

## KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ LỖXÊMI CẤP DÒNG LYMPHO Ở TRẺ EM (ALL) VÀ NHỮNG KINH NGHIỆM GIẢM TỶ LỆ BỎ ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA NHI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ TỪ 2007 ĐẾN 2011

Châu Văn Hà<sup>1</sup>, Nguyễn Đắc Lương<sup>1</sup>,  
Đinh Quang Tuấn<sup>1</sup>, WATANABE Kazuyo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Bệnh viện TW Huế, Vietnam,

<sup>2</sup>. Asian Children's Care League, Tokyo, Nhật Bản

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Ung thư trẻ em vẫn còn là bệnh nan y với tỷ lệ tử vong và bỏ điều trị cao. Mục đích của nghiên cứu này là đánh giá hiệu quả của phác đồ có sửa đổi và trình bày những kinh nghiệm trong việc giảm tỷ lệ bỏ điều trị từ 2007-2011.

**Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu 91 trẻ được chẩn đoán ALL, nhập viện từ tháng 10/2007 đến tháng 10/2011. Chẩn đoán được xác định dựa vào tiêu chuẩn hình thái học FAB và hóa học tế bào. Phân nhóm nguy cơ lúc chẩn đoán như sau: Nguy cơ thường tuổi từ 1 đến 9 kèm với bạch cầu lúc ban đầu dưới 50.000 và được điều trị với phác đồ CCG-1881, bệnh nhân ngoài tiêu chuẩn trên là nhóm nguy cơ cao và được điều trị với phác đồ CCG-1882. Bệnh nhân và cha mẹ được đăng ký vào hội gia đình bệnh nhân lờxêmi ngay sau khi được chẩn đoán.

**Kết quả:** Tổng số 91 bệnh nhân, tuổi trung bình 5,2. Tỷ lệ Nam:Nữ là 2,3:1. Nguy cơ thường là 61,5%, nguy cơ cao là 38,5%. Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn ngày 28 của điều trị tấn công là 83,5%. Có 40 trường hợp tử vong, bao gồm cả 7 trường hợp tử vong trong giai đoạn tấn công. Tổng số có 8 trường hợp bỏ điều trị với tỷ lệ là 8,8%. Số lượng bệnh nhân tái phát là 25 chiếm 27% trong đó 9 trường hợp tái phát tủy, 9 tái phát thần kinh trung ương, 6 tái phát phổi hợp và 1 tái phát tinh hoàn. Tỷ lệ sống không sự kiện sau 4 năm là 49,7% với nhóm nguy cơ thường và 36,6% với nhóm nguy cơ cao.

**Kết luận:** Đây là phác đồ có độc tính thấp, tỷ lệ sống sót được cải thiện. Tỷ lệ tử vong do điều trị được giảm thiểu, vì vậy thích hợp với những bệnh viện nơi mà môi trường điều trị và chăm sóc hỗ trợ còn hạn chế. Tuy nhiên nhược điểm của phác đồ này là tỷ lệ tái phát còn cao. Với sự hỗ trợ của tổ chức ACCL Nhật Bản, chúng tôi đã bước đầu thành công trong việc giảm tỷ lệ bỏ điều trị, những cách thức được thực hiện là:

- Hỗ trợ tiền đi lại tái khám.
- Cung cấp bữa ăn miễn phí cho bệnh nhân nội trú.
- Thành lập hội các gia đình bệnh nhân và họp mặt định kỳ
- Cung cấp giáo dục, thông tin liên lạc cho cha mẹ bệnh nhân.
- Lắng nghe ý kiến của bệnh nhân và cha mẹ bệnh nhân để giảm thiểu lo lắng và thành kiến
- Liên hệ sớm bằng điện thoại những bệnh nhân có nguy cơ bỏ điều trị.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh loxêmi cấp hay còn gọi là bệnh bạch cầu cấp, là bệnh lý ác tính của tế bào tiền thân tạo máu, tế bào ác tính mất khả năng trưởng thành và biệt hóa, những tế bào này tăng sinh một cách không kiểm soát được và rồi thay thế hoàn toàn các tế bào bình thường của tủy xương bệnh loxêmi cấp bao gồm loxêmi cấp dòng lympho (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) và loxêmi cấp dòng tủy [3],[8].

Bệnh loxêmi cấp dòng lympho là bệnh tăng sinh ác tính trong quá trình tạo máu dòng lympho. Theo các thống kê trên thế giới, bệnh ALL là bệnh ác tính thường gặp nhất ở các bệnh ung thư ở trẻ em.[11] Mỗi năm trên thế giới có thêm khoảng 100.000 bệnh nhân ALL mới, trong đó 70% là trẻ em [5].

Trên thế giới ở những nước phát triển trong khoảng 20 năm gần đây, điều trị bệnh loxêmi cấp dòng lympho ở trẻ em đã đạt được những thành công rất đáng kể nhờ vào những tiến bộ về phân loại bệnh, hóa trị liệu (chemotherapy) và điều trị hỗ trợ (supportive care), tỷ lệ bệnh nhân lui bệnh hoàn toàn sau hóa trị liệu tấn công đạt trên 90%, tỷ lệ sống không bệnh (Event-free survival, EFS) 5 năm đã đạt khoảng 80%[10]. Tuy nhiên ở những nước thu nhập thấp thì kết quả điều trị vẫn còn nhiều hạn chế, trong đó bỏ điều trị (abandonment) vẫn luôn là thách thức lớn có nghĩa là luôn có một số lượng lớn trẻ bị bệnh không có điều kiện để được tiếp cận cũng như điều trị đầy đủ bằng hóa trị liệu [12].

