

ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính (gồm Hodgkin và không Hodgkin) là bệnh ác tính đứng hàng thứ ba ở trẻ em sau bạch cầu cấp (27,5%) và u não (17,4%), trong đó u lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) chiếm khoảng 4,3% tất cả các ung thư trẻ em.

ULAKH trẻ em có đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, mô bệnh học (MBH) và điều trị khác với ở người lớn. Đa số bệnh nhi (BN) đến bệnh viện ở giai đoạn muộn. ULAKH giai đoạn III và IV chiếm khoảng 60% - 70% tùy theo các báo cáo. Trên lâm sàng bệnh được chia giai đoạn khu trú (giai đoạn I và II) và lan tràn (giai đoạn III và IV).

Từ những năm đầu của 1970, sự ra đời các phác đồ hoá chất đã giúp cải thiện thời gian sống thêm của BN rõ rệt. Tỷ lệ sống thêm 5 năm chung của ULAKH trẻ em tăng từ 56% trong giai đoạn 1975-1984 đến 72% giai đoạn 1985-1994. Hiện nay, trên thế giới có khoảng 70% - 90% trẻ bị ULAKH có thể sống thêm 5 năm sau hoá trị đúng mức. Với giai đoạn III và IV, các phác đồ điều trị đòi hỏi mạnh hơn, nhiều thời gian hơn, cũng đạt được tỷ lệ sống thêm tùy theo các báo cáo khoảng 70%. Ở Việt nam, có ít nghiên cứu về đặc điểm cũng như kết quả điều trị ULAKH ở trẻ em. Phác đồ điều trị

còn chưa thống nhất giữa các bệnh viện. Việc lựa chọn phác đồ từ trước còn chưa phù hợp với giai đoạn nhất là khi bệnh đã ở giai đoạn lan tràn. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu:

Mục tiêu nghiên cứu:

1, Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học ULAKH ở trẻ em giai đoạn III+IV điều trị tại bệnh viện K từ 1/6/2005 đến 30/10/2014.

2, Đánh giá kết quả điều trị ULAKH giai đoạn III+IV của số trẻ em này bằng phác đồ NHL - BFM 90 tại bệnh viện K.

Đóng góp mới của luận án:

Đã mô tả được đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học ULAKH trẻ em giai đoạn III+IV, từ đó đưa ra được một số đóng góp mới về chẩn đoán bệnh.

Qua nghiên cứu hiệu quả của phác đồ NHL – BFM 90 cho thấy:

- Phác đồ NHL – BFM 90 mang lại kết quả tốt. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị tấn công là 94,1%. Theo ước tính Kaplan – Meier, sau 5 năm tỷ lệ sống thêm không bệnh là 65%, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 67%. Độc tính của phác đồ chủ yếu là hạ bạch cầu trung tính độ 3+4 ở các pha nhưng dung nạp và chấp nhận được. Phân tích đơn biến thì giới, nhóm tuổi, giai đoạn bệnh, thể MBH, nồng độ LDH huyết thanh tăng không phải là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa

thống kê ảnh hưởng đến đáp ứng, tái phát, tử vong và STKB, STTB.

Thời gian vào viện trước điều trị sớm hay muộn nghĩa là điều trị sớm hay muộn, đáp ứng điều trị sớm hay muộn, là những yếu tố ảnh hưởng đến tái phát, tử vong, STKB, STTB có ý nghĩa thống kê.

- Phác đồ NHL – BFM 90 có thể áp dụng điều trị ULAKH trẻ em tại các cơ sở chuyên khoa ung bướu trẻ em tại Việt Nam. Tuy nhiên cần chăm sóc hỗ trợ tốt hơn để BN có thể điều trị đủ liều, đúng liệu trình sao cho đạt ĐUHT sớm từ đó có kết quả sống thêm tốt hơn.

Cấu trúc của luận án

Luận án dài 126 trang, gồm các phần: Đặt vấn đề (2 trang), Chương 1: Tổng quan (35 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (15 trang); Chương 3: Kết quả nghiên cứu (35 trang); Chương 4: Bàn luận (33 trang); Kết luận (2 trang); Kiến nghị (1 trang). Trong luận án có 43 bảng, 24 biểu đồ và 3 hình. Tài liệu tham khảo có 159 tài liệu (tài liệu tiếng Việt và tài liệu tiếng Anh). Phần phụ lục bao gồm danh sách bệnh nhân, mẫu nghiên cứu, thư.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

Tổng kết các tài liệu tham khảo từ các tác giả trong nước và trên thế giới về: đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của ULAKH giai đoạn III+IV ở trẻ em.

1.1. Lâm sàng ULAKH giai đoạn III + IV trẻ em

- Tuổi hay gặp: Quanh lứa tuổi 9 tuổi. Giới nam gặp nhiều hơn nữ.
- Triệu chứng toàn thân gồm hội chứng B (Sốt - nhiệt độ > 38°C, sụt cân - trên 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng qua, đổ mồ hôi ban đêm), thiếu máu, gầy sút cân. Một số triệu chứng khác như mệt mỏi, khó chịu, đau xương hoặc triệu chứng đường tiêu hóa khi có u hạch ổ bụng.
- Triệu chứng thực thể: Đặc điểm lâm sàng của ULAKH trẻ em thay đổi phụ thuộc vào MBH, sự lan rộng của bệnh và vị trí nguyên phát. Khác với người lớn, ULAKH trẻ em thường tiến triển nhanh. Hạch to ở ngoại vi, hạch ổ bụng, hạch trung thất. Có thể tổn thương vòng Waldeyer (amidan, đáy lưỡi, vòm mũi họng), các xoang, xương hàm trên, ổ mắt, tuyến nước bọt, tuyến giáp và da đầu. Ổ bụng là vị trí hay gặp nhất, xương chậu, tiếp theo là manh tràng và ruột thừa. Tổn thương hệ thần kinh trung ương thường là do thâm nhiễm trong quá trình tiến triển của bệnh. Các vị trí khác thường là thể ác tính cao như: Tinh hoàn, xương, thận, tuyến tiền liệt, bàng quang, buồng trứng, hóc mắt, tim, vú, tuyến nước bọt, tuyến giáp, và tuyến thượng thận, da...Đôi khi trẻ đến bệnh viện trong tình trạng cấp cứu như tắc nghẽn đường thở gây suy hô hấp, tràn dịch màng ngoài tim, màng phổi gây khó thở, chèn ép tĩnh mạch chủ trên gây phù áo khoác, hội chứng tan hủy u gây suy thận rồi loại điện giải, tắc ruột...

- Giai đoạn bệnh: Đa số trẻ đến bệnh viện ở giai đoạn bệnh lan tràn. Đánh giá giai đoạn theo hệ thống St Jude Murphy dành cho ULAKH trẻ em.

1.2. Mô bệnh học

Áp dụng phân loại MBH theo WHO 2001, đa số thể MBH ULAKH trẻ em có độ ác tính cao. Có 4 thể hay gặp nhất là ULAKH nguyên bào lympho, Burkitt, tế bào lớn lan tỏa, bất thực sản.

1.3. Điều trị

Hóa trị liệu là phương pháp điều trị chủ đạo của ULAKH ở trẻ em. Nhờ sự tiến bộ của hóa trị, phẫu thuật và xạ trị không còn chỉ định nhiều nữa. Có nhiều phác đồ hóa chất áp dụng cho từng nhóm nguy cơ, từng thể mô bệnh học và cho từng trường hợp đặc biệt.

Điều trị hỗ trợ là vô cùng quan trọng bao gồm: truyền các chế phẩm máu, điều chỉnh rối loạn điện giải, phòng và chống hội chứng tan hủy u, biến chứng hạ bạch cầu, biến chứng gây nhiễm trùng, rối loạn chuyển hóa, dinh dưỡng, tâm lý, theo dõi và phát hiện, điều trị các biến chứng muộn.

Đang nghiên cứu thêm vai trò của kháng thể đơn dòng, miễn dịch trong điều trị ULAKH trẻ em.

Điều trị ULAKH tái phát: hóa trị liệu hoặc kết hợp ghép tế bào gốc tạo máu, ghép tủy.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành trên 73 BN chẩn đoán ULAKH giai đoạn III + IV tại bệnh viện K từ 1/6/2005 đến 30/10/2014. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh dựa vào có bằng chứng MBH, nhuộm hóa mô miễn dịch phân loại mô bệnh học theo Working Formulation 1982, theo WHO 2001. Đánh giá giai đoạn theo St Jude Murphy.

2.2. Phương pháp và nội dung nghiên cứu

2.2.1 Phương pháp nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng một nhóm không đối chứng, có theo dõi dọc.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu: Được tính theo công thức cho một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng (SK Lwanga and S Lemeshow: Sample size determination in Health studies, a practical manual. WHO, Geneva, 1991

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = Z_{1-\alpha}^2 \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

■ Mức ý nghĩa thống kê, lấy ■ = 0,05.

$Z_{1-\alpha}^2$: Giá trị Z từ bảng Z tương ứng với giá trị α đã chọn, khi $\alpha=0,05$ thì $Z_{1-\alpha}=1,96$.

p: Tỷ lệ sống thêm 5 năm của ULAKH trẻ em giai đoạn III+IV, lấy trung bình là 70%.

d: sai số tuyệt đối cho phép, ước tính bằng 0,11

Thay số vào công thức trên, cỡ mẫu tối thiểu là:

$$n = 1,96 \times \frac{0,7 \times (1 - 0,7)}{0,11^2} = 67$$

Cỡ mẫu tối thiểu là $n=67$. Thực tế chọn được 73 BN.

