

ĐIỀU TRỊ BẠCH HUYẾT CẤP DÒNG LYMPHO TÁI PHÁT VỚI PHÁC ĐỒ RECALL – 94

Phạm Quý Trọng*

TÓM TẮT

Mười tám BN, trẻ em và người lớn, bị BHC dòng lymphô tái phát được điều trị với phác đồ RECALL-94. Hầu hết các BN trẻ em thuộc nhóm tiên lượng A và B tái phát tủy và/hoặc tái phát màng não đạt được lui bệnh dài hạn. Trẻ em nhóm C đáp ứng kém hơn. Cả 3 BN người lớn đều bị thất bại điều trị. BN ít bị suy tủy với phác đồ RECALL, nhu cầu truyền máu cũng không cao. Khả năng đạt lui bệnh tùy thuộc chủ yếu vào các yếu tố tiên lượng của BN.

Từ khóa : Acute Leukaemia, ALL, Relapse, Chemotherapy, RECALL regimen

SUMMARY

REGIMEN RECALL-94 IN THE TREATMENT OF ACUTE LYMPHOID LEUKAEMIA IN RELAPSE

Eighteen patients, adults and children, of relapsed Acute Lymphoid Leukaemia are treated with our new regimen RECALL-94. Most of the children of prognostic group A and B with medullary and/or meningeal relapse achieved satisfactorily lasting complete remission state. Children of group C responded poorly with the therapy. No one of the 3 adults in our study could benefit of remission by RECALL regimen.

Most of our patients are not exposed to aplasia and the way to get complete remission did not need transfusion.

The possibility to reach remission depends almost on prognostic group criteria. Application of RECALL regimen in children can get efficient results ; it does not contribute to save adult patients.

Key-words : Acute Leukaemia, ALL, Relapse, Chemotherapy, RECALL regimen

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch huyết cấp (BHC) tái phát là một vấn đề nan giải. Có nhiều phác đồ điều trị BN de novo và nhiều bc kq điều trị theo các phác đồ trên, nhưng điều trị BHC tái phát thì chưa có nhiều công bố vì điều trị BN tái phát khó gặt hái thành công hơn ; các khó khăn là :

- tâm lý BN và gia đình không ổn định như ban đầu, nhiều nghi ngại hơn về hiệu quả điều trị, dễ chán nản.
- tế bào ác tính qua các đợt điều trị trước đương nhiên bộc lộ khả năng đề kháng với thuốc nhiều hơn.

Tham khảo các phác đồ được sử dụng ở Pháp và Hoa Kỳ [1,2,3,4,5,6,7], dựa trên thực tế Việt Nam, căn cứ vào dược lý học của thuốc, chúng tôi đề ra và áp dụng thử phác đồ RECALL-94 (Recurrence of ALL) để điều trị BHC dòng lymphô tái phát với mục đích chính yếu là :

- khảo sát kết quả điều trị cả ở trẻ em lẫn người lớn,
- đưa được vào lui bệnh hoàn toàn (LBHT) cho mọi đối tượng tạo điều kiện cho BN được ghép tủy nếu có cơ hội,
- không gây suy tủy quá sâu đến mức khó hồi sức lại
- không gây tổn kém quá nhiều

* Bác Sĩ Bộ Môn Huyết Học

BỆNH NHÂN VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng

Tất cả các BN được chẩn đoán BHC dòng Lympho tái phát trên lâm sàng và nhất là sinh học không phân biệt tuổi, phái tính, và tái phát lần thứ mấy thoả các điều kiện sau :

- BN đã được xác định vào LBHT trước đó, nay tái phát lại

- Không mắc bệnh khác đi kèm, đặc biệt là không suy gan, suy tim, suy thận, tiểu đường, suy hô hấp mãn, lao, viêm gan mạn, nhiễm trùng tiểu mạn tính ...

- Tổng lượng anthracycline sử dụng trong quá khứ không vượt quá 300 mg/m².

Phương pháp

Phương pháp phân loại sinh học :

BN được tiếp tục xác định là dòng lympho tái phát lại, chẩn đoán dựa vào phương pháp hình thái học và nhuộm tế bào cơ bản peroxydase và sudan black.