Tại Việt Nam, bệnh ALL không còn là bệnh vô phương cứu chữa, tuy nhiên điều trị bệnh ALL ở trẻ em vẫn còn gặp nhiều khó khăn, chưa có một phác đồ điều trị thống nhất cho các bệnh viện, các thuốc trong phác đồ điều trị mới có sẵn tại bệnh viện trong vài năm gần đây nhưng không thường xuyên đầy đủ, môi trường điều trị chưa đạt yêu cầu, điều trị hỗ trợ vẫn còn hạn chế làm cho kết quả điều trị vẫn còn thấp. Mặt khác do điều trị bệnh loxêmi kéo dài 2-3 năm và chi phí điều trị cao hơn so với các bệnh thông thường khác nên việc theo

đuổi điều trị đầy đủ còn gặp nhiều khó khăn, còn có nhiều trường hợp không điều trị hoặc bỏ dở điều trị, theo thống kê năm 2004 tại Bệnh viện Nhi Trung Ương chỉ có 8-10% số lượng trẻ bị bệnh có điều kiện theo đuổi điều trị một cách đầy đủ. Ngoài ra việc phân loại bệnh và xác định các yếu tố tiên lượng để điều trị theo yếu tố nguy cơ chưa được tiến hành đồng bộ. Điều trị bệnh loxêmi cấp chỉ được thực hiện ở một số bệnh viện chuyên khoa và mỗi nơi theo một phát đồ điều trị riêng, một số nơi sử dụng phác đồ điều trị đang được áp dụng tại các nước thu nhập cao (high-income countries) cho kết quả lui bệnh lâu dài ít bị tái phát hơn nhưng độc tính cao chưa phù hợp với hoàn cảnh ở nước ta [5][6].

Bệnh viện Trung ương Huế đóng vai trò quan trọng trong điều trị ung thư trẻ em ở khu vực miền Trung Việt Nam. Bắt đầu từ năm 2007, tại khoa Nhi Bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi đã áp dụng phác đồ CCG-1881 và CCG-1882 cải tiến trong điều trị bệnh ALL nguy cơ thường và nguy cơ cao ở trẻ em nhưng chưa có một nghiên cứu nào để đánh giá toàn diện hiệu quả điều trị của các phác đồ trên. Vì thế, chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu kết quả điều trị loxêmi cấp dòng lympho ở trẻ em và những kinh nghiệm trong việc giảm tỉ lệ bỏ điều trị tại khoa Nhi Bệnh viện Trung ương Huế từ 2007 đến 2011”.

Mục tiêu nghiên cứu của đề tài nhằm:

1. *Đánh giá kết quả điều trị bệnh loxêmi cấp dòng lympho nhóm nguy cơ thường và nguy cơ cao ở trẻ em tại khoa Nhi Bệnh viện Trung ương Huế theo phác đồ CCG - 1881 và CCG-1882 cải tiến từ 2007-2011.*

2. *Nhận xét những kinh nghiệm trong việc giảm tỷ lệ bỏ điều trị tại khoa Nhi Bệnh viện Trung ương Huế.*

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

91 bệnh nhi tuổi từ 1 tháng đến 15 tuổi nhập viện lần đầu tại khoa Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế được chẩn đoán loxêmi cấp dòng lympho từ

tháng 1/2007 đến tháng 12/2011.

### **2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân ALL**

- Trẻ từ 1 tháng đến 15 tuổi.
- Xét nghiệm tủy đồ cho thấy tỷ lệ NBLP  $\geq 25\%$  tế bào có nhân (theo phân loại của TCYTTCG-2001).
- Nhuộm hóa học tế bào có PAS (+) và peroxidase(-).
- Miễn dịch tế bào: Chẩn đoán ALL khi có CD10 (+), CD19 (+), CD20 (+) (dòng lympho B) hoặc CD2 (+), CD3 (+), CD7 (+), CD8 (+) (dòng lympho T).

### **2.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ALL nguy cơ thường và nguy cơ cao**

Dựa theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ gồm:

- Nguy cơ thường (Standard Risk:SR): tuổi  $> 1$  đến  $< 10$  tuổi và SLBC ban đầu  $< 50 \times 10^9/L$ .
- Nguy cơ cao (High Risk: HR): tuổi  $< 1$  tuổi hoặc  $\geq 10$  tuổi hoặc số lượng bạch cầu ban đầu  $\geq 50 \times 10^9/L$ .

### **2.1.3. Tiêu chuẩn đánh giá bỏ điều trị**

Bỏ điều trị được định nghĩa là chậm hẹn tái khám 4 tuần hoặc từ bỏ điều trị trước thời gian hoàn thành phác đồ điều trị.