2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.3.1. Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học

- Một số yếu tố hay gặp như tuổi, giới, thời gian khởi phát bệnh, lý do vào viện, vị trí tổn thương hay gặp, tỷ lệ các triệu chứng ảnh hưởng toàn thân.

- Đặc điểm mô bệnh học theo Working Formulation 1982, theo WHO 2001.

2.2.3.2. Kết quả điều trị với phác đồ NHL – BFM 90

- Tỷ lệ đáp ứng, đáp ứng sớm – muộn.

- Tỷ lệ các tác dụng phụ không mong muốn.

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh (STKB), sống thêm toàn bộ (STTB) 5 năm.
- Tỷ lệ tái phát, thời gian tái phát trung bình.
- Tỷ lệ tử vong, nguyên nhân tử vong.
- Phân tích đơn biến, đa biến để tìm ra các yếu tố liên quan đến sống thêm.

2.3. Xử lý số liệu

- Chọn số liệu hợp lệ trước khi vào máy.
- Nhập và phân tích số liệu bằng chương trình EPI-INFO 6.04, SPSS 16.0.
- So sánh sự khác biệt giữa các yếu tố bằng kiểm định χ^2 , test-Student với khoảng tin cậy 95%.
- Phân tích sống thêm: Bằng phương pháp ước lượng xác suất xuất hiện các sự kiện theo phương pháp Kaplan - Meier. Dùng test log-rank để đánh giá sự khác biệt giữa các đường cong ước tính thời gian sống thêm sau điều trị.
- Sử dụng phương pháp phân tích đa biến (phương trình hồi quy cox) để đánh giá các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng kết quả điều trị.
- Kết quả được thể hiện trên các bảng hoặc biểu đồ, đồ thị thích hợp, dạng tỷ lệ phần trăm (%), hoặc dưới dạng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng

- Tuổi hay gặp: 9 – 13 tuổi. Tuổi mắc bệnh trung bình giai đoạn III, IV chung: $8,5 \pm 3,9$ tuổi.
- Giới: Bệnh gặp ở giới nam nhiều hơn nữ. Tỷ lệ nam/nữ: 3,9/1.
- Lý do vào viện hay gặp nhất là tự phát hiện u hạch 57 BN (78,1%), lý do hay gặp thứ hai là khó thở 11 BN (15,1%).
- Thời gian khởi bệnh: Trung bình đến viện sau $2,5 \pm 5,1$ tháng.
- Tổn thương lâm sàng: hạch đầu mặt cổ chiếm tỷ lệ cao nhất 37 BN (50,7%), tiếp theo là hạch ổ bụng 24 BN (32,9%); hạch trung thất là vị trí hay gặp thứ ba 18 BN (24,7%). Tổn thương ngoài hạch thì u đầu mặt cổ chiếm tỷ lệ cao nhất 28 BN (38,4%), hay gặp thứ hai là u trung thất 26 BN (35,6%), hay gặp thứ ba là u ổ bụng 20 BN (27,4%). Ít gặp u xương.
- Biểu hiện toàn thân thường rõ rệt với thiếu máu, gầy sút, hội chứng B lần lượt chiếm 63,0%; 65,8%; 74,0%. Hội chứng tan hủy u ngay lúc chẩn đoán gặp 5 BN (6,8%).

3.2. Đặc điểm mô bệnh học

Phân loại MBH theo WF 1982, tỷ lệ thể MBH hay gặp nhất là WF9: 23 BN (31,5%), thể hay gặp thứ hai là WF7: 21 BN (28,8%). Đa số là trẻ có MBH ác tính trung bình 50,7% và ác tính cao 39,7%.

Phân loại MBH theo WHO 2001, giai đoạn III+IV, thể MBH hay gặp nhất là thể nguyên bào lympho 39 BN (53,4%), tiếp theo là thể tế bào lớn lan tỏa 15 BN (20,5%) và thể Burkitt 14 BN (19,2%). Ít gặp thể tế bào nhỏ và thể tế bào lớn bất thực sản.

3.3. Kết quả điều trị với phác đồ NHL – BFM 90

Tỷ lệ đáp ứng sau pha tấn công

Bảng 3.1. Tỷ lệ đáp ứng sau pha tấn công

Đáp ứng		ĐUHT	ĐUMP	Tiến triển	Tử vong
Giai đoạn					
Giai đoạn III	Số BN	26	0	1	1
	Tỷ lệ (%)	92,8	0	3,6	3,6
Giai đoạn IV	Số BN	43	0	2	0
	Tỷ lệ (%)	62,3	0	4,4	0
Tổng	Số BN	69	0	3	1
	Tỷ lệ (%)	94,5	0	4,1	1,4

P= 0,37

Nhận xét: Đa số BN đạt ĐUHT sau pha tấn công 69 BN (94,5%), có 3 BN không đáp ứng, bệnh tiếp tục tiến triển (4,1%); có 1 BN tử vong ngay trong vài ngày đầu pha tấn công (1,4%). Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng, tiến triển không có ý nghĩa thống kê giữa giai đoạn III và IV (p=0,37).

Tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn (trước - sau 33 ngày pha tấn công)

Bảng 3.2. Tỷ lệ ĐUHT sớm -**muộn**

Giai đoạn ĐUHT	Giai đoạn III		Giai đoạn IV		Chung		p
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
ĐUHT sớm	14	53,8	18	41,9	32	46,4	0,33
ĐUHT muộn	12	46,2	25	58,1	37	53,6	
Tổng	26	100,0	43	100,0	69	100,0	

Nhận xét: Trong 69 BN đạt ĐUHT, có 32 BN ĐUHT sớm trước 33 ngày pha tân công (46,4%) và 37 BN ĐUHT muộn sau 33 ngày pha tân công (53,6%). Sự khác biệt về tỷ lệ ĐUHT sớm - muộn giữa giai đoạn III và IV không có ý nghĩa thống kê ($p=0,33$).

Tỷ lệ độc tính của phác đồ NHL – BFM 90

Bảng 3.3. Độc tính trên hệ tạo huyết của phác đồ NHL - BFM 90

Pha điều trị Chỉ số		Tân công (73 BN) (Tỷ lệ %)	Củng cố (66 BN) (Tỷ lệ %)	Tái tân công (58 BN) (Tỷ lệ %)	Duy trì (50 BN) (Tỷ lệ %)
BC	Độ 0	13 (17,8)	14 (21,2)	11 (19,0)	35 (70,0)
	Độ 1	28 (38,4)	32 (48,5)	29 (50,0)	13 (26,0)
	Độ 2	15 (20,5)	14 (21,2)	3 (5,1)	2 (4,0)
	Độ 3	15 (20,5)	5 (7,6)	11 (19,0)	0

	Độ 4	2 (2,8)	1 (1,5)	4 (6,9)	0
BC	Độ 0	0 (0,0)	2 (3,0)	0	40 (80,0)
TT	Độ 1	0 (0,0)	4 (6,1)	2 (3,4)	5 (10,0)
	Độ 2	19 (26,0)	12 (18,2)	13 (22,4)	5 (10,0)
	Độ 3	32 (42,5)	27 (40,9)	9 (15,5)	0
	Độ 4	23 (31,5)	21 (31,8)	34 (58,6)	0
Hb	Độ 0	20 (27,4)	28 (42,4)	21 (36,2)	40 (80,0)
	Độ 1	24 (32,9)	24 (36,4)	20 (34,5)	9 (18,0)
	Độ 2	27 (37,0)	13 (19,7)	14 (24,1)	1 (2,0)
	Độ 3	2 (2,7)	1 (1,5)	3 (5,2)	0
	Độ 4	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0
TC	Độ 0	24 (32,9)	41 (62,1)	30 (51,7)	48 (96,0)
	Độ 1	18 (24,7)	13 (19,7)	10 (17,3)	2 (4,0)
	Độ 2	15 (20,5)	8 (12,1)	10 (17,3)	0
	Độ 3	13 (17,8)	3 (4,5)	6 (10,3)	0
	Độ 4	3 (4,1)	1 (1,5)	2 (3,4)	0

Nhận xét: Trong pha tấn công, độc tính huyết học đáng lưu ý là hạ BCTT độ 3 gặp 32 BN (42,5%), và độ 4 gặp 23 BN (31,5%). Các độc tính trên BC, Hb và TC ở mức độ nhẹ và vừa phải.

Trong pha củng cố, độc tính vẫn chủ yếu là hạ BCTT với độ 3 là 27 BN (40,9%) và độ 4 là 21 BN (31,8%). Các độc tính trên BC, Hb và TC ở mức độ nhẹ và vừa phải.

Trong pha tái tấn công, độc tính hạ BCTT độ 3 là 09 BN (15,5%), chủ yếu hạ BCTT độ 4 là 34 BN (58,6%). Các độc tính trên BC, Hb và TC ở mức độ nhẹ và vừa phải.

Trong pha duy trì, độc tính trên huyết học không đáng kể.

