

cứu của chúng tôi cao hơn trong nghiên cứu của tác giả K. Yoo (2020)<sup>4</sup> với CR là 12,9% và tác giả với HM. Kantarjian (2012)<sup>2</sup> CR là 15,7%, tuy nhiên lại thấp hơn nghiên cứu của tác giả H. Park (2017)<sup>3</sup> với CR là 25% và tác giả A.Cashen (2010)<sup>6</sup> với CR là 23,6%. Tỷ lệ đáp ứng tổng thể trong nghiên cứu của chúng tôi (OR = CR+PR+HI) là 32,5% (13/40 bệnh nhân), kết quả này thấp hơn trong nghiên cứu của 2 tác giả H. Park (2017)<sup>3</sup> (50%) và tác giả K. Yoo (2020)<sup>4</sup> (52,9%), trong khi đó lại cao hơn nghiên cứu của tác giả A.Cashen (2010)<sup>6</sup> (25,5%) và tác giả HM. Kantarjian (2012)<sup>2</sup> (30,2%).

**3.3. Độc tính và một số biến chứng.** Hầu hết bệnh nhân đều gặp suy tủy sau hóa trị liệu tương tự như các nghiên cứu của các tác giả H. Park (2017)<sup>3</sup>, A.Cashen (2010)<sup>6</sup>, K. Yoo (2020)<sup>4</sup>. Thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính là biến chứng thường gặp nhất, ở chu kỳ 1: tỷ lệ thiếu máu gặp ở 100% bệnh nhân, giảm tiểu cầu ở 90% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu. Tỷ lệ các biến chứng này giảm dần sau mỗi chu kỳ điều trị. Ngoài ra, độc tính thường gặp khác là sốt giảm BCTT, gặp 45% ở chu kỳ 1, giảm dần sau mỗi chu kỳ và không gặp ở chu kỳ 5, 6. Các biến chứng liên quan đến tim mạch, gan, thận không được ghi nhận trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 40 bệnh nhân Lơ xê mi cấp ở người cao tuổi được điều trị bằng phác đồ Decitabine đơn trị tại Viện Huyết học – Truyền

máu Trương ương giai đoạn 2019-2021, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ đáp ứng tổng thể là 32,5%, 17,5% bệnh nhân lui bệnh hoàn toàn, 5% bệnh nhân lui bệnh một phần, 10% bệnh nhân cải thiện về huyết học.

- Độc tính và biến chứng: Độc tính thường gặp nhất là suy tủy sau điều trị (thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt trung tính).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jane L. Liesveld, Marshall A. Lichtman.** Acute Myelogenous Leukemia.; 2016.
2. **Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al.** Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2012;30(21):2670-2677. doi:10.1200/JCO.2011.38.9429.
3. **Park H, Chung H, Lee J, et al.** Decitabine as a First-Line Treatment for Older Adults Newly Diagnosed with Acute Myeloid Leukemia. Yonsei Med J. 2017;58(1):35-42. doi:10.3349/ymj.2017.58.1.35.
4. **Yoo KH, Cho J, Han B, et al.** Outcomes of decitabine treatment for newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. PLoS One. 2020;15(8). doi:10.1371/journal.pone.0235503.
5. **Phạm Quang Vinh, Nguyễn Hà Thanh, et al.** Bài giảng sau đại học Huyết học - Truyền máu tập 1. Nhà xuất bản y học; 2019.
6. **Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF.** Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(4):556-561. doi:10.1200/JCO.2009.23.9178.

## KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG THỰC BÀO TẾ BÀO MÁU BẰNG PHÁC ĐỒ HLH 2004 TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Thị Mai Hương, Nguyễn Hoàng Nam,  
Phạm Thị Hoài, Trần Thị Mạnh, Lưu Thị Nhân, Vũ Thị Bích Diệp(\*)

### TÓM TẮT

Hội chứng thực bào tế bào máu (HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis) là một nhóm các rối loạn biểu hiện chung là sự tăng sinh bất thường và gia tăng hoạt tính tiêu hủy các tế bào máu của các đại thực bào. Việc điều trị sớm giúp giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhi mắc HLH. **Mục tiêu:** Nhận xét kết quả điều

trị hội chứng thực bào tế bào máu bằng phác đồ HLH 2004 tại Bệnh viện Nhi Trung ương. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu 122 bệnh nhân được chẩn đoán mắc HLH, điều trị, theo dõi dọc và nhận xét kết quả điều trị theo phác đồ HLH 2004 từ tháng 6/ 2016 đến tháng 5 / 2021. **Kết quả:** Tỷ lệ lui bệnh sau điều trị tấn công 8 tuần là 87,7% (107/122). Xác suất sống thêm toàn bộ (OS) 3 năm và 5 năm theo Kaplan-Meier là 71,2± 0,042 (%) và 70,1±0,043 (%). Xác suất sống thêm không bệnh (EFS) 3 năm và 5 năm theo Kaplan- Meyer là 68,5 ± 0,043 (%) và 67,4 ± 0,044 (%). Tỷ lệ tái phát là 6,6%. Tỷ lệ tử vong tại thời điểm kết thúc nghiên cứu là 28,7% (35/122). **Kết luận:** Bệnh nhân mắc HLH có đáp ứng tốt khi được điều trị theo phác đồ HLH -2004 với tỷ lệ sống đạt

(\*)*Bệnh viện Nhi Trung Ương*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hà

Email: hanguyen84nhp@gmail.com

Ngày nhận bài: 18.4.2022

Ngày phản biện khoa học: 13.6.2022

Ngày duyệt bài: 20.6.2022

71,3%. Việc điều trị sớm và tích cực giúp cứu sống người bệnh mắc HLH.

**SUMMARY**

**OUTCOME IN CHILDREN WITH HEMOPHAGOCYTTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS TREATED USING HLH 2004 PROTOCOL IN NATIONAL CHILDREN HOSPITAL**

**Objective:** To evaluate the effective treatment of HLH 2004 guideline in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in national children hospital from 6/2016 to 5/ 2021. **Method:** We conducted a retrospective study in 122 HLH children who were hospitalized from 6/2016 to 5/ 2021 at Clinical Hematology Department – National Children Hospital. All patients were treated with HLH- 2004 protocol. The outcome of patients was clasified into groups: non – active disease, active disease, reactivation of disease and death group. **Results:** A total of 122 patients were enrolled, with the rate fatality in the initial period was 12,3% (15/122), at the end of study was 28,7% (35/122). The 3 – year and 5 – year overall survival (OS) rate of all patients was 71,2% and 70,1%. The 3 – year and 5 – year event free survival (EFS) rate of all patients was 68,5% and 67,4%. **Conclusion:** OS rate was relatively high with 5 – year overall survival (OS) rate of all patients was 71,2% so we need to continue treating HLH- 2004 protocol early for HLH patient to reduce mortality rate.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

HLH là một nhóm các rối loạn không đồng nhất với các triệu chứng lâm sàng hậu quả của tăng phản ứng viêm hệ thống quá mức dẫn tới mất điều khiển cân bằng miễn dịch.<sup>1</sup>Các biểu hiện của bệnh bao gồm: sốt kéo dài, gan lách to, giảm các dòng tế bào máu, tăng triglycerid, tăng ferritin và tìm thấy hình ảnh tế bào thực bào tế bào máu trong gan, lách, hạch, tủy xương. Nếu không được phát hiện sớm và điều trị kịp thời bệnh sẽ diễn biến nặng lên và gây tử vong nhanh chóng.<sup>2</sup>

