

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ CHỈ SỐ BỆNH TỒN DƯ TỐI THIỂU (MRD) SAU ĐIỀU TRỊ CẢM ỨNG Ở TRẺ BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Nguyễn Văn Tuy^{1,2}, Nguyễn Thị Kim Hoa², Phan Hùng Việt¹,

Trần Kiên Hào^{2,3}, Bùi Bình Bảo Sơn^{1,2}

1. Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y-Dược, Đại học Huế

2. Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế; 3. Sở Y tế Tỉnh Thừa Thiên Huế

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bạch cầu cấp dòng lympho là bệnh lý ác tính thường gặp nhất ở trẻ em. Chỉ số bệnh tồn dư tối thiểu sau điều trị cảm ứng giúp tiên đoán kết cục và có thể chọn lọc những bệnh nhân cần hóa trị tăng cường. **Mục tiêu:** Phân tích đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đặc biệt là kết quả chỉ số bệnh tồn dư tối thiểu sau giai đoạn điều trị cảm ứng ở trẻ mắc bạch cầu cấp dòng lympho. **Phương pháp nghiên cứu:** Thiết kế nghiên cứu tiến cứu theo dõi trẻ mắc bạch cầu cấp dòng lympho nhập viện từ tháng 4 năm 2020 đến tháng 5 năm 2022. **Kết quả:** Có 38 bệnh nhân mới được chẩn đoán, trong đó 68,4% nguy cơ thường và 31,6% nguy cơ cao; tỷ lệ nam trên nữ là 2,16:1. Tuổi trung vị là 4,0 tuổi (dao động từ 0,66 đến 15 tuổi). Tỷ lệ bạch cầu cấp dòng lympho B và bạch cầu cấp dòng lympho T lần lượt là 84,2% và 15,8%. Các triệu chứng phổ biến nhất là thiếu máu (86,8%), sốt (76,3%), gan lớn (68,4%), lách lớn (60,5%), hạch lớn (55,3%). Về cận lâm sàng, 26,4% bệnh nhân có số lượng bạch cầu $\geq 50 \times 10^9/l$, 76,3% bệnh nhân có số lượng tiểu cầu $< 100 \times 10^9/l$, 84,6% có hemoglobin < 10 g/dl. Sau điều trị cảm ứng, có 97,4% bệnh nhân đạt được lui bệnh hoàn toàn dựa trên tiêu chuẩn tế bào blast $< 5\%$. Tuy nhiên, chỉ có 78,9% bệnh nhân có MRD đạt ngưỡng $\leq 0,01\%$ sau giai đoạn điều trị cảm ứng. Và dựa vào MRD, chúng tôi điều chỉnh sang hóa trị tăng cường cho 4 bệnh nhân. **Kết luận:** Biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất là thiếu máu, sốt, gan lách lớn, đau xương, xuất huyết. Chỉ số MRD có độ nhạy và chắc chắn hơn trong đánh giá đáp ứng sau điều trị cảm ứng. Do đó, chúng tôi có thể điều chỉnh sang hóa trị tăng cường cho những bệnh nhân có MRD cao để cải thiện kết cục điều trị.

Keywords: Bạch cầu cấp dòng lympho, bệnh tồn dư tối thiểu (MRD).

ABSTRACT

STUDY ON CLINICAL, LABORATORY FEATURES AND THE RESULT OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE AFTER INDUCTION PHASE IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignant disease in children. Minimal residual disease (MRD) levels after induction phase predict outcome and may select patients for therapy intensification. **Objective:** To analyse clinical presentations, laboratory features, especially the result of MRD levels in childhood acute lymphoblastic leukemia patients.

Nhận bài: 15-2-2022; Chấp nhận: 20-4-2022

Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Tuy

Địa chỉ: Bộ môn Nhi - Đại học Y Dược Huế

Methods: It was a prospective study on childhood acute lymphoblastic leukemia patients who admitted hospital since April, 2020 to May, 2022.