Bảng 3.4. Tỷ lệ độc tính trên gan thận

Pha điều trị		Tấn công (73 BN) (Tỷ lệ %)	Củng cố (66 BN) (Tỷ lệ %)	Tái tấn công (58 BN) (Tỷ lệ %)	Duy trì (50 BN) (Tỷ lệ %)
Chỉ số					
SGOT	Độ 0	64 (87,7)	42 (63,6)	40 (69,0)	39 (78,0)
	Độ 1	6 (8,2)	16 (24,2)	14 (24,1)	7 (14,0)
	Độ 2	2 (2,7)	8 (12,1)	4 (6,9)	4 (8,0)
	Độ 3	0	0	0	0
	Độ 4	1 (1,4)	0	0	0
SGPT	Độ 0	64 (87,7)	41 (62,1)	40 (69,0)	38 (76,0)
	Độ 1	6 (8,2)	18 (27,3)	14 (24,1)	8 (16,0)
	Độ 2	2 (2,7)	7 (10,6)	4 (6,9)	4 (8,0)
	Độ 3	0	0	0	0
	Độ 4	1 (1,4)	0	0	0

Ure	Độ 0	69 (94,5)	53 (80,3)	50 (86,2)	47 (94,0)
	Độ 1	4 (5,5)	9 (13,6)	6 910,3)	3 (4,1)
	Độ 2	0	4 (6,1)	2 (3,5)	0
	Độ 3	0	0	0	0
	Độ 4	0	0	0	0
Creatinin	Độ 0	70 (95,9)	54 (81,8)	54 (93,1)	49 (98,0)
	Độ 1	3 (4,1)	11 (16,7)	4 (6,9)	1 (2,0)
	Độ 2	0	1 (1,5)	0	0
	Độ 3	0	0	0	0
	Độ 4	0	0	0	0

Nhận xét: Không có độc tính nặng trên chức năng gan thận. Chỉ gặp tỷ lệ thấp độc tính độ 1,2.

Bảng 3.5. Tỷ lệ một số tác dụng phụ không mong muốn khác

Pha điều trị		Tấn công (73 BN) (Tỷ lệ %)	Củng cố (66 BN) (Tỷ lệ %)	Tái tấn công (58 BN) (Tỷ lệ %)	Duy trì (50 BN) (Tỷ lệ %)
Nôn	Độ 0	11 (15,1)	42 (63,6)	26 (45,6)	50(100,0)
	Độ 1	32(42,5)	19 (28,8)	24 (42,1)	0
	Độ 2	32 (42,5)	4 (6,1)	6 (10,5)	0
	Độ 3	0	1 (1,5)	1 (1,8)	0

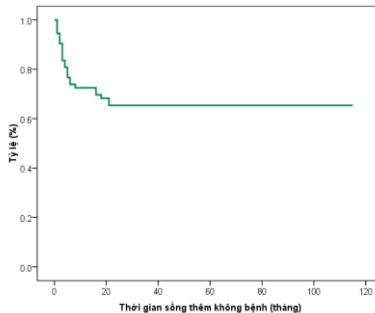
	Độ 4	0	0	0	0
Viêm miệng	Độ 0	43 (58,9)	13 (19,7)	24 (41,4)	43 (86,0)
	Độ 1	27 (37,0)	7 (10,6)	14 (24,1)	6 (12,0)
	Độ 2	2 (2,7)	42 (63,6)	14 (24,1)	1 (2,0)
	Độ 3	1 (1,4)	4 (6,1)	5 (8,6)	0
	Độ 4	0	0	1 (1,8)	0
Tiêu chảy	Độ 0	68 (93,2)	54 (81,8)	44 (75,9)	49 (98,0)
	Độ 1	4 (5,5)	6 (9,1)	9 (15,5)	1 (2,0)
	Độ 2	1 (1,4)	5 (7,6)	4 (6,9)	0
	Độ 3	0	1 (1,5)	0	0
	Độ 4	0	0	1 (1,7)	0
Xuất huyết	Độ 0	71 (97,3)	64 (97,0)	56 (96,6)	50(100,0)
	Độ 1	1 (1,4)	0	1 (1,7)	0
	Độ 2	0	1 (1,5)	0	0
	Độ 3	0	0	1 (1,7)	0
	Độ 4	1 (1,4)	1 (1,5)	0	0
Nhiễm trùng	Độ 0	57 (78,1)	47 (71,2)	37 (63,8)	50(100,0)
	Độ 1	10 (13,7)	7 (10,6)	12 (20,7)	0
	Độ 2	5 (6,8)	8 (12,1)	5 (8,6)	0
	Độ 3	1 (1,4)	1 (1,5)	4 (6,9)	0
	Độ 4	0	3 (4,5)	0	0

Nhận xét: Một số tác dụng phụ không mong muốn chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa. Tỷ lệ độ 3, 4 thấp. Đáng chú ý là tình trạng viêm miệng độ 1+2 ở pha tái tấn công (48,2%) do liên quan đến Methotrexate liều cao.

Chúng tôi gặp hội chứng tan hủy u ở 7 BN (9,6%) trong pha tấn công. Viêm tụy liên quan đến L'asparaginase ở pha tấn công gặp 6 BN (8,2%), pha tái tấn công 3 BN (5,2%).

Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm chung

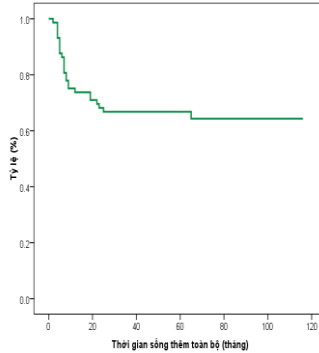
STKB chung



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ và thời gian STKB

Nhận xét: Thời gian STKB trung bình là $44,5 \pm 35,2$ tháng, trung vị 45,1 tháng, tối thiểu 01 tháng, tối đa 114,2 tháng. Tỷ lệ STKB 5 năm đạt 65%.

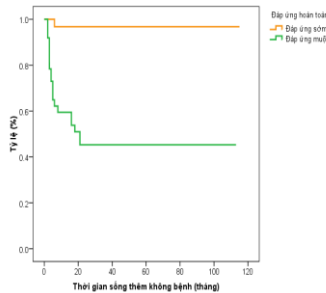
STTB chung



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ và thời gian STTB

Nhận xét: Thời gian STTB trung bình $48,5 \pm 34,5$ tháng, trung vị 52,3 tháng, tối thiểu 1 tháng, tối đa 115,9 tháng. Tỷ lệ STTB 5 năm đạt 65,8%.

STK, STTB 5 năm theo đáp ứng sớm – muộn

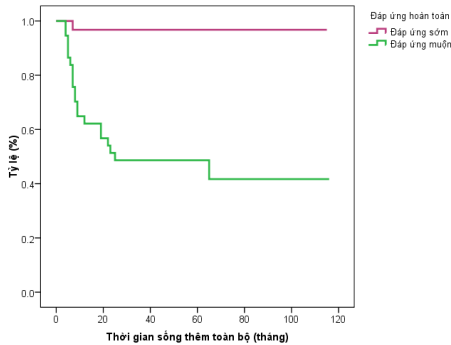


Biểu đồ 3.3. STKB theo đáp ứng sớm - muộn

Nhận xét:

- BN đạt ĐUHT sớm: thời gian STKB trung bình: $110,7 \pm 3,4$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 97%.
- BN đạt ĐUHT muộn thời gian STKB trung bình: $54,9 \pm 8,8$ tháng, tỷ lệ STKB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 45%.
- Log Rank = 20,912; $p=0,000$.
- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

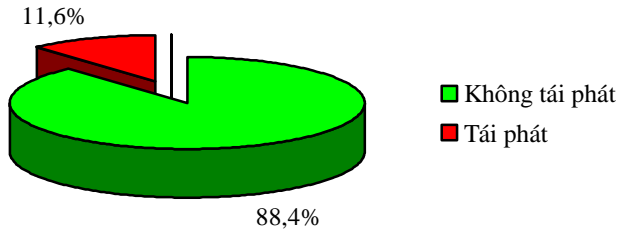
STTB theo đáp ứng sớm – muộn



Biểu đồ 3.4. STTB theo đáp ứng sớm-muộn

Nhận xét:

- BN đạt ĐUHT sớm, thời gian STTB trung bình: $110,9 \pm 3,4$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 97%.
- BN đạt ĐUHT muộn, thời gian STTB trung bình: $58,0 \pm 8,8$ tháng, tỷ lệ STTB 5 năm ước tính theo Kaplan-Meier: 49%.
- Log Rank = 20,350; $p=0,000$.
- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

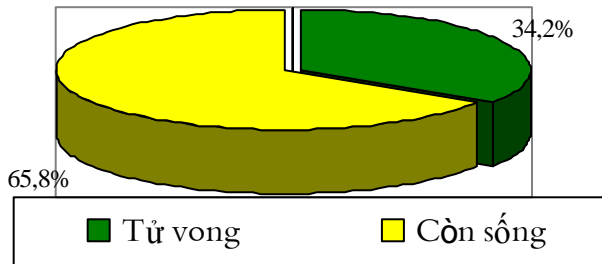


Tái phát

Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ tái phát

Nhận xét: Trong 69 BN đạt ĐUHT sau pha tấn công của phác đồ NHL - BFM 90, có 8 BN tái phát, chiếm 11,6%.

Tử vong



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ tử vong

Nhận xét: Tỷ lệ tử vong chung của 73 BN là 25/73 (34,2%).

Tỷ lệ tử vong liên quan đến ĐUHT sớm – muộn

Bảng 3.6. Tỷ lệ tử vong liên quan đến ĐUHT sớm – muộn

Tình trạng \ Đáp ứng	Còn sống		Tử vong	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
ĐUHT sớm (32)	31	96,9	1	3,1
ĐUHT muộn (37)	17	45,9	20	54,1
Không đáp ứng	0	0	4	100

$P = 0,001$

Nhận xét: Trong 69 BN đạt ĐUHT,

- Với BN ĐUHT sớm: tỷ lệ tử vong 3,1%.
- Với BN ĐUHT muộn: tỷ lệ tử vong 54,1%.
- Với BN không đáp ứng sau pha tấn công: tỷ lệ tử vong 100%.
- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với hầu hết các nghiên cứu của tác giả khác cho thấy tuổi hay gặp là quanh 9 tuổi. Bệnh gặp ở giới nam nhiều hơn giới nữ. Đặc điểm lâm sàng phù hợp, trẻ hay đến viện ở giai đoạn muộn với tổn thương lan tràn nhiều vị trí hạch, cơ quan ngoài hạch như tổn thương đầu mặt cổ, trung thất, ổ bụng, thâm nhiễm tủy xương...Ảnh hưởng toàn thân cũng phù hợp nhiều nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ thiếu máu, gầy sút, hội chứng B cao.