Tế bào ác tính trong dịch não tủy được tìm bằng kỹ thuật cytopinc thông dụng.

Phương pháp phân loại lâm sàng

- Các BN được phân loại theo tuổi :

* nhóm trẻ em : ≤ 15 tuổi

* nhóm người lớn : > 15 tuổi

- Phân loại theo lần tái phát thứ mấy.

- Các BN trẻ em được xếp theo nhóm tiên lượng A-B-C theo tiêu chuẩn như EORTC quy định dựa theo các yếu tố lâm sàng và sinh học khi BN mới nhập viện.

- Nếu BN có tái phát màng não, đơn thuần hoặc phối hợp, thì được xem là :

* tái phát sớm : nếu < 24 tháng sau khi lui bệnh

* tái phát muộn : nếu > 24 tháng

Phương pháp điều trị :

Tất cả các BN được chọn phân loại và đưa vào điều trị theo phác đồ thống nhất RECALL như sau :

Giai đoạn	Hóa trị liệu	Tiêm IT	Quý thời gian [tháng]
Tấn công	V-MTX-DNR	2 - 8*	1
Củng cố	VpADD x 2 ± xạ trị	2 - 4*	1
Duy trì [a]	R1: VE6MMD x 2 R2: VpAD x 2	2	4
[b]	E1: VEA x 3 E2: VmA x 3	2	6
[c]	V-Pred - 6MP	6	24
Tổng Cộng		22 - 30*	3 năm

* BN có tái phát màng não

BN được đánh giá LBHT nếu đạt các yếu tố lâm sàng và sinh học do WHO quy định, cụ thể blast tồn lưu phải < 5 %.

Đối với các BN có xâm lấn màng não thì ở mũi tiêm kênh tủy cuối trước khi vào tấn công, dịch não tủy lấy ra phải sạch blast.

KẾT QUẢ

	TS	Ng. Lớn	Trẻ em
Tổng số BN	18	4	14

Vị điểm tái phát :

- màng não [muộn]	2	2
- tủy + màng não [sớm]	2	2
- tủy 11	4	7
- tủy + tinh hoàn	1	1
- tinh hoàn	2	2

Lui bệnh hoàn toàn ở

đợt tấn công	14	1	13
Lui bệnh không hoàn toàn	1	1	
Không lui bệnh ở đợt tấn công	3	2	1

Còn lui bệnh sau củng cố 11	1	10	
Số BN tái phát trong giai đoạn duy trì	9	1	8
Hiện còn lui bệnh tốt (DFS) > 3 năm	2	0	2
Xạ trị sọ não :	2	0	2
• Sạch blast trong			
• DNT sau tấn công :	2		2
* Tái phát màng não lại :	2		2

Truyền máu (ở giai đoạn tấn công và củng cố)

Số BN có nhu cầu truyền máu :	6	(33.3 %)
Số BN không có nhu cầu truyền máu :	12	(66.6 %)

Diễn tiến suy tủy do điều trị :

- ở đợt tấn công : 3 BN [m= 13 ngày]
- ở đợt củng cố : 6 BN [m = 16,25 ngày]

Thời gian phục hồi đạt LBHT :

- nhanh nhất : 7 ngày
- chậm nhất : 20 ngày

m = 14,2 ngày

Chỉ số huyết học sau giai đoạn tấn công :

Hématocrite	- thấp nhất	:24,7 %
	- cao nhất	:36 %
Hémoglobine	- thấp nhất	: 7,2 g/dl
	- cao nhất	: 12 g/dl
Neutrophile	- thấp nhất	:400 / mm3
	- cao nhất	:5580 / mm3
Tiểu cầu [LBHT]-	thấp nhất	:146.000/ mm3
	- cao nhất	:572.000/ mm3

PHÂN TÍCH , BÀN LUẬN

* Ba năm áp dụng phác đồ RECALL-94 chưa phải là một thử thách đủ dài cho một phác đồ điều trị một bệnh ác tính như BHC, tuy nhiên ở thời điểm này cũng cho thấy hiệu quả đáng khích lệ giúp đưa vào LBHT tốt cho 92,8% (13/14) số BN trẻ em và duy trì được ổn định qua đến giai đoạn duy trì.