Results: There were 38 new patients, in which, 68.4% patients with standard risk, and 31.6% patients with high risk; the ratio of male to female was 2.16:1. The median age was 4.0 years (range: 0.66 to 15). The percentage of B-ALL and T-ALL were 84.2% and 15.8% respectively. The most common symptoms were anemia (86.8%), fever (76.3%), hepatomegaly (68.4%), splenomegaly (60.5%), enlarged lymph nodes (55.3%). For laboratory features, 26.4% patients had white blood cell (WBC) $\geq 50 \times 10^9/l$, 76.3% patients had platelet (PLT) $< 100 \times 10^9/l$, 84.6% patients had blood hemoglobin level (Hb) < 10 g/dl. After induction, complete remission which based on less than 5% blasts achieved 97.4%. However, MRD after induction phase with threshold $\leq 0.01\%$ accounted for 78.9%. And based on MRD, we adjusted intensive chemotherapy for 4 patients.

Conclusion: The most common clinical presentations were anemia, fever, hepatosplenomegaly, bone pain, bleeding. The result of MRD levels is more sensitive and precise to evaluate the response after induction phase. Therefore, we could adjust intensive therapy for some patients with high MRD levels to improve the treatment outcome.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Minimal residual disease (MRD).

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp là dạng ung thư phổ biến nhất ở trẻ em, bệnh chiếm gần 30% các bệnh lý ung thư ở trẻ em, trong đó bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) chiếm khoảng 80%. Điều trị BCCDL bằng phác đồ hiện nay cho kết quả rất khả quan. Điều quan trọng hiện nay là cần phải đánh giá đáp ứng với điều trị một cách chính xác [7, 8].

Đánh giá đáp ứng điều trị sau giai đoạn điều trị cảm ứng rất quan trọng trong quyết định phác đồ điều trị tiếp theo và tiên lượng lâu dài của bệnh. Trước đây việc đánh giá đáp ứng chỉ qua xét nghiệm đếm tế bào blast trong tủy xương. Ngày nay, cùng với sự phát triển của miễn dịch học tế bào, việc đánh giá đáp ứng điều trị được thực hiện bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy đánh giá chỉ số bệnh tồn dư tối thiểu (MRD - Minimal residual disease) [10, 11].

Bệnh viện Trung ương Huế đóng vai trò quan trọng trong điều trị trẻ mắc BCCDL ở khu vực miền Trung, Tây Nguyên. Từ năm 2008, các bệnh nhân BCCDL được điều trị với phác đồ CCG 1961 và CCG1991. Nhằm mục đích cải thiện kết cục điều trị, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để phân tích các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và

đặc biệt là kết quả chỉ số MRD sau giai đoạn điều trị cảm ứng. Từ đó, chúng tôi có thể điều chỉnh lên liệu pháp hoá trị tăng cường ở một số bệnh nhân nhằm cải thiện kết cục điều trị.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

38 trẻ được chẩn đoán BCCDL tại Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế, từ tháng 4/2020 đến tháng 5/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu: chúng tôi mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và theo dõi điều trị.

Chẩn đoán BCCDL khi tủy đồ có tỷ lệ tế bào blast lớn hơn 20%. Trẻ được điều trị bằng phác đồ CCG 1991 và CCG 1961. Sau giai đoạn điều trị cảm ứng, tất cả bệnh nhân được chọn tủy để đánh giá chỉ số MRD bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy.

Phân tích dữ liệu theo tuổi, giới, biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng, chỉ số MRD, và các biến cố trong quá trình điều trị.

Phân tích số liệu: các số liệu được phân tích bằng phần mềm Medcalc.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng cộng có 38 bệnh nhân BCCDL mới thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán từ tháng 4/2020 đến tháng 5/2022. Trong đó, có 26 nam và 12 nữ, tỷ lệ nam trên nữ là 2,16:1. Tuổi trung vị là 4 tuổi (dao động từ 0,66 đến 15 tuổi). BCCDL thường gặp nhất ở nhóm tuổi từ 1 đến dưới 10 tuổi, với tỷ lệ 84,2%. Tỷ lệ nhóm tuổi dưới 1 tuổi và từ 10 tuổi trở lên lần lượt là 2,6% và 13,2%. Bệnh nhân đến từ nhiều nơi của khu vực miền Trung, trong đó, Huế và Quảng Trị chiếm tỷ lệ lần lượt là 39,5% và 26,3% (Bảng 1).