Hiện nay trên thế giới và Việt Nam sử dụng rộng rãi hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HLH của hiệp hội mô bào 2004 (phác đồ HLH-2004) bổ sung cho phác đồ HLH 1994 trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhân HLH. Nhờ có phác đồ này mà tỉ lệ bệnh nhân được cứu sống cao hơn và

hạn chế tỉ lệ tử vong. Tại Việt Nam mới có tổng kết hiệu quả của phác đồ sau 8 tuần điều trị tấn công mà chưa có đánh giá kết quả điều trị đầy đủ theo phác đồ HLH 2004. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: "*Nhận xét kết quả điều trị hội chứng thực bào tế bào máu bằng phác đồ HLH 2004 tại Bệnh viện Nhi Trung ương*".

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1 Đối tượng nghiên cứu.** Đối tượng nghiên cứu gồm 122 bệnh nhân được chẩn đoán HLH và điều trị theo phác đồ HLH 2004 tại khoa Huyết học lâm sàng, bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 6/2016 đến tháng 5/2021. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Tất cả các BN có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HLH theo tiêu chuẩn của hiệp hội mô bào (Henter 2004.). Tại viện Nhi Trung ương chẩn đoán khi đủ 5/6 tiêu chuẩn: sốt, lách to, giảm ít nhất 2/3 dòng tế bào máu (Hemoglobin < 90g/L, tiểu cầu < 1x10<sup>9</sup>/L, bạch cầu trung tính < 1x10<sup>3</sup>/ml), tăng triglycerid ≥ 3 mmol/l hoặc giảm fibrinogen ≤ 1,5g/l, tăng ferritin ≥ 500µg/l, thấy tế bào thực bào máu trong tủy xương. Trẻ được điều trị đầy đủ và theo dõi theo phác đồ HLH-2004 bao gồm 8 tuần điều trị tấn công bằng etoposid, dexamethason, cyclosporin A. Sau đó tiếp tục quá trình điều trị duy trì đến 40 tuần bao gồm các thuốc: Etoposide 2 tuần/1 lần, dexamethasone: 3 ngày/ 2 tuần, cyclosporine hàng ngày. Theo dõi, đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng sau 2,4,8 tuần điều trị tấn công. Đánh giá tình trạng bệnh nhân 2 tuần/lần khi điều trị duy trì.

**2.2 Phương pháp nghiên cứu.** Nghiên cứu hồi cứu và theo dõi dọc các bệnh nhân được điều trị theo phác đồ HLH 2004. Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Kết quả có 122 bệnh nhân điều trị phác đồ HLH- 2004, trong đó 114 bệnh nhân đã điều trị hết duy trì và 8 bệnh nhân đang điều trị duy trì. Tỉ lệ nam : nữ ≈ 1: 1.

**3.1. Kết quả điều trị qua giai đoạn**

**Bảng 3.1. Kết quả điều trị theo các giai đoạn**

Thời điểm	Đáp ứng của bệnh	Bệnh không hoạt động n (%)	Bệnh hoạt động n (%)	Tử vong n (%)
	8 tuần (n=122)	75 (61,5)	32 (26,2)	15 (12,3)
	40 tuần (n=114)	78 (68,5)	3 (2,6)	33 (28,9)
Tại thời điểm nghiên cứu	Đáp ứng của bệnh (n=122)	84 (68,8)	3 (2,5)	35 (28,7)
	Tái phát (n=122)		8 (6,6)	
	Đáp ứng sau tái phát (n=8)		3 (37,5)	

**Nhận xét:** Tỉ lệ tử vong thay đổi theo các giai đoạn. Giai đoạn tử vong nhiều nhất là giai đoạn

điều trị duy trì (8- 40 tuần) 18 bệnh nhân. Tỷ lệ tử vong tại thời điểm nghiên cứu là 28,7%. Có 8 bệnh nhân tái phát (6,6%) trong đó có 3 bệnh nhân đáp ứng với điều trị tái phát, 5 bệnh nhân tử vong.