## **2.2. Phương pháp, nội dung nghiên cứu**

### **2.2.1. Phương pháp**

- Nghiên cứu hồi cứu, theo dõi dọc.
- Thiết lập phiếu nghiên cứu theo mẫu phù hợp với các nội dung và mục tiêu nghiên cứu. Nguồn thu thập thông tin là bệnh án của các bệnh nhi lỵxêmi dòng lympho cấp, điều trị lần đầu tại khoa Nhi Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 10/2007 đến tháng 12/2012.

### **2.2.2. Nội dung nghiên cứu**

a. Nghiên cứu các tiêu chuẩn để chẩn đoán và phân nhóm bệnh nhân ALL

- Khám thực thể xét nghiệm huyết tủy đồ để chẩn đoán bệnh ALL
- Phân loại ALL theo phân loại hình thái và hóa học tế bào FAB, miễn dịch tế bào

b. Nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị

Phác đồ điều trị sử dụng: Phác đồ CCG-1881 và CCG-1882 được lựa chọn và có thay đổi một số chi tiết cho phù hợp với điều kiện Việt Nam. Các chi tiết thay đổi bao gồm thay PEG-ASP

bằng E.coli ASP của hãng Kyowa của Nhật Bản; 6-thioguanin thay bằng 6-mercaptopurin, Ara-C tiêm tủy sống ngày 0 thay bằng MTX.

### **Phác đồ điều trị cho ALL nguy cơ thường: (CCG-1881 thay đổi)**

1. Cảm ứng/ Tấn công: (1 tháng)  
VCR  $1,5 \text{mg}/\text{m}^2$  (tối đa -2mg)  
- Ngày 0, 7, 14 và 21  
DEX  $6,0 \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$   
- Ngày 0-27  
L-Asp  $6,000 \text{IU}/\text{m}^2$  cho 9 liều (3 lần mỗi tuần), bắt đầu vào ngày 2-4  
MTX nội tủy từ 1 đến dưới 2 tuổi, 8 mg  
Từ 2 đến dưới 3 tuổi, 10 mg  
Lớn hơn 3 tuổi, 12 mg  
- Ngày 0, 7, 14, 21  
\* Chỉ điều trị cho bệnh nhân có thâm nhiễm TKTU' vào lúc chẩn đoán.
2. Củng cố: (1 tháng)  
VCR  $1,5 \text{mg}/\text{m}^2$  (tối đa -2mg) - Ngày 0  
6 MP  $75 \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$  - Ngày 0-27  
IT MTX vào ngày 0, 7, 14\*\*, 21\*\*  
\*\* Bệnh nhân có thâm nhiễm TKTU' lúc chẩn đoán sẽ không nội tủy ngày 14 và 21
3. Duy trì tạm thời: (56 ngày)  
VCR  $1,5 \text{mg}/\text{m}^2$  (tối đa -2mg) - Ngày 0 & 28  
MTX  $20 \text{mg}/\text{m}^2$   
- Ngày 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49  
6 MP  $75 \text{mg}/\text{m}^2$  - Ngày 0-55  
DEX  $6 \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$  - Ngày 0-4 & 28-32  
MTX nội tủy 1 lần vào ngày 0
4. Tích cực muện: (49 ngày)  
<Giai đoạn 1>  
CR  $1,5 \text{mg}/\text{m}^2$  (tối đa 2mg)  
- Ngày 0, 7 và 14  
DEX  $10 \text{mg}/\text{m}^2$   
- Ngày 0-20, rồi giảm liều trong 7 ngày  
L-Asp  $6,000 \text{U}/\text{m}^2$  cho 6 liều (3 lần mỗi tuần) bắt đầu vào ngày 2-4  
DXR  $25 \text{mg}/\text{m}^2$  - Ngày 0, 7 và 14  
  
<Giai đoạn 2>

CPM 1,000mg/m<sup>2</sup> - Ngày 28  
 6 MP 75mg/m<sup>2</sup>/ngày - Ngày 28-41  
 Ara-C 75mg/m<sup>2</sup>/Ngày - Ngày 29-32 & 36-39  
 MTX nội tủy vào ngày 28 và 35.  
 5. Duy trì: (chu kỳ 84 ngày; 20 tháng)  
 VCR 1,5mg/m<sup>2</sup> (tối đa -2mg)  
 - Mỗi 28 ngày vào ngày 0,28 & 56  
 MTX 20mg/m<sup>2</sup>  
 - Ngày 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77  
 6 MP 75mg/m<sup>2</sup> - Ngày 0-83  
 DEX 6mg/m<sup>2</sup>/ngày - Ngày 0-4, 28-32 và 56-60  
 MTX nội tủy 1 lần vào ngày 0 của mỗi chu kỳ