Về đặc điểm lâm sàng: thời gian trung vị từ khi có triệu chứng đến khi nhập viện là 10 ngày (1-90 ngày). Triệu chứng phổ biến nhất là thiếu máu (86,8%), sốt (76,3%), gan lớn (68,4%), lách lớn (60,5%), hạch lớn (55,3). Các triệu chứng khác bao gồm đau xương, xuất huyết, khó thở và đặc biệt, có một trường hợp tổn thương tinh hoàn (2,65%) (Bảng 2). Về đặc điểm cận lâm sàng, 26,4% trẻ có số lượng bạch cầu (WBC) $\geq 50 \times 10^9/l$, tuy nhiên, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính thấp, với giá trị trung vị là $0,41 \times 10^9/l$ (0-68,95 $\times 10^9/l$). 76,3% bệnh nhân có số lượng tiểu cầu (PLT) $< 100 \times 10^9/l$,

84,6% bệnh nhân có nồng độ hemoglobin (Hb) $< 10g/dl$. Giá trị trung vị tỷ lệ tế bào blast trong tủy xương và máu ngoại vi lần lượt là 56,5% (20-90) and 14% (0-79) (bảng 3). Lactate dehydrogenase (LDH) và C-reative protein (CRP) tăng ở hầu hết bệnh nhân, gặp ở lần lượt 89,5% và 73,7%. Có một trường hợp suy thận và đã hồi phục, chiếm 2,6% (Bảng 4).

Trong nhóm nghiên cứu, có 68,4% bệnh nhân nguy cơ thường, và 31,6% bệnh nhân nguy cơ cao. Tỷ lệ BCCDL B và BCCDL T lần lượt là 84,2% và 15,8%. Sau giai đoạn điều trị cảm ứng, lui bệnh hoàn toàn theo tiêu chuẩn tủy đồ có ít hơn 5% tế bào blast đạt 97,4%. Tuy nhiên, chỉ số MRD sau giai đoạn điều trị cảm ứng với ngưỡng chẩn đoán lui bệnh hoàn toàn là $\leq 0,01\%$ chiếm 78,9%.

Trong quá trình điều trị, có hai bệnh nhân từ chối điều trị sau khi đạt được lui bệnh, một bệnh nhân tử vong do nhiễm trùng nặng, ba bệnh nhân tái phát (một tái phát tủy xương, một tái phát thần kinh trung ương và một tái phát cả tủy xương và thần kinh trung ương. 84,2% bệnh nhân khỏe mạnh và vẫn đang được tiếp tục điều trị (Bảng 5).

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giới		
Nam	26	68,4
Nữ	12	31,6
Tuổi trung vị (khoảng)	4,0 (0,66 đến 15)	
Nhóm tuổi		
< 1 tuổi	1	2,6
1 - < 10 tuổi	32	84,2
≥ 10 tuổi	5	13,2
Địa phương		
Huế	15	39,5
Quảng Trị	10	26,3
Đà Nẵng	4	10,5
Quảng Nam	4	10,5
Quảng Bình	2	5,3
Quảng Ngãi	1	2,6
Kon Tum	1	2,6
Phú Yên	1	2,6
Tổng	38	100

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Thời gian trung vị từ khi khởi phát triệu chứng đến khi vào viện	10 (1-90) ngày	
Nhiệt trung vị (khoảng) (°C)	38 (37-40)	
Thiếu máu	33	86,8
Sốt	29	76,3
Gan lớn	26	68,4
Lách lớn	23	60,5
Hạch lớn	21	55,3
Đau xương	12	31,6
Xuất huyết	11	28,9
Suy hô hấp	2	5,3
Tổn thương tinh hoàn	1	2,65
Tổng	38	100