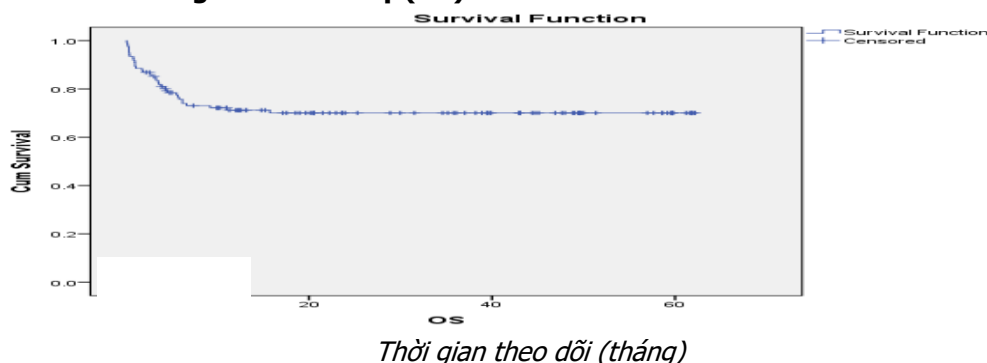
### 3.2. Nguyên nhân tử vong

**Bảng 3.2. Nguyên nhân tử vong**

Nguyên nhân	Số bệnh nhân (n=35)	Tỷ lệ (%)
Suy đa tạng	25	71,4
DIC	5	14,3
Nhiễm khuẩn huyết	5	14,3
<b>Tổng</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

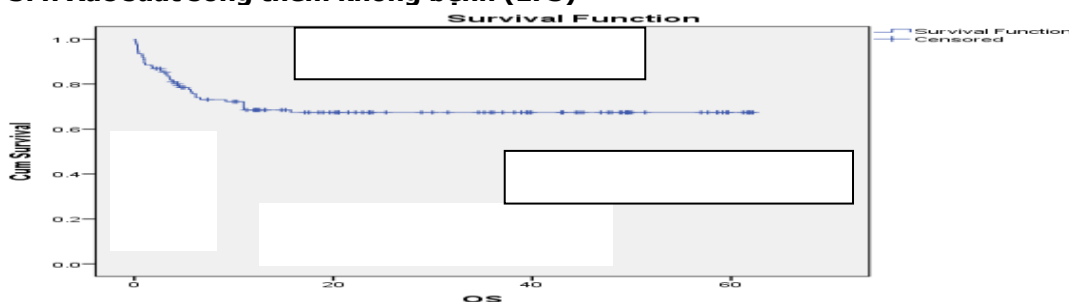
**Nhận xét:** Nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân HLH là suy đa tạng (71,4%).

### 3.3. Xác suất sống thêm toàn bộ (OS)



**Biểu đồ 3.1. Xác suất (OS) theo ước tính Kaplan - Meyer**

### 3.4. Xác suất sống thêm không bệnh (EFS)



**Biểu đồ 3.2. Xác suất sống (EFS) theo ước tính Kaplan - Meyer**

## IV. BÀN LUẬN

**4.1 Kết quả điều trị khi hết 8 tuần.** Tỷ lệ lui bệnh sau 8 tuần điều trị tấn công đạt 87,7% (105/122). Có 15/122 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 12,3% bệnh nhân tử vong sau 8 tuần điều trị tấn công. Kết quả này thấp hơn rất nhiều so với các nghiên cứu đã được báo cáo tại Việt Nam. Tác giả Nguyễn Thanh Liêm và cộng sự mô tả kết quả điều trị của 35 bệnh nhân chẩn đoán HLH tại bệnh viện Nhi Trung ương từ 2007 – 6/2008. Kết quả có 41,6% bệnh nhân tử vong sau 8 tuần điều trị đầu tiên.<sup>3</sup> Nghiên cứu của Lê Thị Bích Hồng mô tả kết quả điều trị trên 53 bệnh nhân mắc bệnh HLH tại bệnh viện Nhi Trung ương từ 8/2010 đến 7/2011. Kết thúc 8 tuần có 58,5% bệnh nhân tử vong.<sup>4</sup> Nghiên cứu của Lâm Thị Mỹ và cộng sự phân tích kết quả điều trị trên 97