**Phác đồ điều trị cho ALL nguy cơ cao:**  
 (CCG-1882 thay đổi)

1. Chăm ứng/ Tấn công: (1 tháng)  
 VCR 1,5mg/m<sup>2</sup> (tối đa -2mg)  
 - Ngày 0, 7, 14 và 21  
 DXR 25mg/m<sup>2</sup>  
 - Ngày 0, 7, 14 và 21.  
 PSL 60mg/m<sup>2</sup>/ngày - Ngày 0-27  
 L-Asp 6000IU/m<sup>2</sup> cho 9 liều (3 lần mỗi tuần),  
 bắt đầu vào ngày 2-4  
 MTX nội tủy từ 1 đến dưới 2 tuổi, 8 mg  
 Từ 2 đến dưới 3 tuổi, 10 mg  
 Lớn hơn 3 tuổi, 12 mg - Ngày 0, 7, 14, 21\*  
 Ara-C nội tủy từ 1 đến dưới 2 tuổi, 30 mg  
 Từ 2 đến dưới 3 tuổi, 50 mg  
 lớn hơn 3 tuổi, 70 mg - Ngày 0  
 \* Chỉ điều trị cho bệnh nhân có thâm nhiễm  
 TKTU<sup>†</sup> vào lúc chẩn đoán.  
 2. Củng cố: (2 tháng)  
 CPM 1000mg/m<sup>2</sup> - Ngày 0 và 28  
 6MP 75mg/m<sup>2</sup> - Ngày 0-13 và 28-41  
 Ara-C 75mg/m<sup>2</sup>/ngày x 16 liều -Ngày 0-3, 7-  
 10, 28-31, 35-38.  
 VCR 1,5mg/m<sup>2</sup> (tối đa -2mg)  
 - Ngày 14, 21, 42, 49  
 L-Asp 6000 UI/m<sup>2</sup> x 12 liều (3 lần mỗi tuần), bắt  
 đầu vào ngày 13-15 và  
 Ngày 41-43  
 IT MTX vào ngày 0, 7, 14\*\*, 21\*\*  
 †Bệnh nhân có thâm nhiễm TKTU<sup>†</sup> lúc chẩn

đoán sẽ không nội tủy ngày 14 và 21.  
 3. Duy trì tạm thời: (2 tháng)  
 MTX 100mg/m<sup>2</sup> - Ngày 0, 10, 20, 30, 40  
 VCR 1,5mg/m<sup>2</sup> (tối đa -2mg)  
 - Ngày 0, 10, 20, 30, 40  
 L-Asp 6000 UI/m<sup>2</sup> - Ngày 1, 11, 21, 31, 41  
 MTX nội tủy - Ngày 0, 20, & 40  
 4. Tích cực muộn: (2 tháng)  
 VCR 1,5mg/m<sup>2</sup> (tối đa 2mg)  
 - Ngày 0, 7, 14, 42, 49  
 DEX 10 mg/m<sup>2</sup>/ngày  
 - Ngày 0-20, rồi giảm liều trong 7 ngày  
 L-Asp 6,000 UI/m<sup>2</sup> cho 6 liều (3 lần mỗi tuần)  
 bắt đầu vào ngày 3-14 và ngày 42-53.  
 DXR 25mg/m<sup>2</sup> - Ngày 0, 7 và 14  
 CPM 1,000mg/m<sup>2</sup> - Ngày 28  
 6 MP 75mg/m<sup>2</sup>/ngày - Ngày 28-41  
 Ara-C 75mg/m<sup>2</sup>/Ngày - Ngày 29-32 & 36-39  
 MTX nội tủy vào ngày 29 và 36.  
 5. Duy trì: (chu kỳ 84 ngày ; 20 tháng)  
 VCR 1,5mg/m<sup>2</sup> (tối đa -2mg)  
 - Mỗi 28 ngày vào ngày 0, 28 & 56  
 MTX 20mg/m<sup>2</sup>  
 - Ngày 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77  
 6 MP 75mg/m<sup>2</sup> - Ngày 0-83  
 DEX 6mg/m<sup>2</sup>/ngày - Ngày 0-4, 28-32 và 56-60  
 MTX nội tủy 1 lần vào ngày 0 của mỗi chu kỳ

Chữ viết tắt: VCR: vincristin; DEX: dexamethasone; DXR: doxorubicin; CMP: cyclophosphamide; MP: mercaptopurin; Ara-C: Aracytyl-C; MTX: methotrexate

**2.3. Các tiêu chuẩn đánh giá**

Kiểm tra tủy đồ ngày 28 của giai đoạn điều trị tấn công.  
 -Tiêu chuẩn lui bệnh hoàn toàn: lâm sàng không còn triệu chứng của bệnh, xét nghiệm máu không có NBLP, các dòng tế bào máu hồi phục, tủy đồ có ≤ 5% NBLP, các dòng tủy khác hồi phục.  
 -Tiêu chuẩn lui bệnh không hoàn toàn (một phần): các triệu chứng lâm sàng thuyên giảm so với lúc vào viện, nhưng NBLP còn > 5% tế bào tủy.  
 -Tiêu chuẩn không lui bệnh: các triệu chứng lâm sàng không thuyên giảm hoặc tăng lên,

NBLP  $\geq$  25% tế bào tủy.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh tái phát: sau khi lui bệnh một thời gian bệnh diễn biến lại. Tùy theo vị trí tái phát đầu tiên sẽ có các biểu hiện khác nhau:

+ Tái phát tủy xương đơn độc: thiếu máu, đau xương, xuất huyết, hạch to trở lại, xét nghiệm máu có NBLP, tủy xương có  $\geq$ 25% NBLP.