Bảng 3. Đặc điểm xét nghiệm huyết học

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Trung vị	
Bạch cầu ($\times 10^9/l$)	< 10	17	44,7	14,4 (1,8 -609,5)
	10 - < 50	11	28,9	
	≥ 50	10	26,4	
Bạch cầu trung tính ($\times 10^9/l$)				0,41 (0-68,95)
Tiểu cầu ($\times 10^9/l$)	< 20	6	15,8	47,5 (3,0-223)
	20 - <100	23	60,5	
	≥ 100	9	23,7	
Nồng độ hemoglobin (g/dl)	< 6	9	23,7	7,15 (2,8-12,3)
	6- <9	20	52,6	
	9- < 10	2	5,3	
	≥ 10	7	18,4	
Blast ngoại vi (%)				14 (0-79)
Blast tủy xương (%)				56,5 (20-90)

Bảng 4. Đặc điểm xét nghiệm sinh hóa

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Trung vị	
Men gan	Tăng	9	23,7	
	Bình thường	29	76,3	
Chức năng thận	Suy thận	1	2,6	
	Bình thường	37	97,4	

LDH (U/l)	< 225	4	10,5	450 (205-7376)
	≥ 225	34	89,5	
Acid uric (umol/l)	< 460	31	81,6	268 (173 -1081)
	≥ 460	7	18,4	
CRP (mg/dl)	≤ 8	10	26,3	14,5 (1,7-199,3)
	> 8	28	73,7	
Dịch não tủy (tế bào/mm ³)	2	38	100	

Bảng 5. Phân nhóm và theo dõi điều trị

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Phân nhóm nguy cơ		
Thường	26	68,4
Cao	12	31,6
Phân nhóm miễn dịch		
Tế bào B	32	84,2
Tế bào T	6	15,8
Sau điều trị cảm ứng (đánh giá bằng tủy đồ)		
Lui bệnh	37	97,4
Không lui bệnh	1	2,6
MRD sau điều trị cảm ứng		
≤ 0,01%	30	78,9
> 0,01%	8	21,1
Biến cố xảy ra trong quá trình điều trị		
Bỏ trị	2	5,3
Tử vong do nhiễm trùng nặng	1	2,6
Tái phát tủy xương	1	2,6
Tái phát thần kinh trung ương	1	2,6
Tái phát tủy xương và thần kinh trung ương	1	2,6

4. BÀN LUẬN

Bảng 1 cho thấy tỷ lệ nam trên nữ là 2,16:1 và tuổi trung vị là 4,0 tuổi (0,66-15), điều này cũng giống với các kết quả nghiên cứu khác [1-7]. Độ tuổi từ 1 đến < 10 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (84,2%), tương tự như các báo cáo ở Pakistan và Saudi-Arabia [1,6].

Bệnh viện Trung ương Huế đóng một vai trò quan trọng trong điều trị BCCDL ở trẻ em khu vực miền Trung và Tây Nguyên của Việt Nam, do đó

bệnh nhân của chúng tôi đến từ các địa phương khác nhau, không chỉ ở Huế (39,5%), cũng như ở Quảng Trị (26,3%), Đà Nẵng, Quảng Nam, Quảng Bình, Quảng Ngãi, Kon Tum và Phú Yên.

Biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là thiếu máu (86,8%), theo sau là sốt (76,33%), gan lớn (68,4%), lách lớn (60,5%) và hạch lớn (55,4%). Các đặc điểm lâm sàng này cũng giống với các báo cáo ở Pakistan và chúng đều là những dấu hiệu phổ biến trong bệnh BCCDL [1,7]. Trong nghiên cứu

của chúng tôi, tỷ lệ BCCDL B là thể bệnh chiếm ưu thế (84,2%), trong khi BCCDL T chiếm 15,8%, giống như các báo cáo ở các nước phát triển [1,6].

Về đặc điểm cận lâm sàng, 26,4% bệnh nhân của chúng tôi có số lượng bạch cầu $\geq 50 \times 10^9/l$, tương tự với báo cáo ở Pakistan [1], và cao hơn đáng kể so với các báo cáo trong y văn phương Tây (17%), do đó làm gánh nặng khối u lớn hơn và tiên lượng xấu hơn [8]. Và nó cũng có thể là một nguyên nhân làm cho LDH tăng cao. Hầu hết các bệnh nhân của chúng tôi (89%) có LDH tăng. Bên cạnh đó, 76,3% bệnh nhân có số lượng tiểu cầu $< 100 \times 10^9/l$, và Hb $< 9g/dl$. Không có bệnh nhân nào có tổn thương thần kinh trung ương, tỷ lệ này thấp hơn đáng kể so với báo cáo tại Saudi Arabia (5% bệnh nhân có CNS3) [6]. Tương tự, tỷ lệ thâm nhiễm tinh hoàn trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn (2,65% so với 3,6%) [6].