bệnh nhân trong thời gian từ 1/2007 đến 3/2011 tỷ lệ tử vong là 25,8%.<sup>5</sup> Như vậy kết quả điều trị đã được cải thiện đáng kể theo thời gian. Đây là kết quả kết hợp của nhiều yếu tố. Trước tiên là bệnh đã được chẩn đoán sớm hơn, báo cáo của Lê Thị Bích Hồng thời gian từ khi sốt đến lúc chẩn đoán xác định trung bình 25 ngày,<sup>4</sup> nghiên cứu của chúng tôi thời gian này rút ngắn còn 16 ngày. Việc chẩn đoán sớm giúp cho đáp ứng với điều trị của bệnh nhân tốt hơn khi cơn bão cytokin chưa rầm rộ, chưa có biểu hiện của các triệu chứng suy các cơ quan trầm trọng. Hơn nữa gần như tất cả các bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán đều có bạch cầu hạt giảm và hơn một nửa bệnh nhân có bạch cầu hạt giảm nặng, vì thế trẻ rất dễ bị bội nhiễm đặc biệt là nhiễm trùng bệnh viện. Kiểm soát nhiễm khuẩn tốt

bằng cách sử dụng kháng sinh và các thuốc chống nấm hợp lý cũng giúp giảm tỷ lệ tử vong ở giai đoạn tấn công. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Elisabet Bergsten công bố năm 2017 trên 369 bệnh nhân HLH kết quả sau 8 tuần tỉ lệ tử vong là 13,6%.<sup>6</sup>

**4.2 Kết quả điều trị theo ước tính theo Kaplan Meier.** Biểu đồ 3.1 và 3.2 là xác suất sống thêm toàn bộ (OS) và xác suất sống thêm không bệnh (EFS) sau 3 năm và sau 5 năm, theo ước tính này kết quả xác suất sống thêm toàn bộ của chúng tôi lần lượt là 70,1 ± 0,043 (%) và 67,4 ± 0,044 (%). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Ryu Yanagisawa 2018 ở Nhật Bản trên 73 bệnh nhân nhi mắc HLH thì xác suất sống thêm toàn bộ sau 3 năm là 74%,<sup>7</sup> nghiên cứu của Tanusree Paul năm 2020 tại Ấn Độ trên 122 bệnh nhân nhi kết quả cho thấy xác suất sống thêm toàn bộ và xác suất sống thêm không bệnh ước tính lần lượt là 62% và 61%,<sup>8</sup> nghiên cứu của Elisabet Bergsten trên 369 bệnh nhân < 18 tuổi điều trị phác đồ HLH 2004 từ 2004 – 2011 đến từ 27 quốc gia trên thế giới xác suất sống thêm không bệnh sau 5 năm ước tính 61%<sup>6</sup>, cao hơn nghiên cứu của Li Xao và cộng sự trên 83 bệnh nhân ở Trung Quốc, xác suất sống thêm toàn bộ sau 3 năm là 55,8±7,9%<sup>9</sup>