4.2. Đặc điểm mô bệnh học

Phân loại MBH theo WF 1982

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với hầu hết các nghiên cứu cho thấy mô bệnh học ULAKH chủ yếu có độ ác tính cao. Các thể hay gặp như WF9, WF7, Burkitt. Al-Samawi AS và cs (2009) nghiên cứu trên 801 trường hợp ULAKH trẻ em Yemen, phân loại MBH theo WF 1982 cho kết quả thể Burkitt chiếm đa số (64,8%); tiếp theo là thể lan tỏa tế bào B lớn (23%); thể nguyên bào lympho chiếm 6,3%; còn lại là các thể khác chiếm 5,9%. Sở dĩ nghiên cứu này gặp tỷ lệ cao trẻ bị ULAKH thể Burkitt là do Yemen là một quốc gia thuộc Châu Phi, nơi có tỷ lệ nhiễm EBV cao.

Phân loại MBH theo WHO 2001

Theo nghiên cứu của chúng tôi, thể MBH hay gặp nhất là thể nguyên bào lympho 39 BN (53,4%), tiếp theo là thể tế bào lớn lan tỏa 15 BN (20,5%) và thể Burkitt 14 BN (19,2%). Ít gặp thể tế bào nhỏ và thể tế bào lớn bất thực sản.

Phù hợp với nghiên cứu của Murphy SB và cs (1989), thể nguyên bào lympho chiếm 28,1%, phù hợp với nghiên cứu của Neth O, Seidemann K và cs (2000): thể nguyên bào lympho chiếm 30%. Theo Wright D và cs (1997) nghiên cứu 293 trường hợp ULAKH trẻ em thì chỉ có duy nhất 1 trường hợp MBH ác tính thấp. Thể nguyên bào lympho chiếm 27,2%; thể tế bào lớn bất thực sản chiếm 15,1%; thể Burkitt chiếm tỷ lệ cao nhất 42,2%. Kavan P (1999) hồi cứu 63 trẻ ULAKH điều trị từ 1991 đến 1995, ULAKH

tế bào lớn chiếm 34,9%; thể nguyên bào lympho chiếm 30,2%; thể Burkitt chiếm 15,9%; còn lại không phân loại được thêm 19%. Theo Shah SH (2000) nghiên cứu 61 trường hợp ULAKH, độ ác tính cao chiếm 87%. Trong đó Burkitt là thể hay gặp nhất chiếm 33%, tiếp theo là thể nguyên bào lympho 28%; thể tế bào lớn lan tỏa 15%; thể lan tỏa hỗn hợp tế bào lớn và nhỏ 13%; thể tế bào nhỏ không khía, không Burkitt chiếm 7%; thể nguyên bào miễn dịch 4%. Yang CP và cs (2000) hồi cứu 200 trẻ điều trị tại 13 bệnh viện từ 1/1992 đến 6/1998, thể nguyên bào lympho chiếm 27,3%; thể tế bào nhỏ không khía chiếm 47,5%; thể tế bào lớn 25,2%. Nakagawa A (2004) phân loại lại MBH theo WHO của 155 BN trẻ em nghi ngờ ULAKH trên lâm sàng. Có 96 BN theo dõi được. Kết quả: U lympho Burkitt 18 BN (18,8%); ULAKH tế bào tiền B 11 BN (11,5%); ULAKH lan tỏa tế bào B lớn 18 BN (18,8%); ULAKH tế bào B không phân loại được thêm 3 BN (3%); ULAKH tiền lympho T 23 BN (24%); ULAKH tế bào lớn bất thực sản tế bào T 20 BN (20,9%); ULAKH tế bào T khác 3 BN (3%). Peh SC (2004) nghiên cứu MBH của 69 trẻ được chẩn đoán ULAKH. Kết quả có các thể MBH hay gặp nhất như Burkitt có 25 trường hợp (36%); thể nguyên bào lympho 23 trường hợp (33,4%); thể bất thực sản tế bào lớn 9 trường hợp (13%); còn lại là các thể khác 12 trường hợp (17,6%). RT Yaqo và cs (2011) nghiên cứu 51

trẻ chẩn đoán u lympho ác tính ở Bắc Iraq. Phân tích MBH theo phân loại của WHO 2001. Kết quả có 26/51 trẻ (51%) chẩn đoán Burkitt lymphoma; 4/51 trẻ (7,8%) chẩn đoán ULAKH lan tỏa tế bào B lớn; 4/51 trẻ (7,8%) chẩn đoán ULAKH nguyên bào lympho: 2 trường hợp ULAKH tế bào B lớn giàu T, 1 trường hợp ULAKH tế bào lớn da và 1 trường hợp ULAKH tế bào lớn bất thực sản CD 30 (+); 13 trường hợp (25,4%) chẩn đoán u lympho Hodgkin [143]. Theo Minipadam MT và cs (2011) nghiên cứu 252 BN tuổi dưới 20 tuổi ở Ấn Độ thì thể nguyên bào lympho T chiếm đa số (32,1%). Các phân nhóm chính khác gồm Burkitt, thể tế bào lớn bất thực sản và lan tỏa tế bào B lớn. Wang J (2012) hồi cứu bệnh án 213 BN trẻ em dưới 12 tuổi điều trị tại bệnh viện Xinhua Thượng Hải từ 1982 đến 2009. Có 176 trẻ chẩn đoán xác định ULAKH. Trong đó ULAKH nguyên bào lympho: 50,6%, thể Burkitt: 28,4% và tế bào lớn bất thực sản: 12,5%, còn lại là các thể khác.

4.3. Kết quả điều trị với phác đồ NHL – BFM 90

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn: Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ ĐUHT đạt 94,5%. Phù hợp với các nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ ĐUHT rất cao.

Bảng 4.5. So sánh tỷ lệ ĐUHT giữa các nghiên cứu

Tác giả	Số BN nghiên cứu	Tỷ lệ ĐUHT (%)
Kavan (1999)	54	92,6

Reiter A (2000)	101	79,2
Sun XF (2004)	20	90
Sun XF (2006)	55	83
Sun XF (2007)	31	83,3
Müller J (2008)	230	84
Sun XF (2009)	18	83,3
Meng JH (2012)	24	83,3
Dokmanovic L(2012)	57	93
Jin L (2012)	112	100
Luận án này (2016)	73	94,5

Độc tính của phác đồ: Hầu hết các nghiên cứu đều chỉ ra phác đồ này có độc tính trên huyết học là chủ yếu. Tỷ lệ hạ bạch cầu, bạch cầu trung tính độ 3,4 cao. Các độc tính trên gan thận, tiêu hóa, da niêm mạc...không nặng và chấp nhận được.

Tái phát

Tỷ lệ tái phát theo nghiên cứu của chúng tôi là 11,6%, cao hơn kết quả nghiên cứu của Alfred Reiter, tương đương hơn nghiên cứu của Burkhardt B (10%), thấp hơn kết quả của Ofrat Beyar Katz (13,5%).

Tử vong

Tỷ lệ tử vong chung của chúng tôi là 34,2%, cao hơn kết quả của Reiter A (7,62%), cao hơn kết quả của Chen Y (7,9%), cao hơn kết quả của Sun XF (13,8%).

Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm

Bảng 4.6. So sánh tỷ lệ sống thêm 5 năm với một số nghiên cứu

Tác giả	Số BN	Tỷ lệ STKB	Tỷ lệ STTB
---------	-------	------------	------------

		5 năm (%)	năm (%)
Kavan P (1999)	54	74	80
Reiter A (2000)	105	90	
Grenzebach J (2001)	105	91,4	
Attarbaschi A (2002)	67	86±4	
Burkhardt B (2005)	2084	85±1	
Burkhardt B (2006)	109	88 ± 3	
Karadeniz C (2007)	31	84,6	
Müller J (2008)	230	75±3	78±3
B Burkhardt (2011)	2537	85±1	90%±1
Dokmanovic L (2012)	57	84,1	93
Jin L (2012)	112	83,5	
Sun XF (2013)	138	85,8	85,8
Ji Sook Kim (2014)	34	67,7±8,0	79,3±7,0
Sun XF (2014)	107	75,5	77,8
Luận án này (2016)	73	65	65,8

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 73 BN trẻ em được chẩn đoán ULAKH giai đoạn III, IV chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng

- Tuổi mắc bệnh trung bình $8,5 \pm 3,9$ tuổi. Nhóm tuổi hay gặp nhất: 9-13 tuổi ở cả hai giới.
- Giới: Trẻ trai nhiều hơn trẻ gái. Tỷ lệ nam/ nữ là 3,9/1.
- Lý do BN đến viện hay gặp nhất là phát hiện u hạch, gặp 78,1%.
- Thời gian khởi bệnh trung bình $2,5 \pm 5,1$ tháng.
- Phân bố tổn thương lâm sàng: Đầu mặt cổ là vị trí hay có tổn thương nhất: 38,4% u đầu mặt cổ và 50,7% hạch đầu mặt cổ. Tiếp theo là u trung thất 35,6% và hạch ổ bụng 32,9%.