* Phân tích theo yếu tố tiên lượng thì phác đồ RECALL rõ ràng có hiệu quả tốt cho BN trẻ em thuộc nhóm tiên lượng A và B, hơn hẳn so với trẻ em nhóm C, phân nửa BN

nhóm này còn sống khỏe mạnh LBHT được 29 tháng. Ở BN người lớn thì hiệu quả rất kém , 1/3 qua giai đoạn tấn công được LBHT và đáp ứng tốt sau giai đoạn củng cố , nhưng sang duy trì được tổng cộng 9 tháng thì tái phát ngay khi còn dùng thuốc duy trì , như vậy toàn bộ số BN người lớn đều không có đáp ứng mong đợi đối với phác đồ .

* Về các trường hợp tái phát màng não có/không tái phát tùy : các BN tái phát muộn > 24 tháng đáp ứng điều trị rất tốt, hiện có 2 BN thuộc diện này đều còn lui bệnh tốt; duy có 2 BN tái phát màng não sớm trước 24 tháng có biểu hiện thần kinh trung ương đáp ứng không như mong muốn, BN vào LBHT sau tấn công , củng cố, nhưng lại tái phát nhanh khi vào duy trì được vài tháng. Biện pháp " dọn đường " bằng nhiều mũi tiêm kênh tủy liên tiếp trước khi vào tấn công thật sự và Méthotrexate liều cao tỏ ra hiệu quả tốt. Hai BN được sự kết hợp giúp đỡ của TT. Ung Bướu cho xạ trị vùng đầu trong quá trình điều trị đạt được tình trạng sạch blast trong dịch não tủy nhưng sau đó lại tái phát màng não lại sớm. Vấn đề còn phải nghiên cứu lại là đối với các trường hợp tái phát màng não (± tủy) sớm thì cần tăng cường thêm để xử trí hiệu quả.

* Phác đồ RECALL nói chung không gây suy tủy đáng kể . Chỉ có ba BN vào suy tủy sau giai đoạn tấn công (với thời gian suy tủy trung bình 13 ngày) và 6 BN suy tủy trong giai đoạn củng cố (trung bình 16,25 ngày). Mức độ suy tủy cũng không sâu do đó BN ít có nhu cầu truyền máu. Chỉ có 6 BN có nhu cầu truyền HC lắng và tiểu cầu đậm đặc. Đáng ghi nhận là trong số 6 BN đáp ứng điều trị tốt , thời gian sống khỏe mạnh (DFS) duy trì được dài nhất : 29 tháng , cả 6 BN này đều không cần được truyền máu trong giai đoạn tấn công và củng cố của họ .

Cá biệt chỉ có một BN người lớn không đáp ứng với điều trị cần được truyền đến 21 đơn vị HC lắng và 21 đơn vị tiểu cầu đậm đặc ; trường hợp này chúng tôi nghĩ nhu cầu truyền máu cao không phải do điều trị mà do diễn tiến bệnh nặng không khống chế được. Lượng huyết phẩm cần truyền bình quân là :

2,3 đơn vị HC lắng và 2,4 đơn vị tiểu cầu đậm đặc trong giai đoạn tấn công và củng cố.

* Về các biến chứng do điều trị : biến chứng suy tủy với hậu quả nhiễm trùng cần can thiệp với kháng sinh trong phác đồ RECALL không có gì đặc biệt so với các phác đồ khác .

Do có Méthotrexate liều cao trong phác đồ , các BN được bảo vệ bằng chế độ đa truyền (hyperhydratation), kiềm hóa nước tiểu kỹ lưỡng và can thiệp đúng lúc bằng folinate nhờ đó tránh được các biến chứng viêm niêm mạc tiêu hóa; có một BN bị loét môi lưỡi miệng kéo dài một tuần mặc dù đã được cho folinate tiêm TM cẩn thận liều dư, rất có thể do BN bị Herpès kèm theo mà chúng tôi không kiểm chứng được.

* Phân tích hiệu quả của RECALL-94 đối với việc xử trí các BN ở những lần tái phát khác nhau thì thấy do các BN chưa được điều trị hệ thống hóa từ trước nên mức đáp ứng với điều trị không phụ thuộc vào thứ lần tái phát khi khởi sự áp dụng phác đồ RECALL để điều trị mà phụ thuộc vào các yếu tố tiên lượng khác.