Sau giai đoạn điều trị cảm ứng, 97,4% bệnh nhân của chúng tôi đạt lui bệnh hoàn toàn. Tuy nhiên, 78,9% bệnh nhân có MRD $\leq 0,01\%$ và 21,1% có MRD $> 0,01\%$. Điều này có thể được giải thích rằng những bệnh nhân BCCDL đạt lui bệnh có thể có các MRD khác nhau mà tùy đồ bằng kính hiển vi không thể phát hiện được. Người ta ước tính rằng những bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn có thể có tới 10^{10} tế bào ung thư [9]. Theo tác giả Vora, MRD $\geq 0,01\%$ sau giai đoạn điều trị cảm ứng có thể hưởng lợi từ việc chuyển sang phác đồ điều trị tăng cường sau lui bệnh [10]. Tương tự, Allen cũng chỉ ra rằng MRD giúp hướng dẫn điều trị cho trẻ mắc BCCDL [11]. Do đó, trong số các bệnh nhân của chúng tôi, có 4 bệnh nhân nguy cơ thường có MRD $\geq 0,01\%$, nên chúng tôi đã chuyển những bệnh nhân này sang nhóm nguy cơ cao.

5. KẾT LUẬN

Biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất của bạch cầu cấp dòng lympho là các triệu chứng do suy tủy xương với thiếu máu, sốt, gan lách lớn, đau xương, xuất huyết.

Chỉ số MRD có độ nhạy và chắc chắn hơn trong

đánh giá đáp ứng sau giai đoạn điều trị cảm ứng. Do đó, chúng tôi có thể điều chỉnh sang hóa trị tăng cường cho những bệnh nhân có MRD cao để cải thiện kết cục điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fadoo Z, Nisar I, Yousuf F, Lakhani LS, Ashraf S, Imam U, et al. Clinical features and induction outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in a lower/middle income population: A multi-institutional report from Pakistan. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:1700-8.
2. Uckun FM, Gaynon PS, Sensel MG, Nachman J, Trigg ME, Steinherz PG, et al. Clinical features and treatment outcome of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia according to the apparent maturational stage of T-lineage leukemic blasts: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*. 1997;15:2214-21.
3. Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, Hutchinson RJ, Lange BJ, Nachman JB, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer*. 1997;80:1717-26.
4. Ravindranath Y. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in low/middle-income countries--A case for using age at diagnosis for defining low-risk all. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:1687-8.
5. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA*. 2004;291:2471-5.
6. Al-Sudairy R, Al-Nasser A, Alsultan A, Al Ahmari A, Abosoudah I, Al-Hayek R, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in Saudi Arabia: a multi-institutional retrospective national collaborative study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:74-80.

7. **Yasmeen N, Ashraf S.** Childhood acute lymphoblastic leukaemia; epidemiology and clinicopathological features. *J Pak Med Assoc.* 2009;59:150-3.

8. **Greaves MF, Colman SM, Beard ME, Bradstock K, Cabrera ME, Chen PM, et al.** Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. *Leukemia.* 1993; 7: 27-34.

9. **Campana D, Pui CH.** Detection of minimal residual disease in acute leukemia: methodologic advances and clinical significance. *Blood.* 1995;85:1416-34.

10. **Vora A, Goulden N, Mitchell C, Hancock J, Hough R, Rowntree C, et al.** Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:809-18.

11. **Yeoh AE, Ariffin H, Chai EL, Kwok CS, Chan YH, Ponnudurai K, et al.** Minimal residual disease-guided treatment deintensification for children with acute lymphoblastic leukemia: results from the Malaysia-Singapore acute lymphoblastic leukemia 2003 study. *J Clin Oncol.* 2012;30:2384-92.