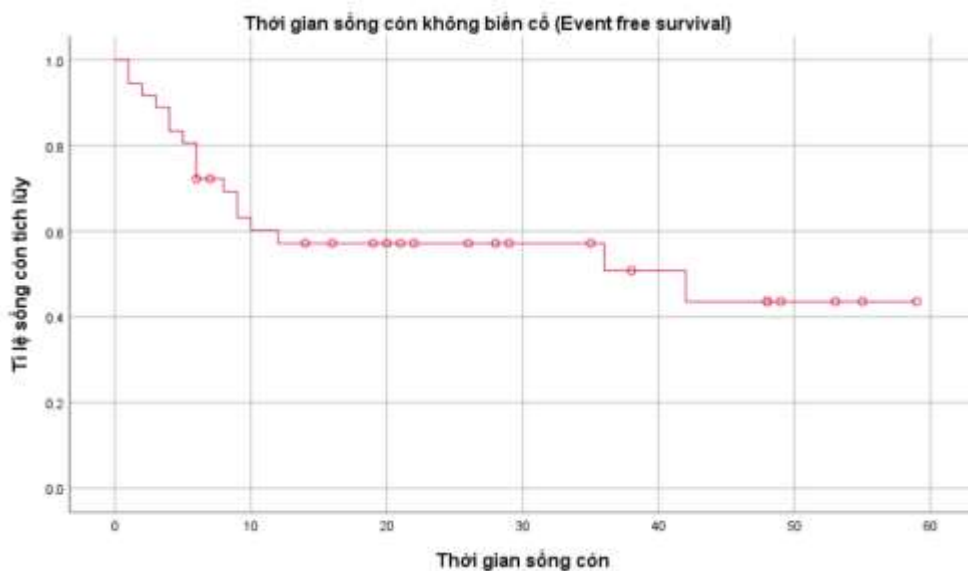
Ở nhóm tiếp tục điều trị với phác đồ FRALLE 2000, OS, EFS tại thời điểm 3 năm lần lượt là  $66.2 \pm 11.8\%$  và  $53.3 \pm 11.5\%$ . Với thời gian theo dõi dài nhất là 59 tháng sau khi tái phát, có 3 (12.5%) trường hợp tử vong, 8 (33.3%) trường hợp tái phát lần 2, và

15 (62.5%) trường hợp duy trì lui bệnh đến khi kết thúc nghiên cứu. Trong 8 trường hợp tái phát, 4/8 trường hợp tái phát tủy xương (đơn độc hoặc kết hợp), và 4/8 trường hợp còn lại tái phát TKTW đơn độc.

So sánh kết quả OS, EFS của hai nhóm điều trị đều không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0.05$ ).



**Hình 1: Thời gian sống còn toàn bộ (overall survival) bệnh nhi tái phát TKTW đơn độc**



**Hình 2: Thời gian sống còn không biến cố (event free survival) bệnh nhi tái phát TKTW đơn độc**

**Bảng 2: Kết cục sau điều trị tái phát TKTW đơn độc**

|  | <b>Phác đồ COOPRALL-07 (n=12)</b> | <b>Tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 (n=24)</b> | <b>Mức ý nghĩa</b> |
|--|-----------------------------------|--|--------------------|
| Thời gian sống còn toàn bộ (OS)–3 năm (tháng)        | 53.9±23.5%                        | 66.2±11.8%                                 | P>0.05             |
| Thời gian sống còn không biến cố (EFS)–3 năm (tháng) | 50±14.4%                          | 53.3±11.5%                                 | P>0.05             |
| Đạt lui bệnh hoàn toàn sau block F1-F2               | 11/12 (91.7)                      | Không đánh giá                             |                    |
| Duy trì lui bệnh                                     | 5 (41.7)                          | 15 (62.5)                                  | P>0.05             |
| Tái phát   | 6 (50)                            | 8 (33.3)                                   |                    |
| Tử vong  | 2 (16.7)                          | 3 (12.5)                                   |                    |
| Vị trí tái phát                                      |                                   |  | P>0.05             |
| Tủy đơn độc  | 1                                 | 1  |                    |
| Tủy kết hợp  | 1                                 | 3  |                    |
| Ngoài tủy đơn độc                                    | 4                                 | 4  |                    |

#### IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và sinh học của những bệnh nhân trong nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán và thời điểm tái phát TKTW tương đồng với các nghiên cứu khác thực hiện trong nước. Tỷ lệ bệnh tái phát của chúng tôi là 30.9%, cao hơn so với các nghiên cứu khác; tỷ lệ này của tác giả T.T.M.Khang là 19.6%[2], của tác giả P.H.Luôn là 24.6%[3], và của tác giả P.N.Tường là 16.7%[4]. Thời gian tái phát trung bình là 16.2±1.4 tháng. Tủy xương là vị trí tái phát thường gặp nhất. Tỷ lệ tái phát TKTW đơn độc đơn độc là 11.1%. Những kết quả này tương đồng với các nghiên cứu tương tự [2], [3]. Chỉ có 1 trường hợp có blast trong DNT (CNS-3) tại thời điểm chẩn đoán. Tình trạng CNS-3 đã được xác nhận là yếu tố tiên lượng xấu độc lập dự đoán tái phát TKTW (cả đơn độc và kết hợp). Theo

Sirvent và các cộng sự, tần suất mới mắc tích lũy của tái phát TKTW của bệnh nhân lần lượt là 3.3% cho nhóm CNS-1, và 12.8% cho nhóm CNS-3 (HR 2.89, p=0.03) [5]. Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi có MRD sau tấn công <math>10^{-4}</math>. Mức MRD sau tấn công từ lâu được sử dụng để dự đoán tái phát, làm giảm đáng kể tầm quan trọng của các yếu tố tiên lượng thông thường. Tuy nhiên, nghiên cứu AIEOP-BFM 2000 gợi ý rằng những tái phát ngoài tủy, đặc biệt là những trường hợp tái phát đơn độc, có thể không thể được dự đoán bằng đáp ứng MRD trong tủy xương, kể cả khi sử dụng ngưỡng  $10^{-4}$  [5], [6].

Hầu hết biểu hiện triệu chứng lâm sàng lúc chẩn đoán tái phát TKTW đơn độc của các bệnh nhân trong nghiên cứu là đau đầu và nôn ói. Số lượng các tế bào máu trong máu ngoại vi trong giới hạn bình thường.

Các nghiên cứu trước đó cũng cho kết quả tương tự [2], [3]. Điều này có thể là do quần thể tế bào blast trong tủy xương vẫn giữ ở mức bình thường về số lượng, không làm ảm đạm sự phát triển của các dòng tế bào tạo máu. Do đó, giá trị số lượng các dòng tế bào máu ngoại vi không giúp gợi ý tái phát TKTW đơn độc.

Tỉ lệ OS, EFS-3 năm ở nhóm bệnh nhi tái phát TKTW lần lượt là  $64.7 \pm 10.2\%$ ,  $50.8 \pm 9.6\%$ . Kết quả này tương tự với các nghiên cứu về bệnh BCCDL tái phát trên thế giới [7], [8], tỉ lệ OS-5 năm của nhóm tái phát TKTW đơn độc theo K Nguyen, là  $58.7 \pm 3.2\%$  [8]. Tỉ lệ tái phát, tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 30.6% (11/36), 13.9% (5/36), thấp hơn nhiều so với báo cáo về tỉ lệ tử vong của T.T.M.Khang (60%) và P.H.Luôn (69.2%) [2], [3]. Kết quả này tương đương với tác giả Domenech, với tỉ lệ tái phát 41.2% và tỉ lệ tử vong là 10.3%. Điều này có thể do việc cải thiện các điều trị hỗ trợ đã giúp giảm tỉ lệ tử vong một cách rõ rệt. Các nghiên cứu trên thế giới về BCCDL tái phát đều chỉ ra yếu tố dự báo kết cục xấu rõ ràng nhất là thời gian lui bệnh lần một, vị trí tái phát, và tuổi tái phát [7], [9]. Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ OS, EFS của nhóm tái phát TKTW đơn độc rất sớm đều thấp hơn nhóm tái phát sớm, của nhóm có kiểu hình miễn dịch tế bào T thấp hơn tế bào B, và tỉ lệ OS, EFS giảm dần theo từng nhóm <5 tuổi, 5-10 tuổi, và >10 tuổi; sự khác biệt đều chưa có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể là do số lượng mẫu của nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn.

Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, bệnh BCCDL trẻ em tái phát được hướng

dẫn điều trị cứu vớt với phác đồ COOPRALL 2007. Tuy nhiên, tùy thuộc vào điều kiện kinh tế của gia đình người bệnh, mong muốn của gia đình người bệnh, không phải tất cả trường hợp tái phát TKTW đơn độc đều được điều trị đặc hiệu bằng phác đồ cứu vớt. Tất cả những bệnh nhân tái phát TKTW đơn độc đều được tiêm kênh tủy 3 thuốc cho đến khi sạch blast trong DNT, sau đó được điều trị với phác đồ COOPRALL-07, hoặc tiếp tục phác đồ FRALLE 2000. Tỉ lệ OS, EFS-3 năm của nhóm được điều trị với phác đồ COOPRALL 2007, tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 lần lượt là  $53.9 \pm 23.5\%$  và  $50 \pm 14.4\%$ ,  $66.2 \pm 11.8\%$  và  $53.3 \pm 11.5\%$ , khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê cả với OS và EFS. Điều này có thể do số lượng mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn. Với những kết quả hiện tại, có thể nhận định phần nào rằng tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 sau khi tiêm kênh tủy 5 mũi có thể đem lại kết quả khả quan, có thể được cân nhắc ở những bệnh nhân không có điều kiện kinh tế hoặc không muốn tiếp nhận một phác đồ điều trị mới. Sự khác biệt về hiệu quả của việc sử dụng phác đồ COOPRALL 2007 so với việc tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 chưa thể kết luận được dựa vào kết quả của nghiên cứu của chúng tôi. Do đó, cần những nghiên cứu chuyên sâu, với cỡ mẫu lớn hơn nhằm đánh giá vai trò của phác đồ COOPRALL 2007 ở nhóm bệnh nhi BCCDL tái phát TKTW đơn độc.

## V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ tái phát chung sau khi đạt lui bệnh là 30.6%, tỉ lệ tái phát TKTW đơn độc là 11%. Việc điều trị BCCDL trẻ em tái phát



TKTW đơn độc cho những kết quả khả quan. Việc tiếp tục phác đồ FRALLE 2000 sau khi sạch blast trong DNT, có thể được cân nhắc ở những bệnh nhân không có khả năng nhận điều trị bằng phác đồ cứu vớt. Vai trò của phác đồ COOPRALL 2007 ở nhóm BCCDL trẻ em tái phát TKTW đơn độc cần được thực hiện thêm các nghiên cứu chuyên sâu để làm rõ.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dũng, P.C.**, Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho tái phát ở trẻ em (COOPRALL 2007), Phác đồ điều trị Bệnh lý Huyết học - Phần 2. (2019), Nhà Xuất bản Y học. p. 171-185.
2. **Khang, T.T.M.** (2012), Khảo sát tình trạng tái phát thần kinh trung ương trên bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em sau điều trị với phác đồ FRALLE 2000. Luận văn Thạc sĩ y học, Bộ môn Huyết học, Đại học Y dược TP. HCM.
3. **Luôn, P.H.** (2013), Khảo sát tình trạng tái phát trên bệnh bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em đạt lui bệnh sau điều trị tấn công với phác đồ FRALLE 2000. Luận văn Chuyên khoa cấp II, Bộ môn Huyết học, Đại học Y dược TP. HCM.
4. **Tuong, P.N., T.K. Hao, and N.T.K.J.C. Hoa** (2020), Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Institution Experience. *Cureus*. 12(7).
5. **Sirvent, N., et al.** (2021), CNS-3 status remains an independent adverse prognosis factor in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated without cranial irradiation: Results of EORTC Children Leukemia Group study 58951. *Archives de Pédiatrie*. 28(5): p. 411-416.
6. **Conter, V., et al.** (2010), Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 115(16): p. 3206-3214.
7. **Domenech, C., et al.** (2008), First isolated extramedullary relapse in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Coopral-97 study. *Eur J Cancer*. 44(16): p. 2461-9.
8. **Nguyen, K., et al.** (2008), Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 22(12): p. 2142-2150.
9. **Goto, H.J.P.i.** (2015), Childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: Biology and recent treatment progress. *Pediatr Int*. 57(6): p. 1059-1066.