- Biểu hiện toàn thân thường rõ rệt: Tỷ lệ thiếu máu, gầy sút, hội chứng B lần lượt chiếm 63,0%; 65,8%; 74,0%.

2. Đặc điểm MBH

Phân loại MBH theo WF 1982, tỷ lệ thể MBH hay gặp nhất là WF9 chiếm 23 BN (31,5%), thể hay gặp thứ hai là WF7 chiếm 21 BN (28,8%). Đa số là trẻ có MBH ác tính trung bình 50,7% và ác tính cao 39,7%.

Phân loại MBH theo WHO 2001, thể MBH hay gặp nhất là thể nguyên bào lympho 39 BN (53,4%), tiếp theo là thể tế bào lớn lan tỏa 15 BN (20,5%) và thể Burkitt 14 BN (19,2%). Ít gặp thể tế bào nhỏ và thể tế bào lớn bất thực sản.

3. Kết quả điều trị giai đoạn III+IV (phác đồ NHL - BFM 90)

3.1. Tỷ lệ ĐUHT

Tỷ lệ ĐUHT rất cao 94,1% (ĐUHT sớm trước 33 ngày pha tấn công: 46,4% và ĐUHT muộn sau 33 ngày pha tấn công: 53,6%).

3.2. Độc tính của phác đồ NHL - BFM 90

Độc tính chủ yếu là trên huyết học với hạ BCTT nặng (74% độ 3+4) ở pha tấn công, củng cố, tái tấn công. Độc tính trên gan thận không đáng kể, chủ yếu ở độ 1, độ 2. Một số tác dụng phụ không mong muốn qua các pha như nôn, tiêu chảy, viêm miệng, nhiễm trùng...chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa.

3.3. Tỷ lệ tái phát

Tỷ lệ tái phát là 11,6%. Thời gian tái phát trung bình 10,7 tháng, trung vị 8,3 tháng.

3.4. Tỷ lệ tử vong, nguyên nhân tử vong

- Tỷ lệ tử vong: 34,2%.
- Nguyên nhân tử vong: Hay gặp nhất: do bệnh tiến triển 16,4%, tiếp theo là do nhiễm trùng 9,6%.

3.5. Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm

Theo dõi trung bình $48,5 \pm 34,5$ tháng, trung vị 51,3 tháng, STKB 5 năm 65%. STTB 5 năm 65,8%.

3.6. Các yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị khi phân tích đơn biến

- Giới, nhóm tuổi, giai đoạn bệnh, thể MBH, nồng độ LDH huyết thanh tăng không phải là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa thống kê ảnh hưởng đến đáp ứng, tái phát, tử vong và STKB, STTB.
- Thời gian vào viện trước điều trị sớm hay muộn nghĩa là điều trị sớm hay muộn, đáp ứng điều trị sớm hay muộn, là những yếu tố ảnh hưởng tái phát, tử vong và STKB, STTB có ý nghĩa thống kê.

KIẾN NGHỊ

ULAKH là bệnh ác tính hay gặp hàng thứ 3 ở trẻ em. Bệnh cần được phát hiện chẩn đoán càng sớm càng tốt. Bệnh chủ yếu có thể MBH ác tính cao. Phân loại MBH theo WF 1982 không phù hợp

với mức độ tiến triển nhanh, triệu chứng lâm sàng nặng của bệnh. Cần áp dụng phân loại MBH theo WHO 2001. Việc điều trị cần phác đồ nhiều thuốc, mạnh, qua nhiều pha sao cho đạt ĐUHT càng sớm càng tốt. Phác đồ NHL - BFM 90 là phác đồ áp dụng rộng rãi trên thế giới do tỷ lệ đáp ứng cao, tỷ lệ STKB, STTB rất cao. Phác đồ có thể áp dụng được ở Việt Nam do đủ thuốc, độc tính chấp nhận và xử lý được ở những trung tâm điều trị ung thư trẻ em chuyên sâu. Tuy nhiên để hạ thấp tỷ lệ tái phát, tử vong và nâng cao tỷ lệ sống theo, thời gian sống thêm của ULAKH trẻ em điều trị phác đồ này cần điều trị càng sớm càng tốt, tăng cường chăm sóc hỗ trợ và cố gắng điều trị đủ thuốc, đủ liệu nhất là trong pha tấn công để đạt được ĐUHT càng sớm càng tốt.

Trong tương lai, cần có nhiều nghiên cứu điều trị chuyên sâu về ULAKH trẻ em theo từng thể MBH, phân nhóm nguy cơ, áp dụng điều trị đích, hóa trị liệu cao kết hợp ghép tế bào gốc tạo máu...

INTRODUCTION OF THE THESIS

Lymphoma (Hodgkin and non Hodgkin) is the the third most common form of cancer among children, following leukemias (27.5%) and brain tumors (17.4%) in that non Hodgkin's lymphoma (NHL) accounts for 4,3% of all children cancers.

Children NHL's epidemiological and clinicopathological characteristics and treatment outcomes are different from that in adult. The majority of the patients had been diagnosed with advanced disease. NHL staging III and IV accouts for approximatedly 60% - 70% depending to different reports. In clinical practice, the disease is divided in the limited stages (stage I+II) and advanced stage (III+IV).

Since the early of 1970s, many new born chemotherapeutic protocols have improved survival rate. 5 years survival rate of children NHL have been improved from 56% in the period 1975-1984 to 72% in the period 1985-1994. In the world 70% - 90% of children with NHL reach 5 years survive by suitable chemotherapy. Pts with advanced stages, the protocols must more aggressive, longer, also achieved survival rate 70% according to different reports. In Viet Nam, there are few researchs about children NHL's

characteristics and treatment results. There is no agreement in protocols between different hospitals. Chosen protocols are still unsuitable for stages of disease. That's why we study this thesis with following objects:

Studying objects:

1, Studying some clinical, histopathological characteristics of children NHL staging III+IV treated in K hospital from 1/6/2005 to 30/10/2014.

2, Evaluate treatment result NHL staging III+IV of these children by NHL - BFM 90 protocol in K hospital.

The new contributions and practical implications of the thesis:

Describe some clinical, histopathological characteristics of children NHL staging III+IV, basing on that the thesis shows some new useful contributions in making a diagnosis.

By studying effects of NHL – BFM 90 protocol, we found that:

- NHL – BFM 90 protocol is effective. Complete response rate after induction phase is 94,1%. Using Kaplan-Meier statistics, 5 years disease free survival rate (DFS) is 65%, 5 years overall survival rate (OS) is 67%. Treatment induced toxicities is mainly neutropenia grade 3+4 in every phases but tolerable and acceptable. Our analysis shows that gender, age, stage, pathological variables,

elevated LDH levels are not statistically significant prognostic factors associated to response, relapse, death and DFS, OS.

Duration of symptoms at time of diagnosis, early/late response are statistically significant prognostic factors associated to, relapse, death and DFS, OS.

- NHL – BFM 90 protocol can be applied in specialized hospitals in Viet Nam. However, there should be better supportive care so that pts can be treated with full dose, on time that help they can reach earlier complete response then having better survival outcome.

Structure of thesis

This thesis is composed of 126 pages (excluding appendices and references): Introduction (2 pages), Chapter 1: Overview (35 pages), Chapter 2: Material and method (15 pages); Chapter 3: Result (35 page); Chapter 4: Discussion (33 pages); Conclusions (2 pages); Recommendations (1 page). There are 43 tables, 24 charts and 3 pictures. References: 159 references (Vietnam and foreign ones). Appendices consists of pts list, studying profile, letter.

CHAPTER 1: OVERVIEW

Overview from Vietnam and foreign references: Describe the clinical and histopathological characteristics of NHL children staging III+IV.

1.1. Clinical characteristics of NHL children staging III+IV.

- Common age: 9 years. Gender: Male more than female.
- System symptoms: B syndrom (Fever – body temperature $> 38^{\circ}\text{C}$, lost weight – more 10% body weight in recent 6 months, sweat at night), anemia, lost weight. Some other symptoms: tiredness, uncomfortables, bone painful or gastrointestinal symptoms.
- Physical symptoms: Clinical characteristics of NHL children differ depending on histopathological type, dissemination and primary location. Children NHL often have aggressive clinical behaviour. Enlarged periphary lympho nodes, abdominal nodes, mediastinal lympho nodes. Waldeyer ring (tonsils, tongue, nasopharageal palate), sinus, upper jar, ocular, salivary gland, thyroid gland and head skin. Abdomen is the most commont location, hip bone, caecum and appendix. Central nervous system lesions are often due to involvement during aggressive duration. Other location often have high grade histopathological type: Testicular, bone, kidney, prostate gland, bladder, ovaries, ocular, heart, breasts, salivary gland, thyroid gland, skin...Some children are brought to the hospital in the emergency such as air way obstruction, periphery heart effusion, pleural effusion following dyspnea, vena cava–and–airway compression, tumor lysis syndrome following by kidney failure, electrolyte disorder, interstinal obstruction ...

- Stage: The majority of the patients had been diagnosed with advanced disease. Staging according to St Jude Murphy staging in children NHL.

1.2. Histopathology

Applying WHO 2001 classification, The majority of the patients had been diagnosed with aggressive grades. Four NHL subtypes comprise 90% of the NHL cases in children namedly lymphoblastic lymphoma, Burkitt, diffuse large cell, anaplastic lymphoma.

1.3. Treatment

Chemotherapy is the main therapeutic method in children NHL. Thanks to advances of chemotherapy, surgery and radiation are no longer applied much in children NHL. There are many protocols that applied to each risk groups, individual histopathological subtypes and individual patients.