+ Có một vị trí tái phát ngoài tủy xương kết hợp với tủy đồ có  $\geq$  5% NBLP

+ Tái phát hệ thần kinh trung ương: có hoặc không có đau đầu, buồn nôn, tổn thương thần kinh sọ não, dịch não tủy có  $>$  5 bạch cầu/mm<sup>3</sup> và có NBLP

+ Tái phát tinh hoàn: tinh hoàn to nhanh, chắc, sinh thiết bằng kim thấy NBLP.

- Thời gian sống không bệnh: thời gian từ khi bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn đến khi tái phát, tử vong hay thời điểm kết thúc theo dõi.

- Bỏ điều trị: Bỏ điều trị được định nghĩa là trẻ hện tái khám 4 tuần hoặc từ bỏ điều trị trước thời gian hoàn thành phác đồ điều trị.

#### 2.4. Phương pháp xử lý số liệu

- Các số liệu thu thập được đưa vào xử lý trên máy vi tính theo chương trình SPSS 16.0

- Tính và vẽ đường biểu diễn tỷ lệ EFS 4 năm theo ước tính đường cong sống thêm Kaplan Meier.

### 3. KẾT QUẢ

Trong thời gian từ 10/2007 đến 10/2011: tổng số 91 bệnh nhân.

#### 3.1. Tuổi

- Tuổi trung bình:  $5,2 \pm 3,7$

- Tuổi nhỏ nhất: 7 tháng.

- Tuổi lớn nhất: 15 tuổi.