Có thể thấy phác đồ HLH 2004 là một bước tiến dài, cải thiện đáng kể tỉ lệ sống sót cho bệnh nhân HLH. Từ những nghiên cứu đầu tiên của Janka năm 1983 thì 96/101 bệnh nhân đã tử vong trong vòng 1 năm.<sup>1</sup> Một sự thuyên giảm bệnh đầu tiên được thấy khi người ta dùng etoposid sau này được kiểm chứng bằng cáo báo cáo về hiệu quả của kết hợp etoposid với corticoid và methotexat tuý sống. Tuy nhiên các trường hợp HLH gia đình hầu như tất cả tái phát và chỉ có khả năng khỏi bằng ghép tuý sống. Sau đó Arico et al. báo cáo số liệu ở 122 bệnh nhân với xác suất sống thêm toàn bộ sau 5 năm là 21% bao gồm cả ghép tế bào gốc tạo máu. Với HLH thứ phát, nghiên cứu của Imashuku trên 82 bệnh nhân ở Nhật Bản giai đoạn 1986 – 1995 thấy xác suất sống thêm toàn bộ sau 4 năm là 57% và cũng từ nghiên cứu này người ta thấy hoá trị liệu của phác đồ HLH 1994 rất hiệu quả trong điều trị HLH do nhiễm EBV.<sup>1</sup> Một nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ HLH 1994 đã được thực hiện trên 249 bệnh nhân bởi hội mô bào. Kết quả xác suất sống thêm toàn bộ sau 5 năm ước tính là 54 ± 6%.<sup>10</sup> Theo kết quả của hội mô bào xác suất OS không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa phác đồ HLH 2004 với phác

đồ HLH 1994, tuy nhiên các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ tử vong trước ghép tế bào gốc của bệnh nhân điều trị phác đồ HLH 2004 thấp hơn bệnh nhân điều trị phác đồ HLH 1994.<sup>7</sup> Kết quả nghiên cứu của chúng tôi xác suất OS cao hơn cáo báo cáo của hội mô bào có lẽ nghiên cứu của chúng tôi gần 90% bệnh nhân nhiễm EBV – nguyên nhân mà vẫn được báo cáo có tiên lượng tốt hơn nhóm khác.

## V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân mắc hội chứng thực bào HLH có đáp ứng tốt với phác đồ HLH -2004, tỷ lệ sống sau điều trị tấn công đạt 87,7%. Tỷ lệ sống OS sau 5 năm được 70,1% và tỷ lệ sống EFS sau 5 năm là 67,4%. Vì vậy phác đồ cần tiếp tục áp dụng điều trị sớm để giảm tỉ lệ tử vong cho bệnh nhân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Janka GE.** Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med.* 2012;63:233–46.
2. **Henter JI, Elinder G, Soder O, et al.** Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80:428–35.
3. **Nguyễn Thanh Liêm, Hồ Anh Tuấn, Nguyễn Văn Tú và cộng sự.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và kết quả điều trị hội chứng thực bào máu. *Tạp chí Nhi khoa.* 2007; 15(2): 11 – 15.
4. **Lã Thị Bích Hồng.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nhận xét kết quả điều trị hội chứng thực bào máu tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú. 2011; Đại học Y Hà Nội.
5. **My.** Comprehensive analyses and characterization of haemophagocytic lymphohistiocytosis in Viet Nameese children. *British Journal of Haematology.* 2009;148: 301-310.
6. **Elisabet Bergsten, AnnaCarin Horne, Maurizio Arico.** Confirmed efficacy of etoposid and dexamethasone in HLH treatment: long – term results of the cooperative HLH – 2004 study. *Blood.* 2017; Volume 130, N 25.
7. **Ryu Yanagisawa, Yozo Nakazawa, Kazuyuki Matsuda.** Outcome in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *International Journal of Hematology.* 2019; 109: 206-213.
8. **Tanusree Paul, Manas Kaira, Arun Danewa, et al.** Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis – A single Center study of 118 patients. *Indian pediatrics.* 2021; Vol.46
9. **Li Xiao, Ying Xian, Bi-tao Dai, et al.** Clinical features and outcome analysis of 83 childhood Epstein- Barr virus- associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH- 2004 protocol. *Chin J Hematol.* 2011; Vol.32, No.10.
10. **Trottestam H, Horne A, Arico M, et al.** Chemo immune therapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: Long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood.* 2011; 118:4577–4584. PMID:21900192