Supportive care is very important: blood production transfusion, repair electrolyte disorders, prophylactic and deal with tumor lysis syndrome, neutropenia complications, infectious complications, metabolic disorders, nutritious problems, psychological alternation, follow up and finding, treat late side effects.

The role of clony antibody, immuno therapy need be demonstrated more in children NHL.

With relapse NHL: chemotherapy and stem cell transplantation, bone marrow transplantation.

CHAPTER 2: MATERIAL AND METHOD

2.1. Material: 73 pts with NHL staging III+IV were eligible for trial NHL-BFM 90 in K hospital from 1/6/2005 to 30/10/2014. Diagnosed criteria are histopathological findings, immunocytohistopathological stains that help classify according to the criteria of the Working Formulation 1982, WHO 2001. The St. Jude staging system was used.

2.2. Method

2.2.1. Design of study: Uncontrolled one cohort clinical trial, long follow up.

2.2.2. Sample size determination: Formulation of uncontrolled one cohort clinical trial (SK Lwanga and S Lemeshow: Sample size determination in Health studies, a practical manual. WHO, Geneva, 1991)

Formulation:

$$n = Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

The level of significance used for the statistical tests was 5%,
 $= 0.05$.

$Z_{1-\alpha/2}$: Z when chosen if $\alpha=0,05$ so $Z_{1-\alpha/2}=1.96$.

p: Medium 5 years survival rate of children NHL staging III+IV, approximatedly 70%.

d: absolute error, estimate 0.11

Minimum sample size:

$$n = 1.96 \times \frac{0.7 \times (1 - 0.7)}{0.11^2} = 67$$

Minimum sample size $n=67$. Exactly $n= 73$ pts.

2.2.3. Variables of study

2.2.3.1. Clinical and histopathological characteristics

- Age, gender, duration of onset time, reason of admittion, location of lesion, systemic symptoms.

- Histopathological characteristics according to Working Formulation 1982, to WHO 2001.

2.2.3.2. Treatment result by NHL – BFM 90 protocol

- Early – late response rate.

- Side effects rate.

- 5 years disease free survival rate (DFS), Overall survival rate (OS).
- Relapse rate, median time of relapse.
- Death rate, reason of death.
- Univariable, multivariable analysis to find prognostic factors.

2.3. Data analysis

- Data were input on a database created with Epi-Info, version 6, and statistical calculations were carried out using specialized software: SAS (Statistical Analysis System), version 8, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), version 16 and Stata 9.2.
- Using χ^2 , test – student, log rank to evaluate differences between the groups.
- P - values of less than 0.05 were considered significant.
- Presenting features at diagnosis were analyzed using the Chi-square test. The principal end point was Disease-free survival (DFS), measured from the start of therapy to the date of first treatment failure (relapse, death, or second malignancy) or to the last date of follow-up. Failure to enter remission was considered an event at time zero. Distribution of DFS was estimated by the method of Kaplan and Meier and compared by using the log-rank test, stratified by treatment era where appropriate. Multivariable

Cox proportional hazards regression models were used to assess whether DFS was associated with age at diagnosis, sex, Murphy stage, or serum LDH activity, histopathological subtypes, early – late treatment, response, early – late response, relapse...

- Study results are displayed in figures, charts, percentage (%), medium \pm standard deviation.

CHARTER 3: RESULTS OF STUDY

3.1. Clinical characteristics

- Common age: 9 – 13 years. Medium age: 8.5 ± 3.9 years.
- Gender: Male more than female. Male/female: 3.9/1.
- Common reason of admission: palpable lympho node and tumor 57 pts (78.1%), followed by dyspnea 11 pts (15.1%).
- Time of onset: Medium 2.5 ± 5.1 months.
- Clinical lesion: Commonest head and neck lympho nodes 37 pts (50.7%), followed by abdominal lympho node 24 pts (32.9%); mediastinal lympho node 18 pts (24.7%). Extranodular lesion: head and neck tumor accouts for the highest rate 28 pts (38.4%), second commonest is mediastinal tumor 26 pts (35.6%), third commonest is abdominal tumor 20 pts (27.4%). Rare bone lesion.
- Systemic symptoms: Anemia, weight losing, B syndrome rate are 63.0%; 65.8%; 74.0% respectively. Tumor lysis syndrome at diagnosis: 5 pts (6.8%).

3.2. Histopathological characteristics

Being classified according to the criteria of the Working Formulation 1982, the most common subtype is WF9: 23 pts (31.5%), followed by WF7: 21 pts (28.8%). Most of the pts have moderate grade 50.7% and high grade 39.7%.

Being classified according to the criteria of WHO 2001, the most common subtype is lymphoblastic lymphoma 39 pts (53.4%), followed by diffuse large cell 15 pts (20.5%) and Burkitt's lympho 14 pts (19.2%). Small cell and anaplastic lymphoma are rare.

3.3. Treatment result

Complete response

Stable 3.1. Response rate after induction phase

Response		CR	PR	Aggressive	Death
Stage					
Stage III	No of pts	26	0	1	1
	Rate (%)	92.8	0	3,6	3.6
Stage IV	No of pts	43	0	2	0
	Rate (%)	62.3	0	4,4	0
Total	No of pts	69	0	3	1
	Rate (%)	94.5	0	4,1	1.4

P= 0.37

Assesment: Most of the pts achieved CR after induction phase 69 pts (94.5%), 3 pts failed response and continued aggressive (4.1%); 1 pts died after 7 days of induction (1.4%). Difference in response rate, aggression between stage III and IV is not statistically significant ($p=0.37$).

Early – late complete response (before - after 33 days of induction)

Stable 3.2. Early – late complete response

CR \ Stage	Stage III		Stage IV		Total		p
	No of pts	Rate (%)	No of pts	Rate (%)	No of pts	Rate (%)	
Early CR	14	53.8	18	41.9	32	46.4	0,33
Late CR	12	46.2	25	58.1	37	53.6	
Total	26	100.0	43	100.0	69	100.0	

Assesment: Of CR pts, there are 32 pts achieved early before CR 33 days (46.4%) and 37 pts achieved late CR after 33 days of induction phase (53.6%). Difference in early- late response rate between stage III and IV is not statistically significant ($p=0.33$).

*Toxicities of NHL – BFM 90 protocol***Stable 3.3. Hematological toxicities NHL - BFM 90**

Phase Toxicities		Induction	Consolidation	Reinduction	Maiternance
		(73 pts) (Rate %)	(66 pts) (Rate %)	(58 pts) (Rate %)	(50 pts) (Rate %)
WB C	Gd 0	13 (17.8)	14 (21.2)	11 (19.0)	35 (70.0)
	Gd 1	28 (38.4)	32 (48.5)	29 (50.0)	13 (26.0)
	Gd 2	15 (20.5)	14 (21.2)	3 (5.1)	2 (4.0)
	Gd 3	15 (20.5)	5 (7.6)	11 (19.0)	0
	Gd 4	2 (2.8)	1 (1.5)	4 (6.9)	0
Ne utro phil	Gd 0	0 (0.0)	2 (3.0)	0	40 (80.0)
	Gd 1	0 (0.0)	4 (6.1)	2 (3.4)	5 (10.0)
	Gd 2	19 (26.0)	12 (18.2)	13 (22.4)	5 (10.0)
	Gd 3	32 (42.5)	27 (40.9)	9 (15.5)	0
	Gd 4	23 (31.5)	21 (31.8)	34 (58.6)	0
Hb	Gd 0	20 (27.4)	28 (42.4)	21 (36.2)	40 (80.0)
	Gd 1	24 (32.9)	24 (36.4)	20 (34.5)	9 (18.0)
	Gd 2	27 (37.0)	13 (19.7)	14 (24.1)	1 (2.0)
	Gd 3	2 (2.7)	1 (1.5)	3 (5.2)	0
	Gd 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0
Plat	Gd 0	24 (32.9)	41 (62.1)	30 (51,7)	48 (96.0)

elet	Gd 1	18 (24.7)	13 (19.7)	10 (17.3)	2 (4.0)
	Gd 2	15 (20.5)	8 (12.1)	10 (17.3)	0
	Gd 3	13 (17.8)	3 (4.5)	6 (10.3)	0
	Gd 4	3 (4.1)	1 (1.5)	2 (3.4)	0

Assesment: In the induction phase, hematological toxicities độc tính huyết học đáng lưu ý là hạ 32 pts with neutropenia grade 3 (42.5%), 23 pts with neutropenia grade (31.5%). Leukopenia, lower hemoglobin and decreasing platelet is mild and moderate.

In the consolidation phase, main toxicities are neutropenia grade 3 in 27 pts (40.9%) and grade 4 in 21 pts (31.8%). Leukopenia, lower hemoglobin and decreasing platelet is mild and moderate.

In the reinduction phase, neutropenia grade 3 happens in 09 pts BN (15.5%), main toxicity is neutropenia grade 4 that happens in 34 pts (58.6%). Leukopenia, lower hemoglobin and decreasing platelet is mild and moderate.

In the maintenrance phase hematological toxicities is minimum.