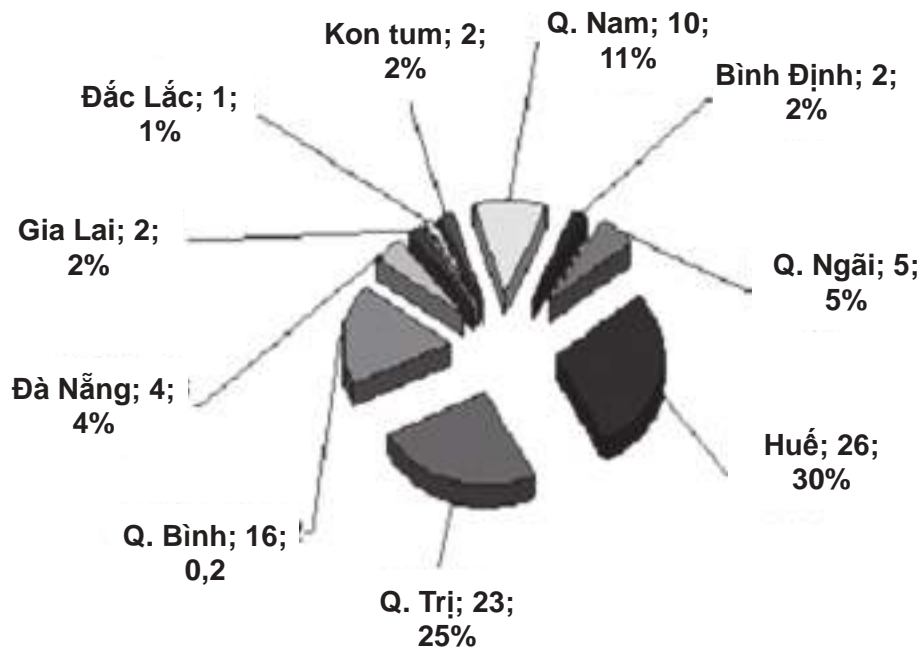
#### 3.2. Giới



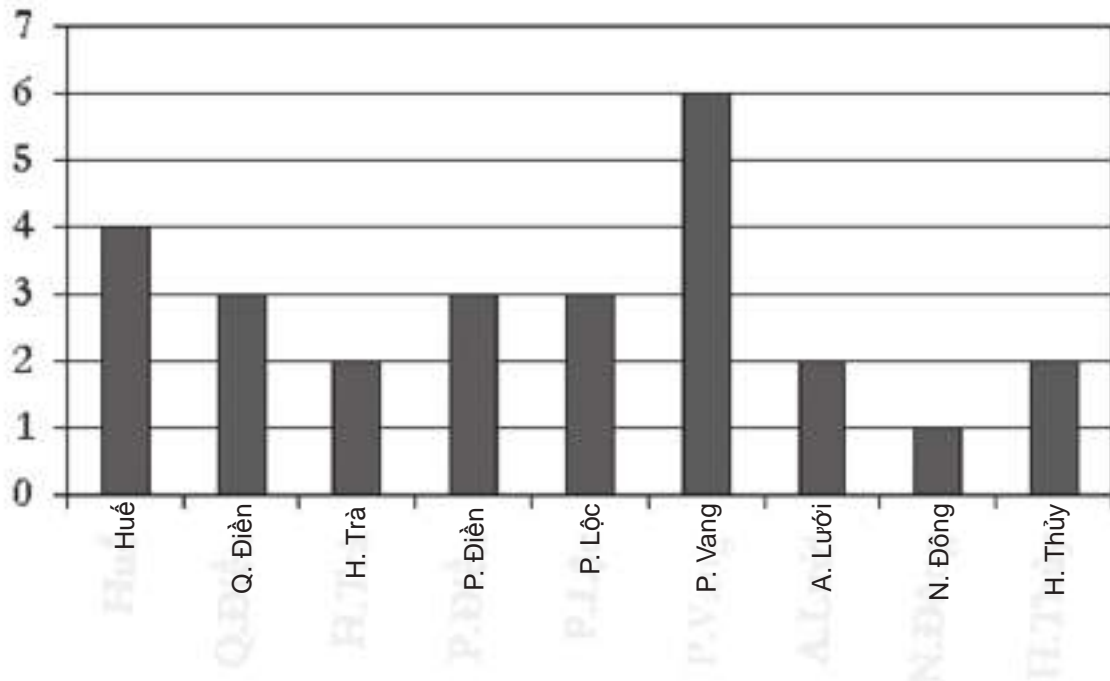
Biểu đồ 1. Phân bố về giới

Tỷ lệ nam/nữ: 2,3 :1

3.3. Phân bố theo địa phương



3.4. Phân bố theo địa phương trong tỉnh



**3.5. Lui bệnh hoàn toàn ngày 28**

	Số lượng	%
SR	49/56	87,5%
HR	27/35	77.1%

**3.6. Tái phát**

	n	%
Tái phát tủy	9	9,9
Tái phát TKTW	9	9,9
Tái phát tủy+TKTW	6	6,6
Tái phát tinh hoàn	1	1.1
Tổng số	25	27

**3.7. Số lượng tử vong chung và tử vong giai đoạn tấn công**

	Tử vong chung	Tử vong gđ tấn công
SR(n=56)	19	2
HR(n=35)	21	5

**3.8. Tỷ lệ bỏ điều trị**

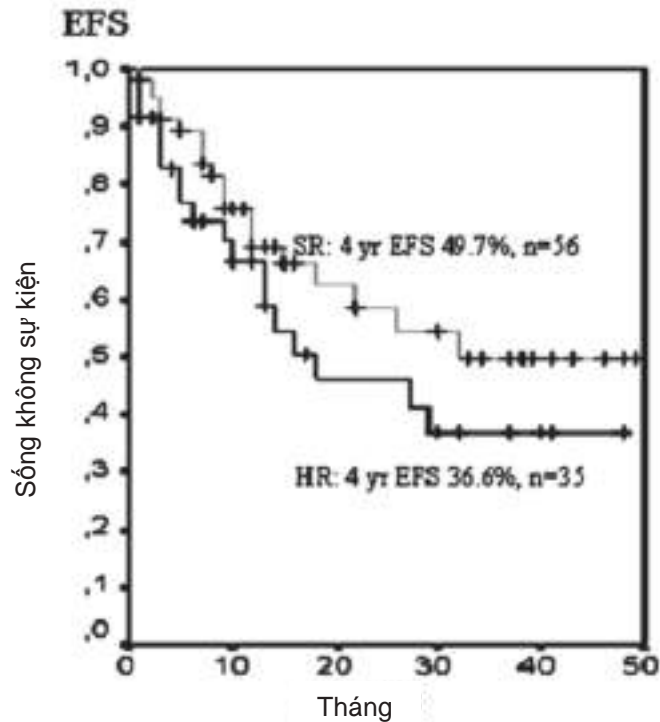
	n	%
Bỏ điều trị	8	8,8%

Không có trường hợp nào từ chối điều trị ngay từ đầu

**3.9. Nguyên nhân bỏ điều trị**

	n=8
Nhà xa bệnh viện	5
Nhà đông con, ko có ai đưa trẻ đến bệnh viện	3
Gia đình nghèo, ko có tiền	7
Ung thư ko điều trị được	4
Y học cổ truyền có thể giúp ích	6
Trẻ khỏe nên ko muốn điều trị tiếp	2
Bố mẹ fải bỏ công việc khi chăm trẻ	3
Trẻ ko muốn ở bệnh viện	2
Ngại điều trị hóa chất	4

## 3.10. Tỷ lệ sống không sự kiện (EFS)



## 4. BÀN LUẬN

- Tỷ lệ lui bệnh: Kết quả nghiên cứu ở trên cho thấy tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn trong giai đoạn chăm sóc là 87,5% đối với nguy cơ thường và 77,1% đối với nguy cơ cao. Các bệnh nhân chưa lui bệnh hoặc lui bệnh không hoàn toàn thường là những bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng trong quá trình điều trị và bắt buộc phải gián đoạn điều trị hóa chất làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị, điều này giải thích vì sao tỷ lệ này thấp hơn so với các tác giả ở các nước phát triển [9],[12].

- Tỷ lệ tái phát: tỷ lệ tái phát chung là 27% đa số là tái phát sớm trong quá trình điều trị hoặc tái phát trước một năm rưỡi sau khi hoàn thành liệu trình điều trị vì vậy tiên lượng để điều trị tiếp theo là rất khó khăn, tỷ lệ này khác với các nước phát triển là đa số tái phát muộn. Phải chăng phác đồ lựa chọn của chúng tôi chưa đủ mạnh cần thiết để duy trì thời gian lui bệnh được lâu hơn hoặc là trong quá trình điều trị bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng nhiều lần phải gián đoạn điều trị hóa chất. Ngoài ra xác định biến đổi yếu tố di truyền để có được yếu tố tiên lượng ban đầu và phân nhóm

nguy cơ để chọn lựa phác đồ điều trị thích hợp thì chúng tôi chưa làm được. Vị trí tái phát là ở tủy xương (9/25), TKTU<sup>+</sup> (9/25), tái phát phổi hợp ít hơn (6/25), kết quả này cũng tương tự nhiều kết quả nghiên cứu ở nước ngoài, phổ biến là tái phát ở tủy xương và hệ TKTU<sup>+</sup> [9], [10].