* Với mức độ gây suy tủy vừa phải , không nặng hơn các phác đồ điều trị khác, và hiệu quả mang lại 92 % các BN trẻ em đáp ứng tốt, phác đồ RECALL chứng tỏ được sự khả dụng trên lâm sàng đối với BN trẻ em . Việc còn lại là phải duy trì được ổn định; mặc khác cải tiến phần củng cố và duy trì để nâng thêm hiệu quả, nâng tỷ lệ lui bệnh kéo dài lên cao hơn 80% và lưu ý đến nhóm C.

* Vì sao BN người lớn kém đáp ứng ? Vấn đề còn chưa được giải đáp thỏa đáng. Phác đồ RECALL tỏ ra không hiệu quả đối với BN người lớn nên cần nghiên cứu hoàn chỉnh một phác đồ riêng dành cho người lớn .

* Thực ra do chưa thể thực hiện đầy đủ các thăm dò sinh học, còn bỏ qua một số xét nghiệm sinh học cao cấp như khảo sát nhiễm thể đồ, markers màng tế bào do đó việc xếp loại tiên lượng chưa thể hoàn chỉnh và tổ chức điều trị chưa hoàn toàn phù hợp.

* Do số lượng BN còn ít , chưa thể đưa vào tính toán thống kê toán học được do đó việc biện luận và kết luận chỉ dựa vào quy luật số đông tuyệt đối và chỉ có giá trị tạm thời để

định hướng cho những việc cần làm cần cải tiến trong thời gian tới.

KẾT LUẬN

BHC dòng lymphô tái phát còn là một bài toán nan giải. Phác đồ RECALL-94 qua khảo sát sơ khởi có hiệu quả điều trị tốt cho trẻ em nhóm A-B. Nhóm C thì hiệu quả còn kém cần được điều trị tăng cường.

Đối với BN người lớn , phác đồ tỏ ra kém tác dụng.

Số lần tái phát <4 chưa thấy ảnh hưởng lên tiên lượng điều trị, chủ yếu vẫn là tiêu chuẩn tuổi (trẻ em hay người lớn), trẻ em thuộc nhóm A,B hay C.

Các BN trẻ em thuộc nhóm A,B tái phát màng não muện cũng đáp ứng tốt với điều trị . Nếu bị tái phát màng não sớm < 24 tháng thì hiểm nghèo hơn .

Phác đồ không gây suy tủy bao nhiêu, và không gây suy tủy nghiêm trọng do đó chỉ có 33,3% số BN có nhu cầu truyền máu, và thời gian hồi phục cũng trung bình với số ngày đạt LBHT bình quân là 13 ngày, điều này giúp giảm thiểu chi phí điều trị và hồi sức cho BN

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1- Baruchel A., Leblanc T., Schaison G. : " Traitement des Leucémies Aigues Lymphoïdes de l'Enfant " La Rev. du Prat. 46 , 1 : 48, 1996
- 2- Bordigoni P. , et al. : " Traitement des Leucémies Aigues Lymphoblastiques de l'Enfant en Rechute " Protocole RALL-90 , Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique, 1990
- 3- Danaïla C., Fièvre D. : " Traitement des Leucémies Aigues Lymphoïdes de l'Adulte " La Rev. du Prat. 46 , 1 : 55, 1996
- 4- Gryn J. et al. : " High-dose cytosine arabinoside and etoposide in the treatment of relapsed or refractory adult leukemia " Am. J. Clin. Oncol. 14, 1 : 52, 1991
- 5- Ho A.D. et al. : " Etoposide in Acute Leukemia . Past experience and future perspectives " Cancer , 67 , 1 : 281, 1991

6- O'Brien S. et al. : " Mitoxantrone and high-dose etoposide for patients with relapsed or refractory acute leukemia "Cancer, 68 , 4 : 691 ,1991

7- Ruutu T., Elonen E. : " Etoposide, 6-Thioguanin and Idarubicin, an oral

combination regimen (ETI) for the Induction Treatment of Acute Leukemia "Hematol. Oncol. 9 : 87 , 1991

8- Schaison G., et al. : " Traitement des Leucémies Aigues Lymphoblastiques de l'Enfant "Protocole FRALLE 92,1992