Figure 3.4. Rate of toxicities in liver, kidney function

Phase		Inductio n (73 pts) (Rate %)	Consolidati on (66 pts) (Rate %)	Reinducti on (58 pts) (Rate %)	Mainternan ce (50 pts) (Rate %)
SGOT	Gd 0	64 (87.7)	42 (63.6)	40 (69.0)	39 (78.0)

	Gd 1	6 (8.2)	16 (24.2)	14 (24.1)	7 (14.0)
	Gd 2	2 (2.7)	8 (12.1)	4 (6.9)	4 (8.0)
	Gd 3	0	0	0	0
	Gd 4	1 (1.4)	0	0	0
SGPT	Gd 0	64 (87.7)	41 (62.1)	40 (69.0)	38 (76.0)
	Gd 1	6 (8.2)	18 (27.3)	14 (24.1)	8 (16.0)
	Gd 2	2 (2.7)	7 (10.6)	4 (6.9)	4 (8.0)
	Gd 3	0	0	0	0
	Gd 4	1 (1.4)	0	0	0
Ure	Gd 0	69 (94.5)	53 (80.3)	50 (86.2)	47 (94.0)
	Gd 1	4 (5.5)	9 (13.6)	6 (10.3)	3 (4.1)
	Gd 2	0	4 (6.1)	2 (3.5)	0
	Gd 3	0	0	0	0
	Gd 4	0	0	0	0
Creatinin	Gd 0	70 (95.9)	54 (81.8)	54 (93.1)	49 (98.0)
	Gd 1	3 (4.1)	11 (16.7)	4 (6.9)	1 (2.0)
	Gd 2	0	1 (1.5)	0	0
	Gd 3	0	0	0	0
	Gd 4	0	0	0	0

Assesment: The is no severe toxicities in liver, kidney function. There is only toxicities in liver, kidney grade 1,2 with a low rate.

Stable 3.5. Rate of other toxicities

Toxicities		Phase	Induction (73 pts) (Rate %)	Consolidat ion (66 pts) (Rate %)	Reinductio n (58 pts) (Rate %)	Mainternanc e (50 pts) (Rate %)
Vomi ting	Gd 0	11 (15.1)	42 (63.6)	26 (45.6)	50(100.0)	
	Gd 1	32(42.5)	19 (28.8)	24 (42.1)	0	
	Gd 2	32 (42.5)	4 (6.1)	6 (10.5)	0	
	Gd 3	0	1 (1.5)	1 (1.8)	0	
	Gd 4	0	0	0	0	
Stom atitis	Gd 0	43 (58.9)	13 (19.7)	24 (41.4)	43 (86.0)	
	Gd 1	27 (37.0)	7 (10.6)	14 (24.1)	6 (12.0)	
	Gd 2	2 (2.7)	42 (63.6)	14 (24.1)	1 (2.0)	
	Gd 3	1 (1.4)	4 (6.1)	5 (8.6)	0	
	Gd 4	0	0	1 (1.8)	0	
Diarr hoea	Gd 0	68 (93.2)	54 (81.8)	44 (75.9)	49 (98.0)	
	Gd 1	4 (5.5)	6 (9.1)	9 (15.5)	1 (2.0)	
	Gd 2	1 (1.4)	5 (7.6)	4 (6.9)	0	
	Gd 3	0	1 (1.5)	0	0	

	Gd 4	0	0	1 (1.7)	0
Hemorrhage	Gd 0	71 (97.3)	64 (97.0)	56 (96.6)	50(100.0)
	Gd 1	1 (1.4)	0	1 (1.7)	0
	Gd 2	0	1 (1.5)	0	0
	Gd 3	0	0	1 (1.7)	0
	Gd 4	1 (1.4)	1 (1.5)	0	0
Infection	Gd 0	57 (78.1)	47 (71.2)	37 (63.8)	50(100.0)
	Gd 1	10 (13.7)	7 (10.6)	12 (20.7)	0
	Gd 2	5 (6.8)	8 (12.1)	5 (8.6)	0
	Gd 3	1 (1.4)	1 (1.5)	4 (6.9)	0
	Gd 4	0	3 (4.5)	0	0

Assesment: Some side effects are almost mild and moderate. Grade 3,4 toxicities are in low rate. Stomatitis grade 1+2 in the reinduction (48.2%) that is induced to high dose methotrexate is important

There are 7 pts (9.6%) having tumor lysis syndrome in the induction phase. L'asparaginase induced panceatitis in the induction phase happens in 6 pts (8.2%), 3 pts in the reinduction (5.2%).

Repalse

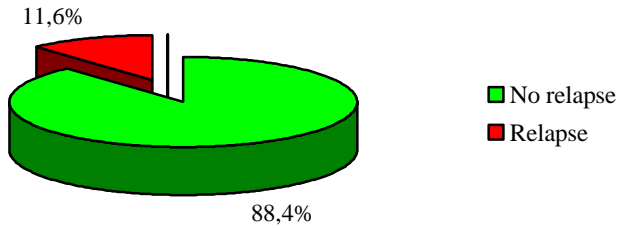


Figure 3.5. Rate of relapse

Assesment: In 69 pts reached CR afer the induction phase, there are 8 pts relapsed, that accouts for 11.6%.

Death

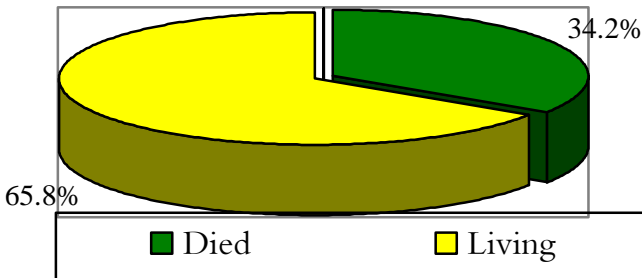


Figure 3.6. Rate of death

Assesmentt: Rate of death in 73 pts is 25/73 (34.2%).

Death according to early – late CR

Stable 3.6. Death according to early – late CR

Variables	Living	Dead

Response	No of pts	Rate (%)	No of pts	Rate (%)
Early CR (32)	31	96.9	1	3.1
Late CR (37)	17	45.9	20	54.1
No response	0	0	4	100

P= 0.001

Assesment: In 69 pts who reached CR:

- In pts with early CR: rate of death 3.1%.
- In pts with late CR: rate of death 54.1%.
- In pts with no response: rate of death 100%.
- Difference is statistically significant p=0.001.

5 years DFS, OS

DFS

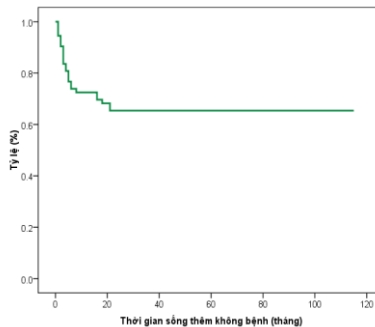
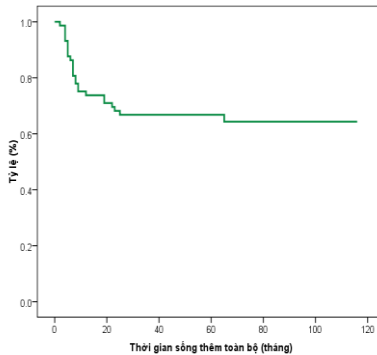


Figure 3.1. Rate and length of DFS

Assesment: Medium DFS leght is 44.5 ± 35.2 months, median: 45.1 months, minimum 01 month, maximum 114.2 months. Rate of 5 years DFS reaches 65%.

OS



Biểu đồ 3.2. Rate and length of OS

Assesment: Medium OS is 48.5 ± 34.5 months, median: 52.3 months, minimum 1 month, maximum 115.9 months. Rate of 5 years OS reaced 65,8%.

5 years DFS, OS according to early – late response

DFS according to early – late response

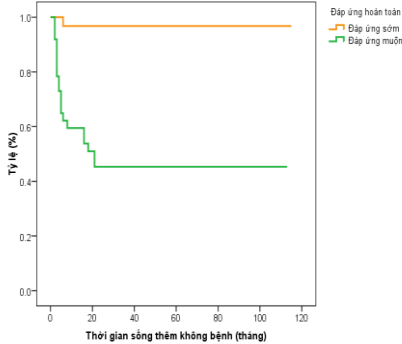


Figure 3.3. DFS according to early – late response

Assesment:

- In pts with early CR: medium DFS: 110.7 ± 3.4 months, years DFS rate according to Kaplan-Meier statistics: 97%.
- In pts with late CR, medium DFS: 54.9 ± 8.8 months, years DFS rate according to Kaplan-Meier statistics: 45%.
- Log Rank = 20.912; $p=0.000$.
- Difference is statistically significant $p < 0.05$.

OS according to early – late response

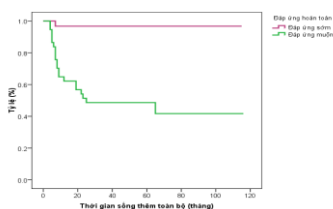


Figure 3.4. OS according to early – late response

Assesment:

- In pts with early CR, medium OS: 110.9 ± 3.4 months, 5 years OS rate according to Kaplan-Meier statistics: 97%.
- In pts with late CR, medium OS: 58.0 ± 8.8 months, 5 years OS rate according to Kaplan-Meier statistics: 49%.
- Log Rank = 20.350; p=0.000.
- Difference is statistically significant $p < 0.05$.

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. Clinical characteristics

Our study is similar to almost other studies that show the common age is approximately 9 years. Male is more than female. Clinical characteristics is the same. The pts are often admitted in advanced stage with many disseminated lesions such as head and neck tumor, mediastinal tumor, abdominal tumor and lympho nodes, bone marrow involvment...Systemic symptoms are also similar to that in many other studies that show anemia, lost weight, B syndrome with high rate.