- Đặc biệt có một bệnh nhân tái phát tinh hoàn 1 bên sau 3 năm điều trị, bệnh nhân này được xạ trị tinh hoàn và hiện cho kết quả tốt.

- Tử vong: Tử vong chung của nhóm nguy cơ thường là 19/56 và nguy cơ cao là 21/35, hầu hết tử vong trong nhóm nguy cơ cao đều có liên quan đến nhiễm trùng trong quá trình điều trị, phải chăng môi trường điều trị của chúng tôi chưa đủ đảm bảo cho điều trị hóa trị tăng cường, cùng một phác đồ như vậy nhưng tỷ lệ tử vong ở các nước phát triển là rất thấp, đây là vấn đề cần được quan tâm để giảm thiểu hơn tử vong ở nhóm nguy cơ cao.

- Thời gian sống thêm không sự kiện sau 4 năm (EFS) đối với nhóm nguy cơ thường (SR) là 49,7%, nhóm nguy cơ cao (HR) là 36,6%. Tỷ lệ này còn khá thấp so với các nghiên cứu nước ngoài: ở Hà

Lan (Duch ALL-9) EFS sau 5 năm với SR là 90% và HR là 78%, ở Anh (UK ALL 2003) EFS sau 5 năm với SR là 89% và HR là 78%, ở Singapore (MA-SPORE ALL 2003) EFS sau 6 năm với SR là 87,1% và HR là 74,8%, ở Thai Lan (Thai POG) EFS sau 4 năm với SR là 69% và HR là 55,3%[12]. Kết quả này phản ánh đúng thực trạng còn giới hạn trong điều trị ung thư trẻ em ở các nước thu nhập thấp nơi mà nguồn lực còn hạn chế, môi trường điều trị chưa đảm bảo kèm với trình trạng thiếu thuốc thường xuyên xảy ra là những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

- Bỏ điều trị: vấn đề bỏ điều trị trong điều trị ung thư trẻ em luôn là thách thức lớn ở các nước đang phát triển [12], theo thống kê thì tại Việt Nam chỉ có khoảng 20% trẻ em có điều kiện tiếp cận với điều trị hóa trị liệu trong đó khoảng 50% là bỏ điều trị. Tại khoa Nhi BVTW Huế tỷ lệ bỏ điều trị trước năm 2007 là trên 50%. Từ năm 2007 đến nay với sự hỗ trợ của tổ chức chăm sóc trẻ em châu Á của Nhật Bản (ACCL) chúng tôi đã từng bước giảm thiểu được tỷ lệ bỏ điều trị và đã có thành công bước đầu, tỷ lệ bỏ điều trị hiện nay ở mức 8,8%. Có được kết quả này là nhờ vào những nỗ lực của đội ngũ nhân viên y tế kèm với hoạt động tích cực từ phía các cha mẹ bệnh nhân với những giải pháp đồng bộ như sau:

- Thiết lập quản lý số liệu bệnh nhi ung thư.
- Thành lập hội cha mẹ bệnh nhân ung thư, sinh hoạt định kỳ mỗi 3 tháng.
- Xác định các nguyên nhân gây hay gặp gây bỏ điều trị.
- Hỗ trợ tiền xe đi lại tái khám cho bệnh nhi và người nhà đi kèm.
- Cung cấp bữa ăn an toàn và miễn phí cho bệnh nhi nội trú.
- Hỗ trợ chi phí điều trị cho gia đình bệnh nhi quá nghèo.
- Cung cấp sự giáo dục cho cha mẹ bệnh nhi để có được sự hợp tác tốt trong chăm sóc trẻ .
- Lắng nghe ý kiến từ phía bệnh nhi và cha mẹ để giảm thiểu những lo âu và thành kiến.
- Liên lạc sớm bằng điện thoại với những gia đình bệnh nhi trễ hẹn tái khám.