4.2. Histopathological characteristics

Histopathological classification according to WF 1982

Our study is similar to almost other studies that show histopathological grade is often highly malignant. The common

subphenotype is WF9, WF7, Burkitt. Al-Samawi AS et al (2009) in 801 eligible Yemen pts, histopathological classification according to WF 1982 show that most of pts have Burkitt's lymphoma (64.8%); followed by diffuse large B cell (23%); lymphoblastic lymphoma 6.3%; remain other subtype 5.9%. The reason why this study have high rate of Burkitt's lymphoma is that Yemen is a country belonging to Africa where the rate of EBV is very high.

Histopathological classification according to WHO 2001

In our study, the commonest subtype is lymphoblastic 39 pts (53.4%), followed by large B cell 15 pts (20.5%) and Burkitt 14 pts (19.2%). Small cell and anaplastic lymphoma are rare.

Our study is similar to Murphy SB et al (1989), lymphoblastic lymphoma accounts for 28.1%; similar to Neth O, Seidemann K et al (2000): lymphoblastic lymphoma accounts for 30%. In the study of Wright D et al (1997), in 293 eligible pts, there is only one pt having low grade (indolent) histopathology. Lymphoblastic lymphoma accounts for 27.2%; Large cell anaplastic lymphoma accounts for 15.1%; Burkitt's lymphoma accounts for the highest rate 42.2%. Kavan P (1999) retrospectively reviewed 63 pts treated from 1991 to 1995, diffuse large B cell accounts for 34.9%; lymphoblastic lymphoma accounts for 30.2%; Burkitt accounts for

15.9%; unclassified lymphoma 19%. Shah SH (2000) studied 61 pts with high grade lymphoma accounts for 87%. The most common subtype is Burkitt that accounts for 33%, followed by lymphoblastic lymphoma 28%; diffuse large B cell accounts for 15%; diffuse large and small 13%; non cleaved small cell, non Burkitt accounts for 7%; immunoblastic lymphoma 4%. Yang CP et al (2000) retrospectively reviewed 200 pts treated in 13 hospitals from 1/1992 to 6/1998, lymphoblastic lymphoma accounts for 27.3%; non cleaved small cell accounts for 47.5%; large cell 25.2%. Nakagawa A (2004) classified 155 pts histopathologically according to WHO 2001. There are follow up 96 pts. Result: Burkitt's lymphoma 18 pts (18.8%); pre B lymphoma 11 pts (11.5%); diffuse large B cell 18 pts (18.8%); B cell unclassified lymphoma 3 pts (3%); pre T lymphoma 23 pts (24%); T cell large cell anaplastic lymphoma 20 pts (20.9%); other T cell lymphoma 3 pts (3%). Peh SC (2004) reviewed histopathology of 69 pts. The result showed that the most common subtype is Burkitt 25 pts (36%); lymphoblastic lymphoma 23 pts (33.4%); large cell anaplastic lymphoma 9 pts (13%); remain other subtype 12 pts (17.6%). RT Yaqo et al (2011) have research including 51 pts with diagnosis as malignant lymphoma in North Iraq. Histopathological classification according to WHO 2001. Result: 26/51 pts (51%) have Burkitt's lymphoma; 4/51 pts (7.8%)

have diffuse large B cell; 4/51 pts (7.8%) have lymphoblastic lymphoma: 2 pts have T rich B lymphoma, 1 pt with skin large cell lymphoma and 1 pt with large cell anaplastic lymphoma CD 30 (+); 13 pts trường hợp (25.4%) with Hodgkin's lymphoma. As in Minipadam MT et al's research (2011) including 252 pts aging under 20 years in India, the highest subtype is T cell lymphoblastic lymphoma (32.1%). The other main subtypes are Burkitt, cell large cell anaplastic and diffuse large B cell lymphoma. Wang J (2012) retrospectively reviewed 213 pts aging under 12 years in Xinhua Shanghai hospital from 1982 to 2009. There are 176 children being diagnosed as NHL. In those, lymphoblastic lymphoma accounts for: 50.6%, Burkitt: 28.4% and large cell anaplastic lymphoma: 12.5%, the remain is other.

4.3. Treatment result by NHL – BFM 90 protocol

CR rate: Our study shows that CR rate reached 94.5%. This result is similar to many other researchs that showed very high CR.

Stable 4.5. Comparison CR rate between other researchs

Researchers	No of pts	CR rate (%)
Kavan (1999)	54	92.6
Reiter A (2000)	101	79.2
Sun XF (2004)	20	90
Sun XF (2006)	55	83
Sun XF (2007)	31	83.3
Müller J (2008)	230	84
Sun XF (2009)	18	83.3

Meng JH (2012)	24	83.3
Dokmanovic L(2012)	57	93
Jin L (2012)	112	100
This thesis (2016)	73	94.5

Protocol induced toxicities: Almost researchs showed that hematological toxicities are main. Leukopenia, neutropenia grade 3,4 are high. Toxicities in liver, kidney function, in gastrointestinal tract, skinn, mucosa...are unsevere and acceptable.

Tỷ lệ STKB, STTB 5 năm

Stable 4.6. Comparision 5 years survival rate between other researchs

Authors	No of pts	5 years DFS rate (%)	5 years OS rate (%)
Kavan P (1999)	54	74	80
Reiter A (2000)	105	90	
Grenzebach J (2001)	105	91.4	
Attarbaschi A (2002)	67	86±4	
Burkhardt B (2005)	2084	85±1	
Burkhardt B (2006)	109	88 ± 3	
Karadeniz C (2007)	31	84,6	
Müller J (2008)	230	75±3	78±3
B Burkhardt (2011)	2537	85±1	90%±1
Dokmanovic L (2012)	57	84.1	93
Jin L (2012)	112	83.5	
Sun XF (2013)	138	85.8	85.8
Ji Sook Kim (2014)	34	67.7±8.0	79.3±7,0
Sun XF (2014)	107	75.5	77.8
This thesis (2016)	73	65	65,8

Relapse

Relapse rate in our study is 11.6%, our result is higher than in Alfred Reiter et al's report, similar to Burkhardt B et al's report (10%), lower than in Ofrat Beyar Katz et al's report (13.5%).

Death

Mortality percent in our study is 34.2%, higher than in Reiter A et al's study (7.62%), higher than in Chen Y (7.9%), higher than Sun XF (13.8%).

CONCLUSION

By studying 73 pts with confirmed diagnosis as NHL stage III, IV, we have some conclusions as following:

1. Clinical characteristics

- Medium age 8.5 ± 3.9 years. The Commonest group of age: 9-13 years in both gender.
- Gender: Male is more than female. Male to female ratio: 3.9/1.
- The reason of admission is palpable tumor or lympho nodes 78.1%.
- Medium length of onset time: 2.5 ± 5.1 months.
- Clinical lesions: Commonest head and neck: 38.4% having tumor and 50.7% having lympho nodes in head and neck. Followed by mediastinal tumor 35.6% and abdominal lympho nodes 32.9%.
- Systemic symptoms: Anemia, lost weight, B syndrom is 63.0%; 65.8%; 74.0%.

2. Histopathological characteristics

Histopathological classification according to WF 1982, the commonest subtype is WF9: 23 pts (31.5%), followed by WF7: 21 pts (28.8%). Almost pts have moderate 50.7% and high grade 39.7%.

Histopathological classification according to WHO 2001, the most common is lymphoblastic lymphoma 39 pts (53.4%), followed by diffuse large B cell 15 pts (20.5%) and Burkitt's lymphoma 14 pts (19.2%). Small and large cell anaplastic lymphoma.

3. Treatment result (NHL - BFM 90 protocol)

3.1. Complete response

CR rate is very high: 94.1% (Early CR before 33 days of induction: 46.4% and late CR after 33 days of induction: 53.6%).

3.2. NHL - BFM 90 protocol induced toxicities

Hematological toxicities: The main toxicities is severe neutropenia (74% grade 3+4) in induction, consolidation, reinduction. Toxicities in liver, kidney are mild, essential grade is 1 and 2. Other side effects such as vomiting, stomatiti, diarrhea, infection...are mild an moderate.

3.3. Rate of relapse

Rate of relapse is 11.6%. Medium time of relapse 10.7 months, median 8.3 months.

3.4. Rate and reason of death

- Rate of death: 34.2%.
- Reason of death: The commonest reason of death is disease aggression 16.4%, followed by infection 9.6%.

3.5. 5 years DFS, OS

Medium follow up time 48.5 ± 34.5 months, median 51.3 months, 5 years DFS 65%, 5 years OS 65,8%.

3.6. Prognosis factors when being univariable analysed

- Gender, age group, stage, histopathological type, elevated serum LDH level are not statistically significant prognosis factors impacting to response, relapse, death, DFS, OS.
- Early – late time of admission, early – late starting of treatment, early – late response are statistically significant prognosis factors impacting to relapse, death, DFS, OS.

RECOMMENDATION

NHL is the the third most common form of cancer among children. The disease need be diagnosed as early as possible. Histopathological grade is almost high. Histopathological classification according to WF 1982 is unsuitable to aggressive level, severe clinical behaviour. Histopathological classification according to WHO 2001 should be applied for children NHL because it is suitable. Chemotherapeutic protocols need have

multidrugs, multiphase so that help the patients reach complete response as early as possible. NHL - BFM 90 protocol is widely applied in the World because its response rate is very high, its DFS, OS are quite high. This protocol can be applied in Viet Nam because its drugs are available, its toxicities are acceptable in specialized Children Oncology Centre. However, in order to reduce relapse rate, death rate and increasing survival rate, survival time of children NHL treated by this protocol, supportive care and enough medicine, in time especially in induction phase so that the patient can reach CR as early as good.

In the future, it should have more specialised studies, trials on children NHL according to individual histopathological type, risk group, applying target treatment, high dose chemotherapeutic treatment and stem cell transplantation, bone marrow transplantation...