## 5. KẾT LUẬN

Điều trị ALL trẻ em ở Việt Nam còn gặp nhiều

khó khăn, thời gian điều trị kéo dài trên 3 năm nên chi phí tốn kém vì vậy tỷ lệ bỏ điều trị còn cao. Phác đồ CCG-1881 và CCG-1882 có sửa đổi bước đầu cho kết quả khả quan, tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau điều trị tấn công đạt trên 80%, EFS sau 4 năm với SR là 49,7 % và với HR là 36.6%, đây là phác đồ có độc tính thấp, hầu hết các thuốc có sẵn, chi phí vừa phải dễ chấp nhận phù hợp với những bệnh viện mà điều kiện kinh tế bệnh nhân còn gặp nhiều khó khăn. Với sự hỗ trợ của tổ chức ACCL Nhật Bản về những khía cạnh xã hội, chúng tôi đã từng bước đạt được thành công ban đầu trong vấn đề bỏ điều trị, trước đây tỷ lệ này là trên 50% và hiện nay chỉ còn là 8%. Đây là kết quả bước đầu đáng khích lệ mở ra cơ hội mới cho việc cứu sống nhiều hơn nữa trẻ em bị ALL ở miền trung Việt Nam.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Văn Bé** (2002), “Điều trị bạch cầu cấp dòng lympho”, Cẩm nang điều trị bệnh lý về máu, NXB Y học.
2. **Huỳnh Thị Bích Huyền** (2007), “Đánh giá hiệu quả điều trị tấn công bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em bằng phác đồ FRALLE 2000”, Y học Việt Nam.
3. **Nguyễn Công Khanh** (2004), “Bệnh lơxêmi cấp”, Huyết học lâm sàng nhi khoa, Nhà xuất bản Y học.
4. **Nguyễn Công Khanh, Dương Bá Trục và cộng sự** (2006), “Nghiên cứu phân loại bệnh lơxêmi cấp ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương”, Y học thực hành.
5. **Bùi Ngọc Lan, Nguyễn Công Khanh và cộng sự** (2006), “Kết quả bước đầu điều trị bệnh lơxêmi cấp dòng lympho nhóm nguy cơ không cao tại Bệnh viện Nhi Trung ương”, Y học thực hành.
6. **Phạm Quý Trọng, Nguyễn Thị Mỹ Hòa** (2000), “Điều trị bạch huyết cầu dòng lympho tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu tại Thành phố Hồ Chí Minh. Tổng kết 10 năm 1990 - 2000”, Y học Việt Nam.
7. **Chessells J.M.** (2000), “Recent advances in management of acute leukaemia”, Archives of Disease in Childhood.
8. **Evens A.M. and Tallman M.S.** (2003),

"Acute leukemias", Handbook of Cancer Chemotherapy.

9. Gaynon P.S., Desai A.A., Bostrom B.C. et al (2009), "Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review", Cancer.

10. Pui C.H., Evans W.E., Pharm D. (2008),

"Acute lymphoblastic leukemia", The New England Journal of Medicine.

11. Rubnitz J.E., Pui C.H. (2007), "Childhood acute lymphoblastic leukemia", The Oncologist,

12. Veerman J.P (2008), "Treatment of ALL in underprivileged countries", St.Jude-Viva Forum 2008.

## ABSTRACT

### TREATMENT OUTCOMES OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) AND SUCCESSFUL EXPERIENCES IN REDUCING ABANDONMENT AT HUE CENTRAL HOSPITAL FROM 2007 TO 2011

Ha Chau Van<sup>1</sup> Luong Nguyen Dac<sup>1</sup>,  
Tuan Dinh Quang<sup>1</sup>, WATANABE Kazuyo<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>. Hue Central Hospital, Hue, Vietnam,

<sup>2</sup>. Asian Children's Care League, Tokyo, Japan.

**Background:** Childhood cancer remained a deadly disease with high rate of abandonment and mortality. The purpose of this study was to assess the effectiveness of the modified protocol and to report our experiences in reducing abandonment rate from 2007 to 2011.

**Methods:** This study was a single institutional retrospective review of 91 children with ALL admitted between October 2007 and October 2011. The diagnosis was confirmed by morphological FAB criteria and cytochemistry. Risk group was determined at diagnosis as follows: Standard Risk (SR) with the age from 1 to 9 and initial WBC count less than  $50 \times 10^9$  using modified CCG-1881 protocol; patients who did not meet SR criteria were classified as High Risk (HR) using modified CCG-1882 protocol. The patients and their families were registered as members of Family Group at the time of diagnosis.

**Results:** Of the 91 patients enrolled, a median age was 5.2 years ranging from 7 months to 16 years. The male to female ratio was 2.3:1. 56 (61.5%) were SR, 35 (38.5%) were HR, and 2 (2.6%) had Down syndrome. The overall complete remission (CR) rate on day 28 of induction were 83.5% (n=76). There were 40 (44%) death including 7 with toxicity during induction phase, 8 (8.8%) abandoned treatment. 25 (27%) patients had relapses which occurred in isolated BM n=9(36%), isolated CNS n=9(36%), combined BM and CNS n=6(24%), isolated testis n=1(4%). 51 (56%) are surviving with n=15(16.5%) having completed chemotherapy and n=36(39.6%) are still undergoing chemotherapy. The event-free survival at 4 years were 49.7%(SR) and 36.6%(HR).

**Conclusion:** With less toxic modified protocol, survival rate has been improving progressively as treatment related mortality was minimized which concludes that the current protocol suits to our situation even with limited supportive care and treatment environment. However, the weak point is high relapse rate (27%) as well as preventing infection. Successful reduction in abandonment has been achieved by providing financial supports (transportation, foods etc.) which are funded by NPO-ACCL, establishing family group and holding meetings to provide education and communication, listening to voices of patients and their parents and helping them to lessen burdens and social prejudices about leukemia, and early contacting by telephone to families who miss appointments. To improve upon these results heading toward further efficacious road to cure and care of childhood cancer, continuous study is necessary with medical and socioeconomic interventions.